



TEMA 5 -2018:

Factores Genéticos y Epigenéticos en la Patogénesis de la Dermatitis Atópica

Recibido: 18/02/2018

Aceptado: 20/05/2018

¹ Grettchen Flores Sandi

¹ Médico Especialista en Medicina Legal. Magister Scientiae en Administración de Centros y Servicios de Salud. Máster en Valoración Médica de Incapacidades y Daño Corporal. Departamento Clínico de Medicina Legal, Escuela de Medicina Legal, Universidad de Costa Rica.
Correo Electrónico: grettchenflores@gmail.com

Resumen

Introducción: La Dermatitis Atópica es la enfermedad cutánea de mayor prevalencia a nivel mundial, pertenece al grupo de trastornos con características comunes de sensibilización alérgica, anomalías de barrera epitelial y respuestas inmunitarias de tipo 2. **Objetivo General:** Investigar los principales factores genéticos y epigenéticos en la patogénesis de esta enfermedad. **Resultados:** Las diferentes investigaciones han permitido demostrar que la dermatitis atópica es una enfermedad con alta heredabilidad y fenotipos clínicos heterogéneos, lo que se justifica precisamente por mecanismos genéticos asociados a la reciprocidad de efectos inmunológicos y epidérmicos, influenciados por factores epigenéticos. El factor de riesgo genético conocido más fuerte es la presencia de mutaciones nulas en FLG, sin embargo, las mutaciones de este gen no son necesarias ni suficientes. **Discusión:** La terapia génica para el tratamiento de la dermatitis atópica, si bien ha sido postulada, debe considerarse con reserva, pues los anticuerpos monoclonales no constituyen con el grado de conocimiento actual una solución definitiva, dados todos los mecanismos implicados y las diferentes expresiones de la enfermedad. En este contexto los conceptos de bioética y asesoría genética adquieren relevancia.

Conclusiones: Si bien desde el punto de vista de las ciencias forenses, la descripción de alteraciones genéticas específicas en una persona o grupo de personas puede permitir su identificación genética o filiación biológica a un grupo; además para el médico forense el posible desarrollo de terapéutica específica que puede variar el pronóstico de patologías crónicas discapacitantes podría asociarse a los conceptos de “agotamiento del recurso terapéutico” y “judicialización de la medicina”.

Palabras clave

Dermatitis Atópica; Genética; Epigenética; Medicina Legal

Abstract

Introduction: Atopic dermatitis is the most prevalent cutaneous disease worldwide, it belongs to the group of disorders with common characteristics of allergenic sensitization, epithelial barrier anomalies and type 2 immune responses. **Objective:** To investigate the main genetic and epigenetic factors in the pathogenesis of this disease. **Results:** Different investigations have shown that atopic dermatitis is a disease with high heritability and heterogeneous clinical phenotypes, which is precisely justified by genetic mechanisms associated with the reciprocity of immunological and epidermal effects, influenced

by epigenetic factors. The strongest known genetic risk factor is the presence of null mutations in FLG, however, mutations of this gene are neither necessary nor sufficient. **Discussion:** Gene therapy for the treatment of atopic dermatitis, although it has been postulated, should be considered with caution, because the monoclonal antibodies do not constitute with the current degree of knowledge a definitive solution, given all the mechanisms involved and the different expressions of the illness. In this context, the concepts of bioethics and genetic counseling acquire relevance. **Conclusions:** Although from the point of view of the forensic sciences, the description of specific genetic alterations in a person or group of people can allow their genetic identification or biological filiation to a group; also for the forensic doctor the possible development of specific therapy that can vary the prognosis of disabling chronic pathologies could be associated to the concepts of “exhaustion of the therapeutic resource” and “judicialization of medicine”.

Key words

Atopic Dermatitis; Genetics; Epigenetic; Forensic Medicine

INTRODUCCIÓN

La Dermatitis Atópica es una patología inflamatoria crónica de la piel y la enfermedad cutánea de mayor prevalencia a nivel mundial, pertenece al grupo de trastornos con características comunes de sensibilización alérgica, anomalías de barrera epitelial y respuestas inmunitarias de tipo 2. Además, en la actualidad se reconoce que, en la determinación de la expresión de la enfermedad, existe una compleja interacción entre los genes de susceptibilidad, factores inmunológicos y factores ambientales críticos¹⁻⁷.

JUSTIFICACIÓN

La importancia de la investigación sobre la patogénesis de las enfermedades cutáneas, radica en que la barrera epidérmica es una estructura compleja y dinámica que detecta y responde a las tensiones externas para mantener la homeostasis de la piel y el cuerpo; las agresiones externas provocan su interrupción inmediatamente seguida de reparación con proliferación/diferenciación de queratinocitos, extrusión de lípidos extracelulares y liberación de

citoquinas, que puede influir tanto en la reparación de la barrera como en el tipo de respuesta inmune local y sistémica a las tensiones exógenas^{5,7,8}. De tal forma que la barrera cutánea alterada facilita una mayor exposición a alérgenos, mayor pérdida de agua transepidérmica y un entorno celular que promueve la inflamación. En la dermatitis atópica, la investigación ha pasado de centrarse principalmente de anomalías generalizadas del sistema inmune en la actividad Th1 / Th2 a anomalías inmunitarias y de barrera de la piel más específicas que contribuyen al fenotipo general, lo que ha generado un debate sobre el concepto de que la inmunidad desencadena la ruptura de barrera frente a anomalías de barrera que desencadenan una alteración inmunológica, ya que algunas personas inicialmente experimentan anomalías inmunológicas con mayor intensidad que los defectos de barrera y viceversa^{7,9}. Asimismo, la respuesta inflamatoria, ya sea un componente primario o secundario del proceso de la enfermedad, contribuye a la barrera epidérmica disfuncional a través de la inhibición de la diferenciación de la epidermis^{9,10}. Es en este contexto que el estudio de las variantes genéticas y la alteración epigenética pueden ser claves para el establecimiento de la taxonomía molecular de la enfermedad y además la identificación de posibles genes que se relacionen tanto con la barrera cutánea deteriorada como con las vías alteradas del sistema inmunitario, puede tener un impacto significativo en la comprensión de la enfermedad y el manejo específico de ella.

OBJETIVOS

1- Objetivo General

Investigar los principales factores genéticos y epigenéticos en la patogénesis de la dermatitis atópica.

2- Objetivos Específicos

- Comprender el mecanismo molecular fisiopatológico asociado a la dermatitis atópica.
- Identificar los posibles factores genéticos y epigenéticos relacionados con el deterioro de la barrera cutánea y alteración del sistema inmunitario en los casos de dermatitis atópica.
- Establecer la aplicación de estos conceptos en el área de la medicina legal.

METODOLOGÍA

Considerando el número importante de investigaciones en esta área en los últimos años, se decidió realizar una revisión sobre el tema en la literatura en inglés, de no más de 2 años de publicación, utilizando como palabras clave: *“atopic dermatitis”, “skin barrier”, “mutation”, “genetics and epigenetics”, “genetic polymorphism”, “molecular genetic”*. La base de datos utilizada fue PubMed, se incluyeron solamente estudios que después de la lectura de los títulos y cuando estuvieran disponibles de los resúmenes, fueran relevantes para los objetivos de la investigación.

RESULTADOS

Estructura y Función de la barrera epidérmica en la Dermatitis Atópica

Como se ha mencionado, en esta enfermedad se da una alteración de la barrera cutánea y desregulación de las respuestas inmunes innatas/adaptativas, que se afectan recíprocamente entre sí ². Se describen como las dos principales estructuras de la barrera epidérmica el estrato córneo y sus componentes estructurales principales y las proteínas de unión estrecha, que median la adhesión de los queratinocitos en el estrato granuloso y se cree que contribuyen a la barrera de difusión paracelular. La función del estrato córneo depende fundamentalmente de la diferenciación adecuada de los queratinocitos, la actividad coordinada de los componentes ácido, lipídico y enzimático, y la descamación equilibrada de los corneocitos. Varias anomalías del estrato córneo son características bien establecidas asociadas con la dermatitis atópica, como disminución de la hidratación y aumento de la pérdida de agua, composición lipídica alterada con contenido reducido de ceramida y longitud de cadena, disminución de algunas clases de ceramida, organización laminar aberrante, pH elevado de la piel, actividad aberrante de serina proteasas, y diversidad de microbioma de la piel reducida con una mayor abundancia de *S aureus* a pesar de la inducción de péptidos antimicrobianos ^{7,9,11}. Por su parte, las proteasas y enterotoxinas derivadas de *S aureus* contribuyen a la disrupción e inflamación de la barrera. Las células de Langerhans y células epidérmicas dendríticas inflamatorias que llevan IgE específica unida al receptor de alta afinidad por IgE (FcεRI) y las células dendríticas dérmicas absorben alérgenos y antígenos que se encuentran en la epidermis deficiente (la penetración

de alérgenos e irritantes puede conducir a un ciclo de eccema atópico agudo y recidivante). Las células T de memoria se activan desde grupos locales de piel y en ganglios linfáticos regionales. Las respuestas Th2 y Th22 se amplifican y se inducen las respuestas iniciales Th1 y Th17. Sus mediadores proinflamatorios deterioran aún más la diferenciación e integridad epidérmica y activan los queratinocitos para liberar mediadores proinflamatorios y pruritogénicos. Las lesiones crónicas se caracterizan por una mayor progresión de hiperplasia epidérmica, composición y adhesión de corneocitos alterados y cantidades reducidas de lípidos intercelulares; debido a que la activación continuada de los subconjuntos Th2 y Th22 y la activación de las vías Th1 y Th17 no solo deterioran la función de barrera epidérmica y aceleran la inflamación local, sino también promueven el remodelado cutáneo y la neuroinflamación ^{3,7}. Las células Th17 y Th22, junto con quimioquinas y citocinas derivadas de fibroblastos y queratinocitos, tales como linfopoyetina estromal tímica, dirigen la remodelación tisular y la fibrosis. La linfopoyetina estromal tímica también mejora la maduración y la proliferación de las células dendríticas, promueve la polarización de las células Th2 e induce la proliferación de las células B y diferenciación. Un punto importante es que las áreas tratadas y resueltas continúan mostrando anomalías inmunológicas y estructurales que podrían contribuir a la reaparición de la inflamación en los mismos sitios ⁷. No solo las células T desempeñan un papel clave en la inflamación, además los queratinocitos, las células dendríticas, las células B, los mastocitos, los eosinófilos, los basófilos y las células linfoides del grupo 2 (ILC2) actúan juntos a través de diversas citoquinas y quimiocinas ¹⁰.

La acumulación de evidencia muestra que la interacción de la barrera comprometida con el entorno inmune también promueve la sensibilización alérgica percutánea ^{7,10}. Se han descrito varios antígenos derivados de queratinocitos que se unen a IgE, muchos de los cuales muestran homología con alérgenos ambientales ⁷.

Mecanismos Genéticos

Los estudios genéticos indican que es un trastorno genéticamente complejo, los análisis de investigación de todo el genoma (GWAS) y la secuenciación del exoma completo (WES) han identificado loci de susceptibilidad y se ha aclarado que los genes candidatos están significativamente relacionados con mutaciones asociadas a la barrera epidérmica,

genes del sistema inmune innato/adaptativo, genes metabolizadores de fármacos u otros genes (la Figura 1 muestra los principales genes candidatos asociados). Se sabe que la mayoría de los genes relacionados con esta enfermedad no siguen la ley mendeliana, pero son altamente heredables. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes familiares tienen un mayor riesgo de desarrollarla. Las mutaciones en el gen de filagrina (FLG) son la mutación genética más significativa y bien replicada asociada con la enfermedad (este gen codifica una proteína estructural epidérmica clave que se expresa en queratinocitos terminalmente diferenciados y se conecta a los filamentos de queratina que condensan el marco citoesquelético de queratina para la compactación celular necesaria para la biogénesis) ^{1-3, 6, 7, 10,11, 12}.

El factor de riesgo genético conocido más fuerte es la presencia de mutaciones nulas en FLG (que producen un alelo no funcional sin efecto fenotípico), hasta el 50% de los pacientes con dermatitis atópica moderada a grave en poblaciones europeas tienen alelos nulos para FLG en comparación con una frecuencia general de la población del 7% al 10% ^{13,14}. Además de las mutaciones nulas de FLG heredadas, varios factores tales como las variantes del número de copias de FLG, el daño mecánico, la baja humedad y el desequilibrio cutáneo de citocinas en la dermatitis atópica provocan una reducción en la expresión de la FLG ^{7,15}. También, los cambios inducidos por FLG en la respuesta inmune materna moldean el sistema inmune del niño durante el embarazo y aumentan el riesgo del niño para dermatitis atópica ⁴.

Anexo: Figura 1
Genes candidatos asociados a Dermatitis Atópica

Genes asociados a barrera epidérmica: 1- Gen FLG. 2- Gen SPINK5 y LEKTI 3- Genes MHC (o HLA).	5- Genes del sistema inmune adaptativo: (a) - Citoquinas y genes relacionados (a-1) - gen IL-4 (a-2) - gen IL-4Rα (a-3) - gen STAT6 (a-4) - gen IL-10 (a-5) - gen IL-6 (a-6) - gen TNF-α (a-7) - gen TNF-β (a-8) - gen IL-1α (a-9) - gen IFNγ (a-10) - gen IL-β (a-11) - gen IL1RN (a-12) - IL1RL1 (o ST2) (a-13) - gen IL-5 (a-14) - gen IL-12 β (a-15) - IL-12R β (a-16) - gen IL-13 (a-17) - gen IL-18 (a-18) - gen TGF-β1 (a-19) - gen GM-CSF (a-20) - gen IL-9 (a-21) - gen IL-9R	6- genes metabolizadores de drogas: (a) - genes GST (b) - gen NAT-2 7- Otros genes asociados con dermatitis atópica: (a) - gen CTLA-4 (o CD152) (b) - gen KLK (o SCCE) (c) - gen RUNX1 (d) - gen IRF2 (e) - Gen FCER1β (f) - gen PHF11 5 (b) - Quimiocinas y genes relacionados: (b-1) - Gen CCL5 (o RANTES) (b-2) - CCL11 (o exotoxina 1) (b-3) - gen CCL17 (o TARC) (b-4) - Gen CCR3 (b-5) - Gen CCR4 (b-6) - Gen CMA1
4- Los genes del sistema inmune innato: (a) - gen CARD4 (o NOD1) (b) - gen CARD15 (o NOD2) (c) - gen del antígeno de diferenciación de monocitos (o CD14) (d) - gen MBL2 (e) - genes TLR2, TLR4, TLR6 y TLR 9 (f) - gen DEFB1		

Fuente: Elaboración propia a partir de: Al-Shobaili HA, Ahmed AA, Alnomair N, Alobead ZA, Rasheed Z. Molecular Genetic of Atopic dermatitis: An Update. *Int J Health Sci (Qassim)* 2016; 10(1): 96-120.

Otro aspecto que considerar es que existen grandes diferencias en los espectros de mutaciones FLG observadas entre diferentes grupos ancestrales, en las tasas de prevalencia de los polimorfismos del sistema inmune entre las poblaciones, las mutaciones de FLG prevalentes son distintas tanto en la población europea como en la asiática^{1,16,17}. El gen FLG reside en el cromosoma 1q21 y consta de tres exones. El exón 3 es extremadamente grande (> 12 kb) y codifica la mayor parte del polipéptido profilagrina con 10-12 repeticiones, que son casi completamente homólogas. Existe un polimorfismo único de “número de repetición” de FLG, codifica 10 unidades FLG altamente homólogas y solo genéticamente diferentes, pero el número exacto codificado puede variar, con individuos que albergan 10, 11 o 12 monómeros. Las diferencias son atribuidas a posibles repeticiones de las subunidades 8 o 10 o ambas. Esto significa que la disposición de profilagrina humana de los genes es polimórfica debido a la variabilidad genética entre las personas. En la actualidad, se han descrito más de 40 tipos de mutaciones de variantes alélicas del gen de la filagrina. Se ha sugerido que menos repeticiones de las subunidades pueden conducir a una menor expresión de proteína FLG y a una piel más seca^{5,17}. De esta forma las mutaciones del gen FGL explican la discordancia de dermatitis atópica dentro de los pares de gemelos dicigóticos¹⁸.

Su deficiencia afecta varias vías relevantes para la disfunción de la barrera epidérmica, incluida la alteración de la degradación de los queratinocitos, la coagulación y la integridad deteriorada de los corneocitos, la formación de uniones estrechas, la disminución de la retención de agua, la acidificación del estrato córneo que previene la colonización microbiana y la liberación de interleucina IL-1a e IL-1b, la alteración de la formación de lípidos y la infectividad cutánea. Además, la deficiencia de FLG se asocia con inflamación subclínica, aumento de la permeabilidad a marcadores hidrosolubles de bajo peso molecular, umbrales inflamatorios reducidos a irritantes y haptenos, y sustento de alérgenos percutáneos. Los pacientes con mutaciones nulas en el gen de filagrina demuestran niveles elevados de inmunoglobulina E y específicamente concentraciones más altas de IgE contra aeroalérgenos y alérgenos alimentarios. Asimismo, los productos de la degradación de la filagrina resultan importantes,

pues la histidina de la filagrina se convierte en el ácido trans-urocánico (trans-UCA) absorbente de UVR y protector contra la formación de dímeros de timina en los queratinocitos; la deficiencia relativa de UCA en sujetos sin FLG podría ser un mecanismo para aumentar la maduración de células de Langerhans y reducir las poblaciones de células T reguladoras epidérmicas, lo que da como resultado inflamación cutánea. El ácido pirrolidona-5-carboxílico (PCA) es el otro producto principal de la degradación de la filagrina y juntos estos ácidos orgánicos ayudan a mantener el gradiente de pH de la epidermis, como se evidencia por un pH superficial más alto en los portadores de la mutación nula de la filagrina (el “manto ácido” del estrato córneo tiene un efecto antimicrobiano bien conocido, por lo que estos metabolitos reducen la colonización de la piel por *S aureus*.)^{5, 7, 8, 13, 14, 16, 17}.

Sin embargo, si bien las personas portadoras de mutaciones de FLG tienen una función de barrera epidérmica alterada y un riesgo significativo de sensibilización IgE posterior y la “marcha atópica” (secuencia con que se presentan las enfermedades alérgicas)^{6,8}, como se ha mencionado la función de barrera epidérmica pobre no se confina a los defectos de las proteínas estructurales y no es exclusiva de los portadores de la mutación FLG. La mayoría de los pacientes con dermatitis atópica no tienen ninguna mutación FLG, y hasta el 60% de los portadores no desarrollarán una enfermedad atópica, es decir, las mutaciones FLG no son necesarias ni suficientes para causar dermatitis atópica⁷.

Epigenética

Si bien las investigaciones hasta la fecha han confirmado que las mutaciones de FLG y la vía de Tipo 2 son los principales factores de riesgo para esta enfermedad, las razones epigenéticas también conducen a la alteración de la expresión génica en estas vías^{2,10,11}, pues hasta el 2016, los loci de susceptibilidad identificados a través de estudios de mapeo genético, explican menos del 20% de la heredabilidad estimada. Asimismo, la prevalencia de la dermatitis atópica es más alta en los países desarrollados, como los de Europa occidental, y mucho menor en los países especializados en agricultura, incluidos China y Europa del Este, el África rural y Asia central¹⁰.

Cada vez hay más evidencia de que la heterogeneidad de la dermatitis atópica puede ser el resultado de interacciones complejas entre la susceptibilidad genética y el medio ambiente, lo que resulta en una disminución de la función de barrera cutánea, defectos en la inmunidad innata y respuestas inmunes aberrantes a alérgenos y patógenos; asociadas al estilo de vida moderno (es decir, la hipótesis de higiene, contaminación, microbiota en la piel y el intestino, dieta occidental con altas cantidades de azúcar y ácidos grasos poliinsaturados, donantes de metilo) y otros factores ambientales como la contaminación y el humo de tabaco ambiental, entornos urbanos y regiones con baja exposición a la radiación ultravioleta y baja humedad, pueden provocar disfunción de la barrera epidérmica, así como la desregulación de la inmunidad innata y adaptativa. También, tiene una asociación significativamente positiva con la exposición a antibióticos de amplio espectro durante el embarazo y la lactancia, y una mayor exposición a microorganismos no patógenos. Otros factores heredados y exposiciones ambientales tales como jabones, detergentes, proteasas exógenas (por ejemplo, de alérgenos de ácaros) y fricción repetida pueden alterar la función de barrera. Así al parecer, diferentes combinaciones y acumulaciones de factores heredados y exógenos pueden iniciar una disfunción de la epidermis. Se ha descubierto que las alteraciones epigenéticas en respuesta a estos factores ambientales, incluida la metilación anormal del ADN, la modificación de histonas y microARN, relacionados con el sistema inmunitario y las barreras cutáneas, contribuyen a la patogénesis ^{6,7,10,14}, por ejemplo, la exposición al humo de tabaco puede modificar la metilación del ADN del locus FOXP3 y la expresión de miRNA-223 en la sangre del cordón umbilical, que se asocia con bajos números de células Treg y un mayor riesgo de dermatitis atópica ⁶.

En conjunto, estos datos amplían el conocimiento de genes recién encontrados y moléculas de señalización como posibles dianas terapéuticas. Aunque se ha planteado el potencial de enfoques terapéuticos individualizados, la evidencia epigenética relevante para la enfermedad todavía es muy limitada ⁶, las opciones terapéuticas actuales a menudo son insatisfactorias para las personas con dermatitis atópica refractaria. ^{6,10}. Como agentes terapéuticos se mencionan: Duplimumab, anticuerpos

monoclonales anti-IL-4Ra (mAb); lebrikizumab, anti IL-13 mAb; ILV-094, mAb anti-IL-22; BMS-981164, mAb anti-IL-31; CIM331, mAb anti-IL-31R; AMG 157, mAb anti-TSLP; MAb anti-TSLPR MK-8226; ustekinumab, mAb anti-IL-12 / IL-23; secukinumab, mAb anti-IL-17; OC000459, molécula homóloga del receptor quimioatrayente expresada en antagonistas celulares Th2 ¹⁰.

DISCUSIÓN

Las diferentes investigaciones han permitido demostrar que la dermatitis atópica es una enfermedad con alta heredabilidad y fenotipos clínicos heterogéneos, lo que se justifica precisamente por mecanismos genéticos asociados a la reciprocidad de efectos inmunológicos y epidérmicos, influenciados por factores epigenéticos. Aunque su diagnóstico clínico se puede realizar sin mayor dificultad, su tratamiento a la luz de todas las posibles alteraciones genéticas sí resulta complejo, lo que puede implicar mayores complicaciones y altos costos económicos, sociales y personales, de ahí la importancia del diagnóstico preciso y justifica el estudio de la aplicabilidad de alternativas terapéuticas genéticas específicas.

Sin embargo, aunque el estudio científico de las variantes genéticas humanas brinda un panorama amplio de la complejidad de factores implicados en la patogénesis de la dermatitis atópica, su multicausalidad e interacciones de los diferentes mecanismos moleculares sigue dilucidándose en la actualidad. En este contexto la terapia génica para el tratamiento de la dermatitis atópica, si bien ha sido postulada, debe considerarse con reserva, pues los anticuerpos monoclonales no constituyen con el grado de conocimiento actual una solución definitiva, dados todos los mecanismos implicados y las diferentes expresiones de la enfermedad (considerando el estudio de genética de poblaciones). No obstante, la investigación puede en algún momento llegar a establecer relaciones ciertas, que conduzcan a la modulación de la función celular y corregir la deficiencia causada por la pérdida o alteración de un gen al modificar la expresión de proteínas.

En otro orden de ideas, la terapia génica si bien está aún en estudio y requiere un aumento progresivo de conocimientos moleculares específicos a nivel celular y farmacológico, que se está dando paulatinamente a una velocidad vertiginosa, plantea a su vez un

componente ético, como lo serían en el sentido inverso: técnicas no permitidas, para la supresión deliberada de mecanismos moleculares que contribuyan a la aparición de patologías como la descrita o eviten su progresión, mediante la manipulación y control de la actividad génica. El problema es que la regulación en torno a la investigación biomédica puede regular esto, pero no evitarlo.

Asimismo, el hecho de que exista variabilidad en las manifestaciones clínicas entre grupos poblacionales permite que el estudio de la Genética de Poblaciones pueda contribuir a la Asesoría Genética, dar soporte tanto a los pacientes acerca de su enfermedad como a sus familiares (que la presentan o tienen el riesgo de tenerla), en este caso en el campo de la dermatología e inmunología.

CONCLUSIÓN

La dermatitis atópica es una enfermedad de alta prevalencia mundial, lo que hace que sea un diagnóstico médico usual que no escapa al campo forense y dentro del cual la comprensión de mecanismos genéticos asociados resulta imprescindible. Si bien desde el punto de vista de las ciencias forenses, la descripción de alteraciones genéticas específicas en una persona o grupo de personas puede permitir su identificación genética o filiación biológica a un grupo; para el médico forense el posible desarrollo de terapéutica específica que puede variar el pronóstico de patologías crónicas eventualmente incapacitantes, como la descrita, se asocia al concepto de “agotamiento del recurso terapéutico”, aspecto considerado por los peritos médicos en asuntos de pensiones por invalidez, ya que es posible una terapia modifique sintomatología que hasta ahora ha resultado invalidante, aumentando la vida laboral y permitiendo que quienes la padecen puedan realizar actividades de la vida diaria sin o con pocas limitaciones, en este caso el recurso terapéutico no estaría agotado, aspecto que debe ser analizado en la fundamentación del peritaje médico legal. También se relaciona al concepto de “judicialización de la medicina” en el sentido de que una persona usuaria de los servicios de salud puede demandar en esferas judiciales se está violando su derecho a la salud, si considera no se le brinda algún tratamiento específico que requiere y exige se le brinde por parte de la seguridad social, lo que puede requerir también a criterio de la Autoridad Judicial de un peritaje médico legal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al-Shobaili HA, Ahmed AA, Alnomair N, Alobead ZA, Rasheed Z. Molecular Genetic of Atopic dermatitis: An Update. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2016; 10(1):96-120.
2. Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016; 12:52. DOI 10.1186/s13223-016-0158-5
3. Brown S. Molecular mechanisms in atopic eczema: insight gained from genetic studies. *J Pathol*. 2017; 241 (2): 140–145. doi:10.1002/path.4810
4. Esparza-Gordillo J, Matanovic A, Marenholz I, Bauerfeind A, Rohde K, Nemat K, et al. Maternal Filaggrin Mutations Increase the Risk of Atopic Dermatitis in Children: An Effect Independent of Mutation Inheritance. *PLoS Genet*. 2015; 11(3): e1005076. doi: 10.1371/journal.pgen.1005076
5. Filipowska-Grońska A, Weryńska-Kalemba M, Bożek A, Filipowska B, Żebracka-Gala J, Rusinek D, et al. The frequency of polymorphic variants of filaggrin gene and clinical atopic dermatitis. *Adv Dermatol Allergol*. 2016;33(1):37-41. doi: 10.5114/pdia.2015.48036
6. Liang Y, Chang C, Lu Q. The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis—Filaggrin and Other Polymorphisms. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2016; 51(3):315-328. DOI 10.1007/s12016-015-8508-5
7. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016; 387(10023):1109-1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
8. Gonçalo M. Deficiency in barrier function and slow barrier recovery in atopic dermatitis does not depend only on the FLG mutation status. *BJD*. 2015; 172:1475. DOI: 10.1111/bjd.13836
9. Sullivan M, Silverberg NB. Current and Emerging Concepts in Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Clin Dermatol*. 2017, 35 (4): 349-353. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.03.006
10. Kim JE; Kim JS; Cho DH, Park HJ. Molecular Mechanisms of Cutaneous Inflammatory Disorder: Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2016; 17, 1234
11. Kasemsarn P, Bosco J, Nixon RL. The Role of the Skin Barrier in Occupational Skin. *Curr Probl Dermatol*. 2016; 49:135-143. doi: 10.1159/000441589
12. Ma CA, Stinson JR, Zhang Y, Abbott Weinreich MA, Hauk PJ, Reynolds PR, et al. Germline hypomorphic

CARD11 mutations in severe atopic disease. *Nat Genet.* 2017; 49(8):1192-1201. doi: 10.1038/ng.3898

13. Leitch CS, Natafi E, Yu C, Abdul-Ghaffar S, Madarasingha N, Venables ZC, et al. Filaggrin-null mutations are associated with increased maturation markers on Langerhans cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138(2): 482–490.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.040

14. Thyssen JP, Tang L, Husemoen LL, Stender S, Szecsi PB, Menné T, et al. Filaggrin gene mutations are not associated with food and aeroallergen sensitization without concomitant atopic dermatitis in adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 May;135(5):1375-8.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.001

15. Saldanha SN, Royston KJ, Udayakumar N, Tollefsbol TO. Epigenetic Regulation of Epidermal Stem Cell Biomarkers and Their Role in Wound Healing. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(1): 16. doi: 10.3390/ijms17010016

16. Kezic S, Jakasa I. Filaggrin and Skin Barrier Function. *Curr Probl Dermatol.* 2016; 49: 1–7. DOI: 10.1159/000441539

17. Park KY, Li K, Seok J, Seo SJ. An Analysis of the Filaggrin Gene Polymorphism in Korean Atopic Dermatitis Patients. *J Korean Med Sci.* 2016; 31(7):1136-1142. doi:10.3346/jkms.2016.31.7.1136

18. Thomsen SE, Elmose C, Szecsi PB, Stender S, Kyvik KO, Backer V, et al. Filaggrin gene loss-of-function mutations explain discordance of atopic dermatitis within dizygotic twin pairs. *Int J Dermatol.* 2016; 55(12):1341-1344. doi: 10.1111/ijd.13401

AGRADECIMIENTOS

Al Msc. Juan José Madrigal Sánchez, profesor del Programa de Posgrado en Ciencias Médico-Quirúrgicas de la Escuela de Medicina/UCR por la lectura del borrador de este artículo.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

No se dieron situaciones de conflicto de intereses.