

Depósitos del complejo de ataque de membrana en la alopecia areata

Membrane Attack Complex Deposits in Alopecia Areata

L. Lacueva, G. Hausmann, C. Sheppers, R. M. Martí Laborda, J. Ferrando

Departamento de Dermatología. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. España.

Correspondencia:

Laura Lacueva. Departamento de Dermatología. Universidad de Barcelona. Casanova, 143. 08036 Barcelona. España.

Tel.: (+34) 93 227 54 00 (ext. 2422)

Resumen

El sistema del complemento es un complejo formado por más de 28 proteínas plasmáticas, cuya activación secuencial en cascada tiene como resultado un producto final, el complejo de ataque de membrana (MAC ó C5b-9) y unas fracciones protéicas derivadas de la fragmentación de los diferentes componentes del complemento.

Estos productos de activación del complemento, además de desarrollar diferentes funciones biológicas, se han implicado en la patogenia de diversas enfermedades autoinmunes, incluso en algunas de ellas se ha demostrado que el grado de activación del sistema del complemento está relacionado con la actividad del proceso.

Objetivo de estudio: Hasta el momento no se han realizado estudios similares en la alopecia areata (AA), por lo cual el objetivo de este trabajo fue detectar la posible existencia de depósitos de MAC en biopsias cutáneas de AA.

Material y métodos: Para ello dispusimos de 16 muestras: 9 de ellas pertenecientes al borde de placas alopécicas de cuero cabelludo de pacientes con diferentes formas clínicas de AA, seis, a diferentes áreas pilosas de individuos control aparentemente sanos y una, a cuero cabelludo de otro paciente control afecto de lupus eritematoso discoide (LED).

La técnica utilizada fue el sistema de inmunodetección biotina-estreptavidina (Bio.Genex) y los anticuerpos monoclonales C5b-9 de Dakopatts (Dinamarca).

Resultados: En 8 de 9 biopsias de AA, se hallaron depósitos de MAC en la membrana basal (MB) de muchos folículos, fundamentalmente en la porción inferior y en el promontorio. Respecto a los controles, solo en 2 de las 6 biopsias de piel normal se detectaron depósitos de MAC en la zona de la MB adyacente a la glándula sebácea y en el LED, se observaron depósitos densos de MAC a lo largo de la MB de prácticamente todos los folículos pilosos observados.

Conclusión: Los depósitos de MAC parecen ser más frecuentes en las lesiones de AA que en piel normal, pero menos intensos que en el LED. Por tanto, podríamos decir que probablemente el MAC está implicado en la patogenia de la AA y quizá también interviene en el desarrollo normal del ciclo folicular.

(Lacueva L, Hausmann G, Sheppers C, Martí Laborda RM, Ferrando J. Depósitos del complejo de ataque de membrana en la alopecia areata. Med Cutan Iber Lat Am 2003; 31(2): 101-105)

Palabras Clave: complejo de ataque de membrana, complemento, alopecia areata

Summary

The complement system is a group of 28 plasma proteins that interact through a well-defined sequence of protein activation cascade. The final products of this cascade are the membrane attack complex (MAC or C5b-9) and proteins derived from the fragmentation of complement components. Deposits of MAC in skin have been detected in various diseases of autoimmune origin, such as cutaneous lupus erythematosus (DLE), pemphigus, dermatomyositis and cutaneous vasculitis.

Material and methods: Nine biopsies were performed in lateral borders of patches of alopecia areata (AA) six biopsies were performed in normal hairy scalp skin and one biopsy in affected scalp of a patient with DLE. For immunostaining we use a biotin streptavidin immunodetection system (BioGenex, USA) and monoclonal antihuman C5b-9 antibodies (Dakopatts, Denmark).

Results: In 8 out of 9 AA cases we detected MAC deposits in the BMZ of many follicles, mainly in the lower portion of the hair follicle and in the bulge area.. In the healthy controls 2 out of 6 biopsies showed MAC deposits in the BMZ near to the sebaceous gland. In the DLE patient we found dense MAC deposits in the BMZ and in the hair follicles.

Conclusion: MAC deposits are more frequent in the AA areas than in normal skin, but less dense than in DLE. Probably the MAC and the complement system play a role in the pathophysiology of the AA as well as in the normal development of follicle cycle.

Keywords: membrane attack complex, complement, alopecia areata

El sistema del complemento, considerado desde hace muchos años como un componente normal del plasma, debe su nombre al hecho de que aumenta la opsonización de bacterias por anticuerpos, por lo que se le consideró como un "complemento" de la actividad antibacteriana de los anticuerpos.

El complemento es un sistema de más de 28 proteínas plasmáticas diferentes, cuyas funciones efectoras pueden activarse por tres vías:

- La vía clásica se activa por la unión del antígeno al anticuerpo.
- La vía de la lectina de unión a manano (vía MB-Lectina) se inicia por la unión de una lectina del suero, la lectina de unión a manano, a carbohidratos que contienen manosa, en bacterias o virus.
- La vía alternativa puede iniciarse cuando un componente del complemento, espontáneamente activado, se une a la superficie de un agente patógeno. Esta vía proporciona una amplificación de la vía clásica, porque uno de los componentes activados de la vía clásica también puede iniciar la vía alternativa.

Tanto la vía de la MB-Lectina como la vía alternativa se inician independientemente de anticuerpo, como parte de la inmunidad innata.

Las tres vías convergen en la formación de la enzima C3 convertasa, la cual a partir de C3, produce el componente activo del complemento C3b.

Uno de los productos finales de la activación del complemento es el complejo de ataque de membrana (MAC ó C5b-9) capaz de ocasionar la muerte de la célula diana.

La alopecia areata (AA) es una enfermedad que afecta al folículo piloso de un modo potencialmente reversible, produciendo una o varias placas alopécicas e incluso una alopecia universal.

Su etiología es desconocida; sin embargo, existen diversos argumentos que nos inducen a considerarla como un proceso de naturaleza autoinmune. Histológicamente se caracteriza por un infiltrado inflamatorio fundamentalmente perivascular y/o perifolicular de linfocitos T, macrófagos y células de Langerhans.

Los queratinocitos foliculares, las células del infiltrado inflamatorio y las células endoteliales expresan moléculas específicas que indican la existencia de un estado de activación celular y una participación de estas células en la respuesta autoinmune.

En varias enfermedades de origen autoinmune como el lupus eritematoso cutáneo y sistémico (LE)[1,2], pénfigo[3], dermatomiositis[4], y vasculitis cutánea[5] se han encontra-

do depósitos de MAC. Estos hallazgos se han interpretado como una clara evidencia de que el sistema del complemento en conjunción con complejos antígeno-anticuerpo juega un papel en la producción del daño tisular en estas afecciones. En muchos casos de pacientes con AA, se han demostrado depósitos granulares de C3 a lo largo de la membrana basal (MB) en la porción inferior del folículo piloso[6], así como también, en ocasiones, de IgM e IgG. De todos modos, y a la luz de otras investigaciones, el papel que juega el sistema del complemento y los autoanticuerpos en la patogenia de la AA no está aún bien aclarado[7,8].

Objetivo del estudio

Hasta el momento, a diferencia de las enfermedades autoinmunes antes citadas, no se han realizado trabajos sobre la posible presencia de MAC en la AA, por lo que el objetivo de este estudio es detectar posibles depósitos de MAC en las muestras de lesiones alopécicas de cuero cabelludo de pacientes con AA.

Material y métodos

Se practicaron 9 biopsias de la periferia de las placas alopécicas de pacientes afectados de AA, correspondientes a 6 mujeres y 2 varones entre 13 y 35 años de edad. Dos pacientes presentaban AA universal, uno de ellos AA total y los 5 restantes AA multifocal. Se utilizaron como control 6 biopsias de piel aparentemente normal de pubis, hipocondrio, extremidad superior, muslo, cara y cuero cabelludo de individuos sanos y una biopsia de lesión cutánea en cuero cabelludo de un paciente afecto de LE.

La técnica utilizada fue el sistema de inmunodetección biotina-estreptavidina (BioGenex USA) y los anticuerpos monoclonales C5b-9 de Dakopatts (Dinamarca).

Resultados

Alopecia Areata

En 8 de las 9 biopsias se hallaron depósitos de MAC en la zona de la MB de muchos folículos (Figura 1). En la mayoría de ellos, dichos depósitos eran más intensos en la porción inferior del folículo piloso y junto a la glándula sebácea, que corresponde al área del promontorio. Estos depósitos eran continuos en 6 biopsias y discontinuos en 2 de ellas.

Control de piel normal

Solo en 2 de las 6 biopsias practicadas se hallaron depósitos de MAC en algunos folículos (pubis y cuero cabelludo). En estos casos, dichos depósitos se hallaban en la zona de MB adyacente a la glándula sebácea (Figura 2), y eran continuos

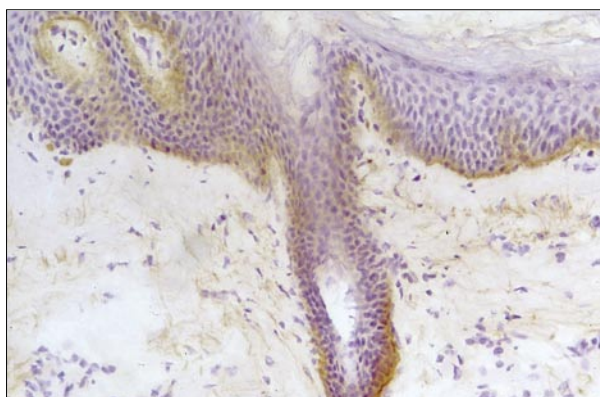


Figura 1. Alopecia Areata. Depósitos de MAC en la membrana basal de la epidermis y en la porción inferior del folículo piloso.

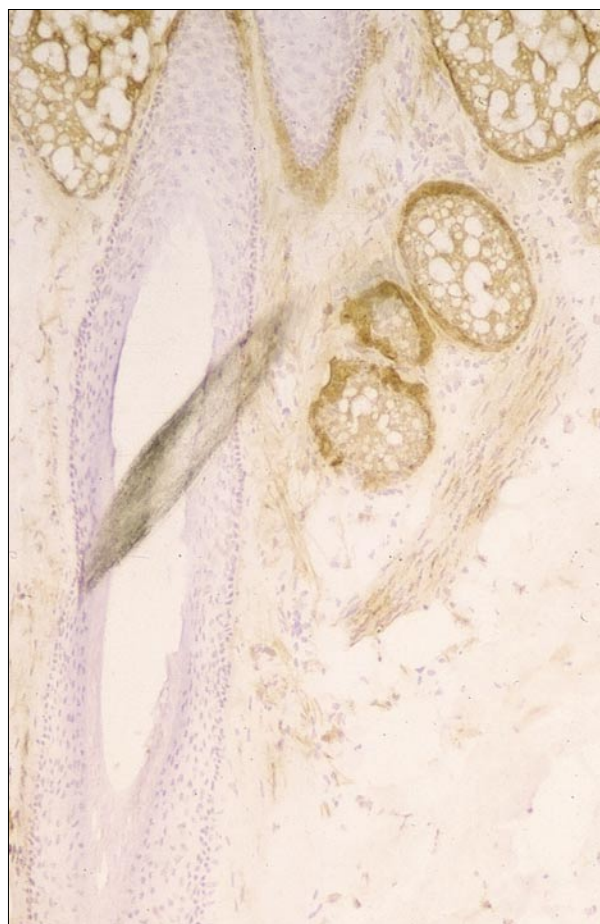
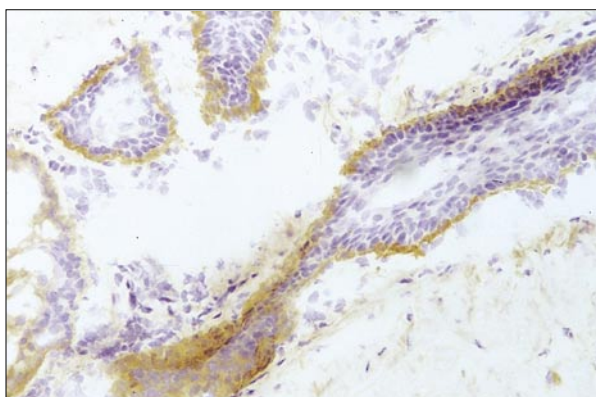


Figura 2. Control de piel normal de cuero cabelludo. Depósitos de MAC sólo en la membrana basal de la glándula sebácea.

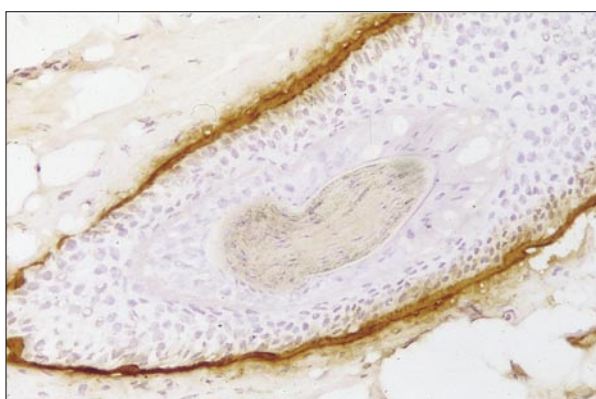
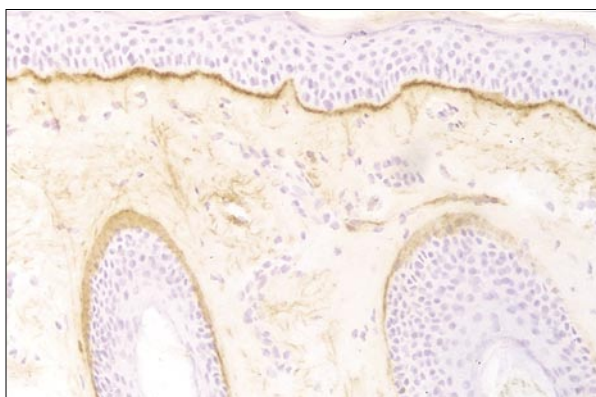


Figura 3. Control LE cutáneo. Depósitos gruesos de MAC en la membrana basal epidérmica y folicular.

en la región púbica y discontinuos en la biopsia de cuero cabelludo.

Control de LE discoide

En este caso, se hallaron depósitos densos de MAC a lo largo de toda la MB de prácticamente todos los folículos pilosos observados (Figura 3). Los depósitos hallados eran más abundantes que los encontrados en los controles de piel normal y en las biopsias de AA.

Comentario

El sistema del complemento es un complejo formado por más de 28 proteínas plasmáticas que, junto con la coagulación sanguínea, la fibrinólisis y la síntesis de las cininas, forman uno de los sistemas enzimáticos "en cascada" hallados en el plasma. La activación secuencial del complemento por la vía clásica, la vía de la MB-Lectina o por la vía alternativa termina en un producto final: el complejo de ataque de membrana (MAC ó C5b-9) y unas fracciones proteicas derivadas de la fragmentación de los diferentes componentes del complemento. Estos productos de activación desarrollan diferentes funciones biológicas, que van desde la inducción de la necrosis celular y la participación en el desarrollo de las reacciones inflamatorias, hasta el aclaramiento de inmunocomplejos circulantes.

Las tres vías de activación culminan con el cribaje del C3, generando un complejo enzimático capaz de separar el C5 en dos fragmentos, C5a y C5b. La fracción C5b se puede unir de forma espontánea con C6 y posteriormente con C7, y es el complejo C5b-7 el que se insertará sobre la membrana plasmática de las células. Posteriormente se añaden el C8 y hasta 15 moléculas de C9, formando el MAC ó C5b-9, el cual genera poros que atraviesan la membrana celular, circunstancia que conduce a la muerte de dicha célula.

Este proceso, letal para las células, precisa un sistema de control. En este sentido actúa la proteína sérica S o vitronectina, la cual se une con el C5b-7 y conduce a la formación del complejo SC5b-9, citotóxicamente inactivo. También, proteínas de superficie celular como la CD59, regulan la acción del complemento interfiriendo en el ensamblaje del MAC sobre las membranas celulares. La presencia de depósitos tisulares de C9 sin depósitos detectables de vitro-

nectina se ha interpretado como evidencia de depósitos de MAC, mientras que la colocalización de C9 y vitronectina representaría el depósito de C9 como parte del complejo no-lítico SC5b-9.

El sistema del complemento se ha implicado en la patogenia de múltiples procesos autoinmunes, incluso algunos estudios relacionan su grado de actividad con el grado de actividad de la enfermedad[9,10]. Por nuestra parte hemos observado que frecuentemente pueden hallarse depósitos de MAC en los bordes de las placas alopécicas de pacientes con AA, especialmente en la porción inferior del folículo piloso y en el área que corresponde al promontorio. Dichos depósitos parecen ser más frecuentes e intensos en las lesiones de AA que en la piel normal de diferentes localizaciones; sin embargo, fueron menos intensos que los encontrados en la muestra de cuero cabelludo del paciente control afecto de LED.

Conclusiones

Las tres consecuencias principales de la activación del complemento son la opsonización de agentes patógenos para ser ingeridos posteriormente por los fagocitos que expresan receptores del complemento, la muerte directa de los agentes patógenos y el reclutamiento de células inflamatorias.

Por esto último, el hallazgo de depósitos de MAC en las estructuras foliculares de las muestras de pacientes con AA, podría evidenciar su implicación en el proceso etiopatogénico de esta enfermedad.

Quizá los autoanticuerpos circulantes órgano-específicos hallados contra estructuras foliculares[8], podrían ser capaces de activar el sistema del complemento y producir el depósito local de MAC. También podríamos sospechar que esos autoanticuerpos pudieran producir un trastorno folicular a través de un mecanismo de apoptosis, en cuya activación estuvieran implicados los depósitos de MAC de dichas estructuras foliculares.

Por otra parte, el hecho de que se encuentren también depósitos de MAC en folículos pilosos sanos hace pensar que quizá el sistema del complemento intervenga también en el desarrollo normal del ciclo folicular y ésta sea una más de sus funciones biológicas.

Bibliografía

1. Biesecker G, Lavin L, Zinskind M, Koffler D. Cutaneous localization of the membrane attack complex in discoid and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1982; 306:264-270.
2. Helm KF, Peters MS. Deposition of membrane attack complex in cutaneous lesions of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 687-691.
3. Kawana S, Nishiyama S. Involvement of membrane attack complex of complement in UV-B-induced acantholysis in pemphigus. *Arch Dermatol* 1990; 126: 623-626.
4. Mascaró Jr. JM, Hausmann G, Herrero C, Grau JM, Cid MC, Palou J, Mascaró JM. Membrane attack complex deposits in cutaneous lesions of dermatomyositis. *Arch Dermatol* 1995; 133:1386-1392.
5. Boom BW, Mommaas M, Daha MR, Vermeer BJ. Complement mediated endothelial cell damage in immune complex vasculitis of the skin: ultrastructural localization of the membrane attack complex. *J Invest Dermatol* 1989; 93 (suppl): 68-72.
6. Igarashi R, Morohashi M, Takeuchi S, Sato Y. Immunofluorescence studies on complement components in the hair follicle of normal scalp and of scalp affected by alopecia areata. *Acta Dermatovener (Stockh)* 1981; 61: 131-135.
7. Abdel-Naser MB, Blume-Peytavi U, Abdel-Fatha J, Orfanos CE. Evidence for complement-mediated inhibition and an antibody dependent cellular cytotoxicity of dermal fibroblast in alopecia areata. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1994; 74:351-335.
8. Tobin DJ, Hann SK, Song MS, Brystrin JC. Hair follicle structure targeted by antibodies in patients with alopecia areata. *Arch Dermatol* 1997; 133: 57-61.
9. Lange K, Wasserman E, Slobody LB. Significance of serum complement levels for diagnosis and prognosis of acute and subacute glomerulonephritis and lupus erythematosus disseminatus. *Ann Intern Med* 1960; 53: 636-646.
10. Petz LD, Sharp GC, Cooper NR, Irvin WS. Serum and cerebral spinal fluid complement and serum autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1971; 50: 259-275.

Curso: "Certificado Internacional de Leprología de Dermatosis Importadas y Tropicales"

Fecha: del 24 al 28 de Noviembre de 2003

Lugar: Hospital General Universitario de Valencia.

Dirigido por los Dres. José Terencio de las Aguas y Juan José Vilata Corell con la colaboración de la Dirección de Salud Pública de la Conselleria de Sanidad, Cooperación Internacional, Instituto Médico Valenciano y auspiciado por el Colegio Ibero-Latino-Americano de Dermatología. Colaboran profesores de Dermatología de varias universidades españolas y de países latinoamericanos.

El curso está dirigido a médicos dermatólogos residentes de tercer año, dermatólogos latinoamericanos y de zonas endémicas.

Información:

Dr. José Terencio de las Aguas
Tel.: +34 609 60 53 22
Fax: +34 966 42 33 53
e-mail: drjoseterencio@hotmail.com

Dr. Juan José Vilata Corell
Tel.: +34 963 8622906 (Ext. 52120)
e-mail: vilatacorell@jazzfree.com