

Universidad del Sureste.

Campus Tuxtla Gutiérrez.

Iris Rubí Vázquez Ramírez.

Lic. En medicina humana.

Cuarto semestre.

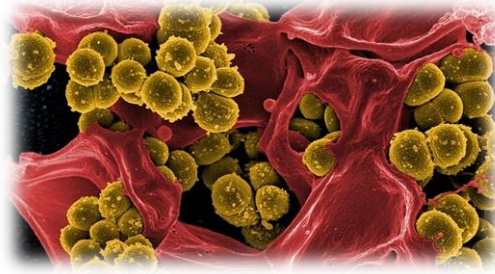
Actividad 3: monografía de los superantígenos.

Inmunología.

Dr. Saúl Peraza Marín.

Sábado 28 de mayo del 2022.

El comportamiento de los superantígenos en las enfermedades infecciosas.



Los SAg bacterianos son proteínas no glucosiladas pequeñas, generalmente de 22 a 30 kd. Se transportan como proteínas con un péptido señal amino-terminal que al ser enzimáticamente cortado permite el plegamiento de la proteína madura con actividad inmunomoduladoras. El superantígeno bacteriano típico tiene 2 dominios: un dominio que tiene una estructura beta “grasp” y otro dominio que tiene una estructura plegada similar a la encontrada en las moléculas de inmunoglobulinas.

Los SAg bacterianos son secretados como productos solubles por los microorganismos. Hay poca información de cómo los SAg logran llegar a la superficie de la célula infectada, se cree que éstos son coexpresados con las moléculas MHC clase II.

Los súper antígenos estimulan un gran número de linfocitos T uniéndose a porciones conservadas del receptor de la célula T, dando lugar a la proliferación masiva de linfocitos T y a la liberación de citosinas.

Los superantígenos se fijan a las porciones conservadas de las moléculas del MHC y a las porciones relativamente conservadas de las cadenas beta del TCR. Esto lo hacen conjugándose con MHC-II de la célula presentadora de antígenos de manera diferente a los antígenos comunes, uniéndose a la subfamilia del V beta del TCR del linfocito T. De esta manera, los superantígenos pueden estimular hasta el 20% del total de los linfocitos T. El estímulo de tantos linfocitos T da lugar a su proliferación masiva y a la liberación de citocinas. Las concentraciones elevadas de citocinas pueden dar lugar a un aumento de la permeabilidad capilar y al shock, y pueden producir vómitos si afectan al sistema nervioso del intestino o al sistema nervioso central.

Los SAg son producidos por bacterias Gram negativas, bacterias Gram positivas, micoplasmas, virus y parásitos. De los SAg producidos por estafilococo aureus se encuentran las clásicas enterotoxinas A, B, C (variantes C1, C2, C3) D, E y las de reciente descubrimiento G, H, I y la toxina del síndrome de choque tóxico (TSST-1) con su variable bovina, las toxinas exfoliativas EFA y ETB.

Producen enfermedades sistémicas leves, intoxicación alimentaria o enfermedades severas como el Síndrome del shock toxico, Síndrome de Kawasaki, enfermedades cutáneas como la Psoriasis y la Dermatitis atópica, enfermedades autoinmunes como la Artritis reumatoide y

la Encefalomiелitis alérgica experimental, deleción y apoptosis por superantígenos como el del Mitógeno de *Mycoplasma artritidis* (MAM), superantígenos virales como el del HIV-1

Síndrome shock tóxico estafilocócico (TSS)

Es una enfermedad sistémica multiorgánica producida por exotoxinas (toxina-1 y SEs tipo B, C) generalmente del *estafilococo aureus*. Se caracteriza por hipotensión (shock), insuficiencia renal, coagulopatía, hepatopatía, distrés respiratorio, un exantema eritematoso generalizado, necrosis de los tejidos blandos en el sitio de la infección, fiebre alta (38,9°C o más), descamación (especialmente en palmas y plantas) seguida de una erupción escarlatiniforme y afección multiorgánica comprometiendo tres órganos o más (lo cual está mediado por citoquinas (IL 4, IL 6, IFN γ y TNF α) producidas tanto por células TH1 y TH2, aunque mayoritariamente TH2). Ocurre de dos formas:

- a) TSS menstrual: colonización cervicovaginal por estafilococo productor de toxina y en ciertos tampones de alta absorbencia.
- b) TSS no menstrual: de cualquier otro tipo de infección estafilocócica, ya sea después de cirugía, uso de diafragma, post influenza y en el Síndrome Descamativo Recalcitrante que acompaña al SIDA.

El SST puede estar producido por el crecimiento de *S. aureus* en muchos sitios, más habitualmente en la vagina y en las zonas quirúrgicas infectadas. Si no se trata enseguida, el SST puede ser mortal.

El tratamiento del TSS se basa en el inicio rápido de la terapia antimicrobiana, la restitución de líquido y un adecuado soporte cardiopulmonar.

Debido a que el 98 % de las cepas de *estafilicocos aureus* son resistentes a la penicilina el tratamiento de elección se basa en cloxacilina (penicilinas resistentes a penicilinasas), vancomicina en cepas resistentes a PRP y alérgicos y Linezolid, el cual hasta el momento tiene muy poca resistencia.

El manejo del shock obedece a los principios generales de la resucitación utilizados en el shock séptico.

Síndrome de shock tóxico estreptocócico

Está asociado a heridas penetrantes o de otro tipo, uso de AINES, varicela infantil e infecciones de tracto genital femenino, además de bacteriemias originadas en faringe, con síntomas de dicha área, preceden al TSS presentando diversas fases.

El primer criterio para definir el Síndrome de shock tóxico estreptocócico es el aislamiento del germen, y el segundo, es la presencia de hipotensión y compromiso sistémico

La capacidad de esta bacteria para resistir la fagocitosis constituye el principal mecanismo de patogenicidad pero *S. pyogenes* continúa siendo muy sensible a B lactámicos, siendo la penicilina G por un período no menor a 10 días un tratamiento usado aunque la mayor eficacia de la clindamicina en estas situaciones está probablemente relacionada a su mecanismo de acción diferente. Por ello se recomienda asociar clindamicina al tratamiento de esta patología.

Además la administración endovenosa de IgG poliespecíficas inducen actividad inhibitoria contra gran cantidad de superantígenos estreptocócicos, de ahí su utilidad en infección estreptocócica invasiva severa.

Síndrome de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica, con etiología bacteriana, que se presenta en niños, la cual tiene muchas características del SST y fiebre escarlatina.

Inicialmente se pensó que sólo se presentaba en niños asiáticos, pero se está diagnosticando con mayor frecuencia en niños europeos y americanos, debido probablemente a su mejor conocimiento y diagnóstico que a la diseminación de su agente causal, aún no identificado.

Estudios frecuentes sugieren la participación de superantígenos pues se evidencia aumento del número de células T Vb 2 y en menor cuantía Vb 8, en pacientes con la enfermedad, que disminuye a niveles normales durante la convalecencia.

Como características clínicas destacan la fiebre, conjuntivitis bilateral, cambios en cavidad oral, edema y eritema periférico (manos), descamación de manos y pies, erupción polimorfa y linfadenitis cervical; su complicación más severa es el aneurisma de las arterias coronarias con posibilidad de infarto de miocardio y muerte súbita.

Anatopatológicamente, en los primeros 10 días de la enfermedad existe infiltrado inflamatorio que parece iniciarse en los vasa-vasorum de las arterias coronarias e infiltración e hipertrofia de la íntima y el pericardio presenta inflamación intensa, a menudo con derrame. La muerte en este periodo suele ser súbita y por arritmias.

Entre los 10-40 días siguientes al comienzo de la fiebre el infiltrado inflamatorio disminuye y madura gradualmente, pasando de predominio polimorfonuclear a mononuclear. En este estadio la causa más frecuente de muerte es el infarto de miocardio por trombosis coronaria aguda.

Las alteraciones tardías (después de los 40 días) consisten en lesiones cicatrizales y fibrosantes en las arterias coronarias, sin nuevos signos inflamatorios. La causa de muerte en este periodo suele ser infarto agudo de miocardio o isquemia miocárdica crónica.

La utilización de inmunoglobulina endovenosa para tratar esta enfermedad, se debe en parte a su significativa capacidad de neutralizar los efectos del superantígeno PTSA (asociado con dicha enfermedad).

Artritis

La artritis es la inflamación de una articulación, caracterizada por dolor, limitación de movimientos, hinchazón de las articulaciones y calor local. Destaca la Artritis Reumatoide (AR) que es una enfermedad sistémica autoinmune, caracterizada por provocar inflamación crónica de las articulaciones produciendo destrucción progresiva con distintos grados de deformidad e incapacidad funcional.

En ocasiones, su comportamiento es extraarticular: puede causar daños en cartílagos, huesos, tendones y ligamentos de las articulaciones pudiendo afectar a diversos órganos y sistemas, como ojos, pulmones, corazón, piel o vasos. Esto se produce a través de la intervención de factores humorales y celulares, particularmente linfocitos T CD4, iniciándose un proceso en el cual las moléculas mediadoras de la inflamación atraen y activan células de la sangre periférica, produciendo proliferación y activación de los sinoviocitos, invadiendo y destruyendo el cartílago articular, el hueso subcondral, tendones y ligamentos.

Su causa aún es desconocida aunque hay factores genéticos como el hecho de ser hereditaria, concordancia alta en gemelos heterocigoto, así como factores ambientales entre los que destacan el género femenino, el tabaquismo y las infecciones bacterianas, virales y por mycoplasmas que predisponen a padecer la enfermedad. En relación a los últimos existen algunos estudios que la relacionan con los superantígenos; por ejemplo el Mycoplasma artritidis, agente de la artritis proliferativa crónica, secreta un poderoso superantígeno soluble, el Mitógeno Mycoplasma Artritidis (MAM) que activa linfocitos T y B humano y murino. La secuencia de aminoácidos y nucleótidos son distintas de las otras proteínas y no están relacionadas filogenéticamente a otros superantígenos.

La enfermedad dejada a su evolución sin tratamiento, tiene mal pronóstico y acaba produciendo un importante deterioro funcional de las articulaciones afectadas. Es muy importante el diagnóstico precoz y el tratamiento farmacológico correcto. Existen diferentes formas de lucha contra la enfermedad que son:

- a) Disminuir la sintomatología (AINES y corticoides).
- b) Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.
- c) Inductores de remisión, de acción lenta, inmunosupresores y citotóxicos (compuestos de oro, penicilamina, antimaláricos, sulfasalazina, metotrexato, azatiopirina y ciclofosfamida).
- d) Fármacos que atacan las causas biológicas relacionadas con la producción de citoquinas, ya que existe una expresión exagerada de algunas de ellas (TNF- α , IL-1) como Etanercept y Infliximab.

Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad crónica, inflamatoria y proliferativa de la piel, donde tanto los factores genéticos y los ambientales juegan un importante rol. Esta enfermedad esta generalmente precedida de faringitis estreptocócica con un incremento en los niveles de antiestreptolisinas y en las lesiones de piel hay un infiltrado de células T CD4 y CD8 V β 2+.

Según ciertos estudios las PTSAs (pyrogenic toxin super antigens) de estreptococo podrían estar comprometidos en la patogénesis de la psoriasis guttata, actuando dicha toxina como factor proliferativo de queratinocitos, los que, inducidos por IFN γ , sufrirían cambios que les permitirían ayudar en la proliferación de células T que han sido inducidas en su multiplicación por superantígenos bacterianos SEA y SEB. También se encontraron una marcada sobreexpresión de células T en dermis y epidermis de pacientes con psoriasis en placa y guttata.

Es una enfermedad genética y se desconoce el origen. Intervienen factores exógenos en su aparición: infecciones crónicas, estrés nervioso, obesidad, alcohol, enfermedades como la artritis reumatoide, cambios hormonales y traumatismos.

No existe cura para esta enfermedad, sí se puede mantener totalmente controlada y en algunos casos los síntomas (inflamación, enrojecimiento, descamación y picor) no tienen por qué volver a aparecer para ello se usan sustancias de uso tópico, fototerapia, fármacos sistémicos como esteroides, alquitranes, cacipotriol, retinoides...

Dermatitis atópica

Se conoce como dermatitis atópica (DA) a un padecimiento inflamatorio cutáneo crónico, intensamente pruriginoso que suele ocurrir en niños con antecedentes familiares de

enfermedades encuadradas en el espectro de la atopia. El término atopia describe las características clínicas de la hipersensibilidad tipo I, que incluye asma, eccema, fiebre del heno y urticaria en personas con historia familiar de trastornos similares y que muestran positividad de las reacciones cutáneas inmediatas.

La dermatitis atópica se caracteriza por dos alteraciones inmunitarias generales; la producción excesiva de IgE y la disminución de la inmunidad mediada por células.

El tratamiento de dicha patología se lleva a cabo mediante baños para humedecer la piel, glucocorticoides y antihistamínicos además de Tacrolimus y Pimecrolimus que están en estudio actualmente para comparar su uso con el de los corticoides tópicos.

El estafilococo aureus frecuentemente coloniza la piel de pacientes con DA. Lo que ha sugerido que las células T activadas por el superantígeno pueden liberar varias citosinas lo cual exacerba y prolonga la inflamación asociada con DA (además se ha demostrado que en la exposición cutánea al superantígeno estafilocócico la enterotoxina B desencadena una respuesta inflamatoria).

La reducción de la colonización bacteriana de las lesiones ha sido un tratamiento efectivo en estos pacientes y el tratamiento con antibióticos antiestafilocócicos hacen desaparecer la inflamación cutánea. Investigaciones sugieren que los efectos benéficos de los antibióticos inhibidores de la síntesis de proteínas pueden ser atribuidos no sólo a la reducción de las bacterias en la superficie de la piel sino también a la supresión en la producción de superantígenos del Staphylococcus aureus.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Superantigenos [Internet]. Edu.pe. [citado el 27 de mayo de 2022]. Disponible en: https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v07_n1/superantigenos.htm
2. Superantigenos - misapuntes [Internet]. Uninet.edu. [citado el 27 de mayo de 2022]. Disponible en: <http://eusalud.uninet.edu/misapuntes/index.php/Superantigenos>
3. Superantigenos. Alergia, Asma e Inmunología pediátrica. [Internet]. Medigraphic.com. [citado el 27 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2004/al041c.pdf>