

Rol de los superantígenos en la etiopatogenia de la rinosinusitis crónica poliposa

Role of the superantigens in the etiopathogeny of chronic polypous rinosinusitis

Magaly Iñiguez C¹, Ximena Fonseca A².

RESUMEN

La Rinosinusitis Crónica es un problema de salud frecuente¹. La patogénesis, fisiopatología e inmunobiología de esta patología, que durante mucho tiempo ha sido poco clara y desconocida en muchos aspectos, está comenzando a ser revelada.

Recientemente se ha sugerido que en la etiopatogenia de la RSC intervendrían una diversidad de factores como los biofilms, hongos, alergia, infecciones bacterianas, y más recientemente, los superantígenos (SAg)².

Estudios demuestran que Stapylococcus Aureus, es la bacteria más frecuentemente aislada del mucus adyacente a los pólipos nasales. La producción de exotoxinas de éste y otros microorganismos, son capaces de actuar como superantígenos, uniéndose a los receptores de linfocitos T, produciendo activación y expansión de clones de éstos, con la consecuente liberación de citoquinas, que atraerían células inflamatorias principalmente eosinófilos, fundamentales en la patogenia de la Rinosinusitis Crónica Poliposa.

En base a la información recopilada y presentada en esta revisión, podemos apreciar que el concepto de superantígenos no es algo abstracto, por el contrario, varios investigadores han demostrado su rol en la génesis y perpetuación de diversas enfermedades. Los hallazgos realizados recientemente nos muestran la relación que existiría con la rinosinusitis crónica, lo que hace plantearnos nuevas hipótesis, áreas de investigación e interrogantes a dilucidar.

Palabras claves: Rinosinusitis Crónica, Superantígenos, exotoxinas.

SUMMARY

Chronic Rinosinusitis is a frequent health problem. The physiopathological and immunobiological pathogenesis of this pathology that for a long time has been unclear and unknown in many aspects, is beginning to be disclosed.

It has been recently suggested that in the etiopathogeny of RSC a diversity of factors would intervene, such as biofilms, fungus, allergy, bacterial infections, and more recently, the superantigens (SAg)².

Studies show that Stapylococcus Aureus, is the bacteria most frequently isolated from the mucus adjacent to the nasal polyps. The production of exotoxines from it and

¹ Médico Cirujano de la P. Universidad Católica.

² Jefa de UDA de Otorrinolaringología, Hospital Clínico de la P. Universidad Católica.

other microorganisms, are able to act as superantigens, joining the producers of T lymphocytes, producing an activation and expansion of clones of them, with the consequent liberation of cytoquines that would attract inflammatory cells, mainly eosinophils, which are basic in the pathogeny of Chronic Polypous Rinosinusitis.

Based on the information gathered and presented in this revision, we can appreciate that the concept of superantigens is not something abstract, on the contrary, several researchers have demonstrated their role in the genesis and perpetuation of various diseases. The findings recently show us the relation that would exist with chronic rinosinusitis, which leads us to raise new hypothesis, investigation areas and questions to be elucidated.

Key words: *Chronic Rinosinusitis, Superantigens, exotoxines.*

INTRODUCCIÓN

La Rinosinusitis Crónica (RSC), con sus distintos subtipos, es uno de los problemas de salud más comunes en EE.UU., afectando cerca de un 15% de la población¹.

Definida por la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, como un grupo de desórdenes caracterizados por la inflamación de la mucosa de la nariz y los senos paranasales por lo menos por 12 semanas consecutivas de duración².

Esta patología es vista como un amplio espectro de enfermedades con curso clínico y respuesta a tratamiento variable.

La hipótesis que la RSC estaría determinada por un problema de ventilación y drenaje sinusal, ha quedado obsoleta, cambiando este concepto al de un proceso cuyo fenómeno central es la inflamación.

La clasificación actualmente propuesta clasifica la en RSC en tres tipos: la RSC con pólipos nasales (RSC-PN), la RSC sin pólipos y la RSC fúngica alérgica³.

La RSC-PN es una forma severa de sinusitis, con una alta tasa de recurrencia sintomática, a pesar del óptimo tratamiento médico y quirúrgico. La inflamación en este grupo es de predominio eosinofílica.

En los últimos años se ha sugerido que en la etiopatogenia de la RSC intervendrían una diversidad de factores como los biofilms, hongos, alergia, infecciones bacterianas, y más recientemente, los superantígenos (SAg)².

El término de superantígenos (SAg) fue acuñado por White⁴ en 1989 para designar a un grupo de proteínas virales y toxinas bacterianas proteicas que presentan una gran capacidad para activar a linfocitos T policlonales, de los subtipos CD4, CD8 y algunos gamma delta ($\gamma\delta$), lo que finalmente determinaría un gran proceso inflamatorio.

En esta revisión tratamos de entregar una visión general acerca de qué son los SAg, su mecanismo de acción, la relación que existe con ciertas patologías sistémicas y la reciente evidencia que los relacionaría a patología otorrinolaringológica, más específicamente al rol que estarían jugando en la etiopatogenia de la rinosinusitis crónica.

Mecanismo de acción

En una respuesta antígeno-anticuerpo normal, los antígenos ingresan al organismo como proteínas totales, son procesados dentro de las células presentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas, células B) las cuales tienen en su superficie moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II. Algunos fragmentos antigénicos se fijan en un surco de la cadena pesada de las moléculas de clase II (MHC-II), y son así presentados al linfocito T CD4⁵ (Figura 1).

El receptor del linfocito T (TCR) (Figura 2) tiene una cadena α y una β , cada una de ellas posee los llamados segmentos variables (V) y de unión (J), y la cadena β , detenta además un segmento de diversidad (D). El complejo péptido antigénico-HLA II se une al receptor del linfocito T en una zona

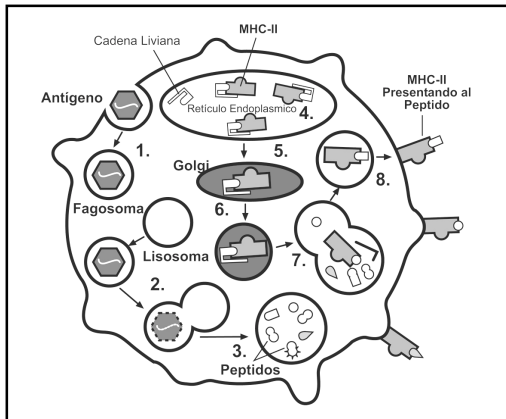


Figura 1. Procesamiento de antígenos en célula presentadora de antígenos.

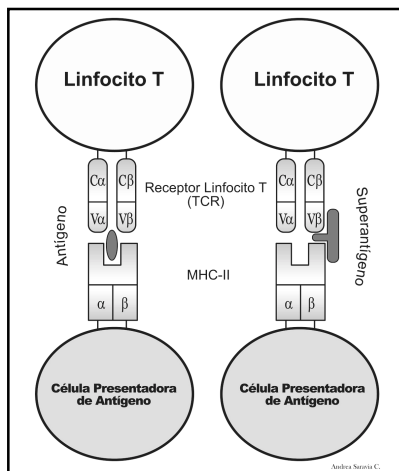


Figura 2. Mecanismo de acción de antígenos convencionales (izquierda) y superantígenos (derecha).

específica que tiene parte de cadena α y β . Si se produce ese reconocimiento por contacto, el linfocito T se activa iniciando la secuencia de liberación de citoquinas que inducen diferenciación y proliferación celular, comprometiendo a otros efectores que tienen acción proinflamatoria, con el objetivo final de eliminar el agente extraño.

Los superantígenos (Figura 2), a diferencia de los antígenos convencionales, se unen a la cara lateral de la molécula MHC clase II y en la zona variable de la cadena β del TCR a un nivel distinto del surco de unión normal del péptido antigénico (α - β). No necesitan ser internamente procesados

por la célula presentadora de antígenos⁶, ni requieren de moléculas accesorias para su unión a linfocitos, por lo tanto, el porcentaje de clones de linfocitos activados es significativamente mayor, algunos estudios⁷ hablan que hasta un 30% de los linfocitos del cuerpo se activarían, en contraste con 1% de los linfocitos T activados por los antígenos convencionales. Esta expansión clonal linfocítica finalmente llevaría a una producción masiva de citoquinas.

Los SAg son producidos por bacterias Gram negativas, bacterias Gram positivas, mycoplasmas, virus y parásitos.

Los superantígenos mejor caracterizados y más frecuentemente observados, son polipéptidos de 20 a 30 kD, exotoxinas bacterianas (frecuentemente llamadas también enterotoxinas) de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*. De los SAg producidos por *Staphylococcus aureus* se encuentran las clásicas exotoxinas (SE): A, B, C, D, E y las de reciente descubrimiento G, H, I, K, la toxina del síndrome de shock tóxico (TSST-1), las toxinas exfoliativas (ET) ETA y ETB, responsables del síndrome de piel escaldada.

Superantígenos y su rol en enfermedades sistémicas

Hoy en día se sabe que los SAg pueden contribuir en la patogenia y mantención de algunas enfermedades, como la enfermedad de Kawasaki, artritis reumatoidea, shock tóxico por *Staphylococcus aureus*, infección por virus de inmunodeficiencia humana e infecciones por *Streptococcus pyogenes*.

La acción de los SAg se realiza básicamente a través de tres mecanismos diferentes, en primer lugar, contribuyen a la producción de ciertas enfermedades estimulando exageradamente un cierto subtipo de LT, que a través de su función efectora se traducirá en los síntomas propios del exceso de interleuquina 2 (IL-2) e interferón gama, ejemplo: síndrome de shock tóxico⁸; como segundo mecanismo los SAg pueden estimular y activar LT que son autorreactivos y así inducir o exacerbar enfermedades autoinmunes, que es lo que ocurriría por ejemplo en la artritis reumatoidea⁹; por último, ciertos superantígenos pueden contribuir a la depleción de ciertos subtipos

de LT V β , específicos, resultando en una severa reducción de linfocitos. Ej: infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)¹⁰.

El síndrome de shock tóxico (TSS), cuya presentación clínica se caracteriza por fiebre alta, malestar general, mialgias, cefalea, rash, hipotensión, coagulación intravascular diseminada (CID), shock e incluso la muerte, es el prototipo de la enfermedad mediada por SAg. Este cuadro es provocado por la toxina TSST-1, en la mayoría de los casos, pero se ha observado la participación de los superantígenos SEB y SEC. Los linfocitos T con zonas variables β 2 (V β 2) se incrementan durante la fase aguda del síndrome lo que causa un aumento en la liberación de IL-2, TNF- α e interferón- γ por linfocitos y macrófagos, lo que generaría finalmente el cuadro de inflamación generalizada que comanda este cuadro. El TTS producido por las toxinas del *Streptococcus* del grupo A (SPEA, SPEB) puede manifestarse de forma más dramática y con resultados letales. El *Streptococcus* puede entrar al cuerpo a través de la piel causando dolor en el sitio de infección lo cual siempre precede a los síntomas. Posteriormente progresa a fasciitis necrotizante o miositis (el rash sólo se presenta en el 10% de los casos), shock y falla orgánica múltiple. La progresión es rápida por la gran destrucción tisular, la muerte ocurre en aproximadamente un tercio de los pacientes tratados.

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica que se presenta en niños. Se caracteriza por tres fases: la aguda o febril que dura de 7 a 14 días, presentándose hiperemia conjuntival, lengua en fresa, labios rojos con fisuras, edema de manos y pies, rash cervical y linfadenopatías, la fase subaguda se inicia al desaparecer la fiebre, dura menos de 25 días y es caracterizada por descamación de dedos de pies y manos, artritis, artralgia y trombocitosis. La última etapa de convalecencia se acompaña de alteraciones cardíacas (aneurismas coronarios) en un 20 a 50% de los pacientes, siendo la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en niños¹¹. Durante la fase aguda los pacientes presentan frecuentemente elevación de los subtipos de células T (V β 2 y V β 8.1), las cuales regresan a la normalidad en la etapa de convalecencia. Cultivos de la piel y membranas de pacien-

tes con enfermedad de Kawasaki han reportado *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* productores de TSST-1 y de SPED/SPCE, respectivamente¹².

El LT se ha postulado como la célula efectora más importante en un número de enfermedades autoinmunes. Esto se basa en la asociación de ciertas enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide con tipos específicos de MHC-II, y la presencia de gran número de LT en el sitio de la inflamación, que actuarían en forma autorreactiva. Es posible también la participación del SAg en la patogénesis de algunas formas de psoriasis, ya que esta enfermedad es generalmente precedida de faringitis estreptocócica con un incremento en los niveles de antiestreptolisinas en plasma y en las lesiones de piel se ha observado un infiltrado de células T CD4 y CD8 V β 2.

La dermatitis atópica (DA) es otra entidad relacionada a superantígenos; se ha observado que *Staphylococcus aureus* frecuentemente coloniza la piel de estos pacientes. En este cuadro, las células T activadas por el superantígeno producido por este microorganismo liberarían citoquinas, lo cual exacerbaría y perpetuaría la inflamación. Por otra parte, la reducción de la colonización bacteriana de las lesiones ha sido un tratamiento efectivo en estos pacientes.

Superantígenos y patología ORL

Uno de los primeros grupos de investigación en plantear que los superantígenos podían estar en la secreción adyacente a la poliposis nasal masiva fue Bachert en el año 2001¹³. En estudios anteriores habían demostrado que la síntesis de IL-5 y la sobrevida de los eosinófilos estaba aumentada en pacientes con poliposis nasal (NP) en comparación a los sin poliposis.

En este estudio, a partir de homogenizados de tejido nasal de pacientes con poliposis nasal bilateral (n=20), y sin poliposis nasal (n=20), mediante técnica de ELISA, midieron los niveles de IL-5, IL-4, eotaxina, ECP (proteína catiónica eosinofílica) y leucotrienos(C4/D4/E4), por otras técnicas de inmunoensayo midieron niveles de IG-E total y específica a una variedad de alérgenos. Ya que en

esa fecha existía evidencia de la relación que existía entre dermatitis atópica y asma severa, con superantígenos de *Staphylococcus aureus*, decidieron investigar dirigidamente los niveles de Ig-E contra estas enterotoxinas en los homogenizados. Además midieron por inmunohistoquímica la cantidad de eosinófilos y otras células inflamatorias en las muestras obtenidas. Los resultados mostraron entre otras cosas, una mayor cantidad de citocinas inflamatorias, predominio de eosinófilos e Ig-E total en el grupo con PN, y a diferencia del grupo sin poliposis se observó una diferencia significativa en la expresión policlonal de Ig-E contra exotoxinas de *S aureus* (SEA-SEB) en el 50% de los casos, lo cual es alto si consideramos que solo se midieron inmunoglobulinas contra dos superantígenos.

En un estudio posterior, Tripathi et al¹⁴ estudiaron Ig-E en sangre, ampliando además el pool a seis toxinas estafilocócicas y estreptocócicas con conocida capacidad de superantígenos (SEA, SEB, TSST-1, SPEA, SPEB, SPEC). El grupo estudiado fueron 23 pacientes con pólipos nasales, y 13 controles sanos, demostrando que un 78,3% de los pacientes con PN tenía al menos una de las seis toxinas evaluadas, en comparación a un 0% de los controles. La exotoxina más frecuentemente encontrada fue la Ig-E contra SEB (60,9%).

Gevaert et al¹⁵ midieron en suero y homogenizado de tejido nasal de 24 pacientes y 12 controles concentraciones de IgE total y específicos, y por inmunohistoquímica se analizaron los cortes con tinciones especiales para detectar linfocitos. Diversos estudios han demostrado la alta tasa de colonización de *Staphylococcus aureus* en pacientes con PN.

En este estudio un 71% de los pacientes con PN estaban colonizados por *Staphylococcus aureus*, mientras que solo un 25% de los controles presentaban esta bacteria. Observaron además una elevada concentración de IgE y recuento de eosinófilos en el grupo de pacientes con PN. Al analizar los cortes histológicos demostraron la formación de estructuras foliculares formadas por células B y T, como el que se puede observar en tejido linfóide secundario, además de una infiltración difusa de linfocitos T y eosinófilos, lo que nos muestra el alto grado inflamatorio a nivel polipoideo. Otro resultado interesan-

te encontrado por este grupo fue una disociación entre la Ig-E medida en sangre y en el tejido nasal, siendo mucho mayor los niveles en éste último, lo que orientaría a que la inflamación sería un proceso que estaría sucediendo en forma local en los pólipos, más que sistémicamente.

En un estudio realizado por Bernstein et al¹⁶, encontraron en el tejido nasal de pacientes con pólipos, expresión de subgrupos de linfocitos policlonales específicos según el tipo de SAg encontrado.

Este grupo investigador, en la línea de estudio de pacientes con RSC PN, ha realizado otros hallazgos, demostrando aumento en la expresión de moléculas de adhesión en las vénulas de los pólipos (VCAM-1) que interactuarían con receptores de eosinófilos (VLA-4), determinando una migración de éstos desde el torrente sanguíneo hacia el tejido polipoideo, lo que explicaría la alta concentración de estas células a nivel local.

CONCLUSIONES

La patogénesis, fisiopatología e inmunobiología de la RSC con PN, que durante mucho tiempo ha sido poco clara y desconocida en muchos aspectos, está comenzando a ser revelada. Recientes estudios han demostrado que *Staphylococcus aureus*, es la bacteria más frecuentemente aislada del mucus adyacente a los pólipos. La producción de exotoxinas de éste y otros microorganismos, son capaces de actuar como superantígenos uniéndose a la región variable β de los receptores de linfocitos T, produciendo activación y expansión clonal de éstos con la consecuente liberación de citoquinas, que atraerían células inflamatorias, principalmente eosinófilos, fundamentales en la patogenia de la RSC-PN. Teóricamente, según lo expuesto por algunos investigadores, el uso de antibióticos para suprimir la colonización del *S Aureus*, podría ser un camino lógico para disminuir la producción de los superantígenos en la mucosa nasal después de una adecuada cirugía endoscópica.

En base a la información recopilada y presentada en esta revisión, podemos apreciar que el concepto de superantígenos no es algo abstracto,

muy por el contrario, éstos han demostrado su rol en la génesis y perpetuación de diversas enfermedades, y en el campo de la otorrinolaringología los hallazgos encontrados en los últimos años, especialmente en relación a rinosinusitis crónica, nos plantean nuevas hipótesis, áreas de investigación e interrogantes a dilucidar.

BIBLIOGRAFÍA

1. COLLINS JG. Prevalence of selected Chronic conditions: United States, 1986-88. *Vital Health Stat 10* 1993; 182: 1-87.
2. BENNINGER MS, FERGUSON BJ, HADLEY JA ET AL. Adult cronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathofisiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: S1-S32.
3. Rhinosinusitis: Establishing for clinical research and patients care. *Suplemento del Otolaryngology- Head and Neck Surgery*. Diciembre 2004. Volumen 131 - N° 6.
4. WHITE J, HERMAN A, PULLEN AM, KUBO R, KAPPLER JW, MARRACK P. The Vbeta-specific superantigen staphylococcal enterotoxin B: stimulation of mature T cells and clonal deletion in neonatal mice. *Cell* 1989; 56: 27-35.
5. BRODSKY F, GUAGLIARDI L. The cell biology of antigen processing and presentation. *Annu Rev Immunol* 1991; 9: 707-44.
6. BAKER MD, ACHARYA K. Superantigens: structure- function relationships. *Int J Med Microbiol* 2004; 293: 529-37.
7. KOTZIN BL, LEUNG DYM, KAPPLER J ET AL. Superantigens and their potential role in human disease. *Adv Immunol* 1993; 54: 99-166.
8. HACKETT SP, STEVENS DL. Superantigens associated with staphylococcal and streptococcal toxic shock syndromes are potent inducers of tumor necrosis factor synthesis. *J Infect Dis* 1993; 168: 232-5.
9. DUKE O, PANAYI GS, JANOSSY G. An immunohistological analysis of lymphocyte subpopulations and their microenvironment in the synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis using monoclonal antibodies. *Clin Exp Immunol* 1982; 49: 22-30.
10. RAMAZAOUIS L, JOUEN-BEADES F, MICHOT F ET AL. Comparison of activation marker and TCR V beta gene product expression by CD4+ and CD8+ T cells in peripheral blood and Lymph nodes from HIV-infected patients. *Clin Exp Immunol* 1995; 99: 182-8.
11. RAUCH AM. Kawasaki syndrome: Review of new epidemiologic and laboratory developments. *Ped Infect Dis J* 1987; 6: 1016-21.
12. ABE J, KOTZIN BL, JUJO K. Selective expansion of T cells expressing T-cell receptor variable regions Vbeta 2 and V beta 8 in Kawasaki disease. *Proc Natl Acad Sci US* 1992; 89: 4066-70.
13. BACHERT C, GEVAERT P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 607-14.
14. TRIPATHI A, CONLEY D, GRAMMER L ET AL. Immunoglobulin E to Staphylococcal and Streptococcal Toxins in Patients with Chronic Sinusitis/ Nasal Polyposis. *Laryngoscope* 2004; 114: 1822-6.
15. GEVAERT P, HOLTAPPELS G ET AL. Organization of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to *Staphylococcus Aureus* enterotoxins in nasal polyp tissue. *Allergy* 2005; 60: 71-9.
16. BERNSTEIN J, KANSAL R. Superantigen hypotesis for the early development of chronic hyperplastic sinusitis with masive nasal polyposis. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 2005; 13: 39-44.