

REVISIÓN DE LA DERMATITIS ATÓPICA CANINA: UNA MIRADA DESDE LA CONFORMACIÓN DE PIEL Y SU RESPUESTA INMUNOLÓGICA

GONZÁLEZ PATIÑO, Ana Consuelo¹
GÓMEZ-CARRILLO, Rosa María Viviana²
ARDILA PÁEZ, Miguel Ángel³
LÓPEZ RÓBLES, Yohana Milena⁴

Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

Recibido: 13/06/2017

Aceptado: 17/09/2017

RESUMEN

Las dermatitis son patologías frecuentes en la consulta de pequeños animales, siendo una afección inespecífica que atenta contra el bienestar tanto de caninos como de felinos y afecta la dinámica de la familia tenedora de estos individuos. Dentro del grupo de dermatitis, la atópica se ha convertido en una afección de difícil diagnóstico y tratamiento. Se conoce que la dermatitis atópica canina (DCA) es multifactorial y depende de la predisposición genética de los individuos y de estímulos ambientales, los cuales pueden verse afectados por el cambio climático. La respuesta compleja inmunológica en caninos ha permitido comprender la dermatitis atópica humana, convirtiéndose en un modelo médico para investigación. Esta inflamación alérgica esta mediada por una respuesta de hipersensibilidad tipo I o IV, siendo similar en los caninos y humanos. Los mastocitos, células con importante presencia en la piel canina, facilitan el reclutamiento de los leucocitos, favorecen la adherencia y la diapédesis de dichas células, permitiendo que la respuesta inflamatoria sea exagerada. En la respuesta inmunológica intervienen citoquinas, factor de necrosis tumoral, natural killer, entre otros, que facilitan la comunicación entre la inmunología innata y la adquirida, conllevando a la compleja respuesta inmunológica y permitiendo que se presente la respuesta inmunomediada. Además, de la respuesta inmunológica individual, la DCA puede complicarse por contaminación secundaria de microorganismos, los cuales llevan a respuestas inmunitarias propias dependiente de su naturaleza. Este documento se propone exponer desde la conformación anatómica de la piel y la respuesta inmunitaria de esta, la presentación de la DCA.

Palabras clave: atopía, colágeno, estrato corneo, hipersensibilidad tipo I, hipersensibilidad tipo IV.

- 1 Médico Veterinario y Zootecnista, Universidad de los Llanos, M.Sc. en Ciencias Veterinarias, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Docente, Facultad de Ciencias Agrarias y Ambientales, Fundación Universitaria Juan de Castellanos, Grupo de investigación IRABI. acgonzalez@jdc.edu.co.
- 2 Médico Veterinario, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, M.Sc. en Conservación y Manejo de Vida Silvestre, Universidad Nacional de Costa Rica. Docente, Facultad de Ciencias Agrarias y Ambientales. Fundación Universitaria Juan de Castellanos, Grupo de investigación IRABI. rgomez@jdc.edu.co.
- 3 Estudiante X semestre Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Agrarias y Ambientales, Fundación Universitaria Juan de Castellanos, Grupo de investigación IRABI. miguel-ardila25@hotmail.com.
- 4 Médico Veterinario, Fundación Universitaria Juan de Castellanos, M.Sc (e) en Ciencias Veterinarias, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Grupo de investigación GIDIMEVETZ, Docente, Facultad de Ciencias Agrarias y Ambientales, Fundación Universitaria Juan de Castellanos. ymlopez@jdc.edu.co.

REVIEW OF CANINE ATOPIC DERMATITIS: A LOOK FROM THE SKIN CONFORMATION AND ITS IMMUNE RESPONSE

ABSTRACT

Dermatitis are frequent pathologies in the consultation of small animals, being a nonspecific condition that threatens the well-being of both canines and felines and affects the dynamics of the holding family of these individuals. Within the dermatitis group, the atopic has become a difficult diagnosis and treatment condition. It is known that canine atopic dermatitis (CAD) is multifactorial and depends on the genetic predisposition of individuals and environmental stimuli, which may be affected by climate change. The complex immune response in canines has allowed us to understand human atopic dermatitis, becoming a medical model for research. This allergic inflammation is mediated by a type I or IV hypersensitivity response, being similar in canines and humans. Mast cells, cells with an important presence in canine skin, facilitate the recruitment of leukocytes, favour the adhesion and diapedesis of these cells, allowing the inflammatory response to be exaggerated. In the immune response cytokines, tumour necrosis factor, natural killer, among others, which facilitate communication between innate and acquired immunology, leading to the complex immune response and allowing the immune-mediated response to occur. In addition, from the individual immune response, CAD can be complicated by secondary contamination of microorganisms, which lead to their own immune responses depending on their nature. This document is intended to expose from the anatomical conformation of the skin and its immune response, the presentation of the CAD.

Keywords: atopy, collagen, corneal stratum, type I hypersensitivity, type IV hypersensitivity.

RÉVISION DE LA DERMATITE ATOPIQUE CANINE : UN REGARD SUR LA CONFORMATION DE LA PEAU ET SA RÉPONSE IMMUNITAIRE

RÉSUMÉ

Les dermatites sont des pathologies fréquentes dans la consultation de petits animaux, soit une affection non spécifique qui vise le bien-être des chiens et des félins et affecte la dynamique de la famille qui les détient. Dans le groupe des dermatites, la dermatite atopique est devenue un état difficile à diagnostiquer et à traiter. Il est connu que la dermatite atopique canine (DAC) est multifactorielle et dépend de la prédisposition génétique des individus et des stimulations environnementales, qui peuvent être affectées par les changements climatiques. La réponse immunologique complexe chez les chiens a permis de comprendre la dermatite atopique humaine et de devenir un modèle médical pour la recherche. Cette inflammation allergique est médiée par une réponse d'hypersensibilité de type I ou IV, étant similaire chez les chiens et les humains. Les mastocytes, cellules ayant une présence importante dans la peau canine, en facilitent le recrutement des leucocytes, favorisent l'adhésion et la diapédèse de ces cellules, permettant ainsi d'exagérer la réponse inflammatoire. La réponse immunitaire implique des cytokines, le facteur de nécrose tumorale, le facteur de nécrose tumorale, le tueur naturel, entre autres, qui facilitent la communication entre l'immunologie innée et acquise, conduisant à une réponse immunitaire complexe et permettant à la réponse immunitaire de survenir. En plus de la réponse immunitaire individuelle, le DCA peut être compliqué par la contamination secondaire des microorganismes, qui entraîne des réponses immunitaires propres selon leur nature. Ce document propose d'exposer à partir de la conformation anatomique de la peau et de la réponse immunitaire de celle-ci, la présentation du DCA

Mots-clés: atopie, collagène, strate cornée, hypersensibilité de type I, hypersensibilité de type IV.

REVISÃO DA DERMATITE ATÓPICA CANINA: UM OLHAR DA CONFORMAÇÃO DA PELE E SUA RESPOSTA IMUNE

RESUMO

Dermatite são patologias frequentes na consulta de pequenos animais, sendo uma condição inespecífica que ameaça o bem-estar de cães e felinos e afeta a dinâmica da família desses indivíduos. Dentro do grupo de dermatite, o atópico tornou-se uma condição difícil de diagnóstico e tratamento. Sabe-se que a dermatite atópica canina (ACD) é multifatorial e depende da predisposição genética de indivíduos e estímulos ambientais, que podem ser afetados pelas mudanças climáticas. A resposta imune complexa nos caninos nos permitiu entender a dermatite atópica humana, tornando-se um modelo médico para pesquisa. Essa inflamação alérgica é mediada por uma resposta de hipersensibilidade tipo I ou IV, sendo semelhante em cães e humanos. Os mastócitos, células com presença importante na pele canina, facilitam o recrutamento de leucócitos, favorecem a adesão e a diapedese dessas células, permitindo que a resposta inflamatória seja exagerada. Nas citosinas de resposta imune, fator de necrose tumoral, natural killer, entre outros, que facilitam a comunicação entre a imunologia inata e adquirida, levando à resposta imune complexa e permitindo que a resposta imune-mediada ocorra. Além disso, a partir da resposta imune individual, o DCA pode ser complicado pela contaminação secundária de microrganismos, que levam a suas próprias respostas imunes, dependendo de sua natureza. Este documento pretende expor da conformação anatômica da pele e de sua resposta imune a apresentação da DCA.

Palavras-chave: atopia, colágeno, estrato corneano, hipersensibilidade tipo I, hipersensibilidade tipo IV.

INTRODUCCIÓN

Además de los humanos, los perros son los únicos animales que desarrollan naturalmente lesiones cutáneas de dermatitis atópica (AD, por su sigla en inglés). En las últimas dos décadas, numerosos estudios han ayudado a establecer la estrecha similitud entre la AD humana y la canina a nivel patogénico, clínico, epidemiológico y terapéutico. El estudio de los perros con AD podría ser muy útil para la investigación de la dermatitis atópica humana debido a la selección consanguínea histórica de la especie que permitiría estudios genéticos, epidemiológicos o mecanismos específicos de algunas condiciones de expresión de cromosomas y genes de susceptibilidad (Olivry, 2012, Lenormand y Lipsker, 2018).

Estos modelos de AD caninos experimentales han demostrado su utilidad para probar la

eficacia de nuevas modalidades de tratamiento en un entorno preclínico. En conclusión, la AD canina natural o experimental puede proporcionar a los investigadores un modelo único para investigar las facetas genéticas, epidemiológicas, mecanicistas o de tratamiento de la enfermedad humana. Debido a la similitud única de la enfermedad en ambas especies, es muy probable que la información obtenida sea traducible a pacientes humanos (Wilhem, Kovalik y Favrot, 2011).

La dermatitis atópica es una enfermedad cutánea inflamatoria recurrente y crónica que se caracteriza por picor intenso, sequedad, inflamación y exudación (Hanifin, Cooper, Kang, Krafchik y Margolis, 2004 y Ellis, Luger Abeck, Allen, Graham y De Prost, 2003). Se cree que las respuestas alérgicas a los agentes ambientales

comunes (alérgenos) están involucradas en el desarrollo de la dermatitis atópica en función de la asociación significativa entre la atopia y la dermatitis atópica (Akdis *et al.*, 2016). La inhalación o el contacto directo con la piel de los alérgenos de los ácaros del polvo doméstico pueden exacerbar la dermatitis atópica en pacientes con hipersensibilidad a estos (Tupker, De Monchy, Coenraads, Homanb y Van Der Meer, 1996).

Se ha observado una mejoría clínica significativa en pacientes con dermatitis atópica e hipersensibilidad a los ácaros del polvo doméstico al reducir la exposición a los alérgenos de los ácaros del polvo doméstico. Estas evidencias sugieren fuertemente un papel patógeno primario de las respuestas alérgicas en pacientes con dermatitis atópica e hipersensibilidad a los ácaros del polvo (Flohr, Johansson, Wahlgren y Williams, 2015)

Debido a que las terapias médicas actuales para la dermatitis atópica se centran, principalmente, en el alivio sintomático, su eficacia clínica a menudo es decepcionante tanto para los pacientes como para los médicos. Aunque un número significativo de pacientes con dermatitis atópica grave se puede mejorar con el tratamiento con corticosteroides sistémicos, ciclosporina A o micofenolato mofetilo, la posibilidad de toxicidad a largo plazo de estos compuestos requiere el desarrollo de modalidades terapéuticas adicionales (Hanifin *et al.*, 2004).

Aunque se ha demostrado la utilidad clínica de la inmunoterapia específica para alérgenos para el tratamiento del asma alérgica y la rinitis alérgica, su eficacia para la dermatitis atópica es controvertida. Un complejo de histamina-globulina (también llamado 'histaglobina') se ha utilizado en muchos países para tratar enfermedades alérgicas durante más de 40 años y se demostró que mejora significativamente la dermatitis atópica en un estudio aleatorizado

controlado. En el modelo de ratón, se demostró que el complejo histamina-inmunoglobulina altera el equilibrio de citoquinas Th1 / Th2 en favor de las citoquinas Th1 y disminuye la producción de anticuerpos IgE específicos de alérgenos (Nahm, Lee, Park, Kim, Choi y Jeon, 2008).

La DCA es una patología multifactorial de origen genético en el que en los últimos años se ha logrado dilucidar su patogenia y de allí los posibles tratamientos en pro del bienestar de los pacientes, por lo que, el propósito de este artículo fue exponer desde la conformación anatómica de la piel y la respuesta inmunitaria de esta, la presentación de la dermatitis atópica canina.

La piel canina

En general, los mamíferos cuentan con estructura básica en la piel (Monteiro, Stinson y Calhoun, 1993). Sin embargo, la piel y el pelaje varían entre especies, subespecies, razas e individuos, además entre la edad y el género (Scott, Miller y Griffin., 2001). El pH, en el orden taxonómico de los mamíferos, generalmente es ácido, pero varía en un mismo individuo en diferentes zonas corporales; en el caso de los caninos domésticos, el pH cutáneo es el más alto, hasta ahora reportado, varía entre 6,2 a 8,6 (Nesbitt y Ackerman, 2001).

El origen embriológico de la piel se desarrolla desde una capa celular ectodérmica y dérmica compuesta por algunas células mesenquimatosas con disposición laxa entramadas de una sustancia fundamental intersticial (Miller, Griffin y Campbell, 2014). De tal manera, la ectodermis de cubierta se transforma en células basales o estrato germinativo y una capa exterior o peridermis; posterior a esto, las capas forman un estrato intermedio entre otras dos capas y luego toma la estructura de un adulto. Los melanocitos se originan en la cresta neural (Fogel y Manzuc, 2009).

Se continúa el desarrollo cutáneo aumentando el espesor y el número de fibras, además se disminuye la sustancia fundamental y hay transición de las células mesenquimatosas a fibroblastos. Posterior a esto, aparecen las fibras de elastina y luego las de colágeno; los histiocitos, las células de Schwann y los melanocitos cutáneos son irreconocibles (Miller *et al.*, 2014).

Se ha evidenciado que la piel fetal contiene en su mayoría colágeno tipo II, a diferencia de la piel de adulto que contiene principalmente colágeno tipo I. Además, se conoce que en el segundo tercio de gestación se inicia el desarrollo de lipocitos en el tejido subcutáneo de las células fusiformes precursoras mesenquimatosas (Miller *et al.*, 2014). Este origen de la piel es ectodérmico, compartiendo su origen con el sistema nervioso central y diferenciando este punto en el desarrollo fetal; sin embargo, a algunos receptores, neuropéptidos y receptores, les son comunes (Virga, 2003).

Según Banks (1993) la parte externa de la piel es la epidermis, el cual es un epitelio escamoso estratificado queratinizado que se autorregenera; sigue la dermis o corion que está debajo de la membrana basal de la epidermis, está conformada por colágeno que forma el tejido conjuntivo denso, llegando a la hipodermis. Esta última, también se conoce como subcutis, es tejido conectivo laxo más tejido adiposo, que permite la comunicación de la dermis al periostio. En la hipodermis o fascia superficial varía el número de adipocitos; en la dermis y la hipodermis están los vasos sanguíneos, vasos linfáticos y nervios.

La epidermis

La epidermis cuenta con cuatro tipos de células diferentes, los queratocitos representan el 85% y son las responsables de sintetizar la queratina de la piel, además se derivan los infundíbulos, los conductos sebáceos y los

acrosiringios, de los que se derivan los tumores tanto benignos como malignos (Ackerman, Schotland, Tamayo y Martin-Reay, 2001).

Los melanocitos representan el 5% de las células presentes en la piel, en la capa basal y la relación de presencia con los queratocitos es de 1:10-15; se encuentran en la capa basal, en la vaina radicular externa, en la matriz de los folículos pilosos, conductos de las glándulas sebáceas y sudoríparas. Estos se derivan de la cresta neural y migran a la epidermis; tienen funciones específicas como la síntesis de melanina, la pigmentación de la piel y el pelo, proteger de los rayos ultravioleta y depura radicales libres (Nesbitt y Ackerman, 2001).

Las células de Langerhans están en la capa superior de la epidermis, dermis y en los ganglios linfáticos; en la epidermis representan entre el 3 al 8% del componente celular. En los perros se ha identificado que no tienen los típicos gránulos de Birbeck, comunes en humanos. Su función es presentar los antígenos de la epidermis y participan en las reacciones de hipersensibilidad retardada, migrando para la estimulación antigénica a los nódulos linfáticos y para llevar el antígeno a los linfocitos locales (Yager y Scott, 1993).

Por último, las células de Merkel, que son el 2% en la epidermis, se encuentran en la región basal de la epidermis por encima de la membrana basal y unida a los desmosomas y los queratocitos; estas células de Merkel funcionan como mecanorreceptores táctiles de reacción lenta y son de naturaleza neuroendocrina (Nesbitt y Ackerman, 2001 y Rodríguez, 1984). Scott *et al.* (2001) descubrieron otras funciones como la de regular el flujo sanguíneo cutáneo, la producción de sudor, la coordinación de la proliferación de leucocitos y del ciclo del pelo.

De igual manera, la epidermis cuenta con cinco capas de epitelio organizado estratificado: el estrato basal o germinativo, es una capa

única de células, expresan filamentos de queratina K-5 y K-14, receptores de superficie de la familia de integrinas y las cadherinas. El estrato espinoso se compone de varias capas de células poligonales que se une por puentes intercelulares (Dellmann, 1993), este estrato es más delgado en perros que en otras especies domésticas (Yager y Scott, 1993). El estrato granuloso es discontinuo y está compuesto por queratocitos nucleados; contiene proflagrina siendo el precursor proteico que adhiere la queratina entre sí. En este estrato se encuentran los cuerpos de Odland, los queratinosomas, los cuerpos laminares y gránulos recubridores de membrana, siendo muy importantes todos en el componente lipídico intercelular de la barrera de permeabilidad de la unión granulosa-córnea (Dellmann, 1993).

El estrato lúcido se presenta en aquellas zonas en donde no hay presencia de pelo, se caracteriza por tener diferentes capas de claras queratinizadas, las cuales no contienen núcleo ni tampoco organelos plasmáticos, lo que hay en el citoplasma de estas células es queratina, fosfolípidos y eleidina (Nesbitt y Ackerman, 2001). Por último, el estrato córneo se observa formado por queratocitos aplanados sin núcleos ni organelos citoplasmáticos. La proflagrina forma filagrina que une la queratina y es la barrera más importante hacia el medio (Castellanos, Rodríguez e Iregui, 2005).

La dermis

El origen de la dermis embriológicamente es el mesoderma y se conforma de células: fibroblastos, dendrocitos dérmicos perivasculares, melanocitos, mastocitos y glóbulos blancos; fibras, vasos sanguíneos, vasos linfáticos, nervios, músculo piloerector y sustancia intersticial, en la que se encuentran los folículos pilosos y las glándulas (Castellanos *et al.*, 2005 y Scott *et al.*, 2001). Se consideran dos divisiones para la dermis en animales domésticos: la dermis superficial y la dermis

profunda, debido a la ausencia de papilas dérmicas. La dermis está constituida por una matriz compleja de tejido conectivo de colágeno y elastina, además, se encuentra inmersa en la sustancia fundamental de glicosaminoglicanos (ácido hialurónico y dermatán sulfato principalmente) y proteoglicanos (Scott *et al.*, 2001). El colágeno forma cerca del 80% de la matriz extracelular de la dermis. Esta encargada de proporcionar fuerza, elasticidad, permitir la migración celular, la adhesión y la quimiotaxis. Las fibras de colágeno son secretadas por los fibroblastos cutáneos (Lloyd y Patel, 2008).

La dermis está compuesta por la membrana celular del queratocito y sus hemidesmosomas; la lámina lúcida, que contiene glicoproteínas; la lámina densa que está compuesta principalmente por colágeno IV (Ortega-Velásquez *et al.*, 2004). La capa fibrilar, que se caracteriza por contener fibrillas de anclaje de colágeno VII, V, III, heparán sulfato y fibrillas elásticas oxitalánicas; estos compuestos se encuentran en la dermis haciendo parte de la matriz extracelular. La sustancia de sostén en la que se encuentran está compuesta por ácido hialurónico y dermatán sulfato con heparina, sulfato de condroitina 4 y condroitina 6 (Lloyd y Patel, 2008 y Ortega-Velásquez *et al.*, 2004). En su funcionamiento, las fibras de colágeno son resistentes a las proteasas, pero se degradan por las colagenasas que secretan los fibroblastos (Lloyd & Patel, 2008).

La renovación del colágeno se realiza principalmente por los fibroblastos, pero otras células juegan un rol importante, entre las que están: macrófagos, neutrófilos, eosinófilos y queratinocitos. Las funciones del colágeno son anclar la epidermis a la dermis subyacente, permitir que la epidermis se mantenga funcional y proliferativa, regular la nutrición que se debe mantener entre epidermis y al tejido conectivo, ser barrera selectiva para el intercambio celular y molecular y dar soporte arquitectónico tisular (Scott *et al.*, 2001).

El aminoácido hidroxiprolina es abundante en las fibras de colágeno y suelen liberarse en la renovación del colágeno, pero sus niveles aumentan de forma exacerbada cuando hay daño de las fibras de colágeno, por lo que la hidroxiprolina puede ser usada como biomarcador. Las colagenasas son metaloendoproteasas neutras, las cuales usan calcio como activador y zinc como ion metálico intrínseco, con lo cual, se consigue una molécula de triple hélice, capaz de romper las fibras de colágeno (Lloyd y Patel, 2008).

Los glicosaminoglicanos y proteoglicanos son secretadas por los fibroblastos. Se llamaron mucopolisacáridos por su apariencia de policasacáridos viscosos, pero su cambio de nombre se debió a que contiene hexosaminas y los proteoglicanos son moléculas grandes porque están ligados a proteínas (Lloyd y Patel, 2008).

Los componentes celulares de la dermis, más ampliamente descritos, permiten conocer que los fibroblastos son los encargados de sintetizar el tejido conectivo y la sustancia intersticial; los dendrocitos dérmicos perivasculares son responsables de presentar los antígenos CD-4 y CD-90, siendo diferentes a la células de Langerhans; los melanocitos están alrededor de los vasos sanguíneos y bulbo piloso, en especial en perros de piel oscura; los mastocitos de quienes se reconocen tres tipos de proteasas: mastocitos T (triptasa), mastocitos C (quinasa) y mastocitos TC (ambas) y por último, los glóbulos blancos: eosinófilos, neutrófilos, linfocitos (en perros linfocitos T CD3+) e histiocitos (Castellanos *et al.*, 2005 y Scott *et al.*, 2001).

En el caso de perros Shar-Pei existe una condición diferente, en la que se depositan de manera fisiológica la mucina para dar turgencia a la piel y permitir la formación de las arrugas, características de la raza (Yager y Scott, 1993).

La hipodermis

La hipodermis se origina, igual que la dermis, en el mesodermo y su conformación es principalmente triglicéridos (Castellanos *et al.*, 2005). Tiene funciones de reserva de esteroides (Paterson, 2009), reserva energética (Almela, 2014), protección y amortiguación, así mismo, cubre los vasos sanguíneos y nervios, además de aislar térmicamente para evitar la pérdida de calor corpóreo (Dellmann, 1993).

Su composición muestra tejido conjuntivo, nervios, vasos sanguíneos y lipocitos, los cuales, se disponen en lobulillos creando el panículo adiposo, muy característico de las almohadillas digitales, metacarpales y carpales; por otro lado, el tejido conjuntivo que se presenta en la hipodermis está compuesto por trabéculas de colágeno laxas y fibras elásticas (Dellmann, 1993).

Anexos de la piel

Se encuentra ubicados en la dermis, principalmente son los folículos pilosos, pelo, uñas, las glándulas sebáceas y las glándulas sudoríparas. Los folículos pilosos, permiten el crecimiento del pelo, el cual, es una estructura epitelial flexible, queratinizada (Scott *et al.*, 2001); su color se determina por los melanocitos foliculares que se encuentran en la zona matricial y la intensidad depende del tipo de melanina, por ejemplo, la eumelanina está presente en el pelo negro y la feomelanina en el pelo claro o rojizo.

Pelo

En los mamíferos el estrato embrionario se forman los folículos pilosos, glándulas sebáceas y sudoríparas epitriquiales. La zona de aglomeración de las células basófilas en la capa basal permite la germinación de pelo; de dicha zona se producen las placodas epidérmicas que

protruyen hacia la dermis, encontrando allí células mesenquimatosas como precursoras de la papila dérmica del pelo (Miller *et al.*, 2014).

El pelo está constituido por dos partes el eje y la raíz. El eje es la zona distal que se encuentra libre, mientras la raíz está dentro del folículo piloso, en esta se encuentra la protuberancia terminal. El eje se compone de una capa externa, cutícula y corteza, esta última conformada por células queratinizadas, residuos nucleares, gránulos de pigmento; la médula está formada por células cúbicas o aplanadas. En la raíz la médula es sólida, pero en el eje se pueden ver vacuolas de aire intercelular (Castellanos *et al.*, 2005).

El pelo se dividió en primarios (diámetro de 150 micras) y secundarios o accesorios (diámetro de 50 micras) (Banks, 1993). Los primarios brotan de poros separados y cuentan con glándulas sebáceas, sudoríparas y músculo erector; los secundarios brotan de un mismo poro y cuentan con glándulas sebáceas únicamente y carecen de médula (Fogel y Manzuc, 2009 y Banks, 1993).

En el canino doméstico se han identificado dos tipos de pelos especializados táctiles, los pelos sinusales y los tilótricos, los primeros se caracterizan por contar con un seno sanguíneo anular trabeculado y endotelio en la capa interna y externa de la vaina dérmica (Dellmann, 1993). Los tilótricos se encuentran entre los pelos de recubrimiento y cuentan con tejido neurovascular y glándula sebácea (Castellanos *et al.*, 2005).

El crecimiento del pelo se realiza en ciclos, en el que cada uno tiene periodo anágeno, catágeno y telógeno, variando en el tiempo de duración de cada una de estas fases, pero en el perro su estudio no es satisfactorio aún; además, el crecimiento depende de condiciones fisiológicas y de factores como la raza, encontrando que en algunas razas de perros el crecimiento del pelo es continuo (Scott *et al.*, 2001).

Folículo piloso

Scott *et al.* (2001) y Dellmann (1993) describen cinco componentes en los folículos pilosos: la papila dérmica folicular, la matriz pilosa, el pelo, la vaina radicular interna y la vaina radicular externa. Estos componentes se ubican tanto en epidermis como en dermis. En la epidermis, se encuentra la vaina radicular externa e interna, las cuales están conformada por la capa de Huxley y la capa Henle respectivamente (Nesbitt y Ackerman, 2001).

Se han clasificado anatómicamente tres segmentos en el folículo piloso: el infundíbulo, que va desde la glándula sebácea hasta la superficie epitelial; el istmo, que abarca desde la intersección del músculo erector hasta la glándula sebácea y el segmento inferior que llega hasta la papila dérmica. A nivel histológico, el folículo comprende la papila dérmica, matriz pilosa, tallo del pelo, vainas radiculares internas y vainas radiculares externas (Fogel y Manzuc, 2009).

El músculo piloerector se compone de haces de fibras musculares lisas que tienen origen mesenquimal; estas fibras se insertan en la vaina del folículo piloso y sigue hasta la epidermis. En el perro tienen un desarrollo especial en el lomo para determinar el erizamiento principalmente cuando la temperatura es baja o cuando se genera una estimulación nerviosa. Se ha observado que, al contraerse este músculo, las glándulas sebáceas vacían su contenido (Dellmann, 1993).

Glándulas de la piel

Estas glándulas son órganos que se constituyen por epitelio secretor y se dividen en las glándulas sebáceas y las glándulas sudoríparas. Las primeras, son drenan al folículo piloso. Producen sebo que sirve para lubricar e hidratar el pelo y la piel, es barrera física y

química al tener actividad antimicrobiana y cumplir con liberaciones de feromonas; estas glándulas están inervadas e irrigadas (Paterson, 2009). El sebo está compuesto principalmente por triglicéridos, esteroides de cera y esteroides, siendo muy numerosos en perros y gatos (Almela, 2014).

Existen algunas glándulas sebáceas que no están asociadas al folículo piloso: conducto auditivo externo, ano, prepucio, vulva y glándula tarsal del párpado (Castellanos *et al.*, 2005). En el perro, se ha detectado que hay modificaciones en las glándulas prepuciales, supracadales, cirumanales y meibomio (Fogel y Manzuca, 2009).

Las glándulas sebáceas son constituidas por acinos o lobulillos que drenan hacia el infundíbulo usando un conducto de epitelio escamoso estratificado. Estas glándulas pueden ser uni o multilobulillares; en la capa basal se originan células que acumulan lípidos en el citoplasma y que se desplazan hacia el conducto, para secretar el contenido, los organelos son digeridos y desintegrados (Rodríguez, 2004).

Las glándulas sudoríparas son tubulares simples y espirales, en equinos y humanos están altamente desarrolladas, mientras que en las aves están ausentes. Se han descrito dos tipos de estas glándulas: merocrinas y apocrinas (Castellanos *et al.*, 2005). Secretan sudor, el

cual, comprende muerte celular, transporte paracelular, exocitosis, liberación de algunos fragmentos de citoplasma apical y transporte transcelular de iones de agua (Foster y Foil, 2012).

Barrera cutánea

En el apartado anterior, se habló de la epidermis, sin embargo, por los mecanismos patogénicos de la DCA se hace necesario ampliar un poco sobre los procesos de barrera cutánea que ofrece la piel y las diferentes interacciones que se dan de manera fisiológica en esta zona. Las hemidesmosomas son complejos de unión distribuidos a lo largo de la cara interna de los queratinocitos basales. La queratina tiene un enlace de su retículo de filamentos intermediarios con la hemidesmosoma y con la membrana del queratinocito basal, en los que intervienen proteínas de placa del antígeno I del penfigoide ampollar (BPAG I o BP 230) y la plectina, proteínas de transmembrana tipo α_6 y β_4 integrina, BPAG II (colágeno XVII) y la lámina cinco (Scott *et al.*, 2001)

Las integrinas son parte de la familia de los receptores adhesivos de la superficie celular y las subunidades más abundantes de la epidermis son: α_2 , α_3 , α_6 , β_1 y β_4 , cumpliendo funciones de adhesión entre los queratinocitos y la fibronectina o entre los queratinocitos y el colágeno tipos I y IV (tabla 1).

Tabla 1. Componentes de las estructuras de adhesión en la barrera cutánea

Estructura de adhesión	Proteínas de membrana	Proteínas de placa	Filamentos de citoesqueleto	Función y localización
Hemidesmosoma	Integrina α_6, β_4 , BPAG II	Plectina, BPAG I	Citoqueratina	Adhesión célula-sustrato, células basales y membranas basales
Adhesión focal	Integrinas β_1 ($\alpha_2 \beta_1$ y $\alpha_3 \beta_1$, $\alpha_5 \beta_1$)	Tialina, vinculina, α -actinina, paxilina, ziquina	Actina	Sustrato-células, células basales
Desmosoma	Adherina desmosómica Dsg I, II, III Dsc I, II, III	Placoglobina: desmoplaquina I, II, IV, desmocalmina, placofilina	Citoqueratina	Adhesión célula-sustrato: todos los queratinocitos
Uniones adherentes	Cadherinas clásicas (cadherinas E y P)	Placoglobina, catenina α y β , α -actina, vinculina	Actina	Adhesión célula-célula: todos los queratinocitos (p-cadherina sólo en células basales)

Fuente: Scott et al. (2001)

Inmunología de la piel canina

Innata y adaptativa

La inmunidad innata es la protección con la que se nace y es la primera línea de defensa. Se encuentra compuesta por células de respuesta inespecífica a los diferentes agentes externos que son agresivos y que afectan de diferentes maneras al individuo. Entre estas barreras innatas o naturales, se encuentra la piel y las mucosas. Las células que intervienen en este tipo de inmunidad no requieren de memoria inmunológica (Castrillón, Ramos y Padilla, 2008).

En la piel se puede encontrar diferentes tipos de células (tabla 2), participes en la respuesta innata y en la respuesta adaptativa. Entre estas células están queratinocitos, células de Langerhans, melanocitos, linfocitos T y las natural killer (NK). Asimismo, otras vías son las de reconocimiento hacia agentes microbianos que son capaces de activar las vías: clásica y alterna del complemento, péptidos antimicrobianos como defensinas, catelicidinas e histatinas (Castrillón et al., 2008 y Ganz, 2003), citocinas, quimiocinas y radicales libres usados en inmunidad como moléculas reactivas al oxígeno y óxido nítrico (NO) (Castrillón et al., 2008)

Tabla 2. Células de la piel que participan en la respuesta inmunitaria

Queratinocitos	Células de Langerhans	Linfocitos T	Melanocitos	Macrófagos	Mastocitos
Epidermis (90%)	Capa suprabasal de la epidermis (4%) y dermis	Epidermis (2%) y dermis	Epidermis capa basal (2-5%)	Dermis	Unidad perivascular dérmica
Síntesis de queratina, colágeno y factores de crecimiento. Son células accesorias del sistema inmunitario. Expresan moléculas de adhesión que regulan el movimiento de células a través de la piel. Reservorios de IL-1. Expresan MHC I, MHC II e ICAM-1 para reclutar y mantener células inmunitarias en la piel inflamada. Permiten la expresión de TLRs, moléculas de reconocimiento de patrones moleculares asociados con patógenos como PAMPs, favoreciendo así la producción de mediadores proinflamatorios como citocinas, quimiocinas y péptidos antimicrobianos. Además, es capaz de reconocer microorganismo comensales de los patógenos.	Células presentadoras de antígeno hacia linfocitos vírgenes y de memoria. Expresan constitutivamente MHC II y en superficie esta misma, además de ICAM, LFA, B71, B72, isoformas CD44. No son habituales de piel, migran desde la médula ósea. Se activan por el antígeno y migran a vasos linfáticos aferentes y ganglios linfáticos regionales. Esto conlleva a cambios morfológicos y de fenotipo causando la maduración de estas células. Cuentan con capacidad de expresión de receptores a citocinas y moléculas coestimuladoras CD80 y CD86. Poseen gránulos de Birbeck. Induce la respuesta inmunitaria hacia diferentes antígenos	Su tropismo se relaciona con la expresión de moléculas de adhesión CLA, que se sintetiza por activación de los linfocitos en el microambiente cutáneo. Los linfocitos CLA circulantes son capaces de atravesar el endotelio y penetrar específicamente la piel para unirse a la selectina E que se expresan en el endotelio de los vasos sanguíneos. Los linfocitos dérmicos T CD4 ⁺ se localizan alrededor de los vasos sanguíneos y los CD8 ⁺ están dispersos en la dermis. Su función es dual: 1. Mecanismos de inmuno-vigilancia que garantizan el combate contra patógenos que amenazan la integridad de la piel. 2. Asegurar la homeostasia para prevenir respuestas inmunitarias destructoras de tejido contra antígenos inocuos o autoantígenos.	Células dendríticas neuroectodérmicas que sintetizan melanina, la cual actúa como protección a la radiación ultravioleta. La síntesis de melanina se realiza en gránulos llamados melanosomas, que son transferidos a los queratinocitos por sus extensiones citoplasmáticas, generando la unidad pigmentaria. Sintetizan de manera constitutiva numerosas citoquinas que actúan como mediadores inflamatorios en la dermis y epidermis. Sintetizan IL-8 cuando son estimulados por citocinas o neuropéptidos.	Se relacionan con la respuesta de inmunidad innata en los procesos de fagocitosis y muerte de microorganismos. Son presentadoras de antígeno por lo que participa también en la inmunidad adaptativa. Aunque son células residentes, aumentan en número después de daño tisular y son atraídas por mediadores de la inflamación. Producen derivados del ácido araquidónico como las prostaglandinas D2, E1, E2, leucotrienos B4 y C4 y derivados del oxígeno como el ion superóxido. Liberan factores de crecimiento y orquestan la reparación tisular	Se originan en médula ósea, pasan al torrente circulatorio y maduran en tejido, son numerosas en la dermis y próximas a los vasos sanguíneos, vasos linfáticos, nervios, folículos pilosos, glándulas sudoríparas. Presentan un receptor para la fracción constante de la IgE, por lo que tienen un papel importante en la hipersensibilidad inmediata por la unión cruzada con la IgE de superficie. Presentan fenotipo MCT= triptasa (+); quimasa (+) en tejido conectivo. Además de citocinas, sintetizan sustancias preformadas en gránulos (histamina, heparina) y derivados del ácido araquidónico como PGD2, leucotrienos B4 y C4
Citoquinas: IL-1β, IL-3, IL-6, IL-8, IL-12, GM-CSF, TGFβ, M-CSF, PDGF, ETAF y TNFα	IL-1, IL-6, IL-12, IL-15 e IL-18	TH1: IL-2, IL-12, IFNγ. TH2: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13.	IL-1α, IL-1β, IL-3, IL-6, CM, CSF, TNFα y TGFβ	IL-1α, IL-1β, IL-1Rα, IL-6, IL-10, IL-12, TNFα, TGFβ, MIP-1	IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, GM-CSF, RANTES, TNFα

IL: Interleucina; GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos; M-CSF: Factor estimulante de colonias de monocitos; PDGF: Factor de crecimiento/diferenciación plaquetario; ETAF: Factor activador de timocitos derivado de células epidérmicas; TGFβ: Factor de crecimiento transformante; TNF: Factor de necrosis tumoral; IL-1Rα: IL-1 receptor antagonista; RANTES y MIP: Quimioatrayente de neutrófilos; IFNγ: interferón gamma.

Fuente: Castrillón et al. (2008).

En la respuesta inmunitaria de la piel al ser sensibilizada por alérgenos de cualquier tipo o antígenos microbianos, conllevando a que se produzcan diferentes citoquinas por los queratinocitos como TSLP, IL-1, IL-6, factor de crecimiento β o TGF- β , entre otros y algunos AMP (Santoro, Marsella y Pucheu-Haston, 2015 y Novak y Leung, 2010). Durante la primera presentación del alérgeno las células de Langerhans en la piel y las dendríticas migran hacia los ganglios linfáticos regionales; se presentan a las células T (Oyoshi, He, Kumar, Yoon, y Geha, 2009).

Al estar mediado por la IL-4 las células T se diferencian hacia Th2, quienes inducen a los linfocitos B para que se produzca IgE que se une a los receptores de alta afinidad en los mastocitos de los tejidos (Marsella, 2013). Con la segunda exposición se reactivan las células T, los mastocitos se degranulan liberando gran cantidad de citoquinas inflamatorias mediadas por la histamina, la IL-8, y la IL-13, principalmente. Esto genera un microambiente propicio para que los linfocitos Th2 y eosinófilos puedan migrar con facilidad a la piel, por lo que, se ve el aumento de las citoquinas producidas por los linfocitos Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13, por ejemplo) y la IL-25 producido por los eosinófilos; además, estas células permiten la diferenciación de la Th17 por la producción de IL-6, IL-1 β y el FNT- β (Chermprapai, 2019). Chaudhary, Singh, Kumari, Kanwal, Soman, Coudhury & Garg (2019) demostraron que las IL-17 e IL-31 se encuentran con elevaciones anormales en la dermatitis canina atópica.

Las células Th17, reconocidas como células proinflamatorias (Chaudhary, Singh, Kumari, Kanwal, Soman, Choudhury y Garg, 2019) favorecen la liberación de IL-19 por parte de los linfocitos Th2, conllevando a hiperplasia epidérmica y la liberación de AMP por los queratinocitos y la actividad de remodelación tisular por parte de los fibroblastos. En la fase crónica de la AD hay un cambio en la respuesta

por parte de los linfocitos Th1, en el que la IL-12 es secretada por eosinófilos, células dendríticas dérmicas, células dendríticas epidérmicas inflamatorias, entre otros (Di Cesare, Di Meglio y Nestle, 2008; Chaudhary *et al.*, 2019).

Respuesta inmunitaria en dermatitis atópica canina

La dermatitis atópica muestra dos presentaciones en las que la respuesta inmunitaria varía un poco. Se puede encontrar una respuesta inflamatoria temprana (EAR, por sus siglas en inglés) o una tardía (LAR, por sus siglas en inglés), se conoce que alrededor del 80% de los casos EAR suelen evolucionar a LAR (Torres, 2003). En la EAR los mastocitos (MC), previamente sensibilizados con IgE específicas que se encuentran unidas al receptor Fc ϵ RI el cual es de alta afinidad, para activarlos por la unión de la molécula del alérgeno con estas inmunoglobulinas. Esto conlleva a la degranulación de los MC y, por tanto, la liberación de los mediadores como histamina, triptasa, entre otros. La activación de los MC conlleva a la sintetización y posterior secreción de mediadores lipídicos tipo eicosanoides, los cuales, son derivados del ácido araquidónico: prostaglandinas y leucotrienos, favoreciendo la rápida aparición de la sintomatología en la fase EAR de la atopia canina en piel (Nuttall, Marsella, Rosenbaum, Gonzales y Fadok, 2019).

Las citoquinas quimiotácticas y moléculas de adhesión como eotaxina, RANTES, MIP-1 α , MCP-1 inducen de manera selectiva el reclutamiento celular de eosinófilos, linfocitos Th₂ y en casos especiales, los neutrófilos, hacia el lugar inflamatorio estimulado por el alérgeno ambiental. Por su parte, las células endoteliales (CE) se encargan de retener los leucocitos en los vasos para que puedan luego migrar hacia el lugar de la inflamación (Teran, 2000).

En la presentación LAR las células predominantes en caninos son los linfocitos T

CD4⁺ y células de Langerhans y aumento en el número de eosinófilos (Olivry, Naydan y Moore, 1997 y Sinke, Thepen, Bihari, Rutten y Willemse *et al.*, 1997) Se conoce que la expresión de las citoquinas Th₂ y Th₁ muestra un patrón bifásico en caninos en respuestas inflamatorias tradicionales, pero en DCA se pudo determinar la presencia de citoquina TARC y la expresión de su receptor CCR4 (Maeda *et al.*, 2002), siendo estas importantes para la migración de las células Th₂ y que, han sido descritas en también en humanos (Nakatani, Kaburagi, Shimada, Inaoki, Takehara, Mukaida y Sato *et al.*, 2001). De igual manera, también se pudo establecer que los niveles de histamina en caninos con DCA es mayor a la que se puede encontrar en pieles de caninos sanos (De Mora, García, Puigdemont, Arboix y Ferrer, 1996). Está claro que la inmunoatogénesis de la EA es compleja. Junto a la respuesta Th2 inicial y una fase crónica más dominada por Th1 de las células T reguladoras de la enfermedad, las células Th17 se asocian con la gravedad de AD (Berker *et al.*, 2017). Existe evidencia que muestra que la expresión de las citoquinas Th17, IL-17 e IL-22, y la citoquina reguladora, IL-10, aumentaron significativamente en la piel atópica lesional (Chermpapai, 2019, Nuttall *et al.*, 2019)

Las moléculas de adhesión han sido estudiadas en menor medida en caninos que en humanos, pero la proteína de selectina P es la que se ha identificado en diferentes patologías inflamatorias en piel, encontrando correlación entre su acumulación y el infiltrado inflamatorio tisular, sin embargo, en DCA se requiere mayor seguimiento de esta (Chénier y Doré, 1998). La selectina P al ser una de las moléculas adhesinas con mayor relevancia en procesos inflamatorios, esta podría ser la molécula diana a trabajar en los tratamientos de estas patologías, tal y como lo sugiere Wardlaw (2001) en caninos y humanos.

El *rolling*, que consiste en enlentecer y permitir el rodamiento de los leucocitos sobre

superficie endotelial se logra por acción de la unión de las CE a sus ligandos de manera débil y transitoria. De igual manera, las integrinas, que fueron activadas por las citoquinas, trabajan en conjunto con las moléculas de adhesión pertenecientes a la familia de las superinmunoglobulinas permiten la adhesión fuerte de los leucocitos al endotelio y luego facilitan la diapédesis hasta el lugar que sufre del proceso inflamatorio (Springer, 1994).

El CE dérmicas se han encontrado lesionadas en perros con la condición de DCA, esto puede deberse a que el ICAM-1 al expresarse en la lámina basal de los queranocitos epidérmicos conllevan a esas lesiones (Olivry *et al.* 1997). La TNF- α tiene funciones de citoquina proinflamatoria y se convierte en uno de los inductores más potentes de ICAM-1, acción que se asocia a otros procesos alérgicos espontáneos e inducidos, no atópicos (Junghans, Gutgesell, Jung y Neumann, 1998).

De igual manera, el TNF- α tiende a expresarse de manera exagerada en los MC, células mediadoras en la DCA y que, por tanto, es un candidato potencial en cumplir un rol principal en la inmunopatología de la DCA (Torres, 2003). Sobre esto, se encontró que el mRNA del TNF- α se sobre-expresa en la piel con lesión de los perros diagnosticados con DCA (Nuttall, Knight, Mcaleese, Lamb y Hill, 2002) hasta el momento en que se realiza esta monografía, no se encontraron publicaciones donde se cuantifique los niveles de este TNF- α en la piel lesionada de caninos.

Los MC, al ser las células que muestran mayor relevancia en la DCA, requieren una atención mayor entender su rol en la inmunopatología, tanto en la presentación EAR y LAR. Estas células tienen funciones biológicas similares en caninos y humanos, en ese sentido los subtipos de las MC tienen distribución tisular, contienen mediadores preformados, sintetizan mediadores que se liberan frente al estímulo

inmunológico, mediada por la IgE, pero también, pueden liberarse por mecanismos no inmunológicos (Torres, 2003 y De Vinney y Gold, 1990). La cercanía es tal, que las moléculas de anticuerpos comerciales humanas se pueden usar frente a las caninas. No obstante, existen líneas celulares mastocitarias caninas (De Vinney y Gold, 1990).

La densidad de los MC en DCA no se ha entendido completamente y no existe consenso en cuanto si existe mayor número de MC en DCA que en la piel normal, puede ser por la diferente funcionalidad de estas células en animales con la piel normal versus en DCA (De Vinney y Gold, 1990), ya que en la atopía los MC liberan mediadores proinflamatorios (De Mora *et al.*, 1996).

Existen dos tipos de MC descritos, y cada uno reacciona en algunas de las dos presentaciones de la DCA. Los MC de mucosa, son del subtipo atípico, suelen mediar la presentación EPR, mientras que, en la LPR los MC de conjuntiva, que se conocen como subtipo típico, son quienes reaccionan (Berker *et al.*, 2017).

Según Hammerberg, Olivry y Orton (2001) en la DCA se ha encontrado factores de crecimiento SCF aumentado, esto junto a la patogenia descrita en la atopía canina, se considera que los MC son fundamentales para que la inflamación atópica se presente en caninos. En ese sentido, se explicará de manera más profunda la función de los MC en procesos inflamatorios alérgicos.

Torres (2003) explica que los MC tienen actividad sobre el inicio del reclutamiento leucocitario cuando hay inflamación alérgica. Esto se basa en que los MC están presentes en los sitios donde se produce este tipo de inflamación y posterior a su activación, se presenta la infiltración celular; además, suelen estar presentes a nivel perivascular, siendo el lugar para la transmigración leucocitaria; por

último, los MC inmunológicamente activos son capaces de liberar mediadores proinflamatorios que contribuyen a la permeabilidad vascular y activa las CE para facilitar la adhesión de los leucocitos.

Los MC reclutan neutrófilos cuando se presenta respuesta cutánea tardía y medida por la IgE en ratones (Wershil, Wang, Gordon, y Galli, 1991), esto también se asoció a la actividad del TNF- α . De igual manera, la degranulación de los MC mediante el compuesto 48/80 inicia el reclutamiento leucocitario a los 30 minutos y puede alcanzar su pico entre las dos a cuatro horas posteriores (Christofidou-Solomidou, Murphy y Albelda, 1996). También, se ha demostrado en pacientes asmáticos que al activar los MC mediante IgE por el alérgeno, los linfocitos Th₂ son reclutados al ser liberada la PGD₂ por los MC (Matsuoka *et al.*, 2000). En caninos, se realizó un experimento en el que se inyectó PGD₂ y provocó infiltración marcada eosinofílica (Emery, Djokic, Graf y Nadel, 1989).

Hogaboam, Linse, Pals, Heler, Moths y Neumann, (1998) y Yano, Yamaguchi, Lantz, Butterfield, Costa y Galli *et al.* (1997) reportan que los MC sintetizan y liberan citoquinas como la IL-8, GM-CFS, eotaxina, MIP-1 α , RANTES y MCP.1, mediadores que permiten y facilitan la infiltración de células inflamatorias como los eosinófilos, linfocitos, monocitos y neutrófilos, además algunos mediadores propios o de las células infiltradas tienen funciones de factores de crecimiento como es el caso de IL-3 e IL-5 de los eosinófilos y GM-CFS de las MC y neutrófilos. Por último, se conoce que los MC y la histamina inducen la migración neutrofílica y está, mediada por el LTB₄ y el PAF liberados de los MC (Zimmerman, McIntyre, Mehra, y Prescott, 1990).

Por otro lado, el ICAM-1, la selectina P, la selectina E y el VCAM-1 parecen ser las moléculas protagonistas de mayor importancia en la DCA (Jung, Linse, Pals, Heler, Moths y

Neumann, 1997). La selectina P es almacenada por los corpúsculos de Weibel- Palade en las células endoteliales, las cuales, al ser activadas translocan la selectina P hacia la superficie, dentro de sus tareas está el permitir el *rolling* de las células que traspasan el endotelio activado para que sea más fácil el poder adherirse, esto de manera fisiológica, pero en DCA se ha demostrado que la selectina P se expresa por periodos prolongados facilitando la adhesión por largos periodos de los eosinófilos y CE (Woltman, McNulty y Dewson, 2000).

El ICAM-1 se expresa constitutivamente en las CE pero la intensidad varía según el órgano en el que este ubicado. Esta adhesina es se expresa en situaciones de alergias cutáneas y respiratorias (Hirai *et al.*, 1996). Su función es permitir la adhesión de los leucocitos a las CE y que puedan completar la migración tisular a la zona con el alérgeno. Asimismo, se ha demostrado que permite la migración de neutrófilos, eosinófilos y linfocitos a los tejidos inflamados, razón por la que, en tejido pulmonar inflamado, la expresión de ICAM-1 se correlaciona con el pico de infiltración leucocitaria (Broide y Sriramanao, 1998).

En pacientes atópicos las concentraciones séricas de DCA y su expresión en membrana es superior que la encontrada en pacientes sanos, además, que en pacientes con inflamaciones alérgicas cuando son tratados la expresión de ICAM-1 disminuye (Silvestri, Spallarossa, Battistini, Sabatini, Pecora, Parmiani y Rossi, 2002). Es decir que la selectina P y el ICAM-1 son indispensables en la respuesta de la DCA. Los MC al producir citoquinas, como el TNF- α , desencadenan la síntesis de selectina P en diferentes especies de mamíferos como ratones, cerdos, vacas y perros (Torres, 2003). Las IL sintetizadas y liberadas por los MC como la IL-3 e IL-4 tienen efectos en el mRNA llevando a que el aumento de la selectina P en la membrana sea más lenta (Toru, Ra, Yata y Nakanata, 1998).

La filagrina, es una proteína de importancia en los procesos córneos de la piel, y por su interacción con la respuesta inmune dérmica, es de importancia en la inmunopatología. Se han identificado genes candidatos a ser productores de atopia, los cuales permiten la expresión de la filagrina y otros que afectan la función de los linfocitos, las concentraciones de IgE circulantes y, por tanto, al receptor de citoquinas para la TSLP (una citoquina proinflamatoria producida por queratinocitos). Existen otras proteínas específicas que se han identificado en humanos con dermatitis atópica aún no se han identificado en perros con dermatitis atópica (Nuttall *et al.*, 2002).

Las mutaciones de pérdida de función de filagrina son comunes en humanos con dermatitis atópica y parecen estar involucradas en algunas, pero no en todas, las razas de perros afectadas. La filagrina es una proteína multifuncional presente en la piel, y cuando es anormal, contribuye al defecto de la barrera de la piel involucrado en el desarrollo de la dermatitis atópica. La falta de participación de filagrina podría ser una de las razones del fenotipo variable de la enfermedad entre las razas (Wood, Ke y Nuttall, 2009).

Los hallazgos de tres estudios genómicos en West Highland White Terriers sugieren que el gen para la filagrina no está involucrado en el desarrollo de la dermatitis atópica, mientras que el gen de la filagrina está asociado con la dermatitis atópica en Golden Retrievers. Al parecer, West Highland White Terriers con dermatitis atópica puede tener defectos en la barrera cutánea, pero esos defectos pueden involucrar genes que difieren de aquellos que median defectos de la barrera cutánea en otras razas de perros afectadas. Hasta la fecha, solo el gen del receptor TSLP parece estar involucrado en la dermatitis atópica en perros de todas las razas estudiadas (Roque, O'Leary y Kyaw-Tanner, 2011).

La linfopoyetina estromal tímica es una citoquina producida por los queratinocitos después de un daño epidérmico. Inicia las respuestas de las células TH2 y estimula la picazón. Un cambio en la expresión o afinidad del receptor de TSLP podría permitir que esta citocina proinflamatoria se una más fuertemente, estimulando así más inflamación. Otros genes potencialmente involucrados incluyen una proteína tirosina fosfatasa que modula las respuestas de las células T y B a los antígenos y la plakofilina 2, una proteína involucrada en la adhesión epidérmica. Tomados en conjunto, los análisis genómicos están comenzando a revelar los fundamentos genéticos de la desregulación inmune y el defecto de barrera identificado en perros con dermatitis atópica (Nuttall *et al.*, 2002)

Los perros con dermatitis atópica están predispuestos a infecciones recurrentes de estafilococos y *Malassezia* en la piel y las orejas. Los estafilococos y la *Malassezia* pueden estimular la liberación de citoquinas pruritogénicas e inflamatorias de las células de la piel (Santoro *et al.*, 2015). Esos microorganismos también producen alérgenos convencionales que producen mastocitos mediados por IgE, degranulación celular, activación de células T clonales inducidas por superantígenos y daño asociado a la proteasa de la barrera de la piel (Simou, Thoday y Forsythe, 2005). Recientemente se ha vuelto crítica una comprensión completa de todos los organismos de la piel.

La microbiota de la piel incluye todos los microorganismos y su material genético que vive en la piel; Las interacciones entre la microbiota y el huésped afectan la patogenia de la dermatitis atópica en humanos y perros (Weese, 2013). La microflora comensal es vital para la salud; pueden prevenir la invasión de patógenos e interactuar con el sistema inmunitario innato y adaptativo para inducir tolerancia a estímulos ambientales inofensivos. La pérdida de biodiversidad en la microbiota

de la piel y el tracto gastrointestinal se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades inflamatorias y alérgicas crónicas en perros, ratones y seres humanos (Belkaid y Segre, 2014).

En comparación con los perros sanos, hay una disminución de la biodiversidad entre la microbiota cutánea con un aumento notable en el número de estafilococos en perros con dermatitis atópica (Bradley, Morris y Rankin, 2016 y Pierezan, Olivry y Paps, 2016). La inflamación de bajo grado puede ser un factor de selección que favorece a las bacterias más patógenas y disminuye la supervivencia de Bacterias inofensivas residentes en la piel. Los perros sensibilizados con alérgenos tópicamente tienen un mayor número y proporción de estafilococos, en relación con otras bacterias, y una diversidad reducida entre los microorganismos cutáneos en el sitio del desafío (Pierezan *et al.*, 2016)

CONCLUSIONES

La piel canina es compleja en su respuesta inmunitaria ante diferentes alérgenos, pero dicha respuesta esta medida por procesos genéticos y ambientales. Ese así, como debe interpretarse para lograr la identificación de la atopia canina, teniendo en cuenta que es un proceso multifactorial y que para llegar al diagnóstico definitivo de dermatitis atópica canina se debe tener en cuenta factores de riesgo, historial del paciente y eliminar otras etiologías que puedan llevar a síntomas similares, para así determinar que se está frente a una reacción atópica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ackerman, B. Schotland, E., Tamayo, M. y Martin-Reay, D. (2001). The infundibulum is epidermal, not follicular. *Dermatopathology: Practice & Concept*, 7, 396-398.

- Akdis, C., Akdis, M., Bieber, T., Bindsley, J., Sen, C., Boguniewicz, M. y Eigenmann, P. (2016). Diagnosis and treatments of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Journal Allergy Clinical Immunology*, 118, 152-169
- Almela Sánchez, R. M. (2014). *Dermatología clínica en perros y gatos*. Andalucía, España. IC editorial. (No. 636.708965076 A4D4).
- Banks, W.J. (1993). *Applied veterinary histology*. 3 ed. Texas: Mosby Year Book. Inc.
- Belkaid, Y. y Segre, J. A. (2014). Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science*, 346, 954-959
- Berker, M., et al C. (2017). Allergies-AT cells perspective in the era beyond the TH1/TH2 paradigm. *Clinical Immunology*, 174, 73-83.
- Bradley, C., Morris, D. y Rankin, S. (2016). Longitudinal evaluation of the skin microbiome and association with microenvironment and treatment in canine atopic dermatitis. *Journal Investigation Dermatology*, 136, 1182-1190.
- Broide, D. y Sriramanao, P. (1998). Inhibition of eosinophil rolling and recruitment in P-selectin-and ICAM-1-deficient mice. *Blood*, 91, 2847-2856
- Castellanos, G., Rodríguez, G. E Iregui, C. (2005). Estructura histológica normal de la piel del perro (estado del arte). *Revista de Medicina Veterinaria*, 10, 109-122
- Castrillón, E. L., Ramos, A. P. y Padilla Desgarenes, C. (2008). The immune function of skin. *Dermatología Revista Mexicana*, 52(5), 211-224.
- Chaudhary, S., et al. (2019). Alterations in circulating concentrations of IL-17, IL-31 and total IgE in dogs with atopic dermatitis. *Veterinary dermatology*, 5(30), 383-e114
- Chénier, S. Y Doré, M. (1998). P-selectin expression in canine cutaneous inflammatory disease and mast cell tumors. *Veterinarian pathology*, 35, 85-93
- Chermprapai, S. (2019). *The Immune-pathogenesis of Canine Atopic Dermatitis: Skin barrier, Microbiome and Inflammation* (Doctoral dissertation, Utrecht University).
- Christofidou-Solomidou, M., Murphy, J. y Albelda, S. (1996). Induction of E-selectin dependent leukocyte recruitment by mast cell degranulation in human skin grafts transplanted on SCID mice. *American Journal Pathology*, 148, 177-188
- Dellmann, D. (1993). *Histología veterinaria*. 2º ed. Zaragoza: Acribia.
- De Mora, F., García, G., Puigdemont, A., Arboix, M., y Ferrer, L. (1996). Skin mast cell releasability in dogs with atopic dermatitis. *Inflammation research*, 45(8), 424-427.
- De Vinney, R. y Gold, W. (1990). Establishment of two dog mastocytoma cell lines in continuous culture. *American Journal Respir Cell Molecular Biology*, 3, 413-420
- Di Cesare, A., Di Meglio, P. y Nestle, F. (2008). A role for Th17 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis? *Journal of investigative Dermatology*, 128(11), 2569-2571
- Ellis, C., Luger, T., Abeck, D., Allen, R., Graham, R., y De Prost, Y. (2003). International consensus conference on atopic dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Br. Journal dermatology*, 148, 3-10

- Emery, D. L., Djokic, T. D., Graf, P. D. y Nadel, J. A. (1989). Prostaglandin D2 causes accumulation of eosinophils in the lumen of the dog trachea. *Journal of Applied Physiology*, 67(3), 959-962.
- Flohr, C., Johansson, Sgo., Wahlgren, C. F. y Williams, H. (2015). How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunology*, 114,150-158.
- Fogel, F. y Manzuc, P. (2009). *Dermatología canina para la práctica clínica diaria*. Buenos Aires, Argentina. Intermedica
- Foster, A. y Foil, C. (2012). *Manual de dermatología de pequeños animales y exóticos*. Segunda edición. España. Lexus.
- Ganz, T. (2003). Ther role of antimicrobial peptides in innate immunity. *Integral Component Biology*, 43, 300-304
- Hammerberg, B., Olivry, T. y Orton, S. (2001). Skin mast cell histamine release following stem cell factor and high-affinity immunoglobulin E receptor cross-linking in dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 12, 339-346
- Hanifin, J., Cooper, K. Ho, V., Kang, S., Krafchik, B. y Margolis, D. (2004). Guidelines of care for atopic dermatitis. *Journal American Academic Dermatology*, 50, 391-404
- Hogaboam, C., et al. W. (1998). Novel role of transmembrane SCF for mast cell activation and eotaxin production in mast cell-fibroblast interactions. *The Journal of Immunology*, 160(12), 6166-6171.
- Jung, K., Linse, F., Pals, S. T., Heler, R., Moths, C., y Neumann, C. (1997). Adhesion molecules in atopic dermatitis: patch tests elicited by house dust mite. *Contact dermatitis*, 37(4), 163-172.
- Junghans, V., Gutgesell, C., Jung, T. y Neumann, C. (1998). Epidermal cytokines IL-1 β , TNF- α , and IL-12 in patients with atopic dermatitis: response to application of house dust mite antigens. *Journal of investigative dermatology*, 111(6), 1184-1188.
- Lenormand, C. y Lipsker, D. (2018). Mosaicismo. *EMC- Dermatología*, 52(2): 1-11
- Lloyd, D. y Patel, A. (2008). Estructura y funciones de la piel. En: *Manual de dermatología en pequeños animales y exóticos*. Foster, A., Foil, P., Alhaidari, Z., Bensignor, E., Burrows, M., Byrne, K. y Ferguson, A. (eds.). 2^o edición. Barcelona, España.
- Maeda, S., et al, (2002). Expression of CC chemokine receptor 4 (CCR4) mRNA in canine atopic skin lesion. *Veterinary immunology and immunopathology*, 90(3-4), 145-154
- Marsella, R. (2013). Fixing the skin barrier: past, present and future--man and dog compared. *Vet. Dermatol*, 24, 73- 6.e17-8
- Matsuoka, T., et al. (2000). Prostaglandin D2 as a mediator of allergic asthma. *Science*, 287(5460), 2013-2017.
- Miller, W., Griffin, C., y Campbell, K. (2014). *Dermatología: en pequeños animales*. 7^o ed. Volumen 1. Buenos Aires, Argentina: Intermedica.
- Monteiro, N., Stinson, A. y Calhoun, L. (1993). Integumento. En: *Histología veterinaria*. Delmann, D. (ed.) 2^o edición. Zaragoza: Acribia, 323-352
- Nahm, D., Lee, E., Park, H., Kim, H., Choi, G. y Jeon, S. (2008). Treatment of atopic dermatitis whit a combination of allergen-specific immunotherapy and a histamine-immunoglobulin complex. *International*

- Archives of Allergy and Immunology*, 146(3), 235-240
- Nakatani, T., et al. (2001). CCR4+ memory CD4+ T lymphocytes are increased in peripheral blood and lesional skin from patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 107(2), 353-358.
- Nesbitt, G. y Ackerman, L. (2001). *Dermatología canina y felina: diagnóstico y tratamiento*. Buenos Aires: Intermédica.
- Novak, N. y Leung, D. Y. (2010). *Pediatric Allergy: Principles and Practice* (Eds Leung, D.Y. & Sampson, H.) W.B. Saunders, Edinburgh, 552-563
- Nuttall, T. J., Knight, P. A., Mcaleese, S. M., Lamb, J. R. y Hill, P. B. (2002). Expression of Th1, Th2 and immunosuppressive cytokine gene transcripts in canine atopic dermatitis. *Clinical & Experimental Allergy*, 32(5), 789-795.
- Nuttall, T., Marsella, R., Rosenbaum, M., Gonzales, A. y Fadok, V. (2019). Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of atopic dermatitis in dogs. *JAVMA*, 254(11), 1291-1300.
- Olivry, T. (2012). What can dogs bring to atopic dermatitis research. En Ring, J., Darsow, U., Behrendt, H. (Eds.). *New trends in allergy and atopic eczema*. *Chem Immunology Allergy*.
- Olivry, T., Naydan, D. y Moore, P. (1997). Characterization of the cutaneous inflammatory infiltrate in canine atopic dermatitis. *American Journal Dermatopathology*, 19, 477-486
- Ortega-Velazquez, R., et al. (2004). Collagen I upregulate extracellular matrix gene expression and secretion of TGF- β 1 by cultured human mesangial cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 286(6), C1335-C1343.
- Oyoshi, M. K., He, R., Kumar, L., Yoon, J. y Geha, R. S. (2009). Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis. *Adv. Immunology*, 102, 135-226
- Paterson, S. (2009). *Manual de enfermedades de la piel en perros y gatos*. Segunda edición. Buenos Aires. Argentina: Intermédica.
- Pierezan, F., Olivry, T. y Paps, J. (2016). The skin microbiome in allergen-induced canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 27, 332-339
- Roque, J., O'Leary, C. y Kyaw-Tanner, M. (2011). PTPN22 polymorphisms may indicate a role for this gene in atopic dermatitis in West Highland White Terriers. *BCM Res Notes*, 4, 571-577
- Santoro, D., Marsella, R. y Pucheu-Haston, C. (2015). Review: pathogenesis of canine atopic dermatitis: skin barrier and host-microorganism interaction. *Veterinary Dermatology*, 26, 84-94
- Scott, D., Miller, W. y Griffin, C. (2001). *Small animal dermatology*. Saunders 6° ed. Philadelphia.
- Silvestri, M., Spallarossa, D., Battistini, E., Sabatini, F., Pecora, S., Parmiani, S. y Rossi, G. (2002). Changes in inflammatory and clinical parameters and in bronchial hyperreactivity asthmatic children sensitized to house dust mites following sublingual immunotherapy. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 12(1), 52-59.
- Simou, C., Thoday, K. y Forsythe, P. (2005). Adherence of *Staphylococcus intermedius* to corneocytes of healthy and atopic dogs:

- effect of pyoderma, pruritus score, treatment and gender. *Veterinary Dermatology*, 16, 385-391
- Sinke, J., Thepen, T., Bihari, I., Rutten, V. y Willemse, T. (1997). Immunophenotyping of skin-infiltrating T-cell subsets in dogs with atopic dermatitis. *Veterinary immunology and immunopathology*, 57(1-2), 13-23
- Springer, T. 1994. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell*, 76, 301-314
- Teran, L. 2000. CCL chemokines and asthma. *Immunology Today*, 21, 235-241
- Torres, R. (2003). Expresión de moléculas proinflamatorias en modelos caninos de inflamación alérgica *in vivo* e *in vitro*. Tesis doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona. 108pp
- Toru, H., Ra, C., Yata, J. y Nakanata, T. (1998). Human mast cells produce IL-13 by high-affinity IgE receptor cross-linking: enhanced IL-13 production by IL-4-primed human mast cells. *Journal Allergy Clinical Immunology*, 102, 491-502
- Tupker, R. A., De Monchy, J. G., Coenraads, P. J., Homanb, A., y Van Der Meer, J. B. (1996). Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite. *Journal of allergy and clinical immunology*, 97(5), 1064-1070.
- Virga, V. (2003). Behavioral dermatology. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 33(2), 231-51.
- Wardlaw, A. J. (2001). Eosinophil trafficking in asthma. *Clinical Medicine*, 1(3), 214-218
- Weese, J. (2013). The canine and feline skin microbiome in health and disease. *Veterinary Dermatology*, 24, 137-145
- Wershil, B. K., Wang, Z. S., Gordon, J. R. y Galli, S. J. (1991). Recruitment of neutrophils during IgE-dependent cutaneous late phase reactions in the mouse is mast cell-dependent. Partial inhibition of the reaction with antiserum against tumor necrosis factor-alpha. *The Journal of clinical investigation*, 87(2), 446-453.
- Wilhem, S., Kovalik, M. y Favrot, C. (2011). Breed-associated phenotypes in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*, 22, 143-149
- Woltman, G., McNulty, C. y Dewson, G. (2000). IL-3 induces PSGL-1/P-selectin-dependent adhesion of eosinophils, but no neutrophils, to HUVEC under flow. *Blood*, 95, 3146-3152
- Wood, S., Ke, X., Nuttall, T. (2009). Genome-wide association analysis of canine atopic dermatitis and identification of disease related snps. *Immunogenetics*, 61, 765-772
- Yager, J. y Scott, D. (1993). The skin and appendages. En: *Pathology of domestic animals*. Jubb, K., Kennedy, P. y Palmer, N. (Eds.). Academic Press 4ª ed., San Diego.
- Yano, K., Yamaguchi, M., Lantz, C, Butterfield, J., Costa, J. y Galli, S. J. (1997). Production of macrophage inflammatory protein-1alpha by human mast cells: increased anti-IgE-dependent secretion after IgE-dependent enhancement of mast cell IgE-binding ability. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 77(2), 185-193.
- Zimmerman, G., McIntyre, T., Mehra, M. y Prescott, S. (1990). Endothelial cell-associated platelet-activating factor: a novel mechanism for signaling intercellular adhesion. *The Journal of Cell Biology*, 110(2), 529-540.