

[vc_row][vc_column][vc_column_text]

María de Lourdes Basurto Acevedo

Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endócrinas. Ciudad de México, México.

Adriana Karina Chávez Rueda

Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría Silvestre Frenk Freund, Unidad de Investigación Médica en Inmunología. Ciudad de México, México.

En este capítulo se describen el efecto y la relación de las hormonas sobre el sistema inmune, las alteraciones endocrinas ocasionadas por procesos de autoinmunidad y la interconexión del sistema inmune con el metabolismo.

El sistema endocrino

El sistema endocrino está conformado por glándulas de secreción interna, además de otros tejidos, y células por diferentes órganos que tienen como característica la secreción de moléculas mensajeras denominadas hormonas.

Las glándulas representativas del sistema endocrino son la hipófisis, la tiroides, las adrenales, las gónadas (ovarios y testículos), las paratiroides y el páncreas. Otros tejidos y órganos no glandulares en los que se sintetizan también hormonas son el hueso, riñón, tubo digestivo, miocardio y el tejido adiposo, entre otros.

La palabra *hormona* deriva del griego ὁρμῶν (hormo) y significa *estimular* o *excitar*. Las hormonas son sustancias que se encargan de llevar información a las células de otros órganos y tejidos, es decir, a las células blanco o diana, y de esta manera ejercen su control en el crecimiento, desarrollo y metabolismo. En el concepto tradicional, se consideró una característica de las hormonas que para ejercer su acción requerían transporte sanguíneo a su órgano blanco, generalmente localizado distalmente. Ahora se reconoce que algunas hormonas ejercen acción paracrina, es decir, sobre células contiguas e incluso acción autocrina.

Otro de los distintivos del sistema endocrino es la constitución de ejes, en los que las glándulas envían mensajes para su control mutuo. Un ejemplo es el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, donde las hormonas producidas por la hipófisis, a partir del control del hipotálamo, regulan la secreción de las hormonas tiroideas y estas, de acuerdo con su concentración circulante, controlan la secreción de las hormonas hipotalámicas e hipofisarias (retrocontrol negativo).

La actividad biológica de las hormonas depende, además de su producción y circulación, de los receptores específicos sobre la membrana, citoplasma o núcleo de las células diana. Para generar la acción biológica, los receptores hormonales están conectados con sistemas de

señales intracelulares que se encargan de generar la respuesta.

Las hormonas en conjunto de otras moléculas como los neurotransmisores, las citocinas y las interleucinas forman una red de comunicación celular, y así se controlan y coordinan las distintas funciones en el organismo.

La homeostasis es crucial para todos los organismos vivos e implica particularmente un equilibrio entre los sistemas inmunológico y endocrino. La interacción entre estos dos sistemas existe en condiciones normales y patológicas. (Figura 1)

[/vc_column_text][vc_single_image image="3453" img_size="full" alignment="center"]

Las células del sistema inmunológico y de las glándulas endocrinas comparten receptores comunes de citocinas y hormonas, permitiendo mecanismos de regulación local y sistémica. En este contexto, los órganos linfoides están bajo un control hormonal. Las alteraciones en estos sistemas pueden promover un desequilibrio con consecuencias en la respuesta inmunológica.

Acciones específicas de las hormonas sobre el sistema inmune

Estrógenos

Los estrógenos son hormonas esteroides sintetizadas en las gónadas y glándulas adrenales, ejercen su acción a través de sus receptores α y β , los cuales actúan como factores de transcripción sobre diferentes promotores y tienen diferente distribución en los tejidos. Los receptores se han identificado en células del sistema inmune como en linfocitos, macrófagos y células dendríticas. Está demostrado que los estrógenos afectan el desarrollo y la regulación del sistema inmunológico. Por ejemplo, la linfopoyesis de T disminuye con el tratamiento con 17β -estradiol.

Los estrógenos tienen un efecto dicotómico sobre el sistema inmunológico, el cual depende de las concentraciones de estrógeno (es decir, fisiológicas, farmacológicas o en el embarazo), de la densidad, distribución y tipo de receptores que se expresen en las células. En el sistema inmunológico los estrógenos pueden modular la expresión de citocinas y quimiocinas en las células dendríticas, influyendo indirectamente el tipo de respuesta de los linfocitos T. En condiciones *in vitro*, los estrógenos mejoran la citotoxicidad de células NK y la producción de IFN γ , pero también puede regular negativamente la expresión de marcadores de activación y la secreción de granzima B y FasL.

Los estrógenos mejoran la expresión de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), como TLR4 en macrófagos peritoneales y la producción de TNF α . El estradiol puede tener efectos antagónicos sobre monocitos y macrófagos, a dosis bajas aumenta la producción de citocinas proinflamatorias, por ejemplo, IL-1, IL-6 y TNF α ; y a concentraciones altas reducen la producción de estas citocinas. Los estrógenos favorecen la diferenciación de células precursoras de médula ósea a células dendríticas CD11c+ funcionales y aumentan la síntesis de quimiocinas, incluyendo CXCL8 y CCL2 en las células dendríticas inmaduras (Tabla 1).

[/vc_column_text][vc_single_image image="3454" img_size="full" alignment="center"]

Los estrógenos pueden favorecer tanto la respuesta celular como la humoral. A concentraciones bajas incrementan la expresión del factor de transcripción T-bet y la secreción de IFN- γ , promoviendo la respuesta Th1 en los linfocitos T CD4. Sin embargo, a concentraciones elevadas, aumentan la secreción de IL4, así como la expresión de GATA-3, favoreciendo la respuesta Th2. Aumenta el porcentaje de linfocitos Treg al incrementar su diferenciación, la expresión de Foxp3 y su función supresora. Respecto a los linfocitos Th17, se ha demostrado que los estrógenos inhiben la producción de IL-17. En cuanto al impacto de los estrógenos en los linfocitos T, pueden promover linfocitos Th1, Th2, Treg y Th17, dependiendo de su concentración. Durante el embarazo, los estrógenos favorecen el desarrollo de células Th2 y Treg disminuyendo las respuestas Th1 y Th17 (Figura 2).

[/vc_column_text][vc_single_image image="3455" img_size="full" alignment="center"]

Los estrógenos disminuyen la linfopoiesis de los linfocitos B en médula ósea, reducen la apoptosis de los linfocitos B inmaduras y por lo tanto aumentan la aparición de células B autorreactivas, favoreciendo la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes. Los estrógenos también aumentan la recombinación e hipermutación somática, incrementando la producción de anticuerpos de alta afinidad. Los estrógenos, además, exhiben efectos indirectos sobre el sistema inmunológico, modulando los niveles de la hormona del crecimiento y prolactina.

Progesterona

Esta hormona también se sintetiza en las glándulas adrenales y en las gónadas, su receptor se ha identificado en células epiteliales, mastocitos, eosinófilos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos; dentro del sistema inmunológico se considera que da una respuesta antiinflamatoria. La progesterona inhibe la respuesta inmune innata al disminuir la activación de las células NK, la expresión de TLR y la secreción de las citocinas inducidas por los TLR en las células dendrítica. En los macrófagos disminuye la producción de nitritos, óxido nítrico y la expresión del RNAm de TNF α . Concentraciones elevadas de progesterona durante el embarazo, disminuyen la respuesta Th1 e incrementa la Th2 y la secreción de IL4.

También promueve la diferenciación de linfocitos Treg inducibles incrementando la proporción de linfocitos Treg, además de incrementar su capacidad supresora. En infecciones también favorece la diferenciación de linfocitos Treg y disminuye la de los linfocitos Th17. Otra acción de la progesterona, en los linfocitos B es disminuir la hipermutación somática y la producción de anticuerpos.

Prolactina

La prolactina (PRL) es producida por las células de la hipófisis anterior y de manera extrahipofisaria por células del sistema inmunológico como linfocitos T y B. Tiene diferentes funciones que dependerán del tipo celular donde se exprese su receptor, del cual existen tres isoformas (larga, intermedia y corta). El receptor de PRL se encuentra ampliamente distribuido en distintas células del sistema inmunológico como monocitos, macrófagos,

células NK, neutrófilos, linfocitos T y linfocitos B.

La PRL estimula *in vitro* el proceso de maduración (ontogenia) de timocitos dobles negativos (CD4-CD8-) a dobles positivos (CD4+CD8+), mediante la inducción de la expresión del receptor de IL-2. En linfocitos pro-B aumenta la diferenciación hacia linfocitos pre-B (B220+CD43-). En ratones con trasplante de médula ósea la administración de PRL induce un incremento en la linfopoyesis.

En células NK la PRL incrementa su activación y la expresión de NKp46 y NKp30. Además, es importante para una adecuada activación del linfocito T, ya que cuando la PRL endógena está ausente, disminuye la expresión de CD69 y CD154 en linfocitos T CD4, mientras que en T CD8 activados incrementa la expresión de CD69 y CD25. También, interviene en la secreción de IL-2 e IFN γ y modula la expresión del factor de transcripción T-bet linfocitos T CD4, y disminuye la función reguladora de los linfocitos Treg.

La PRL rescata de la apoptosis a los linfocitos B inmaduros, incrementando genes antiapoptóticos y disminuyendo los proapoptóticos, por lo tanto, aumenta la aparición de células B autorreactivas y favorece la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico. En linfocitos B maduros, la PRL incrementa la secreción de anticuerpos.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides (GC) son hormonas esteroideas producidas principalmente en la corteza adrenal en respuesta al estrés (emocional, físico e inmunológico). El cortisol es el GC predominante en el humano, con numerosos efectos sobre diversos procesos, como la actividad metabólica y la función inmunológica. Los efectos de los GC se efectúan gracias a la unión a su receptor, que es un factor de transcripción que pertenece a la superfamilia de los receptores nucleares de hormonas.

Los GC inhiben muchos de los eventos iniciales en una respuesta inflamatoria, como disminuir las vías de señalización de los PRR, por ejemplo, la de los TLR, al reprimir la actividad de los factores de transcripción como NF- κ B, AP1 e IRF3; activan genes que inhiben la señalización de los TLR, como IRAK3, un regulador negativo de TLR y del receptor de IL1. También pueden disminuir la señalización que se da a través de Fc ϵ R, atenuando la liberación de histamina en las células cebadas; mientras que en los macrófagos inhiben la generación de eicosanoides, que son mediadores de lípidos (como prostaglandinas y leucotrienos), deteniendo la producción de mediadores de la inflamación y disminuyendo la vasodilatación.

Los glucocorticoides inhiben la expresión de varias citocinas proinflamatorias, incluyendo IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-11, IL-12, IL-13, IL-16, IL-17, IFN γ , TNF α ; además de disminuir la señalización de los receptores de citocinas, debido a que el receptor de los glucocorticoides interactúa con los factores de transcripción STAT, NF- κ B inhibiendo su función. También inducen la expresión de supresores de la señalización de las citocinas (SOCS).

Los glucocorticoides disminuyen la expresión de moléculas de adhesión (selectina E, ICAM1, VCAM1, LFA1, VLA4) y la secreción de quimiocinas (CXCL8, CCL2, CCL3, CCL5, CCL11). En

células dendríticas los glucocorticoides inhiben su maduración al disminuir la expresión de moléculas del MHC clase II, coestimuladoras (CD80, CD86), citocinas proinflamatorias y promueven la expresión de citocinas antiinflamatorias como IL10.

Los glucocorticoides ejercen un fuerte efecto regulador en la inmunidad celular, afectando el desarrollo, la activación y la polarización de los linfocitos T. En timocitos doble negativos (CD4-CD8), los glucocorticoides inducen apoptosis y disminuye su proliferación; aunque los efectos de los glucocorticoides en los timocitos son dosis dependientes, ya que a dosis baja los glucocorticoides rescatan a estas células de la apoptosis. También inhiben la activación de las células T al interferir con la actividad de AP-1, NF- κ B y NFAT, además de modular la expresión de Lck.

Algunos estudios sugieren que los glucocorticoides disminuyen las respuestas Th1, Th17 y promueven las Th2, el mecanismo propuesto para esta polarización es la disminución en la producción de IL12 en la CPA, una regulación negativa de Tbet, del receptor de IL12 en los linfocitos T y una mayor producción de IL-4, IL-10 e IL-13 en los linfocitos Th2.

Hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas, la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3), son producidas por la tiroides y característicamente son las hormonas que regulan el metabolismo. El receptor de las hormonas tiroideas, al igual que el de cortisol, pertenece a la superfamilia de receptores nucleares, que son factores de transcripción y por tanto regulan la expresión de genes. Las alteraciones en los niveles de hormonas tiroideas afectan el sistema inmunológico, influyendo en la función de las células de la respuesta innata. En general, la incubación con hormonas tiroideas produce un efecto proinflamatorio en estas células. En pacientes con hipertiroidismo, la producción de ROS (especies reactivas de oxígeno) y la actividad de la mieloperoxidas aumentan. Las hormonas tiroideas afectan positivamente las funciones bactericidas de la fagocitosis en los macrófagos al incrementar la producción de óxido nítrico y de nitritos.

La T3 puede polarizar a los macrófagos a un fenotipo M1 proinflamatorio, mientras que inhibe el fenotipo M2 (antiinflamatorio). También la T3 puede inducir la maduración de las células dendríticas, al favorecer la expresión de la molécula coestimuladora CD86, la secreción del IL12 y su capacidad de migrar a los ganglios linfáticos. Las HT incrementan la proliferación de los linfocitos T y la linfopoyesis de los B (Tabla 1).

Tirotropina

La tirotropina o comúnmente TSH (hormona estimulante de la tiroides) es producida por la hipófisis y controla la función de la glándula tiroides. En el sistema inmunológico esta hormona es secretada por células dendríticas y linfocitos T activados. La TSH secretada por los linfocitos favorece la producción de anticuerpos, así como la proliferación de linfocitos previamente activados y junto a la IL2 ayuda a la activación de las células NK.

Leptina

La leptina es una hormona con una estructura similar a las citocinas (IL-6, IL-11, IL-12). Se sintetiza principalmente en los adipocitos y su función es regular el apetito y el control de

peso. La leptina tiene diferentes funciones que dependen del tipo celular donde se exprese su receptor, y se encuentra distribuida en distintas células del sistema inmunológico como monocitos, células dendríticas, NK, neutrófilos, linfocitos T y linfocitos B.

En los monocitos la leptina favorece la fagocitosis al incrementar la actividad de la fosfolipasa, la expresión de moléculas de adhesión y citocinas proinflamatorias como $\text{TNF}\alpha$. En célula dendrítica, la leptina incrementa la secreción de IL-8, IL-12, IL-6 y $\text{TNF}\alpha$, la expresión de moléculas coestimuladoras (CD80, CD86) y la sobrevida a través de la vía de señalización PI3K-Akt. La leptina favorece la quimiotaxis de los neutrófilos y la producción de especies reactivas de oxígeno. En células NK la leptina aumenta la capacidad citotóxica y la secreción de perforina e IL-2.

La leptina participa en la maduración de los timocitos dobles positivos (CD4+CD8+), disminuyendo su apoptosis. En linfocitos T CD4 la leptina promueve la expresión de moléculas de adhesión como VLA-2 (CD49b) o ICAM-1 (CD54), tanto en linfocitos CD4+ como en CD8+ la leptina ayuda a su activación al incrementar la expresión de CD69 y CD25, aumenta la proliferación y la secreción de IL-2 e $\text{IFN}\gamma$, favoreciendo un perfil Th1, mientras que disminuye la función de los linfocitos Treg.

Hormona de crecimiento

La hormona del crecimiento o somatotropina es un polipéptido que se sintetiza, almacena y secreta por las células somatotropas de la adenohipófisis. Su receptor se expresa en células del sistema inmune como en timocitos, linfocitos T, B, macrófagos y neutrófilos. La hormona del crecimiento puede incrementar la producción de especies reactivas de oxígeno, la actividad fagocítica por los macrófagos, y en los neutrófilos disminuye la apoptosis. En células NK, la hormona del crecimiento aumenta su actividad citotóxica.

Autoinmunidad y hormonas

Las enfermedades autoinmunes se caracterizan por presentar una respuesta inmunológica exagerada que provoca daño en distintos órganos y tejidos, es decir, en la enfermedad autoinmune, el sistema inmunológico ataca y eventualmente destruye a las células del propio organismo, en lugar de protegerlas. La etiología es multifactorial, donde la interacción entre factores genéticos (incluyendo la epigenética), ambientales externos e internos, que incluyen microbiota y hormonas, son determinantes para el desarrollo de estas enfermedades. El aumento de la prevalencia en mujeres en algunas enfermedades autoinmunes sugiere que las hormonas sexuales, como estrógenos, progesterona y prolactina, tienen un efecto en la susceptibilidad, la actividad y la progresión de las enfermedades autoinmunes.

El lupus eritematoso sistémico es un ejemplo de enfermedad autoinmune, en la que se ha estudiado el efecto de las hormonas en la exacerbación de la enfermedad. En estos pacientes la expresión del receptor de estrógeno se encuentra alterada y se promueve la inflamación, la presencia de autoanticuerpos y la secreción de IL21, entre otros efectos. Otra hormona que se ha estudiado en estos pacientes es la PRL, que de manera similar a lo que sucede con los

estrógenos, su receptor se encuentra incrementado, por lo tanto, favorece la presencia de autoanticuerpos y disminuye la función reguladora de los linfocitos Treg. Por lo que estas hormonas estarán promoviendo la exacerbación de dicha enfermedad autoinmune. Por el contrario, en la esclerosis múltiple, por ejemplo, los estudios señalan que los estrógenos podrían ejercer un papel protector.

Se ha calculado que de 7 a 9 % de la población mundial padece una enfermedad autoinmune. Las glándulas endocrinas pueden ser el blanco de diversos procesos de autoinmunidad que conducen alteración de la función y un estado de enfermedad. Las enfermedades endocrinas de origen autoinmune más comunes son las que afectan la tiroides (la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves-Basedow) y la Diabetes tipo 1. (Tabla 2)

Tabla 2. Enfermedades endocrinas de origen autoinmune		
Glándula	Enfermedad	Anticuerpos
Tiroides	Enfermedad de Graves	Inmunoglobulina estimulante de la tiroides (TSI) Anti-TPO Anti-Tg
Tiroides	Tiroiditis de Hashimoto	Anti-TPO, anti-Tg
Tiroides	Tiroiditis postparto	Anti-TPO
Suprarrenales	Enfermedad de Addison	Anti-21-hidroxilasa (ACA) Anti-17alfa-hidroxilasa
Células beta pancreáticas	Diabetes mellitus tipo 1	Anti-GAD Anti-insulina ICA IA2
Hipófisis	Hipofisitis autoinmune	Anti-hipófisis
Paratiroides	Hipoparatiroidismo autoinmune	Antiparatiroides

Ovario	Insuficiencia ovárica prematura	Anti-SCA
Testículo	Orquitis autoinmune	Anti-espermatozoide
ICA: anticuerpos anticélulas de los islotes, IAA: GAD: anticuerpos antiglutamato descarboxilasa, IA2 antitirosina fosfatasa, Anti-TPO: anticuerpos antiperoxidasa, Anti-Tg: anticuerpos anti-tiroglobulina		

Enfermedad tiroidea autoinmune

Varias enfermedades de la tiroides están ligadas a procesos autoinmunes, por ejemplo, la enfermedad de Graves, la tiroiditis autoinmunitaria o de Hashimoto y la tiroiditis postparto. La enfermedad tiroidea autoinmune tiene una prevalencia elevada, afectando a entre 3 y 5 % de la población general.

Se considera que la enfermedad de Graves (EG) y la tiroiditis de Hashimoto (TH) forman parte de un espectro de autoinmunidad y pueden estar asociadas a otras enfermedades autoinmunes como la miastenia grave, la anemia perniciosa, el vitiligo, la hepatitis autoinmune y también otras glándulas como es el caso de insuficiencia adrenal, el hipoparatiroidismo y la diabetes tipo 1.

La EG y la TH comparten mecanismos inmunológicos que se caracterizan por la producción de anticuerpos antitiroideos e infiltración linfocítica, no obstante, en la EG comúnmente se presenta hipertiroidismo y en la TH, hipotiroidismo. La importancia del factor genético se ha observado en estudios familiares. Los genes relacionados son inmuno-específicos e inmunomoduladores. Los genes de susceptibilidad FOXP3 y CD25 tienen un papel relevante en la tolerancia, mientras que CD40, CTLA-4 son determinantes de la activación de los linfocitos T y de la presentación del antígeno.

Los anticuerpos antitiroideos que se presentan en la enfermedad tiroidea autoinmune son:

1. Anticuerpo antirreceptor: inhiben la unión de la TSH a su receptor. Pueden ser estimulantes TSI (*thyroid stimulating immunoglobulins*) o bloqueadores del receptor de TSH.
2. Anticuerpos anti-peroxidasa (TPO): están dirigidos contra la enzima peroxidasa tiroidea y son citotóxicos.
3. Anticuerpos anti-tiroglobulina (Tg): son marcadores del proceso de autoinmunidad tiroidea, es decir, no se consideran patogénicos.

Enfermedad de Graves

La EG es la principal causa de hipertiroidismo, predomina en la mujer en una proporción 5-9:1 en relación con el hombre. La EG ocurre a cualquier edad, con una incidencia mayor en las mujeres de 20 a 40 años.

Se caracteriza por hipertiroidismo, bocio y oftalmopatía, aunque no siempre coinciden estos tres elementos y puede presentarse, además, dermatopatía o mixedema pretibial. En la etiología de esta enfermedad interactúan los genes de susceptibilidad y factores ambientales, como las infecciones y el estrés. La predisposición familiar es evidente, ya que aproximadamente de 10 a 20 % de los pacientes con EG tienen familiares con el mismo trastorno. Los factores desencadenantes comprenden estrés, tabaquismo, infecciones virales y bacterianas y la exposición al yodo; particularmente en zonas geográficas con deficiencia, en donde la tiroglobulina puede presentar mayor inmunogenicidad. El papel de los estrógenos en la EG se ha asumido por una mayor frecuencia durante el embarazo y en mujeres en la etapa reproductiva.

La exposición a factores ambientales como las infecciones y el tabaquismo, en un terreno de predisposición genética, conduce a la EG. Los genes inmunorreguladores que predisponen a la EG juegan un papel determinante en el desarrollo de una respuesta inmune efectiva, que incluye la tolerancia, la inmunidad humoral y la respuesta mediada por célula. En la EG, los linfocitos T quedan sensibilizados a antígenos dentro de la glándula tiroidea y estimulan a linfocitos B para producir anticuerpos contra estos antígenos. El anticuerpo dirigido contra el receptor de TSH en la membrana celular tiroidea o TSI, estimula el crecimiento de la tiroidea y su hiperfunción. La presencia de este anticuerpo circulante guarda relación positiva con enfermedad activa y con recaída de la enfermedad. (Figura 4)

[/vc_column_text][vc_single_image image="3456" img_size="full"

alignment="center"] [vc_column_text] El tratamiento de la EG, pese a que es una enfermedad autoinmune, está enfocado a disminuir la producción de hormonas tiroideas, sea con medicamentos que bloquean la síntesis hormonal, con tiroidectomía o con la administración de yodo radiactivo.

Oftalmopatía asociada a enfermedad tiroidea

La oftalmopatía se presenta entre 80 y 90 % de los casos en la EG, pero también puede ocurrir en pacientes con hipotiroidismo o con función tiroidea normal. La oftalmopatía asociada a enfermedad tiroidea es un trastorno autoinmune, cuya patogenia aún no se encuentra aclarada por completo.

La autoinmunidad en contra de antígenos compartidos por la tiroidea y el tejido orbitario es determinante en la patogénesis de la enfermedad. La respuesta comprende linfocitos citotóxicos (células asesinas) y anticuerpos sensibilizados a un antígeno común como el receptor de TSH que se encuentra en fibroblastos orbitarios, músculo orbitario y tejido tiroideo. Las citocinas provenientes de estos linfocitos sensibilizados pueden causar activación y proliferación de fibroblastos y preadipocitos orbitarios, lo que conduce a un aumento del tejido adiposo y de los glucosaminoglucanos retroorbitarios, así como del

volumen de los músculos extraoculares, produciendo proptosis (protrusión) de los globos oculares, diplopía, enrojecimiento, congestión y edema conjuntival y periorbitario. En casos severos puede presentarse compresión del nervio óptico.

El tratamiento para los cuadros severos de oftalmopatía incluye la administración sistémica de esteroides y la radioterapia orbitaria. Otros tratamientos son los medicamentos inmunosupresivos, la plasmaféresis, las inmunoglobulinas y la terapia biológica con anticitocinas que se administra a los pacientes resistentes al tratamiento convencional.

Tiroiditis de Hashimoto

La TH se presenta por infiltración linfocitaria del parénquima tiroideo secundario a una reacción autoinmune que ocurre sobre un terreno genético y determinado por factores ambientales poco conocidos hasta ahora. El infiltrado de linfocitos destruye la arquitectura de la tiroides y pueden presentarse folículos linfoides, centros germinales y eosinofílicas o células de Hürthle. La destrucción de las células foliculares conduce al hipotiroidismo.

La TH se define por la presencia de bocio asociado a anticuerpos antiTPO. Durante las fases tempranas de la TH, los anticuerpos antiTg están elevados. En etapas posteriores estos anticuerpos pueden desaparecer, sin embargo, los antiTPO persisten durante muchos años. La TH forma parte de un espectro de enfermedades tiroideas que incluye EG. En el contexto de autoinmunidad pueden aparecer otras enfermedades como diabetes tipo 1, hipoparatiroidismo, insuficiencia adrenal u ovárica, vitiligo y artritis reumatoide, entre otras, lo que puede catalogarse como *poliendocrinopatía autoinmune*.

Insuficiencia adrenal autoinmune

La insuficiencia adrenal es una enfermedad rara (1/10,000 habitantes) pero potencialmente grave por el riesgo de insuficiencia adrenal aguda. La insuficiencia adrenal primaria se conoce comúnmente como enfermedad de Addison. El origen autoinmune se reconoce entre 80 y 90 % de los casos, y ocurre de manera aislada o como parte del síndrome de poliendocrinopatía autoinmune. La afección principal se encuentra en la corteza adrenal, mientras que la médula se encuentra preservada. Los anticuerpos anti-21 hidroxilasa se presentan en 90 % de los pacientes al inicio de enfermedad y desaparecen habitualmente durante la evolución.

Las manifestaciones clínicas incluyen astenia, adelgazamiento, náuseas, melanodermia y pigmentación de mucosas. El tratamiento se enfoca a la sustitución de los esteroides sintetizados en la corteza adrenal, principalmente los glucocorticoides en dosis fisiológicas. En México comúnmente se utiliza la prednisona y puede asociarse a un esteroide sintético con acción mineralocorticoide, la fluorhidrocortisona.

Poliendocrinopatía autoinmune

Se conoce como poliendocrinopatía autoinmune o síndrome poliglandular autoinmune (SPA) a los padecimientos en los que coexisten al menos dos insuficiencias de glándulas endocrinas como consecuencia de un mecanismo autoinmune, basado en la acción de los autoanticuerpos o los linfocitos T activados frente a distintos antígenos de los órganos diana o

de las glándulas endocrinas.

En la poliendocropatía autoinmune se presenta infiltración linfocitaria de las glándulas con destrucción progresiva y lenta de las mismas, que conduce a insuficiencia hormonal. Se describieron inicialmente dos tipos de poliendocrinopatía. (Tabla 3)

Tabla 3. Características de la poliendocrinopatía autoinmune tipo 1 y 2		
	TIPO 1	TIPO 2
Edad de inicio	Infancia-adolescencia	Adolescencia-etapa adulta
Género	Predomina en mujeres	Predomina en mujeres
Componentes	Insuficiencia adrenal Hipoparatiroidismo Candidiasis mucocutánea	Tiroiditis autoinmune Diabetes tipo 1 Insuficiencia adrenal
Genética	Autosómica recesiva, Herencia ligada al cromosoma 21	Autosómica dominante, Herencia ligada al cromosoma 6
Otras endocrinopatías y enfermedades asociadas	Insuficiencia gonadal Hipofisitis Vitiligo Alopecia Gastritis atrófica Anemia perniciosa Enfermedad celiaca Queratitis autoinmune Hepatitis autoinmune	Insuficiencia gonadal Hipofisitis Vitiligo Alopecia Gastritis atrófica Anemia perniciosa Enfermedad celiaca Hepatitis autoinmune Miastenia <i>gravis</i>

El tipo 1 se encuentra ligado a la mutación del factor de transcripción AIRE (*autoimmune regulator*). La transmisión es autosómica recesiva. En este tipo se presenta la enfermedad de Addison con el hipoparatiroidismo y candidiasis, además de otras entidades no endocrinas como el vitiligo y alopecia; está asociada al gen 21q22.3, con la mutación R257X como responsable de 82 % de los casos.

En el tipo 2, la transmisión es autosómica dominante. Se presenta insuficiencia adrenal,

diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad tiroidea. Hay descritas otras asociaciones menos frecuentes, como la insuficiencia gonadal primaria (ovario o testículo), la insuficiencia hipofisaria, y otras enfermedades ya incluidas en la poliendocrinopatía tipo 1 y el tipo 2. Incluso pueden asociarse otras enfermedades no endocrinas, aunque también de naturaleza autoinmune, como la anemia perniciosa, la alopecia, malabsorción, hepatitis crónica activa y candidiasis cutaneomucosa.

Se ha descrito recientemente una poliendocrinopatía tipo 3, en adultos, y a diferencia de lo que ocurre en los tipos 1 y 2, no está afectada la corteza suprarrenal. El SPA tipo 4 es un síndrome raro que se caracteriza por la asociación de distintas combinaciones de enfermedades autoinmunes que no corresponden a ninguno de los síndromes citados previamente. A los pacientes con SPA tipo 4 se les debe determinar anticuerpos antitiroideos, contra los islotes pancreáticos y contra la decarboxilasa del ácido glutámico, ya que la detección de alguno de estos permitiría diferenciar un falso SPA tipo 4 de un SPA tipo 2 latente.

Diabetes tipo 1

La diabetes tipo 1 se presenta habitualmente antes de los 35 años edad, con la mayor prevalencia en la adolescencia, pero puede aparecer en todas las edades. Se caracteriza por la ausencia completa de la insulina, que es consecuencia de la destrucción de las células beta del páncreas y el mecanismo habitual es la autoinmunidad. Aproximadamente 90 % de las diabetes tipo 1 son de origen autoinmune.

La predisposición genética tiene un papel relevante, no obstante, en solo 85 % de los casos existe el antecedente familiar. Los genes relacionados pertenecen al complejo mayor de histocompatibilidad, incluyen al HLA-DR3, DR4, DQB1*0201 y DQB1*0302. En contraste, otros genes protectores son HLA-DR2 y DQB1*0602.

Puesto que en solo 50 % de los gemelos idénticos se desarrolla la diabetes tipo 1, es incuestionable la participación los factores ambientales. Algunos de estos factores implicados son los hábitos alimenticios, como la introducción temprana de las proteínas de la leche de vaca y las infecciones enterovirales, esto último apoya la participación del sistema inmune intestinal en la patogénesis de la diabetes tipo 1.

En personas con predisposición genética, se han señalado como factores desencadenantes la exposición a virus como coxsackie, megalovirus, virus de rubeola, parotiditis, rotavirus y enterovirus. Los mecanismos virales implicados en el desarrollo de la diabetes tipo 1 son la lisis celular, la activación de células T autorreactivas y la disminución de células T reguladoras. (Figura 5)

La destrucción de las células beta del islote pancreático es consecuencia de la interacción entre factores ambientales y la predisposición genética.

Proceso autoinmune

La lesión pancreática es una inflamación del islote de Langherhans o insulinitis, que conduce a la destrucción de las células beta por los linfocitos citotóxicos. La diabetes tipo 1 se

considera una enfermedad mediada tanto por las células, como por citocinas derivadas de los macrófagos. La destrucción de las células beta se instala antes y persiste después de aparición de la diabetes.

La insulinitis autoinmune, que conlleva a la diabetes tipo 1, comprende varias etapas que culminan con la muerte de la célula beta. En la primera de estas etapas, los epítopes antigénicos de las células beta son procesados por células presentadoras de antígenos en los ganglios linfáticos locales, generando la formación de linfocitos autoreactivos.

Consecuentemente la respuesta se dirige contra de las células beta. Algunas citocinas en células beta contribuyen además con la reacción inmune contra los islotes, junto a las células Th1 y Th17 que incrementan su destrucción. Todo lo anterior conduce a la apoptosis de las células beta y a la manifestación de la diabetes. (Figura 6).

[/vc_column_text][vc_single_image image="3452" img_size="full" alignment="center"] [vc_column_text]

La insulinitis silenciosa o asintomática precede a la diabetes, esta última se presenta cuando menos en 10 % de los islotes pancreáticos son funcionantes.

Aparentemente el primer anticuerpo que aparece es el antiinsulina. Otro anticuerpo contra el transportador de zinc, molécula que participa en la estabilización de la molécula de insulina, es el anti-ZnT-8 (Slc30A8), se presenta hasta en 80 % de los casos de pacientes con diabetes tipo 1. La positividad de anticuerpos relacionados con la diabetes tipo 1 identifica la enfermedad, así como su fase preclínica. Al momento del diagnóstico, 95 % de los pacientes presentan alguno de los anticuerpos:

anticuerpos anticélulas de los islotes (ICA)

anticuerpos antiinsulina (IAA)

anticuerpos antiglutamato descarboxilasa (GAD)

anticuerpos antitirosina fosfatasa (IA2 o ICA512)

anticuerpos anti-ZnT8

En la historia de la diabetes se proponen las siguientes fases:

Fase preclínica donde los mecanismos inmunes inician la destrucción de las células beta.

Fase del diagnóstico clínico que se presenta cuando más de 85 % de la masa de células beta se ha destruido.

Fase clínica donde las células beta restantes se destruirán completamente.

Todavía existen muchas interrogantes en la historia de la diabetes tipo 1, como la duración de los diferentes fenómenos, la existencia de etapas no reversibles y el papel de la regeneración de las células beta. No obstante, este esquema teórico es el sustento para los ensayos terapéuticos y de inmunomodulación que se encuentran actualmente en investigación.

Inmunometabolismo

Por largo tiempo se ha observado en diferentes enfermedades, una conexión entre las alteraciones metabólicas y la inflamación sistémica. Hace aproximadamente 25 años se identificó que el tejido adiposo inducía la expresión de proteínas inflamatorias como el TNF α y que esta sustancia mediaba la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad. Ahora además se conoce que las células inmunes pueden afectar importantes funciones no inmunes, como procesos de neurodegeneración, función cardiovascular y el metabolismo. Se ha denominado *inmunometabolismo* a un área de investigación emergente entre la inmunología y el metabolismo, que investiga el papel de las células inmunes, macrófagos y las adipocinas proinflamatorias sobre el metabolismo.

La inflamación crónica sistémica de bajo grado es una característica en la obesidad y puede ser la posible conexión de la obesidad con las enfermedades crónicas. La infiltración de células inmunes e inflamatorias al tejido adiposo conduce a una inflamación sistémica y consecuentemente daño orgánico. El exceso de ácidos grasos libres, junto a otras citocinas, alteran el equilibrio entre la homeostasis metabólica y el estado proinflamatorio al influir en el desarrollo de células de origen inflamatorio. La activación y polarización en el tejido adiposo de un fenotipo de macrófago antiinflamatorio M2 hacia un fenotipo M1 determina una mayor expresión de citocinas proinflamatorias, especies reactivas de oxígeno y de la sintasa del óxido nítrico.

Se ha observado que los linfocitos T podrían regular la inflamación en el tejido adiposo en los sujetos con obesidad. En los modelos animales con obesidad, se ha mostrado una reducción de linfocitos T reguladores en el tejido adiposo en comparación a los controles. Así, el tejido adiposo en los sujetos obesos presenta incremento de los macrófagos inflamatorios y disminución de linfocitos T. Por el contrario, la grasa de un individuo sano y con un peso normal tiene la composición inversa, pocos macrófagos y más linfocitos T. La inflamación provocada por los macrófagos además podría ser la causa de la resistencia a la insulina. La inflamación del tejido adiposo se inicia con el reclutamiento de monocitos que se diferencian en macrófagos activados. En este proceso varios factores quimiotácticos juegan un papel relevante, uno de ellos es el MCP-1, que se produce en los macrófagos y células endoteliales. Se ha observado que la interacción de MCP-1 con su receptor es una condición que conduce al desarrollo de la resistencia a la insulina en pacientes obesos. Otra observación es que MCP-1 inhibe la captación de glucosa.

De esta forma el campo del inmunometabolismo debe proporcionarnos nuevos datos con implicaciones y aplicaciones en el futuro. El conocimiento en este campo puede dirigir hacia nuevos enfoques terapéuticos la obesidad y la diabetes, al potenciar las propiedades antiinflamatorias de los linfocitos T y de los mastocitos.

[/vc_column_text][vc_text_separator title="Referencias" i_icon_fontawesome="fa fa-book" add_icon="true"][/vc_column][vc_row][vc_row][vc_column][vc_column_text]

1. Bodart G, Farhat K, Charlet-Renard C, et al. The Somatotrope Growth Hormone-Releasing Hormone/Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor-1 Axis in Immunoregulation and Immunosenescence. *Front Horm Res.*2017;48:147-159.
2. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* 2017;174:233-247.
3. Costanza M, Binart N, Steinman L, Pedotti R. Prolactin: a versatile regulator of inflammation and autoimmune pathology. *Autoimmun Rev.* 2015;14:223-30
4. Jara EL, Muñoz-Durango N, Llanos C, et al. 2017. Modulating the function of immune system by thyroid hormones and thyrotropin. *Immunol Lett.* 2017;184:76-83.
5. Khan D, Ansar Ahmed S. The Immune System Is Natural Target for Estrogen Action: Opposing Effects of Estrogen in Two Prototypical Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2016;6:635.
6. Lahita RG. The immunoendocrinology of systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol.* 2016;172:98-100
7. Pérez-Pérez A, Vilariño-García T, Fernández-Riejos P, et al. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017;35:71-84.
8. Petta I, Dejager L, Ballegeer M, et. al. The Interactome of the Glucocorticoid Receptor and Its Influence on the Actions of Glucocorticoids in Combatting Inflammatory and Infectious Diseases. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2016;80:495-522.
9. Polese B, Gridelet V, Araklioti E, et al. The Endocrine Milieu and CD4 T-Lymphocyte Polarization during Pregnancy. *Front Endocrinol.*2014;5:106.
10. Robinson DP, Klein SL. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis.
11. Savino W. Prolactin: An Immunomodulator in Health and Disease.
12. Schumacher A, Costa SD, Zenclussen AC. 2014. Endocrine factors modulating immune responses in pregnancy *Front Immunol.* 2017;5:196.

13. Van der Spek AH, Fliers E, Boelen A. Thyroid hormonemetabolism in innate immune cells. J Endocrinol. 2017;232:R67-R81.
14. Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leyoldt F, et al. Mechanisms of autoantibody-induced pathology. Front Immunol. 2017;31:603.
15. Molina Garrido MJ, Guillén Ponce C, Guirado Risueño M, et al. Síndrome pluriglandular autoinmune. Anales de Medicina Interna 2017;24:445-452.
16. Shanmuganathan T, Girgis C, Lahooti H, Champion B, Wall JR. Does autoimmunity against thyroglobulin play a role in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: a review. Clin Ophthalmol. 2015;3;9:2271-6.
17. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmunethyroid diseases: A comprehensive review. J Autoimmun. 2015;64:82.
18. Orgiazzi J. Thyroid autoimmunity. Presse Med. 2012;41:e611.
19. Covelli D, Ludgate M. The thyroid, the eyes and the gut: a possible connection. J Endocrinol Invest 2017;40:567.
20. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. Front Immunol. 2017;9:521.
21. Mathis D. Immunometabolism: an emerging frontier. Nature Reviews 2011;11:81.

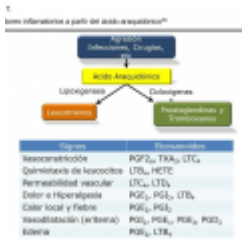
[/vc_column_text][vc_column][vc_row][vc_row el_class="como-referenciar"][vc_column][vc_text_separator title="Cómo referenciar este artículo" i_icon_fontawesome="fa fa-share-square-o" add_icon="true"][vc_column_text]Cómo referenciar este artículo[/vc_column_text][vc_column][vc_row]

Temas relacionados



Inmunidad contra Respuesta Inmune

Unidad VI - Inmunología



Inmunidad Innata

Unidad VI - Inmunología

antígenos, barreras (bio)físicoquímicas, células, elementos celulares, elementos solubles, fagocitosis, infección, receptores, sistema inmune, virus

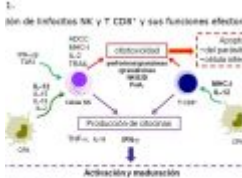


Tabla T CD8+ - desarrollo de una respuesta TH1

Por **TH1-IL-12** actividad interferencia al macrófago control de por

Diferenciación **Ba-13** participando en la activación de la célula T.

Respuesta Inmune a Parásitos Protozoarios Intracelulares

Unidad VI - Inmunología

factores genéticos, inflamasona, Leishmania, linfocitos, parásitos, patógenos, protozoarios, respuesta inmune