



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**MECANISMOS INMUNOLÓGICOS EN
ENFERMEDADES AUTOINMUNES**

T E S I N A

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANA DENTISTA**

P R E S E N T A:

DIANA KARLA LUYANDO MENDOZA

TUTORA: Mtra. CLAUDIA PATRICIA MEJÍA VELÁZQUEZ

MÉXICO, Cd. Mx.

2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por guiarme en el camino a ser una mejor persona todos los días, por creer en mí, ayudarme a culminar el “último” de mis pasos a lo largo de estos años, por siempre decirme que podía con todo, mientras tuviera voluntad, perseverancia y ganas de hacerlo.

Por verme crecer, ayudarme a afrontar mis miedos, superarlos y sacar lo mejor de ellos, a entender que siempre se puede un poquito más. A mi mamá Teresa, que siempre ha estado conmigo, en las desveladas siendo mi apoyo moral o para abrazarme.

A mis amigos, gracias por hacer más ameno este camino, por ayudarme en todo lo que necesité y porque son una parte importante de mi formación, agradezco infinitamente por tenerlos a todos. Por la motivación, por ser una razón más para seguir adelante.

A la maestra Claudia Mejía, porque a pesar de todos los obstáculos que me puse ella siempre tuvo una solución, porque me escuchó como ser humano y me confrontó a mis miedos. Gracias.

A la UNAM y a la Facultad de Odontología por ser mi casa durante todos estos años, por enseñarme que es lo que quiero ser y el camino que quiero seguir, jamás voy a terminar de pagar mi deuda con ustedes. *“Puma soy, puma seré, amor y orgullo siempre tendré, pues la UNAM, mi casa es. Por mi raza hablará el espíritu.”*

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
1. GENERALIDADES.....	6
1.1 Tolerancia inmunológica.....	8
1.2 Mecanismos de tolerancia central	9
1.3 Mecanismos de tolerancia periférica	10
1.3.1 Anergia	11
1.3.2 Apoptosis.....	11
1.3.3 Linfocitos T reguladores	12
1.4 Complicaciones de respuestas autoinmunes alteradas.....	13
2. MECANISMOS DE AUTOINMUNIDAD	14
2.1 Factores asociados	19
2.2 Tolerancia o regulación defectuosa: Su principal relación es en el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias.	20
2.3 Asociación de alelos del HLA a la enfermedad.....	21
2.3.1 Asociación de los alelos de la clase II del HLA-DR y del HLA-DQ a EA	21
2.3.2 Mutaciones en los genes AIRE y FOXP3.	23
2.4 Mecanismo y reacciones de hipersensibilidad	24
2.5 Clasificación de las enfermedades por hipersensibilidad	26
2.5.1 Hipersensibilidad tipo I (Enfermedades mediadas por anticuerpos)	29
2.5.2 Hipersensibilidad de tipo III.....	32
2.5.3 Hipersensibilidad tipo IV (mediada por linfocitos T)	35
3. ENFERMEDADES AUTOINMUNES.....	47
3.1 Definición de enfermedades autoinmunes.....	49
3.2 Enfermedades autoinmunitarias asociadas a una respuesta humoral	51
3.3 Enfermedades autoinmunitarias asociadas a una respuesta celular	51
CONCLUSIONES.....	53
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54

INTRODUCCIÓN

El cuerpo humano está sometido a distintos agentes como microorganismos, virus y bacterias que llevan a que el sistema inmunitario pueda reconocer lo “propio” de lo “extraño” y así generar una respuesta la cual puede llevar a desencadenar una respuesta anormal en caso de haber algún fallo en su registro ante el cuerpo humano.

Afortunadamente cuenta con líneas de defensa para evitar que algún agente patógeno ingrese. La primera línea de defensa se conforma de barreras mecánicas, químicas y biológicas que protegen al organismo. Si esta sufre una ruptura, se activa la segunda y tercera línea de protección: primero el sistema innato y luego el adaptativo.

El sistema inmunitario (SI) hace distinciones por ejemplo, los receptores del sistema inmunitario innato se han seleccionado para identificar solo lo extraño tales como los lipopolisacáridos presentes en la superficie de numerosos tipos de bacterias.

Por otro lado los receptores de la respuesta inmunitaria adaptativa, generados de novo en ciertas células somáticas del individuo, reconocen tanto lo propio como lo extraño.¹

Por tanto, el reconocimiento de lo propio y lo no propio por el sistema inmune es de capital importancia para el entendimiento de la autoinmunidad. Para prevenir la autoagresión, el SI cuenta con mecanismos que le permiten identificar a los antígenos derivados de la misma (alogénicos) o de otras especies (xenogénicos) y puede distinguirlos de los propios (singénicos). Una característica común de las enfermedades autoinmunes es el rompimiento de la tolerancia a los antígenos propios y una de las consecuencias de esta disfunción inmune es la producción de autoanticuerpos que reaccionan contra una gran variedad de proteínas propias, que son blanco para la producción de autoanticuerpos.¹

La autoinmunidad se define como una respuesta inmune dirigida contra un antígeno dentro del cuerpo del huésped. Las enfermedades autoinmunes son enfermedades crónicas. Iniciando por la pérdida de tolerancia inmunológica a los autoantígenos y representan un grupo heterogéneo de trastornos que pueden ser específicos de un órgano o involucrar múltiples sistemas de órganos dentro de un hospedero.²

Existen tres mecanismos que explican la tolerancia y el reconocimiento de los antígenos propios, éstos son: la delección clonal, la anergia clonal y la mutación somática. Al fallar estos mecanismos, en especial si el antígeno semeja a los componentes propios del organismo, la respuesta inmune podría resultar en enfermedad autoinmune.⁶

Varios factores juegan un papel importante en el desarrollo de autoinmunidad, incluida la susceptibilidad genética, los estímulos ambientales y los factores del huésped. Sin embargo, las células T siguen siendo uno de los factores más importantes en patogénesis de la autoinmunidad.

La autoinmunidad no es un proceso simple de desarrollar. Hay varios mecanismos patológicos, que todavía no se entienden claramente, que conducen al desarrollo de autoinmunidad y enfermedades autoinmunes. Los mecanismos pueden incluir infecciones, alteraciones por factores ambientales y genéticos, etc. Los siguientes son algunos de estos mecanismos que juegan un papel en desarrollo de autoinmunidad.

1. GENERALIDADES

El sistema inmune está capacitado para la supervivencia del ser humano, nos protegen contra microorganismos patógenos como virus, bacterias, hongos, parásitos, agentes tumorales y daños por distintos agentes, que pueden ser físicos, químicos o biológicos. Sin embargo el sistema inmune también puede causar lesiones por sí mismo, así como enfermedades tisulares, como “alergias” y las reacciones contra las células o tejidos del cuerpo conocidas como “autoinmunidad”.

Los componentes más importantes del sistema inmune son: la piel, las mucosas, los órganos linfoides como las amígdalas, las adenoides, el bazo, el timo y los ganglios linfáticos distribuidos por todo el organismo; proteínas que están presentes en la sangre, como las inmunoglobulinas (Igs anticuerpos), y células leucocitarias, dentro de las cuales tienen una participación muy especial los linfocitos, además de numerosas sustancias producidas por estas; por último, los genes del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) y el producto de su expresión, que desempeñan un papel central en las respuestas inmunitarias, motivo por el cual son llamados genes de inmunorespuesta.

Distintos tipos de moléculas extrañas tienen distintas capacidades para unirse a los efectores de la respuesta inmunitaria, y para generar una reacción inmunitaria detectable. ¹⁹

A continuación se describen de manera breve los tipos de inmunidad (Innata y adquirida) para darle al lector una idea de cómo funciona el sistema inmune.

Tipos de Inmunidad (Innata y Adquirida)

Inmunidad innata o natural: está presente al nacer, siendo la primera línea contra los microorganismos invasivos. Sus características son: está presente de por vida, no es específica, carece de memoria y no cambia de intensidad con la exposición. Es útil frente a microorganismos piogénicos, hongos y parásitos multicelulares e incluye tres componentes: 1) fisicoquímico: piel,

mucosas, secreciones y cilios, que efectúan un lavado y una limpieza continua, 2) humoral: complemento, lectina de unión a la manosa y opsoninas adicionales como la proteína C reactiva y las enzimas proteolíticas y 3) celulares: leucocitos poliformonucleares, células cebadas y células linfoides innatas y células presentadoras de antígeno.

Inmunidad adquirida: se adquiere como parte del desarrollo, aumenta con la edad y con exposiciones repetidas, tiene especificidad y memoria por lo que se la denomina adaptativa. Sus componentes son los anticuerpos y las células (linfocitos) y protege frente a bacterias (incluidas las que producen infecciones intracelulares), virus y protozoos. En general las respuestas inmunitarias innata y adquirida no se activan independientemente sino que se complementan entre sí.¹⁹

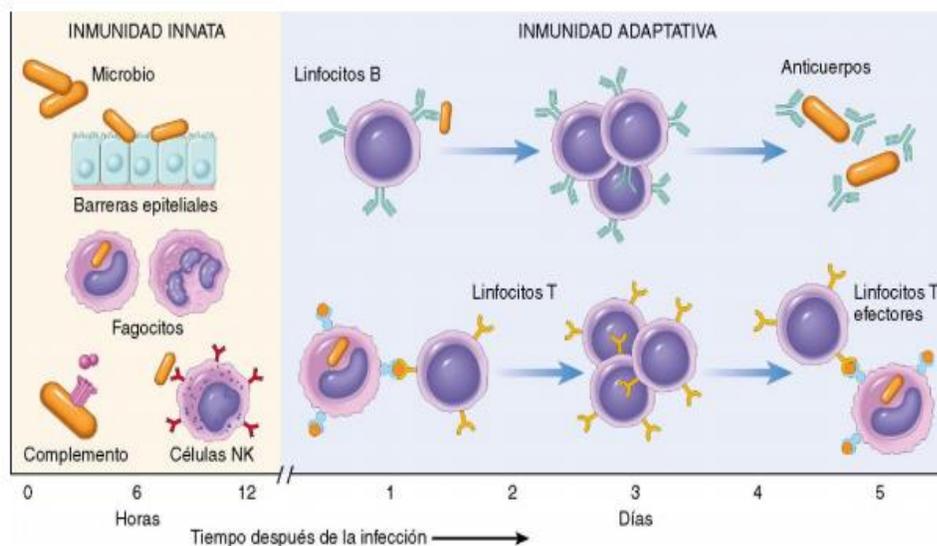


FIGURA 1. Principales mecanismos de la inmunidad innata y de la inmunidad adquirida. Células NK, linfocitos citolíticos naturales.¹⁹

La autoinmunidad da lugar a la pérdida de autotolerancia que es un caso particular de la tolerancia, la cual impide que el organismo desencadene

respuesta inmunitarias contra sus propios tejidos. A continuación, se explican los mecanismos de tolerancia inmunitaria ante antígenos propios.

1.1 Tolerancia inmunológica

La tolerancia inmunológica es una falta de respuesta a un antígeno inducida por la exposición de linfocitos específicos a dicho antígeno. La autotolerancia hace referencia a la falta de reactividad inmunitaria a los propios antígenos tisulares. Durante la generación de miles de millones de receptores de antígenos en los linfocitos T y B en desarrollo, no es sorprendente que se produzcan receptores que puedan reconocer autoantígenos. Dado que todos estos antígenos no pueden ser ocultados al sistema inmunitario, debe haber medios para eliminar o controlar los linfocitos autorreactivos. Varios mecanismos trabajan de forma coordinada para actuar contra la autorreactividad y así prevenir que se produzcan reacciones inmunitarias contra los propios antígenos.

La tolerancia del sistema inmune radica en el reconocimiento de un determinado Ag como propio. Los antígenos que inducen este estado de tolerancia se denominan tolerógenos, para distinguirlos de los que provocan respuesta inmune (inmunógenos).⁹

Las células presentes deben activarse o eliminarse en cuanto se reconocen como antígenos propios para evitar el daño. Aunque si se presenta el antígeno a los linfocitos en etapas inmaduras se puede lograr que la tolerancia sea reversible, ya que el antígeno lo reconoce como propio.

Estos mecanismos se dividen, en términos generales, en dos grupos: la tolerancia central y la periférica.¹⁶

1.2 Mecanismos de tolerancia central

Ocurre en los órganos linfoides primarios con los linfocitos inmaduros. Este proceso debe de estar ocurriendo continuamente, ya que también lo está la producción de linfocitos T y B. Durante este proceso se realiza la maduración de linfocitos (en el timo para linfocitos T y en la médula ósea para linfocitos B), los cuales pueden ser eliminados o convertidos en linfocitos inocuos.

El sistema inmune, en su fase inicial de maduración, identifica los linfocitos (timocitos) capaces de reconocer los antígenos propios que son presentados en el contexto de moléculas del (CPH), las que, a su vez, son expresadas por células retículoepiteliales y dendríticas interdigitadas ubicadas en la región corticomedular del timo. En este proceso de maduración, conocido como selección positiva, los linfocitos que reconocen con moderada afinidad los péptidos propios, logran llegar a su fase final de maduración para viajar finalmente por los vasos aferentes del timo y establecerse en los órganos linfoides secundarios. Los timocitos que no logran formar un receptor apto para el reconocimiento antigénico mueren por apoptosis.

Los linfocitos T en desarrollo generan diversos receptores de célula T (TCR), estos producen muchos linfocitos que expresan receptores de afinidad para antígenos propios. Cuando los linfocitos inmaduros se encuentran con células del timo y mueren por apoptosis, se le llama eliminación o selección negativa (eliminan linfocitos autorreactivos).⁴

Una proteína llamada AIRE (regulador autoinmunitario) estimula a algunos antígenos propios, los cuales están restringidos a tejidos periféricos, en el timo por eso es fundamental para la eliminación de linfocitos T inmaduros.⁴

Los linfocitos B pueden reconocer antígenos de la médula ósea, las células reordenan el gen del receptor para el antígeno y expresan receptores nuevos no específicos ante antígenos propios. A este proceso se le conoce como “edición del receptor” si no se produce, los linfocitos autorreactivos sufren

apoptosis con lo que eliminan linfocitos altamente peligrosos de la reserva madura. Si estos llegan a salir a la periferia y no son eliminados pueden causar daño tisular.¹⁴

1.3 Mecanismos de tolerancia periférica

Es el conjunto de mecanismos que eliminan a las células B y T que no pasan por selección negativa. Estos mecanismos actúan durante toda la vida y lo hacen sobre poblaciones de linfocitos maduros ya desarrollados; dentro de los mecanismos se encuentran: la anergia, depleción clonal periférica o apoptosis y las células T reguladoras. A continuación se describen cada una de ellas.

En la figura 2 se muestra de manera gráfica como es que funcionan dichos procedimientos.

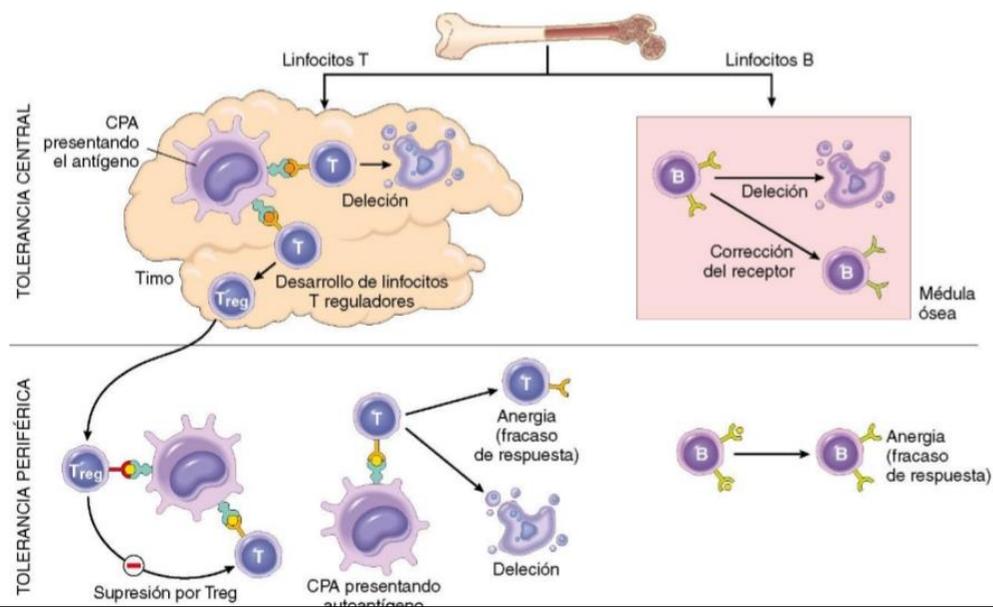


FIGURA 2. Autotolerancia inmunitaria: mecanismos principales de autotolerancia central y periférica de los linfocitos T y B. CPA, célula presentadora de antígeno. ¹⁹

1.3.1 Anergia

Cuando se presenta un autoantígeno en condiciones normales exige dos señales: el reconocimiento del antígeno peptídico asociado a moléculas propias de CPH que se encuentran en la superficie de las APC y un grupo de señales coestimuladoras (segundas señales) de las APC. Estas dan señales a ciertas moléculas asociadas a linfocitos T, como el CD28, que se une a coestimuladores B7-1 y B7-2, si no se presenta el estímulo suficiente las células se hacen anérgicas, la respuesta se da en un contexto inflamatorio o infeccioso.

Cuando se presenta un autoantígeno en condiciones normales, solo se da la señal 1, lo que lleva a una falta de respuesta del linfocito T. Otro receptor importante inhibitorio es el PD-1 cuya mutación está asociada con enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide.

Una forma de inducción de anergia es mediante la utilización de moléculas bloqueadoras de los coestimulantes.¹⁸

1.3.2 Apoptosis

Este mecanismo implica la muerte de los linfocitos autorreactivos al hacer contacto con el antígeno propio altamente específico. La molécula Fas, perteneciente a la familia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) es identificada como un receptor de muerte linfocitaria que activa la apoptosis al encuentro con FasL.

Existen 2 mecanismos principales, el primero es mediado por un gen proapoptótico de la familia Bcl, llamado Bim, que sin Bcl-2 y Bcl-x (que requieren una inducción de un grupo completo y complejo para la activación del linfocito) desencadenando apoptosis por vía mitocondrial.¹¹

1.3.3 Linfocitos T reguladores

Las células T reguladoras pueblan los órganos linfoides secundarios, los tejidos periféricos y los sitios de inflamación, en donde disminuyen la activación de las células T, células NK, células dendríticas y células B, a través de mecanismos poco conocidos e induciendo tolerancia inmunológica. Una notable disminución en las poblaciones de T reguladoras y defectos funcionales, se han reportado en un gran número de enfermedades autoinmunes incluyendo lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo 1 y artritis reumatoide.

Durante los últimos años se han identificado varias subpoblaciones de linfocitos T reguladores, entre las que se encuentran:

- Células T reguladoras CD4+ CD25+, FOXP3+, conocidas como naturales.
- Células T inducidas FOXP3 (-), conocidas como Tr1 que son activadas por interleucina 10 (IL10).
- Células Th3 que expresan TGF- β . Estas poblaciones se caracterizan por tener un fenotipo FOXP3 (-); sin embargo, algunas de ellas expresan FOXP3.
- Células T CD8+ CD28 (-).
- Células reguladoras iNKT, llamadas así por expresar marcadores de membrana, tanto de células T como de células NK. El receptor TCR de estas células presenta mucho menos variabilidad que el TCR de las células T comunes. Las células iNKT son capaces de aumentar la secreción de citocinas reguladoras, especialmente IL-4 y por esta vía ser capaces de limitar la respuesta inmune.

Se plantea la existencia de células presentadoras de antígeno con actividad reguladora, en la cual manifiestan que la producción aumentada de células T

reguladoras pueden reprimir una enfermedad autoinmune mediante la limitación de producción de anticuerpos.¹⁷

1.4 Complicaciones de respuestas autoinmunes alteradas

Una respuesta inmunitaria eficiente protege contra muchas enfermedades y trastornos, mientras que una respuesta inmunitaria ineficiente permite que las enfermedades se desarrollen. Una respuesta inmunitaria excesiva, deficiente o equivocada causa trastornos del sistema inmunitario. Una respuesta inmunitaria hiperactiva puede llevar al desarrollo de enfermedades autoinmunitarias, en las cuales se forman anticuerpos contra los tejidos del propio cuerpo.

Las complicaciones a raíz de la alteración de las respuestas inmunitarias son, entre otras:

- Alergia o hipersensibilidad
- Anafilaxia, una reacción alérgica que amenaza la vida
- Trastornos autoinmunitarios
- Enfermedad injerto contra huésped, una complicación del trasplante de médula ósea
- Trastornos por inmunodeficiencia
- Enfermedad del suero
- Rechazo al trasplante

Lo cual como se ha mencionado anteriormente nos da lugar a enfermedades autoinmunes de las cuales se describirán a continuación los mecanismos.¹¹

2. MECANISMOS DE AUTOINMUNIDAD

El sistema inmune (SI) es la defensa natural del cuerpo, a través del reconocimiento de antígenos potencialmente patógenos y su eliminación mediante los mecanismos humorales o celulares. Sin embargo, éstos pueden fallar por una inadecuada respuesta a patógenos (inmunodeficiencia), por falta de reconocimiento a lo propio (autoinmunidad) o por una respuesta exagerada e inapropiada a un antígeno (hipersensibilidad).¹⁰

La autoinmunidad surge de una combinación de la herencia de genes de predisposición, lo que puede contribuir a un desbalance de autotolerancia, los factores ambientales, como las infecciones y el daño tisular, que promueven la activación de linfocitos autorreactivos.

Hay una relación entre autoinmunidad y la inmunodeficiencia que se corrobora con la alta frecuencia de aparición de inmunodeficiencias secundarias a enfermedades autoinmunes o del tejido conectivo, por el desarrollo de autoanticuerpos, células T autorreactivas o ambas, que destruyen linfocitos T, B y células fagocíticas, debido a alteraciones en la inmunorregulación. En niños que presentan infecciones recurrentes es frecuente encontrar anticuerpos dirigidos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA), que dan lugar a neutropenias autoinmunes.¹⁹

Los criterios para clasificar las enfermedades autoinmunes han sido modificados a lo largo de los años.

De acuerdo a estos criterios, las enfermedades autoinmunes definidas son: el lupus eritematoso sistémico (LES), la enfermedad de Graves, la miastenia gravis, el pénfigo vulgar, la anemia hemolítica autoinmune, la púrpura trombocitopénica idiopática, la oftalmía simpática y la enfermedad de Goodpasture. Otras enfermedades que cursan con fenómenos autoinmunes

se clasifican como probables, ya que su papel patogénico aún no ha sido demostrado, y son: la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren primario (SS), la esclerosis múltiple, la diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), la hepatitis crónica activa y la cirrosis biliar primaria. Mientras que las enfermedades asociadas a autoinmunidad son: la tiroiditis de Hashimoto, fiebre reumática, anemia perniciosa, esclerosis sistémica y la polimiositis.¹⁹

En la tabla 1 se describen algunas enfermedades autoinmunes que tienen órganos específicos de acción y en la tabla 2 los que tienen acción a nivel sistémico.

Tabla 1. Enfermedades autoinmunes órgano específicas			
Enfermedad	Ag (s) diana	Respuesta activada	Manifestaciones clínicas
Enfermedad de Graves	Receptor de hormona estimulante de tiroides (TSHR)	Anticuerpo H-II estimulante	Hipertiroidismo: Estado hipermetabólico. Aumento de apetito, pérdida de peso, nerviosismo, intolerancia al calor.
Tiroiditis de Hashimoto	Proteínas y células tiroideas (tiroglobulina y mieloperoxidasa)	Células TH1 Autoanticuerpos H-II y H-IV	La unión de los autoanticuerpos a proteínas interfiere con la captación de yodo, lo que conduce a función tiroidea disminuida e hipotiroidismo (producción disminuida de hormonas tiroideas). Bocio
Diabetes Mellitus tipo 1	Células β pancreáticas (insulina y ácido glutámico)	Células TH1 Autoanticuerpos H-II y H-IV	Problemas metabólicos que incluyen cetoacidosis (acumulación de cetona, un producto de desintegración de la grasa) y producción de orina aumentada.

			Lesiones vasculares ateroscleróticas (que causan gangrena de las extremidades debido a flujo vascular obstruido), insuficiencia renal y ceguera.
Miastenia gravis	Receptores de acetilcolina	Autoanticuerpo (bloqueador)	Debilitamiento progresivo de los músculos esqueléticos. Párpados caídos, e incapacidad para retraer los ángulos de la boca. Deterioro grave de la alimentación, así como a problemas con el movimiento.
Pénfigo vulgar	AutoAc IgG1 e IgG4	Desmogleína, encargada de mantenimiento de uniones célula-célula en queratinocitos	Ampollas, úlceras bucales o cutáneas, incluso en ambas; en la piel pueden drenar, supurar y formar costras. Se presenta en boca como signo patognomónico de la enfermedad. Pérdidas hidroelectrolíticas por extensas erosiones cutáneas.
Esclerosis múltiple	Proteína básica de mielina (MBP); Proteína proteolípido (PLP)	LT autorreactivos	Formación de lesiones inflamatorias a lo largo de la vaina de mielina de fibras nerviosas en el cerebro y la médula espinal, lo que da lugar a desmielinización y parálisis.
Anemia perniciosa	Células parietales gástricas; factor intrínseco	Autoanticuerpos	Astenia, palpitaciones sudoración, mareo, insuficiencia cardíaca de instauración lenta,

			estomatitis angular, lengua lisa, glositis de Hunter.
Púrpura trombocitopénica idiopática	Proteínas de la membrana plaquetaria	Autoanticuerpos	Hemorragias mucocutáneas, petequias y equimosis al mínimo trauma, epistaxis, metrorragia, hemorragia en órganos vitales.

TABLA 1. Enfermedades autoinmunes órgano específicas⁹

Tabla 2. Enfermedades autoinmunes sistémicas

Enfermedad sistémica	Ag (s) diana	Respuesta activada	Manifestaciones clínicas
Lupus eritematoso sistémico	DNA, proteína nuclear, membranas de eritrocitos y plaquetas	Autoanticuerpos Inmunocomplejos H-III	Los autoanticuerpos específicos para eritrocitos y plaquetas pueden llevar a lisis mediada por complemento, lo que da lugar a anemia hemolítica y trombocitopenia, respectivamente. Los complejos activan el sistema del complemento y generan complejos de ataque a la membrana y fragmentos de complemento (C3a y C5a) que dañan la pared del vaso sanguíneo, lo que da lugar a vasculitis y glomerulonefritis.

Artritis reumatoide	Tejido conjuntivo, IgG péptidos citrulinados cíclicos (CCP) El factor reumatoide clásico es un anticuerpo IgM que se une a IgG circulante normal, lo cual forma complejos de IgM-IgG que son depositados en las articulaciones.	Autoanticuerpos Inmunocomplejos H-III y H-IV	El principal síntoma es inflamación crónica de las articulaciones, aunque también suele haber afección de los sistemas hematológico, cardiovascular y respiratorio.
----------------------------	--	--	---

TABLA 2. Enfermedades autoinmunes sistémicas ⁹

2.1 Factores asociados

La enfermedad autoinmunitaria (EA) se origina por fracaso de los procesos de tolerancia para proteger al huésped contra la acción de linfocitos autorreactivos. Los factores que contribuyen al desarrollo de la autoinmunidad son la propensión génica y los desencadenantes ambientales, como las infecciones y la lesión tisular local. La infección o la necrosis de los tejidos promueven la llegada de linfocitos autorreactivos y la activación de estas células, lo que provoca la lesión tisular. Las EA tienden a ser crónicas, progresivas y a perpetuarse a sí mismas:

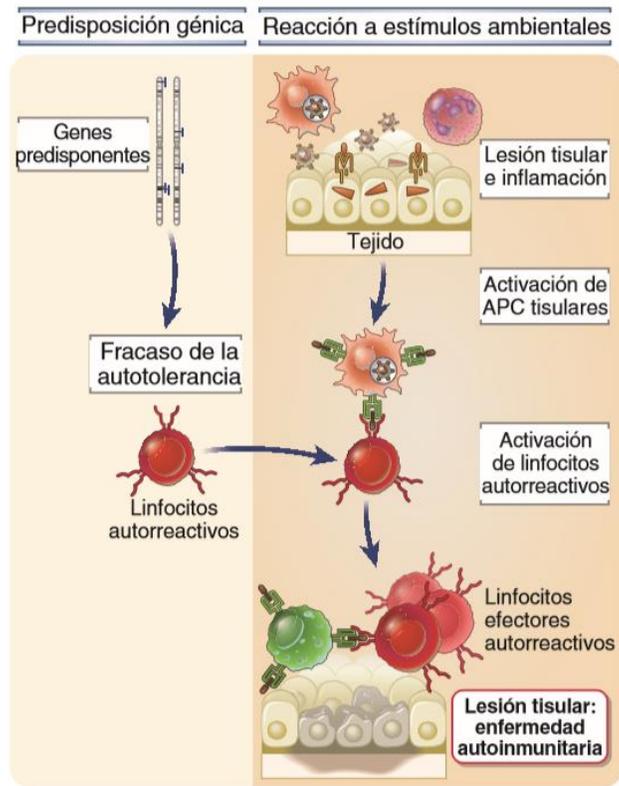


FIGURA 3. Relaciones de estímulos ambientales¹

1. Los Ag propios que desencadenan estas reacciones son persistentes y, una vez que comienza la respuesta inmunitaria, se activan mecanismos de amplificación que perpetúan la respuesta.

2. Propagación del epítipo: Una respuesta iniciada contra un Ag propio que daña los tejidos puede liberar y alterar otros Ag tisulares, activar linfocitos específicos frente a esos otros Ag y exacerbar la enfermedad. Las características clínicas y patológicas de las enfermedades las determina habitualmente la naturaleza de la respuesta autoinmunitaria dominante. A continuación se describen los principales mecanismos.¹

2.2 Tolerancia o regulación defectuosa: Su principal relación es en el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias.

Mimetismo molecular: algunos agentes patógenos expresan epítomos proteínicos cuya conformación o secuencia primaria semeja componentes propios. Ac contra Ag extraños muestran reacción cruzada con las proteínas propias, lo que da lugar a depósito de IC y activación del complemento, una reacción de hipersensibilidad tipo II.

Muestra anómala de antígenos propios: Cuando hay una saturación de expresión y persistencia de antígenos propios que normalmente se eliminan se dice que existen anomalías las cuales si llegan a mostrar epítomos antigénicos se pueden producir respuestas indeseadas contra lo propio.

Inflamación o respuesta inmunitaria innata inicial: Estímulo principal para la posterior activación de linfocitos y respuestas inmunitarias adaptativas. Los microorganismos o lesiones celulares pueden ocasionar reacciones inflamatorias locales, imitando respuestas inmunitarias innatas que pueden inducir enfermedades autoinmunes.⁹

Características generales de la propensión génica. En las EA son rasgos poligénicos complejos, los sujetos afectados heredan polimorfismos génicos que contribuyen a la propensión a la enfermedad, y estos genes actúan junto con factores ambientales para provocar la enfermedad. Genes causales influyen en los mecanismos generales de la regulación inmunitaria y de la tolerancia frente a lo propio, otros se asocian a enfermedades particulares, lo que indica que pueden afectar a la lesión de un órgano o a linfocitos autorreactivos de especificidades particulares. Cada polimorfismo génico realiza una contribución al desarrollo de EA particulares, y también se encuentra en sujetos sanos, pero con una menor frecuencia.¹⁴

2.3 Asociación de alelos del HLA a la enfermedad

En la mayoría de estas enfermedades, el locus del HLA contribuye solo a la mitad o más de la propensión génica. La tipificación del HLA en grandes grupos de pacientes con varias EA ha mostrado que algunos alelos del HLA aparecen con mayor frecuencia en estos pacientes que en la población general.¹³

A partir de la tipificación es posible calcular la razón de probabilidades o riesgo relativo del desarrollo de una enfermedad en sujetos que heredan varios alelos del HLA.

2.3.1 Asociación de los alelos de la clase II del HLA-DR y del HLA-DQ a EA

Las moléculas del CPH-II participan en la selección y activación de los LT CD4+, y estos regulan las respuestas inmunitarias humorales y celulares frente a Ag proteínicos.

La asociación entre el HLA y la enfermedad puede identificarse por tipificación de un locus del HLA, pero la asociación real puede ser con otros alelos ligados

al alelo tipificado y que se heredan juntos. Los haplotipos del HLA extendidos se refiere a grupos de genes ligados, tanto el CPH clásico como genes adyacentes diferentes al CPH, que tienden a heredarse juntos en una sola unidad.

Por ejemplo, el alelo del HLA-DR particular (DR1) tiene más probabilidades de heredarse junto con un alelo particular del HLA-DQ (DQ2) que la probabilidad de que estos se hereden por separado. Esto es un desequilibrio del ligamiento génico. Los polimorfismos de nucleótidos asociados a la enfermedad codifican aminoácidos de la hendidura de unión a los péptidos de las moléculas del CPH.

Los aminoácidos polimórficos de las moléculas del CPH se localizan dentro de las hendiduras y adyacentes a ellas. La estructura de las hendiduras es el determinante de las dos funciones clave de las moléculas del CPH: presentación del Ag y el reconocimiento por los LT. Las secuencias de HLA asociadas a la enfermedad se encuentran en sujetos sanos

Por tanto, la expresión de un gen del HLA no es, por sí misma, la causa de EA, pero puede ser uno de los diversos factores que contribuya a la autoinmunidad. En las enfermedades en las que alelos del MHC particulares aumentan el riesgo de las mismas, la molécula del MHC asociada a la enfermedad puede presentar un péptido propio y activar los LT patogénicos. Cuando se demuestra que un alelo particular es protector, se supone que este alelo podría inducir selección negativa de algunos LT en potencia patogénica o promover el desarrollo de LTreg (polimorfismos en genes diferentes al HLA asociados a la autoinmunidad.)¹³

Es probable que las combinaciones de múltiples polimorfismos génicos heredados con factores ambientales induzcan las anomalías inmunitarias que llevan a la autoinmunidad.

Muchos polimorfismos asociados a varias EA se dan en genes que influyen en el desarrollo y regulación de las respuestas inmunitarias.

Diferentes polimorfismos pueden proteger contra el desarrollo de la enfermedad o aumentar la incidencia de la enfermedad.

Los polimorfismos asociados a enfermedades se localizan, a menudo, en regiones de los genes no codificadoras. Esto indica que muchos de los polimorfismos pueden afectar a la expresión de las proteínas codificadas.

Existen genes que están relacionados con las respuestas ante enfermedades autoinmunes, cuya alteración es la desencadenante a que se presenten o a tener una mayor predisposición ante estas.

2.3.2 Mutaciones en los genes AIRE y FOXP3.

En los síndromes poliglandulares autoinmunes las mutaciones desactivadoras en dos genes relacionados con la inmunidad, AIRE y FoxP3, dan lugar a formas de deficiencia inmunitaria que tienen repercusiones sobre las tolerancias central y periférica, respectivamente. El timo tiene un mecanismo especial para expresar muchos Ag proteínicos presentes solo en ciertos tejidos periféricos, de forma que pueden detectarse los LT inmaduros específicos frente a estos antígenos. Estos Ag de tejidos periféricos se expresan en células epiteliales medulares tímicas bajo el control de la proteína regulador autoinmunitario (AIRE). Sin un AIRE funcional, estos antígenos ya no se muestran en el timo y los LT específicos frente a los Ag eluden su eliminación, maduran y entran en la periferia, donde atacan a los tejidos diana en los que los antígenos se expresan independientemente del AIRE.

Las mutaciones del gen AIRE son la causa de una enfermedad autoinmune multisistémica llamada síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 1 (APS 1). Este grupo de enfermedades se caracteriza por una lesión mediada por Ac

y linfocitos frente a múltiples órganos endocrinos, incluidos las paratiroides, las glándulas suprarrenales y los islotes pancreáticos.

Una forma mutante de AIRE causa poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED), una enfermedad sistémica que se produce por eliminación o desactivación defectuosa de LT autorreactivos en timo. Los linfocitos T reguladores son un subgrupo de LT CD4+ cuya función es suprimir las respuestas inmunitarias y mantener la tolerancia frente a lo propio. La mayoría de estos linfocitos T CD4+ reguladores expresan cantidades altas de la cadena α del receptor para IL-2 (CD25). Un FT llamado FoxP3, un miembro de la familia de cabeza de horquilla de factores de transcripción, es fundamental para el desarrollo y función de la mayoría de los LTreg. La causa de otro trastorno autoinmunitario del ser humano es la disregulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía y síndrome ligado a X (IPEX; se asocia a una deficiencia de linfocitos T reguladores) se ha mapeado a mutaciones en el gen FoxP3. El producto de este gen se requiere para la formación de muchas células T reguladoras, pero no toda esta enfermedad se origina por la incapacidad para generar las LTreg necesarias para mantener la resistencia periférica.^{4,5}

2.4 Mecanismo y reacciones de hipersensibilidad

Las respuestas inmunitarias que normalmente son protectoras también pueden causar lesión tisular. Estas respuestas se denominan reacciones de hipersensibilidad, correspondientes a respuestas excesivas a un estímulo antigénico, atribuibles a desequilibrios de los mecanismos efectores y reguladores. Se agrupan bajo el término de hipersensibilidad y los trastornos resultantes se denominan enfermedades por hipersensibilidad.

Las respuestas inmunitarias patológicas pueden ser dirigidas frente a diferentes tipos de antígenos y ser consecuencia de varias anomalías de base.

- Autoinmunidad: reacciones frente a los antígenos propios, dando lugar a la autotolerancia. Normalmente, el sistema inmunitario no reacciona frente a los antígenos generados por uno mismo.

- Reacciones frente a microbios. Hay muchos tipos de reacciones frente a los antígenos microbianos que pueden causar enfermedad. En algunos casos, parece que la reacción es excesiva o que el antígeno microbiano es inusualmente persistente. Si se producen anticuerpos contra tales antígenos, los anticuerpos pueden unirse a los antígenos microbianos para elaborar inmunocomplejos, que se depositan en los tejidos y desencadenan inflamación; este es el mecanismo de base de la glomerulonefritis postestreptocócica. Las respuestas de los linfocitos T frente a microbios persistentes pueden dar lugar a una intensa inflamación, en ocasiones con la formación de granulomas; esta es la causa de la lesión tisular en la tuberculosis y en otras infecciones. En la hepatitis vírica, el virus que infecta las células hepáticas no es citopático, pero es reconocido como extraño por el sistema inmunitario. Los linfocitos T citotóxicos intentan eliminar las células infectadas y esta respuesta inmunitaria normal daña los hepatocitos.

- Reacciones frente a antígenos ambientales. La mayoría de los individuos sanos no reaccionan de modo intenso frente a sustancias ambientales comunes (p. ej., pólenes, desechos cutáneos de animales o ácaros del polvo), pero casi el 20% de la población es «alérgica» a estas sustancias. Estos individuos están genéticamente predispuestos para generar respuestas inmunitarias inusuales frente a una variedad de antígenos no infecciosos y por lo demás inocuos, a los que todos los individuos se hallan expuestos pero frente a los que solo algunos reaccionan. En todas estas afecciones, la lesión tisular está causada por los mismos mecanismos que, en condiciones normales, funcionan para eliminar los patógenos infecciosos, es decir, anticuerpos, linfocitos T efectores y otras células efectoras. El problema en estas enfermedades es que la respuesta es desencadenada y mantenida de

modo inapropiado. Dado que los estímulos para estas respuestas inmunitarias anómalas son difíciles o imposibles de eliminar (p. ej., autoantígenos, microbios persistentes o antígenos ambientales) y que el sistema inmunitario tiene muchos circuitos de retroalimentación intrínsecos positivos (mecanismos de amplificación), una vez que comienza una respuesta inmunitaria patológica es difícil controlarla o eliminarla. Por tanto, estas enfermedades por hipersensibilidad tienden a ser crónicas, con frecuencia debilitantes y constituyen desafíos terapéuticos. Como la inflamación, típicamente la crónica, es un componente importante de la patología de estos trastornos, en ocasiones se agrupan bajo la denominación enfermedades inflamatorias de mediación inmunitaria.¹²

2.5 Clasificación de las enfermedades por hipersensibilidad

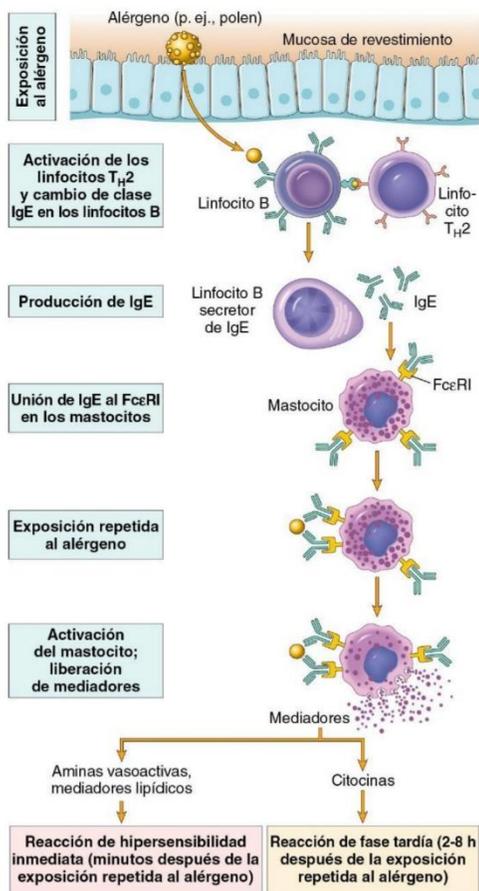
Habitualmente, las reacciones de hipersensibilidad se dividen en cuatro tipos, en función del mecanismo inmunitario principal responsable de la lesión. Hay tres variaciones en la lesión mediada por anticuerpos, mientras que el cuarto tipo está mediado por linfocitos T (Tabla 3)¹⁹

Tabla 3 Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad			
Tipo	Mecanismos inmunitarios	Lesiones histopatológicas	Trastornos prototípicos
Hipersensibilidad inmediata (tipo I)	Producción de anticuerpos IgE → liberación inmediata de aminas vasoactivas y otros mediadores de mastocitos; posteriormente, reclutamiento de	Dilatación vascular, edema, contracción de músculo liso, producción de moco, lesión tisular, inflamación.	Anafilaxia; alergias, asma bronquial (formas atópicas).

	células inflamatorias		
Hipersensibilidad mediada por anticuerpos (tipo II)	Producción de IgG, IgM → se une al antígeno a la célula o tejido diana → fagocitosis o lisis de la célula diana por el complemento activado o por los receptores Fc reclutamiento de leucocitos.	Fagocitosis y lisis de las células, inflamación en algunas enfermedades, alteraciones funcionales sin lesión tisular.	Anemia hemolítica autoinmunitaria: síndrome de Goodpasture.
Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos (tipo III)	Depósito de complejos antígeno anticuerpo → activación del complemento → reclutamiento de leucocitos por productos del complemento y receptores Fc → liberación de enzimas y otras moléculas tóxicas.	Inflamación, vasculitis necrosante (necrosis fibrinoide).	Lupus eritematoso sistémico; algunas formas de glomerulonefritis: enfermedad del suero, reacción de Arthus.
Hipersensibilidad celular (tipo IV)	Linfocitos T activados → 1) liberación de citosinas, inflamación y activación de los macrófagos; 2) Citotoxicidad mediada por linfocitos T.	Infiltrados celulares perivascuales: edema, formación de granulomas, destrucción celular.	Dermatitis de contacto; esclerosis múltiple, diabetes de tipo I, tuberculosis.

TABLA 3. Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad ¹⁹

FIGURA 4

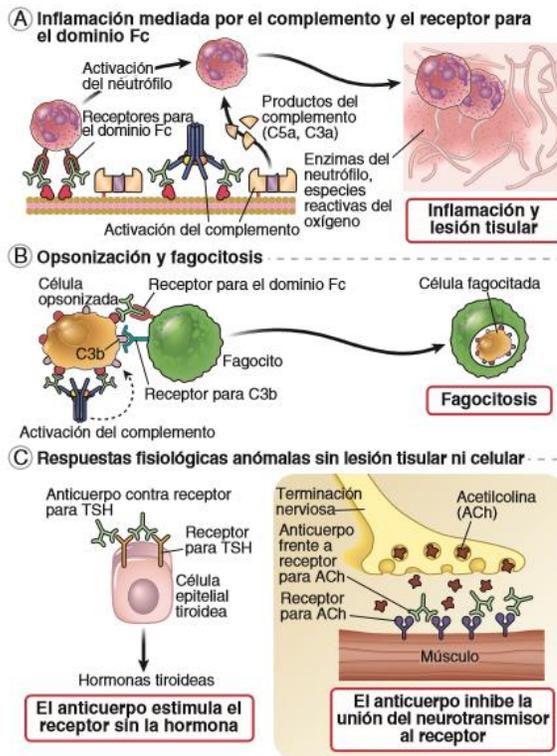


En toda respuesta inmunológica (normal o patológica), se requiere de una fase de sensibilización, que siempre es silente. Durante esta fase, las células presentadoras de antígenos procesan los antígenos propios o extraños y los presentan a los linfocitos T CD4. Estos linfocitos serán los encargados de dirigir el tipo de respuesta inmune, ya sea de predominio celular o humoral contra este antígeno, en forma silente, hasta que al sobrepasar un determinado umbral, se desencadena el daño inmunológico y la sintomatología clínica. A continuación se describen la hipersensibilidad tipo II, III y IV las cuáles se encuentran implicadas en ciertos tipos de enfermedades autoinmunes.

FIGURA 4. Secuencia de acontecimientos en la hipersensibilidad inmediata (tipo I). Las reacciones por hipersensibilidad inmediata se inician con la introducción de un alérgeno que estimula las respuestas T los mediadores responsables de las manifestaciones patológicas de la hipersensibilidad inmediata.h2 y la producción de IgE. El alérgeno se une a los receptores Fc en los mastocitos y la exposición posterior al mismo activa a los mastocitos para segregarse. ¹

2.5.2 Hipersensibilidad tipo II (Enfermedades mediadas por anticuerpos)

Los trastornos de hipersensibilidad mediada por anticuerpos (tipo II) están causados por anticuerpos dirigidos contra antígenos diana sobre la superficie celular u otros componentes tisulares. Los antígenos pueden ser moléculas normales intrínsecas a las membranas celulares o a la matriz extracelular o antígenos exógenos adsorbidos (p. ej., metabolito de un fármaco). Las anomalías mediadas por anticuerpos son la causa fundamental de muchas enfermedades humanas.¹⁹



Mecanismos de las enfermedades mediadas por anticuerpos

Los anticuerpos causan enfermedad al seleccionar como objetivo células para la fagocitosis, activando el sistema del complemento e interfiriendo en las funciones celulares normales. Los anticuerpos responsables suelen ser anticuerpos de alta afinidad que son capaces de activar el complemento y de unirse a los receptores Fc de los fagocitos.

FIGURA 5. Mecanismo de acción de hipersensibilidad de tipo II. ¹ Imagen modificada.

- Oponización y fagocitosis.

Cuando las células circulantes, como los eritrocitos o las plaquetas, son revestidas (opsonizadas) por autoanticuerpos, con o sin proteínas del

complemento, se convierten en objetivos para la fagocitosis por los neutrófilos o macrófagos. Las células opsonizadas suelen ser eliminadas en el bazo, razón por la que la esplenectomía aporta ciertos beneficios en la trombocitopenia autoinmunitaria y en la anemia hemolítica.

- **Inflamación.** Los anticuerpos que se unen a antígenos celulares o tisulares activan el sistema de complemento a través de la vía “clásica”. Los productos de activación del complemento cumplen varias funciones, una de las cuales consiste en reclutar neutrófilos y monocitos, desencadenando así la inflamación en los tejidos. Los leucocitos también se pueden activar mediante la implicación de receptores Fc, que reconocen los anticuerpos unidos. Claros ejemplos de este mecanismo de lesión son el síndrome de Goodpasture y el pénfigo vulgar.

- **Disfunción celular mediada por anticuerpos.** En algunos casos, los anticuerpos dirigidos contra los receptores de la superficie celular alteran o desregulan la función celular sin causar lesión celular o inflamación. En la miastenia grave, los anticuerpos contra los receptores de acetilcolina en las placas motoras terminales de los músculos esqueléticos inhiben la transmisión neuromuscular, lo que da lugar a debilidad muscular.¹⁹

Tabla 4 Ejemplos de enfermedades mediadas por anticuerpos (hipersensibilidad de tipo II)

Enfermedad	Antígeno diana	Mecanismos de la enfermedad	Manifestaciones clínico – patológicas.
Anemia hemolítica autoinmunitaria	Proteínas de la membrana eritocítica (antígenos del	Opsonización y fagocitosis de eritrocitos	Hemólisis, anemia

	grupo sanguíneo Rh, antígeno I)		
Púrpura trombocitopenia autoinmunitaria	Proteínas de la membrana plaquetaria (integrina GpIIb/IIIa)	Opsnización y fagocitosis de plaquetas	Sangrado
Pénfigo vulgar	Proteínas de las uniones interceulares de las células epidérmicas (desmogleína epidérmica)	Activación de proteasas mediada por anticuerpos, desestructuración de las adhesiones intercelulares	Vesículas cutáneas
Vasculitis causada por ANCA	Proteínas de los gránulos de los neutrófilos, presumiblemente liberadas de neutrófilos activados	Desgranulación de neutrófilos e inflamación	Vasculitis
Síndrome de Goodpasture	Proteína no colágena en las membranas basales de los glómerulos renales y alvéolos pulmonares	Inflamación mediada por el complemento y por los receptores Fc.	Nefritis, hemorragia pulmonar
Fiebre reumática aguda	Antígeno de la pared estreptocócica: el anticuerpo reacciona de modo cruzado con antígeno miocárdico	Inflamación, activación de macrófagos	Miocarditis

Miastenia grave	Receptor de acetilcolina	El anticuerpo inhibe la unión de la acetilcolina, disminuye por modulación de receptores	Debilidad muscular, parálisis
Enfermedad de Graves (hipertiroidismo)	Receptor de TSH	Estimulación mediada por anticuerpos de los receptores de la TSH	Hipertiroidismo
Diabetes resistente a insulina	Receptor de insulina	El anticuerpo inhibe la unión de la insulina	Hiperglucemia, cetoacidosis
Anemia perniciosa	Receptor intrínseco de las células parietales gástricas	Neutralización del factor intrínseco, disminución de la absorción de la vitamina B ₁₂	Eritropoyesis anómala, anemia

TABLA 4. Ejemplos de enfermedades mediadas por anticuerpos (hipersensibilidad de tipo II)

19

2.5.2 Hipersensibilidad de tipo III

Enfermedades por inmunocomplejos

Los inmunocomplejos antígeno-anticuerpo que se forman en la circulación pueden depositarse en los vasos sanguíneos, lo que produce la activación del complemento e inflamación aguda. Los antígenos de estos complejos pueden ser exógenos, como las proteínas microbianas, o endógenos, como las nucleoproteínas. La mera formación de inmunocomplejos no es equiparable a

enfermedad por hipersensibilidad; se producen complejos antígeno-anticuerpo durante muchas respuestas inmunitarias y suelen ser fagocitados y destruidos.

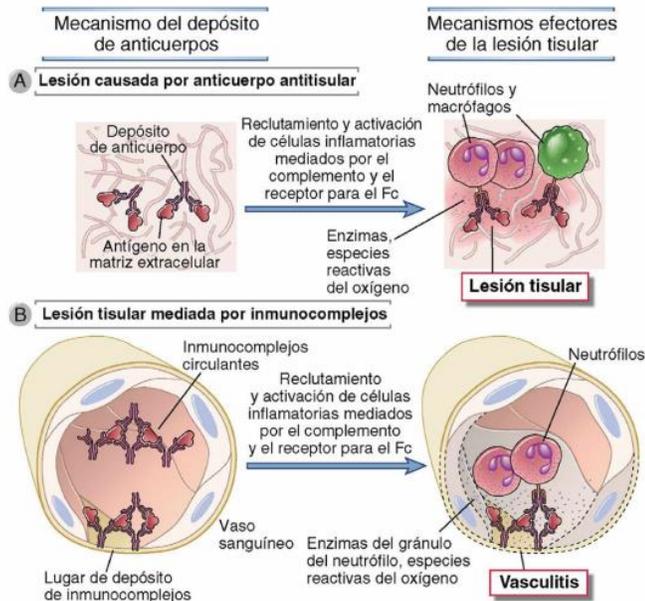


FIGURA 6. Mecanismo de acción de la hipersensibilidad tipo III. ¹Imagen modificada.

Estos complejos resultan patógenos solo cuando se producen en grandes cantidades, persisten y se depositan en tejidos. Los inmunocomplejos patógenos pueden formarse en la circulación y, posteriormente, depositarse en los vasos sanguíneos o bien pueden formarse complejos en lugares donde se ha depositado el antígeno (inmunocomplejos in situ).

La lesión mediada por inmunocomplejos puede ser sistémica, si se forman complejos en la circulación y se depositan en varios órganos, o localizada en órganos particulares (p. ej., riñones, articulaciones o piel), si se forman complejos y se depositan en una localización específica en la siguiente tabla (tabla 5) se enlistan algunas enfermedades mediadas por este mecanismo. El mecanismo de la lesión tisular es el mismo con independencia del patrón de distribución; sin embargo, la secuencia de acontecimientos y las condiciones que llevan a la formación de inmunocomplejos sistémicos y locales son diferentes y se considerarán separadamente.

La patogenia de la enfermedad sistémica por inmunocomplejos puede dividirse en tres fases: 1) formación de complejos antígenoanticuerpo en la circulación; 2) depósito de inmunocomplejos en diversos tejidos, iniciando así 3) una reacción inflamatoria en diversas localizaciones por todo el organismo. La enfermedad del suero aguda es el prototipo de un trastorno sistémico por inmunocomplejos. Aunque la enfermedad del suero ya no es frecuente, el estudio de su patogenia arroja luz sobre los mecanismos de las enfermedades por inmunocomplejos en el ser humano. Aproximadamente 5 días después de la inyección de la proteína extraña se producen los anticuerpos específicos, que reaccionan contra el antígeno que aún está presente en la circulación para formar complejos antígeno-anticuerpo, que se depositan en los vasos sanguíneos en varios lechos tisulares, desencadenando así la consiguiente reacción inflamatoria nociva.⁹

Tabla 5. Ejemplos de enfermedades mediadas por inmunocomplejos		
Enfermedad	Antígeno implicado	Manifestaciones clínico - patológicas
Lupus eritematoso sistémico	Antígenos nucleares	Nefritis, lesiones cutáneas, artritis, otras
Glomerulonefritis	Antígeno(s) de la pared estreptocócica; puede(n) depositarse en la membrana basal glomerular	Nefritis
Panarteritis nudosa	Antígeno del virus de la hepatitis B en algunos casos	Vasculitis sistémica
Artritis reactiva	Antígenos bacterianos (p, ej, <i>Yersinia</i>)	Artritis aguda

Enfermedad del suero	Proteínas diversas, como la proteína extraña del suero (globulina antitimocito de caballo)	Artritis, vasculitis nefritis
Reacción de Arthus (experimental)	Proteínas extrañas diversas	Vasculitis cutánea

TABLA 5. Ejemplos de enfermedades mediadas por inmunocomplejos ¹⁹

- Los anticuerpos pueden revestir (opsonizar) células, con o sin proteínas del complemento, y seleccionan estas células como objetivo para la fagocitosis por los macrófagos, que expresan receptores para las colas Fc de la IgG y las proteínas del complemento. El resultado es la depleción de las células opsonizadas.
- Los anticuerpos y los inmunocomplejos pueden depositarse en los tejidos o en los vasos sanguíneos y desencadenan una reacción inflamatoria aguda al activar el complemento, con liberación de productos de degradación o por el acoplamiento de receptores Fc de los leucocitos. La reacción inflamatoria causa lesión tisular.
- Los anticuerpos pueden unirse a receptores de la superficie celular o a moléculas esenciales y causar trastornos funcionales (ya sea inhibición o activación sin regulación) sin lesión celular.¹

2.5.3 Hipersensibilidad tipo IV (mediada por linfocitos T)

Este tipo de respuesta de hipersensibilidad, también conocida como respuesta de hipersensibilidad retardada, involucra mecanismos celulares de daño. Tradicionalmente descrita como reacciones linfocitarias que llevan a la

activación de macrófagos y formación de granulomas, como en el caso de la tuberculosis, o a acciones citotóxicas directas de linfocitos T CD8 , como en el caso las hepatitis virales, su descripción fue ampliada por Pichler, quien la clasificó en cuatro subtipos, de acuerdo con las observaciones clínico-patológicas de las reacciones adversas a fármacos.

En todos los casos, el antígeno es inicialmente captado por células presentadoras de antígenos, quienes lo procesan y presentan en el contexto de moléculas de histocompatibilidad a linfocitos T en los linfonodos regionales, durante la fase silente de sensibilización. Son los diferentes tipos de linfocitos T, mediante patrones específicos de citocinas, quienes dirigen el tipo de inflamación que se produce.¹³

Tabla 6 Enfermedades mediadas por linfocitos T			
Enfermedad	Especificidad de los linfocitos T patógenos	Mecanismos principales de lesión tisular	Manifestaciones clínico-patológicas
Artritis reumatoide	¿Colágeno?; ¿autoproteínas ¿citrulinadas?	Inflamación mediada por citosinas TH17 (¿y TH1?); ¿papel de anticuerpos e inmunocomplejos?	Artritis crónica con inflamación, destrucción del cartílago articular y el hueso
Esclerosis múltiple	Antígenos proteicos en la mielina (p. ej., proteína básica de mielina)	Inflamación mediada por citocinas TH1 y TH17, destrucción de la mielina por macrófagos activados.	Desmielinización en el SNC, con inflamación perivascular; parálisis, lesiones oculares
Diabetes mellitus de tipo I	Antígenos de células β de los islotes del páncreas (insulina,	Inflamación mediada por linfocitos T, destrucción de	Insulinitis (inflamación crónica de los islotes),

	descarboxilasa del ácido glutámico, otros)	células de los islotes por los LTC	destrucción de células β ; diabetes
Tiroiditis de Hashimoto	Tiroglobulina, otras proteínas tiroideas	Inflamación, muerte de células epiteliales tiroideas mediadas por LTC	Hipotiroidismo
Enfermedad inflamatoria intestinal	Bacterias entéricas : ¿autoantígenos?	Inflamación mediada principalmente por citosinas TH17	Inflamación intestinal crónica, úlceras y obstrucción
Miocarditis autoinmunitaria	Proteína de la cadena pesada de la miosina	Muerte de las células miocárdicas mediada por LTC; inflamación mediada por citosinas TH1	Miocardiopatía
Sensibilidad de contacto	Varios agentes químicos ambientales (p. ej., urusil de hiedra venenosa o roble venenoso)	Inflamación mediada por citosinas TH1 (¿ TH17?)	Necrosis de la epidermis, inflamación de la dermis con erupción cutánea y ampollas

TABLA 6. Enfermedades mediadas por linfocitos T¹⁹

Se denominan reacciones de hipersensibilidad retardada (HSR) porque se manifiestan por una respuesta inmune característica a las 24-48 hrs. después del contacto con el antígeno en individuos previamente sensibilizados. Estas reacciones son desencadenadas por linfocitos T CD4⁺ de la subpoblación Th1 y en ocasiones linfocitos T CD8⁺. Ambos tipos celulares secretan citocinas que activan a los macrófagos, células efectoras finales de la reacción de HSR. La injuria tisular es consecuencia de los productos de los macrófagos activados, entre los que se destacan enzimas hidrolíticas, intermediarios reactivos del oxígeno, óxido nítrico y citocinas proinflamatorias.

La reacción de HSR, como toda reacción de hipersensibilidad, implica dos etapas: una primera etapa de sensibilización en la que el sistema inmune reacciona por primera vez frente a un antígeno (Ag), y posteriores etapas de desencadenamiento tras la reexposición al Ag.

En la etapa de sensibilización, el Ag es presentado a los linfocitos T vírgenes lo que produce la activación, expansión y diferenciación de los linfocitos Ag-específicos en células efectoras y de memoria.

La etapa de desencadenamiento de la HSR ocurre cuando el mismo Ag se presenta a una población expandida de linfocitos T memoria y se desarrolla en tres fases sucesivas: reconocimiento, activación y fase efectora.¹³

Etapa de sensibilización

En la etapa de sensibilización, las células presentadoras de antígeno (APC) residentes especializadas llamadas células dendríticas, como las células de Langerhans de la epidermis, son las encargadas de procesar y transportar el Ag desde la puerta de entrada (p. ej.: la piel) hasta los ganglios linfáticos de drenaje o el bazo, donde se produce la presentación a las células T vírgenes específicas para ese Ag.

Durante la migración, las células dendríticas maduran (sufren modificaciones estructurales y funcionales) y se convierten en APC eficientes. En los ganglios linfáticos, estas APC expresan los péptidos antigénicos asociados a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II y de clase I para que sean reconocidos, respectivamente, por linfocitos T CD4+ y T CD8+ vírgenes.

Cuando los linfocitos T vírgenes reconocen al antígeno, se activan, proliferan y se diferencian en células efectoras y de memoria. Los linfocitos T CD4+ se diferencian hacia los subtipos efectores Th1 o Th2, dependiendo

principalmente de las citocinas presentes en el momento de la exposición antigénica. La interleucina 12 (IL-12), secretada por las APC en respuesta a productos microbianos, es el principal inductor de la diferenciación hacia linfocitos Th1, subtipo esencialmente promotor de las respuestas mediadas por células.

En el caso de los linfocitos CD8+ vírgenes, su diferenciación hacia linfocitos T citotóxicos funcionales (LTC), también es iniciada por el reconocimiento antigénico y requiere de señales coestimuladoras, como por ejemplo la cooperación del linfocito T CD4+.

De esta forma, la fase de sensibilización resulta en la generación y expansión clonal de células T efectoras y de memoria Ag-específicas que penetran en la circulación. Los linfocitos T memoria tienen una vida larga y podrán responder rápidamente frente a una reexposición al antígeno.¹⁵

Etapa de desencadenamiento

Reconocimiento

En individuos sensibilizados la persistencia del estímulo antigénico o una nueva exposición al mismo antígeno conduce a la etapa de desencadenamiento de la HSR. En esta etapa el antígeno se presenta a una población expandida de linfocitos T memoria presentes en la circulación sanguínea, a diferencia de la etapa de sensibilización que ocurre a nivel de los ganglios linfáticos locales. Para esta segunda exposición, se plantea que la presentación sea realizada en la puerta de entrada del antígeno por las células endoteliales y otras APC residentes (macrófagos, células dendríticas) que expresan en su superficie moléculas del MHC de clase II.

La presencia del antígeno en el tejido desencadena, inicialmente, una respuesta inflamatoria de carácter innato con secreción de citocinas por parte de los macrófagos y células endoteliales que conduce al reclutamiento de

leucocitos en el sitio de exposición antigénica. La migración de los linfocitos hacia el lugar de ingreso del antígeno es controlada principalmente por las moléculas de adhesión (selectinas, integrinas). Esto resulta en el reclutamiento de linfocitos T circulantes en la zona de inflamación, independientemente de la especificidad antigénica. Entre las células T reclutadas se encuentran linfocitos T memoria específicos para el antígeno que, una vez en el tejido, reconocen al antígeno presentado por las APC. Los linfocitos T que reconocen específicamente al antígeno, aumentan la afinidad de sus integrinas por ligandos de la matriz extracelular lo que condiciona que sean retenidos preferentemente en el sitio de exposición antigénica.

Activación linfocitaria

Una vez que los linfocitos T efectores migran al sitio de provocación antigénica y reconocen al antígeno para el cual son específicos, se activan para cumplir sus funciones efectoras. En la inmunidad celular, la principal función efectora de los linfocitos T CD4+ consiste en estimular la actividad microbicida de los macrófagos, mientras que la de los linfocitos T CD8+ es destruir las células infectadas y activar los fagocitos.

Los linfocitos TCD4+ subtipo Th1 de memoria activados secretan citocinas tales como el interferon- γ (INF- γ), la interleucina 2 (IL-2), el factor de necrosis tumoral (TNF-a) y la linfoxina (LTx), que son las responsables de la expresión del fenómeno de HSR.¹⁵

El INF- γ tiene numerosos efectos y es considerado el mediador principal de la HSR. Es el más potente activador de macrófagos. Actúa sobre los macrófagos para aumentar la expresión de receptores de alta afinidad para la porción Fc de la IgG, favoreciendo la captación de bacterias opsonizadas, y para

aumentar la expresión de las enzimas que generan formas reactivas del oxígeno, mejorando la capacidad microbicida.

Actúa además, sobre las células endoteliales y los macrófagos aumentando la expresión de moléculas del MHC de clase II, incrementando así la eficacia de la presentación antigénica a nivel local. Induce la expresión de moléculas de adhesión sobre queratinocitos y células endoteliales. Por último, actúa amplificando la respuesta inmune, al activar a linfocitos T CD8+, células NK y reclutar linfocitos T memoria en el sitio de la reacción.

La IL-2 induce la proliferación autocrina y paracrina de los linfocitos T activados.

El TNF- α y la LTx ejercen efectos importantes sobre las células endoteliales venulares. Aumentan la secreción de prostaciclina determinando vasodilatación y favoreciendo el aumento del flujo sanguíneo, e inducen la expresión de moléculas de adhesión y de factores quimiotácticos. Todos estos cambios facilitan la extravasación de los linfocitos y monocitos en el sitio de la reacción de HSR.¹

Fase efectora

Los monocitos reclutados en el sitio de la reacción de HSR se extravasan en el tejido y se diferencian a macrófagos, últimas células efectoras de la hipersensibilidad retardada.

La activación de los macrófagos depende de señales de los linfocitos T CD4+Th1 y en ocasiones de los linfocitos T CD8+. Las principales señales de activación incluyen a la citocina INF γ , como se mencionó previamente, y las interacciones CD40 L-CD40. La activación conduce a la aparición de cambios cuantitativos en la expresión de varias proteínas que dotan a los macrófagos activados de la capacidad para realizar algunas funciones que no pueden

llevar a cabo los monocitos en reposo. Una vez activados, los macrófagos pueden desempeñar varias funciones efectoras:

- Destruyen los microorganismos fagocitados a través de la producción de sustancias bactericidas como los intermediarios reactivos del oxígeno, el óxido nítrico y las enzimas lisosómicas.
- Estimulan la diferenciación de los linfocitos T hacia el subtipo Th1 mediante la secreción de IL-12, función esencial en la inducción de la HSR.
- Se vuelven APC más eficaces debido a un aumento en la expresión de moléculas del MHC de clase II y de coestimuladores, mejorando la activación de los linfocitos T y amplificando así la respuesta.
- Estimulan la inflamación aguda mediante la secreción de citoquinas, como el TNF- α , la IL-1, quimiocinas y mediadores lipídicos.
- Facilitan la reparación de los tejidos dañados a través de la eliminación de los tejidos muertos y la secreción de factores de crecimiento que estimulan la proliferación de fibroblastos, la síntesis de colágeno y la angiogénesis.

Durante el proceso de fagocitosis y activación de macrófagos las sustancias bactericidas pueden ser liberadas al espacio extracelular donde actúan como importantes mediadores de lesión tisular. Cuando los macrófagos activados son incapaces de erradicar el antígeno, continúan produciendo citocinas y factores de crecimiento que modifican en forma marcada el ambiente tisular configurando una respuesta de HSR. Por ejemplo, en la infecciones por microbios persistentes, tales como M tuberculosis y ciertos hongos, el tejido normal lesionado es reemplazado por tejido conectivo. Este proceso denominado fibrosis es un elemento característico de las reacciones de HSR crónicas. Además, la exposición persistente a citocinas determina cambios morfológicos a nivel de los

macrófagos activados, con aumento de citoplasma y organelos citoplasmáticos adquiriendo la apariencia histológica de células de estirpe epitelial por lo que reciben el nombre de células epitelioides. Estas se pueden fusionar formando células gigantes multinucleadas.^{1,15}

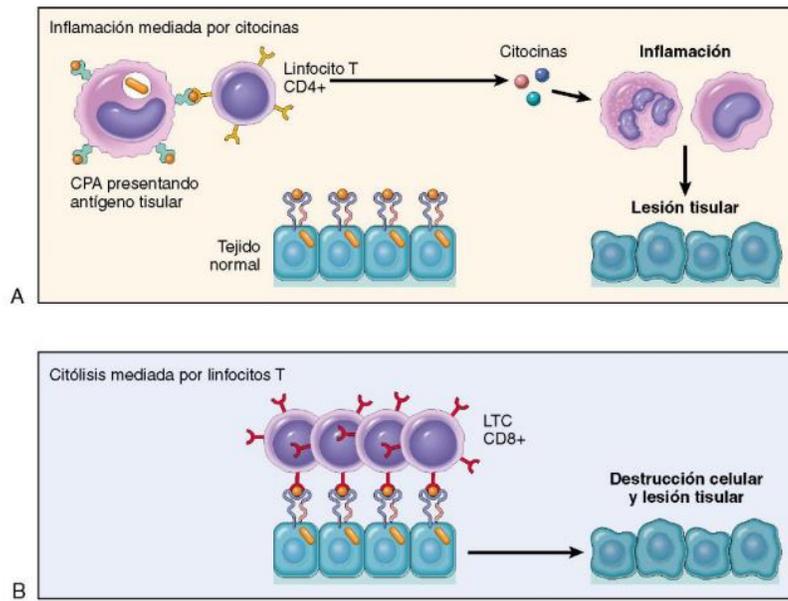


FIGURA 7. Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad mediadas por linfocitos T (tipo IV). **A.** En las reacciones inflamatorias mediadas por citosinas, los linfocitos T CD4+ responden a los antígeno tisulares segregando citosinas que estimulan la inflamación y activan las células fagocíticas, lo que provoca lesión tisular. **B.** En algunas enfermedades, los LTC CD8+ matan directamente las células tisulares. CPA, célula presentadora de antígeno; Tc, linfocitos T citotóxicos.¹

Reacciones de citotoxicidad mediada por linfocitos T

En esta forma de hipersensibilidad de tipo IV, linfocitos T CD8+ sensibilizados causan lisis directa de células diana que expresan antígenos extraños asociados a moléculas de MHC de clase I.

Los linfocitos T CD8+ activados, células efectoras de esta reacción, se denominan linfocitos T citotóxicos funcionales (LTC). Estas células constituyen el principal mecanismo de defensa frente a patógenos intracelulares, principalmente virus. Sin embargo, también pueden ser los principales

responsables del daño tisular en una variedad de situaciones, tales como infecciones por virus sin efecto citopático y enfermedades autoinmunes.

Los linfocitos T CD8⁺ reconocen específicamente péptidos derivados del citosol celular asociados a moléculas del MHC de clase I propias. Todas las células nucleadas del organismo expresan moléculas del MHC de clase I y por lo tanto son capaces de presentar péptidos extraños a los linfocitos T CD8⁺. Sin embargo, para que los linfocitos T CD8⁺ vírgenes se activen, proliferen y diferencien a LTC, deben además de reconocer específicamente al antígeno, recibir señales coestimuladoras por parte de APC o linfocitos T cooperadores CD4⁺. Esta etapa de sensibilización ocurre a nivel de los ganglios linfáticos periféricos y en ella son las células dendríticas las que cumplen un rol de importancia en la activación de los linfocitos T CD8⁺. Se plantea que las células que contienen péptidos extraños, como por ejemplo células infectadas por virus, son capturadas por las células dendríticas, las que procesan el antígeno y lo presentan asociado a MHC de clase I junto con señales coestimuladoras. Además, los linfocitos T CD4⁺ pueden secretar citocinas, como la IL-2, que estimulan la proliferación y diferenciación de los linfocitos T CD8⁺. La diferenciación hacia LTC implica la adquisición de la maquinaria celular que les permite destruir las células diana, como el desarrollo de gránulos citoplasmáticos que contienen perforinas y granzimas. Además, los LTC adquieren la capacidad de secretar citocinas, tales como INF γ , LTx y TNF que activan fagocitos e inducen inflamación.

De esta manera se produce la expansión clonal de los linfocitos citotóxicos específicos para el antígeno, generándose un pool de linfocitos efectores y células de memoria.

La destrucción de las células blanco por los LTC es antígeno específica y depende del contacto célula-célula. Los LTC ejercen su función citotóxica sobre las células diana que expresan, asociado a MHC de clase I, el mismo antígeno que desencadenó su proliferación y diferenciación, mientras que las

células adyacentes que no expresan el antígeno no son blanco de la acción de los LTC.

El proceso de destrucción comienza por el reconocimiento antigénico. El LTC se une a la célula diana utilizando su receptor antigénico (TCR) y moléculas accesorias, como CD8 y la integrina LFA-1. El reconocimiento induce el agrupamiento de los TCR y desencadena señales bioquímicas que activan al LTC. Una vez que ocurre el reconocimiento, la muerte de la célula diana sobreviene en un plazo de 2 a 6 horas, y se produce aunque el LTC se separe. Los mecanismos principales por los que los LTC lisan las células diana son el sistema perforina/granzima y la apoptosis dependiente de Fas ligando-Fas. Cuando ocurre el reconocimiento antigénico, los LTC liberan por exocitosis perforinas y granzimas presentes en gránulos intracitoplasmáticos. Las perforinas se polimerizan en el espesor de la bicapa lipídica de la célula diana formando un poro que permite la entrada de agua, iones y de las granzimas. Las granzimas son proteasas que al ingresar a la célula diana desencadenan el proceso de apoptosis mediante la activación de la cascada de las caspasas. Además, si el número de canales formados en la membrana plasmática es elevado puede resultar en la muerte de la célula por lisis osmótica.

En el mecanismo de destrucción dependiente de Fas ligando-Fas, también se induce la apoptosis de las células diana pero por una vía distinta. Los LTC al activarse expresan Fas ligando que puede unirse a los receptores Fas de las células diana. Esta interacción desencadena la apoptosis mediante el reclutamiento de las proteínas con dominio de muerte que activan la cascada de las caspasas.

Luego de la aplicación de este "golpe letal" el LTC se libera sin sufrir daño.²

Formas de expresión clínica de la citotoxicidad mediada por los linfocitos T

La citotoxicidad mediada por linfocitos T es responsable de lesión tisular en una variedad de situaciones:

- La respuesta de los LTC frente a la infecciones virales puede ser la principal determinante del daño tisular en los casos en que el virus no tiene efecto citopático, como por ejemplo, en algunas formas de hepatitis.
- Los LTC pueden participar de la generación de injuria en reacciones autoinmunes. Se plantea que la lisis mediada por los LTC contribuye a la destrucción de las células β del páncreas en la DM tipo 1. Los LTC son activados al igual que los macrófagos, por citocinas derivadas de los linfocitos T CD4+cooperadores.

Por otra parte, se ha propuesto que la infección por el virus Coxsackie 8 actúa como factor desencadenante de la generación de LTC autorreactivos, responsables del desarrollo de miocarditis autoinmune.

- En las formas agudas de rechazo de trasplantes, se plantea que es de particular importancia la citotoxicidad mediada por los LTC. Los LTC reconocen en forma directa las moléculas del MHC de clase I extrañas presentes en las células del donante y reaccionan contra ellas.²

3. ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Las reacciones inmunitarias ante los autoantígenos (es decir, la autoinmunidad) explican muchas enfermedades en el ser humano. Se calcula que las enfermedades autoinmunes afectan al 2-5% de la población en países desarrollados y su incidencia parece estar en aumento. Los datos que demuestran que esas enfermedades son realmente el resultado de reacciones autoinmunes son más persuasivos en algunos casos que en otros. Por ejemplo, en muchos de esos trastornos se han identificado varios autoanticuerpos de alta afinidad, y en la mayoría de los casos no conocemos la causa de esas anomalías.

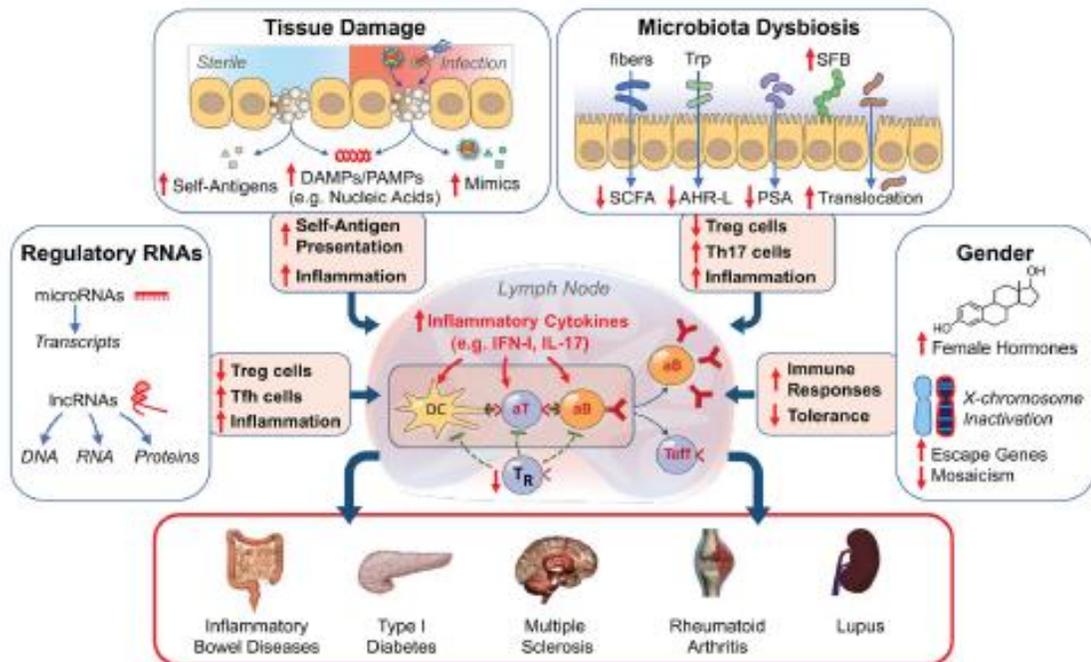


FIGURA 8. Las múltiples vías hacia la autoinmunidad

Postulamos que la autoinmunidad puede resultar de alteraciones en múltiples procesos que actúan individualmente o en combinación. El daño tisular en condiciones estériles o debido a infecciones puede conducir a la disponibilidad de ácidos nucleicos y otros patrones moleculares asociados a daños o patógenos (DAMP, PAMP), presentación de autoantígenos a linfocitos no tolerantes e inducción de respuestas inflamatorias. La disbiosis de la microbiota puede provocar el desplazamiento de comensales beneficiosos, la reducción de varios factores antiinflamatorios (ácidos grasos de cadena corta, AGCC; ligandos del receptor de hidrocarburos arilo, AHR-L; polisacárido A, PSA), expansión de bacterias adherentes (p. Ej., Bacterias filamentosas segmentadas, SFB en ratones), daño de la barrera mucosa / epitelial y translocación de bacterias y productos inflamatorios a los ganglios linfáticos mesentéricos. Estos efectos conducen a la activación de TLR y otros sensores innatos, producción de citocinas inflamatorias, reducción de células Treg (TR), expansión de TH17 y otras células efectoras y producción de autoanticuerpos, lo que da como resultado enfermedades autoinmunes sistémicas o específicas de órganos. Otros factores que contribuyen a la autoinmunidad pueden incluir anomalías en los ARN reguladores no codificantes, efectos hormonales asociados al género e inactivación incompleta del cromosoma X. Estos procesos requieren un trasfondo genético predisponente para que se exprese el fenotipo patógeno.¹⁸

Las enfermedades autoinmunes varían desde aquellas en que las respuestas inmunitarias específicas se dirigen contra un órgano o tipo celular particular y que dan lugar a daño tisular localizado, hasta enfermedades multisistémicas caracterizadas por lesiones en muchos órganos y asociadas a múltiples autoanticuerpos o reacciones de mediación celular frente a numerosos autoantígenos. En las enfermedades sistémicas, las lesiones afectan, principalmente, al tejido conjuntivo y a los vasos sanguíneos de los diversos órganos afectados. Así, aunque las reacciones sistémicas no sean dirigidas de modo específico contra constituyentes del tejido conjuntivo o de los vasos sanguíneos, con frecuencia las enfermedades se denominan trastornos del «colágeno vascular » o del «tejido conjuntivo».

Las personas normales no responden (son tolerantes) a sus propios antígenos (autotolerantes) y la autoinmunidad es consecuencia del fracaso de la autotolerancia. Para comprender la patogenia de la autoinmunidad, es importante familiarizarse primero con los mecanismos de la tolerancia inmunológica normal, lo cual se ha explicado con anterioridad.¹⁷

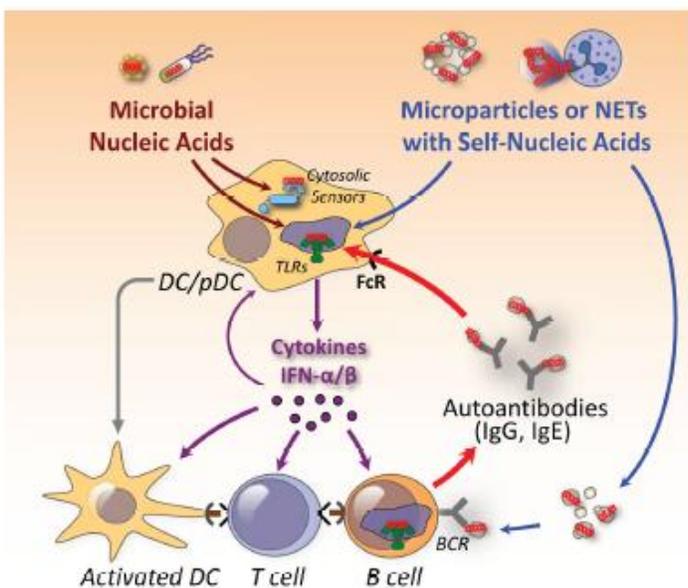


FIGURA 9. Vías mediante las cuales los sensores de ácidos nucleicos propios y extraños promueven la autoinmunidad

Se postula que los ácidos autonucleicos en micropartículas liberadas de células moribundas o en trampas extracelulares de neutrófilos (NET) obtienen acceso a compartimentos endolisosomales acidificados de pDC, DC y células B específicas de antígeno. La participación de TLR y la producción de citocinas inflamatorias provoca una regulación positiva de MHC y moléculas coestimuladoras en estas células, presentación de antígenos y participación de células T autorreactivas. Los complejos de autoanticuerpos (IgG, IgE) con moléculas asociadas a ácidos nucleicos se captan a través del FcR y amplifican y mantienen la respuesta inflamatoria. En ciertos casos, los ácidos nucleicos microbianos solos o junto con los ácidos autonucleicos liberados de los tejidos dañados pueden constituir el desencadenante inicial.¹⁸

En la figura 9 podemos apreciar la forma en la que se “presentan” los agentes a las células que los pueden confundir con agentes propios.

3.1 Definición de enfermedades autoinmunes

El hecho de que las enfermedades autoinmunes compartan subfenotipos, mecanismos fisiopatológicos y factores genéticos se ha denominado tautología autoinmune, e indica que tienen un origen común. Los fenotipos autoinmunes varían según la célula objetivo y el órgano afectado, el género, la ascendencia, los factores desencadenantes y la edad de inicio.

Existen enfermedades que dañan a órganos específicos los cuales se describen en la tabla 8.

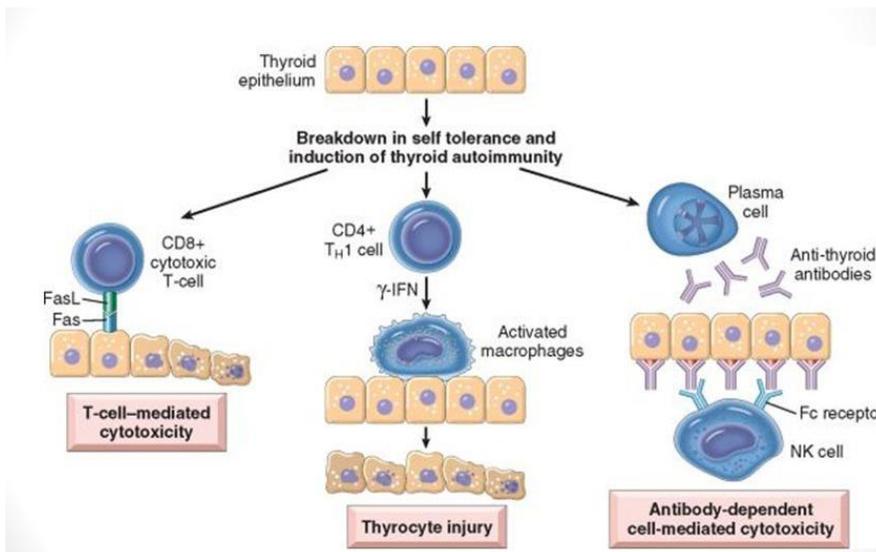
TABLA 8.		
Tejido afectado	Enfermedad	Antígeno diana
Parte anterior del ojo	Uveitis (anterior)	Beta B1- cristalino
Tejido conjuntivo	Esclerodermia	Antígenos Scl-70
Eritrocitos	Anemia hemolítica autoinmune	Moléculas de la superficie del eritrocito
Válvulas del corazón y membrana del sarcolema	Fiebre reumática	Proteína M de <i>Streptococcus</i> , antígenos cardíacos
Articulaciones de las extremidades inferiores	Enfermedad de Reiter (artritis reactiva)	Posible asociación con agentes infecciosos
Riñones y pulmones	Síndrome de Goodpasture	Colágeno de tipo IV de las membranas basales
Intestino delgado	Colitis ulcerosa	Desconocido
Parte baja de la médula espinal	Espondilitis anquilosante	Desconocido

Mielina del SNC	Esclerosis múltiple	Proteínas mielínicas (varias)
Células β de los islotes pancreáticos	Diabetes mellitus tipo I insulino dependiente	Glutamato descarboxilasa, preinsulina, otros productos de células β
Plaquetas	Púrpura trombocítica	Moléculas de integrinas en las plaquetas.
Músculo esquelético	Mistenia grave	Receptor de acetilcolina
Músculo esquelético	Polimiositis	Antígenos Jo-1, PM-Scl
Piel	Pénfigo vulgar	Desmogleina 3
Piel	Psoriasis	Desconocido, pero hay alguna asociación con infecciones por <i>Streptococcus</i>
Piel, sistema vascular, músculo, articulaciones y riñón	Lupus eritematoso sistémico (LES)	Ácidos nucleicos, proteínas nucleares
Intestino delgado	Enfermedad de Crohn	Desconocido
Espermatogonia, esperma	Esterilidad masculina	Desconocido
Membranas sinoviales, articulaciones	Artritis reumatoide	Desconocido
Canalículos lagrimales	Síndrome de Sjögren	Antígenos Ro/SS-A
Glándula tiroidea	Enfermedad de Graves	Receptor de TSH
Glándula tiroidea	Troiditis de Hashimoto	Tiroglobulina

TABLA 8.⁵

3.2 Enfermedades autoinmunitarias asociadas a una respuesta humoral

Algunas enfermedades son el resultado de la unión de anticuerpos autorreactivos, lo que puede provocar respuestas de hipersensibilidad tipo II y tipo III. Los isotopos comúnmente asociados son IgG e IgM. La activación del complemento y la opsonización de células diana llevan a la inflamación y aumento de las lesiones en tejidos y células diana. También se encuentran presentes linfocitos T autorreactivos que atacan al hospedero y a su vez activan linfocitos B. Algunos ejemplos son los siguientes.



- Anemia hemolítica autoinmunitaria
- Síndrome de Goodpasture
- Troiditis de Hashimoto
- Fiebre reumática
- Artritis reumatoide
- Lupus eritematoso sistémico

FIGURA 10. Mecanismos de la muerte de un tirocito en Tiroiditis de Hashimoto.¹

3.3 Enfermedades autoinmunitarias

asociadas a una respuesta celular

Las respuestas de hipersensibilidad de tipo IV implican lesiones causadas por respuestas celulares que implican lesiones que conducen a enfermedades autoinmunes. Las respuestas pueden ser variadas y conducir a varias

reacciones a la vez, un ejemplo es la artritis reumatoide que desencadena una reacción tanto humoral como celular.

- Diabetes mellitus tipo I insulino dependiente
- Esclerosis múltiple
- Artritis reactiva
- Artritis reumatoide

CONCLUSIONES

A pesar de que el cuerpo tiene múltiples barreras es importante saber que estas no son suficientes para evitar el desarrollo de enfermedades, ya que estas requieren de distintos mecanismos para ser eliminadas o iniciadas, es de vital importancia saber que el solo fallo o defecto en algún gen o célula nos puede llevar a desencadenar cualquier enfermedad autoinmune.

Debemos tomar en cuenta que la boca es un portal en el que pueden entrar múltiples padecimientos y también puede ser la manifestación de muchas alteraciones que afectan al cuerpo en general, así como las enfermedades autoinmunes, las cuales se pueden evidenciar en la cavidad oral o los efectos de los medicamentos inmunosupresores manifestarse en la mucosa bucal y sus alrededores.

La variedad de manifestaciones orales en pacientes con enfermedades inmunológicas se percibe tanto en la clínica médica y odontológica como en la literatura. La alta morbimortalidad en este tipo de afecciones dictamina estrictas pautas de conducta en la atención de estos pacientes. Algunas de los signos y síntomas de este grupo de enfermedades impactan las vidas de los portadores. Por ello y para una mejor comprensión de las enfermedades autoinmunes el odontólogo debe realizar una evaluación clínica acertada, oportuna y precisa de la cavidad oral a todos los pacientes en general y con especial ahínco a los que se presume de padecer dolencias de carácter autoinmune para proporcionar un adecuado manejo de las condiciones orales afectadas así como su desarrollo y los mecanismos de acción de los fármacos empleados para tratarlas.

La comunicación entre el odontólogo con el médico es vital para mejorar las condiciones y la calidad de vida de los pacientes, así como el abordaje terapéutico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas A.K. Litchman A. Inmunología celular y molecular. 7ma edición. Barcelona, España. 2012. Editorial Elsevier. Pp. 334-342.
2. Anaya, J.M., 2012. Common mechanisms of autoimmune diseases (the autoimmune tautology). *Autoimmun. Revisión* enero 2020, 781-784. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997212000237>
3. Bluestone Jeffrey A., Cheng, Mickie Anderson Mark. *T cells in the control of organ-specific autoimmunity*. *The Journal of Clinical Investigation* 2015. Citado en marzo 2020. Pp. 2252-2255.
4. Debesa Padilla Aymé, Álvarez Hidalgo Roberto, Puente Infante Yuneisi, Stewart Lemes George, Casas Morell Eloisa. RELACIÓN DE LA APOPTOSIS Y AUTOINMUNIDAD. *AMC [Internet]*. 2007 Feb [Enero 2020]; 11. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552007000100021&lng=es.
5. Doan T., Melvold R., Viselli S., Waltenbaugh C. Inmunología 1ra edición. Barcelona España. Editorial Lippincott Williams & Wilkins 2008. Pp. 248
6. H. Sánchez-Rodríguez, Barajas-Vásquez, enero 2004. *El fenómeno de autoinmunidad: enfermedades y antígenos relacionados*. Medigraphic Artemisa (Internet) Citado febrero 2020. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2004/bio041g.pdf>

7. Heber, Valero y Antonio (2013) *Tolerancia inmunológica, un recorrido en el tiempo: ¿cómo discriminar entre lo propio y lo extraño?* Vol. 20. Capítulo 4. Pp. 237-249.
8. Kono, DH., Theofilopoulos, AN. Kelley and Firestein's *Textbook of Rheumatology*. 10. Elsevier; Philadelphia: 2017. Autoimmunity; p. 301-317.
9. León Bratti MP, 2015, Mecanismos inmunológicos, (Internet) Enero 2020. Pp. 6 y Disponible en: <http://medicina-ucr.com/quinto/wp-content/uploads/2015/03/Mecanismos-inmunol%C3%B3gicos.pdf>
10. Leyva E.R. *Patología General e Inmunología*. México 2008. Editorial Trillas. Pp. 416-439
11. Martín SJ. Apoptosis: suicide, execution or murder? *Trends in cell biology* [Internet]. 1993 May [Enero 2020];3(5). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/096289249390128N>
12. Mostafa A. Abdel-Maksoud and Saleh Al-Quraishy. *Autoimmune Diseases and Infections: A Controversial Relationship*. 2018. Artículo citado en marzo 2020.
13. Pérez-Pacaréu M, Castillo-Leyva Y, de-Lara-García G, Palenque-Guillemí A. *Temas de Inmunología para estomatólogos en formación*. Medisur [revista en Internet]. 2016 [citado 2020 Sep 1]; 14(5): [aprox. 46 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3414>

14. Resino Salvador (01 abril de 2010) [Epidemiología Molecular de Enfermedades Infecciosas, "Blog post"] Recuperado de: https://epidemiologiamolecular.com/tolerancia-inmunologica/#_Toc226086327
15. Serrano Hernández Antonio, (2008) *Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide*. Elsevier [Internet] Citado marzo 2020. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/234004324_Celulas_colaboradoras_TH1_TH2_TH17_y_reguladoras_Treg_TH3_NKT_en_la_artritis_reumatoide
16. Siachoque M. Heber, Valero Oscar y Iglesias G. Agosto 2013 , Antonio. *Tolerancia inmunológica, un recorrido en el tiempo: ¿cómo discriminar entre lo propio y lo extraño?* Elsevier Doyma. (Internet) citado en febrero 2020. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-pdf-S0121812313701385>
17. Uqba Khan and Hareem Ghazanfar. *Chapter three: T Lymphocytes and Autoimmunity*. Artículo citado en marzo 2020. Pp. 133-134.
18. Theofilopoulos Argyrios N., Kono Dwight H., and Baccala Roberto. *The Multiple Pathways to Autoimmunity*. Author manuscript Nat Immunol. Author manuscript; 2018 January 31. Citado en marzo 2020. Pp. 5-6.
19. Vinay Kumar, Abbas, A. K., Fausto, N., Aster, J. C., & Perkins, J. A. (2015). *Robbins and Cotran : Pathologic basis of disease* (Ninth edition). Elsevier Saunders.

