



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**MECANISMOS MOLECULARES DE LA
AUTOINMUNIDAD**

T E S I S A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A :

SANDRA NÚÑEZ LOZANO

**DIRECTORA: MTRA. ALBA HORTENSIA HERRERA SPEZIALE
ASESORA: MTRA. MARÍA EUGENIA PINZÓN TOFIÑO**

MÉXICO, D. F.

2007



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.

Doy gracias a Dios por darme la vida y entereza para llegar hasta a esta etapa la cual culminaré con el presente trabajo.

A mis padres Álvaro Núñez Sánchez y Carmen Lozano Martínez por todo su amor, comprensión, ternura, confianza y apoyo incondicional que me ha permitido seguir adelante.

A mis hermanos Álvaro, Abraham, Saúl y Milca por creer en mi y apoyarme.

A la Universidad Nacional Autónoma de México en especial la Facultad de Odontología por brindarme una formación académica de gran calidad que me permitirá desarrollarme como profesionista y ser humano.

A los doctores que colaboraron conmigo en esta tesina, con sus conocimientos y ayuda.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
1. INMUNIDAD.....	6
1.1 Inmunidad innata.....	6
1.2 Inmunidad de adquirida... ..	7
2. TIPOS DE RESPUESTA INMUNITARIA.....	9
2.1 Inmunidad celular.....	9
2.2 Inmunidad humoral.....	11
3. CÉLULAS IMPLICADAS EN LA INMUNIDAD.....	13
3.1 Linfocitos.....	13
3.2 Macrófagos.....	15
3.3 Células dendríticas.....	16
3.4 Células citolíticas naturales (NK).....	18
4. ESTRUCTURA DE LOS ANTICUERPOS.....	18
5. ANTÍGENOS.....	21
6. TOLERANCIA INMUNOLÓGICA.....	24
7. AUTOINMUNIDAD.....	25
8. MECANISMOS GENERALES DE AUTOINMUNIDAD.....	26
8.1 Mecanismos antimembrana basal.....	26
8.2 Mecanismos antihistonas.....	27
8.3 Mecanismos antinucleares	29
9. ENFERMEDAD AUTOINMUNE ESPECÍFICA DE ÓRGANOS.....	30
10. ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICAS.....	30
11. ENFERMEDADES AUTOINMUNES.....	31
11.1 Lupus Eritematoso.....	32
11.2 Pénfigo Vulgar.....	36
11.3 Síndrome de Sjögren.....	41
11.4 Artritis Reumatoide.....	45
11.5 Esclerosis Sistémica.....	49
CONCLUSIONES.....	55
BIBLIOGRAFÍA.....	56

INTRODUCCIÓN

En el presente se tratará de enfermedades causadas por una reacción del sistema inmunológico contra los antígenos propios y señalar los factores que existen para el desarrollo de las enfermedades autoinmunes.

Hoy se sabe que los elementos clave para el desarrollo de la autoinmumidad son el reconocimiento de los antígenos propios por linfocitos autorreactivos, la activación de éstos y la lesión de los tejidos causada por las células efectoras y sus productos. El aspecto fundamental de la autoinmumidad, y es probable que constituya la base para poder conocer la patogenia de estas enfermedades, es el mecanismo por el que fracasa la autotolerancia y se activan los linfocitos autorreactivos.

La autoinmumidad es una causa importante de enfermedad en el ser humano. Los conocimientos sobre la autoinmumidad han aumentado mucho, sobre todo gracias al desarrollo de varios modelos de estas enfermedades y a la identificación de genes que pueden predisponer a su aparición.

Sin embargo la etiología de la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias sigue siendo oscura y el conocimiento de estos trastornos sigue constituyendo un desafío para la inmunología.

1. INMUNIDAD

La inmunidad es la reacción frente a sustancias extrañas, incluidos los microorganismos y macromoléculas tales como proteínas y polisacáridos, con independencia de las consecuencias fisiológicas o patológicas de dicha reacción. ⁽¹⁾

Las células y las moléculas responsables de la inmunidad forman el sistema inmunitario y la respuesta colectiva y, coordinada frente a sustancias extrañas que se denomina respuesta inmunitaria. La función fisiológica del sistema inmunitario es la defensa contra patógenos infecciosos. Sin embargo, las sustancias extrañas no infecciosas también pueden desencadenar respuestas inmunitarias. Los mecanismos responsables de esta protección son de dos clases la inmunidad innata y la inmunidad adquirida. ^(1, 2)

Generalmente, los dos tipos de inmunidad actúan de manera coordinada y suelen depender una de la otra para generar sus efectos máximos. Las acciones de un sistema con frecuencia influyen sobre el otro, y ciertos tipos celulares individuales o proteínas humorales específicas son fundamentales para el desempeño de ambos sistemas. ⁽³⁾

1.1 Inmunidad innata

La inmunidad innata (también denominada inmunidad natural o nativa) se refiere a los mecanismos de resistencia congénitas que se activan y operan desde la primera vez que el cuerpo se enfrenta a un patógeno; no requiere de un encuentro o exposición previa de tal agente, ni tampoco se modifica significativamente con exposiciones repetidas al patógeno durante toda la

vida de un individuo. Esta es la primera línea de defensa, porque siempre está lista para evitar y erradicar infecciones. ^(2, 3)

Los principales componentes de la inmunidad innata son las barreras epiteliales que bloquean la entrada de microbios ambientales, las células fagocíticas (principalmente neutrófilos y macrófagos), las células citolíticas (natural killer (NK)) y varias proteínas plasmáticas, incluyendo las proteínas del sistema del complemento. ⁽²⁾

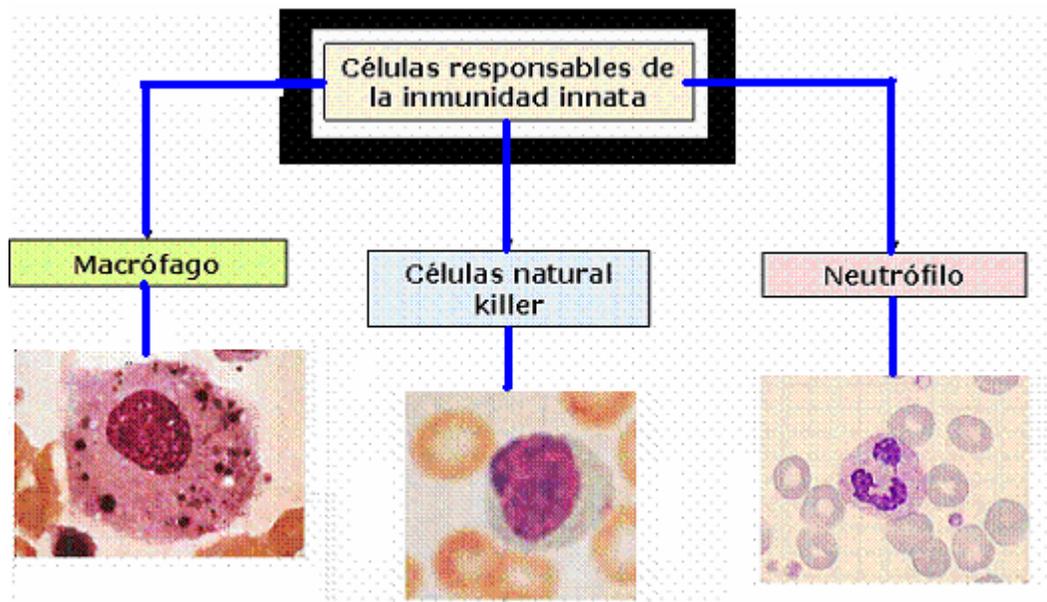


Figura 1. Defensas del organismo frente a la infección, cuando los patógenos ya han entrado al organismo. ^(1a)

1.2 Inmunidad adquirida

La inmunidad adquirida (también denominada inmunidad de adaptación o específica) se refiere a la resistencia del cuerpo humano que en el primer contacto con un patógeno nuevo es débil o ausente, pero que se incrementa sustancialmente con las exposiciones subsecuentes al primer patógeno

específico. Los componentes de la inmunidad adquirida son los linfocitos y sus productos, incluyendo anticuerpos. Los receptores de linfocitos son más diversos que los de la inmunidad innata, pero los linfocitos no son inherentemente específicos para microbios, y son capaces de reconocer un conjunto de sustancias ajenas. ^(2, 3)

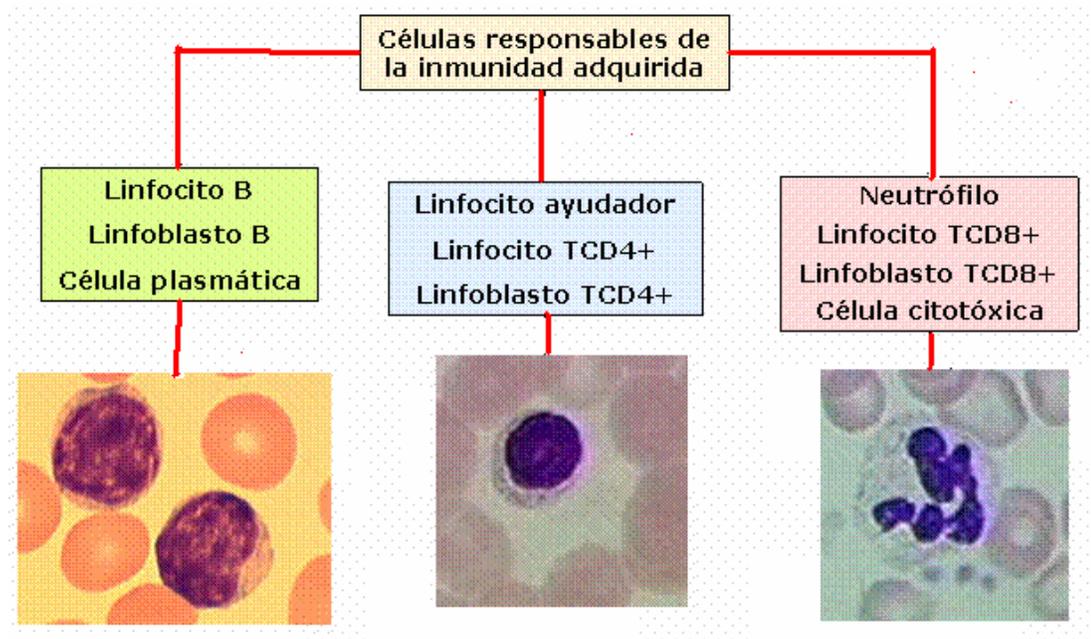


Figura 2. Defensas del organismo frente a la infección, contra un patógeno en concreto. ^(1a)

Cada sistema se compone de numerosos elementos que tienen la capacidad para llevar a cabo diferentes funciones protectoras. Algunos de estos elementos son células especializadas que tienen la habilidad para reconocer, secuestrar y eliminar varios tipos de microorganismos o sustancias dañinas; las defensas suministradas por tales células se conocen en conjunto como inmunidad mediada por células o inmunidad celular. El resto de los componentes son macromoléculas solubles (generalmente proteínas) que circulan en la sangre y en el líquido extracelular, haciendo a estos fluidos (alguna vez llamados humores corporales) inhóspitos para los organismos

invasores extraños, aun en ausencia de todos los tipos de células defensoras; las defensas de este tipo, libres de células, se denominan inmunidad humoral. ⁽³⁾

2. TIPOS DE RESPUESTA INMUNITARIA

La respuesta inmunitaria se clasifican en dos tipos principales de la inmunidad adquirida: la inmunidad mediada por células (o celular), que es responsable de la defensa contra microbios intracelulares, y la inmunidad humoral, que protege contra microbios extracelulares y sus toxinas. ⁽²⁾

2.1 Inmunidad celular

La inmunidad celular se describe para reacciones localizadas contra microorganismos mediados por los linfocitos T (derivados del timo), son los fagocitos, en vez de los anticuerpos los que intervienen de manera secundaria. Esta inmunidad depende del desarrollo de los linfocitos T que responden de modo específico al agente inductor y es, por lo general activa contra microorganismos intracelulares. Las células efectoras pueden interactuar directo con la célula infectada y destruirla, es decir, mediante un efecto citotóxico o producir moléculas que estimulan a otras células para destruir al parásito intracelular. Su actividad, en presencia de macromoléculas extrañas, normalmente proteínas, carbohidratos y ácidos nucleicos, conocidas como antígenos. Este proceso tiene lugar a través de una compleja serie de interacciones entre varios tipos de células T y B, que unen específicamente un antígeno determinado. ^(3, 4, 5)

La respuesta inmunitaria celular conduce a la destrucción de las células causantes de esta respuesta. Comienza cuando un macrófago fagocita y digiere parcialmente mediante los lisosomas a un antígeno extraño mostrando los fragmentos antigénicos resultantes en su superficie, estos fragmentos se unen allí a uno o dos tipos de proteínas de la superficie

celular, conocidas como proteínas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC).⁽⁵⁾

Las células T citotóxicas conocidas como células T asesinas; se unen a las células huésped que llevan el antígeno y en el punto de contacto, liberan una proteína de 70 kD, la perforina, que lisa estas células diana, agrandándose para formar poros en su membrana plasmática.⁽⁵⁾

El sistema inmunitario celular actúa principalmente evitando la propagación de las infecciones víricas mediante la eliminación de las células huésped infectadas por virus. También es efectivo contra las infecciones por hongos, parásitos y ciertos tipos de cáncer, es responsable del rechazo de trasplantes de órganos y tejidos procedentes de donantes extraños.⁽⁵⁾

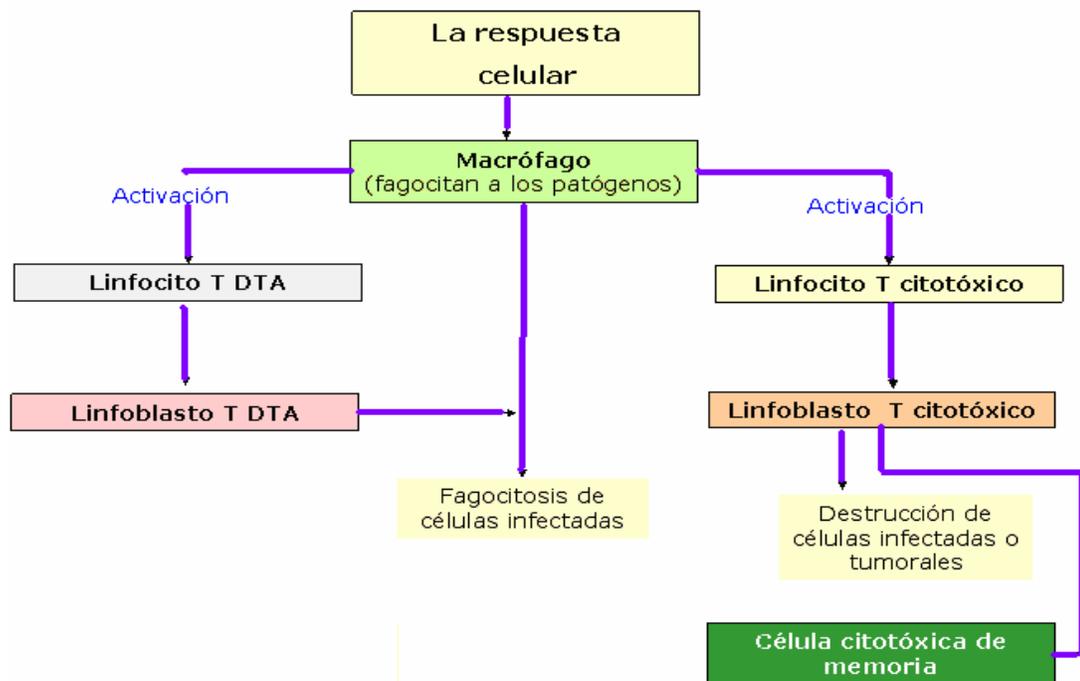


Figura 3. La respuesta celular presenta dos vías diferentes.^(1a)

2.2 Inmunidad humoral

Inmunidad humoral esta mediada por linfocitos B (derivados de la médula ósea) depende de la presencia en la sangre de glucoproteínas conocidas como anticuerpos o inmunoglobulinas. A estas moléculas las producen células plasmáticas que se desarrollan a partir de las células B y se combina de modo específico con el antígeno que estimuló su producción. Todos estos mecanismos de la inmunidad activa son capaces de producir lesión en el huésped y enfermedad subsiguiente. ^(2, 3)

La inmunidad humoral es más efectiva contra las infecciones bacterianas y las fases extracelulares de las infecciones virales y que esta mediada por varias proteínas relacionadas conocidas como anticuerpos o inmunoglobulinas. ⁽⁵⁾

Las células B muestran en sus superficies tanto inmunoglobulinas como proteínas del MCH de la clase II. Cuando una célula B encuentra un antígeno que se une a una inmunoglobulina en particular fagocita este complejo lo digiere parcialmente, el antígeno y muestra los fragmentos IgM, IgD en su superficie. Las células T ayudantes maduras que presentan receptores específicos para este complejo, se unen a las células B. La división celular, continúa mientras las células B sean estimuladas por las células T ayudantes las cuales, a su vez, dependen de la constante presencia de antígenos. La mayor parte de la progenie de las células B son células plasmáticas, que están especializadas en secretar grandes cantidades de anticuerpos específicos contra un antígeno determinado. Estos anticuerpos se unen al antígeno disponible marcándolo de este modo para su destrucción por fagocitosis por activación del sistema del complemento. ⁽⁵⁾

Una de las características del sistema inmunitario es que raramente es infectado dos veces exactamente por el mismo tipo de patógeno; es decir la recuperación de una infección por un patógeno hace inmune al organismo

contra ese patógeno. Esta respuesta inmunitaria secundaria se da por mediación de las células T con memoria y de las células B con memoria al reencontrar a su antígeno correspondiente, proliferan mucho más rápida y masivamente que las células T o B vírgenes. ⁽⁵⁾

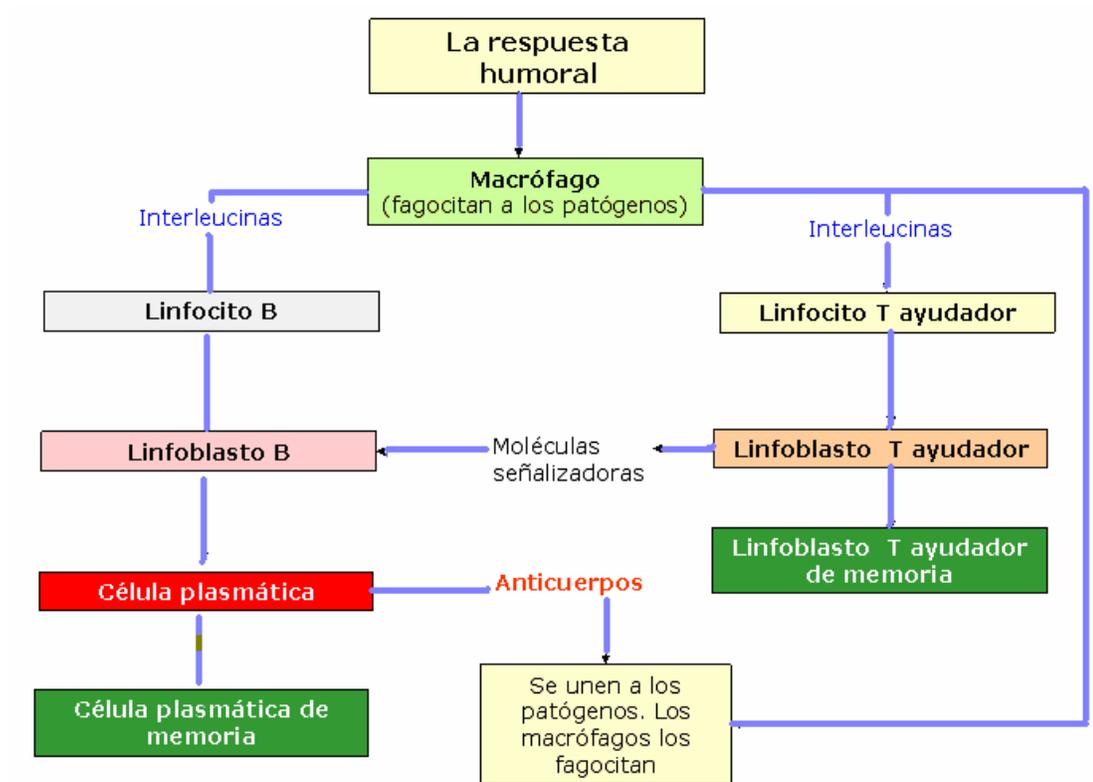


Figura 4. Respuesta humoral esta mediada por moléculas. ^(1a)

3. CÉLULAS IMPLICADAS EN LA INMUNIDAD

3.1 Linfocitos

Los linfocitos vírgenes inherentes tienen un periodo de vida corto, pues dichas células están programadas para morir en el transcurso de unos cuantos días después de abandonar la médula ósea o el timo. No obstante, si tales células reciben señales que indican la presencia de una sustancia extraña o un patógeno específico, pueden responder mediante un fenómeno conocido como activación durante el cual pueden realizar varios ciclos sucesivos de división celular a lo largo de un periodo de varios días. Algunas de las células descendientes que se generan regresan al estado de reposo que convierte en linfocitos de memoria, es decir, células semejantes a los linfocitos vírgenes T o B, de los cuales derivan, pero que pueden sobrevivir durante muchos años. Estos linfocitos de memoria representan una proporción grande de células en el sistema inmunitario de un adulto, como sucede con los linfocitos vírgenes que están listos para desarrollar ciclos adicionales de activación y de división celular. Por tanto una consecuencia de la activación de un linfocito virgen es que parte de sus descendientes se vuelve constituyente del sistema inmunitario del huésped durante un periodo prolongado. Los otros descendientes de un linfocito virgen activado se diferencian, en células efectoras, que sobreviven solo durante unos cuantos días pero en dicho lapso realizan actividades defensoras en contra el invasor extraño. ⁽³⁾

Los linfocitos T se generan a partir de precursores inmunitarios en el timo. Las células T maduras vírgenes se encuentran en la sangre, donde constituyen el 60% al 70% de los linfocitos y en las zonas de las células T en

los órganos linfoides periféricos, tales como las áreas paracorticales de los ganglios linfáticos y las capas periarteriolas del bazo. Cada célula T esta programada genéticamente para reconocer un antígeno específico ligado a la célula por medio de un receptor de la célula T específico para antígeno. ⁽²⁾

Los linfocitos T no se diferencian a células plasmáticas y no segregan anticuerpos. No obstante, son importantes en el reconocimiento de los cuerpos extraños que se fijan a los tejidos o que penetran en las células. ⁽⁴⁾

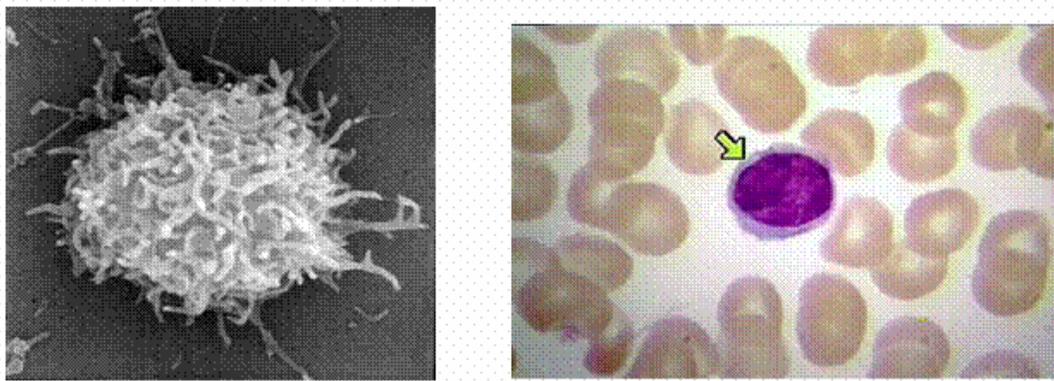


Figura 5. Linfocitos T (microscopio barrido) Linfocitos T (microscópico óptico) ^(1a)

Los linfocitos B se desarrollan a partir de precursores en la médula ósea. Las células B maduras constituyen el 10 al 20% de la población de linfocitos circulantes periféricos y también están presentes en los tejidos linfoides periféricos tales como los ganglios linfáticos, el bazo o las amígdalas, y en órganos extralinfáticos tales como el tracto gastrointestinal. Los linfocitos B reconocen al antígeno a través del complejo receptor antigénico de células B. Los linfocitos B pueden activarse por los antígenos proteicos y no proteicos. El resultado final de la activación de la célula B es su diferenciación de las células secretoras de anticuerpos denominadas células plasmáticas. ⁽²⁾

La característica definitiva para la línea celular B es su capacidad para sintetizar proteínas llamadas inmunoglobulinas. Las células B maduras pueden expresar inmunoglobulinas de dos modos distintos, cada uno de los cuales sirve para realizar funciones particulares. En los linfocitos B en reposo (vírgenes o de memoria) las inmunoglobulinas se expresan solo en la superficie celular, donde actúan como receptores unidos a la membrana para antígenos específicos cada linfocito en reposo puede expresar decenas de millares de inmunoglobulinas de membrana en su superficie. En contraste, las células efectoras de línea celular B (llamadas células plasmáticas) están especializadas de modo único para secretar cantidades grandes de inmunoglobulinas en un medio circundante. ⁽³⁾

3.2 Macrófagos

Los macrófagos son una parte del sistema mononuclear fagocítico; y tienen diferentes roles importantes.

- Los macrófagos que han fagocitado microbios y antígenos proteicos procesan el antígeno y presentan los fragmentos peptídicos a las células T, así los macrófagos están implicados en la inducción de las respuestas inmunitarias mediadas por células.
- Los macrófagos son células efectoras importantes en ciertas formas de inmunidad celular, tal como la reacción de hipersensibilidad retardada, los macrófagos se activan por las citocinas. Tal activación aumenta las propiedades microbicidas de los macrófagos y su capacidad de destruir celular tumorales.
- Los macrófagos también son importantes en la fase efectora de la inmunidad humoral. ⁽²⁾

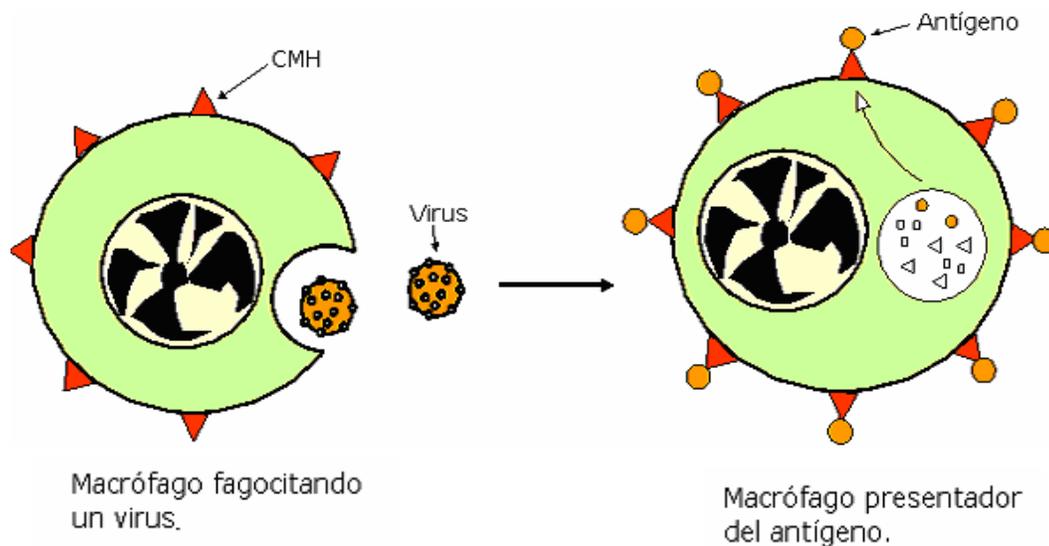


Figura 6. Macrófago que fagocita a un microorganismo y lo degrada, presentando partículas del microorganismo o antígenos en la superficie de su membrana unidos al complejo mayor de histocompatibilidad. ^(1a)

3.3 Células dendríticas

Existen dos tipos de célula con morfología dendrítica que, desde un punto de vista funcional, son completamente diferentes. Ambas tienen procesos citoplasmáticos dendríticos fino, de los cuales deriva su nombre. Un tipo se denomina células dendríticas interdigitadas, o simplemente células dendríticas. Estas células son las más importantes presentadoras de antígeno en la iniciación de la respuesta inmunitaria primaria contra antígenos proteicos. Se localizan en el sitio adecuado para capturar antígenos –bajo el epitelio, el sitio habitual de entrada de microbios y antígenos ajenos, y en el intersticio de todos los tejidos, donde los antígenos pueden producirse-. A estas células cuando son inmaduras y están dentro de la epidermis se denominan células de Langerhans. Las células dendríticas

expresan muchos receptores para capturar y responder a microbios, durante esta respuesta expresan el mismo receptor de quimiocina que las células T vírgenes y, de esta manera, son reclutadas en las células T de los órganos linfoides donde se localizan idealmente para presentar los antígenos a las células T circulantes. ⁽²⁾

Otro tipo de células con la morfología dendrítica está presente en los centros germinales de los folículos linfoides del bazo y ganglios linfáticos y, por ello, se denominan células dendríticas foliculares. Estas células desempeñan un papel en las respuestas inmunitarias en curso presentado antígenos a las células B seleccionando las células B que tienen la afinidad mas alta para el antígeno, y mejorando así la calidad de la respuesta inmunitaria humoral. ⁽²⁾

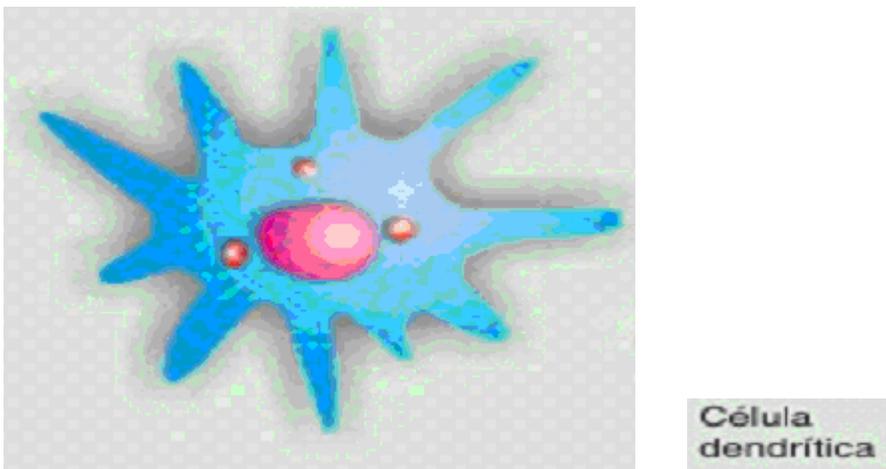


Figura 7. Las células dendríticas desempeñan una función importante en la captación del antígeno y en la inducción de las respuestas de linfocitos T a antígenos proteicos.

3.4 Células citolíticas naturales (células NK)

Las células NK constituyen aproximadamente entre el 10 y el 15% de los linfocitos sanguíneos periféricos y no muestran receptores celulares T ni inmunoglobulinas de superficie celular. Las células NK están dotadas de la capacidad innata de destruir distintas células tumorales, células infectadas por virus y algunas células normales, sin sensibilización previa. Estas células son parte del sistema inmunitario innato, y pueden ser la primera línea de defensa contra infecciones víricas y, quizá frente algunos tumores. ⁽²⁾

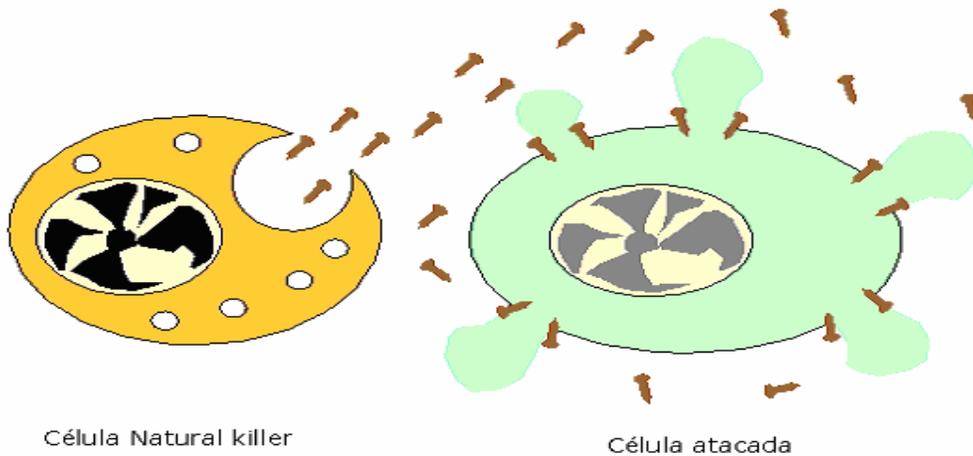


Figura 8. La célula natural de Killer produce perforina una proteína que destruye parásitos y células al insertarse en la membrana. ^(1a)

4. ESTRUCTURA DE LOS ANTICUERPOS

Las Inmunoglobulinas o anticuerpos son proteínas altamente específicas que son producidas en respuesta a ciertos antígenos. Se producen por los linfocitos B en su forma unida a la membrana. Los anticuerpos unidos a la membrana constituyen el receptor de antígenos de la célula B. Los linfocitos B secretan anticuerpos sólo tras su diferenciación, inducida por la interacción del antígeno con el anticuerpo de membrana de este tipo celular. Esta interacción constituye la fase de reconocimiento de la inmunidad

Una inmunoglobulina consta de una estructura cuaternaria formada por cuatro cadenas polipeptídicas: dos cadenas largas idénticas llamadas pesadas (de unos 55 o 70 kDa cada una) y dos cortas llamadas ligeras (24 kDa). Ambos tipos de cadenas contienen una serie de unidades homólogas repetidas, de unos 110 aminoácidos de longitud, plegadas independientemente para formar un motivo globular común conocido como dominio de las inmunoglobulinas (dominio Ig). Estos dominios Ig contienen dos capas de hoja plegada β con 3-4 porciones de cadena polipeptídica antiparalela. Las inmunoglobulinas engloban a una serie de proteínas de relevancia inmunitaria que contienen regiones con el mismo motivo, y que están relacionadas estructuralmente. ⁽⁵⁾

Los humanos poseemos diferentes clases de inmunoglobulinas secretadas designadas IgA, IgD, IgE, IgG e IgM:

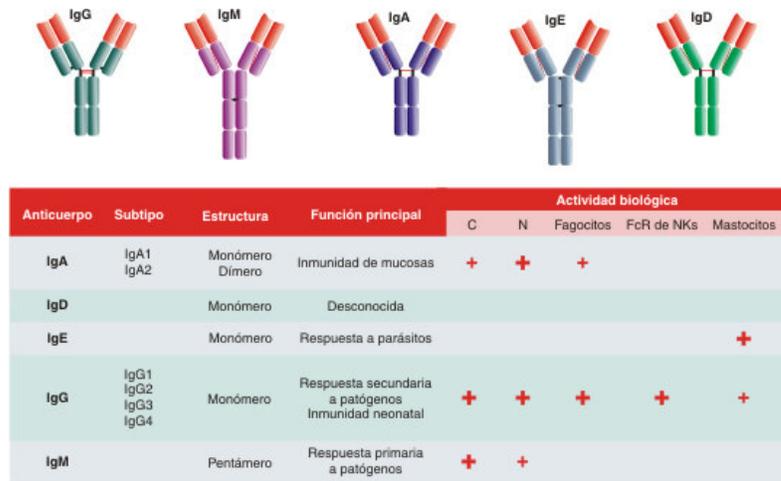


Figura 9. Moléculas que participan en la defensa contra virus, bacterias y parásitos

Las **IgM** aparecen en la células B en forma monomérica, unidas a membrana. Es la unión del antígeno a esta última forma de IgM es la que inicia la respuesta inmunitaria humoral, esta confinada en su mayor parte en la sangre, es sumamente efectiva contra los microorganismos invasores. Es la primera en ser secretada en respuesta en un antígeno; su producción empieza de 2 a 3 días después de que el antígeno es detectado por primera vez. ⁽⁵⁾

La **IgG** la inmunoglobulina más común, esta distribuida por igual entre la sangre y el fluido intersticial. Es el único anticuerpo que puede cruzar la placenta y proporcionar así la inmunidad al feto. La producción de la IgG empieza de 2 a 33 días después que la IgM empieza por primera vez. ⁽⁵⁾

La **IgA** se encuentra predominantemente en el tracto intestinal y de secreciones tales como la saliva, el sudor y las lágrimas, protege los patógenos invasores, uniéndose a los antígenos a fin de bloquear su unión a las superficies epiteliales. La IgA es también el principal anticuerpo de la

leche y del calostro y de esta forma protege a los lactantes de la invasión gastrointestinal por patógenos. ⁽⁵⁾

La **IgE** que esta presente normalmente en la sangre en concentraciones muy bajas, protege contra los parásitos y ha sido relacionada con las reacciones alérgicas. ⁽⁵⁾

La **IgD** que también esta presente en la sangre en cantidades muy pequeñas, tiene una función desconocida. ⁽⁵⁾

Estructura de la forma de los anticuerpos

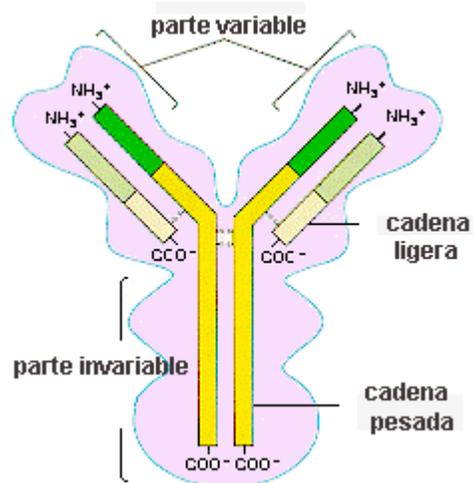


Figura 10. Los anticuerpos son proteínas constituidas de cuatro cadenas polipeptídicas dos cadenas pesadas y dos ligeras unidas entre sí mediante puentes disulfuro. ^(2a)

5. ANTÍGENOS

Antígeno es toda sustancia que, en determinadas circunstancias, es capaz de provocar una respuesta inmunespecífica. Los antígenos tiene capacidad para:

- Estimular la formación de anticuerpos e iniciar la respuesta inmunitaria celular.
- Reaccionar específicamente con los anticuerpos o con los linfocitos T producidos.⁽⁴⁾

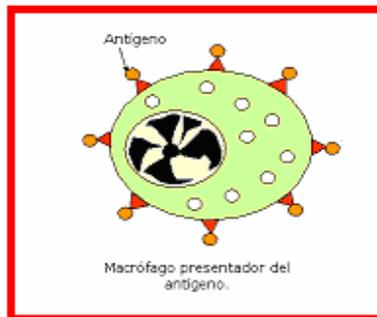


Figura 11. Molécula que se une a un anticuerpo. Estos se unen a fragmentos peptídicos de proteínas que han formado un complejo con moléculas del CPH.^(1a)

Un hapteno es una sustancia, generalmente de peso molecular bajo, que se puede unir al anticuerpo, pero que es incapaz de provocar por sí misma una respuesta inmunitaria a no ser que vaya acoplada a una molécula transportadora de mayor tamaño: portadora. Los antígenos más potentes son proteínas o polisacáridos. No sean identificado todos los factores que

convierten a una sustancia en antigénica, pero se sabe que son esenciales algunas propiedades básicas. ⁽⁴⁾

Factores que influyen en la antigenicidad.

Para que exista antigenicidad es que la sustancia sea extraña para el organismo. Normalmente el sistema inmunitario puede distinguir entre los dos componentes de su organismo. El organismo es tolerante con sus componentes propios y no desencadena una respuesta inmunitaria contra ellos. No obstante si ocurren determinadas circunstancias, esa tolerancia natural puede alterarse, permitiendo al individuo reaccionar contra si mismo, como ocurre en las enfermedades autoinmunes. ⁽⁴⁾

El tamaño molecular es un factor importante. Por lo general las moléculas pequeñas, como los aminoácidos o los monosacáridos, no son antigénicas. Las sustancias de bajo peso molecular (haptenos) pueden exhibir antigenicidad si van acopladas a una molécula transportadora adecuada, como por ejemplo una proteína. ⁽⁴⁾

La complejidad y la configuración de la molécula son importantes. Los polipéptidos lineales y las proteínas globulares son capaces de desencadenar una respuesta inmunitaria. Los anticuerpos frente a estas diversas estructuras son muy específicos y cuando la conformación del antígeno cambia, el anticuerpo inducido por la formación original no se une de forma estable y duradera con él. ⁽⁴⁾

Factores genéticos desempeñan también un papel importante. No todos los individuos de la misma especie exhiben de la misma respuesta frente a sustancias idénticas, algunas responden y otros no. ⁽⁴⁾

El modo de administración del antígeno y la dosis también son importantes. La respuesta inmunitaria frente a sustancias puede aumentar si el antígeno se administra junto con un adyuvante mientras que es posible que no se desencadene si la dosis del antígeno es muy alta o muy baja. ⁽⁴⁾

Determinantes antigénicos. A pesar de que los antígenos potentes son moléculas relativamente grandes, solo pequeñas partes de tales moléculas están implicadas en la unión al anticuerpo: los llamados determinantes antigénicos o epitopos. Una molécula debe tener al menos dos determinantes antigénicos para poder estimular la producción de anticuerpos. El número de determinantes antigénicos de una molécula varía con el tamaño molecular. ⁽⁴⁾

Unión antígeno-anticuerpo. La respuesta inmunitaria más eficaz se da cuando un antígeno y su anticuerpo encajan perfectamente. Frente a un determinado antígeno se pueden producir anticuerpos de distinto grado de especificidad. Un antígeno puede unirse débilmente a un anticuerpo producido en respuesta a un antígeno completamente diferente. Esto se pone de manifiesto cuando aparece el fenómeno de la reactividad cruzada. En el curso de algunas infecciones, el anticuerpo frente al microorganismo en cuestión puede unirse débilmente a los antígenos de los tejidos del propio huésped produciendo una lesión de tipo inmunológico. ⁽⁴⁾

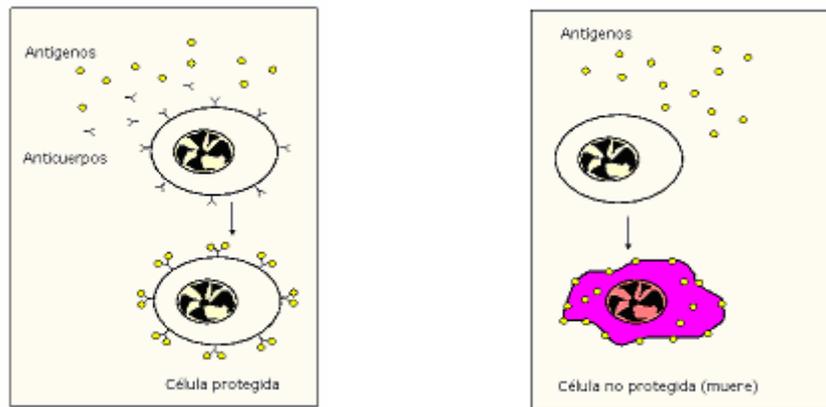


Figura 12. Anticuerpos situados en la membrana que bloquean la acción de los antígenos contra la célula. Así, los antígenos no se pueden unir a las células y matarlas. ^(1a)

6. TOLERANCIA INMUNOLÓGICA

La tolerancia inmunológica es un estado en el cual el individuo es incapaz de desarrollar una respuesta inmunitaria ante un antígeno específico. La tolerancia a lo propio se refiere a una falla de respuesta a los antígenos del propio individuo, y subyace a nuestra capacidad de vivir en armonía con nuestras células y tejidos. Varios mecanismos aunque no bien conocidos, se han postulado para explicar el estado de la tolerancia. ⁽²⁾

Se puede identificar dos tipos de tolerancia –natural y adquirida -. La tolerancia natural se debe a la no respuesta de las moléculas propias y si esta tolerancia declina y el organismo responde a moléculas propias, entonces se desarrolla una enfermedad autoinmunitaria. La tolerancia adquirida se presenta cuando un inmunógeno potencial induce un estado de no respuesta contra éste. Esto tiene consecuencias para las defensas del huésped, ya que la presencia de un epitopo tolerogénico en un patógeno altera la capacidad del cuerpo para resistir a la infección. ⁽¹⁰⁾

7. AUTOINMUNIDAD

Paul Ehrlich se percató que el sistema inmunitario podía equivocarse su función y en vez de reaccionar contra los antígenos extraños, enfoca su ataque contra los antígenos propios. Denominó esta situación un horror autotóxico. Ahora se sabe que, aunque en condiciones normales los mecanismos de autotolerancia protegen al individuo contra los linfocitos que reaccionan contra el mismo (autorreactivos) ocurren fallas. La autoinmunidad es aquella situación en la cual un individuo desarrolla una respuesta inmunitaria en contra de sus propios constituyentes y, aunque ésta puede ser tanto del tipo celular como del tipo humoral, la condición autoinmune se establece más frecuentemente en función de la presencia de auto-anticuerpos. ^(6, 7)

Desde fines del decenio de 1970 se opusieron a numerosas pruebas experimentales que revelan que no todos los linfocitos autorreactivos se suprimen durante la maduración de las células T y B. Mas bien se ha demostrado que los individuos sanos poseen linfocitos autocorrectivos maduros circulantes. Como la presencia de los linfocitos de esta clase en la periferia no siempre ocasiona reacciones inmunitarias, su actividad en las personas debe regularse mediante anergia clonal o supresión clonal. El trastorno de esta regulación puede tener como consecuencia activación de clonas autocorrectivas de células T o B, que generan reacciones humorales o mediadas por células contra antígenos propios. Estas reacciones pueden producir lesiones graves a células y órganos, en ocasiones con consecuencias mortales. ⁽⁷⁾

A veces la lesión de células u órganos propios es producida por anticuerpos; en otros casos las causantes son las células T. Por ejemplo una forma de autoinmunidad es la lesión tisular por mecanismos semejantes a los de las

reacciones de hipersensibilidad del tipo II que se caracteriza por la destrucción de células mediadas por anticuerpos. ⁽⁷⁾

Muchas enfermedades autoinmunitarias se caracterizan por destrucción tisular mediada en forma directa por células T un ejemplo es la artritis reumatoide, en la que las células T autorreactivas atacan los tejidos articulares y causan una reacción inflamatoria cuyas consecuencias son tumefacción y destrucción tisular. ⁽⁷⁾

8. MECANISMOS GENERALES DE AUTOINMUNIDAD

8.1 Mecanismos antimembrana basal

Se caracteriza por anticuerpos circulantes contra antígenos de la membrana basal que circulan tempranamente, estos anticuerpos se dirigen contra el dominio no colagénico de la cadena alfa3 de la colágena tipo IV localizada en la membrana basal. Las técnicas de inmunofluorescencia demuestran que estos tejidos contienen anticuerpos que se depositan de acuerdo con un patrón lineal característico que a menudo se acompaña de depósitos C3. El anticuerpo unido a la membrana basal activa la cascada del complemento y origina la generación de factores quimiotácticos por varias células inflamatorias, que destruyen de modo subsecuente las membranas basales por medio de la liberación de varios tipos reactivos de oxígeno y enzimas proteolíticas. ⁽³⁾

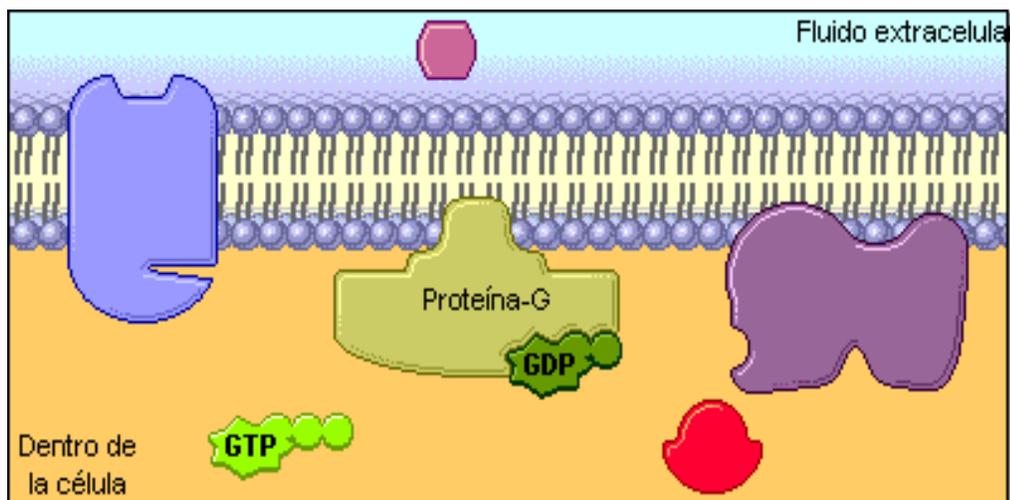


Figura 13. La membrana tiene receptores de superficie que reconoce a moléculas. Al unirse con la señal, se activan las proteínas para causar respuesta específica dentro de la célula. ^(3a)

8.2 Mecanismos antihistonas

En las nucleoproteínas de las células eucariotas, el ADN se encuentra asociado con varios tipos de proteínas conocidas como nucleoproteínas. El componente más importante de las nucleoproteínas es una clase de proteínas altamente básicas conocidas como histonas. Las histonas consisten, independientemente de su procedencia, en cinco tipos distintos de polipéptidos de tamaño y composición diferentes. Las histonas más [conservadas] son la H4 y la H3, que presentan pocas diferencias incluso entre aquellas extremadamente diferentes; las H4, son muy similares, existiendo entre ellas diferencias solamente en dos aminoácidos. Las histonas H2A y H2B son menos conservadas, pero todavía muestran una estabilidad evolutiva sustancial, especialmente por lo que respecta a sus porciones no básicas. Las histonas H1 son muy diferentes de las histonas anteriores. Son más grandes, más básicas y con mucho las histonas más específicas de tejido y de especie. Como resultado de su anormalmente elevado contenido de los aminoácidos básicos lisina y arginina, las histonas son altamente policatiónicas e interacción con el esqueleto polianiónico de fosfatos del ADN para dar lugar a nucleoproteínas neutras. Las cinco histonas se caracterizan por un dominio polipéptido central no polar, que en condiciones adecuadas de fuerza iónica tiende a formar una estructura globular, y en las regiones básicas N-terminales de las histonas H2A, H2B, H3 y H4 son los sitios más importantes, aunque no exclusivos, de interacción con el DNA. ⁽⁸⁾

Además de las histonas, las nucleoproteínas constan también de un grupo heterogéneo de proteínas con elevada especificidad de especie e incluso con especificidad de órgano. Estas proteínas que se agrupan bajo un nombre de

proteínas no histonas, son un grupo de varios centenares de proteínas diferentes. ⁽⁸⁾



Figura 14. Las histonas son altamente policatiónicas e interaccionan con el esqueleto polianiónico de fosfatos del ADN. ^(4a)

8.3 Mecanismos antinucleares

Una característica de las enfermedades autoinmunes sistémicas, es la presencia de autoanticuerpos frente a antígenos de localización intracelular. En genérico suelen denominarse anticuerpos antinucleares. El nucleoplasma, la matriz nuclear y el nucleolo, son los compartimentos en que dichos antígenos suelen estar localizados, aunque con la misma denominación de antinucleares se definen con frecuencia a algunos que reconocen antígenos de localización citoplásmica. Los antígenos diana suelen ser moléculas, como el DNA, las histonas y ciertas enzimas intranucleares. ⁽¹²⁾

Los anticuerpos antinucleares pueden ser IgG, IgM o IgA, siendo los primeros los más frecuentes. Estos se pueden producir contra varios de los constituyentes del núcleo, tales como DNA, DNA-histona. RNA nuclear, ribonucleasa, componentes Sm, ENA, etc., histona, ácido nucleico. Estos anticuerpos se denominan Anticuerpos Antinucleares (ANA), y representan una marca distintiva de la enfermedad. Su presencia es un requisito para el diagnóstico de la entidad, y sólo en circunstancias excepcionales se

encuentra temporalmente ausentes durante el curso de la enfermedad. Se detectan por métodos de inmunofluorescencia.⁽⁹⁾

Los Acs más frecuentemente encontrados del tipo de los ANA son los anti-DNA, que se correlacionan muy directamente con la actividad de la enfermedad y con el daño renal. El 90% de los pacientes con LES presenta un patrón de inmunofluorescencia de tipo anillo o periférico, y en general se debe a Ac anti-DNA. Los contra doble hélice (dsDNA) son los más característicos del LES. Los pacientes además Ac anti-RNA que dan un patrón homogéneo o difuso y que es más frecuente en el LES desencadenado por drogas.⁽⁹⁾

Otro tipo de ANA que se encuentra en relativa frecuencia es el producido contra el Ag nuclear extractable (ENA), que a la vez se subdivide en dos: Uno en contra el Ag Sm o componente resistente a la ribonucleasa y otro contra el componente sensible a la ribonucleasa, V1-RNP y los SS. Estos últimos se presenta en pacientes con LES, o con Síndrome de Sjögren. Cuando este tipo de Ac está presente, la imagen de la inmunofluorescencia se caracteriza por un patrón moteado, que para algunos facilita el diagnóstico de enfermedad mixta del sistema conectivo. Otro tipo de ANA es el dirigido contra el nucleolo y es el más frecuentemente encontrado en esclerodermia. El título de ANA se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Estos Acs se encuentran a títulos bajos en la esclerosis sistémica, hepatitis crónica activa, dermatomiocistis, síndrome de Sjögren, pénfigo y dermatitis herpetiforme.⁽⁹⁾

9. ENFERMEDAD AUTOINMUNE ESPECÍFICA DE ÓRGANOS

En una enfermedad autoinmunitaria específica de órgano, la reacción inmunitaria se dirige contra un antígeno blanco único de un órgano o una glándula específicos, de modo que las manifestaciones se limitan en gran medida al órgano en particular. Los mecanismos efectores humorales o mediados por células pueden dañar en forma directa las células de los órganos blanco. De otra manera, los anticuerpos estimulan de modo excesivo o bloquean la función normal de estos órganos. ⁽⁷⁾

10. ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICAS

En las enfermedades autoinmunitarias sistémicas la reacción se dirige contra gran variedad de antígenos blanco y comprende diversos órganos y tejidos. Estas enfermedades reflejan un defecto general de la regulación inmunitaria cuyo resultado son células T y células B hiperactivas. La lesión tisular es diseminada, tanto como consecuencia de las reacciones inmunitarias mediada por células como por la lesión celular directa producida por anticuerpos o por acumulación de complejos inmunitarios. ⁽⁷⁾

11. ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Las reacciones inmunitarias contra antígenos propios son una causa importante de ciertas enfermedades en humanos. Los anticuerpos pueden encontrarse en el suero de los individuos, particularmente en grupos de edad avanzada. Además los anticuerpos inoos se forman tras la lesión tisular y pueden tener un rol fisiológico en la eliminación de los productos de fragmentación tisular.

La autoinmunidad patológica idealmente debe cumplir tres requisitos:

- 1) la presencia de una reacción autoinmune
- 2) la evidencia que tal reacción no sea secundaria a daños del tejido, por ejemplo como resultado de una infección, sino que tenga significado patogénico primario,
- 3) que no sea consecutiva a otra causa bien definida de la enfermedad.

Los trastornos autoinmunes pueden ser el resultado de la lesión tisular producida por las células T o anticuerpos que reaccionan contra autoantígenos. Los trastornos autoinmunes forman un espectro, en un extremo del cual hay situaciones en las que la respuesta inmunitaria esta dirigida contra un órgano o tejido determinados dando lugar a una enfermedad especifica de un órgano, y en el otro extremo hay enfermedades de los cuales hay reacción autoinmunitaria en contra de antígenos diseminados, dando lugar a enfermedades generalizadas o sistémicas.

11.1 Lupus Eritematoso

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria crónica, multiorgánica que sigue un curso de alternancia de exacerbaciones y remisiones, afectando predominantemente a mujeres, caracterizada por un conjunto de anticuerpos antinucleares (ANA).^(1,2,3)

El lupus eritematoso (LE) se presenta en una de dos formas bien identificadas: LE sistémico (agudo) y LE discoide (crónico); ambas pueden manifestarse en la boca. Este padecimiento, el lupus eritematoso sistémico (LES) tiene particular importancia sobre muchos órganos de los sistemas. El lupus eritematoso discoide (LED) es la forma menos agresiva, afecta de manera predominante la piel y raras veces evoluciona hasta la forma sistémica.⁽¹¹⁾

Etiología

La causa del LES sigue sin conocerse pero la existencia en estos pacientes de un número aparentemente limitado de anticuerpos contra los constituyentes propios indica que el defecto fundamental es un fallo en los mecanismos que mantienen la tolerancia a lo propio. Se ha identificado anticuerpos contra un conjunto de componentes nucleares citoplasmáticos de la célula que no son específicos de órganos ni de especie. Se cree que el LE es un proceso autoinmunitario influido por factores genéticos o virales. Ambas ramas del sistema inmunitario, humoral y mediado por células, participan en la etiología y patogenia de esta enfermedad.^(2,11)

Se ha identificado un gran número de anticuerpos dirigidos contra componentes nucleares, que incluyen DNA de cadena única y de cadena doble, histonas, ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (snRNPs) y la partícula Ro (SS-A) de ribonucleoproteínas. Los anticuerpos circulantes provocan la reacción positiva observada en las pruebas de anticuerpo antinuclear (ANA) y de células LE que se realizan para confirmar el

diagnóstico de lupus. Además, en el suero se encuentran complejos antígeno-anticuerpo circulantes que median la enfermedad en muchos órganos de los sistemas. ^(3,11)

Los ANA están dirigidos contra varios antígenos nucleares y pueden agruparse en cuatro categorías: 1. anticuerpos anti-DNA, 2. anticuerpos frente a histonas, 3. anticuerpos antiproteínas no histona ligados al RNA, y 4. anticuerpos antígenos nucleolares.

Aunque la inmunidad mediada por células contribuye a la presencia de ciertas manifestaciones del LES, los anticuerpos parecen tener la participación más relevante en la patogenia de la enfermedad. Los complejos formados por los anticuerpos y sus antígenos tienen la capacidad para dañar tejidos al activar al complemento y al enlazarse con los receptores Fc localizados en macrófagos y otras células inflamatorias. ⁽³⁾

Características inmunitarias

- Autoanticuerpos contra múltiples antígenos nucleares, incluyendo a DNA de cadena doble.
- Disminución de los niveles séricos del complemento durante periodos de enfermedad activa.
- Depósito de inmunoglobulinas y complemento en riñón y en la unión epidermis-dermis.
- Factor de riesgos genéticos como deficiencia de los componentes de las fases tempranas de la cascada clásica de complemento. ⁽³⁾

Características clínicas

El LES es muy variable en su presentación clínica, el inicio puede ser agudo o insidioso. Los síntomas constitucionales son fiebre, pérdida de peso, malestar general y letargia. Es posible que estén afectados todos los aparatos y sistemas. Los pacientes también tienen incidencia a posibles infecciones, posiblemente por la disfunción inmunitaria subyacente y por el tratamiento de fármacos inmunosupresores. ^(2, 3)

Las lesiones suelen aparecer en la piel, mas a menudo sobre la cara con características a un exantema en alas de mariposa y cuero cabelludo. La enfermedad puede afectar otras áreas de la cara, tronco y manos, las lesiones no dejan cicatriz y pueden ensancharse a medida que la afección sistémica progresa. También se detectan lesiones en la boca y sobre el borde rojo labial, pero en general acompañado de lesiones cutáneas. Estas últimas parecen placas eritematosas en forma de disco en bordes hiperpigmentados. A medida que las lesiones avanzan hacia la periferia, el centro sana en conformación de cicatriz y pérdida de pigmento. ^(2, 11)

Las articulaciones, riñones, corazón y pulmones son afectados con gran frecuencia, pero muchos otros órganos pueden evidenciar signos de esta enfermedad. Las lesiones inflamatorias de los diferentes tejidos afectados suscitan gran número de signos y síntomas. Las alteraciones renales (glomerulopatias) son, sin embargo, las más importantes, ya que por lo general causan la muerte. ⁽¹¹⁾

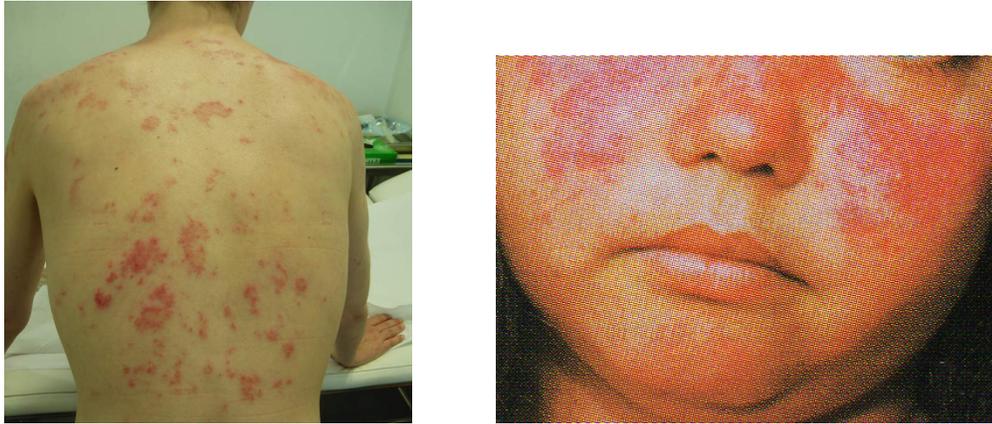


Figura 15. Lupus Eritematoso de origen multifactorial. ^(5a)

Histopatología

En el LED se identifican varios cambios microscópicos con relativa consistencia. La destrucción de células basales, hiperqueratosis, atrofia epitelial, infiltración fagocítica y dilatación vascular con edema de la dermis alta o submucosa son rasgos típicos. Las características microscópicas para establecer el diagnóstico, son la capa de las células basales que es al parecer el objetivo primario de la enfermedad en la piel y membranas mucosas. ⁽¹¹⁾

Algunos órganos atacados por el LES muestran ciertas variaciones histológicas individuales. Sin embargo, los cambios histológicos básicos subyacentes son por lo general comunes en todos los sitios. Estos consisten en vasculitis, infiltrados con mononucleares y transformación fibrinoide. ⁽¹¹⁾

Las pruebas de inmunofluorescencia directa en lesiones de piel y mucosa revelan depósitos granulares lineales de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA), complemento (C₃) y fibrinógeno a lo largo de la zona de la membrana basal en la mayoría de los sujetos. Puesto que los depósitos de C₃ y fibrinógeno

también aparecen en otras enfermedades, se cree que la inmunotinción de estos componentes tienen poco valor en el diagnóstico de LE. La demostración de depósitos de inmunoglobulinas en patrón subepidérmico granular-lineal se considera relativamente específico. Esta también es la base de la prueba de banda para el lupus que utiliza muestras de biopsia de piel (afectada o no) y tinción inmunofluorescente para inmunoglobulinas. ⁽¹¹⁾

Tratamiento

Es difícil valorar la eficacia de los fármacos utilizados en la terapéutica de LES, ya que existen remisiones espontáneas. Según la gravedad, quizás no se requiera de tratamiento alguno, o bien éste debe ser mínimo (antiinflamatorios no esteroides, antipalúdicos) o intensivo (corticoesteroides, citotóxicos).

Los corticoesteroides sistémicos en el LES grave, pueden suprimir la actividad de la enfermedad y prolongar la vida. Se desconoce su mecanismo de acción pero las propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias de estos fármacos quizá tengan una función significativa en su eficiencia terapéutica. Si el estado inmunitario del individuo no mejora o si aparecen efectos colaterales graves por la terapéutica con corticoesteroides, está indicado el tratamiento inmunosupresor con citotóxicos como ciclofosfamida, azatioprina o metotrexato ⁽³⁾

11.2 Pénfigo Vulgar

Es una enfermedad mucocutánea que se distingue por formación de vesículas intraepiteliales. Esto se debe a rotura, o pérdida de la adhesión intracelular, que produce separación de las células epiteliales conocida como acantosis. La rotura de las ampollas va seguida de ulceración muy extendida

y produce dolor debilitante, pérdida de líquido y desequilibrio electrolítico. Antes del uso de los corticoesteroides, el resultado común en pacientes con pénfigo vulgar era la muerte. El pénfigo incluye varios subtipos, por ejemplo el vegetante (variante del pénfigo vulgar), el foliaceo y el eritematoso. ⁽¹¹⁾

Etiología

Todas las formas de la enfermedad tienen características clínicas y microscópicas distintivas, pero comparten una causa autoinmunitaria común. Son evidentes autoanticuerpos reactivos circulantes de tipo IgG contra componentes de los complejos desmosoma epitelial-tonofilamento. El sitio molecular específico se ha identificado como desmogleina 3, una de las varias proteínas de la familia desmosomal caderinas. Los anticuerpos circulantes inducen el episodio morfológico inicial: disolución o rotura de las uniones intercelulares y pérdida de la adherencia entre las células. La facilidad y la extensión de las células epiteliales para separarse son, por lo general, directamente proporcionales al título de anticuerpos contra pénfigos circulantes. Se cree que el anticuerpo contra pénfigo, una vez unido al antígeno blanco, activa una enzima proteolítica epitelial intracelular o un grupo de enzimas que actúan en el complejo desmosoma-tonofilamento. ⁽¹¹⁾

Características inmunitarias

- La IgG se deposita sobre la superficie de las células epidérmicas.
- El anticuerpo IgG circulante se enlaza a la superficie celular del epitelio escamoso estratificado. ⁽³⁾

Características clínicas

Las lesiones cutáneas aparecen como úlceras precedidas por bulas. Sin embargo, los pacientes con pénfigo vulgar evidencian los primeros signos de la enfermedad en la mucosa bucal casi en 60% de los casos. Estas lesiones pueden anteceder al inicio de las lesiones cutáneas por periodos hasta de un año. Las lesiones se presentan al principio como una bula llena de líquido (o vesículas) o como úlceras superficiales. Las bulas se rompen casi de inmediato dejando una cubierta colapsada. Una membrana grisácea que se puede desprender con facilidad mediante raspado con apósito de gasa dejando una base ulcerada, roja y dolorosa. El aspecto de las úlceras varían desde pequeñas lesiones similares a aftas hasta lesiones extensas como mapas. La tracción cuidadosa sobre las mucosa clínicamente no afectada puede causar desprendimiento de tiras del epitelio, un signo de Nikolsky positivo. Es común un malestar intenso por la influencia de las vesículas más pequeñas y ulceración sobre el paladar blando, mucosa bucal y piso de la boca. ⁽¹¹⁾

La incidencia de pénfigo bucal es igual en ambos sexos. Los factores genéticos y étnicos parecen predisponer al desarrollo del pénfigo vulgar aunque en general es raro, puede ser relativamente común en ciertos grupos raciales y étnicos. ⁽¹¹⁾

Pueden aparecer otras enfermedades autoinmunitarias relacionadas con pénfigo vulgar como miastenia grave, lupus eritematoso, artritis reumatoide, tiroiditis de Hashimoto y síndrome de Sjögren. Se han observado una gama amplia de grupos de edad, desde niños hasta ancianos, aunque en la mayor parte de los casos se presenta entre la década cuarta y quinta de la vida. ⁽¹¹⁾



Figura 16. Pénfigo vulgar muestra formación de ampollas y lesiones bulbosas. ^(6a)

Histopatología

El pénfigo vulgar presenta la apariencia morfológica prototípica de hendidura suprabasal o intraepitelial que en general caracteriza a todas las formas de pénfigo. La característica del pénfigo vulgar es la lesión acantolítica que distingue a las células epiteliales escamosas libres dentro de la bula o la cavidad de la vesícula. La pérdida como ligamentos desmosomales y la retracción de los tonofilamentos dan resultado que las células epiteliales acantolíticas adopten una forma mas esférica. Estas célula, también conocidas como células de Tzanck, se puede caracterizar por el crecimiento de su núcleo y la hipercromasia. Después de la formación de una hendidura suprabasal, las capas basales intactas permanecen unidas a la lámina propia, produciendo un patrón comparado con una hilera de lápidas mortuorias. Además el líquido de las células de Tzanck, las bulas o vesículas contienen una cantidad variable de neutrófilos y eosinofilos ocasionales. Cuando clínicamente se observa una lesión intacta, un frotis citológico, que se prepara descubriendo la vesícula y raspado con cuidado la base de la lesión, permite identificar las células acantolíticas con rapidez. El diagnostico inicial se establece mediante frotis citológico. ⁽¹¹⁾

Además de la biopsia habitual, el diagnóstico de pénfigo vulgar se puede confirmar mediante pruebas de inmunofluorescencia directa o indirecta. ⁽¹¹⁾

Tratamiento

Las elevadas tasas de morbilidad y mortalidad previamente relacionadas con el pénfigo vulgar se redujeron de manera radical a partir del uso de corticoides sistémicos. No obstante, la reducción de la mortalidad implica un cierto grado de morbilidad iatrogénica acompañante de la administración crónica de corticoesteroides. La mortalidad a cinco años de 8 a 10 % casi siempre es secundaria a la terapéutica de esteroides prolongado. ⁽¹¹⁾

La enfermedad puede controlarse con dosis intermedias de esteroides (prednisona). En individuos con afección mas grave, el empleo de corticoesteroides en dosis altas debe ir seguido de una combinación terapéutica con fármacos como la prednisona en días alternos y agentes inmunosupresores conservadores de esteroides, por ejemplo azatioprina, metotrexato o ciclofosfamida. Este último régimen ayuda reducir los efectos de los esteroides sobre el eje hipófisis-suprarrenal y otras complicaciones de la terapéutica esteroides en dosis altas, como inmunosupresion, osteoporosis, hiperglucemia e hipertensión. ⁽¹¹⁾

El pronóstico de los pacientes con pénfigo vulgar es reservado debido al enorme potencial de efectos colaterales de los fármacos utilizados para el tratamiento. El mayor problema clínico, una vez controlada la enfermedad, es la necesidad del tratamiento por el resto de la vida, aunque a dosis relativamente bajas de estos potentes fármacos. ⁽¹⁰⁾

11.3 Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren es una enfermedad inflamatoria crónica de causa desconocida, caracterizada por disminución en la secreción lacrimal y salival lo cual origina queratoconjuntivitis seca y xerostomia. Existe sequedad de ojos, boca, nariz, tráquea, bronquios y piel. En caso de afección solo exocrina, este síndrome se conoce como síndrome primario de Sjögren. Si, además de la xerostomia y la queratoconjuntivitis seca, hay una anomalía vinculada con tejido conectivo, cualquiera que sea su tipo específico, se le conoce como síndrome secundario de Sjögren. Entre las afecciones asociadas, la más frecuente es la artritis reumatoide pero algunos pacientes tiene LES, esclerodermia, vasculitis, enfermedad mixta del tejido conectivo o tiroiditis. ^(2, 3,11)

Etiología

La disminución característica de lágrimas y saliva es el resultado de la infiltración linfocitaria y la fibrosis de las glándulas lagrimales y salivales. El infiltrado contiene células T colaboradoras CD4 y algunas células B aun cuando son un poco menos abundantes que las células T, las células B y las células plasmáticas también se encuentran presentes en los infiltrados glandulares. ^(2, 3)

Se ha identificado un conjunto de otros anticuerpos específicos e inespecíficos de órganos. Los más importantes sin embargo, son los anticuerpos dirigidos contra dos antígenos ribonucleoproteicos , el SS-A (Ro) y el SS-B (La). ⁽²⁾

La partícula Ro y La, poseen la capacidad para unirse físicamente entre sí, por lo que la mayoría de los pacientes con Síndrome de Sjögren primario

desarrollan autoanticuerpos dirigidos contra ambas. Aún no se sabe si la presencia de los anticuerpos anti-Ro y anti-La contribuyen a la inflamación específica de órgano. ⁽³⁾

Características inmunitarias

- Infiltración de glándulas salivales y lagrimales por células B y células T, CD4.
- Autoanticuerpos contra ribonucleoproteínas Ro (SS-A) y la (SS-B)
- Predisposición genética relacionada con la región HLA. ⁽³⁾

Características clínicas

El síndrome de Sjögren aparece en todos los grupos étnicos y raciales. La edad máxima de inicio es de 50 años y 90% de los casos ocurren en mujeres. Los niños y adolescentes raras veces son afectados. En general, no es difícil diferenciar las formas primaria y secundaria del síndrome, sobre todo con las relacionadas con artritis reumatoide. Esto puede tener importancia debido al mayor riesgo de desarrollar proceso de linfoma en la forma primaria. Un interesante signo relacionado es la menor concentración de inmunoglobulinas séricas que acompaña o precede a la transformación maligna. ⁽¹¹⁾

El síntoma más molesto es la sequedad de la boca (xerostomía), que puede propiciar dificultad para comer y hablar. Estos sujetos también se encuentran en mayor riesgo de caries dental, enfermedad paradontal y candidiasis bucal. La hipertrofia de la glándula parótida, con frecuencia recurrente y simétrica, se presenta en casi 50% de los pacientes. Un relevante de estos individuos también se queja de artralgias, mialgias y fatiga. ⁽¹¹⁾

Además se detecta un gran número de anticuerpos, entre ellos factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y anticuerpos antinucleares precipitantes como los síndromes A anti-Sjögren (SS-A) y B anti-Sjögren (SS-B). Estos últimos anticuerpos se pueden identificar en relación con el sistema de Sjögren, primario y secundario. Los pacientes que poseen anticuerpos SS-B tienen mayor probabilidad de desarrollar manifestaciones. ⁽¹¹⁾

En la forma secundaria, la enfermedad autoinmunitaria sistémica más común es la artritis reumatoide, aunque no es raro encontrar lupus eritematoso. Con mayor frecuencia afecciones como la esclerodermia, cirrosis biliar primaria, vasculitis, parotiditis y hepatitis crónica activa pueden acompañar al síndrome de Sjögren. ⁽¹¹⁾



Figura 17. Síndrome de Sjögren característico caries avanzada por xerostomia y glositis. ^(7a)

Histopatología

Las particularidades microscópicas del síndrome de Sjögren están bien identificadas en las glándulas salivales mayores y se han descrito como una lesión linfoepitelial benigna. En los individuos con este padecimiento, el infiltrado linfoepitelial benigno sustituye el parénquima de las glándulas

salivales mayores. Con mucha menor frecuencia se observan islotes epimioepiteliales en glándulas salivales menores afectadas. ⁽¹¹⁾

El tejido de una glándula salival muestra una extensa gama de los grados de infiltración de células inflamatorias y de sustitución acinar. La anomalía inicial esta representada por un agregado focal de linfocitos y unas cuantas células plasmáticas alrededor del conducto. Conforme el foco inflamatorio crece, se detecta un grado correspondiente de degeneración acinar. Con la creciente infiltración linfocítica los focos inflamatorios confluyen. También se reconocen depósitos hialinos periductales y perivasculares. Estudios del síndrome de Sjögren demuestran una correlación positiva del patrón y la extensión de la infiltración entre glándulas submandibular y parótida. ⁽¹¹⁾

Tratamiento

Este padecimiento y la complicación del componente de sequedad se pueden controlar mejor con tratamientos sistemáticos. Para este fin se dispone de saliva y lagrimas artificial. Las medidas preventivas en la boca en relación con la xerostomia son de suma importancia, sin dejar de lado la higiene bucal escrupulosa, modificaciones dietéticas, terapéutica tópica con fluoruros y soluciones remineralizantes, que también son importantes para mantener un buen estado de tejidos bucales y dentales. El uso de sialogogos, como la pilocarpina, sigue teniendo un valor limitado y en algunos casos puede estar contraindicado. ⁽¹¹⁾

Por lo general, el curso del síndrome de Sjögren es crónico y requiere tratamiento sintomático a largo plazo. El seguimiento y la atención de dentistas, oftalmólogos y reumatólogos, entre otros, es esencial. ⁽¹⁰⁾

11.4 Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica y multisistémica de etiología desconocida. Aunque existe una amplia gama de manifestaciones sistemáticas en esta enfermedad, la alteración característica de la AR es una sinovitis inflamatoria persistente que afecta habitualmente a las articulaciones periféricas con una distribución simétrica. El signo leve de la enfermedad es el potencial de la inflamación sinovial para producir una destrucción del cartílago con erosiones óseas y deformidades articulares en fases posteriores. A pesar de su potencia destructora, la evolución de la AR puede ser muy variable. Algunos pacientes pueden presentar únicamente un proceso oligoarticular de breve duración y con lesiones articulares mínimas, mientras que otros presentan una poliartritis progresiva e imparable que evoluciona hacia la aparición de deformidades articulares importante. La mayoría de los pacientes presentan una evolución intermedia entre estos extremos. ⁽⁸⁾

Etiología

La causa de la AR se desconoce, se ha sugerido que la AR es una manifestación de la respuesta del huésped con susceptibilidad genética al agente infeccioso. Dada la amplia distribución de la AR se piensa que el microorganismo infeccioso debe ser obicuo. Entre los diferentes microorganismos propuestos se encuentran *Mycoplasma*, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, parvovirus y virus de la rubéola. El proceso por el que el agente infeccioso podía desencadenar la artritis inflamatoria crónica, una de las posibilidades es la infección persistente de las estructuras articulares o la retención de los productos microbianos en los tejidos sinoviales, que generan una respuesta inflamatoria crónica. Otra alternativa sería que los

microorganismos indujeran una reacción inmunitaria contra componentes de la articulación, alterando su integridad de los pépticos antigénicos. Se ha observado colágeno de tipo 2 y proteínas del shock por calor. Otra de las teorías se basa en que el microorganismo infeccioso saturaría el huésped de determinantes con reacción cruzada, expresados en la superficie articular como consecuencia de la similitud moléculas. ⁽⁸⁾

Otros mecanismos etiológicos potenciales de la AR comprenden la supresión de la tolerancia normal de lo propio, que determinarían una reacción contra los antígenos propios de la articulación como el colágeno tipo II o una pérdida del control inmunoregulador con la consiguiente activación policlonal de células T. ⁽⁸⁾

Características inmunitarias

- Presencia de factores reumatoides (autoanticuerpos dirigidos contra la porción Fc de IgG) en suero y líquido sinovial.
- Producción local de factor de necrosis tumoral y otras citocinas proinflamatorias en el tejido sinovial inflamado. ⁽³⁾

Características clínicas

Típicamente, la AR es una poliartritis crónica. Aproximadamente en las dos terceras partes de los pacientes, comienza de la forma insidiosa con fatiga, anorexia, debilidad generalizada sintomatología músculo-esquelética vaga, hasta que se hace evidente la sinovitis. Este periodo prodrómico puede persistir hasta semanas o meses, y no permite la realización del diagnóstico. La sintomatología específica aparece habitualmente de forma gradual con una afectación poliarticular, de manos, muñecas, rodillas y pies, y por lo

general en forma simétrica. Aproximadamente en el 10% de los pacientes, el inicio es más agudo y cursa con la aparición rápida de una poliartritis que se suele acompañar de sintomatología general que consiste en fiebre, linfadenopatía y esplenomegalia. Aproximadamente en la tercera parte de los pacientes, los síntomas pueden estar limitados inicialmente a una o varias articulaciones. Aunque el patrón de afectación articular puede permanecer asimétrico en algunos pacientes es mucho más típico el patrón de afectación simétrica. ⁽⁸⁾

Signos y síntomas de la afectación articular. Inicialmente el dolor, la tumefacción y la sensibilidad no pueden estar específicamente localizados en las articulaciones. La manifestación más frecuente de la AR establecida es el dolor de las articulaciones afectadas, que se agrava con el movimiento. Este dolor tiene un patrón correspondiente a la afectación articular, aunque no siempre se correlaciona con el grado de inflamación aparente. Es frecuente la rigidez generalizada y habitualmente esta rigidez es mayor tras los periodos de inactividad. La rigidez matutina superior a una hora de duración es una característica casi invariable de la artritis inflamatoria y sirve para distinguir esta afectación de los diferentes trastornos articulares de carácter no inflamatorio. La duración e intensidad de la rigidez son parámetros que se pueden utilizar para valoración burda de la actividad de la enfermedad. La mayoría de los pacientes presentan sintomatología general como debilidad, fatigabilidad facial, anorexia y pérdida de peso. ⁽⁸⁾

Cuando la inflamación persiste aparecen diferentes deformidades características. Estas deformidades se pueden atribuir a diversas alteraciones patológicas, como laxitud de la estructura de apoyo de las partes blandas, destrucción o debilitamiento de ligamentos, tendones y cápsula articular, destrucción del cartílago, desequilibrio muscular,

desequilibrio de las fuerza físicas en asociación con utilización de las articulaciones afectadas. ⁽⁸⁾

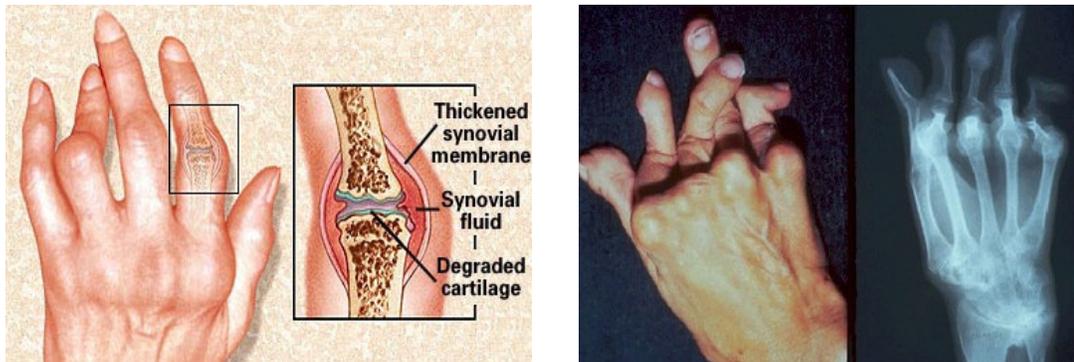


Figura 18. Artritis Reumatoide afecta primariamente las articulaciones. ^(8a)

Histopatología

La lesión microvascular y el aumento en el número de células de revestimiento sinovial parece ser las lesiones precoces en la sinovitis reumatoide. La naturaleza de la lesión que provoca esta respuesta es desconocida. Posteriormente, se observa un aumento en el número de células de revestimiento sinovial junto con inflamación perivascular por células mononucleares. A medida que evoluciona el proceso, la sinovial aparece edematosa y sobre sale en la cavidad articular con proyecciones vellosas. ⁽⁸⁾

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la AR son:1) alivio del dolor ,2) disminución de la inflamación;3) conservación de la capacidad funcional; 4) resolución del proceso patológico, y 5) facilitación de la curación. Los medicamentos existentes en la actualidad permiten un alivio del dolor y una disminución del grado de inflamación como metotrexato, sulfasalazina, leflunomida e hidroxicloroquina. Los agentes antiinflamatorios no esteroideos son útiles de manera adjunta al tratamiento, pero si se emplea de manera aislada, muy pocas ocasiones controlan la actividad de la enfermedad. Los AINEs proporcionan cierto alivio sintomático y pueden disminuir la inflamación, aunque probablemente no evitan la destrucción articular. Los corticoides a dosis bajas vía oral suelen emplearse como terapia adjunta en pacientes con respuesta subóptima. Las inyecciones intraarticulares intermitentes de corticoesteroides son útiles en pacientes que sólo tienen afectadas y sintomáticas unas cuantas articulaciones, el alivio sintomático pueden durar hasta meses. ^(3, 8)

11.5 Esclerosis sistémica (esclerodermia)

La esclerosis sistémica es una enfermedad crónica de etiología desconocida caracterizada por la acumulación anormal de tejido fibroso en la piel y en muchos órganos. La piel es la más afectada habitualmente, pero frecuentemente también están implicados el tracto gastrointestinal, los riñones, el corazón, los músculos y los pulmones. En algunos pacientes parece permanecer confinada a la piel durante muchos años, pero en la mayoría progresa hasta la afectación visceral con muerte con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, insuficiencia pulmonar o malabsorción intestinal. Se clasifica la enfermedad en dos grandes categorías: ⁽²⁾

1. esclerodermia difusa, caracterizada por afectación diseminada de la piel al comienzo, con progresión rápida y afectación visceral precoz,
2. esclerodermia limitada, en la cual la afectación de la piel a menudo esta limitada por los dedos, antebrazos y cara. La afectación visceral ocurre mas tarde; de aquí que el curso clínico sea relativamente benigno. ⁽²⁾

Etiología

La causa de la esclerosis sistémica se desconoce. El probable desencadenante de la fibrosis excesiva es una combinación de las respuestas inmunitarias anormales y daño vascular, como resultado de la acumulación local de los factores de crecimiento que actúan sobre los fibroblastos y estimulan la producción de colágeno. ⁽²⁾

Las respuestas inmunitarias anormales desempeñan un papel en la patogenia de la esclerosis sistémica. Se ha propuesto que las células T CD4⁺ responden a un antígeno todavía no identificado que se acumula en la piel y libera citocinas que reclutan y activan células inflamatorias, incluyendo mastocitos y macrófagos. Aunque típicamente los infiltrados inflamatorios son escasos en la piel de los pacientes con esclerosis sistémica, pueden encontrarse células T CD4⁺ activadas en muchos pacientes, y se han aislado en la piel células T_{H2}. El análisis molecular de los receptores de antígeno de las células T infiltrantes sugiere que la células CD4⁺ acumuladas son oligoclonales y su expansión esta impulsada por antígenos. En la piel y otros tejidos afectado, las células T acumuladas y otras células inflamatorias liberan una variedades de mediadores tales como histamina, heparina. ⁽²⁾

Los fibroblastos en pacientes también pueden responder es exceso a citocinas, como el TGF-B y pueden responder con una producción excesiva de colágeno. La posibilidad de que las anomalías del sistema inmunitario

contribuyan a las lesiones de la esclerosis viene apoyada además por hallazgos de que varias características de la enfermedad se encuentran en la EICH crónica, un trastorno del que se sabe que se debe a la activación de las células T. ⁽²⁾

La enfermedad microvascular siempre está presente en el curso precoz de la esclerosis sistémica. La proliferación de la íntima es evidente de las arterias digitales de los pacientes con esclerosis sistémica. También es frecuente la dilatación capilar con extravasación, así como la destrucción. Las asas capilares de los pliegues de las uñas están distorsionadas desde el principio de la enfermedad y más tarde desaparecen. Hay una evidencia morfológica inequívoca de lesión endotelial y de la activación aumentada de las plaquetas. Se ha postulado que los mediadores solubles liberados por las células inflamatorias causan daño en el endotelio microvascular. También muestran anomalías las células de músculo liso vascular, tales como una expresión aumentada de receptores adrenérgicos. Finalmente un estrechamiento difuso de la microvasculatura da lugar a lesión de isquemia y cicatriz. ⁽²⁾

La esclerosis sistémica tiene un componente genético, aunque no puede decirse que, en un paciente se predisponga a la enfermedad. Entre los loci genéticos implicados en la enfermedad están los genes HLA de clase II, así como genes que pueden codificar o regular la producción de proteínas de la matriz extracelular, incluyendo la fibrilina-1. ⁽²⁾

Aunque se cree que la fibrogénesis y la lesión vascular mediada por las células T son importantes en la patogenia de la esclerosis sistémica, existen además numerosas evidencias sobre la activación inapropiada de la inmunidad humoral. Prácticamente todos los pacientes tienen ANA que reaccionan con una variedad de antígenos intranucleares. Se han descrito

dos ANA más o menos únicos de la esclerosis sistémica. Uno de ellos dirigidos contra la topoisomerasa 1 del DNA (anti-Sc70), es altamente específico. Dependiendo del grupo étnico en el momento de la determinación esta presente en el 28 al 70% de los pacientes con esclerosis sistémica difusa. Los pacientes que tienen este anticuerpo presentan bastantes posibilidades de desarrollar fibrosis pulmonar y enfermedad vascular periférica. El otro, un anticuerpo anticentrómero, se encuentra en los pacientes con esclerosis sistémica limitada. La detección del anticuerpo anticentrómero, es algo menos específica de esclerosis sistémica, encontrándose también en los pacientes con cirrosis biliar primaria. Lo que es más importante, la mayoría de los que tienen anticuerpos anticentrómeros tienen el síndrome de CREST. De aquí que este anticuerpo, en contraste con el anticuerpo anti-topoisomerasa del DNA, está restringido en gran medida a los pacientes con esclerosis sistémica limitada. ⁽²⁾

Características inmunitarias

- Presencia frecuente de anticuerpos antinucleares con un patrón moteado o nucleolar.
- Anticuerpos anticentrómeros, particularmente en la esclerodermia limitada.
- Anticuerpos contra topoisomerasa (scl-70), en particular en la enfermedad generalizada.³

Características clínicas

La esclerosis sistémica es primeramente una enfermedad de mujeres (proporción mujer a hombre, 3:1) con una incidencia máxima en el grupo de edad de 50 a 60 años. Debería ser aparente por los cambios anatómicos

descritos que la esclerosis sistémica comparte muchas características con el LES, la artritis reumatoide y la polimiositis. Sus características distintivas son en especial los cambios cutáneos significativos notablemente el engrosamiento de la piel. El fenómeno de Raynaud, manifestado como una vasoconstricción episódica de las arterias y arteriolas de las extremidades, se ve prácticamente en los pacientes y precede a otros síntomas en el 70% de los casos. La disfagia atribuible a fibrosis esofágica y la hipomotilidad resultante, esta presente en más del 50% de los pacientes. Finalmente de la destrucción intestinal o el síndrome de malabsorción con pérdida de peso y anemia reflejan la afectación del intestino delgado. Las dificultades respiratorias debidas a la fibrosis pulmonar puede producir una disfunción cardiaca derecha, y la fibrosis miocárdica puede causar arritmias o insuficiencia cardiaca. Al mejorar las crisis renales con el tratamiento, la enfermedad pulmonar ha llegado a ser la causa más importante de muerte en la esclerosis sistémica. ⁽²⁾



Figura 19. Piel con antebrazos con placas atróficas ^(9a)

Histopatología

La biopsia de la piel clínicamente afectada revela adelgazamiento de la epidermis, atrofia de los apéndices dérmicos, hialinización y fibrosis de

arteriolas, así como incremento de las fibras colágenas compactas en la dermis articular. Los cambios histológicos que se aprecian en los músculos son infiltrado inflamatorio perivascular e intersticial, seguido de fibrosis difusa y necrosis miofibrilar, atrofia y degeneración. Se incrementa el depósito de colágena en lámina propia, submucosa y capa muscular del aparato digestivo. También se puede presentar cambios en los vasos pequeños, similares a aquellos que existen en la piel. Con la pérdida del músculo liso normal, el colon está sujeto al desarrollo de los divertículos característicos de boca ancha, así como a infiltración de aire en la pared intestinal. ⁽³⁾

Tratamiento

No existe cura para la esclerodermia. Los corticoesteroides ofrecen beneficios en los casos de miositis de la esclerodermia, pero no en otras manifestaciones viscerales de la enfermedad. La crisis hipertensiva en la enfermedad renal relacionada con la esclerosis sistémica progresiva, es muy difícil de controlar, incluso con hipertensores poderosos. Los inhibidores de la ACE pueden ser de ayuda para tratar la enfermedad renal asociada con la esclerodermia. ⁽³⁾

CONCLUSIONES

La autoinmunidad es consecuencia de una pérdida de la autotolerancia, los desencadenantes de las reacciones autoinmunitarias en las personas con susceptibilidad genética pueden consistir en estímulos ambientales, como infecciones. Son extensos los estudios que han correlacionado el papel que desempeñan las moléculas de HLA en varias enfermedades autoinmunes. Aun no queda del todo claro como las células T autorreactivas escapan en la periferia de aquellos individuos con alelos susceptibles, es posible que las células T se encuentren en una frecuencia mucho mayor en individuos con alelos susceptibles en comparación con los alelos no susceptibles.

Adicionalmente, se ha especulado sobre la participación de los factores ambientales como elementos disparadores de diversos procesos patológicos, el mecanismo por el cual lo hacen quedan aun por resolver. La mayoría de las enfermedades autoinmunitarias son poligénicas y numerosos genes de susceptibilidad contribuyen al desarrollo de la autoinmunidad.

Las infecciones pueden predisponer a la autoinmunidad a través de varios mecanismos, entre los que se encuentran la expresión de coestimuladores en los tejidos y las reacciones cruzadas entre antígenos microbianos y autoantígenos.

El tratamiento actual de las enfermedades autoinmunitarias pretende reducir las consecuencias perjudiciales de las reacciones autoinmunitarias. Un objetivo futuro del tratamiento será inhibir la respuesta de linfocitos específicos para autoantígenos e inducir la tolerancia en estas células.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abul K. Abbas, Andrew H. Litchman. Inmunología celular y molecular. 5ta.ed. Madrid España. Editorial Saunders, 2004 pp. 3-4,411-430
2. Robbins y Cofran Patología Estructural y Funcional. 7ta, ed. España. Editorial Elsevier, 2005, pp.198, 200, 202-205,228.
3. Parslow G. Tristam. Inmunología básica y clínica. 10^a, ed. México. Editorial Manual Moderno 2002. pp 23-24, 49-50, 643-644.
4. E. KirKwood y C. Lewis. Inmunología Médica Básica.2da ed. Editorial interamericana Mc Graw-Hill.1990 pp 5-6, 10, 21-24.
5. Donald Voet, Judith. Bioquímica Barcelona Editorial Ediciones Omega S. A. 1992. pp. 1184-1210
6. Rojas Espinoza. Inmunología de memoria.2da ed. México. Editorial Médica Panamericana 2001 pp.233-235
7. Goldsby Thomas J. Kindt, Osboine Manis Kaby Barbara A. Inmunología 5ta ed.Editorial Mc Graw Hill. 2003. pp. 489, 493.
8. Harrison. Principios de Medicina Interna tomo II. 13 ed. España Editorial Interamericana 1994. pp. 1895-1904
9. William Rojas. Inmunología. 11. ed. Medellín Colombia Editorial Corporación para investigaciones Biológicas, 1999. pp. 304-305, 378-379.

10. Weir M. Donald, Stewart John. Inmunología 3ra ed. México Editorial Manual Moderno.1999. pp. 129.

11. Regezi Sciubba. Patología Bucal 3ra ed. México Editorial Mc Graw-Hill interamericana. 2002. pp. 13-18, 58-64, 239-242.

12. <http://www.uco.es/grupos/inmunología-molecular/inmunología/tema19/>.

FIGURAS

1a. http://search.prodigy.msn.com/images/results.aspx?q=macrofagos&FORM=BIRE#focal=b84d490ea0ebc9ea618a31faad5e5324&furl=http%3A%2F%2Fweb.educastur.princast.es%2Fproyectos%2Fbiogeo_ov%2F2BCH%2FB5_MICRO_INM%2FT52_INMUNOLOGIA%2Fdiapositivas%2FDiapositiva08.GIF

2a. <http://www.arrakis.es/~lluengo/#GlossDefensasi>

3a. <http://www.mapph49.galeon.com/entrada.html>

4a. <http://es.wikipedia.org/wiki/column-one#column-one>

5a. http://www.infocompu.com/adolfo_arthur/japones/lupus1.htm

6a. http://www.infocompu.com/adolfo_arthur/images/penfigo3.jpg

7a. <http://www.uaq.mx/medicina/mediuaq/reuma/Sjorgenclin.htm>

8a. <http://elmedico.metropoliglobal.com/Arthritis.jpg>

9a. http://www.medspain.com/casosclnicos/crest_001.HTML