

GLORIA M. CÓNSOLE-AVEGLIANO

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

GLORIA M. CÓNSOLE-AVEGLIANO



Cónsole Avegliano, Gloria M.
Enfermedades autoinmunes / Gloria M. Cónsole Avegliano. - 1a ed. - La Plata : EDULP, 2023.
Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-631-6568-16-8

1. Genética. I. Título.
CDD 616.978



EDITORIAL DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA (EDULP)
48 N.º 551-599 / La Plata B1900AMX / Buenos Aires, Argentina
+54 221 644 7150
edulp.editorial@gmail.com
www.editorial.unlp.edu.ar

Edulp integra la Red de Editoriales de las Universidades Nacionales (REUN)

Primera edición, 2023

Queda hecho el depósito que marca la Ley 11723
© 2023 - Edulp
Impreso en Argentina

Dedicatoria

A mi esposo Dr. Hugo Avegliano, a mis hijos Gustavo y Guillermo y a mis queridos nietos Bianca y Lorenzo.

A Dios: generador de las fuerzas para desarrollar mi vocación Docente-Investigadora y para vencer los numerosos obstáculos que me permitieron llegar a los logros obtenidos.

Índice

Prefacio de la autora	10
Agradecimientos	11

CAPÍTULO 1

Sistema inmune

1.1 Órganos del sistema inmune	12
1.2 Funciones del sistema inmune	12
1.3 Inmunidad innata y adquirida	12
1.4 Inmunorregulación y tolerancia	13
1.5 Sistema inmune innato (SII)	14
1.6 Sistema inmune adquirido (SIA)	18
1.7 Respuesta inmune celular	19
1.8 Respuesta inmune humoral	21
1.9 Autoinmunidad: enfermedades autoinmunes	23
Referencias	27

CAPÍTULO 2

Embriología del sistema inmune

2.1 Sacos linfáticos	28
2.2 Vasos linfáticos	29
2.3 Válvulas linfáticas	30
2.4 Ganglios linfáticos	30
2.5 Amígdalas	31
2.6 Nódulos linfáticos y tejido linfático difuso	31
2.7 Bazo	32
2.8 Timo	32
2.9 Embriología molecular en el desarrollo de los vasos linfáticos	33
2.10 Embriología molecular en el desarrollo de los ganglios linfáticos	35
2.11 Embriología molecular en el desarrollo del timo	36
Referencias	40

CAPÍTULO 3

Histología del sistema inmune

3.1 Sistema inmune: órganos linfáticos y tejido linfático asociado a mucosas	42
3.2 Linfopoyesis	44
3.3 Timo	45
3.4 Ganglios linfáticos	47
3.5 Bazo	51
3.6 Amígdalas	54
Referencias	56

CAPÍTULO 4

Enfermedades autoinmunes (EAI)

4.1 Etiología y epidemiología de las enfermedades autoinmunes (EAI)	57
4.2 Factores genéticos en las enfermedades autoinmunes (EAI)	58
4.3 Factores ambientales en las enfermedades autoinmunes (EAI)	59
4.4 Clasificación de las EAI por mecanismos del daño involucrado	61
4.5 Enfermedades autoinmunes (EAI) órgano-específicas	62
4.6 Enfermedades autoinmunes (EAI) sistémicas	63
Referencias	64

CAPÍTULO 5

Enfermedades autoinmunes órgano-específicas. Parte I

5.1 Enfermedad de Adisson (EA)	65
5.2 Enfermedad de Graves (EG)	73
5.3 Tiroiditis de Hashimoto (TH)	79
5.4 Diabetes mellitus tipo 1 (DM-1)	85
5.5 Miastenia gravis (MG)	95
5.6 Anemia perniciosa (AP)	105
5.7 Anemia hemolítica autoinmune (AHA)	109
5.8 Esclerosis múltiple (EM)	115
5.9 Síndrome de Guillain Barré (SGB)	123
5.10 Fiebre reumática (FR)	128
Referencias	138

CAPÍTULO 6

Enfermedades autoinmunes órgano-específicas. Parte II

6.1 Enfermedad de Crohn (EC)	140
6.2 Colitis ulcerosa (CU)	149
6.3 Enfermedad celiaca (EC)	155
6.4 Pénfigo	161
6.5 Psoriasis	167
6.6 Vitíligo	175
6.7 Hepatitis autoinmune (HAI)	184
6.8 Colangitis esclerosante primaria (CEP)	189
6.9 Cirrosis biliar primaria (CBP)	195
6.10 Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)	198
Referencias	204

CAPÍTULO 7

Enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS)

7.1 Lupus eritematoso sistémico (LES)	207
7.2 Síndrome de Sjögren (SS)	222
7.3 Síndrome Antifosfolípidos (SAF)	229
7.4 Síndrome de Goodpasture (SG)	235
7.5 Esclerosis sistémica (esclerodermia) (ES)	241
7.6 Miopatías autoinmunes idiopáticas (MAI)	248
7.7 Artritis reumatoide (AR)	262
7.8 Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)	271
7.9 Vasculitis sistémicas primarias (VSP)	280
7.10. Sarcoidosis	290
Referencias	298

CAPÍTULO 8

Genética de las enfermedades autoinmunes (EAI)

8.1 Genética en Medicina	303
8.2 Genética del lupus eritematoso sistémico (LES)	307
8.3 Genética del síndrome de Sjögren (SS)	310
8.4 Genética del síndrome antifosfolípidos (SAF)	313
8.5 Genética del síndrome de Goodpasture (SG)	315
8.6 Genética de la esclerosis múltiple (en placas) (EM)	317
8.7 Genética de las miopatías autoinmunes idiopáticas (MAI)	319
8.8 Genética de la artritis reumatoide (AR)	320
8.9 Genética de la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)	324
8.10 Genética de las vasculitis sistémicas (VS)	325
8.11 Genética de la sarcoidosis	326
8.12 Genética de la enfermedad de Adisson (EA)	327
8.13 Genética de la enfermedad de Graves (EG)	328
8.14 Genética de la tiroiditis de Hashimoto (TH)	330
8.15 Genética de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1)	331
8.16 Genética de la miastenia gravis (MG).....	333
8.16 Genética de la anemia perniciosa (AP)	334
8.17 Genética de la anemia hemolítica (AH)	334
8.18 Genética de la esclerosis sistémica (esclerodermia)	336
8.19 Genética del síndrome de Guillain Barré (SGB)	338
8.20 Genética de la fiebre reumática (FR)	338
8.21 Genética de la enfermedad de Crohn (EC)	338
8.22 Genética de la colitis ulcerosa (CU)	339
8.23 Genética de la enfermedad celíaca (EC)	341
8.24 Genética del pénfigo	342
8.25 Genética de la psoriasis	343
8.26 Genética del vitílico	344
8.27 Genética de la hepatitis autoinmune (HAI)	347
8.28 Genética de la colangitis esclerosante primaria (CEP)	349
8.29 Genética de la cirrosis biliar primaria (CBP)	350
8.30 Genética de la púrpura trombocitopénica primaria (idiopática) (PTP/PTI)	350
Referencias	352

CAPÍTULO 9

Epigenética de las enfermedades autoinmunes

9.1 Epigenética en Medicina	356
9.2 Epigenética del lupus eritematoso sistémico (LES)	363
9.3 Epigenética del síndrome de Sjogren (SS)	365
9.4 Epigenética del síndrome antifosfolípidos (SAF)	368
9.5 Epigenética del síndrome de Goodpasture	369
9.6 Epigenética de la esclerosis múltiple (EM)	369
9.7 Epigenética de las miopatías autoinmunes idiopáticas (MAI)	370
9.8 Epigenética de la artritis reumatoide (AR)	370
9.9 Epigenética de la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)	372
9.10 Epigenética de las vasculitis sistémicas autoinmunes (VSA)	372
9.11 Epigenética de la sarcoidosis	376
9.12 Epigenética de las enfermedades tiroideas autoinmunes (ETAI)	378
9.13 Epigenética de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1)	380
9.14 Epigenética de las anemias	382
9.15 Epigenética de la esclerosis sistémica (esclerodermia) (ES)	387
9.16 Epigenética de la enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU)	388
9.17 Epigenética de la enfermedad celíaca (EC)	390
9.18 Epigenética de la psoriasis	392
9.19 Epigenética del vitiligo	394
9.20 Epigenética de la hepatitis autoinmune (HAI)	396
9.21 Epigenética de la enfermedad hepática crónica (EHC)	397
9.22 Epigenética de la colangitis esclerosante primaria (CEP)	398
Referencias	400

Prefacio de la autora

La presente obra actualiza conceptos sobre las enfermedades autoinmunes. Se han reunido trabajos de clínicos, patólogos, reumatólogos, genetistas y epidemiólogos involucrados en su diagnóstico y tratamiento.

Mi experiencia como docente en Histopatología e Inmunología me ha permitido presentar con idoneidad los aportes en dichas especialidades. Deseo que dichos aportes permitan que los estudiantes y los profesionales de la salud actualicen sus conocimientos y optimicen las estrategias terapéuticas.

Agradecimientos

A quienes despertaron mi vocación por la investigación científica: *Prof. Dr. Bernardo Houssay, Prof. Dr. Heriberto Prieto Díaz y Prof. Dr. Ricardo R. Rodríguez.*

A mi querido Maestro: *Prof. Dr. César Gómez Dumm.*

A quienes me alentaron para retomar las tareas de investigación y docencia en momentos muy difíciles: *Prof. Dr. Eduardo Charreau y Dr. Rodolfo Goya.*

CAPÍTULO 1

SISTEMA INMUNE

1.1. Órganos del sistema inmune (SI)

- A. **Órganos linfoideos primarios:** **médula ósea y timo**, donde se producen y maduran células inmunes. En la **médula ósea** transcurre la hematopoyesis o maduración de todas las líneas celulares: linfoide, mieloide, eritroide. Desde allí también viaja en la embriogénesis un progenitor linfoide inmaduro hacia el timo: el *timocito* que completa su desarrollo hasta convertirse en LT funcional y por tal motivo, el **timo** también es considerado un órgano linfoide primario (Lichtman, 1981). La línea linfoide produce en su maduración: LT, LB, linfocitos asesinos naturales (NK por sus siglas en inglés) y células dendríticas de linaje linfoide. La línea mieloide produce **neutrófilos, eosinófilos, basófilos y monocitos** que maduran a **macrófagos**. Cada una de estas células tiene una función vital dentro del proceso de reconocimiento y respuesta a un agente extraño denominado **antígeno**.
- B. **Órganos linfoideos secundarios:** **bazo, ganglios, placas de Peyer, amígdalas y adenoides** (Erslev y col, 1990). En ellos se almacenan células del sistema inmune y allí ocurren respuestas inmunitarias posteriores al encuentro del antígeno, donde se involucran procesos de **fagocitosis, presentación de antígeno, generación de anticuerpos y citoquinas**.

- **Antígeno:** cualquier molécula originada de un organismo vivo o no, que es considerada extraña al sistema inmune.
- **Inmunógeno:** en el sentido estricto dicha molécula será un **inmunógeno**, si es capaz de desencadenar una respuesta inmune en el organismo. La aclaración debe hacerse porque todos los inmunógenos son antígenos, pero no todos los antígenos son inmunógenos. Esto quiere decir que a pesar de ser extraños, no son capaces de desencadenar una respuesta inmune. La capacidad de inducir tal respuesta está asociada a factores como: tamaño de la molécula, distancia filogenética con el organismo receptor, complejidad de la molécula, vía de administración, dosis, etc. (Berzofsky y Berkower, 2003). Las células inmunes maduras deben ser capaces de **distinguir antígenos propios de extraños**, gracias a un proceso de selección que hace un reconocimiento de antígenos propios durante su maduración.

1.2. Funciones del sistema inmune

- **Protección:** frente a *microorganismos (virus, bacterias)*.
- **Inmunovigilancia:** ante *moléculas no reconocidas como propias* que aparecen en neoplasias, enfermedades autoinmunes y alérgicas.

1.3. Inmunidad innata y adquirida

- A. **Inmunidad innata, natural o inespecífica:** el **sistema inmune innato (SII)** brinda una respuesta temprana e inespecífica contra los microorganismos. Constituye la primera línea defensiva. Presenta

barreras epiteliales que permiten controlar a la mayor parte de los agentes patógenos (Akira y col., 2006) y se activa sistema del complemento, macrófagos y células natural killer (NK).

B. Inmunidad adquirida, adaptativa o específica: el sistema inmune adquirido (SIA): desarrolla inmunidad humoral y celular. Desencadena una respuesta específica para diferentes moléculas, posee memoria inmunológica y presenta diversidad para reaccionar frente a una gran variedad de antígenos. La memoria inmunológica específica evita que el agente infeccioso provoque enfermedad en una segunda infección. Los LB que generan anticuerpos a través de los plasmocitos y los LT que se expresan en las células T efectoras (fig. 1.1).

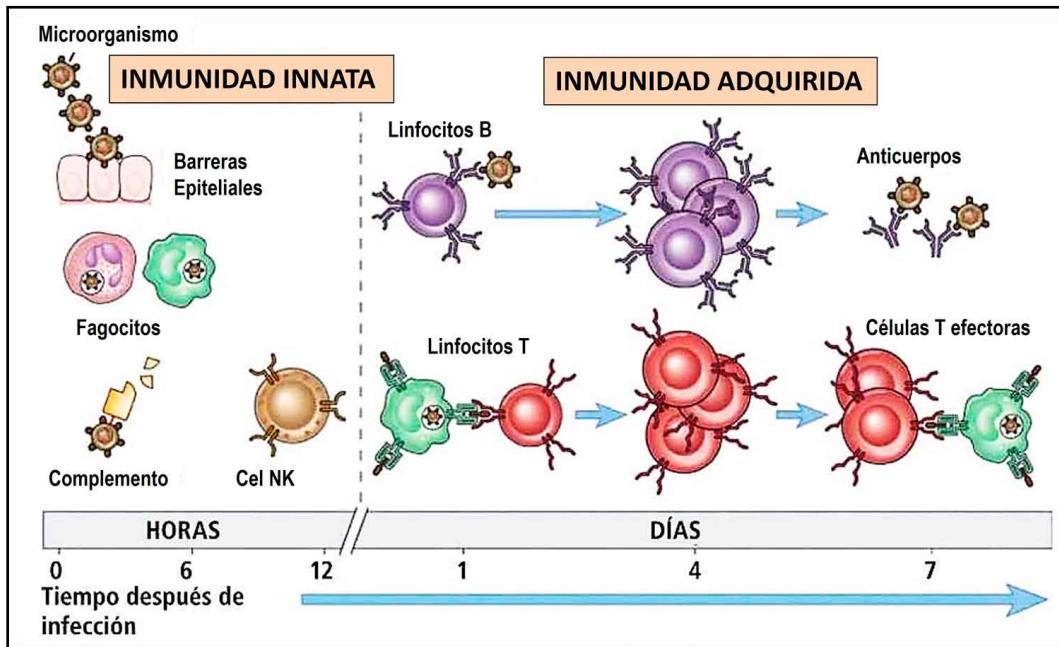


Fig. 1.1 Inmunidad innata y adquirida (Abbas y col.).

1.4. Inmunovigilancia y tolerancia

A. Inmunovigilancia: implica un complejo mecanismo de presentación y reconocimiento antigénico, así como también la discriminación entre *lo propio* y *lo extraño*, condición que se conoce como **tolerancia inmunológica**. Si la tolerancia falla aparecen **enfermedades inmunes** que se pueden clasificar en dos grandes grupos:

- Reacciones por hipersensibilidad a agentes externos: enfermedades alérgicas.*
- Reacciones de hipersensibilidad contra el propio organismo: enfermedades autoinmunes (EAI) que pueden ser órgano-específicas o sistémicas.*
- **Ignorancia inmunológica:** consiste en una ausencia de respuesta inmune y tendría relación con la presencia de antígenos ocultos para el sistema inmune como son los antígenos oculares y testiculares (**cuadro 1.1**) (Matzinger, 1994).

Cuadro 1.1 LT	Apoptosis tímica	Anergia Supresión Apoptosis Ignorancia
LB	Apoptosis en médula ósea	Anergia Supresión
	Edición del receptor (BCR)	Apoptosis Exclusión de folículos linfáticos

B. Tolerancia: implica la falta de respuesta a un antígeno, provocada por la exposición previa a éste. A su vez, la tolerancia a antígenos propios se conoce como **autotolerancia**. Todo elemento que es reconocido por el SI (antígeno) puede generar dos tipos de respuesta: ser reconocido y aceptado como propio: **antígeno tolerógeno**, o ser reconocido pero capaz de generar una respuesta inmune defensiva: **antígeno inmunógeno**. La **tolerancia central** la efectúan los órganos linfoides primarios del SI (médula ósea y timo) y la **periférica** es llevada a cabo en los órganos linfoides secundarios (bazo y ganglios). El principal mecanismo desencadenado para ejercer la tolerancia central es la muerte celular programada o **apoptosis** de aquellos linfocitos inmaduros y autorreactivos mediante la **selección negativa**. Sin embargo, existen linfocitos autorreactivos capaces de madurar y salir a la circulación porque la afinidad con que realizan el reconocimiento de un autoantígeno es menor y así se elude el proceso de apoptosis. Sobre esta población actúan los mecanismos de tolerancia periférica entre los que se incluyen la **anergia clonal**, que es una inactivación funcional de linfocitos autorreactivos sin muerte celular. Dicha **supresión** la realizan los linfocitos reguladores (LR) mediante la secreción de citoquinas o por contacto directo célula a célula.

- **Tolerancia central:** timocitos autorreactivos, moderados y débiles.
- **Tolerancia periférica:** LT maduros: reconocimiento del antígeno propio o ignorancia inmunes (**fig. 1.2**).

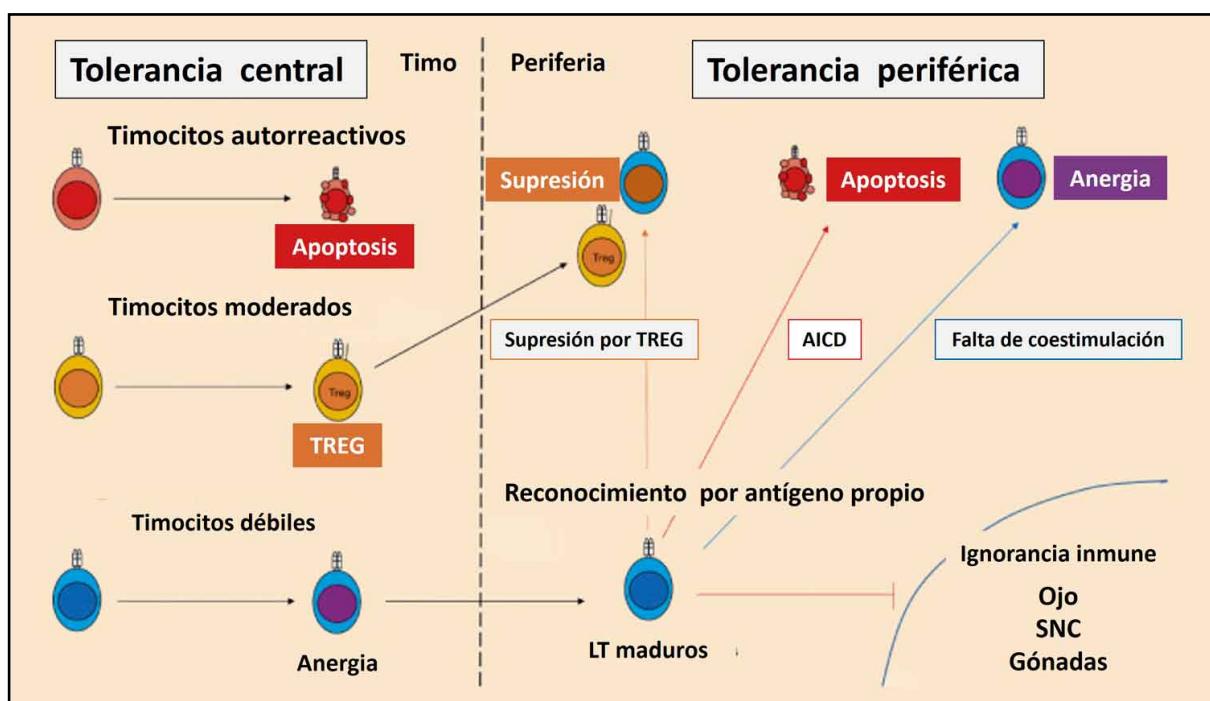


Fig. 1.2 Tolerancia central y periférica (ScienceDirect).

1.5. Sistema inmune innato (SII)

El **SII** es la primera línea de defensa del huésped. Responde de igual manera frente a diferentes estímulos infecciosos y posee una especificidad limitada. El **SII** es el más antiguo y está presente en todos organismos multicelulares, incluso plantas e insectos.

a. Barreras anatómicas (superficies corporales): piel y mucosas.

La parte externa de la epidermis está compuesta de varias capas de células muertas, recubiertas de la proteína queratina, resistente al agua. Dicha capa se renueva cada 15-30 días. La dermis subyacente contiene tejido conectivo con vasos sanguíneos, glándulas sebáceas/sudoríparas y folículos pilosos. La piel es una auténtica barrera infranqueable para la mayor parte de los microorganismos. Algunos patógenos pueden obviar la barrera de la piel debido a que son inoculados por artrópodos vectores (ácaros, mosquitos, chinches, etc.). Además, existen zonas de la superficie del cuerpo no recubiertas por piel, ojos, intestino, tracto respiratorio, tracto urinario. En estas zonas hay fluidos que colaboran a la eliminación de microorganismos. Mucosas: el virus de la gripe posee una molécula que le capacita para unirse firmemente a las células de la membrana mucosa y así escapar al efecto de las células ciliadas. Muchas bacterias patógenas logran adherirse a las mucosas a través de sus fimbrias.

b. pH

El estómago con su pH bajo (pH 2) impide que lo atraviese la mayoría de microorganismos, excepto algunos patógenos (p. ej., *Salmonella*, *Vibrio cholerae*, etc.).

c. Temperatura

Muchas especies no son susceptibles a ciertos microorganismos porque su temperatura corporal inhibe el crecimiento de éstos. Así, los pollos presentan inmunidad innata al ántrax debido a que su temperatura es demasiado alta para que el patógeno pueda crecer.

d. Sustancias antimicrobianas del organismo

Lisozima: aparece en muchas secreciones (nasofaringe, lágrimas, sudor, sangre, pulmones, tracto genitourinario...); β lisina (plaquetas).

e. Secuestro de hierro

En las células, el Fe está “secuestrado” formando complejos con moléculas como hemoglobina, mioglobina, citocromos, ferritina, etc. En la sangre, el Fe está unido a la transferrina. Sin embargo, algunos patógenos han evolucionado mecanismos para obtener Fe a partir de algunas de estas proteínas: se trata de un tipo de moléculas llamadas sideróforos, que pueden captar Fe a partir de la transferrina. Como ejemplo, la enterobactina de miembros de la familia *Enterobacteriaceas*.

f. Microbiota normal

La microbiota normal del organismo evita la colonización del huésped por microorganismos exógenos. Esa es la razón por la que una limpieza exagerada de la piel y de la vagina puede ser causa de infecciones por microbios exógenos. En la vagina el *Lactobacillus acidophilus* confiere protección. Además, un abuso de antibióticos suministrados por vía oral puede llegar a alterar el equilibrio ecológico de la microflora intestinal.

- **Piel:** existen dos tipos principales de *habitat*: la superficie de la piel propiamente dicha es un medio relativamente hostil, ya que es seca y muy salada, de modo que normalmente sólo la pueden colonizar algunas bacterias bien adaptadas: *Micrococcus*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*.

- **Glándulas sudoríparas y sebáceas:** en estas últimas, durante la adolescencia se desarrolla el típico acné (espinillas), producido por el ataque de *Propionibacterium acnes*. La **boca** posee una población heterogénea de bacterias, donde son importantes los representantes orales del género *Streptococcus*: *S. salivaris* (en la lengua), *S. mitis* (en los carrillos) y *S. mutans* (en los dientes). Este último es uno de los principales responsables de la placa dental y de la caries.
- **Intestino grueso:** posee una abundantísima flora microbiana, con una concentración del orden de 10^{10} bacterias/ml. Funciona como si fuera un quimiostato.

g. Sistema del complemento (fig. 1.3)

Proteínas que circulan inactivas en el plasma. Son sintetizadas en hígado y macrófagos. Hay lisis y la opsonización sobre membranas biológicas de agresores y no de las propias (Zipfel, 2009).

- **Opsonización y fagocitosis de patógenos:** al estar presente C3b y C4b sobre la superficie de las células se facilita la destrucción del patógeno por parte de los fagocitos.
- **Estimulación de la respuesta inflamatoria:** existe producción de péptidos proinflamatorios: C3a, C4a C5a que aumentan la permeabilidad capilar facilitando la llegada de células inflamatorias.
- **Citólisis mediada por el complemento.**

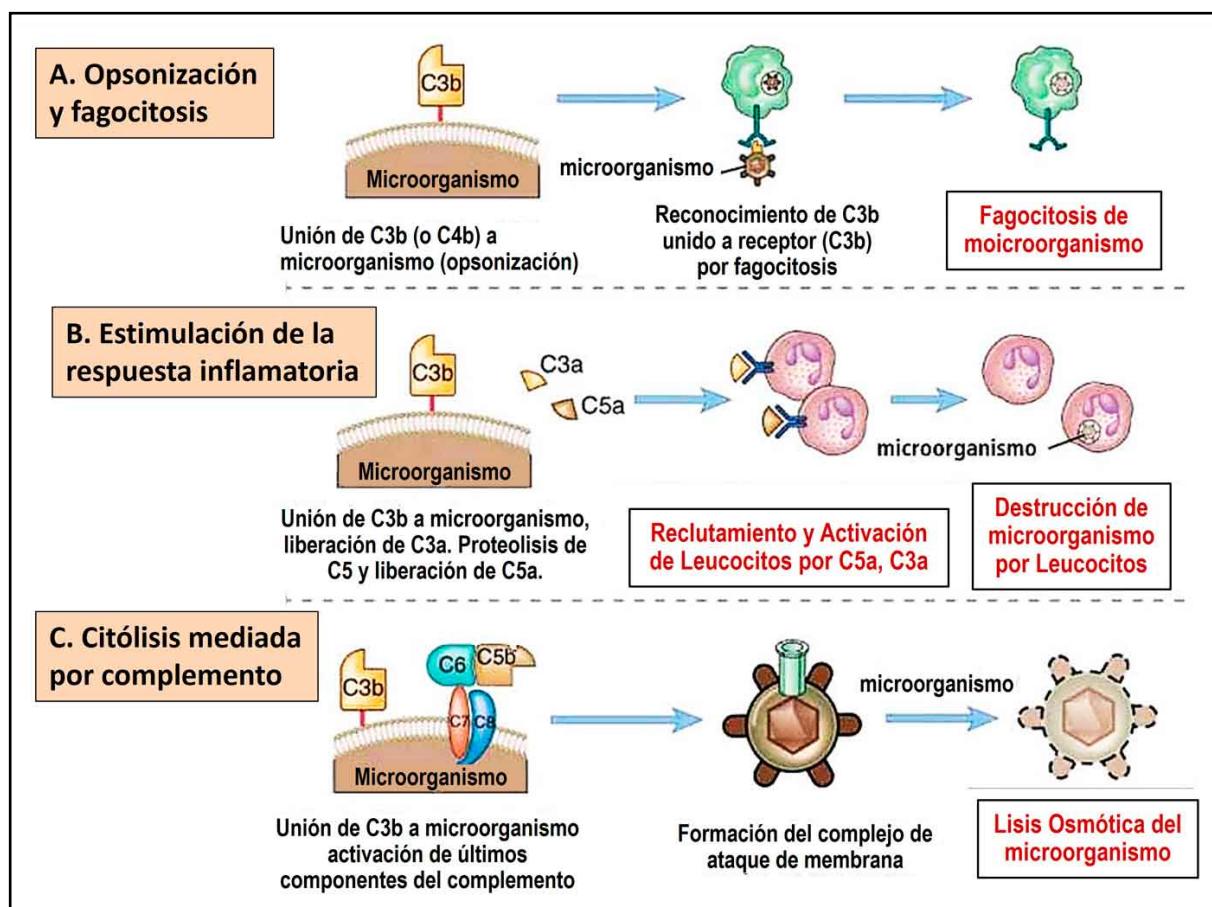


Fig. 1.3 Sistema del complemento (Abbas y col.).

- **Rol de las citoquinas o interleuquinas (IL):** proteínas secretadas en respuesta a microorganismos y otros抗原 (fig. 1.4).

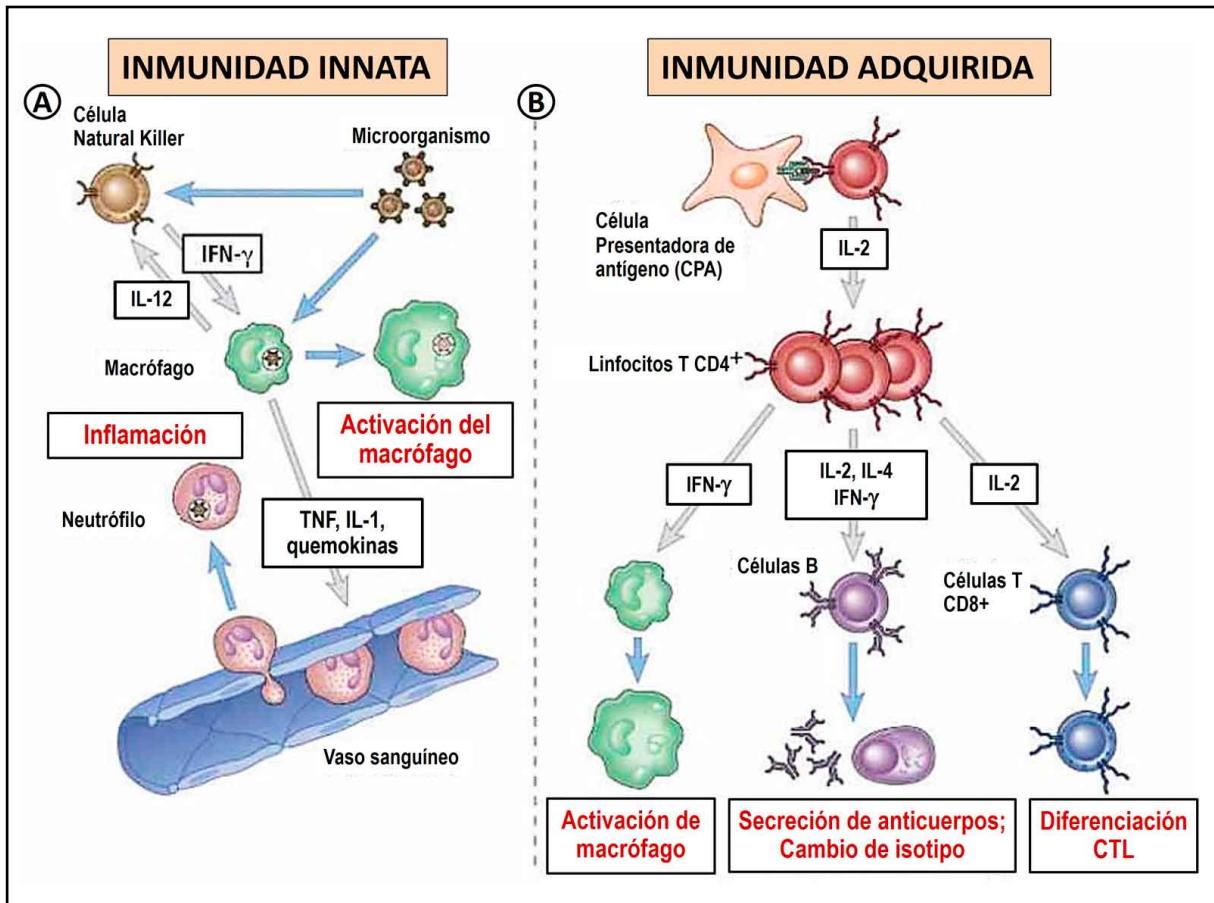


Fig. 1.4 Rol de las citoquinas (interleuquinas) en la inmunidad y adquirida (Abbas y col.).

- **Efectos locales:** activación del endotelio (IL1, TNF), quimiotaxis (IL8), Producción de Ac (IL6), activación de macrófagos (INF, IL12), activación de NK (IL12).
- **Efectos sistémicos:** fiebre (IL1 y 6), proteínas de fase aguda (IL6), shock séptico (TNF) (Kunkel y Butcher, 2002).

Receptores tipo Toll

Los receptores tipo Toll (**RTT**) son una familia de receptores que reconocen estructuras altamente conservadas de los patógenos llamados patrones moleculares de agentes microbianos (**PMM**) que estimulan la respuesta inmune (Imler y Ferrandon, 2011). Estos receptores se expresan en células del sistema inmune (macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, LT y LB) y se activan al reconocer determinados **PMM** presente en microorganismos. La interacción entre **RTT** y **PMM** induce la secreción de citoquinas (en especial interferón α) e inducción de moléculas coestimulatorias.

1.6. Sistema inmune adaptativo (SIA)

Posee dos respuestas inmunes: **inmunidad humoral e inmunidad celular** (fig. 1.5).

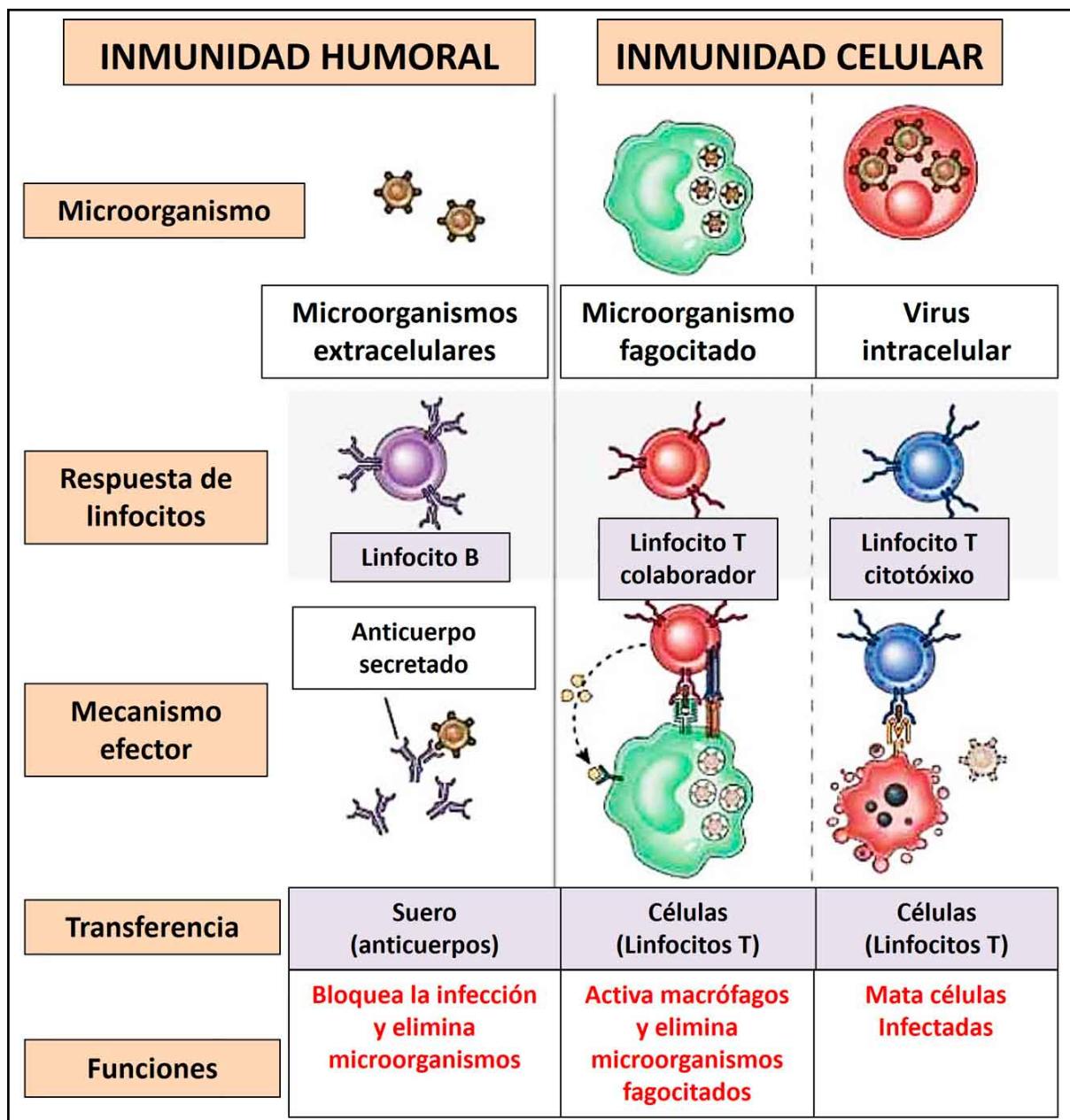


Fig. 1.5 Inmunidad adquirida humoral y celular: células y anticuerpos (Abbas y col.).

Los principales elementos del SIA son los LB y los LT que se activan frente a los antígenos. Tanto la respuesta inmune adquirida humoral como celular poseen características fundamentales resumidas en el cuadro 1.2 (Abbas A).

Cuadro 1.2 Características del sistema inmune adquirido (SIA).

Especificidad: reconoce diferentes tipos de antígeno.
Diversidad: responde a una amplia variedad de antígenos.
Memoria: amplifica la respuesta a repetidas exposiciones al mismo antígeno
Especialización: respuesta para la defensa contra diferentes microorganismos
No reactivo a lo propio: previene la injuria al huésped.

1.7. Respuesta inmune celular

- Captación del antígeno.
- Presentación del antígeno.
- Respuesta (fig. 1.6).

- Células que participan de la respuesta inmune celular:
 - Célula presentadora de antígeno (CPA) (célula dendrítica o macrófago): el antígeno ingresado es captado por la CPA.
 - LT no activados (naive) recirculan a través de los ganglios linfáticos.
 - LT activados: se encuentran con el antígeno y lo reconocen a través de su receptor (TCR).
1. Activación de LT naive: expansión clonal y diferenciación en LT efector.
 2. Activación del LT efector: activación de macrófagos.
 3. Activación del LT efector: activa a los LB que secretan anticuerpos.
- LT-CD4+ con receptor TCR: secretan citoquinas, activan a los macrófagos para eliminar los microorganismos fagocitados e inducen la diferenciación a LB, secretores de anticuerpos que se unen a los antígenos.
 - LT-CD8+ con receptor BCR: eliminan células infectadas y neoplásicas que expresan HLA tipo I.

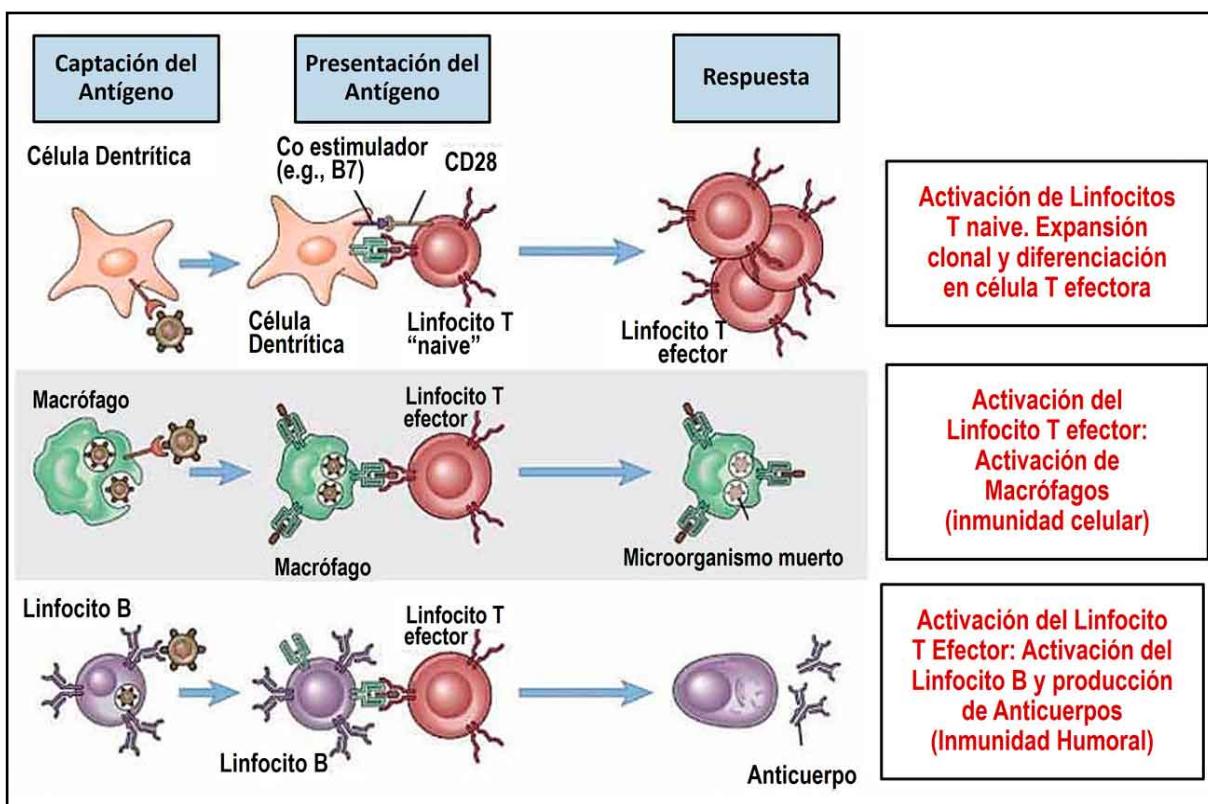


Fig. 1.6 Respuesta inmune celular (Abbas y col.).

- LT-TH1 se diferencian en presencia de IL12 e INFγ y secretan INFγ, TNF e IL2. El INFγ activa al macrófago, aumenta la secreción de IL12 e IgG que opsoniza a los microorganismos y hace más eficiente la fagocitosis.
 - Activación de CPA/macrófago (muerte microbiana).
 - Unión al complemento y anticuerpos opsonizantes.

c. Activación de neutrófilos (muerte microbiana) (fig. 1.7).

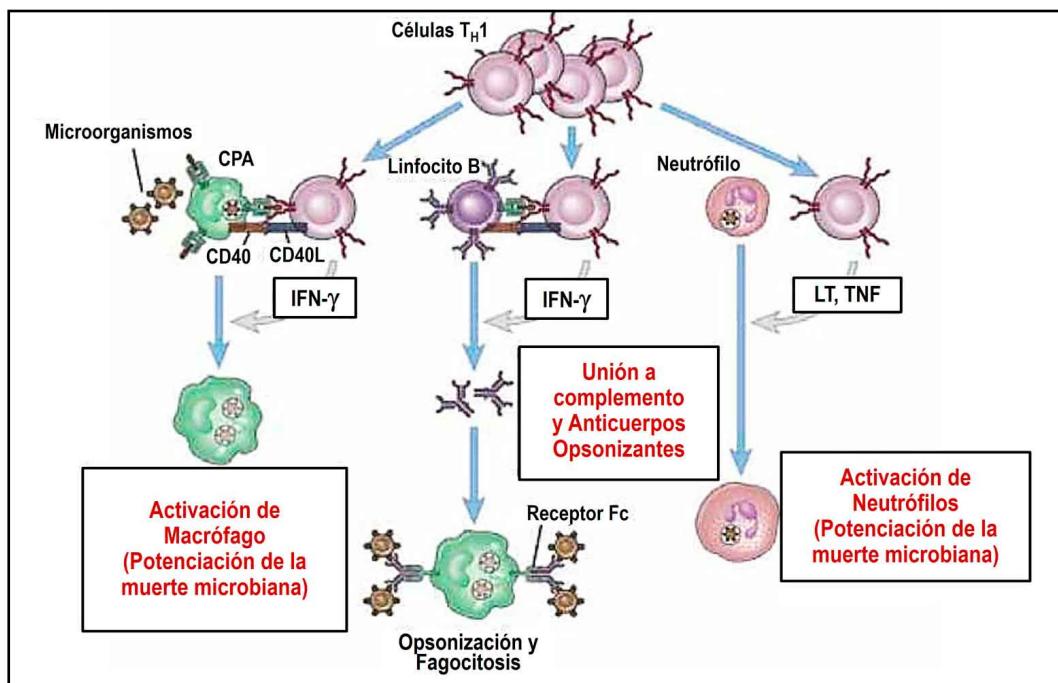


Fig. 1.7 Respuesta inmune celular mediada por LTH1 (Abbas y col.).

- **LTH2:** los linfocitos TH2 secretan IL4 e IL13 que inducen al LB a secretar **anticuerpos** de tipo IgG - IgE que media la inmunidad antihelmintos y las reacciones alérgicas. Los linfocitos TH2 también secretan IL5 que estimula la llegada de eosinófilos.
 - Activación de LB (IL-4): secreción de anticuerpos IgG - IgE (alergia).
 - Supresión del macrófago activado.
 - Activación del eosinófilo (IL-5) (helmintos) (fig. 1.8).

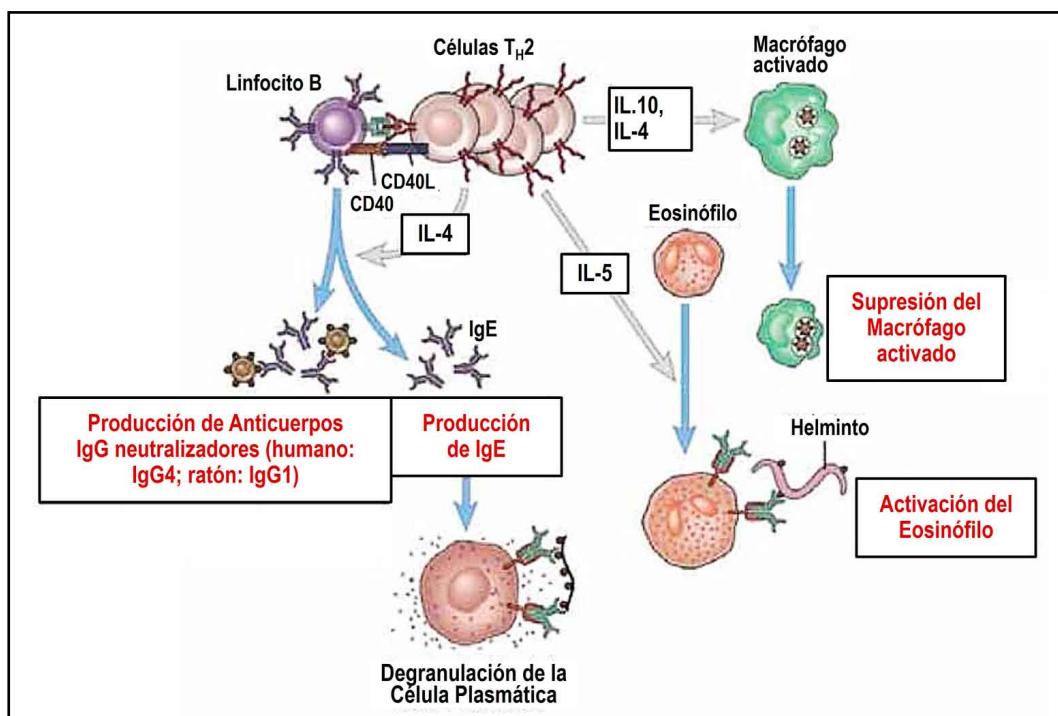


Fig. 1.8 Respuesta inmune celular mediada por linfocitos TH2 (Abbas y col.).

Otra subpoblación de linfocitos descritos son los linfocitos **TH17** que corresponden a una subpoblación de LT generada por el estímulo de la **IL23** que induce su diferenciación caracterizada por la secreción de **IL17**, la que gatilla efectos proinflamatorios tisulares y reclutamiento de neutrófilos cuyo rol fisiológico sería la defensa contra algunos microorganismos como *Klebsiella pneumoniae* y *Borrelia burgdorferi* (Korendowych y col., 2005). Debido al importante rol proinflamatorio de la **IL17** se ha postulado que los linfocitos **TH17** tendrían un rol en la autoinmunidad. Se han hallado niveles altos de **IL17** en pacientes con esclerosis múltiple, artritis reumatoidea y psoriasis, entre otras enfermedades autoinmunes (Masson-Bessiere y col., 2001).

1.8. Respuesta inmunidad humoral

Es mediada por **anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig)** que son secretados por los **LB**. La inmunidad humoral constituye el principal mecanismo de defensa frente a infecciones bacterianas. Las Ig son polipeptídos compuestos por dos cadenas livianas y dos cadenas pesadas. Poseen una región constante (**Fc**) que determina su clase (G, A, M, D y E) y funciones biológicas y una región variable (**Fab**) de unión al antígeno (van Venrooij y Pruijn, 2000) (fig. 1.9).

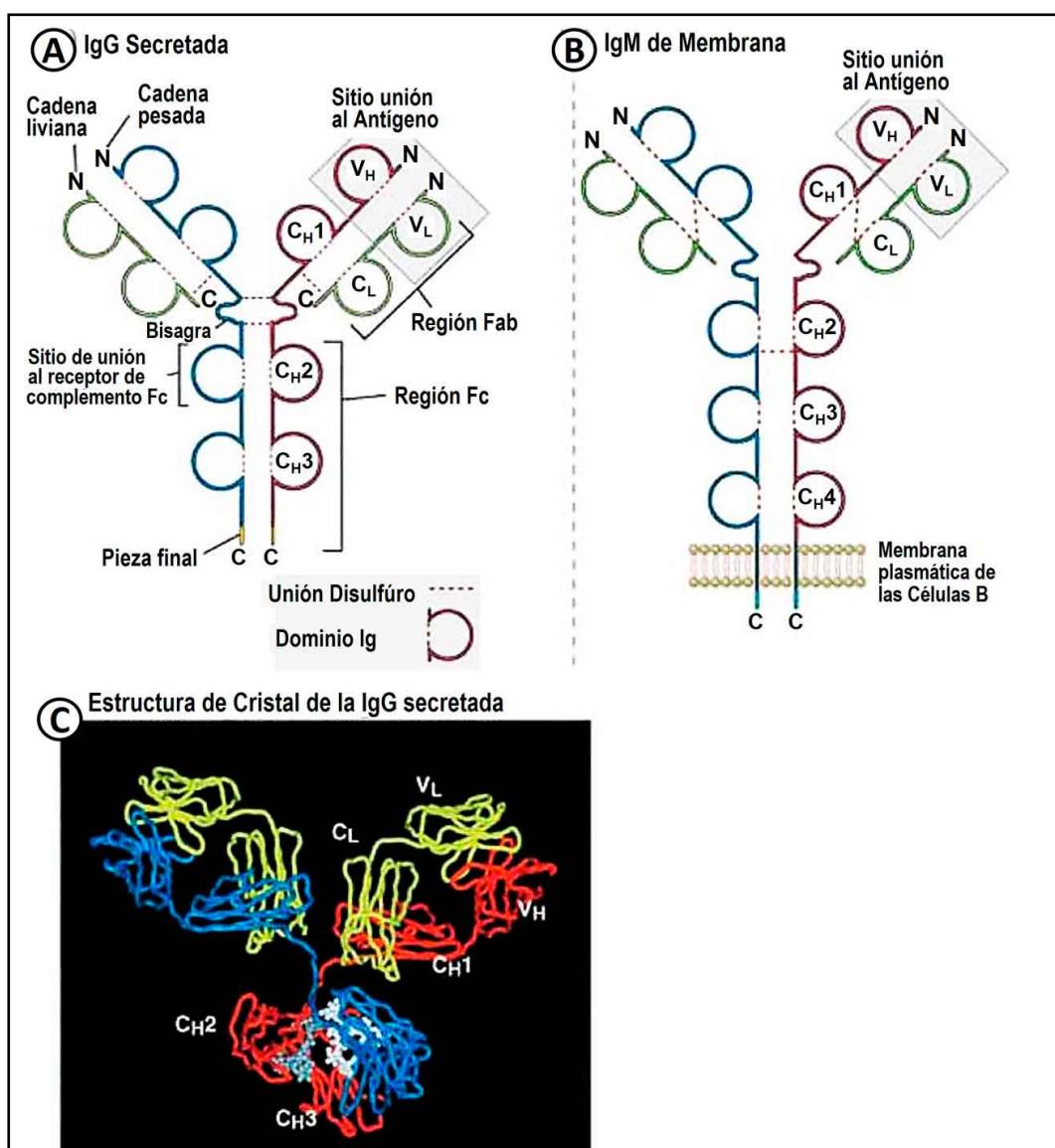


Fig. 1.9 Estructura de las inmunoglobulinas (Abbas y col.).

Las Ig neutralizan los microorganismos mediante su región variable, gatillándose mecanismos efectores para su eliminación (**fig. 1.10**).

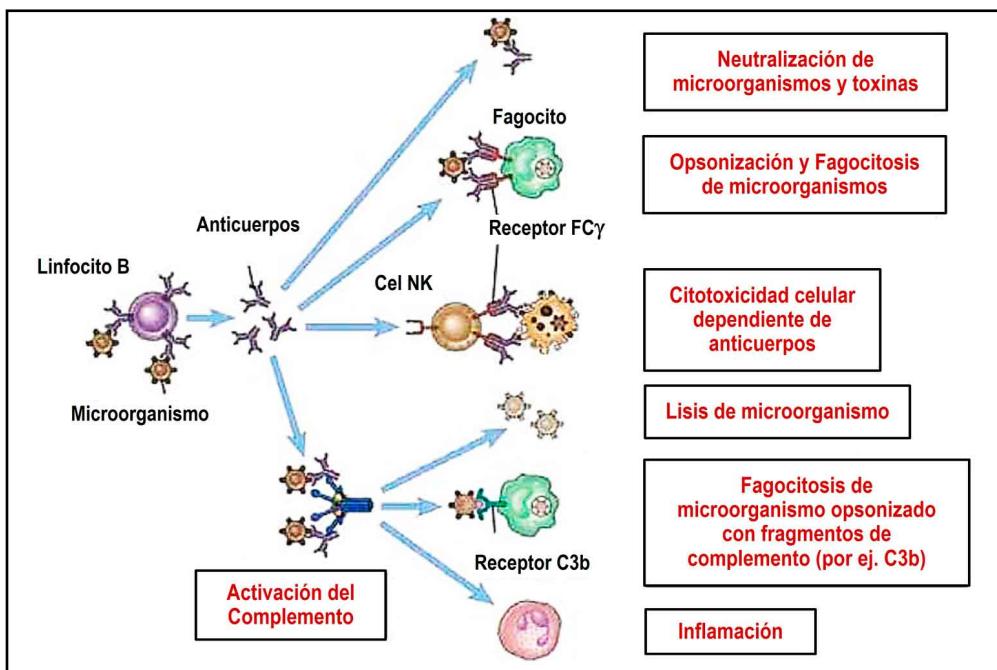


Fig. 1.10 Reconocimiento y presentación del antígeno por el LB (Abbas y col.).

Los LB residen y circulan en los linfonódulos y el bazo, al encontrar su antígeno, al que es específico, se une a través de su receptor (**BCR**) IgM+ e IgD+. Luego se activan y secretan anticuerpos (IgM, IgG, IgE o IgA). La presencia de moléculas co-estimuladoras como el ligando **CD40**, así como la secreción de citoquinas inducen un cambio de isotipo en el LB. Este cambio de clase o isotipo depende del tipo de citoquina secretada por el linfocito. Los LT colaborador tipo 2: (**TH2**) secretan **IL4** que induce la secreción de IgE por parte del LB y los linfocitos **TH1** secretan **INF γ** e **IL12** que inducen secreción de IgG (**fig. 1.11**).

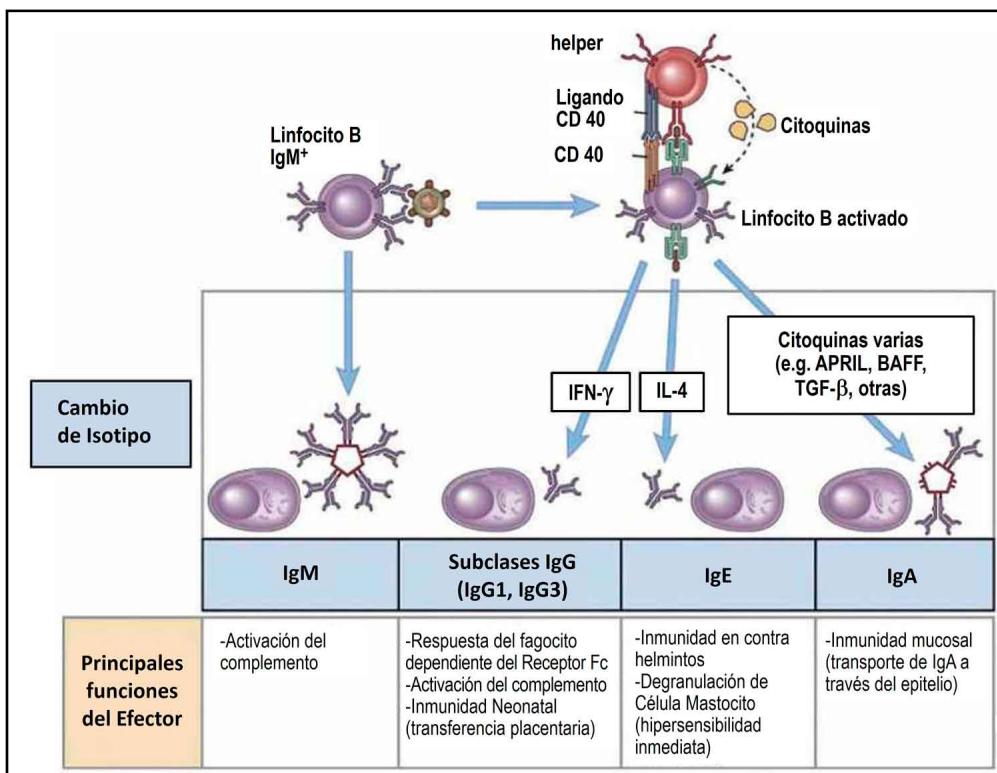


Fig. 1.11 Respuesta inmune humoral (Abbas y col.).

1.9. Autoinmunidad: enfermedades autoinmunes

Las cuestiones fundamentales sobre la autoinmunidad son cómo la tolerancia frente a lo propio fracasa y cómo se activan los linfocitos autorreactivos. Las respuestas son necesarias para entender la etiopatogenia de las **enfermedades autoinmunes (EAI)** que constituyen un desafío importante para la inmunología (fig. 1.12, cuadro 1.3).

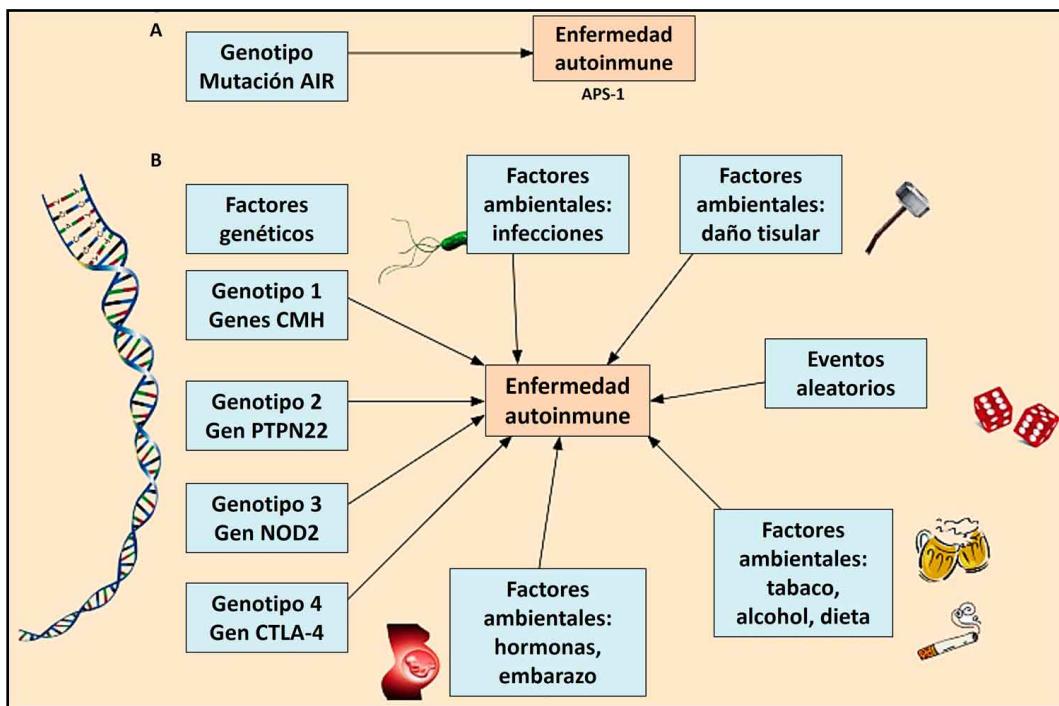


Fig. 1.12 Enfermedad autoinmune (ScienceDirect).

Cuadro 1.3: EAI	Alelo HLA asociado
Artritis reumatoide	DRB1*0101, DRB1*0404, DRB1*0104
Artritis idiopática juvenil	DRB1*0801, DRB1*11
Dermatomiositis	DQA1*0501
Enfermedad celíaca	DQB1*0201, DQB1*0302
Enfermedad de Adison	DRB1*0404
Enfermedad de Graves	DRB1*0301
Esclerodermia	DRB1*11
Esclerosis múltiple	DRB1*4, DRB1*1501
Hepatitis autoinmune	DRB1*0301, DRB1*0401
Hipotiroidismo autoinmune	DRB1*0301
Diabetes mellitus insulino dependiente	DRB1*0302, DRB1*0201
Miastenia gravis	DRB1*0301
Pénfigo vulgar	DRB1*0402
Síndrome de Goodpasture	DRB1*15
Síndrome de Sjögren	DRB1*0301, DRB1*0201

Los factores que contribuyen al desarrollo de la **autoinmunidad** son la *predisposición génica y los desencadenantes ambientales* (infecciones y lesión tisular). Los genes predisponentes pueden romper los mecanismos de tolerancia frente a lo propio y la *infección o la necrosis tisular* que pueden alterar la forma

en que los antígenos propios se muestran al sistema inmune, lo que lleva al *fracaso de la tolerancia* frente a lo propio y a la *activación de linfocitos autorreactivos* (fig. 1.13).

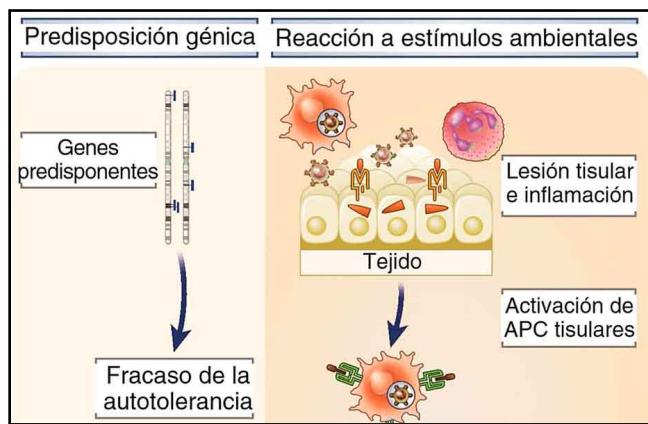


Fig. 1.13 Factores que regulan la autoinmunidad (Elsevier).

Mecanismos de la autoinmunidad

La **EAI órgano-específica** está mediada por LT y los genes pueden conferir una predisposición. Los desencadenantes ambientales promueven la llegada de linfocitos a los tejidos y la activación de LT **autorreactivos** que dan una lesión tisular.

La formación de inmunocomplejos circulantes compuestos de antígenos propios y anticuerpos específicos suele producir **EAI sistémicas**: ej.: LES.

Por el contrario, los autoanticuerpos o las respuestas de **LT contra antígenos propios** con una distribución tisular restringida llevan a **EAI órgano-específicas**: ej.: *miastenia gravis*, la *diabetes mellitus tipo 1* (DM1) y la *esclerosis múltiple* (EM). Existen varios mecanismos efectores responsables de la lesión tisular: *inmunocomplejos*, *autoanticuerpos circulantes* y *LT autorreactivos* (fig. 1.14).

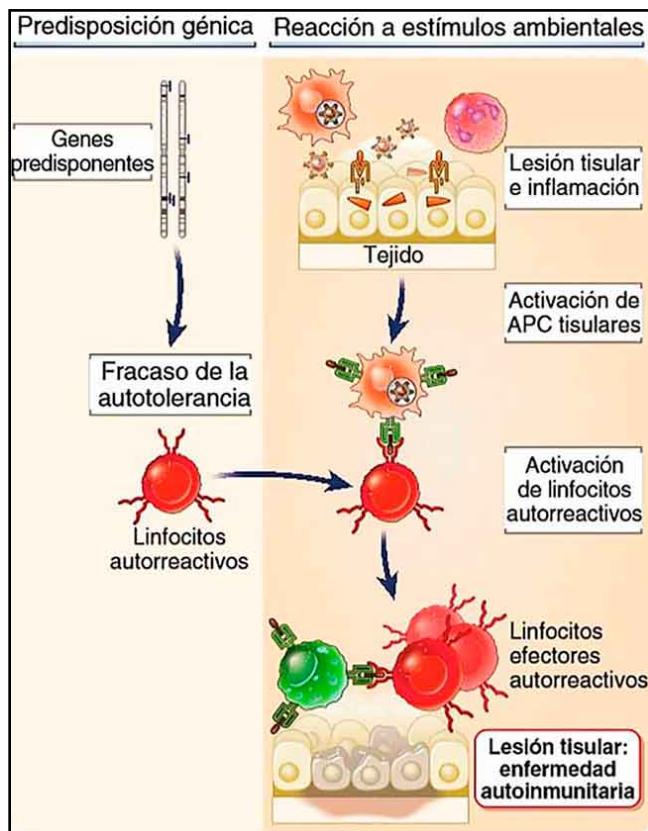


Fig. 1.14 Factores que regulan la autoinmunidad (Elsevier).

Anomalías inmunitarias que conducen a la autoinmunidad

1. **Autotolerancia defectuosa.** La eliminación o regulación defectuosas de los LT o LB es la causa subyacente de todas las EAI. Hay un potencial de autoinmunidad porque algunas de las especificidades que se generan en los clones de linfocitos en desarrollo pueden serlo frente a *antígenos propios*. La tolerancia frente a los antígenos propios se mantiene por procesos de selección que impiden la maduración de algunos linfocitos y por mecanismos que inactivan a los *linfocitos autorreactivos maduros*. Puede perderse la autotolerancia si los linfocitos autorreactivos no inactivan y si las células presentadoras de antígenos (CPA) se activan. Los siguientes mecanismos pueden contribuir al *fallo de la autotolerancia*:
 - a. **Defectos en la eliminación (selección negativa) de los LT o LB o en la edición del receptor de los LB durante su maduración en los órganos linfáticos generadores.**
 - b. **Funciones defectuosos de los LT reguladores.**
 - c. **Apoptosis defectuosa de los linfocitos autorreactivos maduros.**
 - d. **Función inadecuada de los receptores inhibidores.**
2. **Presentación anómala de antígenos propios.** Las anomalías se deben a una mayor expresión y persistencia de antígenos propios que normalmente se eliminan o en cambios estructurales de estos antígenos debidos a modificaciones enzimáticas, estrés o lesión tisular. Si estos cambios llevan a epítopos antigenicos que no se muestran normalmente, el sistema inmune puede no tolerar estos *neoantígenos*, lo que permite el desarrollo de respuestas contra lo propio.
3. **Las infecciones o la lesión tisular** pueden desencadenar reacciones inmunitarias innatas locales con inflamación. Se activan CPA que superan a los mecanismos reguladores y se produce una activación excesiva de LT. Las anomalías de los *LT cooperadores* pueden llevar a la producción de *autoanticuerpos* porque son necesarios para la producción de anticuerpos de afinidad alta frente a antígenos proteicos.

Genética y autoinmunidad

Cada individuo posee una base genética que le confiere susceptibilidad o protección ante ciertas enfermedades, pero esta condición no es suficiente por sí sola, para el inicio y desarrollo de la enfermedad (van Driel y col., 2002). Estudios en gemelos homocigotos han permitido establecer que si bien existe un componente heredable en el desarrollo de estas enfermedades, éste no es el único involucrado.

- **Susceptibilidad genética y Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH)**

Los genes más frecuentemente involucrados en las EAI son aquéllos que tienen relación con el MHC, que en el caso de los humanos se engloba bajo el concepto de antígenos leucocitarios humanos o HLA que alberga a genes involucrados en los procesos de procesamiento, presentación y reconocimiento antigenico. Además destacan genes del sistema complemento (**C2, C4 y factor B**) y de interleuquinas (IL) como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la linfotoxina 3 (LT3), que a su vez también han sido señalados como partícipes en el desarrollo de autoinmunidad.

- **Genes HLA α**

Ciertos polimorfismos de estos genes codifican para proteínas que influyen negativamente en la mantenición de la tolerancia o bien facilitan el desarrollo de autoinmunidad (Vyse y Todd, 1996). Conocido es el ejemplo del HLA-B27 y su asociación con el desarrollo de la espondiloartritis anquilosante (EAA) en la que se puede detectar el *péptido artritogénico*. Esto plantea un mimetismo molecular entre un péptido bacteriano o viral con un péptido constitutivo del organismo de modo que la unión al anclaje del **HLA-B27** sería interpretada por los linfocitos T citotóxicos (LTC) como una primera señal e iniciaría el camino hacia la autoinmunidad (Deighton y Criswell, 2006). En el **cuadro 1.2** se presentan ejemplos de EAI y alelos HLA asociados (Thorsby, 2011) (**cuadro 1.3**).

Sistema inmune en la autoinmunidad

- a. **Célula Dendrítica (CD):** es una célula presentadora de antígeno (CPA) profesional y una de las responsables de la activación de LT autoreactivos, ya que es la encargada de realizar la presentación de antígenos en los órganos linfoideos secundarios donde se encuentran los LT. Es frecuente observar en la tiroiditis o la AR una acumulación local de células inflamatorias y CD cuya disposición espacial semeja a la observada en un ganglio linfático. Si la CD está madura y expresa en su superficie marcadores de activación celular, la presentación de antígenos ubicuos a un LT puede darse en un ambiente proinflamatorio y de este modo contribuir al quiebre de la tolerancia periférica (Corthay, 2009). El factor activante de LB (BAFF) estimula la sobrevivencia de los LB al inhibir la muerte celular programada por lo que ha sido señalada como la molécula responsable del rescate de LB autoreactivos anárgicos. Una excesiva producción de BAFF se ha relacionado con el desarrollo de EAI en modelos murinos del tipo LES (Daridon, 2008).
- b. **Receptores tipo Toll (TLR):** estos receptores de la respuesta inmune innata se caracterizan por reconocer patrones moleculares asociados a patógenos.
- c. **Células Reguladoras T:** son LT encargados de regular y/o suprimir la actividad de otros LT cuya acción puede resultar dañina para el organismo.
- d. **Citoquinas:** son mediadoras y efectoras de la respuesta inmune, cuyas funciones pleiotrópicas pueden influir en el desarrollo y perpetuación de cuadros inflamatorios: IL-1, IL-6 y TNF- α (Cavallo y col., 1994).

Respuesta Th 17

Las **células Th 17** corresponden a una población de LT **colaboradores** descritas definidas como tal por su producción de **IL-17**. Su mecanismo de generación en humanos se ha demostrado que la **IL-1 β , 6, 23** y el factor de crecimiento transformante beta (**TGF- β**) influirían en la diferenciación de esta población a partir de células naïve (Bi y col., 2007; Kikly y col., 2006).

Modelos de autoinmunidad:

- **Antígeno críptico (secuestrado)**

Debido a una infección, isquemia o traumatismo, el daño tisular de los órganos blancos puede exponer al SI a antígenos que se encontraban de una *forma críptica o secuestrada* (esperma y proteínas intraoculares), lo que genera un reconocimiento antigénico y una respuesta inmune contra ellos ya que estos antígenos habían sido ignorados por el SI pero no se ha desarrollado tolerancia hacia ellos. Esto explica el desarrollo de enfermedades como la *oftalmopatía simpática refleja* del ojo sano tras un traumatismo del ojo contralateral o el desarrollo de una *orquitis linfocitaria* tras la realización de una vasectomía.

- **Propagación del epítope**

El ataque autoinmune genera daño tisular donde hay formación y liberación de nuevos antígenos que serán reconocidos por otros LT autoreactivos exacerbando el daño y propagando la enfermedad. Este concepto se conoce como propagación del epítope y permite explicar la cronicidad de las EAI. Al mismo tiempo permite explicar cómo una enfermedad órgano específica como las tiroiditis autoinmunes pueden ser el factor inicial de una enfermedad sistémica como LES, cómo el desarrollo de anticuerpos que un paciente posee al inicio de una enfermedad va cambiando y ampliándose en el tiempo y cómo un blanco antigénico inicial puede ampliarse a otros (Matzinger, 1994).

Por lo expuesto, se debe considerar la complejidad de los mecanismos de tolerancia, la importancia de la susceptibilidad genética y la participación de actores externos, por lo que es casi imposible definir un modelo único de autoinmunidad. En las EAI ocurren 3 pasos: evento iniciador (infección, injuria u otro), un terreno genéticamente susceptible y un sistema inmune desregulado.

Referencias

- Abbas AK et al. Congenital and acquired immunodeficiencies. En: Cellular and Molecular Immunology New York: W.B. Saunders Company; 1997, pg.439-462.
- Abbas AK, Litchman A. General Properties of Immune Responses. Cellular and Molecular Immunology: 3-16 y 298-317. USA Elsevier Science.
- Akira S et al. Pathogen Recognition and Innate Immunity. Cell 124:783-801, 2006.
- Berzofsky JA, Berkowe JJ. Immunogenicity and Antigen Structure. En: Paul WE editor. Fundamental Immunology. 5 ed. Lippincott Willimans & Wlinkins. Philadelphia pg 631-684, 2003.
- Bi Y et al. Th17 cell induction and immune regulatory effects. J Cell Physiol 211:273-278, 2007.
- Cavallo MG y col. Cytokines and autoimmunity. Clin Exp Immunol 96:1-7, 1994.
- Corthay A. How do regulatory T cells work? Scand J Immunol 70:326-336, 2009.
- Daridon C et al. BAFF, ABRIL, TWE-PRIL: ¿quién es quién? Autoimmun Rev 7 (4): 267-271, 2008.
- Deighton C, Criswell LA. Recent advances in the genetics of rheumatoid arthritis. Cur. Rheumatol Rep (8) 5:394-400, 2006.
- Erslev A et al. Structure and Function fo Hemopoietic Organs. En: William JW, Beutler E, Erslev A, Lichtman MA. Hematology. McGraw-Hill pg 37-54, 1990.
- Imler JL, Ferrandon D. Innate immunity crowned 2011 Nobel Prize winner Med Sci (Paris), 27:1019-1024, 2011.
- Kikly K et al. El eje IL-23/Th(17): dianas terapéuticas para la inflamación autoinmune. Curr Opin Immunol 18(6):670-675, 2006.
- Korendowych E et al. Las asociaciones clínicas y genéticas de los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado en la artritis psoriásica. Reumatología 44(8): 1056-1060, 2005.
- Kunkel EJ, Butcher EC. Chemokines and tissue-specific migration of lymphocytes. Inmunidad 16(1):1-4, 2002.
- Lichtman MA. The Ultrastructure of the Hemopoietic Environmental of the Marrow: A Review. Exp Hematol 9:391-410, 1981.
- Masson-Bessiere C et al. The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antiflaggrin auto-antibodies are delimitated forms of the α -Chains of Fibrin. J Journal Immunol 166: 4177-4184, 2001.
- Matzinger P. Tolerance, damage, and the extenden familiy. Annual Review of Inmunology 12:991-1045, 1994.
- Thorsby E. Sobre el futuro de HLA. Antígenos tisulares 78(4):229-240, 2011.
- van Driel IR et al. Inmunopatogénesis, pérdida de tolerancia de las células T y genética de la gastritis autoinmune. Autoimmun Rev 1(5):290-297, 2002.
- van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Citrullination: a small change for a protein with great consequences for rheumatoid arthritis. Arthritis Res 2:249-51, 2000.
- Vyse TJ, Todd JA. Genetic analysis of autoimmune disease. Cell 85, 311–318, 1996.
- Zipfel PF. Complement and immune defense: from innate immunity to human diseases. Immunol Lett 126:1-7, 2009.

CAPÍTULO 2

EMBRIOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNE

El **sistema linfático**: está integrado por **órganos primarios** (médula ósea y timo), **órganos secundarios** (ganglios linfáticos y bazo), **tejidos linfáticos asociados a mucosas y piel** (difusos y nodulares: amígdalas, placas de Peyer), así como **sangre**, **linfa** (ultrafiltrado del plasma sanguíneo) y **conductos linfáticos**.

2.1. Sacos linfáticos

Los primeros esbozos aparecen como sacos linfáticos. Su origen no está aún bien definido. Algunos sostienen que provienen del endotelio venoso y otros que se desarrollan en el mesodermo, a partir de los islotes macizos que luego se canalizan. Los **sacos linfáticos primarios** se forman entre el final de la quinta semana y la octava semana de desarrollo (fig. 2.1).

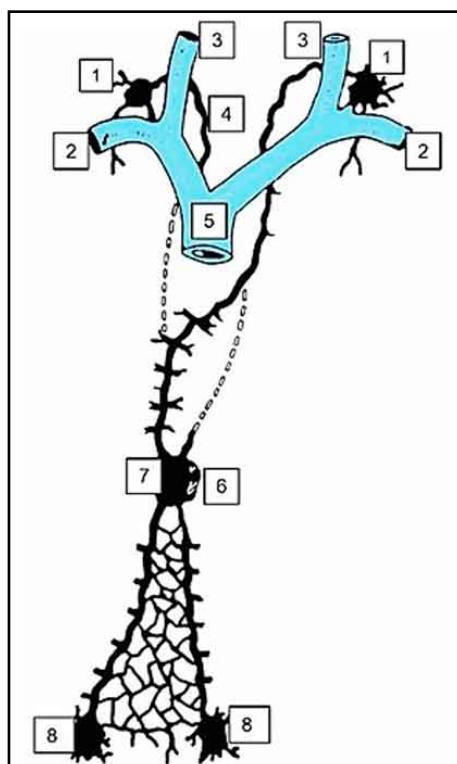


Fig 2.1 Sacos linfáticos primarios. (Gómez Dumm CLA. Embriología Humana, cap. 20, Cónsole GM). 1. Sacos linfáticos jugulares. 2. Venas subclavias. 3. Venas yugulares internas. 4. Conducto linfático derecho. 5. Vena cava superior. 6. Saco linfático retroperitoneal. 7. Cisterna de Pecquet. 8. Sacos linfáticos ilíacos.

- Dos sacos yugulares:** aparecen en el ángulo entre las venas cardinales anteriores (unión de las futuras venas subclavia y yugular interna).
- Un saco retroperitoneal:** se desarrolla en la raíz del mesenterio, a la altura de las glándulas suprarrenales, sobre la pared abdominal posterior.
- Una cisterna magna de Pecquet:** se origina en el dorso del *saco retroperitoneal*.
- Dos sacos ilíacos o posteriores:** se forman cerca de las venas cardinales posteriores (correspondientes al origen de las venas ilíacas).

2.2. Vasos linfáticos

Los **vasos linfáticos** se interconectan con los **sacos linfáticos**. Entre los sacos yugulares y la cisterna de Pecquet se forman los dos vasos llamados **conductos torácicos primitivos**, los que se comunican entre sí mediante un anastomosis oblicua. El **conducto torácico definitivo** (lado izquierdo) se forma a partir de la porción céfala del **conducto torácico izquierdo**, porción anastomótica y porción caudal del conducto torácico derecho. El **conducto linfático derecho** se origina a partir de la porción céfala del conducto torácico derecho.

Desde los **sacos linfáticos primarios** crecen los **vasos linfáticos** que van a drenar las distintas partes del cuerpo (**fig. 2.2**). A partir de los sacos yugulares se desarrollan vasos hacia la cabeza, el cuello y los miembros superiores. Desde la cisterna de Pecquet y el saco retroperitoneal parten vasos hacia el intestino. Luego, de los sacos ilíacos se desarrollan vasos linfáticos para la parte inferior del tronco y los miembros inferiores.

Los vasos linfáticos menores conducen la linfa desde los tejidos al **conducto torácico** o al **conducto linfático derecho**, y éstos la vuelcan en las venas braquiocefálicas.

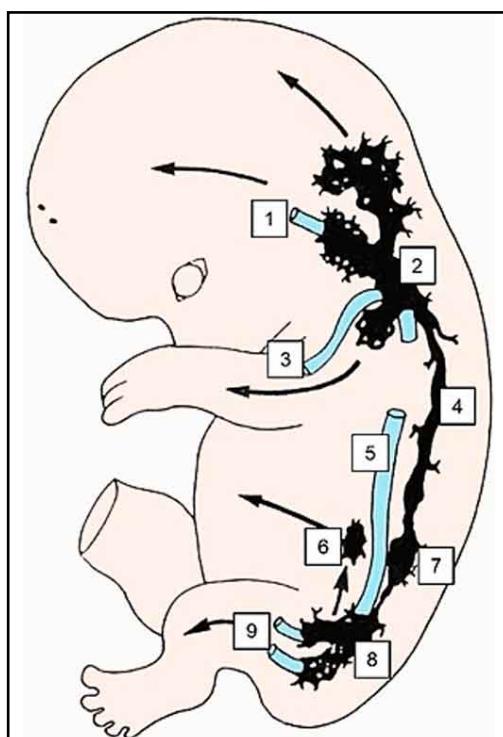


Fig. 2.2 Sistema linfático primitivo. (Gómez Dumm CLA. Embriología Humana, cap. 20, Cónsole GM). 1. Vena yugular interna. 2. Saco linfático yugular. 3. Vena subclavia. 4. Conducto torácico. 5. Vena cava inferior. 6. Cisterna retroperitoneal. 7. Cisterna de Pecquet. 8. Saco linfático ilíaco. 9. Venas ilíacas.

2.3. Válvulas linfáticas

Con respecto a las **válvulas linfáticas**, aparecen al final del segundo mes a nivel de los sacos linfáticos yugulares y en la parte superior del conducto torácico. Durante el quinto mes de la vida fetal se habría formado un **sistema valvular completo** en los linfáticos superficiales y profundos, aunque no estarían del todo desarrollados.

2.4. Ganglios linfáticos

Aparecen durante el tercer mes de la vida intrauterina. Se forman a lo largo de los vasos linfáticos, en plexos que son el resultado de la división de los senos linfáticos primitivos (**fig. 2.3**). De esta manera, las células mesodérmicas situadas alrededor de los sacos y vasos, invaden sus paredes y desarrollan una **malla reticular** de tejido linfático y **senos** por donde circula la linfa. Se ha estructurado un **seno subcapsular o marginal**, en conexión con los **vasos linfáticos aferentes y eferentes**.

El mesénquima forma la **cápsula** que emite **trabéculas** conectivas hacia el interior y se establece la circulación sanguínea del ganglio.

Los linfocitos iniciales provienen de la **médula ósea (linfocitos B)** y del **timo (linfocitos T)**, pero luego maduran en los ganglios linfáticos, ya que la función hematopoyética ganglionar comienza en el feto en el cuarto mes de vida fetal.

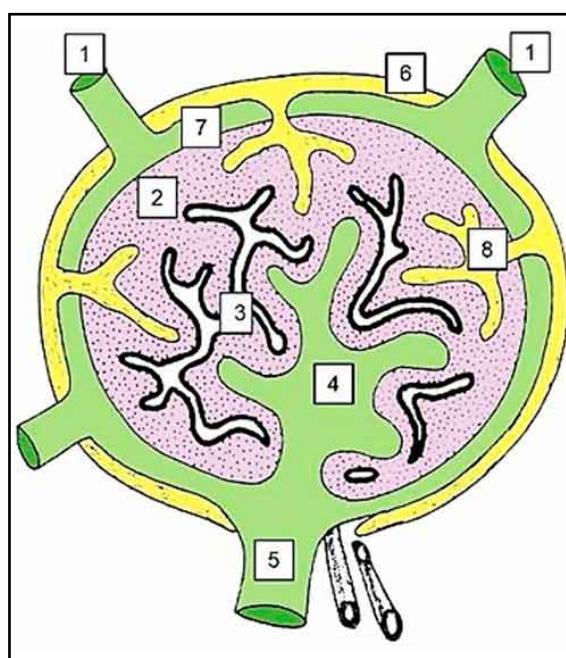


Fig. 2.3 Ganglio linfático en desarrollo. (Gómez Dumm CLA. Embriología Humana, cap. 20, Cónsole GM). 1. Vasos linfáticos aferentes. 2. Tejido linfático. 3. Vasos sanguíneos. 4. Sacos linfáticos medulares. 5. Vasos linfáticos eferentes. 6. Cápsula. 7. Seno subcapsular o marginal. 8. Trabéculas.

El desarrollo completo de los ganglios linfáticos se alcanza luego de cierto tiempo, a partir del nacimiento, cuando se diferencian los diferentes **compartimientos**:

- Folicular o cortical externo:** folículos primarios y secundarios con predominio de centroblastos, centrocitos, linfocitos B y células foliculares reticulares.
- Paracortical:** con predominio de linfocitos T, células interdigitadas y vénulas postcapilares
- Medular:** cordones medulares con linfocitos B, células plasmáticas y macrófagos.
- Sinusoidal:** senos subcapsular, senos corticales y medulares, con linfocitos pequeños, macrófagos sinusoidales y células endoteliales.

2.5. Amígdalas

a. Amígdalas palatinas

En la sexta semana del desarrollo, aparecen los esbozos de las **amígdalas palatinas** (fig. 1.4 A-B). El *endodermo* del segundo par de bolsas faríngeas origina el *epitelio* de las mismas, el *mesodermo* de los arcos branquiales segundo y tercero aportan *mesénquima, cápsula y vasos sanguíneos*. A las 20 semanas, nidan los linfocitos provenientes de la médula ósea y del timo, formándose los **nódulos linfoides** y el **tejido linfático difuso**. El *endodermo* prolifera hacia el mesénquima y se forman las **criptas amigdalinas**.

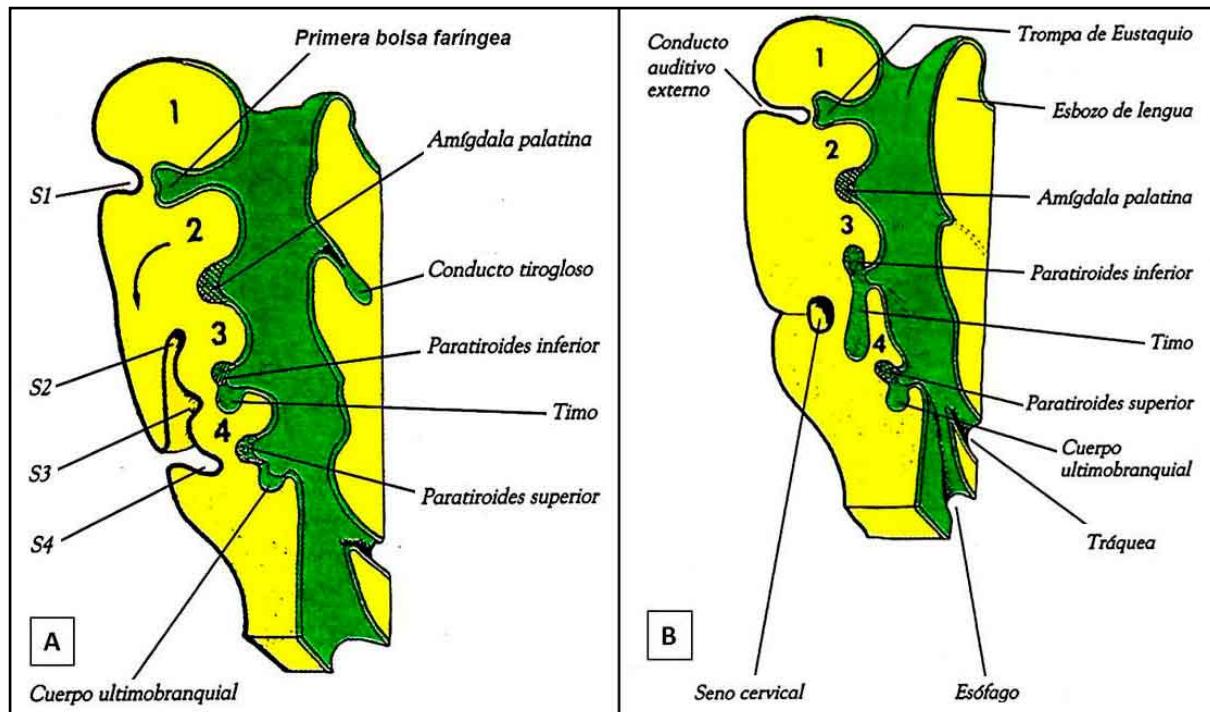


Fig. 2.4 A-B Amígdalas palatinas. (Gómez Dumm CLA. Embriología Humana, cap. 20, Cónsole GM).

b. Amígdala faríngea (adenoides)

Se forma a partir del *mesodermo del techo de la nasofaringe*. En la *malla reticular* se alojan linfocitos provenientes de la médula ósea y el timo. Se origina **tejido linfoide difuso** y algunos **nódulos linfoides**.

c. Amígdala lingual

Se origina a partir del *mesodermo de la raíz de la lengua* y se desarrolla de modo similar a la amígdala faríngea.

d. Amígdala tubárica

Se desarrolla a partir del *mesodermo vecino al primer par de bolsas faríngeas*, en la desembocadura faríngea de la trompa de Eustaquio.

2.6. Nódulos linfáticos y tejido linfático difuso

La piel y las mucosas digestiva, respiratoria, genital y urinaria, originan un **tejido linfático difuso y nodular** (parte central B dependiente y periferia T dependiente) que permiten la defensa frente a las numerosas noxas externas.

2.7. Bazo

Este órgano aparece en la quinta semana de desarrollo intrauterino, como un engrosamiento en la cara izquierda del mesogastrio dorsal (fig. 2.5). Un grupo de células mesodérmicas que se desarrollan alrededor de los vasos sanguíneos, forman la **cápsula**, las **trabéculas** y la **malla reticular** donde se sostienen la **pulpa roja** y la **pulpa blanca**, que corresponden al parénquima del bazo.

El bazo origina hematíes, plaquetas y mielocitos entre los meses tercero y sexto de la vida fetal. La linfopoyesis persiste luego del nacimiento. El tejido linfático aparece por **nidación de linfocitos B** provenientes de la **médula ósea** y **linfocitos T del timo**. A los seis meses la **pulpa blanca** esplénica presenta aspecto *nodular*, con *vaina periarteriolar de linfocitos T* y *nódulos de linfocitos B*.

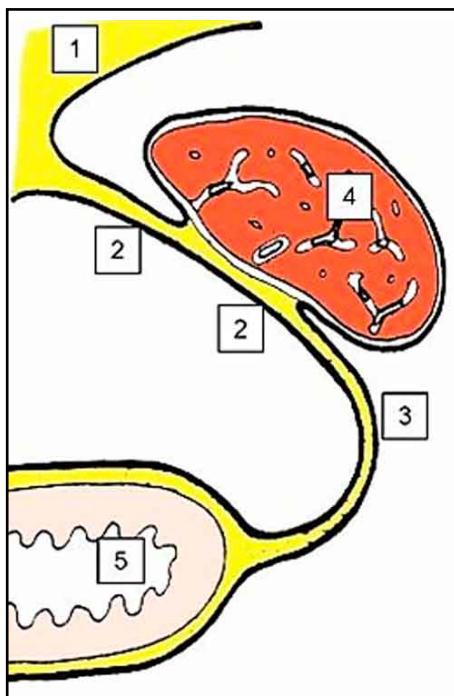


Fig. 2.5 Bazo. (Gómez Dumm CLA. Embriología Humana, cap. 20, Cónsole GM). 1. Pared dorsal. 2. Mesogastrio dorsal. 3. Ligamento gastroesplénico. 4. Bazo. 5. Estómago.

2.8. Timo

Se origina en el *endodermo del ala ventral del tercer par de bolsas faríngeas* durante la sexta semana del desarrollo. Cada esbozo tímico se alarga y se adelgaza en su porción proximal. Al final de la séptima semana los esbozos tímicos han emigrado caudalmente para fusionarse en la línea media, arrastrando en su movimiento a las paratiroides inferiores. Las colas de los esbozos tímicos se desintegran.

Queda así constituido un **órgano bilobulado**, que se localiza en el *mediastino anterosuperior*. El *endodermo tímico* origina el **citorretículo**, mientras que el *tejido conectivo derivado de la cresta neural* aporta la **cápsula tímica** y las **trabéculas**, por lo que la ausencia de la cresta neural determina fallas en el desarrollo tímico.

A las 9 semanas de gestación, el citorretículo aloja *linfocitos provenientes de la médula ósea (protimocitos)*. Bajo la influencia de las células retículoepiteliales (CRE) del citorretículo, los protimocitos proliferan y se redistribuyen formando las *zonas cortical y medular*.

A las 15 semanas, algunas *células CRE medulares* forman pequeños *corpúsculos de Hassall* (fig. 2.6).

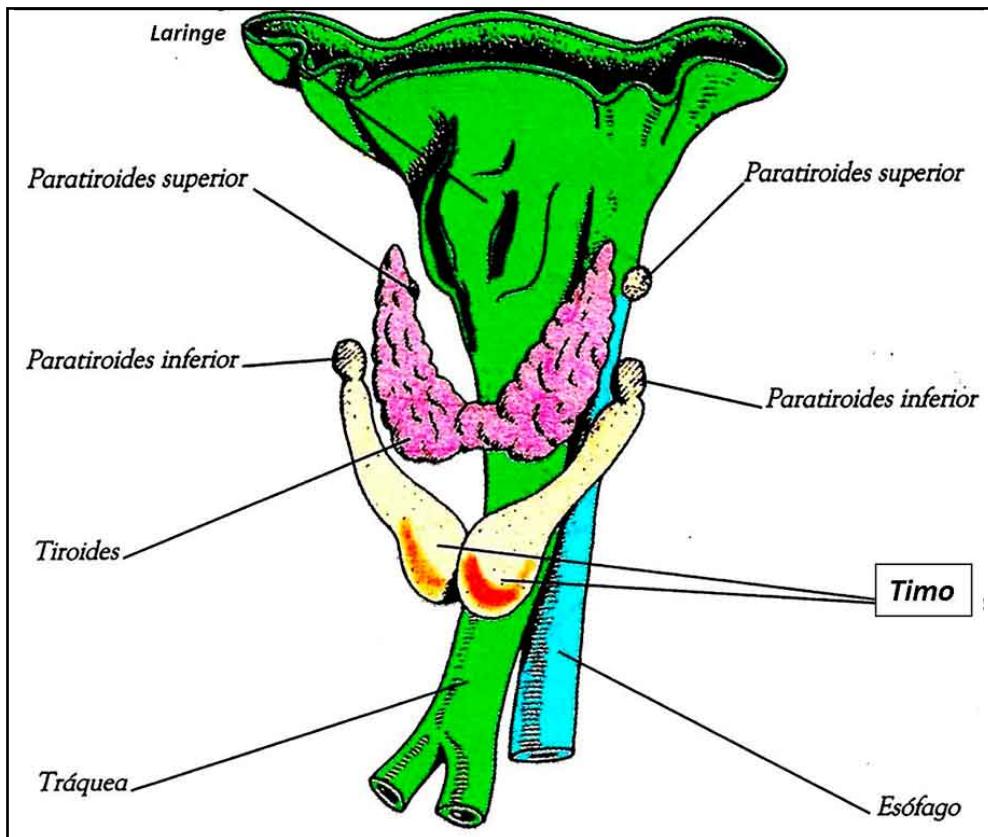


Fig. 2.6 Timo. (Gómez Dumm CLA. Embriología Humana, cap. 20, Cónsole GM).

Se han descrito dos modelos de desarrollo de las células epiteliales tímicas. El primero se refiere a que *células progenitoras endodérmicas* dan origen a una *célula progenitora tímica* que origina dos células progenitoras epiteliales: *cortical* y *medular*. El segundo modelo propone que la *célula progenitora endodérmica* origina directamente a los *progenitores epiteliales cortical y medular*.

2.9. Embriología molecular en el desarrollo de los vasos linfáticos

Se ha demostrado que un subconjunto de células endoteliales venosas se diferencian en *células endoteliales linfáticas* (LEC) que se organizan en sacos linfáticos. Los brotes de estos sacos dan lugar a un plexo primitivo de vasos linfáticos. También se ha informado que los progenitores de LEC, llamados *linfangioblastos*, contribuyen a la formación de vasos linfáticos. La red linfática primitiva se remodela en un patrón jerárquico de vasos colectores iniciales y valvulados. Un conjunto de genes regula el desarrollo linfático.

Los capilares linfáticos ayudan a mantener la homeostasis del líquido tisular al absorber el líquido extravasado y transportarlo de regreso a la circulación venosa a través de vasos linfáticos colectores más grandes. Además, los vasos linfáticos juegan un papel importante en la vigilancia inmune, sirviendo como el principal conducto de antígenos y células presentadoras de antígeno desde la periferia a los ganglios linfáticos, permitiendo así el inicio de la respuesta inmune.

- **Prox1** (gen homeobox 1) que codifica un factor de transcripción homeodominio, fue el primer gen demostrado como esencial para el desarrollo adecuado del sistema linfático. **Prox1** mantiene la identidad linfática también en el organismo adulto y, por lo tanto, es un marcador LEC universal. La sobreexpresión de **Prox1** es suficiente para dirigir las células endoteliales hacia un destino linfático.

- **Sox18**: se activa por la vía de señalización MAPK/ERK dentro de las venas embrionarias de ratón, induce la expresión de **Prox1** en la misma subpoblación de EC venosas. La pérdida de **Sox18** funcional produce edema.
- **COUP 2 (Coup-TFII)**, también conocido como Nr2f2): promueve la identidad venosa al suprimir la expresión del gen arterial. Más tarde, **Coup-TFII** activa la expresión de **Prox1** en las venas embrionarias de ratón. Además, se descubrió que era necesaria una interacción directa entre **Coup-TFII** y **Prox1** para el mantenimiento de la expresión de **Prox1** durante las primeras etapas de la especificación y diferenciación de células endoteliales linfáticas (LEC).
- **VEGFR-3** (factor de crecimiento endotelial vascular receptor-3) es el principal receptor de tirosina quinasa que impulsa la proliferación y migración de LEC. El activador principal para VEGFR-3 es el factor de crecimiento endotelial vascular C (VEGF-C). Sin embargo, antes de que el VEGF-C pueda señalizar, necesita ser activado por un complejo de proteína extracelular compuesto por colágeno y proteína de dominios EGF. Los receptores VEGF son los principales receptores de señalización para las células endoteliales y, en su mayor parte, son específicos para las mismas.

La expresión de **SOX18** y **COUP-TFII** en las venas embrionarias induce la expresión de **PROX1** en las células endoteliales venosas. Las *células progenitoras* linfáticas que expresan **PROX1** están especificadas para convertirse en *células endoteliales linfáticas (LEC)*. Las células endoteliales venosas que expresan **PROX1** emigran tras señales de **VEGFR-C** mediadas por **VEGFR-3**. Se pensó que los vasos linfáticos se desarrollaban a partir de las estructuras linfáticas derivadas de las venas por *linfangiogénesis*. Sin embargo, existe evidencia de que la red linfática mesentérica se ensambla a partir de precursores diferenciales no venosos. En la **figura 2.7** se ve el desarrollo de las LECs y los **factores de transcripción**.

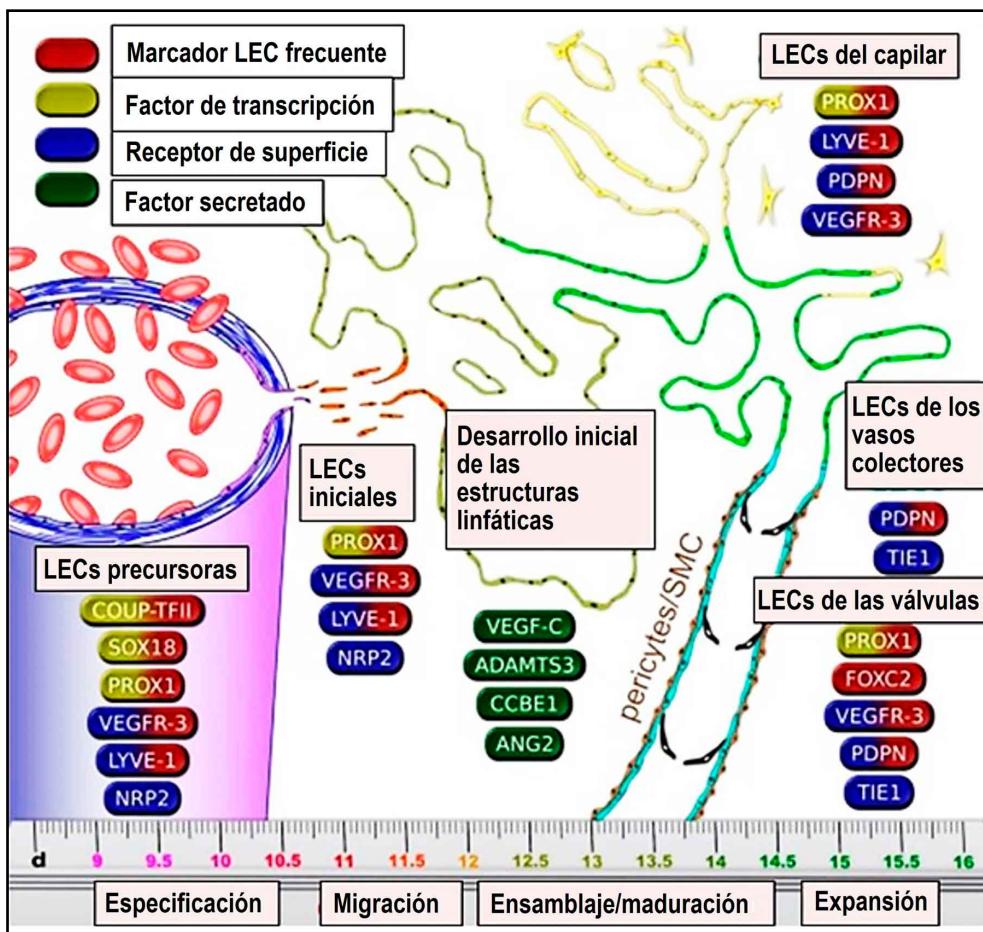


Fig. 2.7 Células endoteliales linfáticas (LECs) y factores de transcripción (Elsevier).

2.10. Embriología molecular en el desarrollo de los ganglios linfáticos

Los **ganglios linfáticos** (GL) son esenciales para las interacciones entre las células presentadoras de antígeno y los linfocitos que dan como resultado respuestas inmunes adaptativas que protegen al huésped contra los patógenos invasores. La arquitectura especializada de los GL facilita las interacciones afines entre las células dendríticas cargadas de antígeno y los linfocitos que expresan su receptor específico, así como las interacciones de las células B-T que están en el centro de las respuestas inmunes adaptativas duraderas. Los GL se desarrollan durante la embriogénesis como resultado de una serie de interacciones cruzadas entre un linaje celular hematopoyético llamado células inductoras de tejido linfoide y células estromales de origen mesenquimático.

La **organogénesis ganglionar** resulta de *interacciones complejas de redes moleculares y celulares* en las que las células progenitoras se especifican, proliferan y diferencian. Estos eventos secuenciales se organizan mediante moléculas de señalización que activan programas de expresión génica específicos de células progenitoras no comprometidas.

Por lo tanto, es concebible que el desarrollo de GL se base en mecanismos similares para la adquisición de la identidad celular (especificación) y que las células mesenquimáticas no comprometidas asuman un destino de GL antes de la proliferación y formación del anágeno.

Una vez especificadas, las células mesenquimáticas participan en conexiones cruzadas con las células linfoides y esto asegura la expansión de GL junto con la diferenciación de células mesenquimáticas.

- a. **Células inductoras de tejido linfoide (LTi):** derivadas de precursores de células linfoides y pertenecientes a la familia de células linfoides innatas. Las LTi expresan CD45, CD4, receptor de interleuquina-7 α, integrina α4β7, activador del receptor de NF-κB (RANK/TRANCE-R) y su ligando RANKL/TRANCE, linfotoxina α1β2 (LT1β2) y el receptor de quimioquina CXCR5
 - b. **Células progenitoras mesenquimáticas:** cuyo origen aún no se ha dilucidado. Secretan quimioquina CXC-quimioquina ligando 13 (CXCL13). Las células mesenquimáticas son CD45⁻, receptor de PDGFα⁺, receptor de linfotoxina β⁺ (LTβR), molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1) y molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1⁻).
- **Paso 1:** el ácido retinoico producido por las neuronas estimula a las células mesenquimáticas para que expresen la quimioquina CXCL13.
 - **Paso 2:** la expresión de CXCL13 por las células mesenquimáticas atrae las células inductoras de tejido linfoide (LTi) al sitio donde se desarrollarán los ganglios linfáticos. Las células LTi se agruparán y podrían señalizarse en trans entre sí a través de RANKL-RANK.
 - **Paso 3:** la señalización de RANKL en las células LTi inducirá altos niveles de expresión de LTα1β2. La unión de este último a LTβR en las células mesenquimáticas inducirá la expresión de las moléculas de adhesión celular VCAM-1, ICAM-1 y MAdCAM-1, así como CXCL13, CCL21 y CCL19 para iniciar un ciclo de retroalimentación positiva que atraerá grandes cantidades de células LTi al GL y, por lo tanto, dan como resultado la formación de su estructura.

En la **figura 2.8** se observa el desarrollo de los ganglios linfáticos (GL):

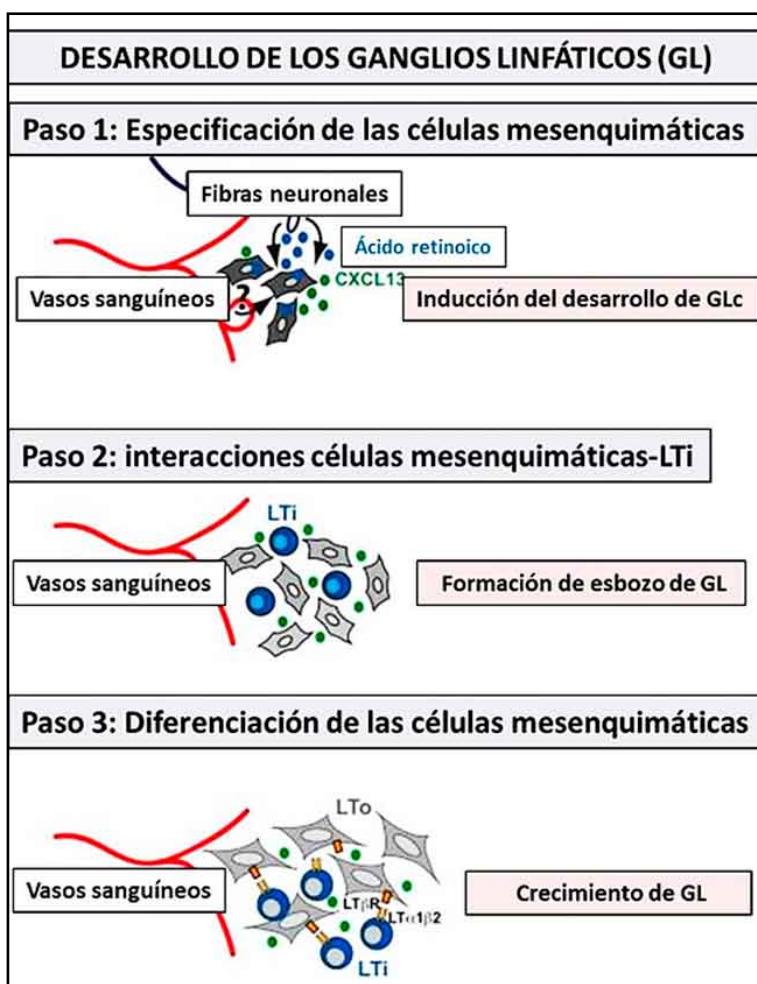


Fig. 2.8 Desarrollo de los GL (Brendolan y col.).

- **Células reticulares marginales (CRM):** se encuentran debajo del seno subcapsular de GL. Estas células estromales expresan MAdCAM-1, CXCL13, VCAM-1, ICAM-1, BP3 y RANK-L. Su maduración no parece depender de las señales de las células T o B, pero requieren el compromiso de la ruta de LT, posiblemente por las células LTi o su contraparte adulta para mantener las características fenotípicas de estas células.
- **Células dendríticas foliculares (CDF):** se localizan en el centro del folículo de células B y aparecen una semana después del nacimiento. Se originarían en las células progenitoras perivasculares. Se requieren señales derivadas de células B para la maduración de CDF.
- **Células reticulares fibroblásticas (CRF):** población heterogénea de células estromales distribuidas en la zona T de los órganos linfoides secundarios y forman el sistema de conductos, una red de canales ricos en colágeno rodeados de fibroblastos que permiten que las quimioquinas y los antígenos, lleguen a las zonas de células T.

2.11. Embriología molecular en el desarrollo del timo

Las **células epiteliales tímicas (TEC)** son los componentes clave en el microambiente tímico para el desarrollo de células T. Las TEC corticales y medulares, derivan de un progenitor bipotente común y experimentan un desarrollo gradual controlado por múltiples niveles de señales para ma-

durar y desarrollar los *timocitos*. Miembros de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR), incluido el activador del receptor para NF κ B (RANK), CD40 y el receptor de linfotoxina β (LT β) que controla el microambiente medular tímico y el establecimiento de la auto-tolerancia. Además, los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), las señales **Wnt** y **Notch** son esenciales para el establecimiento del microambiente tímico funcional. Los factores de transcripción **Foxn1** y el regulador autoinmune (**Air**) son potentes moduladores del desarrollo, la diferenciación y la auto tolerancia de TEC.

En el **cuadro 2.1** se observan las diferencias moleculares entre *TEC corticales* (cTEC) y *TEC medulares* (mTEC):

Cuadro 2.1 Células TEC	cTEC (corteza)	mTECs (médula)
Expresión de citoqueratina	K8, K18	K5, K14
Marcador de superficie	Ly51, CD205	UEA-1, CD80
Maduración	MHCII, β 5t	MHCII, CD80, Air, TRAs (Ag tejido restringido)
Proteasas	β 5t, catepsina-L, TSSP (serinaproteasa)	IFN- γ -inducida por β 5i, β 1i, β 2i Catepsina-L, S
Selección de células T	Positivo	Negativo

Etapas del desarrollo de mTEC y los marcadores relevantes

El desarrollo de mTEC se divide en 3 etapas: los **TEPC CD205 $^{+}$** se desarrollan primero en los *progenitores* para **mTEC** caracterizados como alta expresión de claudina-3 y claudina-4 (UEA-1 $^{+}$ **Cld 3,4**). Se convierten en **mTEC inmaduras** que expresan UEA-1 con bajo nivel de **MCHII** y moléculas coestimuladoras **CD80** y **CD40**. A medida que las mTEC se desarrollan aún más, la expresión de **MHCII**, **CD80** y **CD40** se regula a la alza pero sin expresión de **Air** y de antígenos tisulares (TRA). Las **mTEC maduras** expresan UEA-1 $^{+}$ **MHCII $^{\text{high}}$** , **CD80 $^{\text{high}}$** , **Air $^{+}$** , así como la regulación en alza de TRA independientes de **Air**. Al final, las **mTEC maduras** entran en etapa de diferenciación terminal como **Air CD80 $^{\text{int/low}}$ MHCII $^{\text{low}}$ involucrina $^{+}$ mTECs**. La **fig. 2.9** muestra los estadios I, II, III de maduración de las **mTEC**.

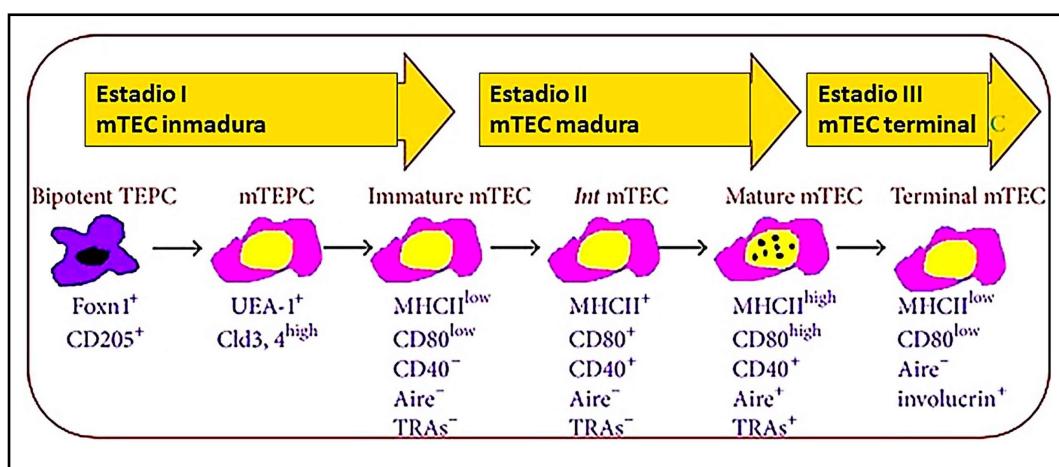


Fig. 2.9 mTEC (Sun y col.).

La figura 2.10 presenta los efectos y las vías de señalización de TNFR en las TEC.

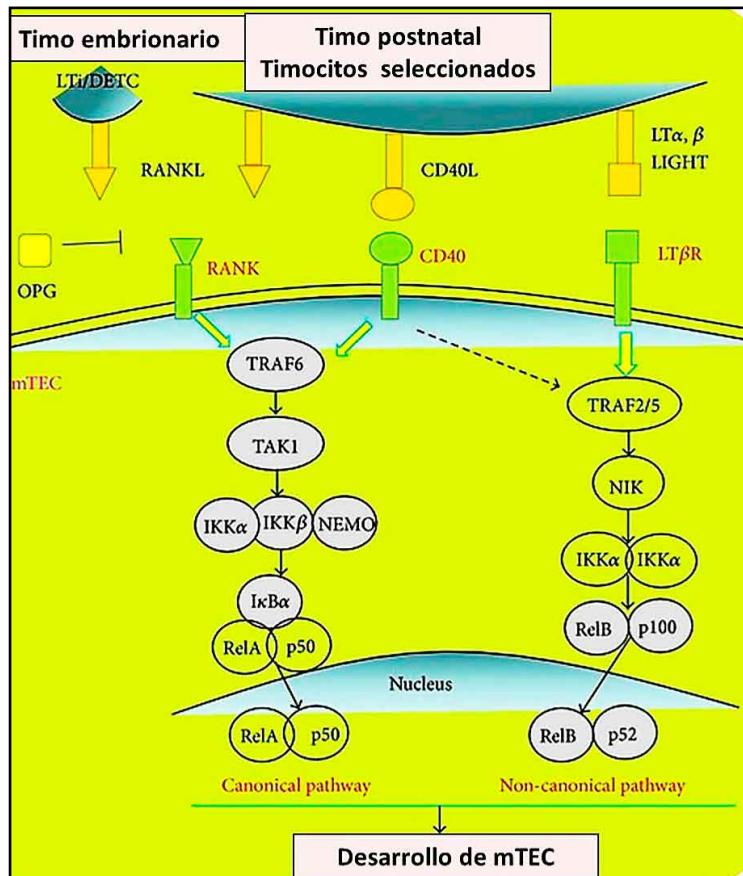


Fig. 2.10 Vías de señalización de las células epiteliales tímicas (TEC) (Sun y col.).

- **TEC y receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR):** junto al activador del receptor para NF- κ B (RANK), CD40 y las señales del receptor de linfotoxina β (LT β R), es importante para el desarrollo de las mTEC. En el timo embrionario, RANKL es proporcionado por CD4 $^+$ CD3 $^+$: células inductoras de tejido linfóide (LTi) y células epidérmicas V γ 5 $^+$, mientras que en el timo posnatal, RANKL, CD40L y LT β R ligandos de LT α , LT β y LIGHT son proporcionados de forma exclusiva por las células T maduras seleccionadas como positivas. En la vía clásica NF- κ B, el factor 6 asociado a TNFR (TRAF6) activa la quinasa TGF- β 1 (TAK1) que a su vez activa la IKK: complejo compuesto por IKK α , IKK β y NEMO. El complejo IKK fosforila a I κ B α para la degradación, lo que lleva a la translocación al núcleo del complejo RelA/p50. Las vías no clásicas de NF- κ B activan p52/RelB a través de TRAF2/5. IKK α es fosforilada por NIK, que a su vez desencadena la degradación parcial de p52 a p100 y luego la translocación al núcleo junto con RelB.
 - **TEC y FGF:** estimulan la **timopoyesis** y promueven la diferenciación trabajando tanto en timocitos como en TEC. El FGF8 influye en las TEC indirectamente al regular la supervivencia y diferenciación de las células de la cresta neural. FGF7 y FGF10 se conducen principalmente como factores nutricionales que promueven la proliferación TEC pero no la diferenciación. La pérdida de FGF10 causa defectos en el desarrollo del timo y altera el patrón de expresión de citoqueratina tímica.
 - **TEC y Wnt:** los receptores Wnt se expresan en mTEC y cTEC y regulan la expresión de Foxn1. Wnt4 controla la timopopoyesis y el tamaño del timo. La sobreexpresión de DKK1, un inhibidor de Wnt4 en TEC, conduce a la *atrofia tímica*.
 - **TEC y Watch:** las TEC expresan varios receptores Notch y sus ligandos que resultan esenciales para el compromiso y la maduración del linaje de células T.
 - **TEC y Foxn1:** su deficiencia provoca un timo atrófico y regula la diferenciación y la función de mTEC y cTEC en el timo fetal y adulto.
- En el proceso de organogénesis del timo participan diferentes genes que codifican para factores transcripcionales: Hox-a3, Pax-1, Pax-9, Ella-1 y Foxn-1. Estos productos génicos son indispensables para

desencadenar una cascada de los eventos que incluyen: iniciación, posición, crecimiento, separación y diferenciación del tejido tímico.

El timo provee un microambiente óptimo para el desarrollo de *linfocitos T*. Las *células CRE subcapsulares o nodrizas y las medulares* tienen origen *ectodérmico* y secretan *timosina, timulina y timopoyetina*. Las *células CRE corticales* son de *origen endodérmico*. Las *CRE subcapsulares* reciben *timocitos o linfocitos negativos dobles*, dado que no expresan **CD4** y **CD8**.

Diferentes eventos secuenciales tienen lugar durante este proceso de maduración celular, que incluyen: la recombinación somática y la expresión de los genes para los receptores de células T.

Las moléculas celulares son expresadas sobre los timocitos en maduración, entre las que se encuentran: **c-Kit**, **CD-44**, **CD-25**, **CD-4**, **CD-8** y **CD-3**, las que definen los diferentes estados de maduración de las células T:

- **Pro-T.**
- **Pre-T o doble negativa (CD4-/CD8-).**
- **Cortical o doble positiva (CD4+/CD8+).**
- **T inmadura o simple positiva (CD4+) o (CD8+).**
- **T madura:** emerge a la sangre periférica y va a poblar los órganos linfoides periféricos.

Las *CRE corticales* hacen la **selección positiva**, al reconocer el antígeno mayor de histocompatibilidad.

Las *CRE medulares*, junto a las células interdigitadas dendríticas, se encargan de la **selección negativa**, al reconocer los antígenos del receptor de célula T.

La célula madre se diferencia a una **célula Pro T doble negativa (CD4-/CD8-)** que da una célula **PreT** → **célula inmadura doble positiva CD4+/CD8+** que diferencia:

1. Célula T con receptor de célula T (RCT) que hace un fuerte reconocimiento del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II + péptido → **LcT CD4+** → **selección positiva**.
2. Célula T con receptor de célula T (RCT) que hace un fuerte reconocimiento del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I + péptido → **LcT CD8+** → **selección positiva**.
3. Célula que no reconoce CMH I ó II + péptido → **apoptosis**: muerte por negligencia.
4. Célula que reconoce CMH I ó II + péptido + péptidos propios → **apoptosis** → **selección negativa**.

Quedan formados **LT-CD8 (citotóxicos)** y **LT-CD4 (colaboradores)** que salen a la circulación sanguínea. Un total del 98% de los timocitos van a la *apoptosis*, a través de dichos procesos de selección y luego colonizan: *bazo, amígdalas, nódulos linfoides y tejido linfático difuso de mucosas y piel* (**fig. 2.11**).

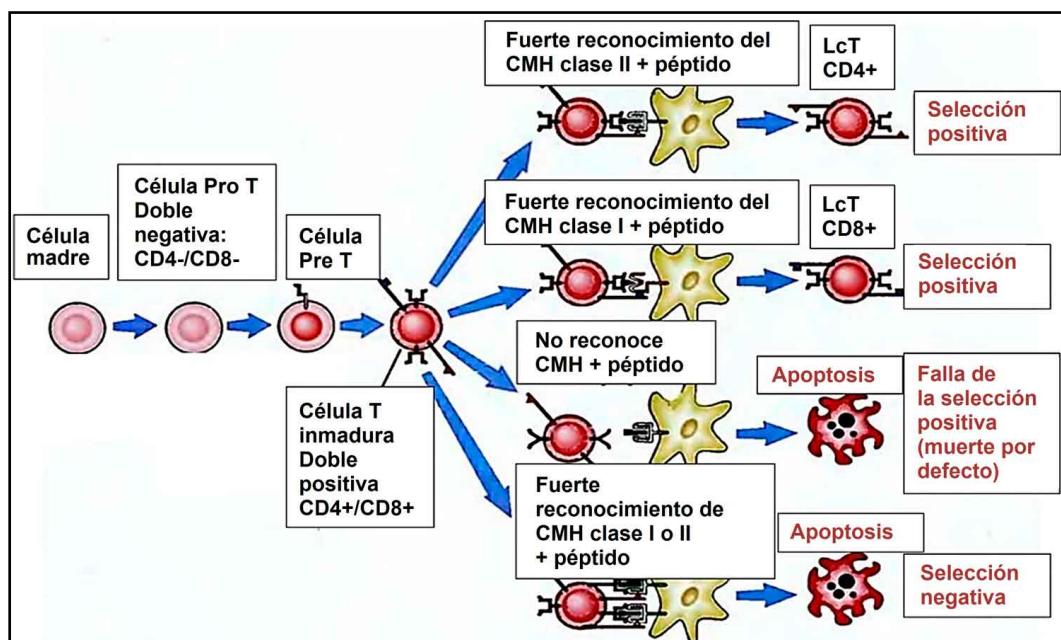


Fig. 2.11 Maduración linfocítica en el timo: LT-CD4 (colaboradores) y LT-CD8 (citotóxicos). (Atlas de Histología, Cónsole GM, Vidal MS, 2016).

Referencias

- Abbas AK, Lichtman AH. Lymphocyte Maturation and Expression of Antigen Receptor Genes. In: Abbas AK, Lichtman AH, ed. *Cellular and Molecular Immunology*. Philadelphia: Elsevier Saunders p. 129-62, 2005.
- Alders M. et al. Las mutaciones en CCBE1 causan displasia generalizada de los vasos linfáticos en humanos. *Nat Gineta* 41:1272-1274, 2009.
- Anderson G et al. Establishment and functioning of intrathymic microenvironments. *Immunol Rev* 10-27, 2009.
- Aranguren XL et al. El factor de transcripción COUP-TFII es indispensable para el desarrollo venoso y linfático en el pez cebra. *Biochem Biophys Res Commun* 410:121-126, 2011.
- Benezech C et al. Ontogenia de las células organizadoras del estroma durante el desarrollo de los ganglios linfáticos. *J Immunol* 184:4521-4530, 2010.
- Blackburn CC, Manley NR. Developing a new paradigm for thymus organogénesis. *Nat Rev Immunol* 4:278-89, 2004.
- Blackburn CC, Manley NR. Developing a new paradigm for thymus organogénesis. *Nat Rev Immunol* 4:278-89, 2004.
- Bos FL et al. CCBE1 es esencial para el desarrollo vascular linfático de los mamíferos y mejora el efecto linfangiogénico del factor de crecimiento endotelial vascular C in vivo. *Circ Res* 109:486-491, 2011.
- Brendolan A, Caamaño JH. Diferenciación de células mesenquimales durante la organogénesis de ganglios linfáticos. *Front Immunol* 3:38, 2012.
- Carlson BM. *Human Embryology & Developmental Biology*. St Louis, Mosby-Year Book.
- Cermenati S et al. Sox18 interactúa genéticamente con VegfC para regular la linfangiogénesis en el pez cebra. *Arterioscler Trombo Vasc Biol* 33:1.238-1.247, 2013.
- Cónsole GM, Vidal MS. *Atlas de Histología*. Ed. Journal, 2016.
- Gómez Dumm CLA y col. *Embriología Humana. Atlas y Texto*. Ed. El Ateneo, 2003.
- Hess E et al. RANKL induce el crecimiento organizado de los ganglios linfáticos mediante la proliferación de células del estroma. *J Immunol* 188:1245-1254, 2012.
- Hib J. 1988. *Embriología Médica*. Ed. El Ateneo. Buenos Aires.
- Itoi M et al. Mesenchymal cells are required for functional development of thymic epithelial cells. *Int Immunol* 19:953-64, 2007.
- Kendall MD. Functional anatomy of thymic microenviroment. *J Anat* 177: 171, 1991.
- Kirby ML and Bockman DE. Cresta neural and normal development: a new perspective. *Anat Rec* 209, 1984
- Liu Y-J et al. TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation. *Annu Rev Immunol* 25:193-219, 2007.
- Moore KL and Persaud TVN. *Embriología Clínica*. McGraw-Hill Interamericana.
- Nunes H et al. Foxp3 induction in human and murine precedes the CD4+ CD8+ stage but requires early T-cell receptor expression. *Immunol Cell Biol* 88:523-8, 2010.
- Pansky B, 1985. *Embriología Médica*. Edit. Médica Panamericana. Buenos Aires.
- Schwarz BA et al. Selective thymus settling regulated by cytokine and chemokine receptors. *J Immunol* 178:2008-17, 2007.
- Semo J et al. Development of the lymphatic system: new questions and paradigms. *Development* 143: 924-935, 2016.

- Snell RS. Embriología Médica. Edit. Mc Graw-Hill Interamericana, México.
- Starr, TK, Jameson SC, Hogquist KA. Positive and negative selection of T cells. *Annu Rev Immunol* 21:139-76, 2003.
- Sun L et al. Thymic epithelial cell development and its dysfunction in human diseases. *Biomed Res Int* :206929, 2014.
- Uehara S et al. A role for CCR9 in T lymphocyte development and migration. *J Immunol*. 168:2811-9, 2002.
- Vellguth S, van Gaudecker B, Muller HK. The development of the human spleen. *Cell Tissue Res* 242: 579, 1985.
- Wurbel MA, Malissen B, Campbell JJ. Complex regulation of CCR9 at multiple discrete stages of T cell development. *Eur J Immunol* 36:73-81, 2006.

CAPÍTULO 3

HISTOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNE

3.1. Sistema inmune: órganos linfoides y tejido linfoide asociado a mucosas

El sistema inmune presenta **órganos linfoides** (fig. 3.1): **primarios**: timo y médula ósea y **secundarios**: ganglios linfáticos, bazo y amígdalas.

1. **Timo**: órgano linfoepitelial que permite la *diferenciación de los linfocitos T* (colaboradores: CD4+ y citotóxicos: CD8+).
2. **Ganglios linfáticos**: estructuras arriñonadas con un borde convexo por donde entran los vasos linfáticos aferentes y un hilio con salida de vasos linfáticos-sanguíneos eferentes. Cumplen funciones de *filtrado e inmunidad celular y humoral*.
3. **Bazo**: *inmunidad celular y humoral, filtra la sangre y destruye hematíes y plaquetas*.
4. **Amígdalas (faríngeas, palatinas y lingüales)**: tejido linfoide en mucosas (criptas: epitelio y conectivo subepitelial) con *nódulos linfáticos e infiltrados difusos* que drenan hacia los *vasos linfáticos eferentes*.

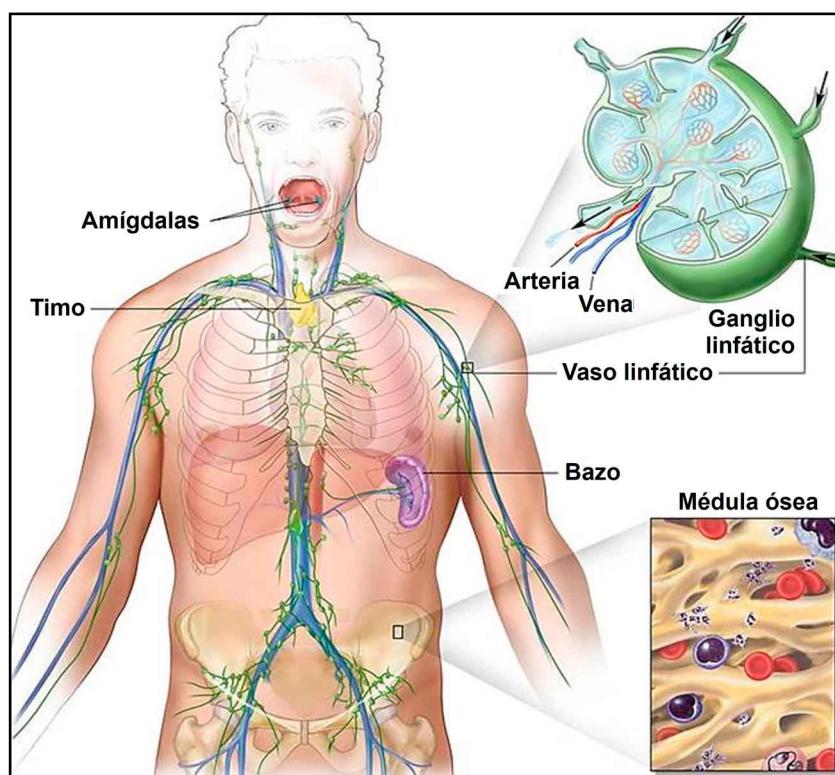


Fig. 3.1 Sistema inmune: órganos linfáticos primarios y secundarios (web).

- a. *Tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)*: digestiva (GALT), respiratoria (BALT) y génitourinaria.
- b. *Tejido linfoide asociado a piel (SALT)*. Órganos linfoides primarios: timo, médula ósea y secundarios: ganglios linfáticos, bazo y amígdalas (cuadro 3.1).

TEJIDO LINFOIDE	ASOCIADO A MUCOSAS (MALT)	TUBO DIGESTIVO (GALT)
		VÍA RESPIRATORIA (BALT)
		VÍA GÉNITOURINARIA
		PIEL (SALT)
ÓRGANOS LINFOIDES	PRIMARIOS	MÉDULA ÓSEA
		TIMO
	SECUNDARIOS	GANGLIOS LINFÁTICOS
		BAZO
		AMÍGDALAS

Cuadro 3.1 Tejido linfoide y órganos linfoideos (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

El cuadro 3.2 muestra las células del tejido linfoide y sus subtipos: nodular: solitario y en placas; primario y secundario; difuso.

TEJIDO LINFOIDE	CÉLULAS	DE SOSTÉN DEL SISTEMA INMUNE	RETICULARES		
			LINFOCITOS (LcT: colaboradores y citotóxicos, LcB, NK)		
			PLASMOCITOS		
			MONOCITOS		
			MACRÓFAGOS		
			NEUTRÓFILOS		
			EOSINÓFILOS		
			BASÓFILOS		
			CÉLULAS DE LANGERHANS		
			CÉLULAS DENTRÍTICAS		
MODULAR			CÉLULAS RETÍCULO-EPITELIALES		
			SOLITARIO		
			EN PLACAS		
			PRIMARIO		
			SECUNDARIO		
DIFUSO					

Cuadro 3.2 Tejido linfoide (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

3.2. Linfopoyesis

La linfopoyesis se esquematiza en la figura 3.3.

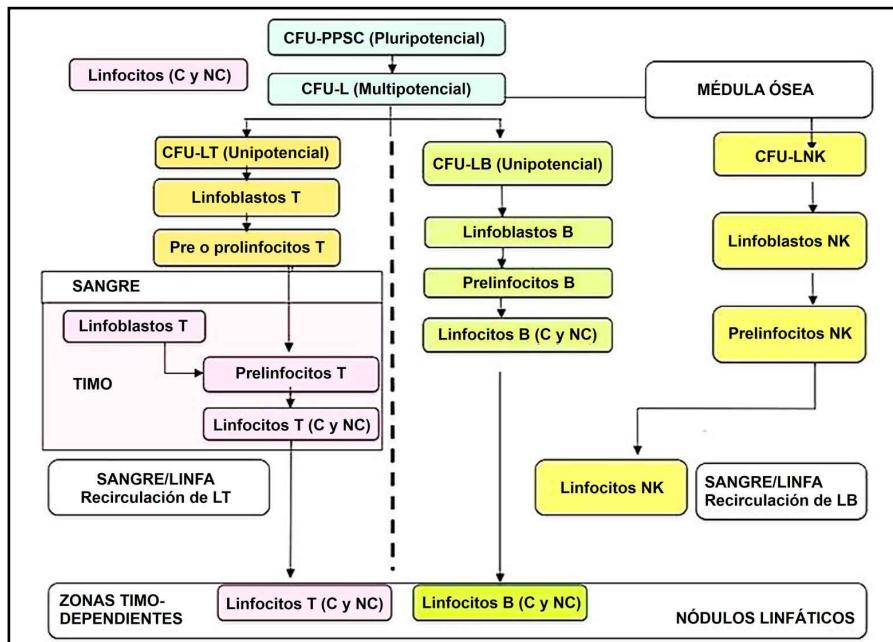


Fig. 3.3 Linfopoyesis (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

Los linfocitos en desarrollo se denominan *timocitos* y son de origen hematopoyético. Las células estromales incluyen a las CRE, así como a células dendríticas. Las CRE permiten la selección de un repertorio de células T funcionales y autotolerantes. Por lo tanto, uno de los objetivos más importantes del timo es la inducción de la *tolerancia central*. Los linfocitos se originan en la médula ósea, van a sangre/linfa y colonizan los ganglios linfáticos y los tejidos linfoides T/B dependientes.

Las **células pluripotenciales** CFU-PPSC de médula ósea inducen la formación de **células CFU-L multipotenciales** que dan ramas **unipotenciales**: CFU-LT, CFU-LB y CFU-NK.

1. CFU-LT → linfoblastos T → prelinfocitos T → linfocitos T (C y NC: comprometidos y no comprometidos) en timo y linfocitos T (C y NC) en sangre, linfa, tejidos T-dependientes.
2. CFU-LB → linfoblastos B → prelinfocitos B → linfocitos B (C y NC) en sangre, linfa y tejidos B-dependientes (recirculación de LB).
3. CFU- LNK → linfoblasto NK → prelinfocitos NK → linfocitos NK en sangre y linfa.

La figura 3.4 muestra un extendido de sangre: los linfocitos muestran un núcleo esférico basófilo y una delgada banda citoplasmática periférica.

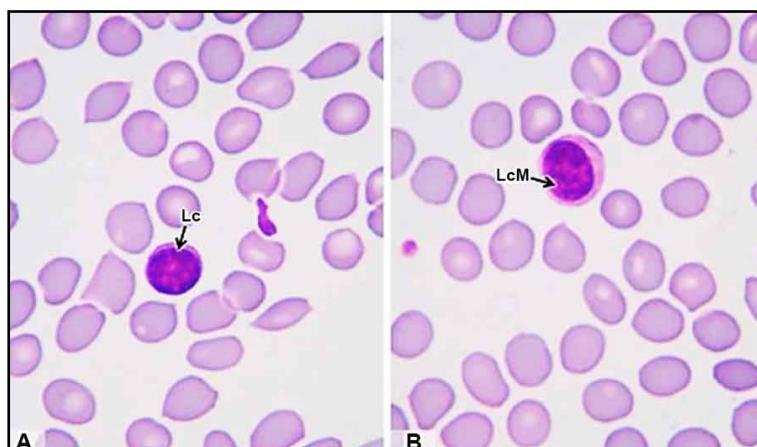


Fig. 3.4 Extendido de sangre. Linfocito mediano (LcM). (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

Los linfocitos representan el 35% de los leucocitos (**fig. 3.5**).

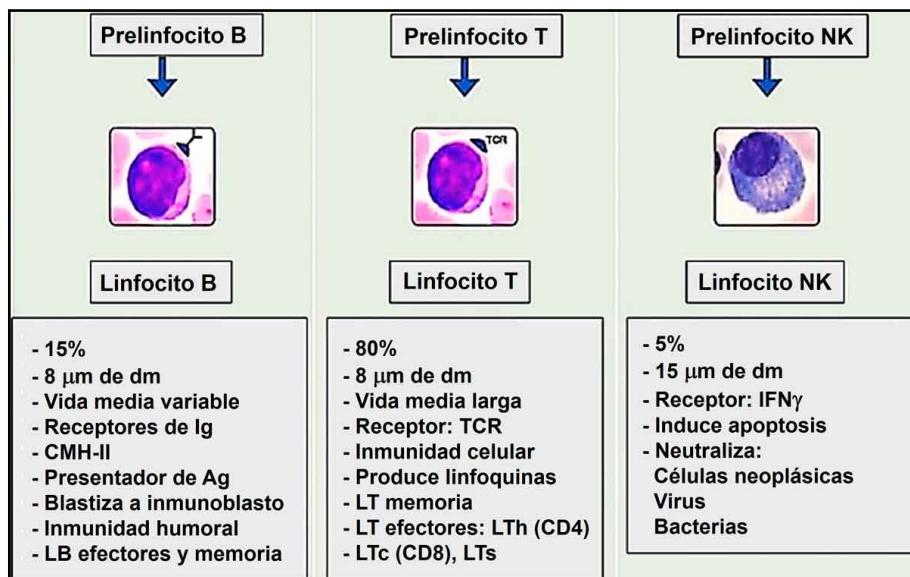


Fig. 3.5 Tipos de linfocitos: LB, LT y LNK (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

- **Linfocitos B:** 15% del total, vida media variable, receptores para inmunoglobulinas (Ig) y moléculas de superficie del complejo mayor de histocompatibilidad II (CMH II). Son presentadores de antígenos (Ag), se blastizan a inmunoblastos y representan la **inmunidad humoral**. Hay **LB efectores** y **LB memoria**.
- **Linfocitos T:** 80% del total y vida media larga. En su superficie se detectan receptores T (RCT) y producen linfoquinas. Representan la **inmunidad celular**. Hay **LT efectores (CD4 y CD8)**, **supresores y memoria**.
- **Linfocitos NK (asesinos naturales):** 5% del total y vida media variable. No tienen marcadores de superficie. Atacan células neoplásicas, virus y bacterias intracelulares e inducen *apoptosis*.

3.3. Timo

El timo se halla dividido en *seudolobulillos* por las *trabéculas* de tejido conectivo que parten de la *cápsula* circundante. Cada seudolobulillo presenta:

- *Corteza* con numerosos timocitos (LT en maduración) con gran basofilia.
- *Médula* eosinófila clara con predominio de CRE (**fig. 3.6**).

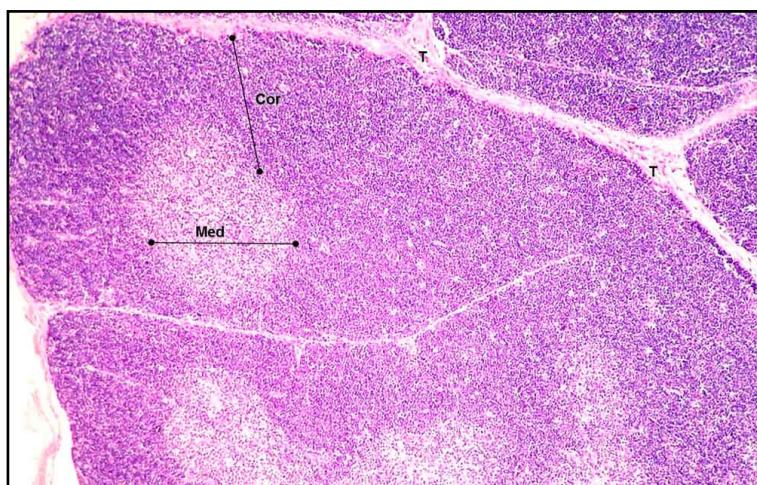


Fig. 3.6 Corteza y médula tímica. Trabéculas (T); corteza → (Cor); médula (Med). H-E 300x. (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

A nivel de la *corteza* periférica hay predominio de *timocitos* con núcleos hipercromáticos y CRE (tipos I, II y III). En *médula* (Med) central hay CRE (tipos IV-V), pocos timocitos, macrófagos y células dendríticas. *Corpúsculo de Hassall* con CRE (tipo VI) eosinófilas concéntricas.

La **fig. 3.7** corteza y médula con sus tipos celulares.

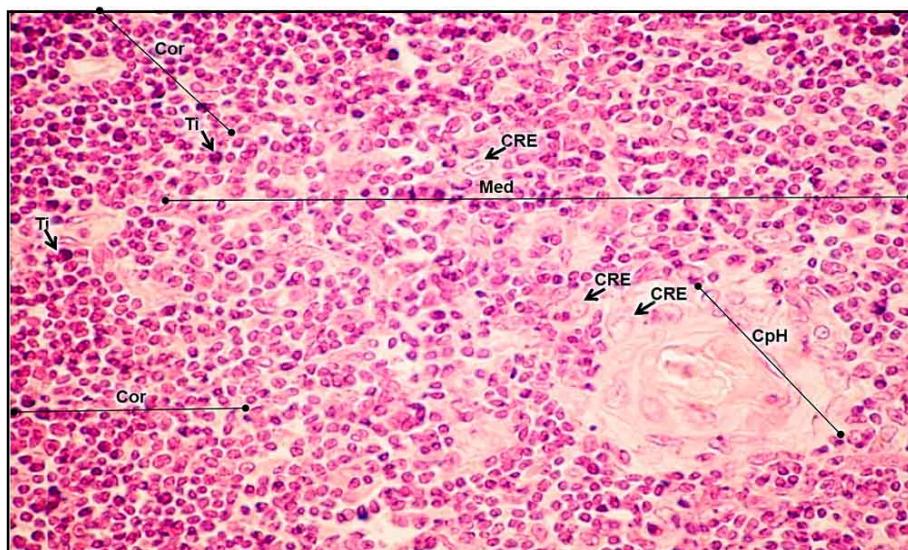


Fig. 3.7. Timo. Corteza (Cor): predominio de *timocitos* → (Ti) y médula (Med): células retículoepiteliales (CRE); corpúsculo de Hassall (CpH). (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

La **figura 3.8** muestra un seudolobulillo tímico con una *corteza* que presenta gran número de *timocitos* y una *médula* con predominio de CRE. En la *médula* se ven *corpúsculos de Hassall* eosinófilos y queratinizados a nivel central (queratohialinos).



Fig. 3.8. Corteza (Cor) con *timocitos* (Ti) y médula (Med) con predominio de células retículoepiteliales (CRE); corpúsculos de Hassall (CpH) eosinófilos. Mallory-Azán 600x. (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

En la **figura 3.9** se esquematiza la diferenciación de linfocitos T mediante la **selección positiva** y la **selección negativa** que se producen en el timo.

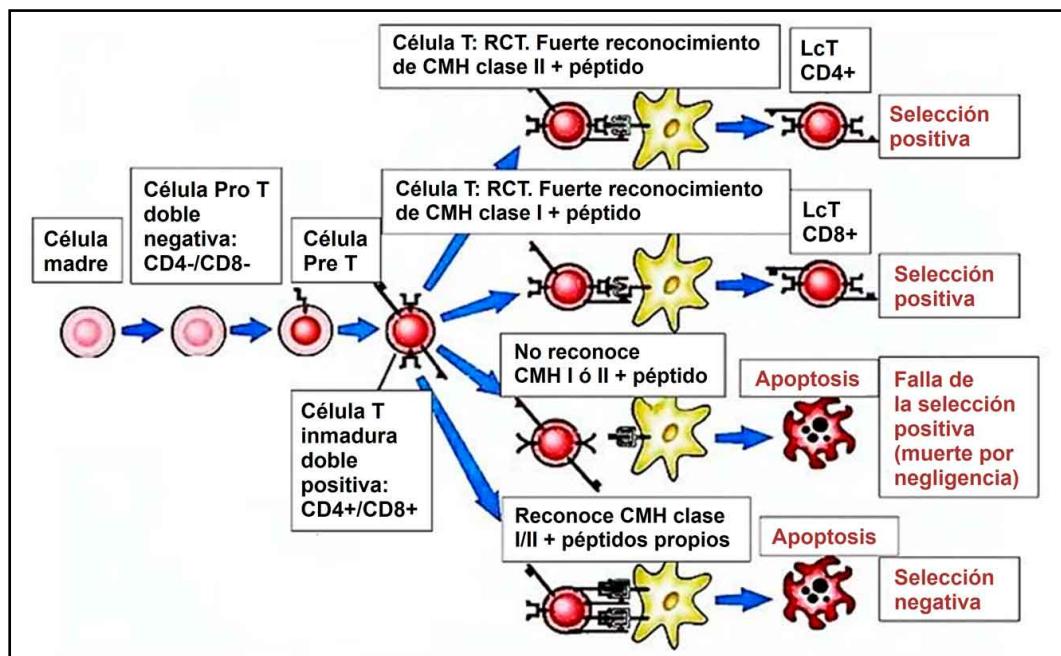


Fig. 3.9. Timo: selección positiva y negativa. (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

Célula madre → célula ProT doble negativa: CD4-/CD8- → célula Pre T → Célula T: fuerte reconocimiento de CMH clase I + péptido → Célula T: RCT; fuerte reconocimiento de CMH clase II + péptido.

→ Selección positiva: LcT: CD4+ (colaboradores).

→ Selección negativa: LcT: CD8+ (citotóxicos).

→ Célula T inmadura doble positiva: CD4+/CD8+

→ No reconoce CMH clase I/II + péptido → apoptosis (falla selección positiva).

→ No reconoce CMH clase I/II + péptidos propios → apoptosis (selección negativa).

3.4. Ganglios linfáticos

Los ganglios linfáticos son estructuras arriñonadas con borde convexo por donde entran los vasos linfáticos aferentes y un hilio con salida de vasos linfáticos-sanguíneos eferentes, ubicados en el trayecto de la circulación linfática. Cumplen funciones de *filtrado e inmunidad celular y humoral*.

Estroma: una *cápsula* conectiva con finas *trabéculas* y un armazón conectivo reticular formado por las *células y fibras reticulares*.

Parénquima: compartimientos:

A. Cortical o folicular (área B-dependiente): presenta *nódulos o folículos linfáticos* con *centros germinativos* activos: células foliculares dendríticas, centroblastos, centrocitos, linfocitos B y plasmocitos.

B. Paracortical (área T-dependiente): difusa con células interdigitadas, linfocitos T, vénulas postcapilares de epitelio cuboideo alto que es atravesado por los linfocitos sanguíneos para llegar a la paracortical.

C. Medular: con *cordones linfáticos*: predominio de LB, plasmocitos, macrófagos.

D. Sinusoidal: la linfa circula por: los vasos linfáticos aferentes → *senos subcapsulares* → *senos corticales* → *senos medulares* con células endoteliales y macrófagos.

En la **figura 3.10** se muestra la *cápsula* de tejido conectivo denso con *trabéculas* incompletas corticales y medulares que no son continuas, por lo que forman seudolobulillos. Se reconoce una *corteza* bien basófila que presenta un área externa folicular y un área interna difusa o paracortical. La *médula* central más clara se organiza en *cordones medulares*. Compartimiento sinusoidal: la linfa llega al ganglio por los *vasos linfáticos aferentes* → *seno subcapsular* (SSu) marginal → *senos corticales* (SC) o *trabeculares* → *senos medulares* (SM) → *vasos linfáticos eferentes*.

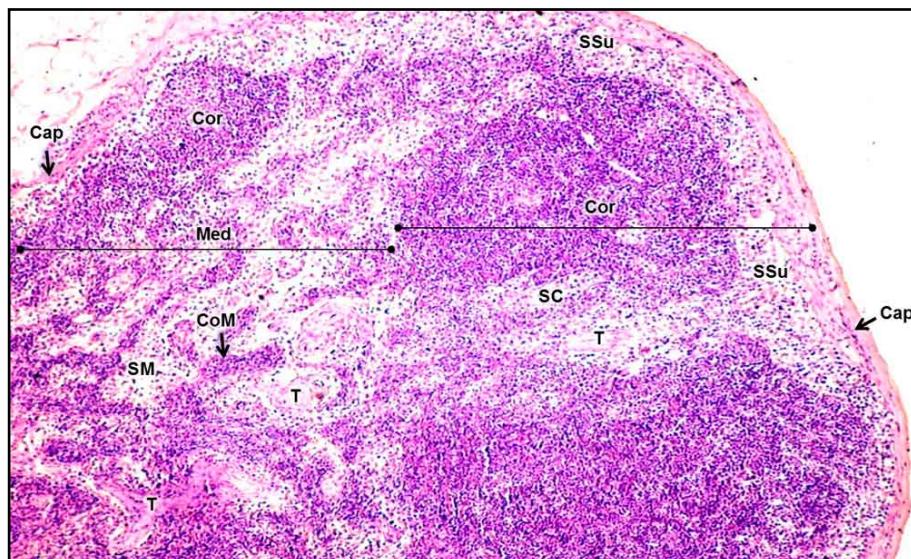


Fig. 3.10 Ganglio linfático. Cápsula (Cap) y trabéculas (T); corteza (Cor); médula (Med) con cordones medulares (CoM). H-E 400x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

La **figura 3.11** presenta *cápsula* de tejido conectivo denso con *fibroblastos*, *arteriola* y *capilares sanguíneos*. El *seno subcapsular* y el *seno cortical* tienen un revestimiento endotelial que se continúa con la *cápsula* y presentan en su luz *células reticulares* con núcleos grandes de cromatina laxa, *macrófagos*, *linfocitos* con núcleos hipercromáticos y *fibras reticulares*. Se detectan dos *nódulos linfáticos* con numerosos *linfocitos*.

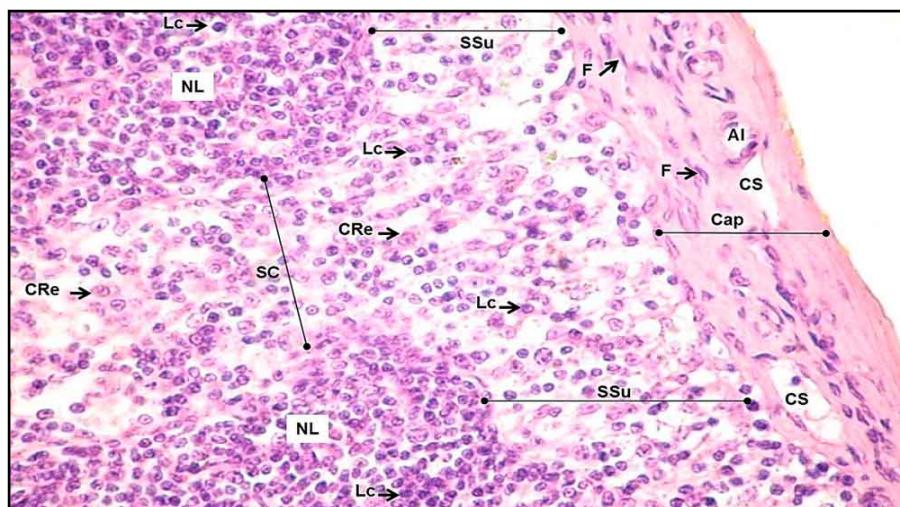


Fig. 3.11. Ganglio linfático. Cápsula (Cap) con fibroblastos (F), arteriola (AI) y capilares sanguíneos (CS); seno subcapsular (SSu); seno cortical (SC); células reticulares (CRe), linfocitos (Lc); dos nódulos linfáticos (NL) con numerosos linfocitos (Lc). H-E 600x. (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

La figura 3.12 muestra la corteza externa reactiva con varios *nódulos linfáticos* (estroma de células y fibras reticulares) que presentan *centros germinativos* con una corona periférica basófila (manto) de linfocitos pequeños y una zona central clara con una población linfocitaria (LcB inmaduros) que se diferencia cuando se expone al antígeno. Entre los folículos se ve *tejido linfoide difuso*. En el ángulo superior derecho se observan sectores de la *cápsula* y del *seno subcapsular*.

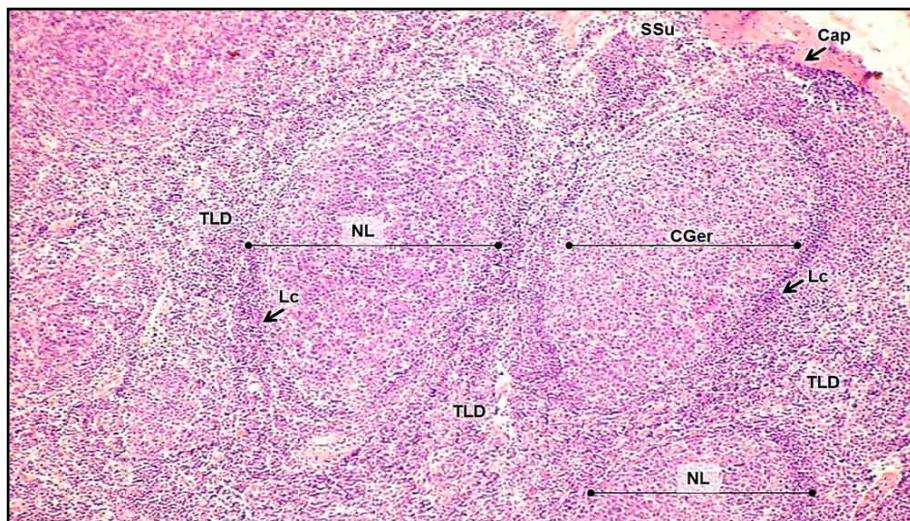


Fig. 3.12. Ganglio linfático. Nódulos linfáticos (NL) con centros germinativos (CGer); tejido linfoide difuso (TLD); sectores de la cápsula (Cap) y del seno subcapsular (SSu). H-E 600x. (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

La figura 3.13 presenta áreas de *corteza interna o paracortical* y *médula* en cuyo *seno medular central* hay *linfocitos*, *células reticulares* y *macrófagos*. Se observan sectores que muestran varios *cordones medulares* con numerosos *linfocitos* y escasas *células reticulares*.

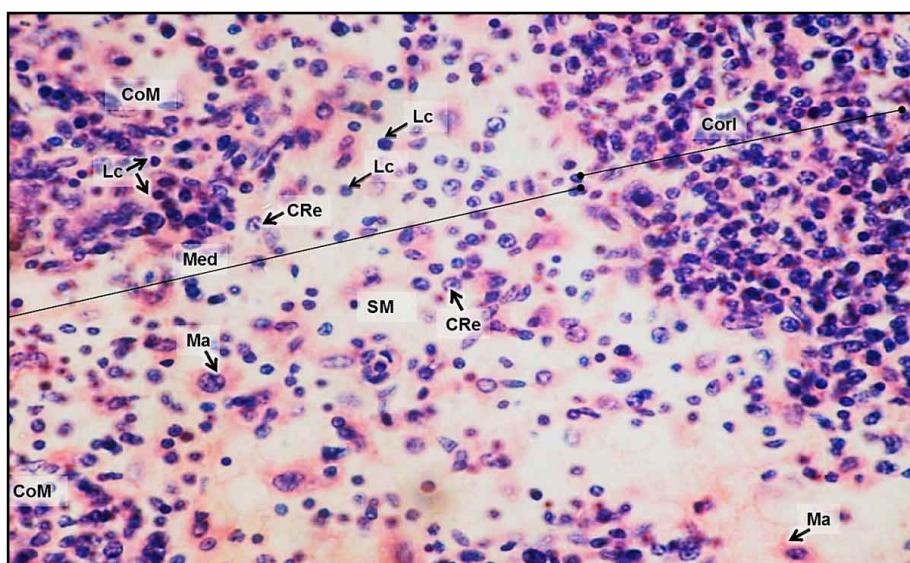


Fig. 3.13 Ganglio linfático. Corteza interna (Corl) o paracortical (Med) en cuyo seno medular (SM) hay linfocitos (Lc), células reticulares (CRe) y macrófagos (Ma); cordones medulares (CoM) con numerosos linfocitos (Lc) y escasas células reticulares (CRe). H-E 800x. (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

Figura 3.14: tercio izquierdo de la microfotografía: se ve *corteza interna* con una *vénula poscapilar*, numerosos *linfocitos* y *células reticulares* con núcleos característicos. Dos tercios derechos: se observa *médula* con un *seno medular* con *plasmocitos*, *linfocitos*, *macrófago* y una *célula en mitosis* (telofase).

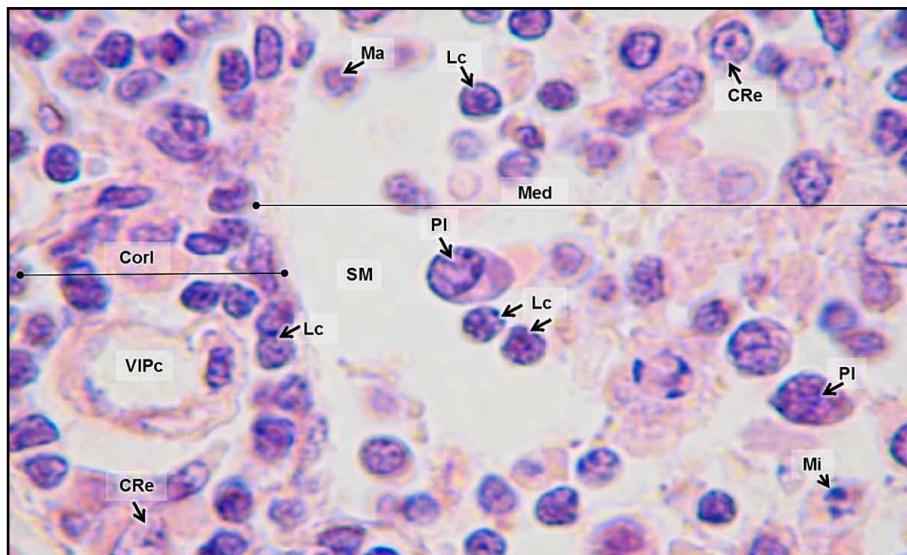


Fig. 3.14 Ganglio linfático. Corteza interna (Corl) con una vénula poscapilar (VIPc); numerosos linfocitos (Lc) y células reticulares (CRe); médula (Med) que muestra el seno medular (SM) con plasmocitos (Pl), linfocitos (Lc), macrófago (Ma) y una célula en mitosis (Mit). H-E 1000x. (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

En la **figura 3.15** se ve el estroma de un ganglio linfático. Se aprecia una red anastomótica irregular de fibras reticulares (flechas) teñidos con impregnación argéntica de Del Río Hortega y algunos *núcleos de células reticulares* redondeados.

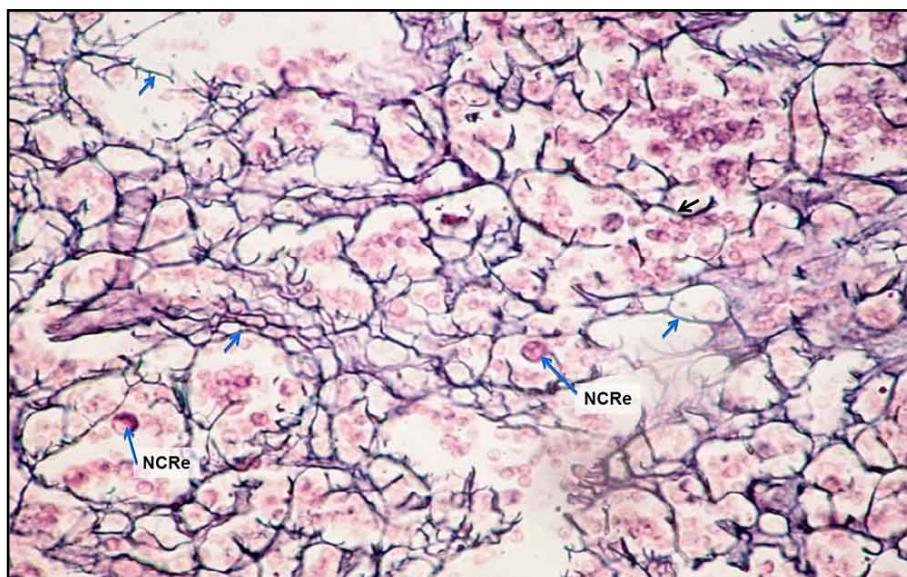


Fig. 3.15 Ganglio linfático. Fibras reticulares (flechas) y núcleos de células reticulares (NCRe) redondeados. Doble impregnación de Del Río Hortega. (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

La figura 3.16 A-B. Ambas imágenes muestran la *corteza interna* o paracortical con una *vénula poscapilar* en corte transversal, con *endotelio cuboideo alto* cuyos núcleos son pálidos por lo que contrastan con los núcleos hiperchromáticos de los *linfocitos* circundantes. También se ven *células reticulares* de grandes núcleos claros con nucléolos visibles. En A se observa un gran número de *linfocitos* vecinos a la pared venular y un plasmocito. En B se distinguen *linfocitos* que provienen de la circulación y atraviesan la pared de la vénula poscapilar.

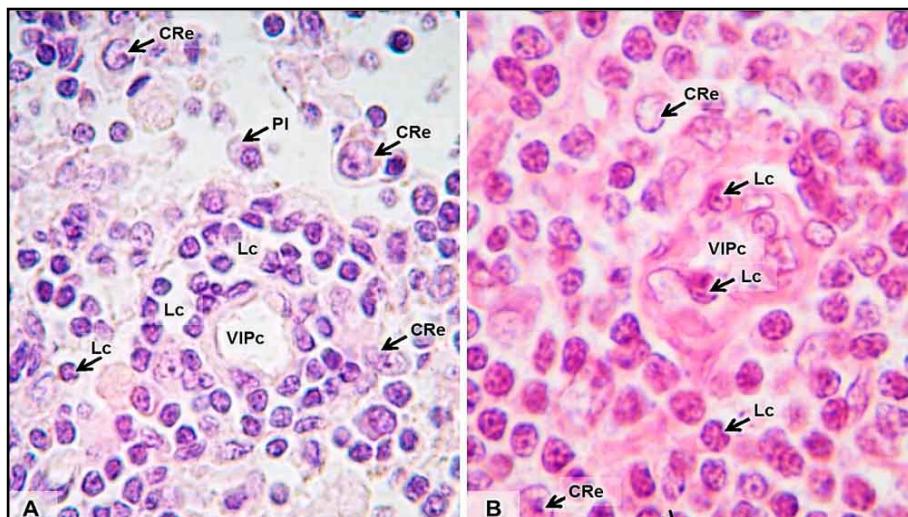


Fig. 3.16 A-B. Corteza interna (CorI) o paracortical con una vénula poscapilar (VIPc); linfocitos (Lc) circundantes; células reticulares. **A.** Gran número de linfocitos (Lc) vecinos a la pared venular y un plasmocito (PI). **B.** Linfocitos (Lc) que atraviesan la pared de la vénula poscapilar. H-E A. 900x. B. 1000x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

La figura 3.17 A-B Las imágenes A y B presentan dos sectores de la médula ganglionar: *cordones medulares*, con numerosos LB, macrófagos, células dendríticas, plasmocitos y *senos medulares*. El estroma de sostén medular está formado por células y fibras reticulares. Se ven *trabéculas* de tejido conectivo denso.

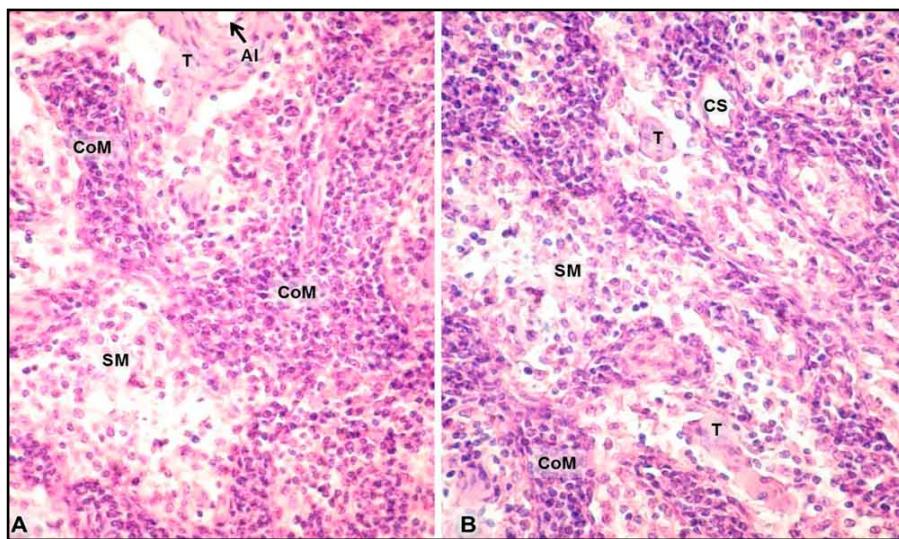


Fig. 3.17 A-B. Cordones medulares y senos medulares (SM); trabéculas (T) con arteriola (AI) y capilar sanguíneo (CS). H-E 600x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

3.5. Bazo

El bazo cumple funciones de *inmunidad celular y humoral*, *filtro la sangre* y *destruye hematíes y plaquetas*.

- **Estroma:** una *cápsula* con *trabéculas* con miofibroblastos y un armazón de conectivo.

- **Parénquima:**

A. Pulpa roja: a. *Cordones esplénicos*: malla laxa de células y fibras reticulares que atrapan gran cantidad de eritrocitos. b. *Sinusoides venosos*: endotelio-macrófagos.

B. Pulpa blanca: *nódulos linfoides* de LB y *vainas peria arteriales* de LT.

- **Circulación esplénica:** arteria esplénica → arterias trabeculares → arterias de la pulpa → arterias foliculares → arterias peniciladas → capilares envainados → senos venosos (*circulación cerrada*: 90%) o pulpa roja (*circulación abierta*: 10%).

En la **figura 3.18** se observa: **pulpa blanca (PB)** con *vainas peria arteriales* de LT ubicados alrededor de la *arteria central* que se ve excéntrica y nódulos linfáticos con LB y **pulpa roja (PR)** con *capilares sinusoides* y *cordones esplénicos* formados por numerosos eritrocitos, macrófagos, células dendríticas, plasmocitos, granulocitos y un armazón de células y fibras reticulares. Hay *trabéculas incompletas*.

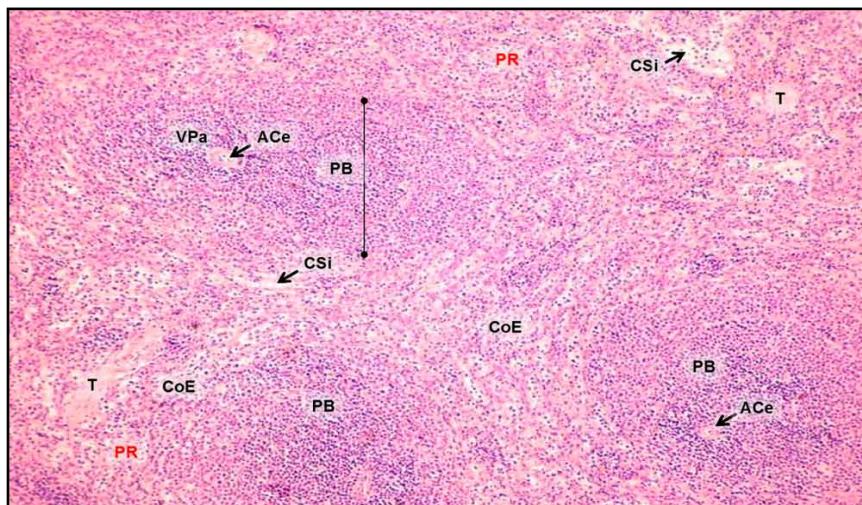


Fig. 3.18 Bazo. Pulpa blanca (PB) y pulpa roja (PR). La pulpa blanca presenta vainas peria arteriales (VPA) de LcT; arteria central (ACe); pulpa roja (PR) muestra capilares sinusoides (CSi) y cordones esplénicos (CoE); trabéculas (T) incompletas. H-E 300x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

La **figura 3.19** muestra un nódulo de *pulpa blanca* central con un *centro germinativo* claro. Además, se observan dos ramas de la *arteria central* excéntricas y algunos acúmulos linfocitarios aislados. La *pulpa roja* presenta: *cordones esplénicos*, *capilares sinusoides* y *trabéculas eosinófilas* de tejido conectivo.

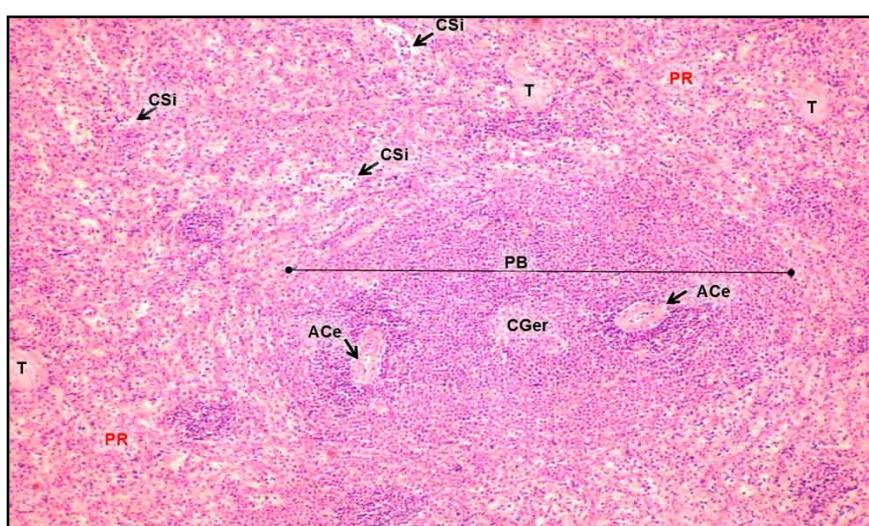


Fig. 3.19 Bazo. Nódulo de pulpa blanca (PB) con un centro germinativo (CGer) claro y dos ramas de la arteria central (ACe) excéntricas; pulpa roja (PR): cordones esplénicos, capilares sinusoides (CSi) y trabéculas (T). H-E 300x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

En la **figura 3.20** se ve la zona periférica del bazo que muestra:

- Cápsula de tejido conectivo, cubierta por un *mesotelio* de serosa peritoneal (simple plano), conectivo con numerosos *fibroblastos* y *núcleos de fibras musculares lisas* que permiten la esplencontracción para la liberación de eritrocitos a la circulación.
- **Parénquima:** se ve un área reducida de *pulpa blanca* y el resto de la imagen muestra *pulpa roja* con *cordones esplénicos* y *capilares sinusoides*.

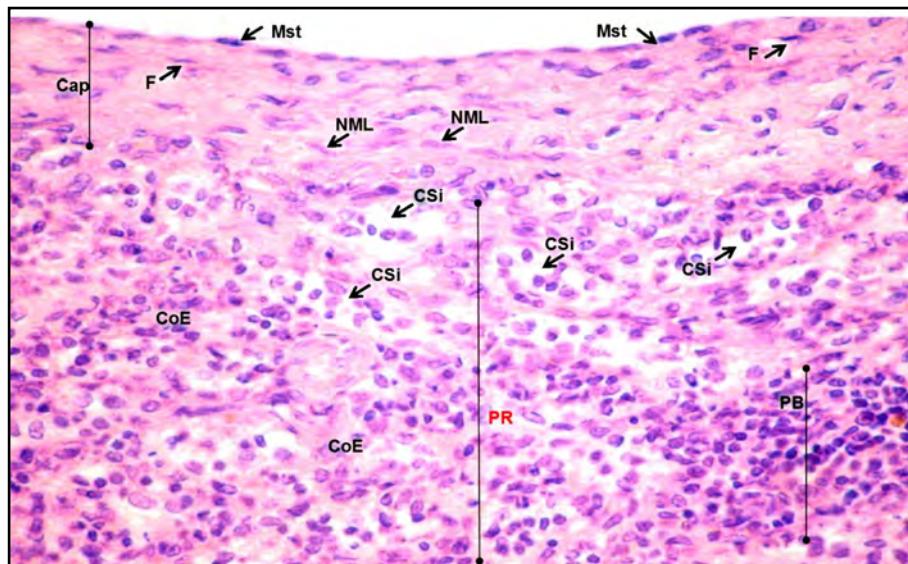


Fig. 3.20 Bazo. Cápsula (Cap); mesotelio (Mst) de serosa peritoneal; conectivo con numerosos fibroblastos (F) y núcleos de fibras musculares lisas (NML); pulpa blanca (PB); pulpa roja (PR) con cordones esplénicos (CoE) y capilares sinusoides (CSI). H-E 600x. (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

La **figura 3.21** presenta estroma esplénico que comprende cápsula, trabéculas y red de células y fibras reticulares (citorretículo). En la *pulpa blanca* se ven *centros germinativos* más claros (menos fibras, más células reticulares) y *arterias centrales* que están excéntricas. En la *pulpa roja* abundan las fibras oscuras con disposición variable que circunscriben a los *capilares sinusoides* (CSI) claros.

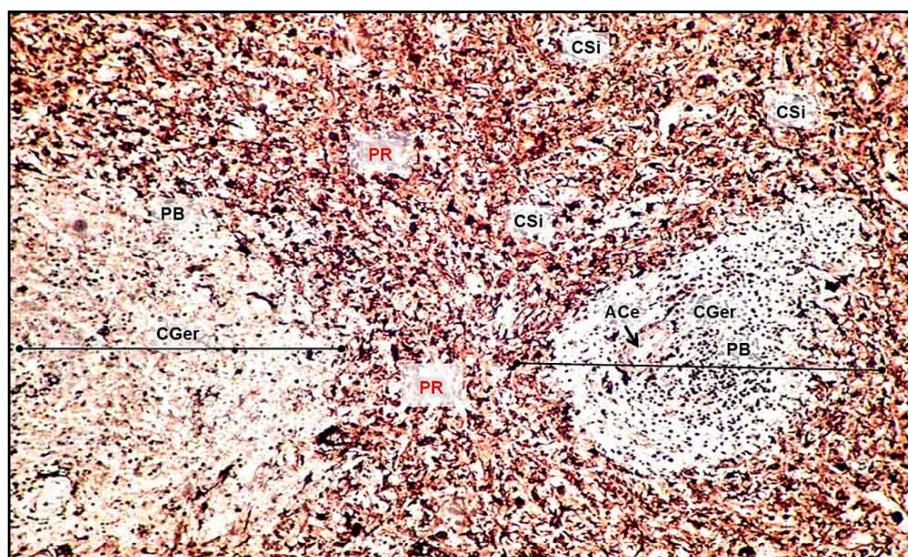


Fig. 3.21 Bazo. Pulpa blanca (PB) con centros germinativos (CGer) y arterias centrales (ACe) (excéntricas); pulpa roja (PR) con fibras oscuras que circunscriben los capilares sinusoides (CSI). Doble impregnación argéntica de Del Río Hortega 700x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

En la figura 3.22 A-B se observa: A. Cápsula de tejido conectivo denso que emite *trabéculas* que muestran *arterias trabeculares*. En la *pulpa roja* predominan los eritrocitos (teñidos con azocarmín). En el nódulo de la *pulpa blanca* se ve un *centro germinativo*. B. En *pulpa blanca* se presenta un nódulo linfático con un *centro germinativo* claro acompañado por las *arterias centrales* (excéntricas) y una *zona marginal* con linfocitos pequeños. Entre los sectores de *pulpa blanca* se observa *pulpa roja*.

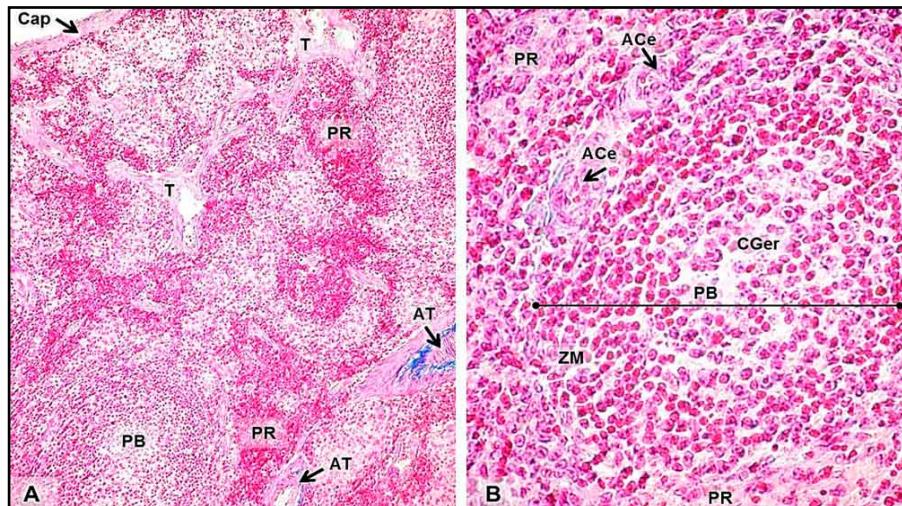


Fig. 3.22 A-B. A. Cápsula (Cap); trabéculas (T); arterias trabeculares (AT); pulpa roja (PR); pulpa blanca (PB) con centro germinativo (CGer). B. Pulpa blanca (PB): nódulo linfático con un centro germinativo (CGer); arterias centrales (ACe) (excéntricas) y zona marginal (ZM); pulpa roja (PR). Mallory-Azán A. 300x. B. 600x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

3.6. Amígdalas (faríngeas, palatinas y lingüales)

El tejido linfoide en mucosas con *nódulos linfáticos* e *infiltrados difusos* que drenan hacia los *vasos linfáticos eferentes*. La figura 3.23 muestra un *epitelio respiratorio* con criptas. A nivel subepitelial hay *tejido conectivo* laxo y tejido linfoide difuso y nodular. Se ven porciones de dos *nódulos linfoides*.

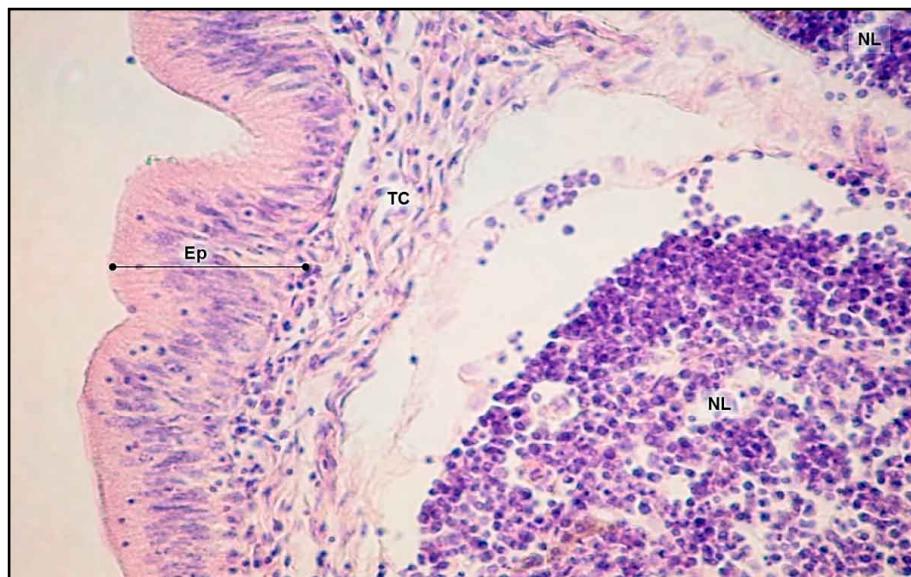


Fig. 3.23 Amígdala faríngea. Epitelio (Ep) respiratorio; nivel subepitelial: tejido conectivo (TC) laxo y tejido linfoide difuso y nodular; dos nódulos linfoides (NL). H-E 600x. (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

En la **figura 3.24** se observa una *mucosa* con *glándulas* y en la *submucosa* está el GALT representado por tres *nódulos linfáticos* con *centros germinativos* claros y *zonas marginales* oscuras con LB maduros. Entre los nódulos hay *tejido linfoide difuso* con LT. A la derecha de la imagen se ve la capa *muscular del apéndice cecal*.

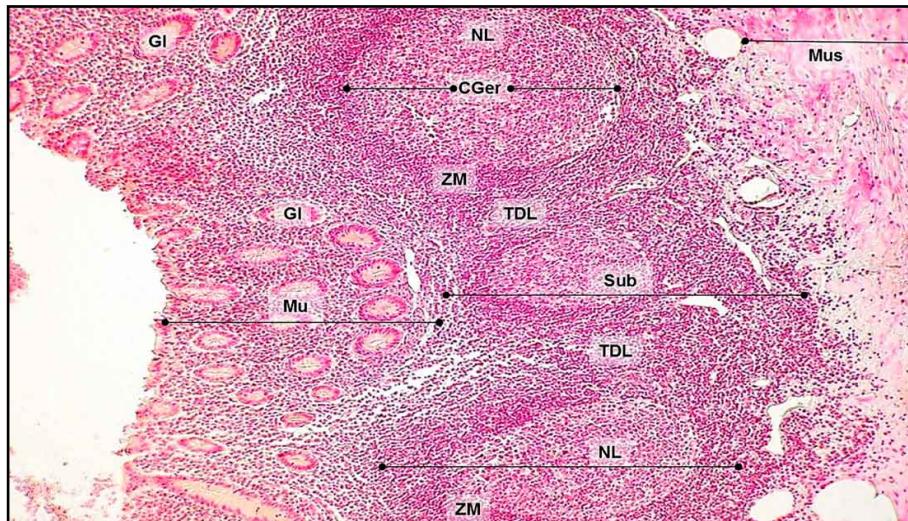


Fig. 3.24 Tejido linfático asociado a mucosa digestiva (apéndice cecal) (GALT). Mucosa (Mu) con glándulas (Gl); submucosa (Sub); tres nódulos linfáticos (NL) con centros germinativos (CGer) y zonas marginales (ZM) con LcB maduros; tejido linfoide difuso (TLD) con LcT; capa muscular (Mus). H-E 500x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

La **figura 3.25** muestra *tejido linfático asociado a mucosa respiratoria bronquial* (BALT) dentro del parénquima pulmonar representado por varios *sacos alveolares* y la vía respiratoria se identifica en varios cortes de los *bronquiolos terminales*. Se ve un *nódulo linfoide* en un tabique de *tejido conectivo* denso y *arterias* de mediano y pequeño calibre.

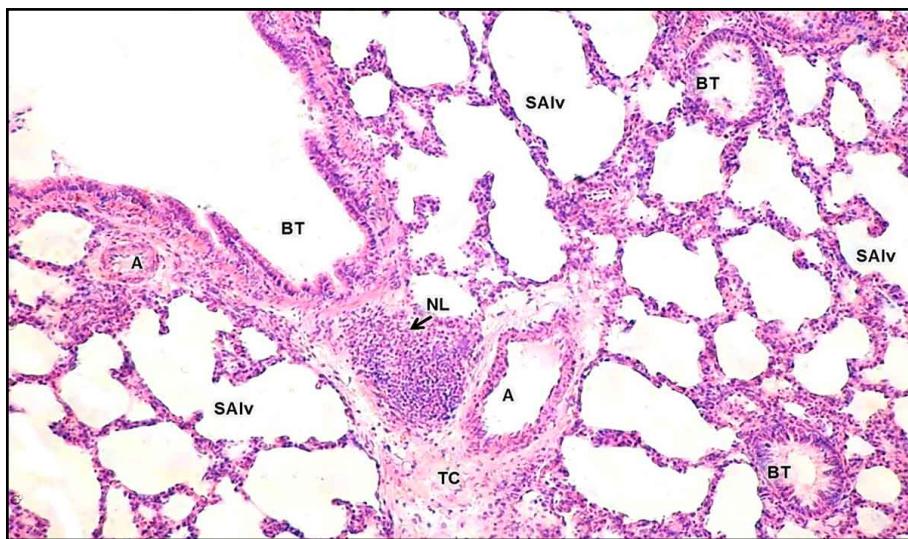


Fig. 3.25 Tejido linfático asociado a mucosa respiratoria (BALT). Sacos alveolares (SAIv); bronquiolos terminales (BT); nódulo linfoide (NL); tabique de tejido conectivo (TC) denso y arterias (A) de mediano y pequeño calibre. H-E 600x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

Referencias

- Cónsole GM, Vidal MS. Atlas de Histología. Ed. Journal, 2016.
- Fernández JC. El sistema linfático. Ed. Panamericana.
- Gartner LP Histología Básica. Ed. Elsevier.
- Robbins. Patología Humana. Ed. Elsevier.
- Sobotta - Welsch. Histología. Ed. Panamericana.
- Sternberg SS. Histology for Pathologists. Ed. Raven Press.
- Stevens A, Lowe J. Texto y Atlas de Histología. Ed. Mosby.

CAPÍTULO 4

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

4.1. Etiología y epidemiología de las enfermedades autoinmunes (EAI)

Una de las propiedades del sistema inmune radica en la capacidad de discriminar entre los antígenos propios y no propios. Los linfocitos maduros competentes son capaces de reconocer y responder a antígenos extraños, pero no pueden reconocer y/o responder a antígenos propios. Cuando se pierde esta **autotolerancia** se producen reacciones inmunes contra los antígenos propios.

- **Etiología de las EAI:** multifactorial: genéticos, ambientales e inmunológicos (fig. 4.1).

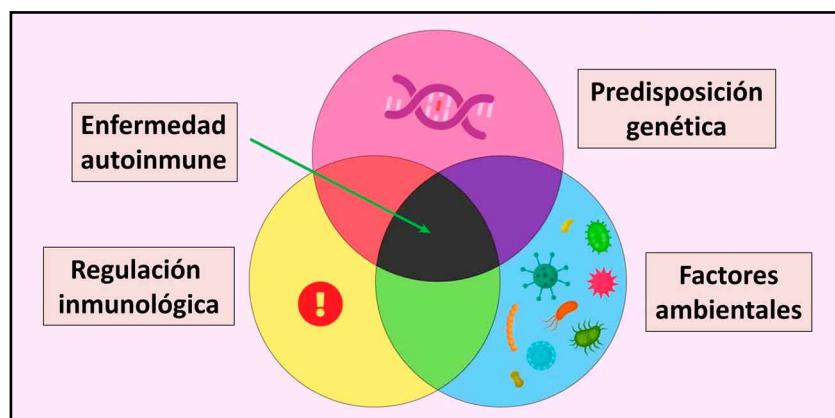


Fig. 4.1 Factores que regulan las EAI (Reproducción asistida.org).

- **Epidemiología de las EAI:** afectan el 3 a 5% de la población. Incidencia: 90 casos en 100.000/año. Prevalencia: 3225 casos en 100.000.
- Predominio en mujeres y en edad media de la vida (**cuadro 4.1**).
- Manifestaciones clínicas sistémicas y/o específicas de órganos.
- Infiltración tisular por células mononucleares en los tejidos afectados.
- Asociación con el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA).
- Concomitancia de varias enfermedades en un mismo individuo.
- Son enfermedades crónicas con *autoantígenos* que no pueden ser eliminados.

Cuadro 4.1: EAI	Mujer/hombre
Enf. de Hashimoto/hipotiroidismo	50.1
LES	9:1
Sind. de Sjogren	9:1
Sind.- antifosfolípidos	9:1
Cirrosis biliar primaria	9:1
Fibromialgia	9:1
Sind. de fatiga crónica	8:1
Sind. de Sharp	8:1
Hepatitis crónica autoinmune	8:1
Basedow/hipertiroidismo	7:1
Artritis reumatoide	4:1
Miastenia gravis	4:1
Esclerodemia	3:1
Esclerosis múltiple	2:1

4.2. Factores genéticos en las EAI

Existe predisposición familiar. Los pacientes heredan múltiples polimorfismos genéticos que contribuyen a la susceptibilidad a las EAI (**fig. 4.2**).

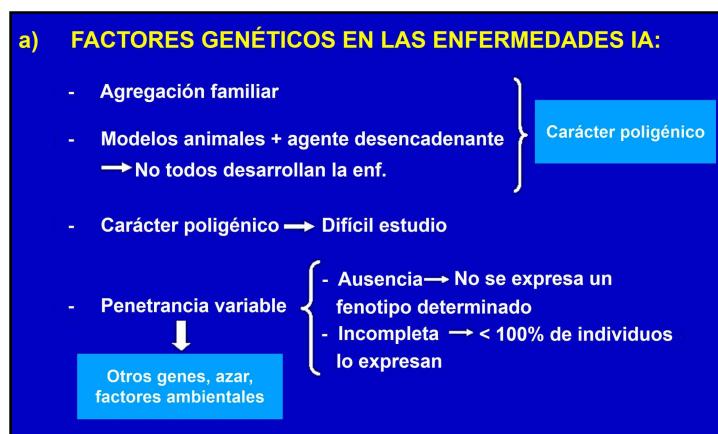


Fig. 4.2 Factores genéticos en EAI (Sacyl).

En la **fig. 4.3** y **cuadro 4.2** se presentan los HLA de las EAI.



Fig. 4.3 Asociación con HLA (Sacyl).

Cuadro 4.2: HLA

Anemia hemolítica autoinmunitaria	B8
Anemia perniciosa	B7, B8, B18, Bw15, DR4, DR2, DR3
Artritis reumatoide	DR4
Cirrosis biliar primaria	B8, DR3
Diabetes mellitus tipo I	B8, B15, DR3, DR4, B54 (Orientales)
Enfermedad celiaca	A1, B8, DR3, DR7
Enfermedad de Beçhet	B5, DR59
Enfermedad de Graves	B8, DR3, Bw46 (Chinos), Bw35, (Japoneses)
Enfermedad mixta del tejido conectivo	DR2, DR4
Esclerosis múltiple	A2, B7, DR2
Espondilitis anquilosamente	B27
Granulomatosis de Wegener	DR2
Hepatitis crónica autoinmunitaria	A1, B8, DR3
Lupus eritematoso sistémico	DR3, DR2
Miastenia gravis	A1, B8, DR3
Pénfigo	A26, B38, DR4, DR6
Púrpura trombocitopénica idiopática	B8, B12, DR2
Síndrome de Goodpasture	B7, DR2
Síndrome de Sjögren	DR3, B8, Dw52
Síndromes poliglandulares autoinmunitarios	DR3, DR4
Tiroiditis de Hashimoto	B8, DR3

Otros factores genéticos:

- Déficit del complemento: **C2** y **C4**: acumulación de complejos inmunes circulantes: asociados con LES.
- Defectos en **FAS** y **FAS L**: ausencia de apoptosis, asociado con el síndrome linfoproliferativo autoinmune.
- Bloqueos en gen que codifica **CTLA-4**: asociado a autoinmunidad cardíaca y pancreática.

4.3. Factores ambientales en las EAI

a. *Agentes físicos:*

- Luz UV (LES), traumatismos (**fig. 4.5**).



Fig. 4.5 Factores ambientales en EAI (Sacyl).

b. Agentes químicos (fig. 4.6):

2. <u>Agentes químicos</u>	
• α-metildopa: Modificación inmunológica de autoAg. en hematies → Anemia hemolítica autoinmune	
• Penicilina: Respuesta inmunológica “fisiológica” contra estructuras en las que están contenidos → Anemia hemolítica autoinmune	
• Lupus por fármacos (procainamida, hidralazina): modifican el equilibrio inmunológico → Ac. antihistonas	
• HgCl₂: ANA → Nefritis por depósitos de inmunocomplejos	
• Tabaco: > riesgo de oftalmopatía en enf. Graves	

Fig. 4.6 Agentes químicos en EAI (Sacyl).

c. Agentes biológicos (fig. 4.7):

3. <u>Agentes biológicos</u>																	
• Respuestas atípicas por infecciones bacterianas lentes																	
• Virus → Fly → Expresión de HLA II → Autopresentación antigenica → Activación de LB anergizados																	
<table border="1"><thead><tr><th>ENFERMEDADES AUTOINMUNES</th><th>VIRUS</th></tr></thead><tbody><tr><td>Artropatías</td><td>HTLV-1</td></tr><tr><td>Anemia hemolítica</td><td>LCMV</td></tr><tr><td>Queratitis herpética</td><td>HSV-1</td></tr><tr><td>Diabetes mellitus</td><td>CVB, Rubeola</td></tr><tr><td>Esclerosis múltiple</td><td>HHV-6, EBV</td></tr><tr><td>Miastenia gravis</td><td>VHC</td></tr><tr><td>LES</td><td>EBV</td></tr></tbody></table>		ENFERMEDADES AUTOINMUNES	VIRUS	Artropatías	HTLV-1	Anemia hemolítica	LCMV	Queratitis herpética	HSV-1	Diabetes mellitus	CVB, Rubeola	Esclerosis múltiple	HHV-6, EBV	Miastenia gravis	VHC	LES	EBV
ENFERMEDADES AUTOINMUNES	VIRUS																
Artropatías	HTLV-1																
Anemia hemolítica	LCMV																
Queratitis herpética	HSV-1																
Diabetes mellitus	CVB, Rubeola																
Esclerosis múltiple	HHV-6, EBV																
Miastenia gravis	VHC																
LES	EBV																

Fig. 4.7 Agentes biológicos en EAI (Sacyl).

d. Factores hormonales:

LES: es 9 veces más frecuente en la mujer (estrógenos) que en el hombre. El estradiol disminuye la actividad de LT-CD8+, aumenta los LT- CD4+, LB, macrófagos, IL-1, expresión HLA, VCAM/ICAM. La progesterona disminuye la proliferación de LT-CD4+, con predominio de LT-CD8+.

e. Daño tisular:

Inflamación, isquemia, trauma: exposición a autoantígenos que en condiciones normales permanecen secuestrados.

f. Factores inmunológicos:

Generación de autoanticuerpos, linfocitos T autorreactivos y presencia de CPA-LT: secretores de citoquinas (interleuquinas: IL). Ver (figs. 4.8-4.9).

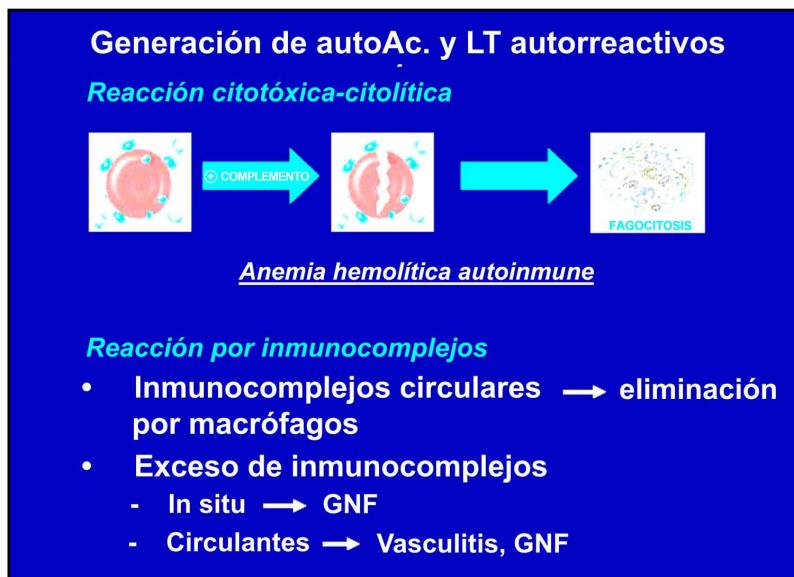


Fig. 4.8 Generación citotóxica-citolítica y por inmunocomplejos (Sacyl).

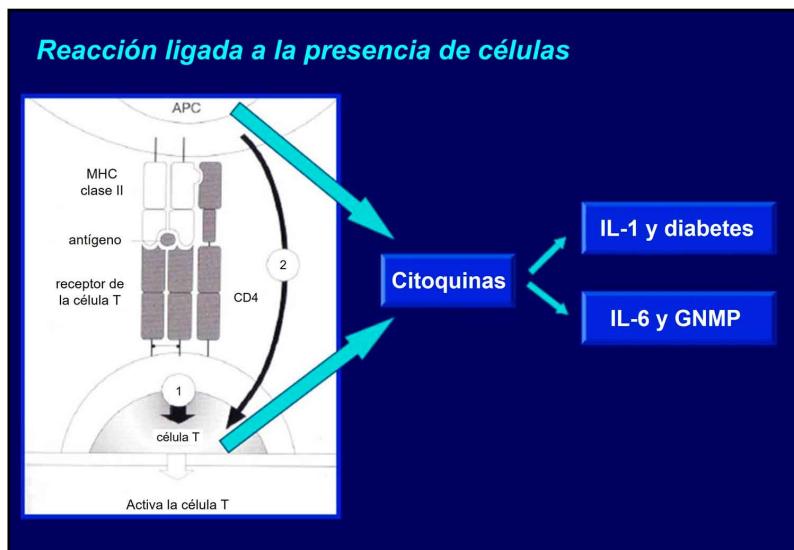


Fig. 4.9 Reacción ligada a células: CPA → LT → citoquinas (IL) (Sacyl).

4.4. Clasificación de las EAI por mecanismo de daño involucrado

- **Tipo II: Anticuerpos dirigidos contra células o antígenos de la matriz:**
- Anemia hemolítica autoinmune.
- Púrpura trombocitopénica autoinmune.
- Enfermedad de Goodpasture.
- Pénfigo vulgar.
- Fiebre reumática.
- Anemia perniciosa.
- Vasculitis.

- **Tipo III por complejos inmunes:**
 - Lupus eritematoso sistémico.
 - Glomerulonefritis.
 - Crioglobulinemia mixta.
 - Enfermedad del suero.
- **Tipo IV mediada por células:**
 - Artritis reumatoide.
 - Esclerosis múltiple.
 - Síndrome de Guillain Barré.
- **Otros mecanismos:**
 - Supresión de la tolerancia: mimetismo molecular: reacciones cruzadas entre Ag microbianos y autoantígenos.
 - Activación de Células Presentadoras de Antígenos (CPA).
 - Activación policlonal de LT o LB.
 - Desequilibrio entre LT colaboradores y supresores.
 - Exposición a autoantígenos secuestrados: se crean *neoantígenos* con daño tisular.
 - Alteración de la apoptosis.

4.5. Enfermedades autoinmunes (EAI) órgano-específicas (cuadro 4.3)

Cuadro 4.3 EAI ÓRGANO-ESPECÍFICAS	Órgano afectado
Enfermedad de Addison	Adrenales
Enfermedad de Graves	Tiroides
Tiroiditis de Hashimoto	Tiroides
Diabetes mellitus tipo 1	Páncreas: células β
Miastenia gravis	Nervios: receptores acetilcolina
Anemia perniciosa	Estómago: células parietales
Anemia hemolítica	Eritrocitos: membranas
Esclerosis múltiple	SNC: sustancia blanca
Sind. Guillain Barré	Nervios
Fiebre reumática	Articulaciones, corazón, sist. nervioso
Enf. de Crohn	Intestino
Colitis ulcerosa	Intestino
Enfermedad celíaca	Intestino
Pénfigo	Piel
Psoriasis	Piel
Vitíligo	Piel
Hepatitis autoinmune	Hígado
Colangitis esclerosante	Hígado
Cirrosis biliar primaria	Hígado
Púrpura trombocitopénica	Plaquetas

4.6. Enfermedades autoinmunes (EAI) sistémicas (cuadro 4.4)

Cuadro 4.4 EAI SISTÉMICAS	Órgano afectado
Lupus eritematoso sistémico (LES)	Múltiples
Síndrome de Sjögren	Glándulas exocrinas
Síndrome antifosfolípidos	Vasos (trombosis), abortos
Sind. de Goodpasture	MB glomerular y alveolar
Esclerosis sistémica (esclerodermia)	Tejido conectivo
Dermatomiositis/Polimiosistis	Piel y músculos
Artritis reumatoide	Articulaciones
Miopatías inflamatorias	Músculos
Enfermedad mixta del tejido conectivo	Tejido conectivo
Vasculitis sistémicas primarias	Vasos sanguíneos
Sarcoidosis	Tejido conectivo

Referencias

- Anderson MS et al. Projection of an immunological self-shadow within the thymus by the air protein. *Science* 298(5597):1395-401, 2002.
- Bluestone JA et al. T cells in the control of organ-specific autoimmunity. *J Clin Invest* 125(6):2250-60, 2015.
- Bluestone JA. Mechanisms of tolerance. *Immunol Rev* 241(1):5-19, 2011.
- Davidson A, Diamond B. Autoimmune Diseases. *N Engl J Med* 345: 340-50, 2001.
- Doria A et al. Infections, rheumatism and autoimmunity: the conflicting relationship between humans and their environment. *Autoimmun Rev* 8(1):1-4, 2008.
- Kim JI et al. Role of B cells in tolerance induction. *Curr Opin Organ Transplant* 20(4):369-75, 2015
- Kivity S et al. Infections and autoimmunity--friends or foes? *Trends Immunol* 30(8): 409-14, 2009.
- Lenardo MJ. Molecular regulation of T lymphocyte homeostasis in the healthy and diseased immune system. *Immunol Res* 27: 387-98, 2003.
- McCombe PA et al. Sexual dimorphism in autoimmune disease. *Curr Mol Med* 9(9):1058-79, 2009.
- Rioux JD, Abbas AK. Paths to understanding the genetic basis of autoimmune disease. *Nature* 435(7042):584-9, 2005.
- Rioux JD, Abbas AK. Paths to understanding the genetic basis of autoimmune disease. *Nature* 435: 584-9, 2005.
- Root-Bernstein R, Fairweather D. Complexities in the relationship between infection and autoimmunity. *Curr Allergy Asthma Rep* 14(1):407, 2014.
- Rosenblum MD et al. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest* 125(6):2228-33, 2015.
- Singh RP et al. Genes, tolerance and systemic autoimmunity. *Autoimmun Rev* 11(9):664-9, 2012.
- Toscano MA et al. Differential glycosylation of Th1, Th2 and Th17 effector cells selectively regulates susceptibility to cell death. *Nat Immunol* 8: 825-834, 2007.
- Vignali DA et al. How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol* 8(7):523-32, 2008.
- Zhang J et al. Activation-induced cell death in T cells and autoimmunity. *Cell Mol Immunol* 1(3):186-92, 2004.

CAPÍTULO 5

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

ÓRGANO-ESPECÍFICAS: PARTE I

Enfermedades autoinmunes (EAI) órgano-específicas

5.1. Enfermedad de Addison (EA)

La enfermedad de Addison (EA) se caracteriza por una oferta insuficiente de hormonas córtico-suprarrenales para mantener las demandas periféricas y cursa como un síndrome con melanodermia e hipotensión. Es de evolución lenta y progresiva. Tiene su origen en la destrucción bilateral de la corteza suprarrenal. Su etiología ha variado drásticamente, siendo a comienzos de 1900 de origen casi exclusivamente tuberculoso y en la actualidad mayoritariamente autoinmune. La sintomatología no comienza a aparecer hasta la pérdida de un 90% o más del tejido adrenal. El cuadro clínico es larvado, con episodios intercurrentes llamados *crisis addisonianas*. La EA debe entenderse en el contexto de los síndromes poliglandulares autoinmunes (Candel González y col., 2001) (**fig. 5.1**).

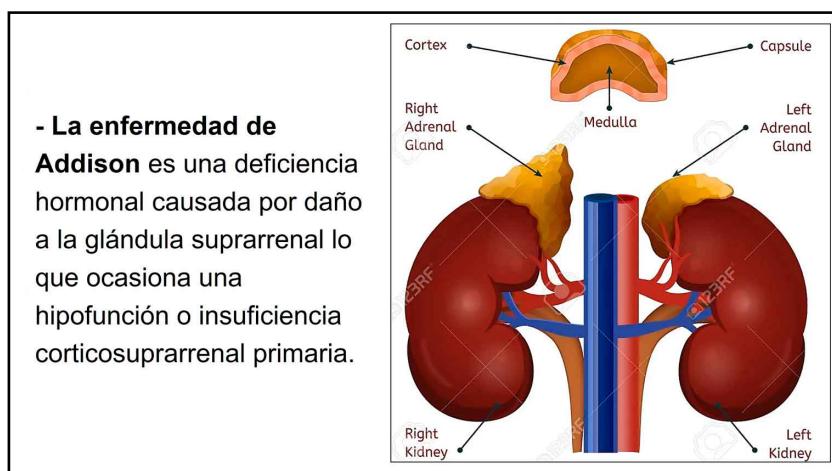


Fig. 5.1 EA (SlideShare, 123RF).

a. Etiología (fig. 5.2)

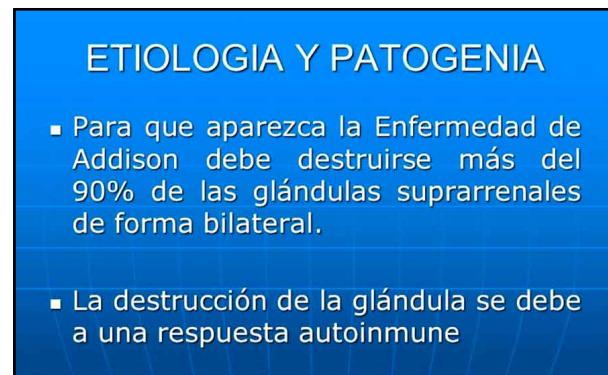


Fig. 5.2 Etiopatogenia de la EA (SlidePlayer).

1. **Atrofia idiopática autoinmune de la corteza suprarrenal:** obedece a dos tipos de factores, genéticos e inmunológicos.
 - a. **Factores genéticos:** están descritos dos síndromes poliglandulares de naturaleza autoinmune (SPA tipo I y II), con cierta susceptibilidad genética, en los que entra a formar parte la enfermedad de Addison. Dichos síndromes son debidos al desarrollo de autoanticuerpos y/o LT activados frente a proteínas de las células de las glándulas endocrinas, y de algunas células no endocrinas (células parietales gástricas, melanocitos). En ambas asociaciones (SPA I y II), existen de un 30 a un 50% de los pacientes con familiar o familiares afectados. Se ha sugerido que se hereda cierta susceptibilidad a sufrir procesos autoinmunes por trastornos en la inmunorregulación, dependiente de varios genes y localizada cerca del locus HLA del cromosoma 6 (Candel González y col., 2001).
Se han descripto aspectos sobre la genética de la insuficiencia suprarrenal y los mecanismos moleculares asociados. Se tienen en cuenta:
 - a. El papel de los receptores nucleares DAX-1 (NR0B1) y el factor esteroidogénico-1 (SF-1, NR5A1) en la disfunción adrenal y reproductiva humana.
 - b. Síndromes de restricción del crecimiento de múltiples sistemas debido a la ganancia de función en los represores del crecimiento CDKN1C (síndrome IMAGE) y SAMD9 (síndrome MIRAGE), o pérdida de POLE1.
 - c. Formas no clásicas de STAR e insuficiencia de P450scc/CYP11A1 que se presentan con un fenotipo suprarrenal de aparición retardada y representan una causa prevalente de insuficiencia adrenal inmune (IAI) no diagnosticada.
 - d. Una nueva esfingolipidosis que causa IAI debido a defectos en la esfingosina-1-fosfato liasa-1 (SGPL1). Llegar a un diagnóstico específico puede tener implicaciones de por vida para el tratamiento. En algunas situaciones, las formas más leves o no clásicas de estas afecciones pueden presentarse por primera vez en la edad adulta y pueden haber sido etiquetadas como EA (Buonocore y Achermann, 2020).
 - b. **Factores inmunológicos:** el 90% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal idiopática presentan reacciones inmunes celulares o humorales, predominando la celular en el hombre y la humorala en la mujer. Más del 50% de los pacientes con adrenalitis autoinmune presentan **autoanticuerpos** con valor diagnóstico.
2. **Adrenalitis tuberculosa.** La TBC suprarrenal ocupa el segundo lugar en frecuencia de enfermedad de Addison. Suele ser secundaria a un foco tuberculoso extrapulmonar. Las glándulas suprarrenales aumentan de tamaño al principio, pero luego se retraen y forman caseum y tejido cicatricial con depósito de calcio que facilita el diagnóstico por TAC. El proceso puede durar entre 10 y 20 años.

3. **Otras infecciones:** meningococcemias, blastomicosis, histoplasmosis. Su incidencia es baja y aumenta en las inmunodeficiencias (trasplantados, SIDA). La insuficiencia suprarrenal puede ser una complicación del SIDA por infiltración adrenal de patógenos oportunistas o por sarcoma de Kaposi.
4. **Hemorragias:** por terapias anticoagulantes.
5. **Neoplasias:** metástasis en suprarrenales (40-60% en autopsias). Las más frecuentes debidas a melanomas, carcinomas de colon, estómago, mama, pulmón y linfomas.
6. **Procesos infiltrativos:** sarcoidosis, amiloidosis y hemocromatosis.
7. **Yatrogenia:** medicamentos (ketokonazol, quimioterápicos, rifampicina, ciproterona).
8. **Congénitas:** adrenoleucodistrofia (ALD) y adrenomieloneuropatía (AMN).
9. **Otras:** afectan una línea de síntesis hormonal. Por ejemplo, la falta de respuesta a ACTH por insensibilidad de los receptores glucocorticos. Hay una insuficiencia pura en la función glucocorticoide, con preservación de las series mineralocorticoide y androgénica.

La etiología de la enfermedad autoinmune es multifactorial e involucra variantes genéticas y factores ambientales. Se ha comunicado que la propia célula adrenocortical es un actor activo en el proceso autoinmune (Helleisen y col., 2018).

b. Epidemiología

La enfermedad de Addison es muy rara. Tiene una incidencia de 0,83 por 100.000, con una prevalencia de 4-6 por 100.000 apareciendo a cualquier edad y afectando más a mujeres que a hombres en relación de 3:1. La insuficiencia suprarrenal secundaria es mucho más frecuente debido al uso de corticoides y a su supresión brusca.

c. Clínica (figs. 5.3 a 5.5)

1. **Déficit de glucocorticoides:** la no existencia de niveles mínimos de **cortisol** evita que se realice el *feed-back hipófiso-hipotalámico*, con lo que aumentará la producción de **CRH-ACTH**. Por cada molécula de **ACTH** que se escinde de su precursor hipofisario, la propiomelanocortina (**POMC**), se produce otra molécula de β -lipotropina, que contiene una secuencia melanocito estimulante responsable de la hiperpigmentación de la piel y mucosas.
Además, el déficit de **cortisol** disminuye la *gluconeogénesis*, produciendo hipoglucemia, astenia y fatiga muscular. Aparece hiporexia, con tendencia a la ingesta de productos salados y a la hipodipsia, náuseas sin vómitos, hipo, eructos y dolores abdominales, que en las crisis addisonianas pueden incluso remediar un abdomen agudo. Puede haber diarrea, pero también son frecuentes la hipotonía y el estreñimiento. En general, la mayoría de los síntomas del déficit glucocorticoideo son inespecíficos y su aparición es insidiosa.
 - **Síntomas psíquicos:** fatiga mental, irritabilidad, inquietud, insomnio, trastornos depresivos y bipolares.
2. **Déficit de mineralocorticoides:** cuando se va destruyendo la zona glomerular, los niveles de renina plasmática y angiotensina II, aumentan con el fin de mantener una secreción normal de aldosterona, hasta que finalmente el grado de destrucción es tal que produce un déficit en la secreción de mineralocorticoides. La pérdida de sodio y agua por el hipoaldosteronismo reinante, crea una situación de hipovolemia caracterizada por **hipotensión arterial**. La **hipotensión ortostática** es más marcada

en la insuficiencia suprarrenal primaria que en la secundaria y da como resultado un descenso en la expresión de los receptores catecolamínicos vasculares. También aparecen síncope, taquicardia, palpitaciones, vértigo y avidez por la sal. En reposo el pulso es normal, pero el mínimo esfuerzo o emoción desencadena taquicardias. El fallo cardíaco es inusual.

3. **Déficit de andrógenos:** la depleción de andrógenos provoca pérdida del vello axilar y pubiano, caída del cabello, oligomenorrea e inhibición de la libido.
4. **Otros síntomas:** paraplejía espástica, parálisis simétrica ascendente, calcificaciones del cartílago auricular y el signo de Rogoff (dolor en el ángulo costovertebral).

En la **fig. 5.3** se presentan los signos y síntomas de la EA por déficit de glucocorticoides, mineralocorticoides y otros.

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD DE ADDISON		
DÉFICIT DE GLUCOCORTICOIDES	DÉFICIT DE MINERALOCORTICOIDES	OTROS
<p>Fatiga Laxitud Pérdida de peso Anorexia Vómitos Diarrea Esteatorrea Hipotensión Mialgias Artralgias Depresión Psicosis ECG: cambios por hipokalemia</p> <p>Rx: TC abdominal: cambio en el tamaño de adrenales Rx cráneo: silla turca aumentada TC de cabeza: pituitaria aumentada</p>	<p>Deshidratación Hipotensión Hipotensión ortostática Gasto cardíaco disminuido Respuesta a las catecolaminas: descendida</p>	<p>Hiperpigmentación Deseo de sal Amenorrea Menor libido Menos vello público y axilar Gasto cardíaco descendido Caries dentales Menopausia prematura Espelhomegalia Hiperplasia linfoide</p>

Fig. 5.3 Clínica de la EA (SlidePlayer).

CUADRO CLÍNICO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Astenia ▪ Hiperpigmentación cutánea y de mucosas ▪ Pérdida de peso ▪ Alteraciones gastrointestinales ▪ Hipotensión arterial ▪ Trastornos perceptivos ▪ Pérdida de vello

Fig. 5.4 Cuadro clínico de la EA (SlidePlayer).



Fig. 5.5 Clínica de la EA (MSD).

- **Asociaciones clínicas de la EA:**

- a. **Síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA):** La tétrada de fallos glandulares endocrinos autoinmunes que más aparece en el SPA II, son el hipoadrenalinismo (100%), hipotiroidismo primario (69%), hipogonadismo y diabetes mellitus tipo 1 (DMI). Además, se puede asociar con hipoparatiroidismo, anemia perniciosa y vitiligo. También se le pueden añadir entidades nosológicas como la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren, la miastenia gravis y la púrpura trombocitopénica idiopática. En el 100% de los SPA II aparece la EA, pero sólo el 50% de los pacientes con adrenalitis autoinmune desarrollan SPA II. Además, aunque menos frecuente, se presenta hipoadrenalinismo en el SPA I (67%), en el que predomina el hipoparatiroidismo (82%) y en menor grado: hipogonadismo, hipotiroidismo y DMID. Entre las asociaciones no endocrinas se presentan: candidiasis mucocutánea crónica (78%), hepatitis crónica activa, alopecia y síndromes malabsortivos.
- b. **Adrenoleucodistrofia (ALD) y adrenomieloneuropatía (AMN):** son desórdenes degenerativos del cerebro y la médula, que se asocian con el fallo suprarrenal primario. La primera se caracteriza por demencia, ceguera, tetraparesia e insuficiencia suprarrenal. Su mecanismo de transmisión es recesivo y ligado al sexo (cromosoma X). Comienza en la primera década de la vida y la muerte sobreviene a los pocos años del inicio de la sintomatología neurológica. Puede afectar a adultos y la alteración neurológica puede aparecer hasta 20 años después del fallo suprarrenal. Se caracteriza por el acúmulo de colesterol y ácidos grasos libres de cadena larga, no ramificados y saturados en las zonas fascicular y reticular de la suprarrenal, en SNC y testículo. La AMN es una variable clínica de la ALD en la que a la EA se asocia un grado variable de hipogonadismo y polineuropatía distal, también ocurre en la infancia y está ligada de forma recesiva al cromosoma X.
- c. **Otras asociaciones:**
 - **Síndrome POEMS:** polineuropatía (sensitiva y motora), hepatomegalia, endocrinopatía (amenorrea, Addison), pico de IgM monoclonal y alteraciones cutáneas.
 - **Síndrome achalasia-alacrimia:** con procesos degenerativos de la glándula adrenal que afectan a estructuras parasimpáticas y a la pérdida del estímulo parasimpático suprarrenal. Se puede asociar a insensibilidad del receptor ACTH adrenal, o a disfunciones neurológicas: ataxia, disartria, hiperreflexia y fatiga muscular.

- **Microangiopatía y fallo renal:** se producen cambios trombóticos y microangiopáticos que afectan la arteriola aferente.
- **Enfermedad de Wolman:** es la asociación de insuficiencia suprarrenal, hepatoesplenomegalia, esteatorrea y tesaurosisis lipídica.

d. Diagnóstico (figs. 5.6 a 5.8)

- **Clínico.**
- **Histopatológico:**
 - **Adrenalitis autoinmune:** se evidencia una pérdida de grosor homogénea y bilateral de la corteza, hasta quedar reducida a una fina lámina fibrosa, con infiltración linfocitaria capsular. La médula no está afectada.
 - **Adrenalitis tuberculosa:** se aprecia afectación capsular y medular en forma de células epitelioides, células de Langhans, acúmulos cálcicos y caseum con asimetría lesional.
 - **Adrenalitis amiloide:** depósitos de amiloide en las zonas fascicular y reticular.
 - **Adrenoleucodistrofia:** los depósitos de ácidos grasos de cadena larga se depositan en forma de inclusiones intracitoplasmáticas en la reticular y fascicular, respetando la glomerular. Esto se ve cuando se hacen estudios ultraestructurales.
- **Laboratorio:**
Se detecta déficit de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos. Hay descenso los valores séricos de sodio, cloro y bicarbonato. Se eleva el potasio sérico. Se hacen pruebas de estimulación de la ACTH y detección de los niveles de aldosterona.
 - **Test de estimulación rápida con ACTH:** es útil pero no diagnóstico, en el sentido de que una respuesta negativa al cortisol puede ser una EA, pero también una insuficiencia suprarrenal de origen hipofisario, con atrofia secundaria de la glándula.
 - **Test de estimulación prolongada con ACTH (3 días):** combinado con el anterior se aproxima mucho al diagnóstico de la EA, ya que tras 3 días de estimulación, en el caso de EA no se modifica la respuesta, pero sí en el caso de la atrofia de la glándula, por insuficiencia de origen hipotalámico, en el que se evidencia un ascenso paulatino de cortisol plasmático en los 3 días. Existe una elevación de la ACTH ($> 50 \text{ pg/ml}$) como respuesta hipofisaria a niveles de cortisol prácticamente imperceptibles ($< 5 \text{ mg/dl}$), aunque en las formas iniciales la cifra puede ser normal. Los 17-cetosteroideos y 17-hidroxicorticoesteroides están disminuidos en orina ($< 3 \text{ mg/día}$).

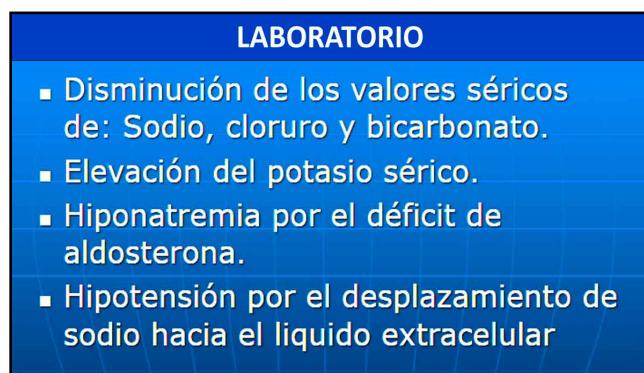


Fig. 5.6 Laboratorio de la EA (SlidePlayer).

DIAGNÓSTICO

- Se hace la prueba de la estimulación de la ACTH – evaluación de la capacidad de reserva de las suprarrenales para producir esteroides
- Primaria: la ACTH plasmática está elevada
- Secundaria: la ACTH son bajos o inadecuadamente normales

Fig. 5.7 Diagnóstico de la EA (SlidePlayer).

DIAGNÓSTICO

- Se puede medir los niveles de aldosterona para diferenciar una insuficiencia suprarrenal primaria de secundaria.
- Secundaria: la aldosterona estará normal 150 pmol/L
- Primaria: la aldosterona estará anormal

Fig. 5.8 Diagnóstico de la EA (SlidePlayer).

- **Otros datos de laboratorio: anemia normocítica y normocrómica.** En la EA de naturaleza autoinmune, asociado a SPA II puede haber anemia macrocítica por anticuerpos frente a células parietales y déficit de absorción de B12. También aparece eosinofilia en un 8-10% de los pacientes y VSG elevada. El hipocortisolismo origina **hipoglucemias**. El hipoaldosteronismo produce *eliminación de sodio y agua y retención de potasio*. En un 10-20% de los pacientes se ha observado *hipercalcemia*.
- **ECG:** las más frecuentes alteraciones son ondas T planas o invertidas, bradicardia sinusal, alargamiento del QT y bajo voltaje. Aparece bloqueo AV de primer grado en el 20% de los pacientes. Los cambios debidos a hiperpotasemia son infrecuentes, los que más se repiten son ondas T altas, picudas y asimétricas, sobre todo en las crisis addisonianas.
- **Pruebas de imagen:** el estudio Rx no tiene valor para el diagnóstico de la enfermedad, pero sí de su etiología y debiera solicitarse tan sólo una vez confirmado el diagnóstico por estudio hormonal. Existen patrones Rx inespecíficos que sugieren diferentes etiologías:
 - *Atrofia suprarrenal*, típica de la adrenalitis autoinmune.
 - *Agrandamiento suprarrenal*, presente en EA de causa tuberculosa, neoplásica e infecciones (VIH, hongos).
 - *Calcificaciones*, características de la TBC. El agrandamiento suprarrenal con o sin calcificación en pacientes con insuficiencia renal y TBC es signo de infección activa y una indicación de tratamiento con tuberculostáticos.

e. Tratamiento (fig. 5.9)

El tratamiento de la EA consiste en la sustitución hormonal de los **glucocorticoides y mineralocorticoides** que no se sintetizan. El fármaco de elección para el tratamiento sustitutivo del déficit hormonal es la **hidrocortisona** o la **cortisona**, que presentan un efecto dual, tanto glucocorticoide como mineralocorticoide. La dosis de mantenimiento es de 20-25 mg/día de hidrocortisona y 25-35 mg/día de cortisona, no olvidando la forma de administración fraccionada: 2/3 por la mañana y 1/3 por la tarde, emulando su ciclo circadiano. La dosis se debe reducir paulatinamente a la mínima capaz de mantener al paciente asintomático a fin de evitar los efectos adversos. La alternativa terapéutica similar en resultados es la asociación de **dexametasona** (2,5-7,5 mg/día) o de **prednisona** (0,25-0,75 mg/día) con un mineralocorticoide, por ejemplo la **fludrocortisona** a dosis de 100 mg/día, pero que puede oscilar entre 50-200 mg/día (0,05-0,1 mg/día). En las crisis addisonianas, la pauta terapéutica será de 100 mg de **hidrocortisona** IV cada 8 hs en tres litros de suero glucosalino, pasando después a la dosis de mantenimiento por vía oral.

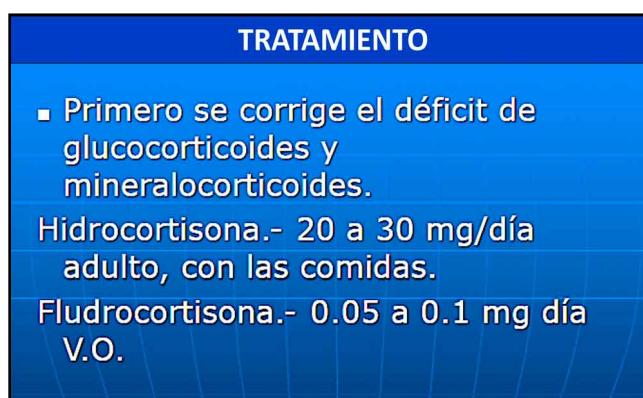


Fig. 5.9 Tratamiento de la EA (SlidePlayer).

Aunque en la terapia se establecen preparados farmacéuticos eficaces y seguros para la sustitución de gluco y mineralocorticoides endógenos, la mortalidad en pacientes con *insuficiencia adrenal primaria* (IAP) sigue aumentando. El éxito de la terapia se basa principalmente en la educación adecuada del paciente como piedra angular en la prevención y el tratamiento de la crisis suprarrenal. Un enfoque de la investigación actual es el desarrollo de preparaciones de glucocorticoides optimizadas farmacocinéticamente, así como terapias regenerativas (Barthel y col., 2019).

Los avances en la optimización de la terapia sustitutiva para pacientes con EA son buenos, pero la educación continua de los pacientes y los profesionales de la salud sobre el peligro siempre presente de una crisis suprarrenal es esencial para salvar la vida de los pacientes (Betterle y col., 2019).

La *insuficiencia adrenal primaria* (IAP) ocurre en 1/5000 a 1/7000 individuos en la población general. La EA autoinmune es la principal causa de IAP y es un componente importante del síndrome poliendocrino autoinmune tipo 1 (APS1) y tipo 2 (APS2). La presencia de autoanticuerpos de 21-hidroxilasa (21OHAb) identifica a los sujetos con autoinmunidad suprarrenal clínica o preclínica en curso. Se requiere terapia sustitutiva de por vida con dos o tres dosis diarias de hidrocortisona (HC) (15-25 mg / día) o una dosis diaria de HC de liberación dual y con fludrocortisona (0.5-2.0 mg / día). Se debe identificar la dosis más baja posible de HC de acuerdo con parámetros clínicos y bioquímicos para minimizar las complicaciones a largo plazo que incluyen osteoporosis, alteraciones cardiovasculares y metabólicas (Saverino y Falorni, 2020).

5.2. Enfermedad de Graves (EG)

La enfermedad de Graves (EG) es la causa más común de **hipertiroidismo**. Su patogenia es *autoinmune*. Se caracteriza por hipertiroidismo y bocio difuso, con o sin oftalmopatía. Esta enfermedad es mediada por *autoanticuerpos* de los cuales el más importante es el anticuerpo anti-receptor de TSH. Estos pacientes también pueden tener otros autoanticuerpos como los anti-tirotoglobulina y anti-tiroperoxidasa (**fig. 5.10**).

La enfermedad de Graves (EG) se caracteriza por tirotoxicosis, provocada por la presencia de anticuerpos estimulantes de tiroides circulantes (TSAb), que son determinantes también en la patogénesis de sus manifestaciones extratiroides (Oftalmopatía de Graves (GO), mixedema pretibial) (Antonelli y col., 2020).

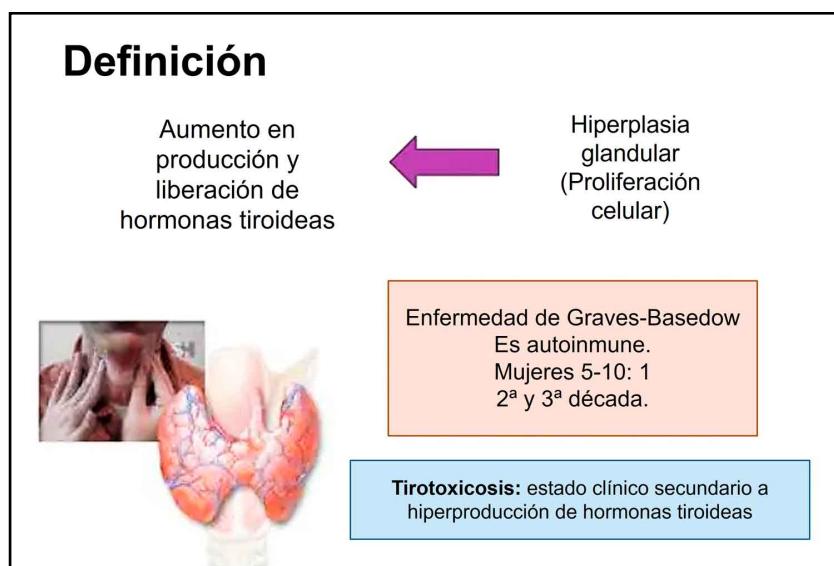


Fig. 5.10 EG (SlideShare).

a. Etiología

- **Autoinmune:** reside en el acoplamiento de un anticuerpo sobre el receptor de TSH de la glándula, teniendo como consecuencia la estimulación de la célula tiroidea que forma hormonas tiroideas. Este proceso tendrá una función análoga a la TSH.
- **Factores desencadenantes (21%):** estrés, tabaco, embarazo, infecciones, falta de yodo.
- **Factores genéticos:** representa el 79% del riesgo de EG. Aproximadamente el 70% de los genes asociados con los trastornos tiroideos autoinmunitarios están implicados en la función de los LT. Entre los factores endógenos, los estrógenos, la inactivación de X y el microquimerismo son importantes. Entre los factores ambientales, el tabaquismo, el exceso de yodo, la deficiencia de selenio y vitamina D (Antonelli y col., 2020).

b. Epidemiología

Se produce en un 2% de las mujeres y en los hombres la incidencia es 10 veces menor. Es la causa más común de hipertiroidismo en personas jóvenes; aparece en un rango de edad de entre los 20 y 50 años. Es la causa del 80% de todas las tirotoxicosis.

c. Clínica (figs. 5.11 a 5.15)

Se presenta: *bocio*, *nerviosismo*, *fatiga*, *palpitaciones*, *insomnio*, *temblor*, *sudor*, *intolerancia al calor* y *pérdida de peso*. Síntomas menos comunes: *disnea*, *prurito*, *dispepsia*, *vómitos* y *diarrea*. Raros: *sialorrea*, *sed*, *poliuria* y *oligo* o *amenorrea* con *pérdida de la libido*. La *taquicardia sinusal* es el signo clínico más precoz y constante del hipertiroidismo. La EG es el único tipo de hipertiroidismo que produce una inflamación de los tejidos que rodean a los ojos y protrusión ocular: **exoftalmos**. Un hipertiroidismo puede complicarse con una **crisis tirotóxica**. Es rara, muy grave y se debe a una liberación masiva de hormonas tiroideas. Produce **fiebre, convulsiones, delirio, diarrea, vómitos e ictericia**. Puede asociarse a la aparición de arritmias graves. Si se asocia a dermopatía, aparece **mixedema**.

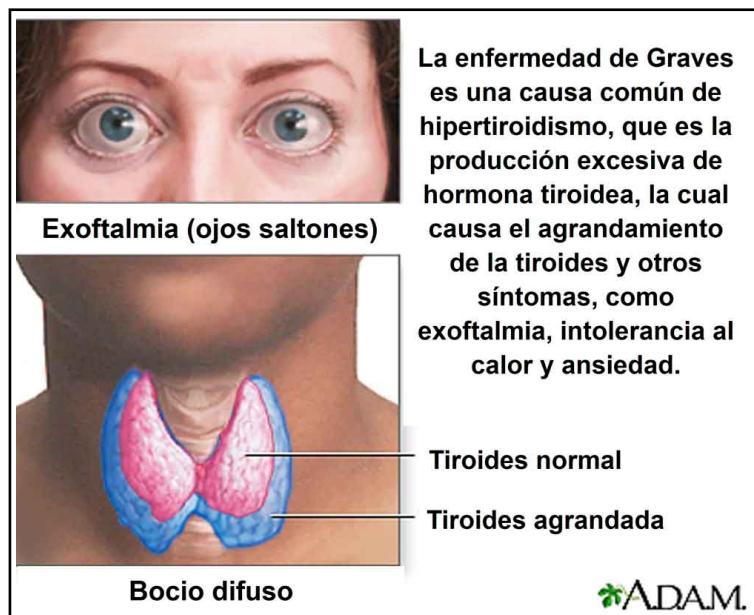


Fig. 5.11 Clínica de la EG (ADAM).

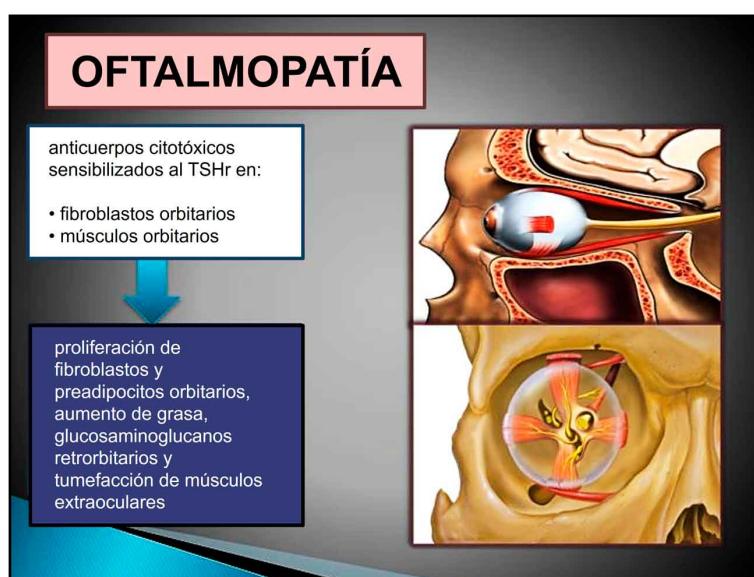


Fig. 5.12 Oftalmopatía (Slideserve).



Fig. 5.13 Oftalmopatía (Slideserve).



Fig. 5.14 Dermatopatía infiltrativa (Slideserve).

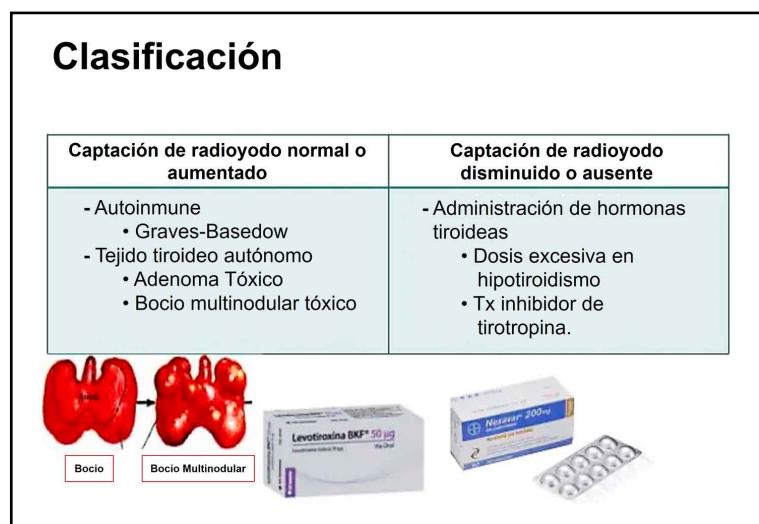


Fig. 5.15 Clasificación de la EG (SlideShare).

d. Diagnóstico

- **Clínica.**
- **Laboratorio:** medición de T4 (> de tiroxina), T3 (> de triyodotironina), TSH (< de tirotropina) y presencia de anticuerpos estimuladores de la tiroides (TSAb) (fig. 5.16).
- **Centellograma de tiroides.**
- **Tomografía.**
- **Histopatología:** hiperplasia folicular, gotas intracelulares de coloide pálidas con márgenes festoneados, reducción del coloide folicular e infiltración linfocítica (fig. 5.18).

El principal papel patogénico de la enfermedad se atribuye a los *anticuerpos del receptor de TSH (TRAb)*, que estimulan la glándula tiroides para aumentar la producción de la hormona tiroidea más activa, la triyodotironina (T3). Un alto nivel de TRAb y un gran tamaño de bocio se conocen comúnmente como factores de mal pronóstico de la enfermedad y se utilizan para predecir una recaída. El análisis reveló una correlación positiva entre: 1) La relación T3:T4 y el volumen total de tiroides (relación de correlación: 0,37; p<0,05). 2) La relación T3:T4 y el nivel de TRAb (relación de correlación: 0,26; p<0,05). 3) Correlación negativa entre el cociente T3:T4 y la edad del paciente (cociente de correlación: -0,14; p=0,144). Las correlaciones positivas entre la relación T3:T4 y el nivel de TRAb y el volumen total de tiroides (malos predictores de la EG) pueden confirmar que un nivel alto de T3 también puede ser un factor pronóstico de la gravedad de la EG (Minasyan y col., 2020).

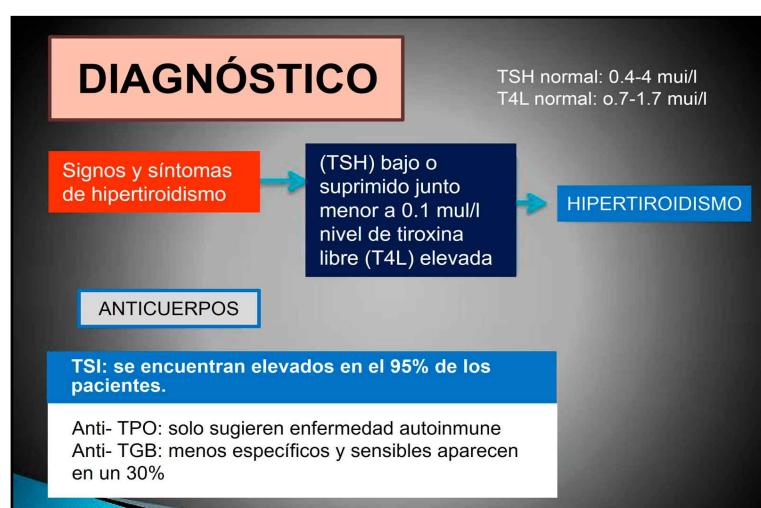


Fig. 5.16 Diagnóstico de la EG (Slideserve).

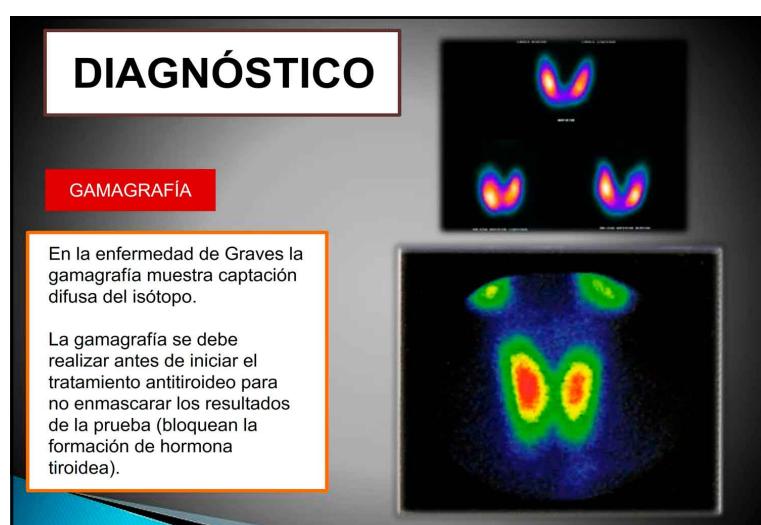


Fig. 5.17 Diagnóstico de la EG (Slideserve).

En la **fig. 5.18** se presenta la imagen microscópica de la EA.



Fig. 5.18 Histopatología de la EG (Alamy)

e. Tratamiento

- Antitiroideos, yodo radiactivo, bloqueadores β adrenérgicos, cirugía (**figs. 5.19, 5.20, 5.21**).

TRATAMIENTO

Tratamiento de la enfermedad de Graves :

- antitiroideos tipo tionamidas (carbimazol, metimazol, propiltiouracilo).
- tratamiento con yodo radio activo.
- cirugía.

Drogas antitiroideas (tionamidas):

Metimazol, carbimazol y PTU. (Propiltiouracilo)

En pacientes jóvenes con glándula pequeña y enfermedad leve.

Se utiliza hasta 2 años y luego se disminuye dosis hasta suspender.

Remisión; función tiroidea normal durante un año después de la suspensión del fármaco: 20-50% de los pacientes.

Fig. 5.19 Tratamiento de la EG (Slideserve).



Fig. 5.20 Tratamiento de la EG (Slideserve).

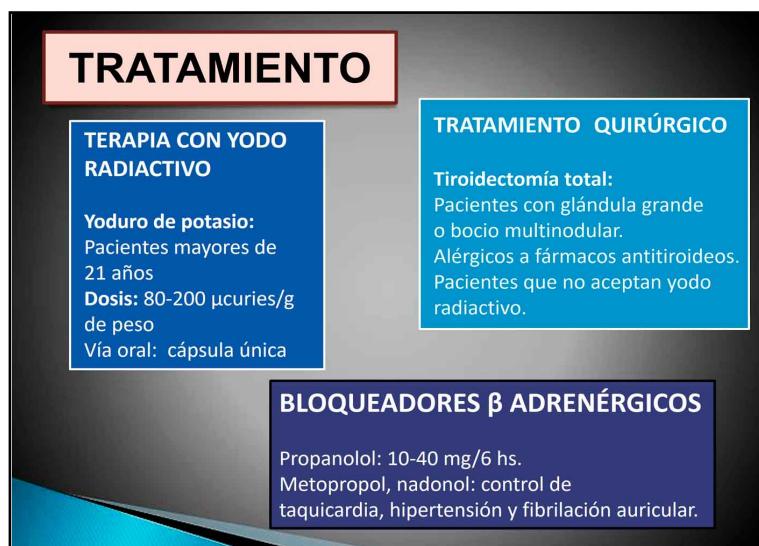


Fig. 5.21 Tratamiento de la EG (Slideserve).

La **oftalmopatía de Graves** (OG) es una enfermedad inflamatoria con afectación primaria de los músculos extraoculares y la órbita. La causa subyacente es el mimetismo molecular con el receptor de TSH en fibroblastos oculares, lo que da lugar a una patogenia inmunomedida. Los **glucocorticoides** a dosis elevadas son la piedra angular en los casos moderados-graves. Algunos pacientes son corticorresistentes o intolerantes. En los últimos años se han descrito novedades terapéuticas en cuanto a la dosificación de los tratamientos **inmunosupresores** utilizados, así como la aparición de la **terapia biológica** (González-García y Sales-Sanz, 2021).

Las **tionamidas** son el tratamiento preferido (12-18 meses) de la EG recién diagnosticada, siendo el **metimazol** (MMI) el fármaco utilizado. Los pacientes con TSH-R-Abs persistentemente elevados y/o hipertiroidismo persistente a los 18 meses, o con recaída después de completar un ciclo de MMI, pueden optar por una terapia definitiva con **yodo radiactivo** (RAI) o **tiroidectomía total** (TX). La administración continua de MMI en dosis bajas a largo plazo es una alternativa valiosa y segura. Se debe enfatizar la elección del paciente, tanto en la presentación inicial de la EG como en la recurrencia. Se prefiere el **propiltiouracilo** al MMI durante el primer trimestre del embarazo. Se ha aprobado una terapia prometedora con un **anticuerpo monoclonal** anti-factor de crecimiento similar a la insulina 1 para pacientes con oftalmopatía activa/grave (Kahaly, 2020).

En la EG, los tratamientos existentes no son ideales para el hipertiroidismo (remisión a largo plazo con fármacos antitiroideos solo en el 50% de los pacientes; mientras que el yodo radiactivo y la cirugía provocan

hipotiroidismo). En GD, se ha publicado una **terapia antigénica específica**, con la inducción de tolerancia de LT mediante una inmunización con péptidos TSH-R. En la ofatimoplejía (GO), se han evaluado **rituximab** y fármacos dirigidos a citoquinas. Además, el **teprotumumab** (un anticuerpo bloqueante anti-IGF-1R monoclonal humano) demostró ser muy eficaz en pacientes con GO (Antonelli y col., 2020).

Se ha demostrado que el **metimazol** y los **corticosteroides** modulan estas quimoquinas. Se han realizado varios esfuerzos para modular la reacción autoinmune con otros fármacos, es decir, ligandos PPAR- γ o - α , o anticuerpos, o moléculas pequeñas dirigidas contra CXCL10 o CXCR3. Se ha publicado la terapia antigénica específica para la EG, mediante la inducción de tolerancia de los LT mediante una inmunización con péptidos TSH-R. Los fármacos dirigidos a citoquinas (anti-TNF α : **Etanercept** y anti-IL-6: **Tocilizumab**) y **RTX** (un anticuerpo monoclonal químérico frente a CD20) se han utilizado en GO, con resultados prometedores. El **teprotumumab** (un anticuerpo bloqueante anti-IGF-1R monoclonal humano) se ha demostrado muy eficaz en pacientes con GO (Ferrari y col. 2020).

El tratamiento de la EG se centra en el uso de terapias eficaces y bien establecidas, a saber, fármacos antitiroideos: **tionamida**, **yodo radiactivo** y **tiroidectomía**. Las consideraciones importantes al elegir la terapia incluyen la eficacia del tratamiento, los efectos adversos, la conveniencia del paciente y el entorno de recursos. Los datos recientes sugieren que el control temprano y eficaz del hipertiroidismo es clave para mejorar la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Los estudios que abordan el riesgo de cáncer en pacientes tratados con yodo radiactivo enfrentan desafíos metodológicos. Las tasas de remisión con fármacos antitiroideos son comparables cuando las tionamidas se usan solas (régimen de titulación) o en combinación con levotiroxina (bloqueo y reemplazo) y pueden optimizarse extendiendo el tratamiento por al menos 12-18 meses. Los regímenes de actividad de yodo radiactivo fijos y calculados son eficaces pero implican un compromiso entre conveniencia y precisión en la actividad administrada (Francis y col., 2020).

5.3. Tiroiditis de Hashimoto (tiroiditis linfocítica crónica) (TH)

Es una enfermedad inflamatoria de la tiroides, caracterizada por *infiltración linfocitaria* de la glándula. Se inicia como un hipertiroidismo pero evoluciona a un *hipotiroidismo*. Es un trastorno **autoinmune** en el que los anticuerpos dirigidos contra la glándula tiroides llevan a una inflamación crónica. Se produce destrucción de la tiroides mediada por células y auto-anticuerpos que se traduce en una insuficiencia de hormonas tiroideas (**fig. 5.22**).

A- Tiroiditis de Hashimoto

► Se produce una **destrucción de la glándula mediada por células y anticuerpos**, lo que se traduce en una **síntesis insuficiente de hormonas tiroideas**.



Enfermedad de Hashimoto

Tiroide agrandada, inflamada e hipertrófica (bocio)

- Frecuente en mujeres de edad media (40-60 años). Fuerte predisposición genética
- Puede cursar con o sin bocio, siendo este último caso un estado terminal de la enfermedad (atrofia glandular)
- Cuando aparece, es característica la presencia de un pequeño bocio, firme, irregular y no doloroso al tacto con sensación de plenitud en la garganta.

Fig. 5.22 TH (SlidePlayer).

Autoinmunidad tiroidea en TH (Astarita y col., 2021):

1. **Formación de estructuras linfáticas terciarias.** La base de una reacción autoinmune está dada por la interacción aberrante entre *tirocitos*, *células presentadoras de antígenos* (CPA) y **LT**. La presencia de CPA dentro de la tiroides de individuos susceptibles puede ser consecuencia de señales inflamatorias. Dichas señales inflamatorias pueden ser debidas a necrosis de células por toxinas, infección viral, bacteriana, exceso de yodo, alteraciones en el microambiente o metabolismo de las células tiroideas. Las principales CPA son las *células dendríticas* (CD) que son móviles y migran de los tejidos, pierden esta capacidad y se hacen eficientes en la presentación antigenica y activación de LT autorreactivos y autoanticuerpos. Dichos LT autorreactivos infiltran la tiroides y reclutan LB y LT CD8+, con formación de centros germinales ectópicos. Los LT CD4+ activadas liberan interferón γ (IFN γ) que induce expresión aberrante de HLA de Clase II sobre las células epiteliales tiroideas. Los autoantígenos tiroideos estimulan la respuesta inmune a través de la producción de citoquinas. La infiltración linfocitaria es una característica remarcable en TH. Los infiltrados linfáticos se organizan en estructuras que se denominan órganos linfoideos terciarios. Los centros germinales intratiroideos contienen LB que se unen a autoantígenos tiroideos: TPO y TG. Los LB en los folículos linfoideos intratiroideos están en una ubicación privilegiada para capturar grandes cantidades de autoantígenos y presentarlos a los LT y al estar fuera de los límites de los órganos linfáticos pueden obviar los mecanismos normales de tolerancia periférica. En TH los folículos linfoideos intratiroideos son de gran tamaño y están muy activos.
2. **Quemoquinas:** constituyen una superfamilia de citoquinas pequeñas que dirigen la migración de distintas poblaciones leucocitarias a los sitios anatómicos donde desempeñan sus funciones. Para cada quemoquina se han identificado más de un receptor. Receptores individuales pueden reconocer una o varias quemoquinas. Los tirocitos estimulados por IFN γ ; TNF α o IL-1 secretan CXCL 10, CXCL9, CCL2, CCL5, quemoquinas que son potentes quimiotácticas de subpoblaciones específicas de linfocitos activados.

CXCL 10 en pacientes con TH

- Los niveles séricos de CXCL 10 están aumentados.
- Son mayores los niveles de CXCL 10 cuando la función tiroidea está alterada. Y sus valores se asocian con la severidad del hipotiroidismo, TSH y grado de hipoeogenicidad.
- CXCL 10 no correlaciona con los títulos de anticuerpos a TPO o TG.
- Después de corregir el hipotiroidismo con L-T4 no cambian las concentraciones de CXCL10, por consiguiente no sería resultado del hipotiroidismo “per se”.

El IFN- γ producido por células Th1 induce la expresión de CXCL-9, CXCL-10 y CXCL-11. Estas quemoquinas pueden atraer y reclutar células Th1 vía receptor CXCR3 en los tejidos inflamados y son coestimuladores selectivos de la producción de IFN- γ por células T en respuestas antígeno-dependientes. CXCR3 e IFN- γ amplifican la respuesta inmune Th1.

3. Células T reguladoras

- **Células T reguladoras (TR) en modelos animales de TH.**

Se estableció un modelo de ratón transgénico (TAZ10) que desarrolla espontáneamente tiroditis autoinmune destructiva con signos histológicos, hormonales y clínicos similares a TH de humanos. Al tratar estos ratones con anti-GITR (anticuerpo bloqueante que impide la actividad de las TR), presentaron un aumento drástico del peso como signo de progreso del hipotiroidismo, a diferencia de los no tratados. Estos resultados sugieren que en estos ratones, las TR retardan la aparición de la enfermedad.

4. Apoptosis

En TH se propuso un aumento en la apoptosis como mecanismo de destrucción de células tiroideas. La apoptosis de las células tiroideas mediada por FAS puede ser inducida por linfocitos infiltrantes que expresan FAS-L. En células foliculares tiroideas de pacientes con TH se expresa B7-1, que es una señal coestimulatoria para que los LT CD4+ y CD8+ secreten citoquinas Th1 que inducen la apoptosis de las células tiroideas mediada por FAS. Otra hipótesis es que la apoptosis observada en la tiroides de pacientes con TH es consecuencia de la expresión simultánea de FAS (inducida por IL-1 b) y FAS-L (expresión constitutiva) en los tirocitos, lo cual lleva al fraticidio entre células vecinas. Además, en las células tiroideas de pacientes con TH se regula en forma negativa la expresión de Bcl-2, molécula antiapoptótica. TRAIL es un miembro de la familia TNF que existe en membrana y en forma soluble. Induce apoptosis por unión a receptores TRAIL-R1 (DR4) y TRAIL-R 2 (DR5). Las células inmunes activadas podrían sensibilizar a través de la liberación de TNF- α e IL-1 a las células tiroideas a la apoptosis mediada por TRAIL.

a. Etiología

Es **autoinmune**. Desencadenantes: virus, tabaco, déficit de selenio, intervenciones quirúrgicas, tratamiento radiactivo. El daño es mediado por células (hipersensibilidad tipo IV), por autoanticuerpos: anti- peroxidasa (anti-microsómicas) y anticuerpos anti-tirotoglobulina (**fig. 5.23**).

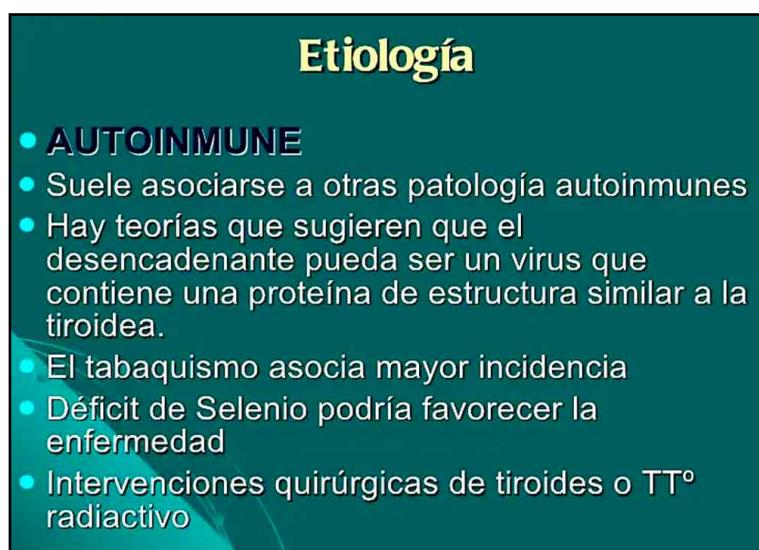


Fig. 5.23 Etiología de la TH (SlideShare).

b. Epidemiología

Afecta hasta al 2 % de la población general. Prevalencia: 1.5% en mujeres y < 0.1% en hombres. Se observa con mayor frecuencia en mujeres de mediana edad.

c. Clínica (5.24)

No existe ningún signo o síntoma que se vea únicamente en la tiroiditis de Hashimoto.

Progresiona muy lentamente (años), las personas pueden no mostrar ningún síntoma al comienzo, a pesar de detectarse los típicos anticuerpos anti-tiroperoxidasa (TPO) en las pruebas de sangre. Con el tiempo, la tiroiditis lleva al desarrollo de un **bocio** con fallo gradual de la tiroides. La mayoría de los pa-

cientes desarrollarán **síntomas de hipotiroidismo**: fatiga, aumento de peso, estreñimiento, aumento de la sensibilidad al frío, piel seca, depresión, dolores musculares, tolerancia reducida al ejercicio, así como menstruación irregular y abundante.

Se estudiaron 228 pacientes con TH. El 56% de los pacientes estudiados sólo presentaba síntomas inespecíficos en el momento de la consulta, el 50% tenía antecedentes familiares de enfermedades tiroideas y solo el 21% de las mujeres tenía antecedentes de bocio. El 81% de los pacientes tenía hipotiroidismo clínico o subclínico, el 62% tenía anticuerpos positivos tanto para antitiroglobulina como para peroxidasa antitiroidea y el 13% tenía ambos anticuerpos negativos. Solo el 1.4% de los pacientes tenían una ecografía tiroidea normal. Los pacientes fueron tratados con levotiroxina a una dosis media de 75 µg / día y el 53% alcanzó un nivel adecuado de TSH. Seis pacientes a menudo operados debido a nódulos tenían un carcinoma papilar. La TH debe buscarse en la población general, especialmente en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad tiroidea. La ecografía tiroidea rara vez es normal. La sustitución de tiroides debe controlarse periódicamente para lograr niveles adecuados de TSH (Piraino y col., 2010).

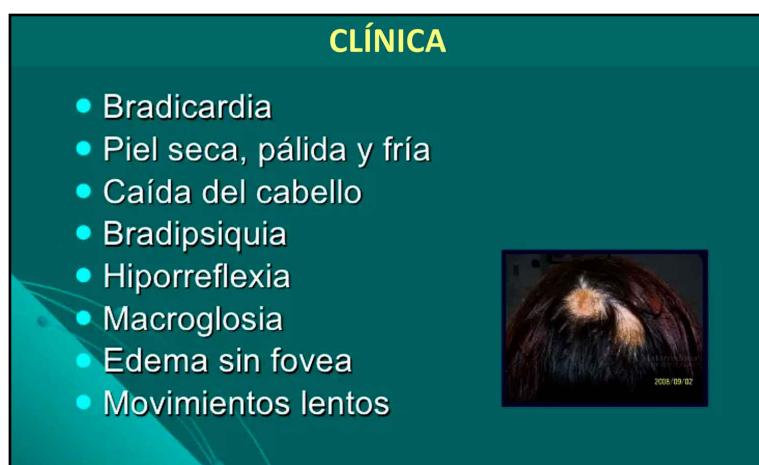


Fig. 5.24 Clínica de la TH (SlideShare).

d. Diagnóstico (figs. 5.25 a 5.29)

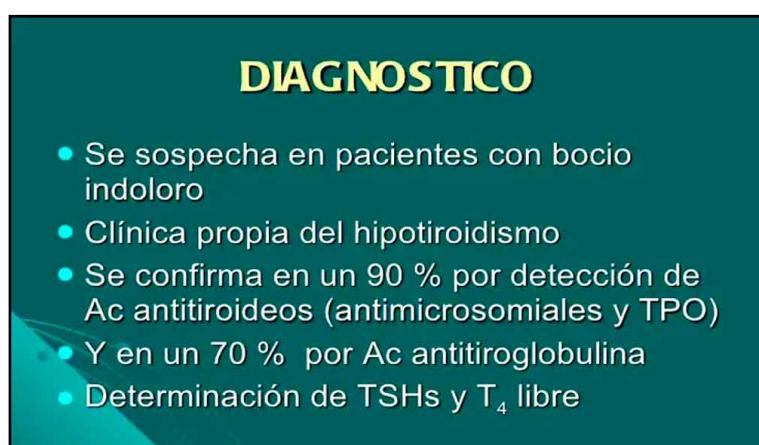


Fig. 5.25 Diagnóstico de la TH (SlideShare).

- **Laboratorio:** hipotiroidismo T3 y T4 están descendidas y TSH aumentada. Anticuerpos contra la tiroperoxidasa (TPO): elevados. La TPO es una enzima que juega un papel importante en la producción de hormonas tiroidea.

Pruebas tiroideas

Determinación de :

- TSH
- T₄ libre
- Ac antiperóxidasa y antitirogliculina

Estos pueden aumentar con:

7. Edad (mayores de 70 años)
8. Por administración de amiodarona, interferón, litio....
9. Tras la yodación en área endémica

Y pueden disminuir con:

12. Embarazo
13. Corticoides
14. Inmunosupresores

Fig. 5.26 Pruebas tiroideas en la TH (SlideShare).

- TSH ↑ y T₄ libre normal indican **hipotiroidismo subclínico**
- TSH ↑ y T₄ libre ↓ indicarían **hipotiroidismo**.

Fig. 5.27 Laboratorio en la TH (SlideShare).

- Ecografía (fig. 5.28)

ECOGRAFIA

● Nos ayuda a distinguir la tiroiditis del bocio multinodular o de los nódulos tiroideos en los que se sospecha neoplasia.



PAAF

- Pueden coexistir nódulos que aconsejen PAAF para descartar carcinoma tiroideo o linfoma.
- Sensibilidad 65-98%, especificidad 72-100% para malignidad.



Fig. 5.28 Ecografía en la TH (SlideShare).

- **Histopatológico (fig. 5.29).** Los folículos tiroideos son pequeños, con escaso coloide espeso, células foliculares tumefactas, granulosas, eosinófilas. Hay importante infiltración linfocitaria intersticial y abundantes folículos linfáticos con centro germinal evidente.

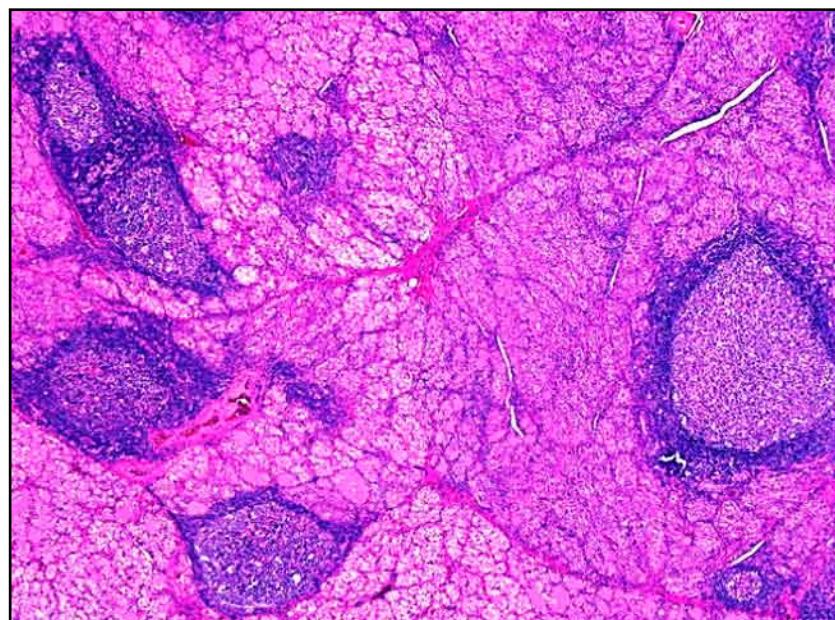


Fig. 5.29 Histopatología de la TH (SlideShare).

e. *Tratamiento (fig. 5.30)*

TRATAMIENTO
<p>Levotiroxina, en dosis de 25-200 µg/día vo si hay hipotiroidismo o bocio grande</p> <p>No está indicado el TT³ sustitutivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si la glándula tiroides esta aumentada de tamaño en grado mínimo • El paciente se encuentra eutiroideo (TSH normal). <p>Le haremos seguimiento ya que años mas tarde puede desarrollar hipotiroidismo</p>

Fig. 5.30 Tratamiento de la TH (SlideShare).

El uso de fórmulas que consideren carbohidratos para la dosificación de insulina rápida, el uso de bombas de infusión y dosis fisiológicas de insulina basal se asocian significativamente con un mejor control metabólico en adultos con DM1 (Grassi y col., 2019).

5.4. Diabetes mellitus tipo 1 (DM-1)

Enfermedad autoinmune mediada por LT-CD8, con autoanticuerpos dirigidos contra las células de los islotes y contra la glutamato decarboxilasa (anti-GAD).

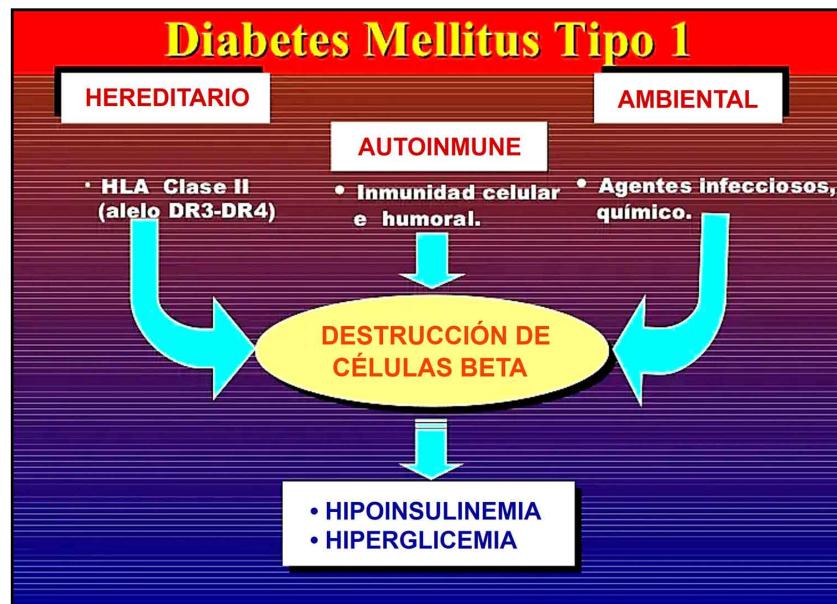


Fig. 5.31 DM tipo 1 (SlideShare).

Clasificación de la DM tipo 1

- **DM1A o autoinmune:** se origina por una *destrucción autoinmunitaria de las células β pancreáticas* y se asocia al HLA. Tras un período preclínico de duración variable en el que el paciente permanece asintomático, la masa de células productoras de insulina llega a un nivel crítico y el paciente presenta la sintomatología clásica generada por la insulinopenia y la hiperglucemias, con una marcada tendencia a la cetosis. Es más frecuente en la infancia y en la adolescencia, pero puede presentarse a cualquier edad.
- **DM1B o idiopática:** se caracteriza por una ausencia de marcadores de autoinmunidad pancreática y una falta de asociación a haplotipos HLA de riesgo para desarrollar DM1. Se asocia a insulinopenia fluctuante. Algunos autores que consideran que esta categoría de diabetes correspondería más a un subtipo de diabetes tipo2 (DM2) con tendencia a la cetosis.

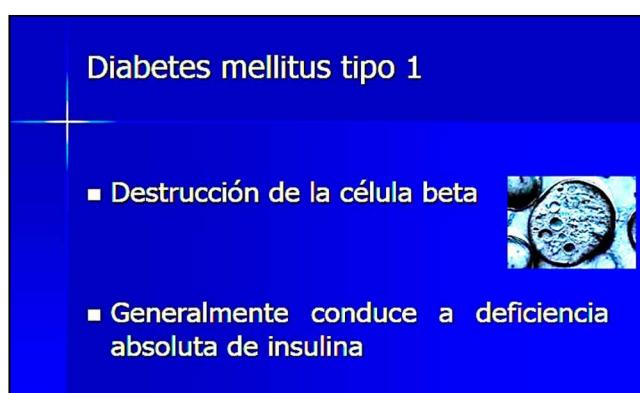


Fig. 5.32 DM tipo 1 (SlidePlayer).

Diabetes mellitus tipo 1 Inmunitaria

- La destrucción de células beta es variable.
- Generalmente es rápida en bebés y niños, y lenta en adultos
- Algunos pacientes particularmente niños y adolescentes pueden presentar cetoacidosis como primera manifestación.
- Otros presentan modesta hiperglucemia que puede rápidamente cambiar a hiperglucemia severa y cetoacidosis en presencia de estrés.

Fig. 5.33 DM tipo 1 inmunitaria (SlidePlayer).

Diabetes mellitus tipo 1 Inmunitaria

- 5 – 10%
- Anteriormente denominada diabetes mellitus insulinodependiente
- diabetes juvenil
- Destrucción de celulas beta por mecanismo autoinmune

Fig. 5.34 DM tipo 1 inmunitaria (SlidePlayer).

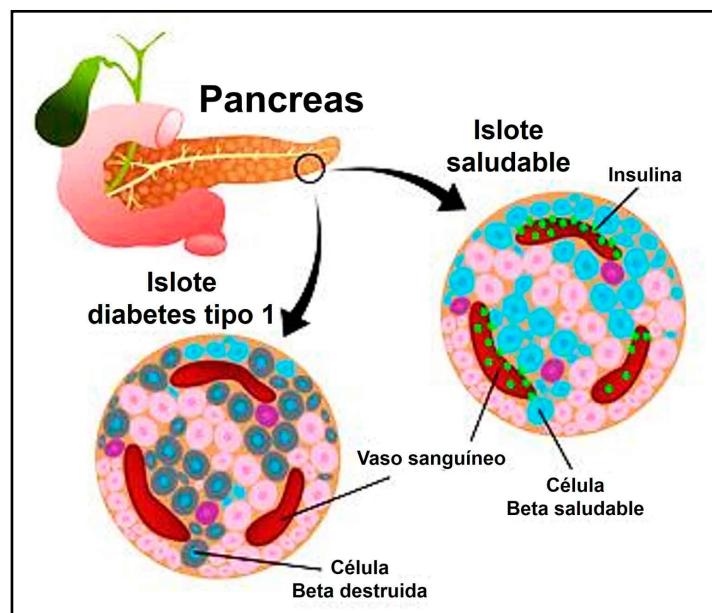


Fig. 5.35 DM tipo 1 (Revista Diabetes).

a. Etiología (fig. 5.31 a 5.38)

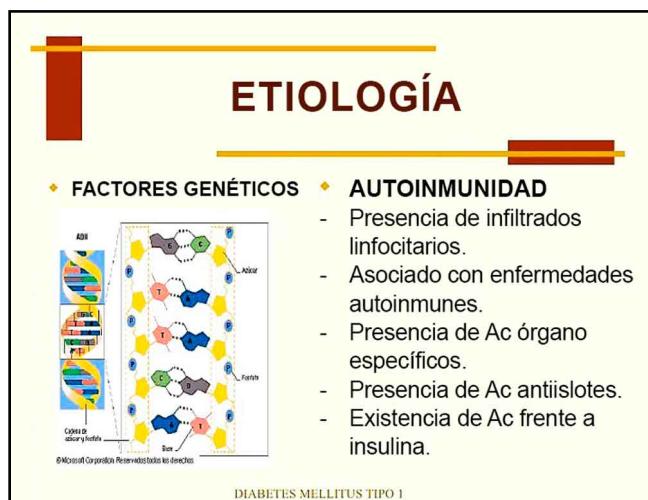


Fig. 5.36 Etiología DM1 (SlideShare).



Fig. 5.37 DM1 (NetMD).



Fig. 5.38 Mecanismos inmunológicos de la DM1 (SlideShare).

Autoinmunidad pancreática

Existen diferentes *marcadores inmunológicos* de la DM1. Inicialmente se describieron los anticuerpos contra las células de los islotes (ICA), cuya técnica de determinación era compleja. Posteriormente se han aplicado técnicas cuantitativas con una elevada sensibilidad y especificidad que permiten determinar anticuerpos contra la decarboxilasa del ácido glutámico (GADA), contra la tiroinfosfataza (IA-2) y antiinsulina (IAA). También se han descrito los anticuerpos contra el transportador de zinc (ZnT8). Estos autoanticuerpos se pueden detectar incluso durante la fase de preclínica de la enfermedad. En la actualidad no se recomienda la determinación de estos anticuerpos de forma rutinaria para confirmar el diagnóstico de la DM1, pero sí se aconseja valorar su determinación en casos dudosos para determinar la etiología autoinmune de la diabetes (Serra y col., 2013).

b. Epidemiología

La prevalencia de DM1 en el mundo oscila entre 0.8 y 4.6/1.000 habitantes, situándose en 1-1.5/1.000 en la mayoría de los casos. En cuanto a la incidencia, se han descrito diferencias por países, razas, estación de diagnóstico o de nacimiento, edad y sexo. La incidencia varía también por grupos de edad y sexo. En la infancia, la incidencia es mayor que en la edad adulta. El grupo de mayor incidencia es el de 10 a 14 años y, a partir de aquí va disminuyendo hasta las últimas décadas de la vida. En mayores de 15 años, se observa mayor incidencia en varones, mientras que, antes de los 15 años, los resultados son distintos según se trate de países con alta o baja incidencia de DM1.

c. Clínica (figs. 5.39 a 5.41)

La diabetes es una causa importante de **ceguera, insuficiencia renal, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y amputación de los miembros inferiores**.

Presenta: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso, astenia, alteración en la cicatrización de heridas, retinopatías, dermopatías, caries, balanitis, prurito vulvar, disfunción erétil, hiperglucemia, glucosuria.

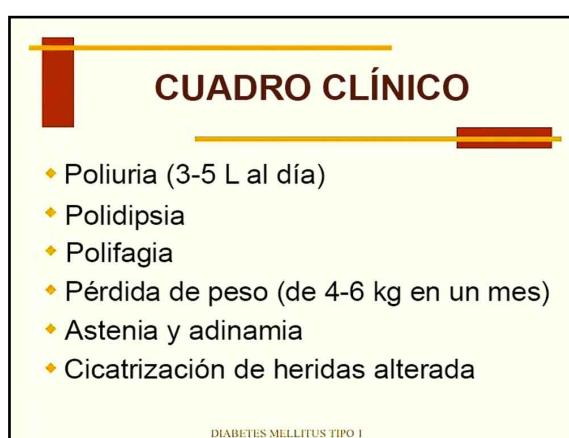


Fig. 5.39 Cuadro clínico de la DM1 (SlideShare).

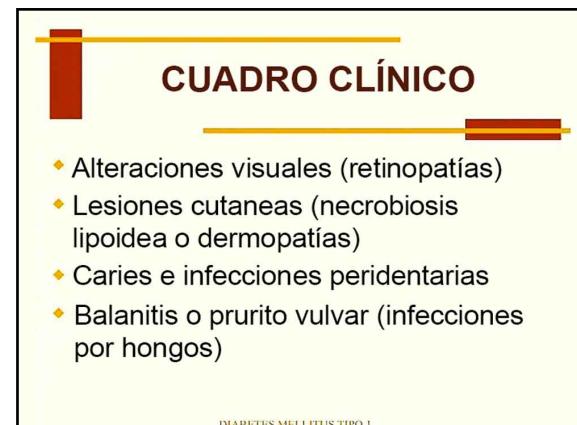


Fig. 5.40 Cuadro clínico de la DM1 (SlideShare).

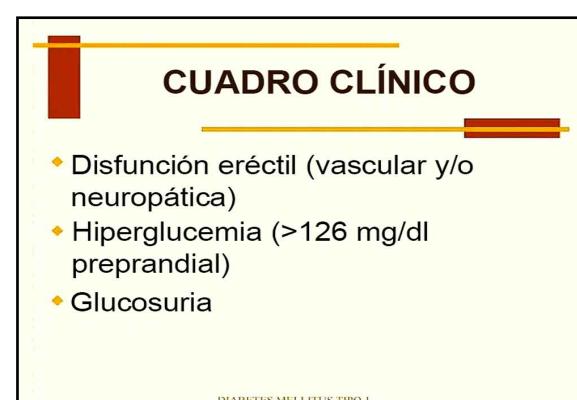


Fig. 5.41 Cuadro clínico de la DM1 (SlideShare).

- **Forma clásica.** La hiperglucemia sin acidosis metabólica suele ser la forma más habitual de presentación. Los síntomas derivados de la hiperglucemia incluyen poliuria, polidipsia y pérdida de peso a pesar del aumento de apetito (polifagia).
- **Cetoacidosis diabética.** Es una forma de presentación con síntomas similares pero de mayor severidad que los observados en pacientes sin acidosis. Suele requerir atención hospitalaria.
- **Forma de presentación silente.** Es la forma de diagnóstico en la fase previa a la aparición de los síntomas clínicos. Habitualmente se realiza de forma casual a raíz de analíticas de rutina, de empresa o practicadas por otras patologías.

Estudio de la diabetes MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*)

En los casos en los que se identifica una hiperglucemia leve mantenida en una persona joven, sin obesidad y/o con historia de diabetes leve en dos generaciones, en ausencia de autoinmunidad antipancreática y con HLA no compatible para DM1, hay que descartar una diabetes MODY2. Si la hiperglucemia es más severa y progresiva, se recomienda descartar una diabetes MODY3. Si el estudio genético resulta negativo para MODY2 y MODY3, se aconseja descartar el resto de variedades de diabetes tipo MODY.

d. Diagnóstico

Clínica, laboratorio, histopatológico (figs. 5.42 a 5.45).

Criterios diagnósticos propuestos por el comité de la ADA

El diagnóstico de diabetes se establece mediante alguna de las siguientes tres opciones:

1. Síntomas típicos, glucemia ≥ 200 mg/dL en cualquier momento del día (al azar).
2. Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL.
3. Glucemia ≥ 200 mg/dL a las 2 h de la PTGO.

DIABETES MELLITUS TIPO 1

Fig. 5.42 Diagnóstico de la DM1 (SlideShare).

DIAGNÓSTICO

Criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus (OMS, 1985)

1. Sano:	Glucemia basal < 115 mg/dL
2. Intolerancia a la glucosa:	Glucemia basal 115-140 mg/dL
3. Diabetes mellitus:	Glucemia basal > 140 mg/dL (en 2 ocasiones). Síntomas típicos. Glucemia basal ≥ 200 mg/dL a las 2 hr de sobrecarga con 75 gr de glucosa Glucemia basal ≥ 200 mg/dL en cualquier momento del día

DIABETES MELLITUS TIPO 1

Fig. 5.43 Diagnóstico de la DM1 (SlideShare).

Diabetes mellitus tipo 1 Inmunitaria

Marcadores de la destrucción inmune de la célula beta:

- Autoanticuerpos - células del islete
- Autoanticuerpos – insulina
- Anticuerpos - GAD (65)
- Anticuerpos tirosina fosfatases (IA-2 y IA-2B)

Fig. 5.44 Marcadores de la destrucción de la célula beta (SlidePlayer).

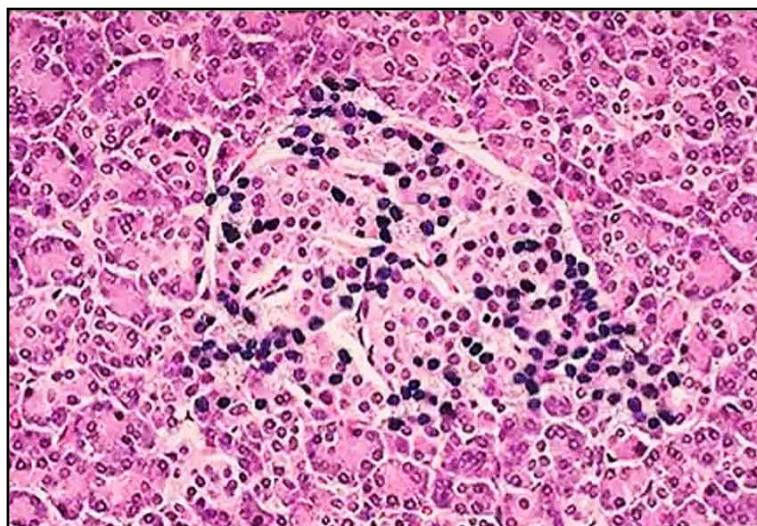


Fig. 5.45 Infiltrado linfocitario y destrucción de las células β de los islotes de Langerhans (SlideShare).

e. *Tratamiento (figs. 5.46 a 5.53)*

Insulina, dieta y ejercicio.

TRATAMIENTO

- ❖ Educación del paciente y familia
- ❖ Insulina
- ❖ Dieta
- ❖ Ejercicio

La educación del paciente sobre la fisiopatología, el cuidado de rutina y las complicaciones potenciales de la diabetes es crucial para conseguir una óptima calidad de vida, libre de hospitalizaciones y de complicaciones.

DIABETES MELLITUS TIPO 1

Fig. 5.46 Tratamiento de la DM1 (SlideShare).

- **Tratamiento intensivo con insulina:** al comienzo de la DM1 se ha de instaurar un tratamiento intensivo con insulina mediante múltiples inyecciones. Habitualmente se utiliza una insulina de acción lenta o basal e insulinas de acción rápida para controlar los picos de hiperglucemia posprandial. En la actualidad se dispone, además de las insulinas humanas, de análogos de insulina de acción rápida y lenta. En pacientes adultos con DM1, el tratamiento con análogos de insulina de acción rápida produce una ligera mejoría en el control glucémico y menos episodios hipoglucémicos que el tratamiento con insulina regular humana. Por lo que respecta a los análogos de acción lenta, tanto la **glargina** como la **detemir** presentan ventajas frente a la insulina NPH en relación a una tendencia a la mejoría del control metabólico y a la reducción de hipoglucemias. Más adelante, y dependiendo de la evolución del paciente, se pueden valorar otros tratamientos alternativos, como la terapia con bomba de infusión subcutánea continua de insulina (Serra y col., 2013).

El uso de fórmulas que consideren carbohidratos para la dosificación de insulina rápida, el uso de bombas de infusión y dosis fisiológicas de insulina basal se asocian significativamente con un mejor control metabólico en adultos con DM1 (Grassi y col., 2019).

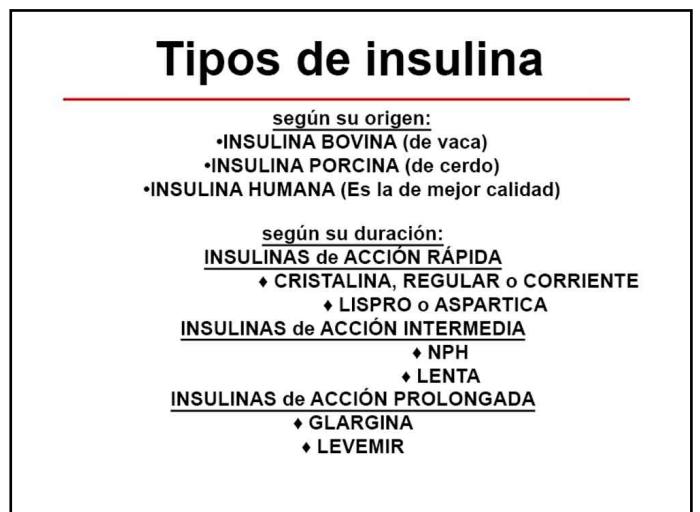


Fig. 5.47 Tipos de insulina (SlideShare).

TRATAMIENTO

Insulina

Tipo	Proteína agregada	Contenido de zinc (mg/100U)	Amortiguador	Acción (horas)		
				Inicio	Máxima	duración
Rápida						
Soluble regular (cristalina)	-	0.01-0.04	-	0.5-2	3-4	6-8
Lispro	-	0.02	Fosfato	0.25	0.5-1.5	2-5
Intermedia						
NPH	Protamina	0.016-0.04	Fosfato	1-2	6-12	18-24
Lenta						
Ulralenta	-	0.2-0.25	Acetado	4-6	16-18	20-36
Protamina Zinc	Protamina	0.2-0.25	Fosfato	4-6	14-20	24-36
Glargina	-	0.03	-	2-5	5-24	18-24

DIABETES MELLITUS TIPO 1

Fig. 5.48 Tipos de insulina (SlideShare).

TRATAMIENTO

Sitio de aplicación: **subcutánea**, intradérmica, intramuscular, intravenoso.

Abdomen, nalgas, parte anterior del muslo, porción dorsal del brazo.

Reacciones adversas:

- Hipoglucemias
- Alergia
- Lipoatrofia y lipohipertrofia

DIABETES MELLITUS TIPO 1

Fig. 5.49 Insulina y reacciones adversas (SlideShare).

- **Tratamiento dietético:** las recomendaciones de nutrición para un estilo de vida saludable válidas en la población general también son apropiadas para las personas con DM1. La mejoría del control glucémico con la terapia de insulina se asocia a menudo con aumento del peso corporal y puede afectar negativamente al control glucémico, al perfil lipídico y a la presión arterial, por lo que hay que intentar prevenirla. Es preferible el uso de edulcorantes artificiales que no interfieran en el incremento glucémico; respecto a la fibra, las recomendaciones son similares a las de la población general (Serra y col., 2013).



Fig. 5.50 Dieta y calorías (SlideShare).



Fig. 5.51 Alimentos permitidos y no aconsejables (SlideShare).

TRATAMIENTO

✓ Carnes: (sin grasa) res, pollo, pavo, pescado.

✓ Frutas: manzana, pera, papaya, plátano, fresas, jícama, melón, durazno, chabacano.

Alimentos no aconsejables

✓ Bebidas: refresco, café de grano o soluble, chocolate, bebidas alcohólicas (incluye tepache y pulque).

✓ Carnes: cerdo, carnero, ternera. Mariscos. Embutidos y vísceras.

✓ Fruta: sandía, uva, piña, mango, ciruela.

DIABETES MELLITUS TIPO 1

Fig. 5.52 Alimentos permitidos y no aconsejables (SlideShare).

- **Ejercicio físico:** se recomienda la práctica de ejercicio físico en pacientes DM1 por su efecto positivo sobre el perfil lipídico y sobre la presión arterial. Los pacientes pueden realizar ejercicio físico, pero es necesario monitorizar los niveles de glucosa en sangre antes y después del ejercicio para observar la respuesta glucémica en condiciones diferentes de ejercicio, y realizar los ajustes necesarios de ingesta y de insulina. También los pacientes y familiares han de estar alertados ante el riesgo de hipoglucemia tardía en situaciones de ejercicio intenso y/o prolongado, y de que el ejercicio no se recomienda en caso de existir niveles elevados de glucosa en sangre y/o cuerpos cetónicos en sangre o en orina (Serra y col., 2013).

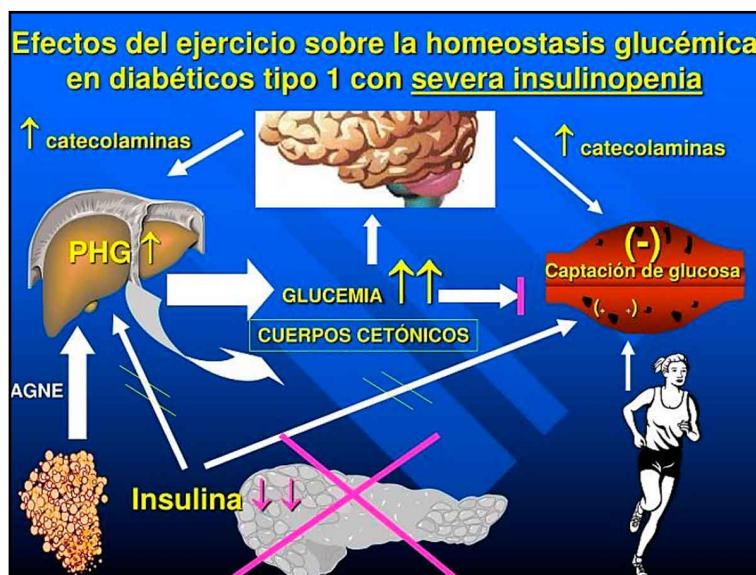


Fig. 5.53 Efectos del ejercicio (SlideShare).

5.5. Miastenia gravis (MG)

Enfermedad neuromuscular **autoinmune** que presenta debilidad muscular progresiva y fatiga que aumenta a lo largo del día. El daño es causado por la acción de *anticuerpos bloqueadores del receptor de acetilcolina* (fig. 5.54).



Fig. 5.54 MG (SlideShare).

a. Etiología (figs. 5.55 a 5.58)

- **Autoanticuerpos:** bloquean receptores de acetilcolina y alteran la contracción muscular. Se asume que una falta de regulación de la respuesta inmunitaria puede interferir con la tolerancia tanto de los LB como LT en el timo, lo que ocasiona una respuesta intensa contra los RACh. Quizá uno de los hallazgos más importantes es la presencia de células mioides en las glándulas tímicas que expresan en su superficie RACh; sin embargo, el mecanismo por el cual se produce esta disregulación se desconoce, aunque podría desencadenarse por una infección viral o bacteriana. Los RACh se encuentran agregados en las criptas de la membrana muscular post-sináptica, esta agregación requiere de la unión de la proteína derivada de la motoneurona agrin a la lipoproteína de baja densidad relacionada con el receptor de proteína 4 (LRP4), que es el receptor de agrin, lo que activa la tirosina quinasa músculo específico (MuSK). En la MG con anticuerpos anti RACah se pueden encontrar en hiperplasia tímica y timoma. En estos centros germinales los LB generarían los anticuerpos contra la región más inmunogénica de los RACh, que son las unidades α . Estos anticuerpos son de varias subclases pero predominan los de tipo IgG3 (anticuerpo específico de los RACh) y los IgG1 (generador de la fijación de complemento) que interfieren con la transmisión neuromuscular, gatillando tres mecanismos:

1. Bloquean la unión de la acetilcolina con su receptor o inhibe la apertura de los canales iónicos.
2. Generan la formación de complejos de ataque de membrana.
3. Incrementan la endocitosis y degradación del receptor de acetilcolina; estos dos últimos mecanismos conducen a su vez al daño de la membrana post-sináptica, la remodelación de los receptores y la remoción de proteínas asociadas a los RACh. A pesar de ello, 12 a 26% de los pacientes con MG generalizada tienen anticuerpos anti RACh negativos, existiendo otros anticuerpos como los anticuerpos anti-MuSK (IgG4) no fijador de complemento que bloquea la transmisión neuromuscular interfiriendo en la interacción de la LRP4/MuSK. Dichos anticuerpos se unen a un epítope estructural en el primer dominio similar a Ig de MuSK y de esa manera evitan la unión entre MuSK y LRP4. Se han descrito anticuerpos anti LRP4 tipo IgG1, que tienen el potencial de inhibir la interacción de la proteína derivada de la motoneurona agrin y la porción extracelular de la LRP4 activador directo de MuSK (Castro-Suárez y col., 2017).



ETIOPATOGENIA

- ❖ **ES AUTOINMUNE DEBIDO A LA PRODUCCION DE AUTOAC. ANTIRECEPTORES DE ACETILCOLINA DE LA MEMBRANA POSTSINAPTICA (AcRACh).**
- ❖ **“AGENTE” QUE MODIFICA LA ESTRUCTURA ANTIGENICA DE LAS CELULAS MIODES DEL TIMO(RACH)**

Fig. 5.55 Etiopatogenia de la MG (SlideShare).



- ❖ **LA REDUCCION DEL NUMERO DE RACH PRODUCE, DISMINUCION DE LOS POTENCIALES MINIATURA DE LA PLACA EN REPOSO Y LA DE POTENCIAL DE ACCION MUSCULAR SIENDO INCAPAZ DE LA CONTRACCION MUSCULAR.**

Fig. 5.56 Etiopatogenia de la MG (SlideShare).

- **Factores ambientales:** fármacos, contaminación y patógenos (virus).
- **Factores hereditarios:** estudios demostraron la presencia de diferentes antígenos leucocitarios en los subgrupos de MG; en aquellos de inicio temprano se ha identificado los HLA-DR3 y HLA-B8 y en los de inicio tardío los HLA-DR2, HLA-B7 y HLA-DRB1; además cerca del 3-5% de los pacientes tendrá un miembro de su familia con MG o con otras patologías autoinmunes.



- **LA SUSCEPTIBILIDAD A PADECER MG RESIDE EN GENES DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD CLASES I Y II (HLA-B8 Y DR3).**
- **REGIÓN VARIABLE DEL LOCUS DE LA CADENA PESADA DE IgG.**

Fig. 5.57 MG y HLA (SlideShare).

- **Fisiopatología:** (figs. 5.58-5.59)

La acetilcolina liberada en cada impulso disminuye cuando se repite la actividad. esto está aun más aumentado en la MG y determina fatiga miasténica.

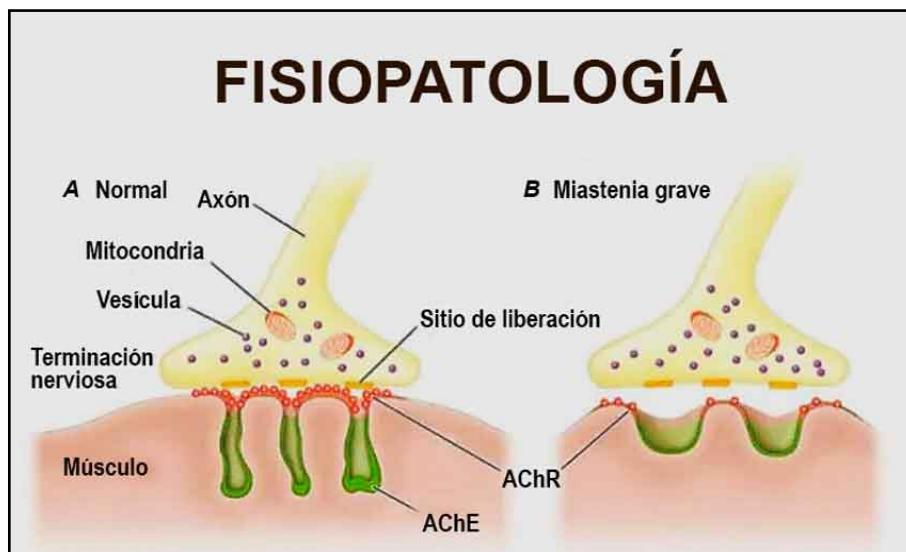


Fig. 5.58 Fisiopatología de la MG (SlideShare).



Fig. 5.59 Fisiopatología de la MG (SlideShare).



Fig. 5.60 Fisiopatología de la MG (SlideShare).

- Clasificación (fig. 5.61)

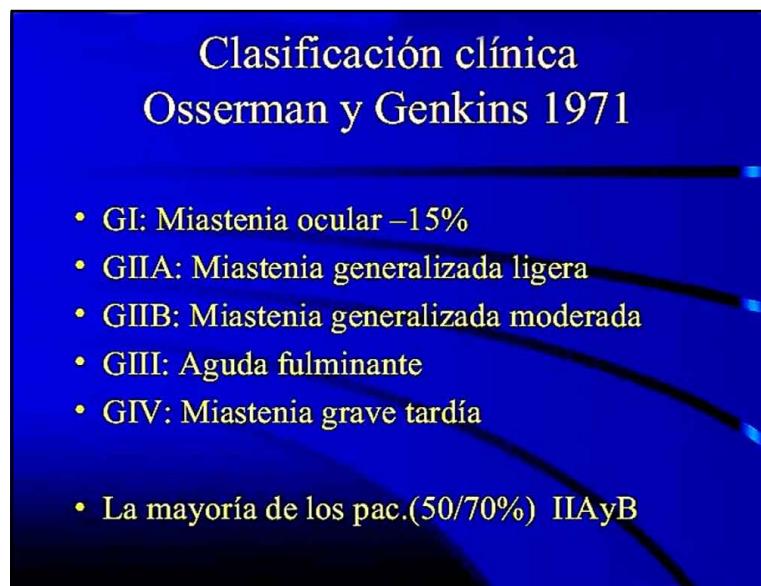


Fig. 5.61 Clasificación (SlideShare).

b. Epidemiología

Incidencia: 2 a 20 casos por millón de personas. Prevalencia de 150 a 250 casos por millón.

c. Clínica

Presenta debilidad muscular que empeora con el ejercicio y mejora con el reposo.

- Músculos oculares: ptosis, diplopía (50%).
- Músculos bulbares: disartria, disfagia (15%).
- Músculos faciales: pérdida de la expresión.
- Músculos del cuello: cabeza caída y extremidades: debilidad muscular proximal.
- Músculos respiratorios: insuficiencia respiratoria (figs. 5.62 a 5.64).

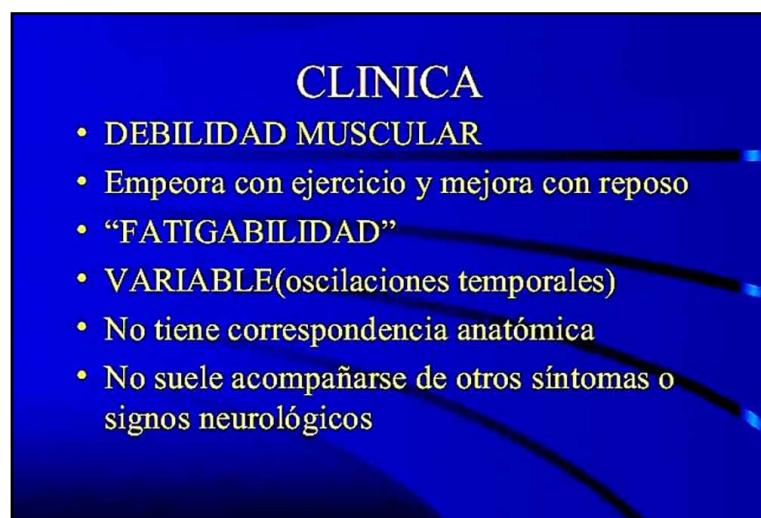


Fig. 5.62 Clínica de la MG (SlideShare).

CLÍNICA	
Músculos oculares (>50%)	<ul style="list-style-type: none"> Debilidad de los párpados: ptosis. Músculos extraoculares: diplopía binocular. Pupilas normales
Músculos bulbares (15%)	<ul style="list-style-type: none"> Disartria, disfagia, fatiga masticatoria. Riesgo de aspiración en crisis miasténica.
Músculos faciales	<ul style="list-style-type: none"> Pérdida de la expresión facial (músculos orbiculares).
Músculos del cuello y de las extremidades (5%)	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome de la cabeza caída y debilidad muscular proximal en extremidades (frecuente en brazos).
Músculos respiratorios	<ul style="list-style-type: none"> Insuficiencia respiratoria.

Fig. 5.63 Clínica de la MG (SlideShare).



Fig. 5.64 Manifestaciones cardinales de la MG (SlideShare).

La edad de inicio tiene un patrón bimodal en la MG con anticuerpos anti-receptor de acetilcolina, distinguiéndose las de inicio temprano en menores de 50 años y los de inicio tardío en mayores de 50 años. La miastenia ocular representa del 15-25%, se caracteriza por síntomas confinados a los músculos oculares: *ptosis palpebral*, *diplopía* o la combinación de ambos. La MG puede producir debilidad de la musculatura facial lo que lleva a una *pérdida de la expresión facial*. La *disfagia* tiene compromiso de algunos músculos cráneo-bulbares y faciales estriados (labios, lengua, maseteros y faríngeos). La debilidad cervical afecta músculos flexores, lo que podría generar *caída de la cabeza y dolor*. La debilidad bulbar puede generar dificultad respiratoria, manifestada como *disnea*, *ortopneea* por compromiso de músculos como el diafragma. La *debilidad en extremidades* puede presentarse asociada o no al compromiso bulbar u ocular; es simétrico a predominio proximal. En el grupo de pacientes anti-MuSK, ellos desarrollan enfermedades más severas ya que en la mayoría de casos afectan principalmente músculos bulbares y respiratorios, aunque se han reportado casos aislados oligo-mono sintomáticos con compromiso sólo de músculos oculares, disfagia aislada, disnea o caída de cabeza. La sintomatología de los pacientes anti-LPR4 es similar a la descrita en pacientes anti-MuSK (Castro-Suárez y col., 2017).

d. Diagnóstico

Farmacológico, electrofisiológico, inmunológico, histopatológico (figs. 5.65 a 5.68).



Fig. 5.65 Diagnóstico farmacológico (SlideShare).

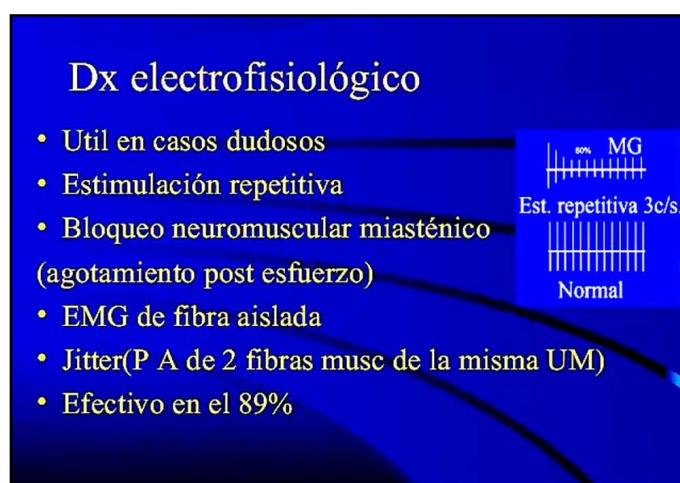


Fig. 5.66 Diagnóstico electrofisiológico (SlideShare).

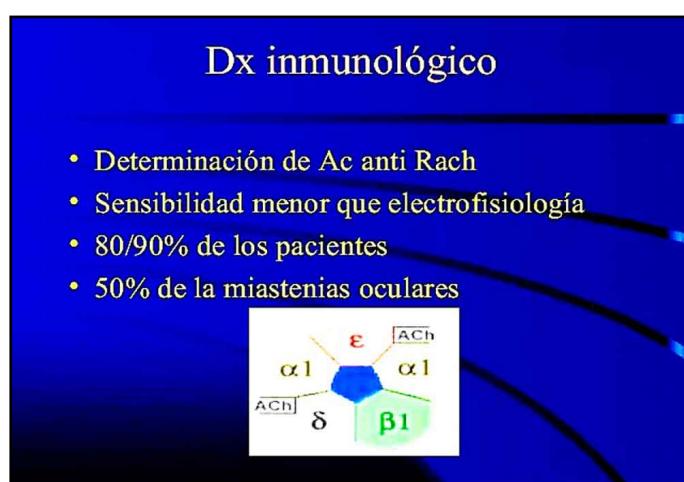


Fig. 5.67 Diagnóstico inmunológico (SlideShare).

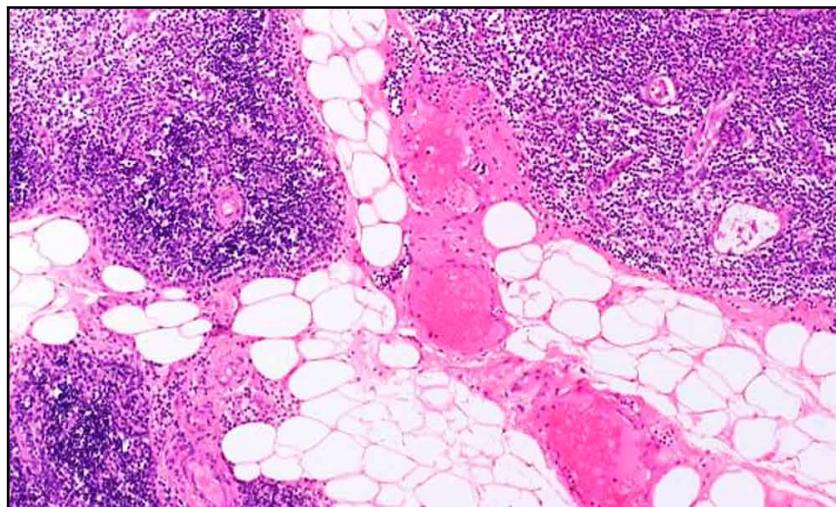


Fig. 5.68 Diagnóstico histopatológico: área medular tímica con infiltrados linfocitarios y tejido adiposo (Hospital Vall d'Hebron).

1. **Diagnóstico farmacológico:** el test de Tensilon o prueba de Edrofonio, consiste en administrar hasta 10 mg de edrofonio IV; inicialmente se administra 2 mg y se observa 90 segundos, dependiendo de la respuesta se va administrando de 3 mg a 8 mg, con la dosis que se obtenga respuesta adecuada (elevación del parpado) se puede suspender la prueba. Su mecanismo se basa en suprimir la acción de la acetilcolinesterasa, lo cual permite a la acetilcolina permanecer más tiempo en la hendidura post-sináptica e interactuar con su receptor incrementando la duración y la amplitud del potencial de placa terminal. Su duración es de 5 a 10 minutos. La sensibilidad de este test oscila entre 71.5% a 95% en MG generalizada, aunque en algunos casos de MG anti-MuSK puede ser negativo.
2. **Diagnóstico inmunológico:** la sensibilidad del dosaje de anticuerpos es bajo sobre todo en la MG ocular; pero su especificidad para el diagnóstico de MG es cerca del 99% con los anticuerpos anti-RACH.
3. **Diagnóstico neurofisiológico:** estimulación repetitiva del nervio y la electromiografía de fibra única. La primera es el estudio neurofisiológico más usado, se estimula a bajas frecuencias (2-5Hz) por 5 segundos al menos dos nervios motores, uno distal y otro proximal, debe producir una disminución de la amplitud del potencial de placa terminal en al menos el 10%, para considerar la prueba positiva. Su sensibilidad para el diagnóstico de la MG generalizada es de 53% a 100% y de 10% a 17% en la MG ocular; mientras que la sensibilidad de la electromiografía de fibra única es de 82% a 99%. Este último test utiliza una técnica de registro con una aguja especial para identificar y registrar el potencial de acción de una fibra muscular individual.
4. **Diagnóstico por imágenes:** orientado a la búsqueda de patologías del timo: timoma, hiperplasia linfofolicular e involución del timo. Se hace tomografía de tórax con contraste o una RM y en algunos casos de sospecha de patología maligna puede ser útil la cintigrafía de somatostatina (Castro-Suárez y col., 2017)

e. Tratamiento (figs. 5.69-5.71)



Fig. 5.69 Tratamiento de la MG (SlideShare).

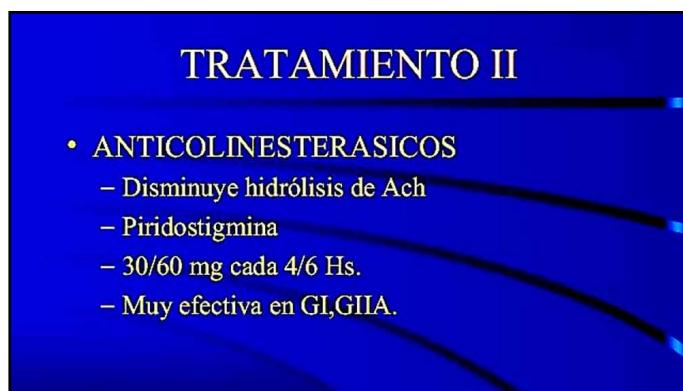


Fig. 5.70 Tratamiento de la MG (SlideShare).

El manejo del paciente con MG abarca **tratamiento sintomático, inmunoterapia, recambio plasmático, inmunglobulinas, timectomía, irradiación**.

1. **Inhibidores de la acetilcolinesterasa (AchEI):** proporcionan tratamiento sintomático temporal y constituyen la terapia base sintomática más importante de la MG. Los AchEI inhiben la destrucción de acetilcolina en la unión neuromuscular, por lo tanto, aumentan su disponibilidad para estimular a su receptor y facilitar la activación y contracción muscular. Iniciar con 30 mg ($\frac{1}{2}$ tableta) de **piridostigmina** 4 veces al día por 2 a 4 días, luego 60 mg (1 tableta) 4 veces al día por 5 días y evaluar con el tiempo, si fuese necesario se puede aumentar la dosis a 90 mg (1 $\frac{1}{2}$ tableta) 4 veces al día. Iniciar tratamiento concomitante con **prednisona** y cuando se haya logrado estabilizar el cuadro clínico y el paciente se muestre asintomático, retirar 30-60 mg de piridostigmina por semana hasta conseguir la dosis mínima efectiva. Otros fármacos empleados son la **efedrina** que tiene mayores efectos adversos (muerte súbita, infarto de miocardio) y la **3,4-diaminopiridina** que parece ser efectiva solo en miastenia congénita (hereditaria y no inmune). Los efectos adversos son: hipermovilidad gastrointestinal (calambres estomacales, diarrea), aumento de sudoración, aumento de secreciones respiratorias y gastrointestinales, y bradicardia. Los efectos nicotínicos más comunes son: fasciculaciones y calambres musculares. Los efectos adversos colinérgicos pueden ser controlados con **propanteline** o **mebeverine**.
2. **Inmunoterapia:** está dirigida a suprimir la producción de anticuerpos patogénicos o del daño inducido por dichos anticuerpos.

3. Corticoesteroides: tasa de respuesta entre 70-80%. Algunos pacientes pueden empeorar cuando se inicia el corticoide a dosis altas a los 4 a 10 días de iniciado el tratamiento y algunas veces puede precipitar una crisis. Se recomienda iniciar con dosis bajas y aumentar la dosis gradualmente: iniciar con **prednisona** 10 mg en días alternos por 3 dosis y aumentar 10 mg cada 3 dosis hasta que los síntomas mejoren teniendo en cuenta que la dosis máxima de prednisona es 100 mg en días alternos o 1.5 mg/Kg para MG generalizada. Luego disminuir buscando la dosis mínima efectiva. La prednisona puede generar o exacerbar la DM. En las exacerbaciones severas se puede emplear pulsos de **metilprednisolona** a dosis de 500-2000 mg/día IV por 5 días, seguido de disminución oral de corticoides. Los pacientes que no responden a dosis apropiadas de corticoides luego de 3 meses son candidatos a **inmunosupresión**.

4. Inmunosupresores:

- **Azatioprina:** es el agente inmuno-supresor de primera línea para MG.
- **Ciclosporina A:** es un inhibidor de la función de LT a través de la inhibición de la señalización de calcineurina.
- **Micofenolato de mofetilo:** su metabolito activo es el ácido micofenólico, es un inhibidor de la síntesis de purinas y deteriora la proliferación selectiva de linfocitos.
- **Tacrolimus:** es un fármaco que inhibe la proliferación de LT activados por el camino del calcio-calcineurina, también actúa en la liberación de calcio mediada por el receptor de rianodina del retículo sarcoplásmico para potenciar la contracción en el músculo esquelético.
- **Ciclofosfamida:** es una sustancia alquilante con propiedades inmuno-supresoras, que puede utilizarse en MG severa con pobre respuesta a terapia estándar y en MG con timoma.

5. Anticuerpos monoclonales:

- **Rituximab:** es un anticuerpo monoclonal químérico dirigido contra el marcador de superficie celular CD20 de los LB. Tiene indicación para pacientes con MG refractaria.
- **Eculizumab:** anticuerpo monoclonal humanizado que se une con alta afinidad a la proteína C5 del complemento, inhibe la escisión enzimática de las proteínas C5a y C5b y previene la quimiotaxis inducida por C5a de células proinflamatorias y la formación del complejo de ataque de membrana inducido por C5b.

6. Inmunoglobulinas: IgGs (IV): afectan la inmunidad humoral y celular a través de múltiples vías, suprimen la producción de anticuerpos, tiene actividad anti-idiotipo, interfieren con moléculas coestimuladoras e inhiben la activación del complemento, modula la expresión y función de los receptores Fc en macrófagos y altera la activación, diferenciación y funciones efectoras de los LT. En MG debe inhibir la cascada del complemento y competir con autoanticuerpos por los sitios de unión en la membrana post sináptica.

7. Recambio plasmático terapéutico (RPT): remueve los componentes no celulares de la sangre por centrifugación o separación plasmática. Se usa en MG autoinmune. Está recomendado para MG seronegativa y MG anti-MuSK.

8. Timectomía: se obtiene una tasa de remisión más alta en el grupo de pacientes timectomizados.

9. Irradiación (Castro-Suárez y col., 2017)

Se comunicó un análisis retrospectivo de 190 pacientes diagnosticados de MG. La edad media de aparición fue de 38 años y el 30% tenía MG de aparición tardía. La relación mujer/hombre fue 1.7/1. La MG autoinmune familiar representó el 3.2% de los casos. La mayoría de los pacientes iniciaron su

enfermedad con una forma ocular pura (52%). La MG asociada a timoma representó el 11.6% de los casos y 27.1% tenía otra enfermedad autoinmune asociada. El 81.4% eran MG positivos para anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (AChR-ab); el 22.7% de los negativos de AChR-ab fueron positivos para anticuerpos anti-quinasa específica muscular (MuSK). La mayoría de los pacientes requirió inmunosupresión para controlar los síntomas, el 78% recibió corticoides y el 48%, un inmunosupresor no esteroideo (Aguirre y Villa, 2020).

En 46 timectomías consecutivas por MG, las mujeres constituyeron el 71.7%. La mediana de edad fue de 37 años y el 10.9% presentaba trastornos autoinmunes asociados. El timoma (23.96%) fue más frecuente en pacientes mayores y en hombres. Un año después de la timectomía, el 28.2% de los pacientes estaban en el grupo de resultado clínico desfavorable y el 54.3% tuvo un buen resultado clínico. Después de diez años de seguimiento, el 9.8% alcanzó la remisión estable completa, un total de 32 pacientes (78%) tuvieron una evolución favorable y el timoma no se correlacionó. Se concluye que la timectomía es un tratamiento eficaz para la MG, pero el beneficio no es inmediato. La presencia de timoma puede determinar una peor respuesta clínica inicial, después de timectomía en pacientes con MG (Cabrera-Maqueda y col., 2020).

El **rituximab** (RTX) es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que se ha utilizado en casos de miastenia gravis (MG) refractaria. Se realizó un estudio retrospectivo con pacientes con MG tratados con RTX. Veinte pacientes con MG: generalizada: 70% MG de inicio tardío (LOMG) y 30% MG de inicio temprano (EOMG), recibieron RTX (edad media: 66.8 años; 70% hombres). El 90% son seropositivos, 16 de ellos con anticuerpos anti-receptor de acetilcolina positivos y dos con anticuerpos de tirosina quinasa específicos de músculo (anti-MuSK) positivos. Todos habían fracasado en tratamientos previos. Después de RTX, el 75% de los pacientes mostró una respuesta clínica (12 pacientes con remisión completa); 3 pacientes con remisión parcial y posible reducción de dosis de esteroides y 25% de fracaso terapéutico; en todos estos casos se retiró RTX. Todos los pacientes anti-MuSK+ (100%) y el 92,8% de los pacientes LOMG respondieron a RTX, mientras que el 66% de los pacientes EOMG fallaron. Se concluye que el rituximab es un tratamiento seguro y eficaz en la MG generalizada agresiva con anti-MuSK o MG de inicio tardío (LOMG) (Martínez-Monte y col., 2021).

En la **crisis miasténica** se requiere intubación y ventilación, supresión de anticolinesterásicos, ingreso a UCI, plasmaférésis o Igs (fig. 7.41).



Fig. 5.71 Tratamiento de la crisis miasténica (SlideShare).

5.6. Anemia perniciosa (AP)

Es debida a un déficit de B12 (cobalamina) y muestra una anemia megaloblástica por defecto de producción del factor intrínseco elaborado por las células parietales gástricas. La causa más frecuente es la *gastritis atrófica autoinmune* (fig. 5.72).

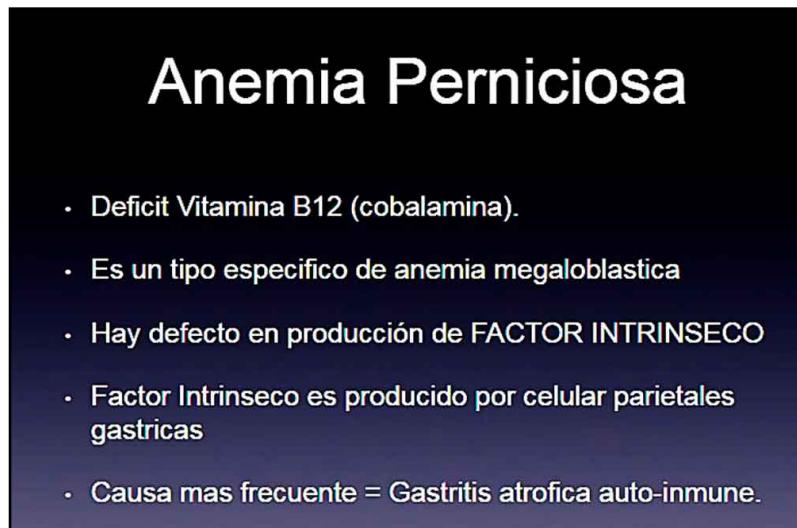


Fig. 5.72 Anemia perniciosa (SlidePlayer).

a. Etiología

Ataque **autoinmune** de la mucosa gástrica: destruye células parietales y conlleva a una gastritis atrófica crónica.

- **Naturaleza autoinmune:** se sustenta en cuatro pilares:
 - Se asocia a enfermedades de reconocido mecanismo autoinmune.
 - Es frecuente la aparición de autoanticuerpos como los anticélula parietal (ACP) y antifactor intrínseco (AFI).
 - Presencia de LT autorreactivos.
 - Existen casos descritos de mejoría clínica y analítica con tratamiento con corticoterapia e inmunosupresores.
- **Base genética:** la anemia perniciosa tiene agrupación familiar, hasta un 19% de los pacientes tienen algún familiar afectado. Se ha descrito su asociación con dos haplotipos del CMH tipo II: HLA-DRB1 03 y HLA-DRB 045.
- **Factores exógenos:** merece especial atención el papel de *H. pylori*. Se plantea que la primoinfección por *H. pylori* sería el gatillo del proceso autoinmune. Aquí entra en juego el concepto de mimetismo molecular, es decir, se produce una reacción inmune cruzada entre antígenos de la bacteria y proteínas o péptidos propios de la mucosa gástrica debido a la similitud bioquímica y estructural entre ambas. Se ha descrito la existencia de LT CD4 autorreactivos en la mucosa gástrica de estos pacientes que reconocen tanto antígenos del *H. pylori* como de la bomba H⁺-K⁺ ATPasa de la célula parietal (Rodríguez de Santiago y col., 2015).

b. Epidemiología

Afecta a personas de cualquier raza, sexo, edad y continente, si bien es cierto que es más frecuente en sujetos de edad avanzada, hasta el 50% de los casos aparecen por debajo de los 60 años. Prevalencia: 4% de la población (**fig. 5.73**).

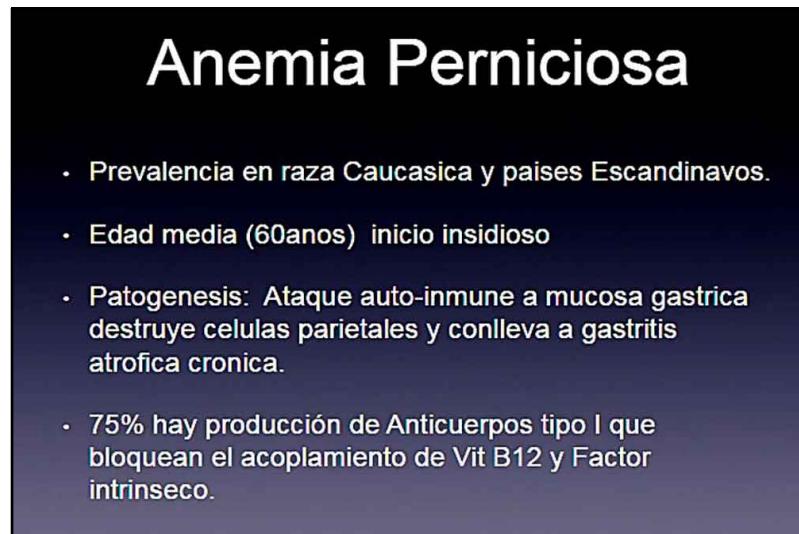


Fig. 5.73 Anemia perniciosa (AP) (SlidePlayer).

c. Clínica

Diarrea o estreñimiento, fatiga, inapetencia, piel pálida, problemas de concentración, enrojecimiento de lengua, encías sangrantes (**fig. 5.74**).

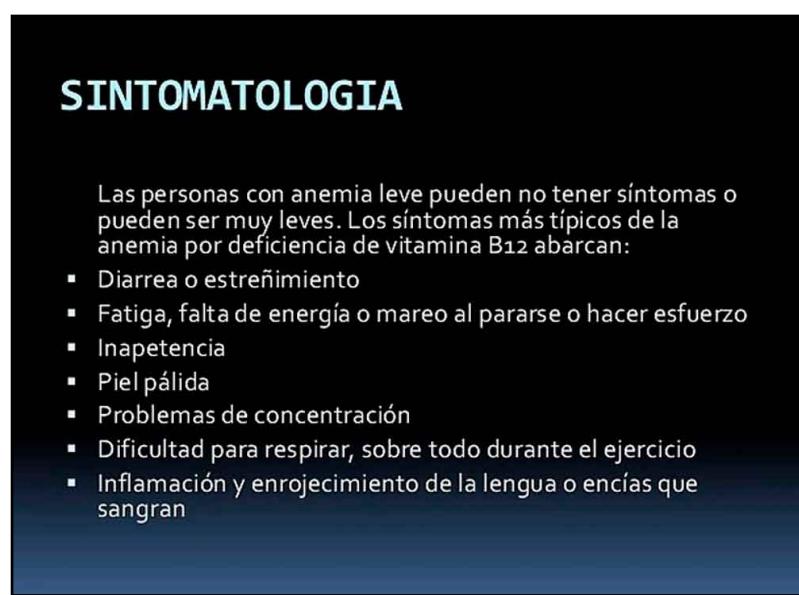


Fig. 5.74 Sintomatología de la AP (SlidePlayer).

d. Diagnóstico

Laboratorio: examen de médula ósea y sangre, examen de Schilling, nivel de B12 sérica (**figs. 5.75-5.76**).

Frotis de sangre periférica: presenta anisocitosis de la serie eritroide con presencia de poiquilocitos y macroovalocitos y la hipersegmentación nuclear del neutrófilo segmentado (pleocariocito). Todo conforma el cuadro morfológico típico de la anemia megaloblástica.

Frotis de médula ósea: médula hipercelular con patrón estructural granulado de la cromatina en las tres series: megaloblastos, metamielocitos gigantes y cuerpo de Howell-Jolly. Son índices del déficit madurativo hematopoyético propio de la anemia megaloblástica.

DIAGNOSTICO

- Los exámenes que se pueden emplear para diagnosticar o controlar la anemia perniciosa abarcan:
- Examen de médula ósea (sólo es necesario si el diagnóstico no está claro)
- Conteo sanguíneo completo (CSC)
- Medición de la holotranscobalamina II sérica
- Conteo de reticulocitos
- Examen de Schilling
- Deshidrogenasa láctica en suero
- Medición del nivel de ácido metilmalónico (AMM)
- Nivel de vitamina B₁₂ en suero

Fig. 5.75 Diagnóstico de la AP (SlidePlayer).

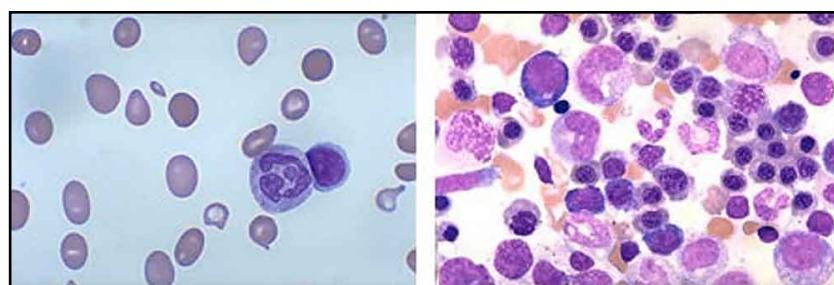


Fig. 5.76 Frotis de sangre y médula ósea de la AP (SlidePlayer).

- **Determinación de B12 sérica:** adolece de un número no desdeñable de limitaciones que merman su valor como herramienta diagnóstica. La sensibilidad para valores de < 200 pg/ml se sitúa entre el 65-95%, con una especificidad estimada del 50%. Otros autores dan cifras de sensibilidad del 95-97% para valores < 148 pmol/l, con una especificidad ligeramente inferior al 80%. En muchas ocasiones el médico se enfrentará a cifras de vitamina B12 entre 150-350 pg/ml. En tal escenario esta prueba no puede considerarse como válida para conocer los depósitos reales de cianocobalamina. Se estima que de forma global la tasa de falsos negativos y positivos ronda el 50%, o lo que es lo mismo, tirar una moneda al aire tendría un porcentaje de acierto similar cuando los valores no se sitúan en el extremo más bajo de la distribución.
- **Autoanticuerpos:**
 - **Anticuerpos ACP:** se comunicó que la bomba H+/K+ ATPasa era el antígeno contra el que se dirigían dichos anticuerpos. Existen isótipos tanto de la clase IgG, IgM e IgA. Este tipo de autoanticuerpos se detecta en un 80-90% de los pacientes, especialmente en las fases más tempranas de la enfermedad. La tasa de positividad decrece progresivamente con el paso del tiempo, probablemente debido a la destrucción del número total de células parietales y la correspondiente disminución de la

masa antigénica. Se señala que en fases avanzadas solo se detectan en un 55% de los enfermos. Las nuevas técnicas de ELISA parecen mejorar la precisión diagnóstica de la prueba frente al método convencional por inmunofluorescencia. A pesar de las mejoras metodológicas en su determinación y haber sido validados como una herramienta sensible, su mayor inconveniente sigue siendo la falta de especificidad.

- **Anticuerpos AFI:** existen decenas de estudios encaminados a esclarecer su valor diagnóstico. Se han descrito dos subtipos distintos dirigidos frente a dos epitopos diferentes del factor intrínseco. Tienen una sensibilidad limitada con cifras que oscilan entre el 40-80%. El principal baluarte de los AFI es su capacidad para confirmar el diagnóstico ya que su especificidad es del 100%.
- **Anemia macrocítica y megaloblástica:** el *déficit de hierro* concomitante determina que en torno al 10% de estos pacientes tengan hematíes con un volumen corpuscular medio normal. La *hipoclorhidria* dificulta la disociación del hierro del grupo hem y otras proteínas que resulta clave en la absorción del hierro y que constituye base fisiopatológica de la ferropenia acompañante. También origina una *hipergastrinemia* reactiva cuyos niveles suelen oscilar entre 300-4.765 pg/ml. La eritropoyesis ineficaz provoca el déficit de B12.
- **Pruebas de imagen:** la RM presenta un escaso papel en el diagnóstico de degeneración combinada subaguda de la médula por su escasa sensibilidad.
- **Endoscopía:** la endoscopía digestiva alta (EDA) no es una prueba inocua exenta de costos y complicaciones. La EDA permite obtener **biopsias** de la cavidad gástrica para confirmar el diagnóstico y valorar la presencia de lesiones preneoplásicas o neoplásicas.
- **Histopatología:** para completar el diagnóstico y descartar lesiones premalignas (Rodríguez de Santiago y col., 2015).

e. Tratamiento

Inyecciones mensuales de vitamina B12 (**fig. 5.77**).

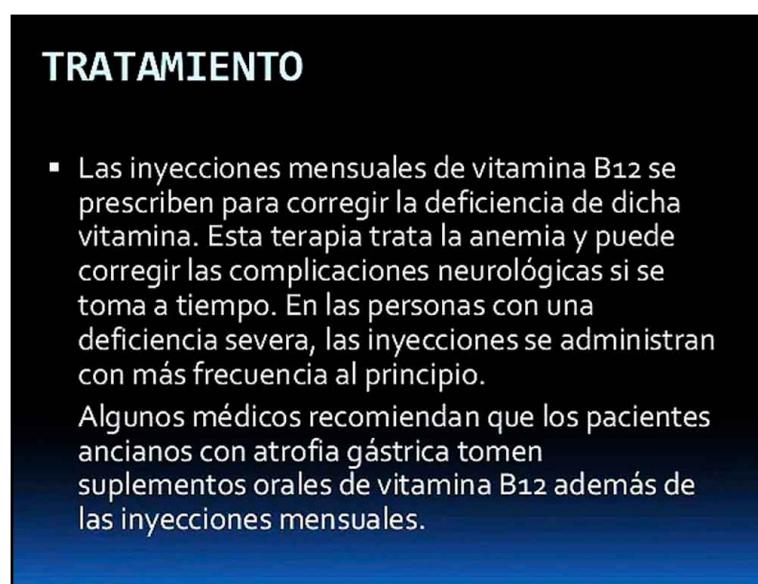


Fig. 5.77 Tratamiento de la AP (SlidePlayer).

El tratamiento con vitamina B12 oral/IM es efectiva como una herramienta terapéutica en la anemia perniciosa y en otras causas de déficit de B12. La dosis óptima oral es de 1-2 mg al día. En USA la pauta más empleada es la de una inyección/día de 1000 g durante la primera semana, 1000 g/semana hasta la 4.a-8.a semana y posteriormente de 1000 g/mes de forma indefinida. La respuesta al tratamiento es generalmente rápida. En la primera semana ya se incrementa el número de reticulocitos y es excepcional

que la anemia no se haya corregido por completo a la octava semana. Se concluye considerando que la gastritis crónica atrófica autoinmune, sustento histológico de la anemia perniciosa, es la causa más frecuente de déficit de B12 en los países occidentales. Además, la evidencia disponible sugiere que la anemia perniciosa incrementa el riesgo de adenocarcinoma y carcinoide gástrico tipo I de forma significativa. El tratamiento con B12 debe mantenerse de por vida (Rodríguez de Santiago y col., 2015).

5.7. Anemia hemolítica autoinmune (AHA)

Presenta destrucción acelerada de los hematíes (*hemólisis*) con descenso de su supervivencia normal (120 días). Compensa con aumento de la eritropoyesis, pero no resulta suficiente.

a. Etiología

Los estados de **autoinmunidad** pueden ser inducidos por diversos factores, entre los que se señalan la naturaleza propia de los autoantígenos, la regulación genética y un grupo de factores ambientales. La supresión de la regulación inmunológica por los LT incluye la presencia de LT-CD4⁺ que co-expresan CD25. No obstante, algunas células CD4⁺ que no expresan CD25 pueden también inducir tolerancia mediante dicha supresión. Se puede suprimir o inhibir la activación de los linfocitos y sus funciones efectoras bajo la acción de *citoquinas* como la IL10 y el factor de crecimiento transformante β (TGF β). En niños existen algunas evidencias que indican una tendencia familiar, pero no está identificado ningún marcador genético hereditario. La forma primaria es más prevalente en mujeres y niños, mientras que, en la secundaria, la relación mujer/hombre es muy elevada (Hernández González y col., 2019).

- Fisiopatología (Hernández González y col., 2019).

La hemólisis comienza cuando se produce la unión del autoanticuerpo a la membrana de los eritrocitos e interactúa con el complemento. La destrucción eritrocitaria puede ocurrir de forma directa en la circulación (*hemólisis intravascular*) o mediante la remoción de las células por los macrófagos en el bazo, el hígado o ambos (*hemólisis extravascular*). Diversas clases de IgS pueden fijar el complemento (IgG, IgA e IgM) y una vez producida su unión a la superficie eritrocitaria, los macrófagos reconocen las células "marcadas" a través de los receptores específicos para el fragmento Fc de las IgG y C3d. Los eritrocitos cubiertos solo de IgG o complemento, serán destruidos en el bazo y el hígado, mientras que aquellos cubiertos de IgM lo serán en el hígado. La AHA es una enfermedad en que los anticuerpos que destruyen células propias están dirigidos contra marcadores de los eritrocitos propios (autoantígenos), al ser la alteración en el mecanismo de regulación por los LT a través de sus epitopes del sistema RhD, uno de los factores principales en el desarrollo de la enfermedad. Es probable que la AHA se deba en gran parte, a la acción de anticuerpos autorreactivos contra la proteína banda 3, un transportador aniónico encontrado en la membrana eritrocitaria involucrado en la senescencia.

Los *anticuerpos inducidos por drogas* pueden ser identificados con las técnicas comunes como el test de antiglobulina directo (TAD) o indirecto (TAI). Los fármacos que producen hemólisis autoinmune pueden clasificarse sobre la base del mecanismo efector de destrucción eritrocitaria, pues se desconoce el proceso de formación de anticuerpos relacionados con la droga. La destrucción eritrocitaria después de completar la secuencia de activación del complemento produce hemólisis intravascular con la correspondiente hemoglobinemía y hemoglobinuria, no obstante, la destrucción de eritrocitos cubiertos por C3b puede tener lugar por secuestro en el bazo o el hígado a través de los receptores de los macrófagos. Se ha descrito en drogas como quinidina, metformín, rifampicina, cefalosporinas, anfotericina B y diclofenac, entre otras. Los autoanticuerpos presentes en este tipo de anemia hemolítica son reactivos a determinantes del complejo Rh, por lo que la distinción entre anticuerpos inducidos por la droga, y los presentes en la AHA idiopática, solo es posible basado en el antecedente de ingestión del fármaco. Aunque no está definido el mecanismo a través del cual estos fármacos inducen la producción de au-

toanticuerpos contra determinantes propios, se han evaluado al menos dos hipótesis: 1) alguno de los determinantes antigenicos de la droga es común con los del huésped, o 2) la misma interactúa con los LT e induce la pérdida de la función supresora de estas células.

Entre el 70 y 80 % de pacientes presentan *AHA por anticuerpos calientes*, los cuales son IgG policlonal, se unen a los glóbulos rojos a temperatura de 37°C y se cuantifican en muy pequeñas cantidades libres en el suero. En estos pacientes los eritrocitos que sólo son fagocitados de forma parcial, por macrófagos se transforman en esferocitos, los que serán removidos en los cordones esplénicos a causa de su rígida estructura.

- El complemento y las subpoblaciones linfocitarias en la fisiopatología de la AHA:

En la AHA se han señalado diversos componentes del sistema inmune que están involucrados en la patogénesis de la enfermedad. La vía clásica del complemento y con algunas excepciones su vía terminal, están en estrecha relación con la fisiopatología de la AHA. En la enfermedad primaria por aglutininas de frío, el síndrome de aglutininas de frío secundario y la hemoglobinuria paroxística de frío, el proceso hemolítico es completamente dependiente del complemento y su activación puede también jugar un importante papel patogénico en algunas AHA por anticuerpos calientes, en especial cuando está involucrada la IgM (Hernández González y col., 2019).

Ver clasificación de las anemias hemolíticas y AHA (figs. 5.78-7.79).

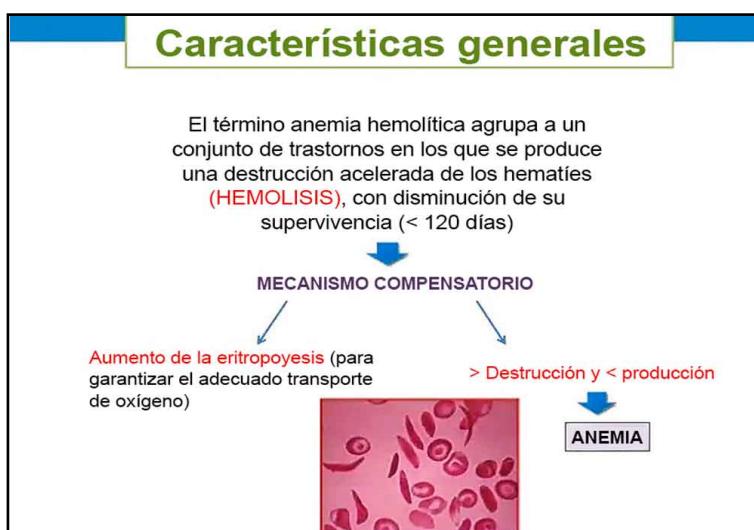


Fig. 5.78 Anemia hemolítica (SlideShare).

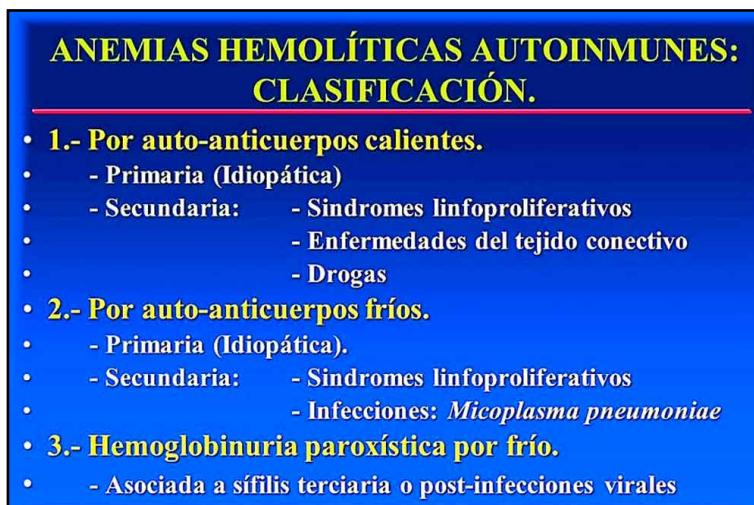


Fig. 5.79 Clasificación de las AHA (SlidePlayer).

La AHA puede ser *primaria (idiopática)* o *secundaria* a una infección o asociada a enfermedades como linfomas, otras enfermedades autoinmunes órgano-específicas o sistémicas, enfermedad de Hodgkin, hepatitis o inmunodeficiencias primarias, o inducidas por medicamentos.

Cuadro 5.1 Características de varias formas de AHA (Hernández González y col., 2019).

Forma clínica	Frecuencia	T.A.D.	Clase de Ig	Especificidad antigenica	Sitio de hemólisis
Ac. calientes	60-70 %	IgG+ o IgG+/C3d+	IgG	Anti-Rh	Extravascular
Ac. Fríos	20-25 %	Neg. o C3d+	IgM	Anti-I	Extra o intravascular
Hemoglobinuria paroxística de frío	6-12 %	Neg. o C3d+	IgG	Anti-P	Intravascular
Ac. mixtos	< 5 %	IgG+/C3d+ IgG+ o C3d+	IgG/IgM	Anti-Rh Anti-I	Extra e intravascular

AHA: anemia hemolítica autoinmune; TDA: test antiglobulina directo; Ig: immunoglobulina.

b. Epidemiología

Se estima una incidencia anual de 1-3 casos/100.000 habitantes y 0.2 casos/1.000.000 en los menores de 20 años de edad. Los autoanticuerpos calientes (activos entre los 37- 40°C) causan el 60-70% de los casos, los autoanticuerpos fríos (activos a temperaturas por debajo de 30°C) constituyen el 13-15% de los casos, mientras que el tipo mixto ocurre en menos del 10% de los casos. La incidencia anual de anemia hemolítica autoinmune inducida por medicamentos se estima en 1/1.000.000/año. La incidencia de enfermedad crónica por aglutininas de frío se estima en 1/1.000.000/año con un predominio en el sexo femenino y muestra una mayor prevalencia en climas nórdicos (Hernández González y col., 2019).

c. Clínica

Síntomas: debilidad, mareos, angor pectoris, disnea, fiebre, pérdida de peso, anorexia, coluria, cefalea, palpitaciones (**fig. 5.80**).



Fig. 5.80 Cuadro clínico de las AHA (SlideShare).

d. Diagnóstico

Frotis de sangre: marcada anisocitosis con esferocitos y policromasia, con eritroblastos circulantes (**fig. 5.81**).

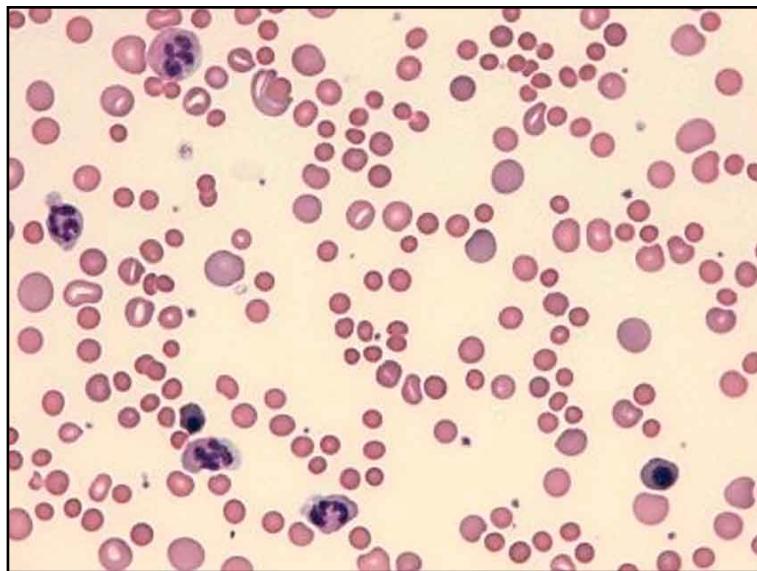


Fig. 5.81 Frotis de sangre: tinción de Wright (Atlas Gech).

En 1945, Coombs y col. demostraron que los eritrocitos cubiertos de anticuerpos no aglutinantes (isotipo IgG) pueden ser aglutinados por antisero murino contra y globulina humana, lo que fue denominado *prueba de Coombs directa* (test de antiglobulina directo o TAD) y más tarde, quedó evidenciado que estas reacciones en la AHA son atribuibles a la unión de inmunoglobulinas (con preeminencia de IgG) y/o proteínas del complemento a la superficie de los hematíes. La AHA es en esencia un diagnóstico de laboratorio.

- *Primer paso:* determinar si se trata de una *anemia hemolítica*. Esta se define mediante la presencia de anemia normocítica o macrocítica, conteo absoluto de reticulocitos elevado (>100.000 a $120.000 \mu\text{l}$), disminución de la haptoglobina y elevación la deshidrogenasa láctica y la bilirrubina indirecta en el suero. La haptoglobina es una α_2 -globulina que se une a la hemoglobina y forma un complejo que es degradado en el hígado, junto a la hemopexina limpian el hem liberado de los eritrocitos después de la hemólisis, por lo que protege el organismo de los efectos adversos de la hemoglobina circulante, en particular la formación de radicales libres.
- *Segundo paso:* definir si la *hemólisis es de tipo autoinmune* mediante la realización del TAD. Este test se realiza mediante la incubación de eritrocitos del paciente con anticuerpo poliespecífico para IgG y C3d, resulta positivo si se produce aglutinación de los eritrocitos. El resultado del TAD no es un marcador de la remisión de la enfermedad, ya que pacientes sin evidencias de la misma pueden ofrecer resultados positivos. Si el TAD convencional ofrece resultado negativo no debe excluirse el diagnóstico, ya que entre el 2 y el 11 % de los pacientes con AHA lo son.
- *Tercer paso:* clasificar los *anticuerpos en calientes o fríos*. Si el TAD monoespecífico es positivo para IgG aislada o IgG+ C3d, la anemia hemolítica puede ser causada por anticuerpos calientes. Si es positivo sólo para C3d cobra valor la existencia de AHA causada por anticuerpos fríos. A los pacientes con positividad para C3d se les debe determinar el título de aglutininas de frío, y si es mayor de 1:512, entonces el diagnóstico de AHA por autoanticuerpos fríos queda establecido.
- *Cuarto paso:* definir si se trata de un *proceso primario o secundario*. Se deben hacer: una cuidadosa anamnesis, examen físico, estudios de laboratorio e imagen. En el paciente pediátrico con AHA por anticuerpos calientes, la prioridad debe ser la búsqueda de alguna infección. Debe obtenerse información sobre medicación reciente, así como la historia de síntomas generales o artritis. Los estudios de laboratorio deben incluir reactantes de fase aguda, LDH, determinación cuantitativa de Igs.
- *Frotis de médula ósea:* no es obligatorio a menos que se sospeche la presencia de linfoma.

- **Ultrasonografía:** es razonable para precisar el tamaño del bazo, la posibilidad de teratoma ovárico o linfadenopatías abdominales.
- **Rx de tórax:** para la AHA por autoanticuerpos fríos. La historia de enfermedad febril indica la necesidad de Rx, cuyo resultado positivo sugiere la realización de test para *Mycoplasma Pneumoniae*.
- **Test de antiglobulina directo:** el diagnóstico de laboratorio de la enfermedad depende de la identificación de autoanticuerpos adheridos a eritrocitos autólogos (TAD o Coombs directo) o libres en el suero (test de antiglobulina indirecto: TAI o Coombs indirecto).
 - **TAD:** pone en evidencia la presencia de IgG y C3d en la superficie de los glóbulos rojos. Puede ser positivo, tanto en la AHA por *anticuerpos calientes* (con predominio de IgG con hemólisis esplénica) como por *anticuerpos fríos* (sobre todo IgM con hemólisis dependiente de la activación del complemento). Cuando existe AHA con hemólisis intravascular verificada o sospechada, no obstante, del resultado del TAD, es recomendable realizar test para autoanticuerpos Donath-Landsteiner. En algunas ocasiones los pacientes con AHA son negativos para el TAD. La frecuencia reportada de AHA TAD-negativa es del 10 %. Deben entonces, excluirse otras causas no inmunes de hemólisis.
 - **TAI:** es positivo en el 34 % de los pacientes con AHA cuando hay autoanticuerpos detectables, y en otras condiciones como aloinmunización (transfusión previa, embarazo, etc.). En caso de negatividad es apropiado repetirlo y, si se mantiene debe considerarse la existencia de AHA inducida por drogas (Hernández González y col., 2019).

e. Tratamiento

Esteroides, IgG, esplenectomía, transfusiones (figs. 5.82-5.84).



Fig. 5.82 Tratamiento con esteroides (SlideShare).

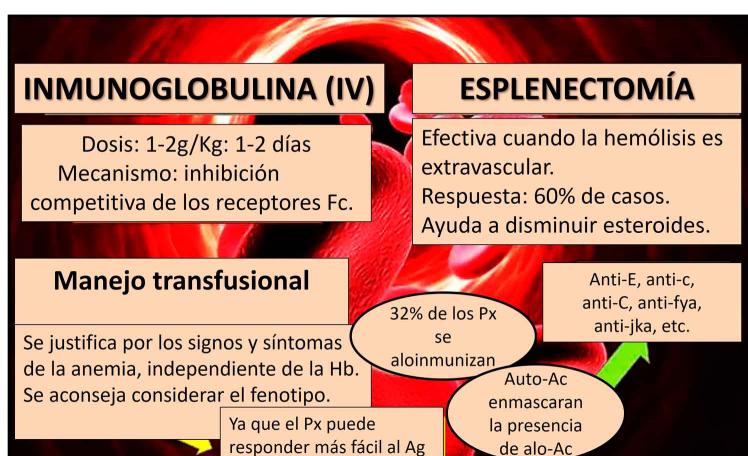


Fig. 5.83 Tratamiento con IgG y esplenectomía (SlideShare).

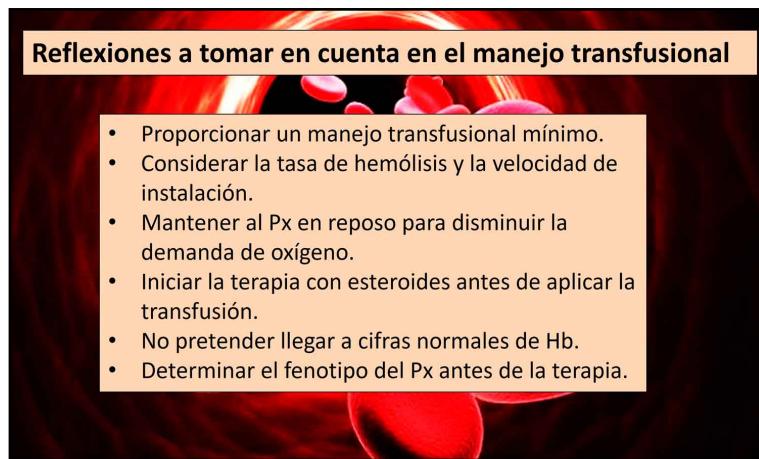


Fig. 5.84 Tratamiento con transfusiones (SlideShare).

Se comunicó una serie de 25 casos pediátricos de AHA. Un 72% eran varones. La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 2 años (rango de 0,4 a 9). Los síntomas de presentación más frecuentes fueron fiebre (72%), palidez (68%), ictericia (64%), hepatoesplenomegalia y coluria (48%). La mediana de hemoglobina en el momento del diagnóstico fue de 5,4 g/dl. DAT fue positivo en el 96%, con detección de anticuerpos IgG en el 76%. Un solo caso presentó DAT negativo. El 20% de los pacientes asoció otra citopenia. La mayoría de los casos fueron autolimitados y respondieron al tratamiento con corticoides (72%). Aquéllos con respuesta parcial (24%), principalmente los asociados a otras citopenias, requirieron otras líneas de tratamiento: rituximab, micofenolato, IgG (Sánchez y col., 2021).

Se presentó un estudio de 43 pacientes adultos diagnosticados de AHA. La mediana de edad fue de 63 años (rango 22-86 años), en su mayoría mujeres (72%). Se detectaron anticuerpos calientes en 36 casos (84%) y anticuerpos fríos en 7. El 72% de los pacientes tenía una causa subyacente y el 58% eran secundarios a neoplasias linfoproliferativas. Todos los pacientes, excepto 2, recibieron esteroides como tratamiento inicial, con respuesta en 37 (90%) de ellos. Tres pacientes refractarios recibieron rituximab, con respuesta en todos y recaída en uno. La mediana de seguimiento fue de 38 meses (rango 2-98 meses). La supervivencia global a cinco años fue del 72% (López-Vidal y col., 2019).

Se estudiaron 101 pacientes, de los cuales el 77% eran mujeres con una mediana de edad de 43 años. Se encontró AHA primaria en el 61% de los pacientes. Las causas secundarias fueron LES (64%), neoplasias sólidas (13%), linfomas (10%), fármacos (8%) e infecciones (5%). La mayoría de los pacientes (96%) respondieron a los esteroides, que no fueron diferentes entre AHA primaria y secundaria. Se requirieron tratamientos de segunda línea en 33 pacientes (33%). Las indicaciones fueron dependencia de esteroides (58%), recaída (30%) y otras (12%). El tratamiento de segunda línea más común fue la ciclofosfamida (52%). La tasa de respuesta para los tratamientos de segunda línea fue del 93%. La recaída ocurrió en 50 pacientes (50%), en los cuales el 58% ocurrió más de 3 años después del diagnóstico. En la mediana de seguimiento de 53 meses, la supervivencia general (SG) fue del 84%. La sepsis fue la causa más común de muerte (Rattarittamrong y col., 2016).

Las opciones terapéuticas para tratar AHA están aumentando con anticuerpos monoclonales y, potencialmente, fármacos inhibidores del complemento. Los autores propusieron algoritmos para el tratamiento de la AHA caliente y la enfermedad de las crioaglutininas en adultos (Sève y col., 2008).

5.8. Esclerosis múltiple (EM)

En la EM es atacada la **vaina de mielina del SNC** (fig. 5.85). La EM se define como una enfermedad progresiva que cursa con la aparición de lesiones inflamatorias focales (placas) en la sustancia blanca cerebral, en las que lo más llamativo es la desmielinización, con preservación relativa de los axones en la fase precoz, aunque puede estar muy afectada en las fases finales.



Fig. 5.85 Esclerosis múltiple (EM) (ADAM).

Se afecta el SNC y respeta el SNP: hay *desmielinización del cerebro y la médula espinal* (fig. 5.86).

Generalidades

- La afectación se restringe al SNC, respetando el SNP.
- El rasgo patológico distintivo de la EM es la desmielinización del cerebro y médula espinal.
- El sustrato patológico es la placa: mielina sana, áreas de desmielinización, infiltrados inflamatorios, pérdida de oligodendrocitos, etc.

Fig. 5.86 Generalidades de la EM (SlideShare).

- **Tipos de EM (fig. 5.87)**
 - a. EM remitente recurrente (EMRR).
 - b. EM secundaria progresiva (EMSP).
 - c. EM primaria progresiva (EMPP):
 - d. EM progresiva recurrente (EMPR).

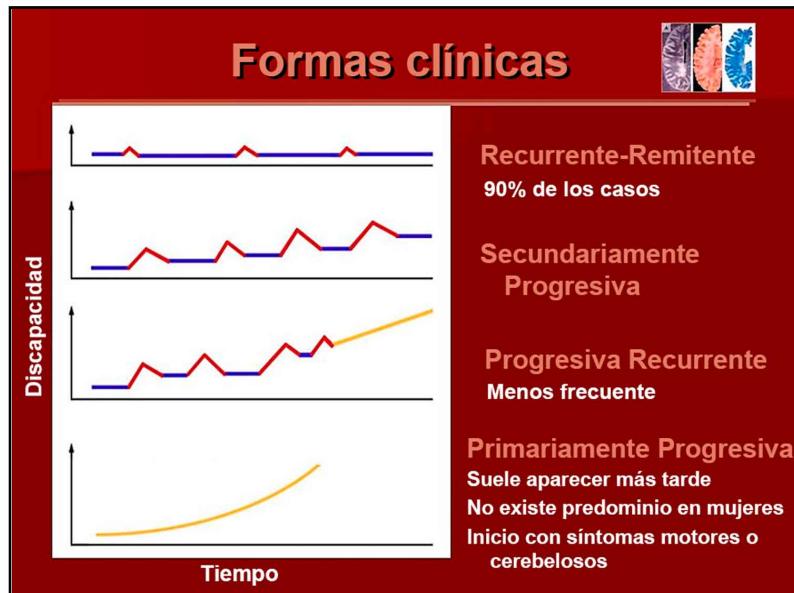


Fig. 5.87 Tipos de EM (SlideShare).

a. Etiología

La hipótesis más aceptada postula que la EM es el resultado de una determinada *predisposición genética* y de un *factor ambiental no conocido* que provocarían LT **autorreactivos** que, tras un período de latencia (10 a 20 años) serían activados por un factor sistémico o local. Esto originaría una reacción autoinmune que desencadenaría la reacción de inflamación y desmielinización. No está clara la naturaleza de este factor aunque se considera que estarían implicadas *enfermedades virales y autoinmunes*. Los LT-CD4+ activados se adhieren a la superficie de las células endoteliales de los vasos del SNC y migran atravesando la barrera hemato-encefálica. Esto continúa con una amplificación de la respuesta inmune tras el reconocimiento de antígenos específicos en las células presentadoras de antígenos (CPA) que se acompaña de otros factores como autoanticuerpos o citoquinas. Los anticuerpos contra los antígenos que se encuentran en la sustancia blanca y *oligodendrocitos* pueden causar la desmielinización por inmunidad celular, bien por la activación del complemento inductor de citólisis o bien indirectamente por inmunidad humoral, induciendo la activación de macrófagos y células de la microglía (complejo trimolecular formado por: receptores de LT, antígenos y receptores de la molécula HLA clase II, con producción de citoquinas (TNF) y el INT γ que generarían reacciones de nitrooxigenación produciendo aminoácidos, componentes del complemento o enzimas proteolíticas y lipolíticas). Otros factores también implicados en la toxicidad de los *oligodendrocitos* serían productos solubles como la perforina, la interacción del antígeno Fas con su ligando, la interacción de CD8+ con el CMH, la infección viral persistente (ej.: herpes virus tipo 6). Este modelo basado en la inmunidad celular es el que se acepta, aunque pueden existir otros mecanismos patogénicos:

- Patrón I-IIa: condicionaría una desmielinización mediada por anticuerpos.
 - Patrón II o *dying-back*: apoptosis de los oligodendrocitos.
 - Patrón III: es la pérdida progresiva de oligodendrocitos unida a desmielinización.
 - Patrón IV: con destrucción de los precursores de los oligodendrocitos.
 - Patrón V: destrucción de la mielina con preservación de los oligodendrocitos (Carretero Ares y col., 2001).
- La etiología es el resultado de una interacción entre **factores genéticos y ambientales** que desencadenan una **respuesta inmune desregulada**, con la consiguiente inflamación y degeneración neuronal/

axonal. La neuroinflamación se desencadena cuando los leucocitos periféricos migran al SNC y liberan citoquinas (IL-1 y 6) y factor de necrosis tumoral (TNF). El sistema inmune innato juega un papel importante en la aparición y progresión de la enfermedad al identificar patrones moleculares asociados a patógenos que modulan las funciones efectoras y reguladoras de las células donde se expresan, para dirigir la respuesta inmune específica. Los **LT-CD4+ activados** se adhieren a la superficie de las células endoteliales de los vasos del SNC y migran atravesando la barrera hematoencefálica, lo que permite la migración de leucocitos al SNC y la cascada inflamatoria (Cuevas-García y col., 2018).

Los **LT autorreactivos** están presentes en la sangre tanto de pacientes con EM como de individuos sanos, existen otros mecanismos reguladores para evitar que causen trastornos inmunitarios. La supresión activa por parte de las células T reguladoras (Treg) juega un papel clave en el control de los LT autorreactivos con antígenos y la inducción de tolerancia periférica (Costantino y col., 2008).

Los **astrocitos** juegan un papel crucial en la patogénesis de la EM porque expresan receptores tipo toll (TLR) y complejos principales de histocompatibilidad (MHC) de clase I y II. Además, los astrocitos participan en la regulación de la barrera hematoencefálica y en la modulación de la actividad de los LT y en la producción de citoquinas (Guerrero-García, 2020).

- Fisiopatología

Se desconoce la secuencia de acontecimientos que provocan el daño de la sustancia blanca, aunque se especula que son varios los factores que la provocan. En las primeras fases se produce una *disminución de la densidad y apertura de los canales de Na⁺ internodales*, lo que conduce a que en la inflamación provocada por el edema resultante se liberen productos inmunes de la célula: citoquinas, productos de adhesión y óxido nítrico (NO) que enlentecen la conducción del impulso nervioso a través de los axones, lo que da lugar a la desmielinización. La recuperación de las funciones cerebrales se hace al principio por la resolución del edema, los cambios del pH y la disminución de la inflamación, mientras que a largo plazo por la recuperación de los canales de Na⁺. Las nuevas placas de mielina que se producen no son iguales a las originales en cuanto a su estructura, con internodos más cortos y mielina más fina, lo que origina las secuelas de la enfermedad (Carretero Ares y col., 2001).

b. Epidemiología (fig. 5.88)

Hay predominio femenino 2:1. Máxima incidencia: 20-50 años. El número de personas con EM en el mundo se ha elevado. Se estima que incrementó a 3 millones: Prevalencia: 40-50 casos por 100.000 habitantes.

Se estableció una teoría según la cual se producen en poblaciones con antecedentes escandinavos (Inglaterra, Groenlandia, Islandia, Irlanda, EE.UU., Francia e incluso España, invasiones vikingas al norte de Galicia, estrecho de Gibraltar y Cataluña). Los estudios genéticos de ligamiento y asociación han localizado al determinante genético en el brazo corto 6 del CMH. Se asocia con el alelo DR2 y el haplotipo DRB119. Concluyendo, se piensa que en aquellos sujetos genéticamente predisuestos sobre los que incide cierto factor ambiental desconocido, se ponen en marcha una cascada de reacciones inmunes de tipo humorales que desencadenan el brote de EM (Carretero Ares y col., 2001).

- Predominio femenino (ratio mujer: hombre de 2-3:1)
- Máxima incidencia entre los 20 y 40 años.
- Gradiente latitudinal.
- Componente genético no mendeliano:
 - Tasas de concordancia de 25% en gemelos monocigóticos y 5% en digigóticos.
- Otros factores: déficit de vitamina D, virus de Epstein-Barr.

Fig. 5.88 Epidemiología de la EM (SlideShare).

c. Clínica

- **Síntomas iniciales:** sensitivos, debilidad, agudeza visual, ataxia, diplopía, vértigo (**fig. 5.89**).
- **Síntomas en el curso de la EM:** debilidad, sensitivos, ataxia, miccionales, fatiga, calambres, diplopía, agudeza visual, disartria, vértigo, cefalea (**fig. 5.90**).

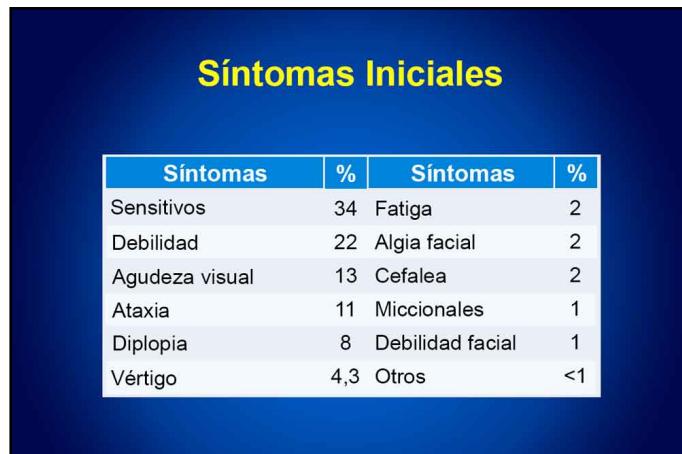


Fig. 5.89 Síntomas iniciales de la EM (SlideShare).



Fig. 5.90 Síntomas en el curso de la EM (SlideShare).

No existe un patrón clínico de presentación. La característica clínica que mejor la define es la variabilidad, al depender de la localización de las lesiones desmielinizantes. Así, es frecuente la aparición de parestesias, debilidad, diplopía, alteraciones de la visión, nistagmos, disartria, ataxia, alteraciones de la sensibilidad profunda, disfunción vesical, alteraciones emocionales y deterioro cognitivo.

Síntomas y signos de inicio en la enfermedad

- *Alteración de la sensibilidad* (40-45%). Consiste en parestesias de uno o más miembros debidos a la alteración del haz espinotalámico. En la exploración existen diversas combinaciones, como la hipoestesia táctil, térmica o dolorosa o disminución de la sensibilidad profunda, como la aparición de Romberg +.
- *Alteración motora* (40%). Aparece por la pérdida de fuerza en 1 o más miembros, especialmente los inferiores, produciendo una marcha en la que apenas se elevan las piernas, como de arrastre.
- *Otras:* Paresias o parálisis francas, hiperreflexias osteotendinosas, Babinsky bilateral.
- *Disfunción del tronco cerebral:* disartria, disfagia, parálisis facial nuclear o vértigo. Es bastante típica la aparición de un nistagmo horizontal, vertical o rotatorio que puede ser un signo casi patognomónico de EM en jóvenes.

- *Alteraciones visuales* son por afectación del nervio o el quiasma; es frecuente la existencia de un escotoma central con una disminución de la agudeza visual. El fondo de ojo puede ser normal (neuritis retrobulbar), o presentar edema de papila o el signo de Marcus-Gunn. - *Disartria, incoordinación motora (inestabilidad de la marcha), temblor intencional, dismetría, ataxia de los miembros*, como la manifestada por la aparición de una maniobra de Romberg positiva, alteración de los esfínteres o deterioro mental.

Síntomas y signos en el curso de la enfermedad

- *Alteraciones motoras* (90-95%).
- *Alteraciones sensitivas* (77%).
- *Alteraciones cerebelosas* (75%).
- *Alteraciones del tronco cerebral*: control de esfínteres, mentales y visuales.
- *Otras*: fatiga exacerbada por el aumento de temperatura; *atrofia muscular*; *dolor, convulsiones, disestesias* que pueden remediar sensaciones eléctricas (signo de *L'hermitte*): una sensación de calambre eléctrico que desciende por la espalda a los miembros inferiores al flexionar el cuello; *trastornos cognitivos* (40-70%), con mayor afectación de la memoria reciente, de la función verbal, el razonamiento conceptual, con alteraciones del lenguaje y alteraciones de la percepción visual; *trastornos afectivos*, como la depresión, cualquier tipo de *epilepsia*; síntomas *paroxísticos* (p.ej. la neuralgia del trigémino); *narcolepsia*; movimientos anormales *coreo-atetósicos*; *alteraciones de los esfínteres*, con pérdida de pequeños volúmenes de orina (70%) (Carretero Ares y col., 2001).

d. Diagnóstico

Clínica, histopatología, RM, estudio del LCR, potenciales evocados (PEV) (**fig. 5.91 a 5.93**).

- No existe ninguna prueba única para el diagnóstico de la esclerosis múltiple (EM).
 - El diagnóstico se basa en el reconocimiento de patrones clínicos de enfermedad y en la exclusión de otras causas.
- El diagnóstico puede ser reforzado por exploraciones complementarias: RM, LCR, PEV, etc.

Fig. 5.91 Diagnóstico de la EM (SlideShare).

- Histopatología:

Las lesiones suelen ser múltiples y están distribuidas por todo el SNC, con distribución perivenular, periventricular y subpial. Las placas de desmielinización son de dos tipos dependiendo de la actividad de la enfermedad: agudas y crónicas. En las primeras hay inflamación. En las segundas, hay desmielinización con degeneración axonal y gliosis. Las placas desmielinizadas se caracterizan por una pérdida de mielina, con axones relativamente preservados y cicatrices en los astrocitos. Se ubican en: nervios ópticos, sustancia blanca periventricular del cerebro, cerebelo y médula espinal. Son redondeadas u ovales, aunque a menudo presentan formas alargadas (dedos de Dawson). Se componen de linfocitos y macrófagos. La identificación de los productos de degradación de la mielina en macrófagos es el método de mayor fiabilidad para identificar lesiones activas (Carretero Ares y col., 2001).

Criterios Diagnósticos Esclerosis Múltiple	
Presentación clínica	Datos adicionales para el Dx.
Un ataque y evidencia clínica objetiva de una lesión Monosintomática ó Sx. Aislado	<ul style="list-style-type: none"> IRM: diseminación en espacio IRM: con dos o más lesiones y LCR: positivo IRM: diseminación en tiempo Un segundo ataque clínico
Progresión neurológica insidiosa	<ul style="list-style-type: none"> LCR: positivo IRM: diseminación espacio <ul style="list-style-type: none"> a) 9 ó más lesiones cerebrales en T-2 b) 2 ó más lesiones en Médula Espinal PEV: anormales e IRM: de 4 a 8 lesiones cerebrales ó 4 cerebrales y una espinal. IRM: diseminación en tiempo

Fig. 5.92 Criterios diagnósticos de la EM (SlideToDoc).

- **RM craneal:** detecta lesiones hasta en un 95% y la cérvico-medular hasta en un 75% de los casos. Es la prueba más sensible. Sirve para determinar la extensión de las lesiones y diferenciar la naturaleza aguda (lesiones hipointensas en T1, un tipo de proyección con gadolinio) o crónica (lesiones hiperintensas en T2). Por las características de la sustancia blanca, se trata de la prueba más fiable para el diagnóstico. Es una técnica que informa acerca de la histopatología, puesto que el paso del contraste a través de la barrera hematoencefalica significa que está permeable y que se está produciendo inflamación.

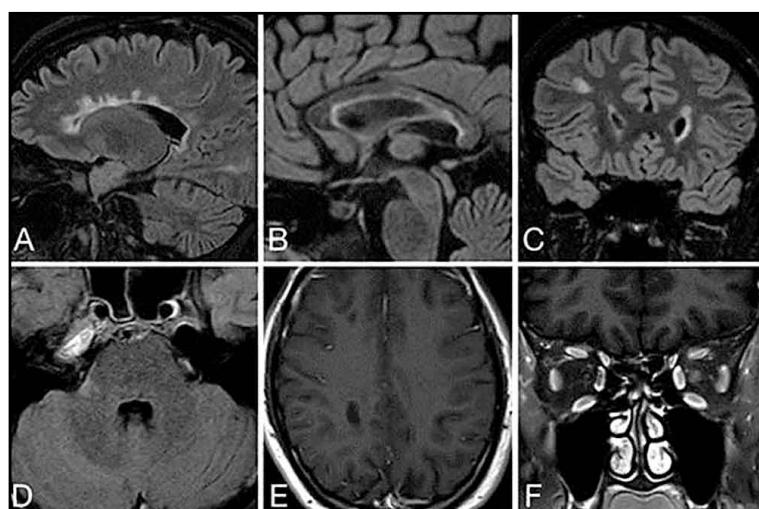


Fig. 5.93 RM de la EM (Scielo).

Compromiso típico por EM (RM). FLAIR sagital (a-b), coronal (c) y axial (d) donde se demuestran lesiones hipertensas periventriculares (a), de la interfase calloso septal (b), yuxtacortical (c) y pontina excéntrica (d). T1 con contraste axial (e) donde se evidencia realce en anillo abierto típico de lesión desmielinizante. T1 con saturación grasa post contraste coronal (f) donde se observa realce inflamatorio del nervio óptico izquierdo.

- **Laboratorio: estudio del LCR:** macroscópicamente es normal en la EM. Sin embargo, al análisis microscópico se puede objetivar una elevación relativa de las inmunoglobulinas, sobre todo de la IgG (se considera normal cifras de 3-5 mg/100 ml). El índice IgG en condiciones normales es inferior a 0,66. Además, pueden aparecer **bandas oligoclonales (BOC)**, detectadas por gel de policramida, que se pueden observar hasta en un 95% de los pacientes, aunque pueden existir falsos positivos asocia-

dos a infecciones virales, síndrome de Guillain-Barré u otras. Los hallazgos más característicos son, por orden de frecuencia: la aparición de índice IgG elevado y la presencia de BOC en un 90% de los casos, la elevación de la IgG (80%), un discreto aumento de IgG (70%) y una elevación moderada de las células y proteínas tubulares (40%).

- **Potenciales evocados (PEV):** son registros de potenciales eléctricos que se generan en el SNC tras la estimulación de un órgano sensitivo/sensorial periférico. Los más utilizados son los visuales (PEV), con una sensibilidad de hasta un 95%, los somato-sensoriales (PESS) con una sensibilidad del 75% y por último los menos sensibles son los auditivos del tronco (PET).
- **Escalas para valorar el grado de severidad de la EM**
 1. **Escala de Disfunción Neurológica (EDSS):** permite el seguimiento y el control de la enfermedad, así como la posibilidad de valorar en qué momento pasa a la forma progresiva. Sirve para calcular el *índice de progresión* de la enfermedad, que se obtiene dividiendo la puntuación obtenida en la escala EDSS entre la duración en años del paciente, obteniéndose un índice cuya media está en torno a 0,40-0,50 puntos/año. Se basa en una puntuación cuantitativa de 0 (normal) a 10 (fallecido) con intervalos de 0,50 de los llamados nueve sistemas funcionales.
 2. **Escala de Incapacidad (ISS):** sirve para valorar la habilidad del paciente en la realización de actividades y funciones neurológicas midiendo 16 ítems: subir escaleras, marcha, transferencia, función del esfínter anal, función del esfínter vesical, capacidad para bañarse solo, capacidad para vestirse, realizar aseo personal, alimentarse, visión, lenguaje, audición, estado anímico, memoria, fatiga, función sexual. Se puntúa desde 0 (normal) a 4 (pérdida de la función). Presenta el inconveniente de ser una escala que se puntúa de forma muy subjetiva (Carretero Ares y col., 2001).

e. *Tratamiento (fig. 5.94)*

- **Brotes:** glucocorticoides en altas dosis.
- **Tratamiento modificador de la enfermedad:** interferón β, acetato de glatirámero, mitoxantrona, natalizumab.



Fig. 5.94 Tratamiento de la EM (SlideShare).

El tratamiento de la EM debe ser multidisciplinario. Equipo: neurólogo, oftalmólogo, trabajador social, médico de familia, organizaciones de afectados y familiares de EM, que apoyan actividades formativas y especialmente de contacto. También debe existir acceso psicólogos y psiquiatras, ya que la depresión es bastante frecuente y la tasa de suicidios es relativamente alta, así como personal de rehabilitación/fisioterapia.

Tratamiento con base inmunológica

1. **Tratamiento de la fase aguda.** Se basa en la administración de 1 g de **6-metilprednisolona IV** durante un período de 5 días seguido posteriormente de una pauta descendente oral que puede oscilar entre 15-30 días de **prednisolona**, a razón de 1 mg/kg/día. Se calcula que un 40% de estos pacientes no responde adecuadamente a la corticoterapia, por lo que en casos de resistencia se pueden aplicar IgG IV y plasmaféresis
2. **Tratamiento para prevenir la progresión de la enfermedad.** Existe una amplia variedad de medicamentos que provocan una *inhibición inespecífica del sistema inmune*:
 - **Inmunosupresores:** azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, FK506, el metotrexato, mitoxantoina, deoxispergualina, anticuerpos monoclonales, sulfasalazina o incluso la irradiación linfóide.
 - **Inmunomoduladores:** linomida, inmunoglobulinas iV o plasmaféresis en casos de resistencias.
3. **Esquema de actuación en los pacientes con EM.**
 - Estrategias terapéuticas dirigidas *contra el complejo trimolecular* con el fin de provocar una desensibilización.
 - Estrategias basadas en el antígeno-copolímero I, por medio de la proteína básica de mielina.
 - Estrategias basadas en el receptor del lT; empleo de anticuerpos contra el receptor del LT. - Estrategias basadas en el CMH II.
 - Administración de clones de células T autólogas mediante irradiación, que induce la retirada de LT activados.
4. **Modificación del sistema de citoquinas.**
 - **Interferón (1-a/1-b):** constituye el tratamiento más utilizado con el fin de reducir la progresión de la enfermedad. Su mecanismo de acción no está claro, aunque se postula que reduciría la proliferación de LT y la producción de TNF, incrementando la producción de IL 10 y reduciendo el paso de hematíes a través de la barrera hematoencefálica con lo cual tendría una función *antiproliferativa e inmunomoduladora*.
 - Otros tratamientos: imurel, interleuquinas 4 y 10, TGFb, y el acetato de Glatiramo.
 - Descenso de citoquinas postinflamatorias:
 - Anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral a y linfotoxina b.
 - Receptor soluble de la linfotoxina a.
 - Inhibición de la migración a través de la barrera: por un bloqueo de las moléculas de adhesión mediante los anticuerpos ICAM-1, VCAM-1, VLA-4 o por un bloqueo de las citoquinas.
 - Inactivación de mediadores de la inflamación: por medio de la inhibición de metaloproteasas.
 - Por medio de la promoción de la remielinización: factor de crecimiento I *insulin-like*, o bien trasplantando oligodendrocitos que formarían nueva mielina (Carretero Ares y col., 2001).
5. **Rehabilitación:** se hicieron ensayos controlados cuyo propósito fue la rehabilitación mediante el uso de tecnología asistencial, entrenamiento de habilidades, rehabilitación vestibular, modificación de conducta, educación terapéutica o intervenciones específicas de terapia ocupacional (Madroñero y Cuesta-García, 2021).

Se comunicaron recomendaciones en consenso considerando los tratamientos de la EM que fueron aplicados los últimos 20 años y enfocadas al diagnóstico, pronóstico de la enfermedad, tratamiento a medida, identificación de fallas de tratamiento y proceso de farmacovigilancia (Cristiano y col., 2020).

5.9. Síndrome de Guillain Barré (SGB)

Polirradiculopatía aguda, con frecuencia grave y de evolución fulminante. Es de naturaleza autoinmune y provoca daño axonal y desmielinización que afecta a las raíces y nervios periféricos, con remisión espontánea variable (**figs.5.95 a 5.100**).

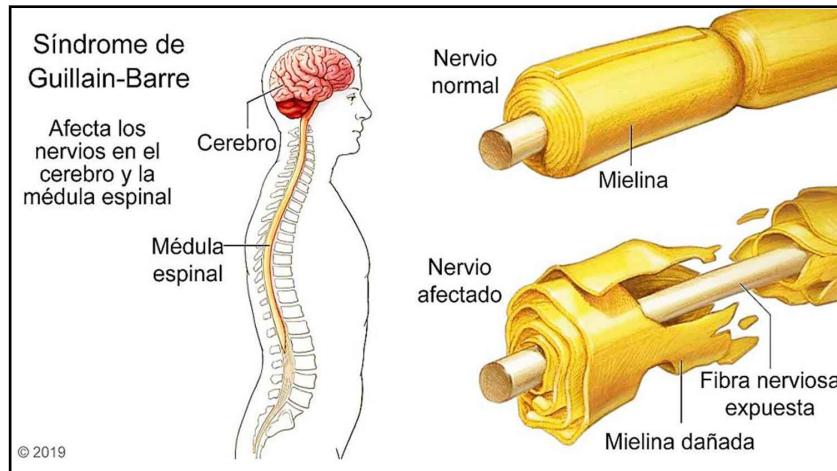


Fig. 5.95 Síndrome de Guillain-Barré (web).



Fig. 5.96 SGB (SlidePlayer).

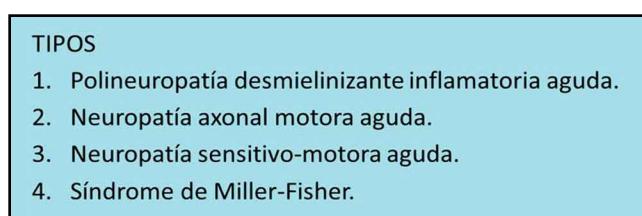


Fig. 5.97 Tipos de SGB.

El SGB es la neuropatía paralítica aguda más común y más grave. Existen variantes reconocibles con características clínicas y patológicas distintas. La manifestación grave y generalizada del SGB con insuficiencia respiratoria afecta al 20-30% de los casos. La comprensión de los desencadenantes infecciosos y los mecanismos inmunológicos y patológicos ha avanzado sustancialmente en los últimos 10 años y está guiando los ensayos clínicos que investigan nuevos tratamientos (Willison y col., 2016).

a. Etiología

Es de naturaleza **autoinmune** y presenta una *polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda* (PIDA). El antígeno es desconocido y una hipótesis sugiere su localización en los glucolípidos de superficie de los nervios. Presenta actividad de LT y LB en el LCR y en el suero. Hay activación del complemento: C5b-9, C3a y C5a. Las formas del SGB resultan de una respuesta inmune aberrante dirigida

contra el tejido nervioso por epitopes semejantes, esto es conocido como *mimetismo molecular*. También se detectan anticuerpos antigangliósidos (figs. 5.98 a 5.100).



Fig. 5.98 Antecedentes del SGB (SlidePlayer).

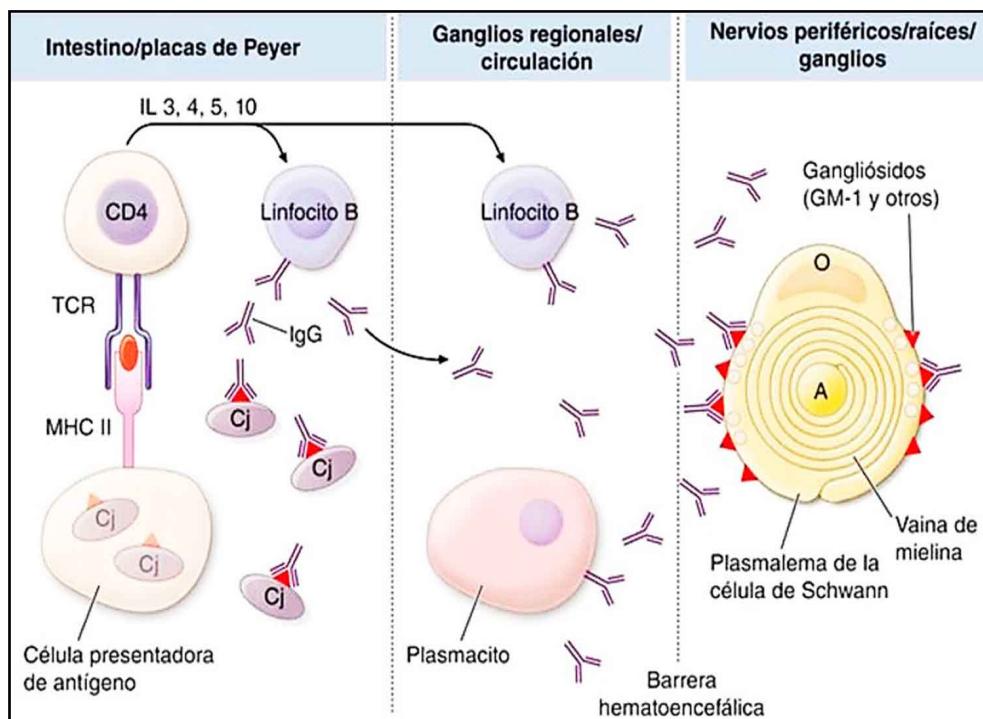


Fig. 5.99 Fisiopatología del SGB (SlidePlayer).

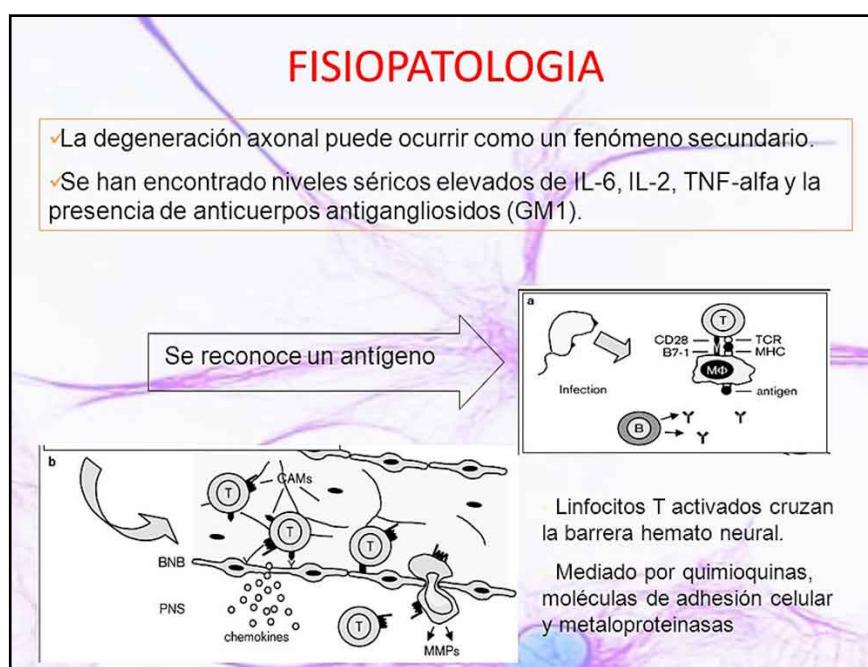


Fig. 5.100 Fisiopatología del SGB (SlidePlayer).

b. Epidemiología

El SGB es de distribución mundial y sin variaciones estacionales. La mayoría de las series la reportan con una incidencia en dos picos, el primero en la adolescencia tardía y adultos jóvenes, y el segundo en la vejez. La incidencia anual calculada es de 1.2 hasta 2.7 casos por 100.000 habitantes. En mayores de 70 años la incidencia anual se reporta hasta 8.6 por cada 100.000 casos. La polineuropatía desmielinizante aguda idiopática (AIDP) es la forma de SGB más frecuente (alrededor del 90% de los casos). Las formas axonales representan únicamente entre el 3 y el 5% de los casos.

c. Clínica (fig. 1.101 a 5.103)



Fig. 5.101 Cuadro clínico del SGB (SlideShare).

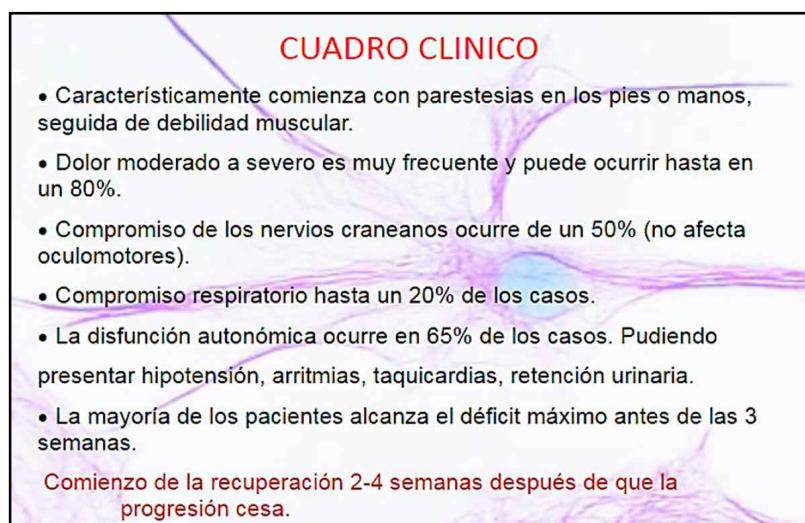


Fig. 5.102 Cuadro clínico del SGB (SlidePlayer).



Fig. 5.103 Cuadro clínico del SGB (SlidePlayer).

d. Diagnóstico (figs. 5.104 a 5.106)

Neurofisiología, electroneurografía y electromiografía.

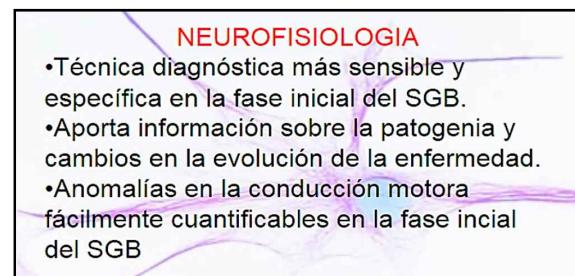


Fig. 5.104 Neurofisiología del SGB (SlidePlayer).

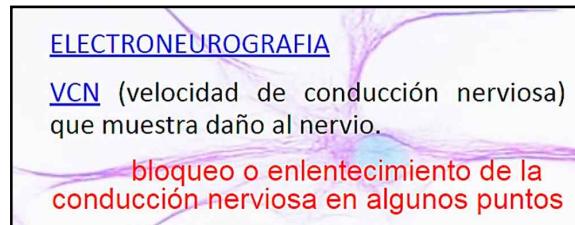


Fig. 5.105 Electroneurografía del SGB (SlidePlayer).

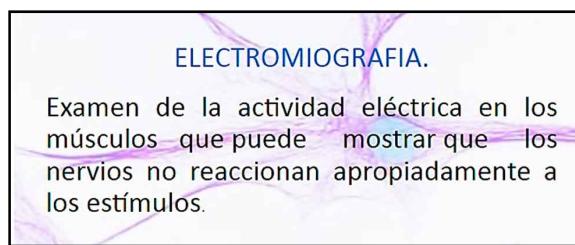


Fig. 5.106 Electromiografía del SGB (SlidePlayer).

e. Tratamiento (figs. 5.107 a 5.108)

Tratamiento sintomático e inmunomodulador: plasmaférésis e inmunoglobulinas.

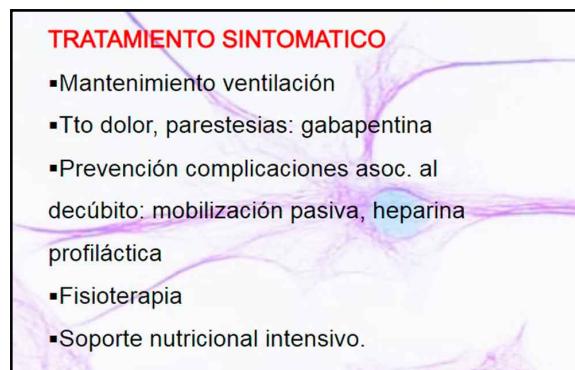


Fig. 5.107 Tratamiento sintomático del SGB (SlidePlayer).

TTO INMUNOMODULADOR

PLASMAFÉRESIS: útil en fase precoz. Pueden aparecer complicaciones. Contraindicado si inestabilidad hemodinámica.

GAMMAGLOBULINAS IV : adm. a dosis de 0.4 g/kg /d. durante 5 días. Menos efectos adversos. Reacción anafiláctica si déf. IgA.

Fig. 5.108 Tratamiento inmunomodulador del SGB (SlidePlayer).

PLASMAFERESIS

- ✓ Mejoría más rápida a las 4 semanas.
- ✓ Mejores resultados a los 6 meses.
- ✓ Destete precoz.
- ✓ Deambulación independiente un mes antes.
- PF se recomienda en pacientes con compromiso severo, es decir, aquellos que no pueden caminar sin apoyo.
- La eficacia aumenta si se inicia antes de 2 semanas del inicio de los síntomas.
- La dosis recomendada es una serie de 5 intercambios (40-50 ml/kg).

Fig. 5.109 Plasmaférésis en el SGB (SlidePlayer).

Inmunoglobulina Endovenosa

Un estudio Holandés mostró el beneficio de 5 infusiones diarias de IG (0,4 g/kg/día) administradas las primeras 2 semanas desde el inicio de la enfermedad.

- Se comparó PF con IG y ambas modalidades fueron igualmente efectivas y la asociación no fue mejor.
- En el subgrupo de pacientes con títulos positivos de anticuerpos antiGM1 respondió mejor a Ig que a PF.
- Ig tiene algunas ventajas con respecto a PF:
 - ✓ No produce inestabilidad hemodinámica.
 - ✓ Es de fácil administración.
 - ✓ No requiere de accesos venosos especiales.

Fig. 5.110 Inmunoglobulina en el SGB (SlidePlayer).

Una proporción sustancial de pacientes con SGB no responde a las terapias inmunomoduladoras actuales (plasmaférésis e Igs IV), lo que destaca la necesidad de nuevas terapias. Han surgido modelos de pronóstico que pueden predecir con precisión la recuperación funcional y la necesidad de ventilación artificial. Los estudios clínicos y experimentales han identificado efectores inmunes innatos (complemento, células de linaje de macrófagos y receptores Fcγ activadores) como importantes mediadores de la lesión nerviosa inflamatoria. Los nuevos agentes terapéuticos dirigidos a diferentes componentes de la cascada del complemento se encuentran en etapas avanzadas de desarrollo clínico (Sheikh, 2020).

La Ig (IV) y la plasmaférésis son los pilares del tratamiento del SGB desde hace décadas. Pero a pesar de estos tratamientos, el 25% inicialmente progresan en la debilidad muscular, el 25% requiere ventilación artificial, el 20% todavía no puede caminar de forma independiente después de 6 meses y el 2-5% muere, lo que enfatiza la necesidad de un mejor tratamiento. El diagnóstico clínico puede respaldarse con un examen del LCR y estudios de conducción nerviosa. La ecografía nerviosa y la RM son técnicas potencialmente útiles para diagnosticar neuropatías inflamatorias. La evidencia de estudios experimentales y ensayos clínicos recientes de fase 2 sugiere que la inhibición del complemento combinada con Ig (IV) podría mejorar el resultado en el GB (Doets y col., 2018).

Varios microorganismos se han asociado con el SGB, sobre todo *Campylobacter jejuni*, virus Zika y en 2020, el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2. En el SGB relacionado con *C. jejuni*, hay buena evidencia para apoyar un autoanticuerpo que se desencadena por el mimetismo molecular entre los componentes estructurales de los nervios periféricos y el microorganismo. Hacer un diagnóstico del llamado SGB clásico es sencillo; sin embargo, los criterios de diagnóstico existentes tienen limitaciones y pueden dar lugar a que se pasen por alto algunas variantes del síndrome. A la mayoría de los pacientes con SGB les va bien con la inmunoterapia, pero una proporción sustancial queda con discapacidad y puede ocurrir la muerte. Actualmente se están realizando ensayos clínicos para investigar algunos de los posibles candidatos terapéuticos, incluidos los inhibidores del complemento (Shahrizaila y col., 2021).

El SGB es la causa más común de parálisis flácida aguda en todo el mundo. Se han relacionado con la enfermedad microorganismos como *Campylobacter jejuni*, *Citomegalovirus*, virus de Epstein-Barr, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y virus Zika. Las variantes clínicas más frecuentes son la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda y la neuropatía axonal motora aguda. El intercambio de plasma y las Ig IV son la terapia estándar para la enfermedad. Los pacientes con SGB necesitan un enfoque multidisciplinario, la limitación para caminar sin ayuda y la puntuación de discapacidad son indicadores de tratamiento, así como la presencia de disfunción autonómica y dolor. Se debe considerar el ingreso a las unidades CI para aquellos pacientes que presenten insuficiencia respiratoria, compromiso bulbar y progresión de la enfermedad (Restrepo-Jiménez y col., 2018).

5.10. Fiebre reumática (FR)

Enfermedad inflamatoria sistémica que se presenta como secuela tardía de una infección faríngea por estreptococo β hemolítico tipo A (*S. pyogenes*). Afecta articulaciones, piel, tejido celular subcutáneo, SNC y corazón.

a. Etiología



Fig. 5.111 Etiología de la FR (SlideShare).

La FR está mediada por una reacción inmunológica. Se demostraron *determinantes antigénicos comunes al estreptococo del grupo A* (cápsula, pared celular y membrana citoplasmática) y al miocardio, lo cual sugiere que se produce una reacción cruzada con diferentes tejidos del huésped. La cápsula está formada por ácido glucurónico y N-acetil-glucosamina unidas por enlaces 1,3 b, idénticas a la estructura del ácido hialurónico, componente del tejido conjuntivo del huésped, lo que dificulta la respuesta inmunitaria. En la pared celular existen las fimbrias, constituidas de ácido lipoteico que sirve para fijar el germen a la membrana de las células epiteliales faríngeas, ayudadas por unas moléculas adhesivas de la superficie del germen. La adherencia de la bacteria es un requisito importante para la colonización bacteriana. Otro de los componentes de la pared celular son los hidratos de carbono, responsables de la especificidad de grupo. La mayoría poseen un hidrato de carbono dominante, la sustancia C; gracias a esto, se propusieron los diferentes grupos serológicos ordenados desde la A hasta la V, de los cuales los responsables de patología son los grupos A, B, C, D, F y G.

Los receptores moleculares de las células faríngeas están formados por fibronectina, que forma una barrera contra las bacterias gramnegativas, pero es un receptor específico para las grampositivas. Se han descrito unos 63 serotipos diferentes, siendo unos 20 los asociados con FR. Las lesiones se producen en individuos susceptibles a las infecciones estreptocócicas. Se han comprobado similitudes entre los antígenos del estreptococo y el músculo cardíaco humano, así como una reacción cruzada entre una glucoproteína de las válvulas cardíacas y un polisacárido del germen. Se admite que tras una infección faríngea estreptocócica se liberan componentes del germen parecidos a los tejidos humanos, iniciándose el proceso autoinmune con afectación del corazón, el sistema nervioso y las articulaciones (**fig. 5.111**).

- **Fisiopatología**

El brote reumático afecta a diversos órganos y tejidos, es en el corazón donde deja secuelas permanentes. La lesión típica es el **nódulo de Aschoff**, lesión proliferativa, con un núcleo de colágeno necrótico, rodeado de células reticuloendoteliales, plasmocitos y linfocitos. Estos nódulos se pueden encontrar en el miocardio, las articulaciones y la piel, y la mayoría son reversibles salvo en el corazón, donde causan inflamación con posterior fibrosis, calcificación y deformidades, y dejan insuficiencia y estenosis valvular.

b. Epidemiología

Es una enfermedad sobre todo de los niños de entre 5 a 14 años de edad. Los episodios iniciales se tornaron menos comunes en adolescentes mayores y adultos jóvenes: Son inusuales en personas >30 años de edad. No hay una relación clara respecto del género, pero la cardiopatía reumática afecta más a menudo a las mujeres (2:1).

La incidencia varía mucho según los diferentes países. En Europa está prácticamente desaparecida. Por el contrario, todavía es un problema sanitario importante en Asia, Oriente Medio, África y Sudamérica. Entre los factores que han contribuido a este descenso, se deben citar los siguientes: mejores condiciones socioeconómicas (nutrición, vivienda, hacinamiento); mejora del nivel sanitario y la antibioterapia; la menor virulencia del propio estreptococo y el reconocimiento de nuevas enfermedades y mejoría del diagnóstico diferencial con enfermedades que se etiquetaban incorrectamente. El 60% de los individuos que presentan fiebre reumática aguda (FRA) desarrollarán enfermedad cardíaca reumática. Según datos de la OMS de 2004, 15,6 millones de personas padecen enfermedad cardíaca residual con una incidencia muy variable según se trate de países desarrollados o no (Ros-Viladoms, 2010).

c. Clínica (figs. 5.112 a 5.121)

FIEBRE REUMÁTICA

CLÍNICA

- Ningún hallazgo clínico o paraclínico es patagónico
- Criterios de JONES: solo para ataque agudo inicial, no para recurrencias.
- Circunstancia excepcionales de los criterios:
 1. Corea
 2. Carditis silenciosa
 3. Recurrencias

Fig. 5.112 Clínica de la FR (SlideShare).

FIEBRE REUMÁTICA

POLIARTRITIS MIGRATORIA



- 75%
- Grandes articulaciones: rodillas, tobillos, muñecas, codos
- Calientes, eritematosas, edema, dolor exquisito
- Dolor precede a otras alteraciones y es desproporcionado
- Migratorio en naturaleza
- Respuesta dramática a pequeñas dosis de salicilatos
- No deforma

Fig. 5.113 Poliartritis migratoria (SlideShare).

FIEBRE REUMÁTICA

POLIARTRITIS MIGRATORIA



- Líquido sinovial:
 - 10000-100000 leucocitos
 - Neutrofilia prominente
 - 4g/gL proteínas
 - Glucosa normal
 - Coágulo de mucina normal
- Inversamente relacionada con la severidad de la carditis

Fig. 5.114 Poliartritis migratoria (SlideShare).



Fig. 5.115 Carditis (SlideShare).



Fig. 5.116 Carditis (SlideShare).

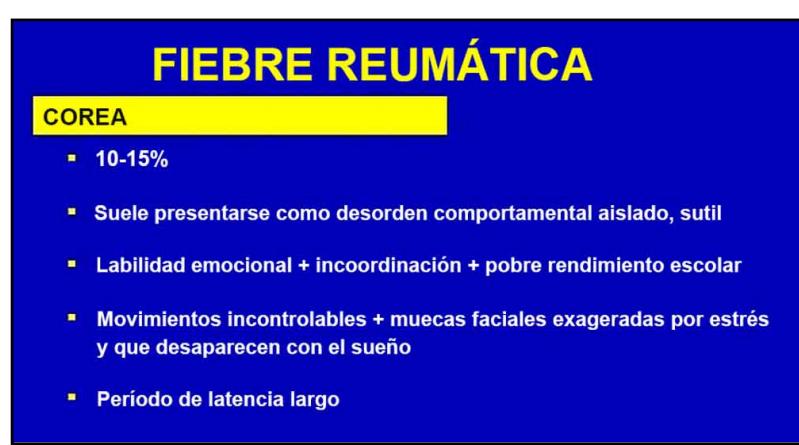


Fig. 5.117 Corea (SlideShare).

El cuadro clínico clásico va precedido 2 o 3 semanas antes por una *faringoamigdalitis estreptocócrica*, con enrojecimiento de faringe y amígdalas con o sin exudado, con petequias en paladar, adenopatías submandibulares o laterocervicales, disfagia, fiebre moderada o alta, dolor abdominal y, a veces, con exantema escarlatiniforme; tras el intervalo de 2 o 3 semanas, se presenta el brote agudo

con fiebre irregular y posterior aparición de los síntomas propios de la enfermedad. En individuos genéticamente predispuestos la infección estreptocócica desencadena una respuesta inmunitaria causante de la lesión cardíaca, articular o cerebral. Está mediada por una reacción inmune. Se ha demostrado la presencia de determinantes antigenicos comunes entre el estreptococo y el miocardio, que sugieren reactividad cruzada.

- **Artritis:** es el signo más frecuente (75% de los pacientes con ataque agudo). Es una poliartritis de carácter agudo que afecta a las grandes articulaciones (tobillos, rodillas y codos); es migratoria, errática, y cambia en pocos días de una a otra articulación. Presenta signos inflamatorios con calor, rubor y tumefacción con dolor intenso. Cuando existe derrame, éste no es purulento. La artritis cura sin dejar secuelas. Cuanta más afectación articular se presenta, menor afectación cardíaca.
- **Carditis:** es la afectación más grave, y puede suponer la muerte en la fase aguda o provocar graves secuelas valvulares (40-50%). Se trata de una pancarditis que afecta a todas las estructuras cardíacas, pero principalmente a las valvas. Suele aparecer antes de la tercera semana. Clásicamente se dice que la FRA "lame las articulaciones y muerde el corazón". La artritis es migratoria sin secuelas y la afectación cardíaca puede causar lesiones valvulares crónicas.
- **Soplo cardíaco:** los soplos significativos que se pueden presentar son:
 - a. Soplo cardíaco apical de insuficiencia mitral. El más frecuente, es un soplo holosistólico, intenso II-III/VI, que suele irradiar a la axila.
 - b. Soplo mesodiastólico corto y suave en punta llamado de Carey-Coombs, debido a una turbulencia diastólica por regurgitación sanguínea en aurícula izquierda.
 - c. Soplo protodiastólico en foco aórtico debido a insuficiencia aórtica.
- **Cardiomegalia:** ocurre por dilatación de las cavidades, principalmente las izquierdas, y traduce la participación miocárdica en el proceso. Se presenta en el 80% de los casos. Se puede detectar por radiología de tórax, electrocardiograma (ECG) y esofagograma.
- **Insuficiencia cardíaca:** (5-10%) cursa con dificultad respiratoria, taquicardia, ritmo de galope y hepatomegalia.
- **Pericarditis:** no suele presentarse aislada sino en el contexto de la pancarditis. Presenta dolor precordial, dificultad respiratoria y roce pericárdico. Se puede diagnosticar por Rx, ecocardiografía y alteraciones del ECG, que muestran voltajes bajos y afectación del segmento ST y de la onda T.
- **Eritema marginado:** es muy poco frecuente (1-7%). Es una erupción rosada, fugaz, no pruriginosa con crecimiento periférico; a veces en forma de anillos concéntricos, llamado eritema anular. Se localiza en el tronco, las nalgas y las extremidades. Se asocia a carditis.
- **Nódulos subcutáneos:** son unas tumoraciones duras, indoloras, de tamaño entre guisante y aceituna, que no se adhieren a la piel, con localización en codos, rodillas y nuca. Frecuencia: (10%). Se asocian a carditis grave.
- **Corea minor o de Sydenham:** se considera una manifestación tardía de la FR, con un intervalo de 1 a 6 meses; afecta más a niñas cerca de la adolescencia y, en ocasiones, puede ser la única manifestación de la enfermedad. Clínicamente cursa con movimientos incoordinados, muecas, irritabilidad, llanto fácil y alteraciones del carácter. La lesión se localiza en el centro inhibitorio del sistema extrapiramidal. Frecuencia: 2%; al parecer, el 25% de los casos de corea quedan afectados de carditis.

Criterios menores: son manifestaciones clínicas y analíticas con menor especificidad diagnóstica:

1. **Síndrome febril:** en el ataque agudo la fiebre suele ser alta o moderada y dura unos 10 o 15 días. Se controla bastante bien con salicilatos.
2. **Artralgias:** en la fase aguda se producen dolores en varias articulaciones sin signos objetivos de inflamación.
3. **Historia previa de FR:** es un signo menor en caso de recidiva. Tras el ataque inicial las manifestaciones tienden a aparecer nuevamente.

- Reactantes de fase aguda:* la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) están elevadas, habitualmente por encima de 50 mm la VSG y con más de 50mg/l la PCR. Las mucoproteínas también están aumentadas. Cursa con leucocitosis, elevación del complemento y alteraciones en el proteinograma y las gammaglobulinas aumentadas.
 - Alteraciones en el ECG:* se comprueba un alargamiento del espacio P-R que traduce un enlentecimiento de conducción aurículo-ventricular.
- **Signos de infección estreptocócica:** son signos biológicos de infección reciente. Se comprueba una elevación casi constante de los anticuerpos estreptocócicos, principalmente antiestreptolisinas O (ASLO) que aumentan en el 80% de casos. Se consideran valores positivos cuando suben por encima de 333 U Todd en el niño mayor de 5 años. Debe recordarse que es muy frecuente observar niños con ASLO elevadas sin ninguna otra sintomatología o sólo leves molestias musculares que no precisan tratamiento, únicamente control clínico.

En las **figuras 5.118 a 5.123** se presentan los criterios mayores y menores de Jones para evaluar la FR.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS CRITERIOS DE JONES		CANCE'r	
MAYORES	MENORES	 2 MAYORES 1 MAYOR Y 2 MENORES	
<ul style="list-style-type: none"> • Carditis. • Poliartritis. • Nódulos subcutáneos. • Corea minor. • Eritema marginado. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre. • Artralgias. • FR previa. • Carditis reumática previa. • VSG o PCR elevadas. • Intervalo PR alargado. 		
EVIDENCIA DE INFECCIÓN ESTREPTOCÓCICA PREVIA			
<ul style="list-style-type: none"> • Títulos de ASLO u otros anticuerpos frente a estreptococo. • Cultivo del exudado faríngeo positivo para St. tipo A. • Escarlatina reciente. 			

Fig. 5.118 Criterios de Jones (SlidePlayer).

CRITERIOS MAYORES DE JONES ARTRITIS		Migratoria Muy Dolorosa Incapacitante Excelente Respuesta al Ácido Acetilsalicílico
→ Manifestación sintomática temprana; manifestación clínica más frecuente	<input type="checkbox"/> Artritis migratoria de las articulaciones mayores	
	<input type="checkbox"/> Poliarticular (35-66%)	
	<input type="checkbox"/> Evento inflamatorio más llamativo DOLOR	
No hay datos importantes en las Radiografías y el líquido sinovial		

Fig. 5.119 Criterios mayores de Jones (SlidePlayer).

CRITERIOS MAYORES DE JONES NÓDULOS SUBCUTÁNEOS (0-10%)

Nódulos de Meynet

- Se asocian a carditis
- Duros, no dolorosos, no pruriginosos, móviles, de 0,2-2 cm de diámetro
- Simétricos, únicos o en grupo
- En las superficies extensoras de articulaciones, cuero cabelludo o en la columna
- No son transitorios, duran por semanas

Fig. 5.120 Criterios mayores de Jones: nódulos subcutáneos (SlidePlayer).

CRITERIOS MAYORES DE JONES COREA MINOR COREA DE SYDENHAM, BAILE SAN VITO (10-30%)



- Se caracteriza por la aparición de **movimientos musculares irregulares**, debilidad muscular, inestabilidad emocional, secundarias a la afectación del SNNC que desaparecen con el sueño
- Generalmente marcados hacia un hemicuerpo y suele desaparecer en <6 meses



Fig. 5.121 Criterios mayores de Jones: corea (SlidePlayer).

CRITERIOS MAYORES DE JONES ERITEMA MARGINADO DE LEINER (<6%)

- Lesiones que se aclaran por el centro y son transitorias y migratorias, no dolorosas ni pruriginosas.
- Se localizan en el tronco y en la parte proximal de las extremidades
- Nunca en cara

Fig. 5.122 Eritema marginado (SlidePlayer).

CRITERIOS MAYORES DE JONES

- Volumen de sedimentación globular (VSG) o Proteína C reactiva (PCR) elevadas
- Carditis reumática previa
- Intervalo PR alargado
- Artralgias
- FR previa
- Fiebre (FA)

Fig. 5.123 Criterios menores de Jones (SlidePlayer).

d. Diagnóstico (figs. 5.124 a 5.126)

EVIDENCIA DE INFECCIÓN ESTREPTOCÓCICA PREVIA

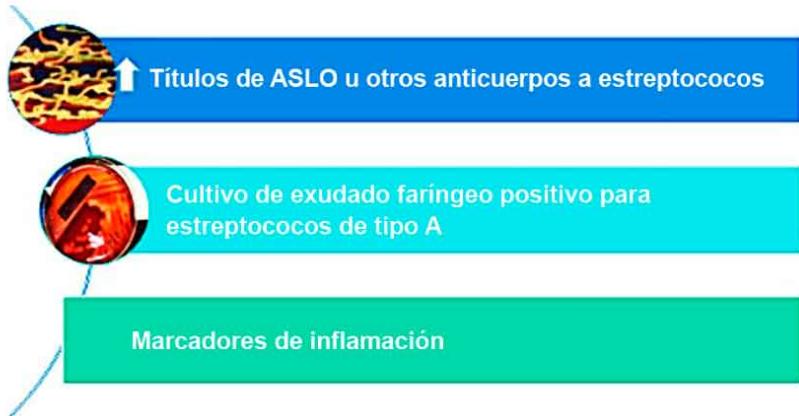


Fig. 5.124 Evidencia de infección estreptocócica (SlidePlayer).

FIEBRE REUMATICA Hallazgos inmunológicos

- ▼ FR, carditis: aumento CD4, disminución CD8 y de CD3.
- ▼ fase activa: aumento IL1 e IL2 (48semanas)
- ▼ presencia de A.A.P.
- ▼ valvulitis:100 % Ig aCl
- ▼ HLA Brasil: Drw53, Dr7
- ▼ serotipos más frecuentes: M1, 3, 5, 6, 14, 18, 19 y 24.
- ▼ Ac.contra SOF serotipos M25,M22,M4 y M9
- ▼ Superantígenos: protM, SPEA, SPEB, SPEC, prot SSA.

Fig. 5.125 Hallazgos inmunológicos (SlideShare).

Anatomía patológica

La lesión histopatológica es el **nódulo de Aschoff**.

Es evolutiva y presenta forma ovoidea o fusiforme, con centro avascular de material fibrinoide o necrótico, envuelto por células gigantes de Aschoff.



Las células presentan abundante citoplasma granuloso y núcleos con nucléolos hípercromáticos que le dan aspecto de ojo de pájaro.

Fig. 5.126 Anatomía Patológica: nódulo de Aschoff (Anatpat-UNICAMP).

No hay ninguna prueba de laboratorio ni signo clínico que sea patognomónico de FR. El diagnóstico se basa en el conjunto de hallazgos clínicos y en los datos biológicos. Los criterios de Jones sirven para el diagnóstico del brote agudo inicial. La FR se define como un síndrome inflamatorio evolutivo con una infección estreptocócica previa. Los criterios de Jones, revisados varias veces, sirven como guía. La asociación de 2 criterios mayores o uno mayor y 2 menores, junto con la existencia de signos evidentes de infección estreptocócica reciente, hacen muy probable el diagnóstico de FR. Se aplican mal los criterios de Jones y se confunden artralgias con artritis, soplos funcionales con orgánicos, se interpreta como carditis el hallazgo de taquicardia o P-R alargado y el error más frecuente es considerar que son una FR los cuadros inespecíficos de poliartralgias con ASLO elevadas.

e. Tratamiento (figs. 5.127 a 5.129)

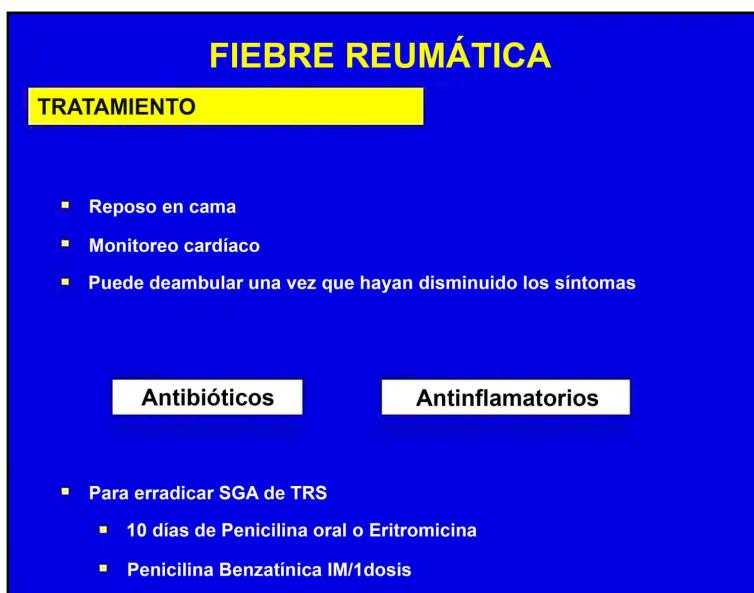


Fig. 5.127 Tratamiento de la FR (SlideShare).



Fig. 5.128 Tratamiento de la FR (SlideShare).



Fig. 5.129 Tratamiento de la corea (SlideShare).

El tratamiento de elección frente al estreptococo continúa siendo la penicilina.

- Tratamiento antibiótico:** se usa penicilina procaína, 600.000 U cada 12h durante 10 días, seguidas de penicilina benzatina, 600.000-900.000 U semanales y pasada la fase aguda se inicia la quimioprofilaxis continuada.
- Reposo en cama:** es indispensable en la fase aguda y si existen signos de carditis. Los pacientes sin carditis deben guardar reposo durante 2 a 3 semanas.
- Tratamiento antiinflamatorio:** los salicilatos y los corticoides son paliativos y no curativos. Se utiliza el ácido acetilsalicílico por vía oral a dosis de 75–100mg/kg/día, hasta conseguir valores de 20–30mg/dl. La dosis se fracciona en 4 tomas al día y se mantiene unos 7 a 10 días, hasta comprobar la mejoría clínica. Luego se disminuye la dosis a la mitad y se mantiene de 3 a 5 semanas más, en ausencia de carditis. Si la afectación cardíaca es mínima, se mantienen de 6 a 8 semanas.

Los corticoides tienen una acción antiinflamatoria más intensa que los salicilatos. Se usan en los pacientes con afectación cardíaca grave con fallo cardíaco o pericarditis y en casos con recidiva de FR con secuela cardíaca anterior. Se utiliza la prednisona, por vía oral, a 2mg/kg/día, en 4 tomas, durante 10 días rebajando a 1mg/kg/día 10 días más y posteriormente se va disminuyendo hasta completar unas 4 a 6 semanas. En algunas ocasiones tras la retirada de los corticoides se produce un rebrote, por ello es bueno añadir salicilatos de 1 a 2 semanas después de suprimir los corticoides.

Referencias

Enfermedad de Addison (EA)

- Barthel A et al. Una actualización sobre la enfermedad de Addison. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 127(2-03):165-175, 2019.
- Betterle C et al. Epidemiología, patogenia y diagnóstico de la enfermedad de Addison en adultos. *J Endocrinol Invest* 42(12):1407-1433, 2019.
- Buonocore F, Achermann JC. Insuficiencia suprarrenal primaria: nuevas causas genéticas y sus consecuencias a largo plazo. *Clin Endocrinol* 92(1):11-20, 2020.
- Candel González y col. Enfermedad de Addison. *An Med Int (Madrid)* Vol. 18 (9): 492-498, 2001.
- Hellesen A et al. Enfermedad autoinmune de Addison: una actualización sobre la patogenia. *Ann Endocrinol (París)* 79(3):157-163, 2018.
- Saverino S, Falorni A. Enfermedad de Addison autoinmune. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 34 (1): 101379, 2020.

Enfermedad de Graves (EG)

- Antonelli A et al. Enfermedad de Graves: epidemiología, virus y factores de riesgo genéticos y ambientales. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 34 (1): 101387, 2020.
- Antonelli A et al. Enfermedad de Graves: manifestaciones clínicas, patogenia inmunitaria (citoquinas y quimioquinas) y terapia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 34 (1): 101388, 2020.
- Ferrari SM et al. Nuevas terapias para las enfermedades autoinmunes de la tiroides: una actualización. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 34 (1): 101366, 2020.
- Francis N et al. Controversias actuales en el manejo del hipertiroidismo de Graves. *Experto Rev Endocrinol Metab* 5 (3): 159-169, 2020.
- González-García A, Sales-Sanz M. Tratamiento de la oftalmopatía de Graves. *Med Clin (Barc)* 156 (4): 180-186, 2021.
- Kahaly GJ. Manejo de la enfermedad tiroidea y extratiroidea de Graves: una actualización. *J Clin Endocrinol Metab* 105 (12): 3704-3720, 2020.
- Minasyan M et al. Relación fT3: fT4 en la enfermedad de Graves: correlación con el nivel de TRAb, el tamaño del bocio y la edad de aparición. *Folia Med Cracov* 60 (2): 15-27, 2020.

Tiroiditis de Hashimoto (TH)

- Astarita G y col. Autoinmunidad tiroidea: Mecanismos patogénicos comunes y distintivos en tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves. *Rev Arg Endocrinol Metab* 49:138-144, 2012.
- Piraino P et al. Tiroiditis crónica de Hashimoto. Análisis retrospectivo de 228 pacientes. *Rev Med Chil* 138(7):827-31, 2010.

DM Tipo 1 (DM1)

- Bruno Grassi B et al. Características clínicas y tratamiento de 205 adultos con diabetes mellitus tipo 1. *Rev Med Chil* 147(4):451-457, 2019.
- Serra E et al. Diagnóstico y manejo del paciente adulto con diabetes tipo 1A al inicio de la enfermedad. *Avances en Diabetología* 29(2):36-43, 2013

Miastenia gravis (MG)

- Aguirre F, Villa AM. Miastenia gravis. Registro de 190 casos en un solo centro. *Medicina (B Aires)* 80(1):10-16, 2020.
- Cabrera-Maqueda JM et al. Timectomía en miastenia gravis timomatosa y no timomatosa: análisis de una cohorte de 46 pacientes. *Rev Neurol* 70(6):213-219, 2020.

Castro-Suárez S et al. Actualización en Miastenia gravis. Rev Neuropsiquiatr 80 (4), 2017.
Martínez-Monte E et al. Rituximab para el tratamiento de la miastenia gravis generalizada: experiencia en la práctica clínica. Rev Neurol 73 (12): 416-420, 2021.

Anemia perniciosa (AP)

Rodríguez de Santiago E y col. Anemia perniciosa. Del pasado al presente. Rev Clin Esp 215(5):276-284, 2015.

Anemia hemolítica (AH)

Hernán López-Vidal H et al. Anemia hemolítica autoinmune. Revisión de 43 casos. Rev Med Chil 147(7):836-841, 2019.

Hernández González JL et al. Pathophysiological basics for the diagnosis of autoimmune hemolytic anemia. Rev Ciencias Médicas 23(5), 2019.

Rattarittamrong E et al. Características clínicas y resultados a largo plazo de la anemia hemolítica autoinmune de tipo caliente. Hematología 21(6):368-74, 2016.

Sánchez N et al. Anemia hemolítica autoinmune: revisión de caso. An pediatra (Ed. Inglés) 94(4):206-212, 2021.

Sève P et al. Anemia hemolítica autoinmune: clasificación y enfoques terapéuticos. Expert Rev Hematol 1(2): 189-204, 2008.

Esclerosis múltiple (EM)

Carretero Ares JL et al. Neurología y Medicina Interna. Actualización: esclerosis múltiple. MEDIFAM 11:516-529, 2001.

Costantino CM et al. Multiple sclerosis and regulatory T cells. J Clin Immunol 28:697-706, 2008.

Cristiano E et al. Recomendaciones de consenso sobre el manejo de pacientes con esclerosis múltiple en Argentina. J Neurol Sci 409: 116609, 2020.

Cuevas-García CF et al. Actualidades en la inmunopatología de la esclerosis múltiple. Gac Med Mex 154 (5): 588-597, 2018.

Guerrero-García JJ. El papel de los astrocitos en la patogenia de la esclerosis múltiple. Neurologia 35 (6): 400-408, 2020.

Madroñero-Miguel B, Cuesta-García C. Efectos de la rehabilitación sobre la fatiga, la discapacidad y la calidad de vida en personas con esclerosis múltiple: una revisión sistemática. Rehabilitacion (Madr) 55(1):38-48, 2021.

Síndrome de Guillain Barré (SGB)

Doets A et al. Avances en el manejo del síndrome de Guillain-Barré. Curr Opin Neurol 31(5):541-550, 2018.

Restrepo-Jiménez P et al. La inmunoterapia del síndrome de Guillain-Barré. Opinión del experto Biol Ther 18(6):619-631, 2018.

Shahrizaila N et al. Síndrome de Guillain-Barré. Lancet 397(10280):1214-1228, 2021.

Sheikh KA. Síndrome de Guillain-Barré. Continuum (Minneapolis Minn) 26(5):1184-1204, 2020.

Willison HJ et al. Síndrome de Guillain-Barré. Lancet 388(10045):717-27, 2016.

Fiebre reumática (FR)

Ros-Viladoms JB. Fiebre reumática: una enfermedad emergente. Anales Ped Cont 8(1):17-25, 2010.

CAPÍTULO 6

ENFERMEDADES AUTOINMUNES ÓRGANO-ESPECÍFICAS: PARTE II

6.1. Enfermedad de Crohn (EC)

Enfermedad intestinal inflamatoria autoinmune y crónica con carácter recurrente. Afecta desde la boca hasta el ano. Hay afectación segmentaria (**figs. 6.1-6.2**).



Fig. 6.1 Enfermedad de Crohn (SlideShare).

Concepto:

- Se trata de una **enfermedad inflamatoria intestinal** de carácter recurrente y crónico.
- Puede afectar a cualquier parte del tracto digestivo → *desde la boca hasta el ano*.
- El proceso inflamatorio es transmural (engloba todo el espesor de la pared) → Esto explica el desarrollo de complicaciones evolutivas como: *fístulas abscesos y estenosis*. En la colitis ulcerosa (CU) la inflamación se limita a la mucosa del colon.
- Afectación segmentaria, habiendo áreas de intestino sanas y otras afectas.

Fig. 6.2 Enfermedad de Crohn (EC) (SlideShare).

a. Etiología (fig. 6.3)

Existen factores genéticos, inmunológicos y ambientales. Se cree que las bacterias en el tubo digestivo pueden desencadenar una respuesta equivocada del sistema inmune.

Otros factores complementarios: tabaco, antiinflamatorios no esteroides, dieta alta en grasas.

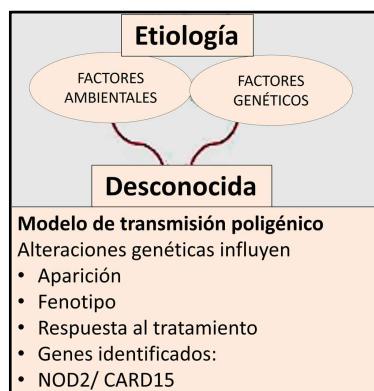


Fig. 6.3 EC (SlideShare).

Afectación segmentaria (figs. 6.4-6.5).

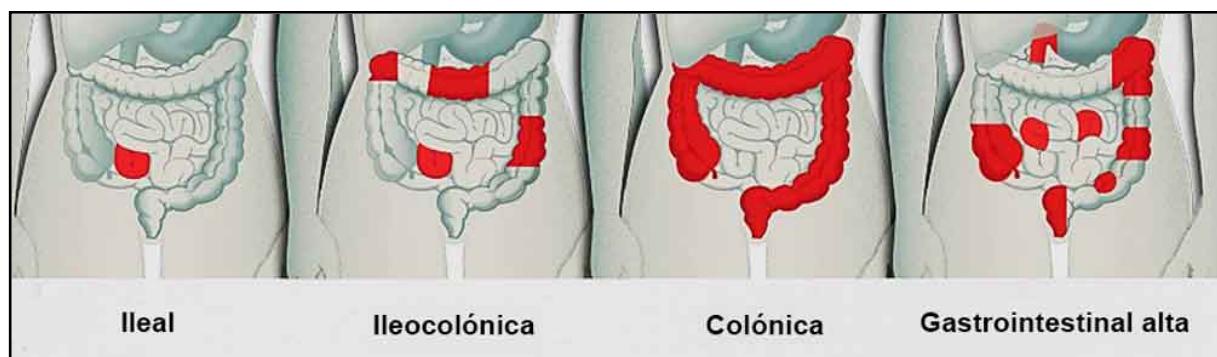


Fig. 6.4 Afectación segmentaria de la EC (Hosp. Clinic Barcelona).

ILEITIS	<ul style="list-style-type: none">• Afecta al íleo o parte final del intestino delgado.• Causa dolor en la zona abdominal inferior derecha.• Puede causar la aparición de fistulas y estenosis.
COLITIS	<ul style="list-style-type: none">• Afecta al intestino grueso.• Síntomas principales: perdida de peso, fiebre, inflamación articular, manifestaciones oculares y cutáneas, y desarrollo de enfermedad perianal.
ILEO-COLITIS	<ul style="list-style-type: none">• Afecta al íleon del intestino delgado y a las zonas del intestino grueso más próximas.• Suele provocar dolor abdominal, diarrea, fiebre, obstrucción intestinal y fistula.
GASTROINTESTINAL ALTO	<ul style="list-style-type: none">• Afecta a partes del intestino delgado próximos al íleon, como el duodeno y el yeyuno, y al estómago.• Manifestaciones más frecuentes comprenden dispepsia y vómitos.

Fig. 6.5 Afectación segmentaria de la EC (Ocronos).

b. Epidemiología

La incidencia y prevalencia varían en las diferentes áreas geográficas, siendo más alta la incidencia en personas de raza blanca y más baja en asiáticos. Incidencia: 5,6/100.000 habitantes (80% más frecuente en el norte de Europa). Pico de incidencia máximo entre los 15-30 años. Prevalencia: 10-20 veces superior a la incidencia. Distribución bimodal: pico en la segunda-tercera década, seguido de un segundo pico menor en las últimas décadas de la vida.

c. Clínica

- **Triada clásica:** diarrea, dolor abdominal y pérdida ponderal (**figs. 6.6 a 6.9**).

Otros síntomas: anemia, enrojecimiento o dolor ocular, cansancio, fiebre, artralgias, anorexia.



Fig. 6.6 Clínica de la EC (SlideShare).

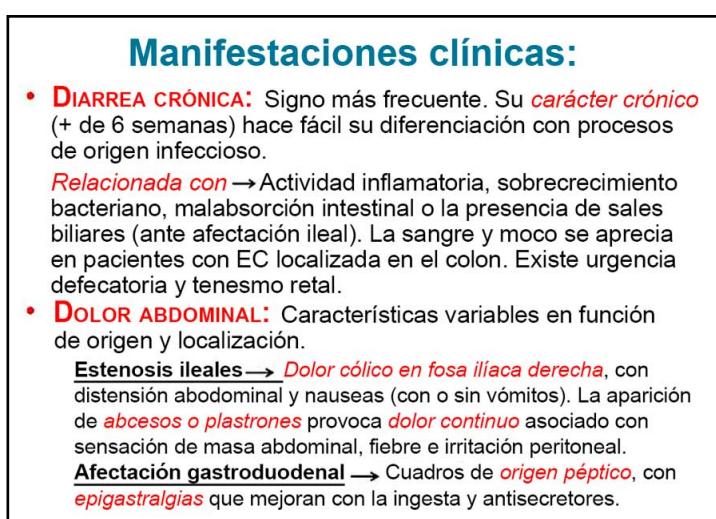


Fig. 6.7 Clínica de la EC (SlideShare).



Fig. 6.8 Clínica de la EC (SlideShare).

Manifestaciones clínicas:

• MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES:

Relacionadas con la actividad inflamatoria intestinal

Artritis periférica tipo I (pauciarticular)
Epiescleritis
Eritema nodoso
Estomatitis aftosa

Parcialmente relacionadas con la actividad inflamatoria intestinal

Artritis periférica tipo II (poliarticular)
Uveítis anterior
Pioderma gangrenoso

No relacionadas con la actividad inflamatoria intestinal

Espondilitis anquilopoyética
Sacroileftis
Colangitis esclerosante primaria

Fig. 6.9 Manifestaciones extraintestinales de la EC (SlideShare).

d. Diagnóstico: laboratorio, endoscopía, imágenes, histopatología (6.10 a 6.14)

Hay 3 fenotipos de enfermedades: inflamatoria, estructurante y penetrante. El diagnóstico se hace con hallazgos endoscópicos y/o Rx (Feuerstein y Cheifetz, 2017).

Pruebas complementarias:

En la actualidad, *no disponemos de un gold estándar para el diagnóstico de la EC*, por lo que una vez establecida la sospecha clínica, precisamos de pruebas de laboratorio, endoscópicas, reológicas e histológicas que nos permitan confirmar el diagnóstico y evaluar la extensión y las características de la enfermedad.

» 3.1. PRUEBAS INICIALES DE LABORATORIO

» 3.2. ENDOSCOPIA

» 3.3. TÉCNICAS DE IMAGEN

» 3.4. HISTOLOGÍA

Fig. 6.10 Pruebas complementarias de la EC (SlideShare).

Pruebas complementarias:

3.1 PRUEBAS INICIALES DE LABORATORIO

- Hemograma completo → **Alteraciones en las 3 series**, leucocitosis, anemia y trombocitosis reactiva.
- Velocidad de sedimentación globular (**VSG**) y la proteína Creativa (**PCR**)
- Examen de heces → Coprocultivos, parásitos y toxina de *Clostridium difficile*.
- Papel de los anticuerpos nanticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) y anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA), queda limitado para la diferenciación entre CU y EC (**ANCA negativos y ASCA positivos orienta hacia EC**) en casos de colitis inclasificable.
- Se medirá la lactoferrina y calprotectina fecal como **indicadores específicos** de inflamación intestinal.

<http://goo.gl/Xc6cah>



Fig. 6.11 Laboratorio en la enfermedad de Crohn (SlideShare).

Pruebas complementarias:

3.2 ENDOSCOPIA

- La **colonoscopia con ileoscopia** es la exploración de mayor utilidad y la primera en realizarse.
- La información debe complementarse con la toma de **biopsias** para confirmar el diagnóstico.
- Las **lesiones endoscópicas** son carácter segmentario y asimétrico con zonas de mucosa sana interlesional.
- La **gastroscopia** no es un procedimiento endoscópico de rutina en el estudio de pacientes con EC, salvo que se sospeche afectación gastroduodenal.
- La **enteroscopia y la capsuloendoscopia** se realiza si hay sospecha de afectación del intestino delgado proximal.



Fig. 6.12 Endoscopía en la EC (SlideShare).

Pruebas complementarias:

3.3 TÉCNICAS DE IMAGEN

- Estudio radiológico con **bario** del intestino delgado y del colon (baja sensibilidad).
- Tomografía axial computarizada (**TAC**) abdominal y la resonancia magnética (**RM**) con o sin enteroclisis, nos permiten obtener información adicional de la pared intestinal y la vascularización mesentérica.
- La **ecografía abdominal** permite descartar complicaciones y evaluar las diferentes capas de la pared de determinados tramos del colon e intestino delgado. Su principal ventaja es la **accesibilidad** y la **baja invasividad**.
- La **ecografía endoanal** y la **RM pélvica** son de gran utilidad para el manejo de la enfermedad perianal.
- La **gammagrafía** con *leucocitos autólogos marcados con 99Tc-HMPAO* permite estimar invasivamente la extensión de la enfermedad y diferenciar entre estenosis inflamatorias y estenosis fibróticas.

Con una y otra técnica siempre debemos evaluar el intestino delgado para una adecuada valoración de la extensión de la enfermedad.

Fig. 6.13 Técnicas de imagen en la EC (SlideShare)

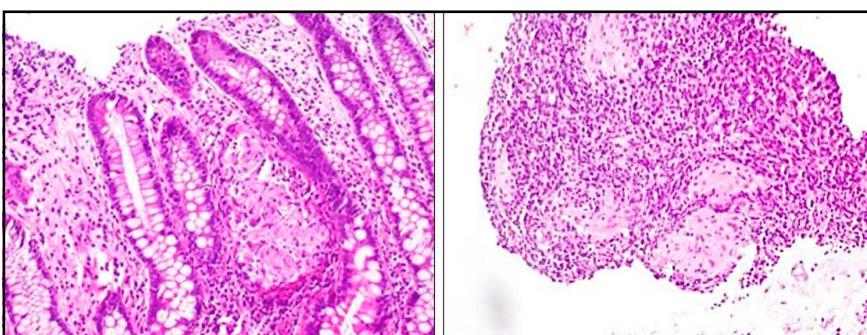


Fig. 6.14 Histopatología en la EC (SlideShare).

Afectación transmural con infiltrado inflamatorio, distorsión de criptas y presencia de granulomas.

La EC presenta lesiones parcheadas y transmurales que pueden afectar a todo el tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano (Ballester Ferré y col., 2018).

La evaluación histológica de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tiene como finalidad corroborar su diagnóstico. Se presentan los distintos tipos de colitis (Carrasco-Avino, 2019):

a. Colitis aguda vs crónica

Los cambios más característicos de colitis crónica son: distorsión arquitectural, folículos linfoides basales, plasmocitosis basal, inflamación mixta difusa, metaplasia de células de Paneth (colon izquierdo) o glándulas pilóricas, hiperplasia de células de Paneth (colon derecho) y fibrosis de la lámina propia. La plasmocitosis basal es un excelente marcador de cronicidad (**cuadros 6.1-6.2**).

Cuadro 6.1. Características microscópicas de la colitis aguda vs la colitis crónica.

Característica microscópica	Colitis aguda	Colitis crónica
Arquitectura criptal:	Preservada	Distorsionada
Lámina propia expandida:	Superficial con neutrófilos	Difusa: con linfocitos y Plasmocitos
Cúmulos linfoideos basales:	Ausentes	Presentes
Criptitis y microabcesos:	Superficiales	Superficiales y profundos
Metaplasia de células de Paneth en píloro:	Ausente	Presente
Fibrosis de lámina propia:	Ausente	A veces

Cuadro 6.2. Índice de actividad histológica.

Actividad inflamatoria	Puntaje	Histopatología
Inactiva/quiescente/normal	0	Sin infiltración epitelial por neutrófilos
Leve	1	Infiltración de neutrófilos en <50% de criptas, sin úlceras, ni erosiones
Moderada	2	Infiltración de neutrófilos en >50% de criptas, sin úlceras, ni erosiones
Acentuada	3	Erosiones o úlceras

b. Colitis Ulcerosa Idiopática (CUI)

El diagnóstico microscópico de CUI se basa en una extensa distorsión de la arquitectura criptal, un infiltrado inflamatorio difuso transmucoso con plasmocitosis basal, asociado a un componente activo con criptitis y microabcesos crípticos. La distorsión arquitectural dada por ramificación y atrofia se ve en 57%-100% de los casos y son más frecuentes que en EC (12%). La inflamación es difusa y continua sin variaciones en la intensidad o áreas preservadas que aumenta hacia el recto. La inflamación está confinada a la mucosa, pero ocasionalmente puede extenderse a la porción superficial de la submucosa. La enfermedad carece de fisuras, aunque en casos fulminantes, las úlceras pueden extenderse hasta la túnica muscular propia (20%). Los microabcesos crípticos son más frecuentes en CUI (41%) que en EC (19%). La plasmocitosis basal es útil para diferenciar CUI en etapas iniciales (63%) de colitis infecciosa (6%), pero no de EC (62%). En biopsias de CUI, no se ven granulomas a cuerpo extraño, en relación a ruptura de criptas y extravasación de mucina. El número de granulocitos eosinófilos es variable, aunque la eosinofilia colónica es de hecho más frecuente debido a EII que alergia u otros tipos de colitis. Otras características de cronicidad incluyen la presencia de pseudopolipos inflamatorios, hipertrofia de la túnica muscular de la mucosa y fibrosis de submucosa.

c. Enfermedad de Crohn (EC)

En EC, la celularidad de la lámina propia (linfocitos y células plasmáticas) es focal. Se ven uno o más focos con células mononucleares con o sin un componente granulocítico (polimorfonuclear y/o eosinofílico). Los cúmulos linfoideos normales no denotan inflamación. Puede haber extensión de la inflamación

a la submucosa. La distorsión arquitectural es definida como anormalidad de más del 10% de las criptas, aunque la presencia de 2 criptas ramificadas en un solo fragmento bien orientado debe considerarse anormal. Los granulomas de la EC corresponden a una agrupación de histiocitos epiteloides (monocitos/macrófagos) (**cuadro 6.3**).

Cuadro 6.3. Características histológicas de CUI vs EC.

Características histológicas	Colitis ulcerativa idiopática	Enfermedad de Crohn
Arquitectura criptal distorsionada	Difusa	Focal
Inflamación crónica	Difusa	Focal
Compromiso en parches	Raro	Común
Localización	Superficial, transmucosa	Transmural
Serositis	Ausente (excepto colitis fulminante)	Presente
Agregados linfoides	En mucosa y submucosa	Transmurales
Granulomas	Ausentes	Presentes
Inflamación aguda	Difusa	Focal
Criptitis	Difusa	Focal
Microabscesos críticos	Comunes	Poco comunes
Depleción de mucina	Presente	Poco común
Hiperplasia neuronal	Rara	Común
Hipertrofia muscular	Ausente	Presente
Metaplasia de células de Paneth	Presente	Poco común
Metaplasia de glándulas pilóricas	Rara	Presente

d. Colitis Indeterminada (CI)

La enfermedad inflamatoria intestinal crónica no clasificable y la enfermedad inflamatoria intestinal crónica idiopática NOS (*not otherwise specified*) se han descrito en la literatura para pacientes con colitis crónica sin un diagnóstico definitivo. El diagnóstico de CI se debe restringir a casos en donde un completo análisis histológico está disponible en una resección quirúrgica. La mayoría de los pacientes con CI se presentarán con una colitis fulminante con úlceras extendiéndose hasta la túnica muscular. Hay compromiso severo de la mucosa y pared, ausencia de cúmulos linfoides transmurales, fisuras que alcanzan la túnica muscular propia y un patrón discontinuo.

e. Colitis Infecciosa

La colitis infecciosa (aguda auto-limitada) se caracteriza por un patrón de daño tipo “colitis activa” similar al de la EII, pero sin las características “crónicas” típicas antes mencionadas. Específicamente hay criptitis y microabscesos críticos sin distorsión arquitectural; la lámina propia presenta un infiltrado inflamatorio agudo, en contraste con el típico infiltrado linfo-plasmocitario característico de la EII.

f. Colitis microscópica: linfocítica/colágena

La colitis microscópica (CM) es una enfermedad inflamatoria caracterizada por diarrea acuosa, sin sangre, crónica y una colonoscopía normal o casi normal. Histológicamente hay dos subtipos: la colitis colágena (CC) y la colitis linfocítica (CL), las que son indistinguibles clínicamente. La CC se caracteriza por el engrosamiento de la lámina colágena subepitelial de al menos 10 μ m (valor de referencia 2-7 μ m), inflamación de la lámina propia con aumento de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos y daño epitelial; puede haber o no aumento de linfocitos intrepiteliales (LIE); en ocasiones, la lámina colágena puede extenderse como enrejado a porciones más profundas de la lámina propia englobando células inflamatorias. La CL se caracteriza por linfocitosis intraepitelial de más de 20 LIE por 100 enterocitos,

inflamación de la lámina propia por células mononucleares (linfocitos y células plasmáticas), daño epitelial y la lámina colágena subepitelial menor a 10 μ m. Una manera rápida de evaluar el grosor de la lámina colágena subepitelial es contar el número de núcleos de linfocitos (diámetro de 5 μ m) que se pueden acomodar en ella. Las características histológicas descritas, junto a una colonoscopía normal las distinguen de CUI y EC.

g. Colitis diverticular

La colitis diverticular puede presentar cambios inflamatorios; en ocasiones, estos cambios pueden involucrar la mucosa y simular EII en resecciones quirúrgicas, endoscopía y biopsias. A nivel de la mucosa, estos cambios incluyen distorsión arquitectural dada por ramificación y acortamiento de criptas y expansión de la lámina propia por infiltrado linfo-plasmocitario y plasmocitosis basal. En resecciones intestinales, los cambios pueden ser indistinguibles de EC.

h. Colitis isquémica

La isquemia puede causar anormalidades localizadas o difusas de la mucosa dependiendo de la etiología. Histológicamente, la isquemia aguda se caracteriza por grados variables de necrosis de criptas, denudación del epitelio superficial y con el tiempo, fibrosis hialina de la lámina propia asociada a la presencia de microtrombos hialinos en capilares. La isquemia crónica produce cambios crónicos que pueden simular EII, aunque la plasmocitosis basal típicamente está ausente.

i. Colitis por exclusión o por desvío

Los cambios histológicos característicos de la colitis/proctitis por exclusión incluyen hiperplasia folicular linfoide en la mucosa, erosiones/úlceras, distorsión arquitectural criptal, inflamación aguda y crónica de la lámina propia, criptitis y microabscesos crípticos.

Displasia y riesgo de adenocarcinoma en EII

La incidencia de cáncer colorrectal (CCR) en CUI es aproximadamente 4/1000 personas por año de enfermedad, con una prevalencia promedio de 3.5%. La EII es el tercer factor de riesgo más alto para desarrollar CCR, siendo la responsable del 1-2% de los casos de CCR en la población general y del 10-15% de todas las muertes en pacientes con EII. La displasia colorrectal (neoplasia intraepitelial) se define como la alteración neoplásica inequívoca del epitelio intestinal, que permanece confinada a la membrana basal en la cual se originó (Carrasco-Avino, 2019).

e. Tratamiento (figs. 6.15 a 6.17)



Fig. 6.15 Tratamiento médico en la EC (Slideserve).

Aminosalicilatos:

- Sulfasalazina: formas leves, cólon;
Reposición: ácido fólico
- Mesalazina (5-ASA): proximal-ileon terminal

INMUNOMODULADORES

- AZATHIOPRINA
- 6-MERCAPTOPURINA
- METOTREXATE
- CICLOSPORINA
- TACROLIMUS
- MICOFENOLATO

Fig. 6.16 Tratamiento médico en la EC (Slideserve).

TRATAMIENTO MÉDICO

Inmunomoduladores: tratamiento a largo plazo
Mantenimiento
Refractarios a Corticoides
e Amonosalicilatos

Antimicrobianos: Metronidazol y Ciprofloxacino
: Cólono (uso principal)
: Perianal

Corticosteroides:

- Inducen remisión.
- Ineficaz en mantenimiento.
- Formas moderadas-graves.

Fig. 6.17 Tratamiento médico en la EC (Slideserve).

Las **citoquinas** están involucradas en la homeostasis intestinal y los procesos patológicos asociados con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Los efectos biológicos de las citoquinas, incluidas varias implicadas en la patología de la EC y la colitis ulcerosa (CU), se producen como resultado de la señalización mediada por receptores a través de la quinasa de Janus (JAK) y las familias de unión al ADN del transductor y activador de la transcripción (STAT) de proteínas. Varios **inhibidores de moléculas pequeñas de JAK** que tienen el potencial de afectar múltiples vías proinflamatorias dependientes de citoquinas están en desarrollo clínico para el tratamiento de la EII. Con un agente, **tofacitinib**, ya aprobado para la CU. Se describe la comprensión actual de la señalización JAK-STAT en la homeostasis y la enfermedad intestinal, para apuntar a esta vía como tratamiento para la EII (Salas y col., 2020).

La **formación de estenosis** es una complicación común de la EC, como resultado del proceso de la enfermedad, la cirugía o los medicamentos. La *dilatación endoscópica con balón* tiene un papel importante en el manejo de las estenosis, con técnicas emergentes, como la electroincisión endoscópica y la colocación de stents, que muestran resultados prometedores. El proceso de la enfermedad subyacente, la anatomía intestinal alterada por enfermedad o cirugía y el uso simultáneo de fármacos inmunosupresores pueden hacer que los procedimientos endoscópicos sean más desafiantes (Bo Shen y col., 2020).

6.2. Colitis ulcerosa (CU)

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria de colon crónica y de causa desconocida. Presenta localización colorrectal comenzando en el recto en forma ascendente, simétrica y continua. Según su extensión, se clasifica en *proctitis* (afectación de recto), *proctosigmoiditis* (recto y sigmoides), *colitis izquierda* (hasta el primer ángulo del colon, llamado ángulo esplénico), *pancolitis* (afectación de todo el colon) (Maroto, Hinojosa, 2005) (fig. 6.18-6.19).



Fig. 6.18 Colitis ulcerosa (CU) (SlideShare).

- **Tipos:** proctitis, proctosigmoiditis, colitis izquierda, pancolitis (fig. 6.19).

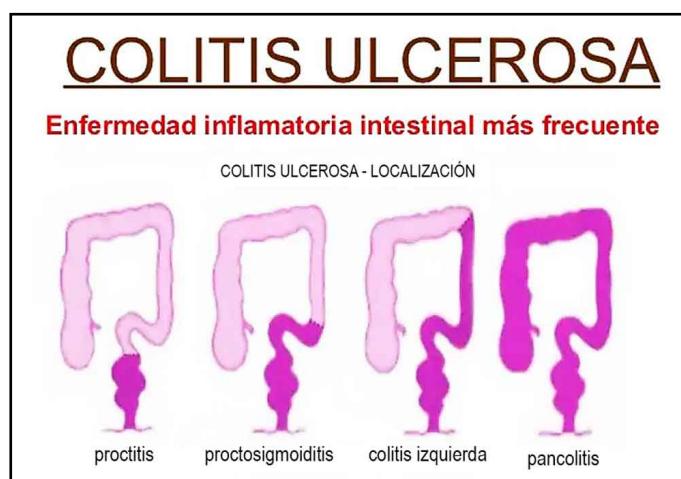


Fig. 6.19 Tipos de CU (SlideShare).

a. Etiología

En su génesis existe predisposición genética, determinados factores ambientales, flora intestinal y una respuesta inmune anómala. Es una enfermedad compleja, *poligénica de penetrancia variable*. Se estima que el riesgo de padecerla cuando un parente está afectado es de 6,2%. Se han descubierto regiones de sus-

ceptibilidad en distintos cromosomas, loci IBD. Afectan sobre todo a la inmunidad innata, moléculas del sistema HLA, permeabilidad intestinal, procesamiento intracelular de bacterias o respuesta inflamatoria. El primero descubierto fue el **gen NOD2/CARD15** en el *cromosoma 16*, cuyo producto es una proteína de reconocimiento de péptidos bacterianos. La flora bacteriana endógena juega un papel primordial en la patogenia y los esfuerzos se centran en conocer su interacción con una respuesta inmune.

Las enfermedades inflamatorias del intestino son afecciones comunes, complejas e inmunomediadas. La patogenia implica una desregulación en la interacción normal entre la genética del huésped, la inmunidad, el microbioma y el medio ambiente (Porter y col., 2020).

Los factores asociados con un mayor riesgo de CU incluyen la dieta, los medicamentos y los factores del estilo de vida que pueden influir en el microbioma del huésped o en la respuesta inmune a los antígenos. Aunque actualmente se dispone de mucha evidencia que identifica factores genéticos potenciales y relacionados con el huésped, todavía quedan muchas preguntas sin respuesta (Du y Ha, 2020).

b. Epidemiología

En países occidentales las tasas de incidencia de la CU se sitúan en 2/100.000. La prevalencia global se estima en el 0,4%. Predomina en países industrializados, latitudes nórdicas, áreas urbanas, raza caucásica y judíos. No hay diferencias de sexo en la CU.

c. Clínica (figs. 6.20 a 6.22)

Evoluciona en **períodos de actividad (brotes)**, intercalados con **fases asintomáticas (remisión)**. Otras personas presentan una forma crónica, con síntomas continuos de más de 6 meses a pesar de tratamiento óptimo. Finalmente, la forma fulminante cursa con una complicación grave, como una hemorragia, una perforación o un megacolon. Los síntomas de los brotes varían en función de la gravedad y extensión de la enfermedad, y suelen ser la **diarrea** y la **emisión de sangre en las heces** los más frecuentes. También puede cursar con **dolor abdominal** y **fiebre**. Puede haber *emisión de moco y sangre*. Aunque la inflamación se origina en el intestino, pueden existir alteraciones en otros órganos (manifestaciones extraintestinales) que dan lugar a distintos síntomas en los ojos, piel, articulaciones, hígado y sistema biliar. La gran mayoría de los brotes se desencadenan sin causa aparente, pero algunos de ellos lo hacen tras una situación de *estrés*, la toma de algunos fármacos (p. ej. antiinflamatorios no esteroideos) o coincidiendo con cambios estacionales o infecciones virales.

Características clínicas
<ul style="list-style-type: none">• Episodios de diarrea moco y sangre.• Aguda o crónica• 1ra Manifestación:<ul style="list-style-type: none">*diarrea sanguinolenta*moco filamento*Dolor abdominal inferior y retortijones*mejora con la defecación

Fig. 6.20 Clínica de la CU (SlideShare).

<ul style="list-style-type: none">• La evolución del px depende de la gravedad de la enfermedad activa y su duración• 60% casos son clínicamente leves• 97% px tienen 1 recaída durante 10 años.• 30% requieren colectomía los primeros 3 años• Rara vez es fulminante
--

Fig. 6.21 Evolución clínica de la CU (SlideShare).

- Crisis grave de CU

De los pacientes con crisis grave, 20 a 30% no responderá al uso de corticoides IV y de ellos, 80% requerirá colectomía. La mortalidad a corto plazo de la crisis grave es ~1%. La crisis grave de CU es una emergencia médica y su manejo se inicia con una evaluación clínica urgente que incluye consideraciones del estado general y hemodinámico del paciente, así como la identificación precoz de *complicaciones como ileo, megacolon, perforación, hemorragia masiva o shock*. La crisis grave de CU se define por los criterios establecidos por Truelove-Witts (**cuadro 6.4**) y son aquellos pacientes que presentan 6 o más deposiciones diarreicas por día, con o sin sangre y asociados a cualquiera de los siguientes síntomas o signos de toxicidad sistémica: fiebre ($> 37,8^{\circ}\text{C}$), taquicardia (frecuencia cardíaca ≥ 90 latidos/min), anemia (hemoglobina $< 10,5\text{ g/dl}$), velocidad de eritrosedimentación elevada (VHS $\geq 30\text{ mm/ hora}$). Estas variables son fácilmente evaluables y permiten tomar conductas para el manejo de estos pacientes (Hernández-Rocha y col., 2017).

Cuadro 6.4. Índice de gravedad de Truelove-Witts.

Hallazgos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Nº deposiciones/día	< 4	4-6	> 6
Sangre en heces	Negativo	positivo +	++/+++
Temperatura axilar	$< 37^{\circ}$	$37^{\circ}-38^{\circ}$	$> 38^{\circ}$
Frecuencia cardíaca	< 80	80-100	> 100
Hemoglobina/ μl	Hombres 14 Mujeres 12	Hombres 14 a 10 Mujeres 12 a 10	< 10
Leucocitos/ μl	< 10.000	10.000 a 13.000	> 13.000
VHS (mm/h) (eritro)	< 15	15-30	> 30
Albúmina	> 3,2	3,2 a 3	< 3
Potasio (meq/l)	> 3,8	3,8 a 3	< 3

Inactivo: < de 11 puntos; leve: 11-15 puntos; moderado: 16 a 21 puntos; grave: 22 a 27 puntos.

- **Complicaciones intestinales:** megacolon, hemorragia, estenosis, cáncer colorrectal.

- **Complicaciones extraintestinales:** eritema nudoso, uveítis, artritis, trombosis.



Fig. 6.22 Complicaciones de la CU (SlideShare).

d. *Diagnóstico: laboratorio, colonoscopía, Rx abdomen, histopatología (figs. 6.23 a 6.25).*

- **Laboratorio:** proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, plaquetas. Cultivo de heces: ayuda a excluir otras causas de diarrea.

- **Colonoscopía:** es el diagnóstico definitivo. Se explora la mucosa del colon bajo visión directa con un endoscopio flexible. Generalmente se tolera bien. Además de poder ver las lesiones típicas de esta enfermedad: edema, enrojecimiento de la mucosa, úlceras más o menos profundas, sangrado espontáneo, podemos delimitar su extensión y obtener biopsias para confirmar el diagnóstico.

Pruebas complementarias

- Confirmación y Valoración gravedad/repercusiones
- **Análisis**
 - Hemograma (ej: anemia ferropénica)
 - Bioquímica (ej: Hipopotasemia)
 - RFA elevados
 - Heces: descartar infección o parasitosis (Diagnóstico diferencial)
- **Radiografía del abdomen**
 - Pérdida de las haustraciones
 - Ausencia de heces
- **Colonoscopia + Biopsia:** Eritema, Exudado/ulceraciones superficiales, Continuidad de la lesión. Inflamación exclusiva de la mucosa.



Fig. 6.23 Diagnóstico de la CU (SlideShare).

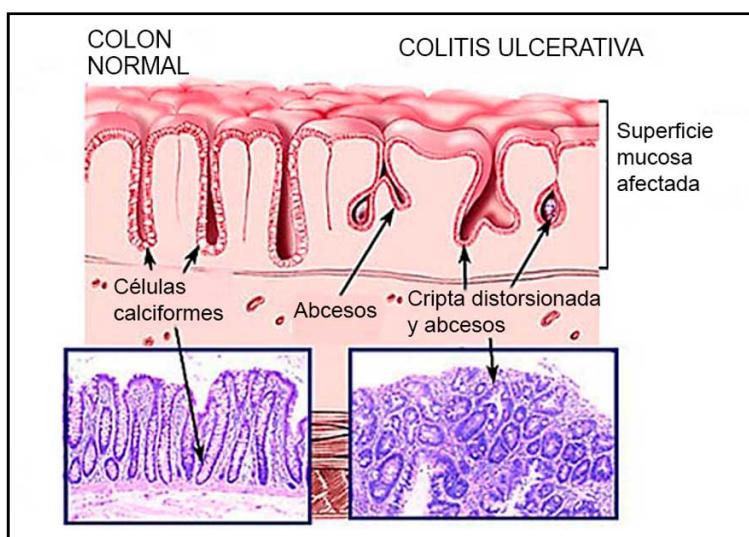


Fig. 6.24 Histopatología de la CU (SlideShare).
Criptas irregulares, infiltrado inflamatorio crónico y abscesos crípticos.

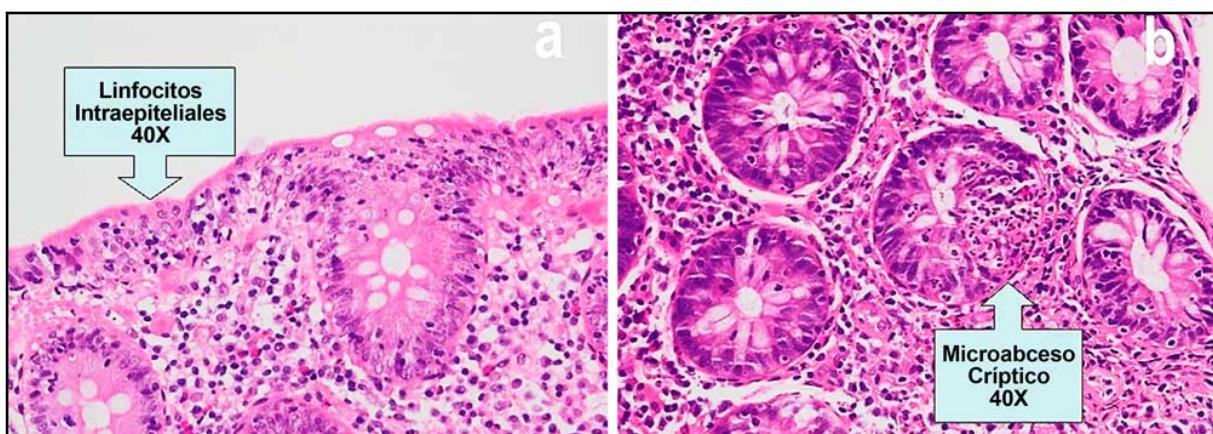


Fig. 6.25 Histopatología de la CU (SlideShare).
Criptas irregulares, infiltrado linfocitario y microabscesos crípticos.

- Exámenes mínimos a realizar en pacientes con crisis grave de CU:

- Hemograma.
- Proteína C reactiva (PCR).
- Creatinina.
- Electrolitos

- Albúmina.
- Pruebas hepáticas.
- Estudio de *Clostridium difficile*.

- Estudios de imágenes y endoscópicos en CU grave.

Pacientes con crisis grave de CU deben ser evaluados con Rx de abdomen a su ingreso, con el fin de detectar precozmente signos de ileo, megacolon o perforación. La TAC o RM de abdomen deben ser reservados para pacientes con sospecha de complicaciones. La rectosigmoidoscopía flexible con biopsia de la mucosa afectada es parte de la evaluación de los pacientes con debut o exacerbación de CU. La colonoscopía se puede asociar a mayor tasa de complicaciones, tanto por el procedimiento como por la preparación. Dado que no aporta mayores datos que la rectosigmoidoscopía, en el escenario de CU grave la colonoscopía total no es recomendada (Hernández-Rocha y col., 2017).

e. Tratamiento (figs. 6.26-6.27).

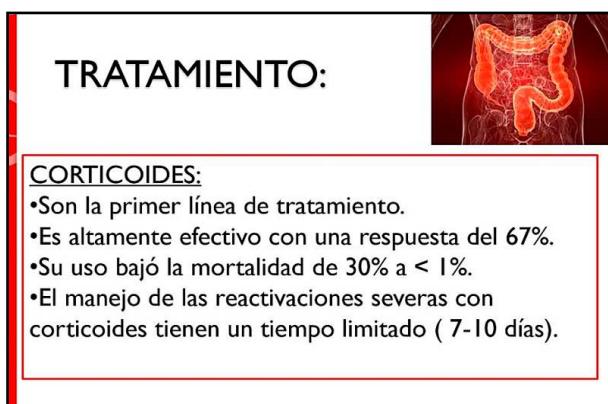


Fig. 6.26 Tratamiento de la CU (SlideShare).

- Tratamiento médico: debe controlar la actividad durante el brote, y posteriormente mantener al enfermo sin síntomas (en remisión). La proctitis y la proctosigmoiditis pueden controlarse con tratamientos tópicos (supositorios, enemas o espumas rectales) mientras que en el resto de localizaciones es necesario asociar tratamiento oral. Existen diferentes tratamientos tanto para controlar el brote de la enfermedad como para mantener la remisión. Los tratamientos más utilizados son: **antiinflamatorios: mesalazina, corticoides e inmunomoduladores: azatioprina, mercaptopurina, ciclosporina, tacrolimus.** Se dispone de alternativas de tratamiento para situaciones clínicas muy concretas, si no hay mejoría con los tratamientos descritos. Una de ellas es la *granulocitoaféresis*, una especie de sistema de diálisis que permite al enfermo abandonar los corticoides y mantenerse en remisión con sesiones periódicas. También se usa **infliximab**, un *anticuerpo monoclonal* que ya demostrado su eficacia en el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

- Tratamiento quirúrgico: la **cirugía** se reservaría a aquellos casos con complicaciones serias, o en los que el paciente no mejorara a pesar de la administración de todos los tratamientos médicos posibles. La técnica habitualmente realizada es la extirpación total del colon y recto y la unión del ileon con el ano, creando una especie de bolsa de contención (reservorio) (Maroto, Hinojosa, 2005).

La **mesalamina**, en diversas formas de administración, sigue siendo el tratamiento estándar para la CU no complicada. Los **glucocorticoides** son muy eficaces en el tratamiento agudo de la CU, pero solo deben utilizarse a corto plazo debido a sus marcados efectos secundarios. Hay más fármacos disponibles para tratar a pacientes con una evolución más complicada de la enfermedad de CU: **azatioprina, agentes biológicos, inhibidores de JAK: anticuerpos TNF, biosimilares, ustekinumab, vedolizumab y tofacitinib e inhibidores de la calcineurina.** Se debe considerar la **proctocolectomía** en casos refractarios, o en presencia de displasia epitelial de alto grado (Kucharzik y col., 2020).

El manejo de la terapia de CU debe guiarse por la *extensión endoscópica de la inflamación, la gravedad de la enfermedad y los factores pronósticos de un pronóstico desfavorable*. Existen tratamientos diferentes para CU mo-

derada a grave: CU activa de cualquier grado que no responde a los aminosalicilatos, CU dependiente de esteroides, CU resistente a los esteroides, CU resistente al inmunomodulador y CU aguda grave (Burri y col., 2020).

Tratamiento de la crisis grave de CU:

- Tratamiento de primera línea

Los corticoides siguen siendo la terapia de primera línea en la crisis grave de CU, ya que reducen la morbilidad y mortalidad. Se recomienda la administración de **metilprednisolona** 20 mg cada 8 hs o **hidrocortisona** 100 mg cada 8 hs IV.

- Evaluación al tercer día (cortico-refractariedad).

Si el paciente no ha respondido a la terapia inicial con corticoides IV, se considera cortico-refractorio y candidato a terapias de segunda línea, cuyo objetivo es evitar la colectomía de urgencia. Se ha considerado una crisis grave de CU como córtico-refractaria cuando no responde a tratamiento con corticoides IV luego de 7 días. Sin embargo, este plazo se ha acortado a 3 días en los últimos años, para evitar la exposición prolongada a corticoides en pacientes potenciales candidatos a colectomía. El índice de Oxford evalúa al tercer día de tratamiento con corticoides la frecuencia de deposiciones y la PCR. Pacientes con una frecuencia de deposiciones mayor a 8 por día o frecuencia de deposiciones de 3 a 8 por día asociado a una PCR igual o mayor de 45 mg/l son considerados refractarios y con un alto riesgo de colectomía.

- Tratamiento de segunda línea.

Las opciones en pacientes cortico-refractarios son **ciclosporina** o terapias biológicas como **infliximab**. En pacientes que no han recibido terapia previa con inmunomoduladores: **azatioprina** o **6-mercaptopurina** (tiopurínicos). La ciclosporina es una buena opción y se recomienda iniciar con dosis de 2 mg/kg/día iV y ajustarla según niveles plasmáticos, logrando concentraciones de 100-200 ng/ml por 7 días y luego cambiar a terapia oral en dosis de 5 mg/kg/día por un mes. Si existe una adecuada respuesta se puede continuar terapia con **tiopurínicos**. En aquellos pacientes que han recibido tratamiento con tiopurínicos, la opción es el uso de **infliximab** en inducción con 5 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas.

- Manejo quirúrgico de la crisis grave de CU.

Se debe practicar en pacientes que no tienen respuesta al tratamiento médico intensivo. Otras causas de cirugía de urgencia mucho menos frecuentes son el megacolon tóxico, la perforación del colon y la hemorragia masiva. Una vez que se ha tomado la decisión de someter al paciente a una cirugía de urgencia, la **colectomía total con ileostomía terminal** es el procedimiento de elección. De esta forma, se evita la morbilidad de la disección pélvica y no se realiza una anastomosis intestinal que potencialmente podría filtrar. Por otro lado, mantiene abiertas todas las posibilidades de reconstrucción futura del tránsito intestinal. La mortalidad de la cirugía es < 1% en centros especializados y la morbilidad fluctúa entre 33 y 42% (Hernández-Rocha y col., 2017)

La **microbiota** desempeña un papel fundamental en la inmunidad innata de la mucosa intestinal en la CU. El *trasplante de microbiota fecal* (FMT) se ha utilizado para tratar muchas enfermedades relacionadas con la microbiota intestinal, y el resultado más prometedor se ha informado en la diarrea asociada a antibióticos, seguida de la EII. La eficacia del TMF sigue siendo muy controvertida y debe regularizarse mediante un manejo integrado, estandarización de procedimientos e individualización del tratamiento (Xiao Yan Guo y col., 2020).

Terapia de rescate

- Infliximab : 5mg/kg en las semanas 0-2-6.
- Ciclosporina : 2mg/kg/día e.v. y luego 4mg/kg/día v.o por 3 meses. Concentración plasmática 150-250ng/ml.
- Cirugía : megacolon toxico, fallo en la medicación, imposibilidad de utilización de fármacos.

En el embarazo se pueden usar estas drogas. Es preferible la prednisona.

Fig. 6.27 Tratamiento de la CU (SlideShare).

6.3. Enfermedad celíaca (EC)

La EC es una enfermedad inflamatoria de origen autoinmune que afecta la mucosa del intestino delgado en pacientes genéticamente susceptibles y cuyo desencadenante es la ingesta de gluten del trigo, cebada, centeno y triticale. La EC se presenta con una gran heterogeneidad clínica en todos los grupos etarios (figs. 6.28 - 6.29).

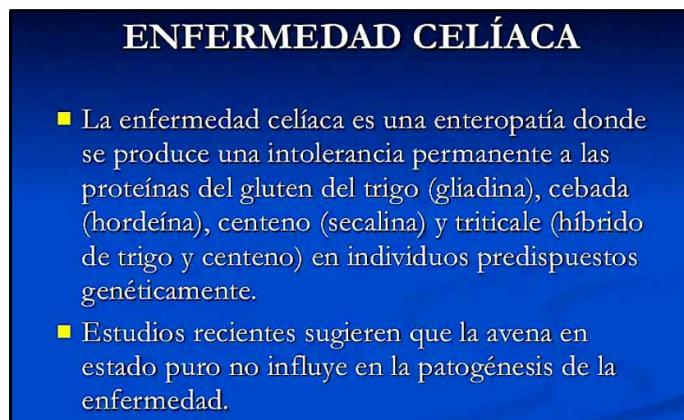


Fig. 6.28 Enfermedad celíaca (SlideShare).

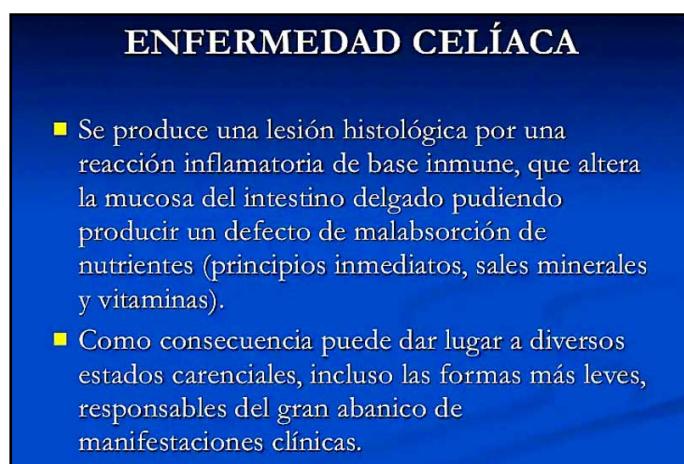


Fig. 6.29 Enfermedad celíaca (SlideShare).

a. Etiología

Exposición al gluten, susceptibilidad genética e incremento de la permeabilidad de membrana que dan una respuesta autoinmune (figs. 6.30-6.31).

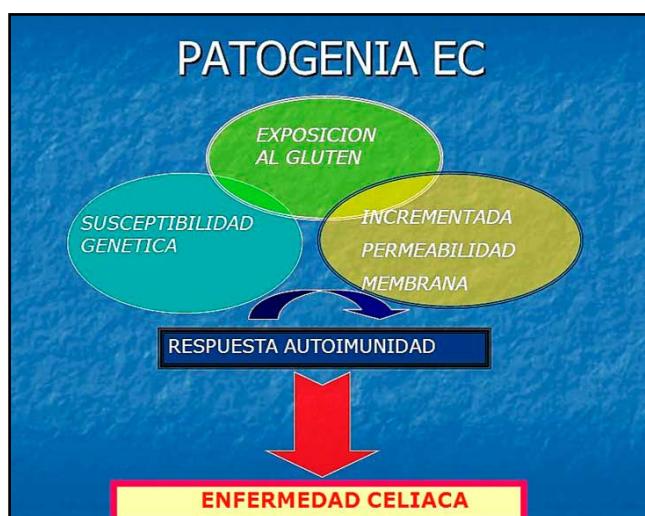


Fig. 6.30 Patogenia de la EC (SlidePlayer).

- **Respuesta autoinmune:** la EC es el resultado de la *interacción entre el gluten y factores inmunológicos*. El gluten es un conjunto de proteínas que poseen algunos cereales como el trigo, la cebada y el centeno. En el trigo, el gluten contiene dos tipos de proteínas que son la *gliadina* y la *glutenina*, en la cebada las proteínas que causan la enfermedad se denominan *hordeínas*, y en el centeno, *secalinas*. La avena, menos relacionada a estos cereales, raramente desencadena la EC. La gliadina es pobremente digerida en el tracto gastrointestinal humano resistiendo la acidez gástrica, las enzimas pancreáticas y las proteasas del ribete en cepillo intestinal. De esta degradación resultan péptidos de los que se han identificado muchos epítopes inmunogénicos, de ellos el más importante es un *monómero de 33 aminoácidos*. En algunas situaciones patológicas como cuando hay alteraciones de la permeabilidad intestinal, estos péptidos derivados de gliadina pueden atravesar el epitelio, donde son deaminados por la transglutaminasa tisular-2, interactuando así con las células presentadoras de antígeno de la lámina propia. En la EC hay alteraciones de las respuestas inmunes innata y adaptativa. La respuesta innata en la EC se caracteriza por sobreexpresión de IL15 por los enterocitos que determina la activación de linfocitos intra-epiteliales del tipo *natural killer*. Estos linfocitos ejercen su acción citotóxica sobre los enterocitos que expresan CMH tipo I en situaciones de inflamación. La respuesta adaptativa es liderada por LT-CD4+ anti-gliadina que se activan al interactuar con el péptido en el contexto de las CPA con HLA-DQ2 o HLA-DQ8, expresando citoquinas pro-inflamatorias (INT γ). Se genera una cascada inflamatoria con liberación de metaloproteínas y otros mediadores que inducen *hiperplasia de criptas* y *daño de las vellosidades*, con infiltrado inflamatorio mononuclear en epitelio/lámina propia y atrofia vellositaria (Moscoso y Quera, 2015).

- Fisiopatología

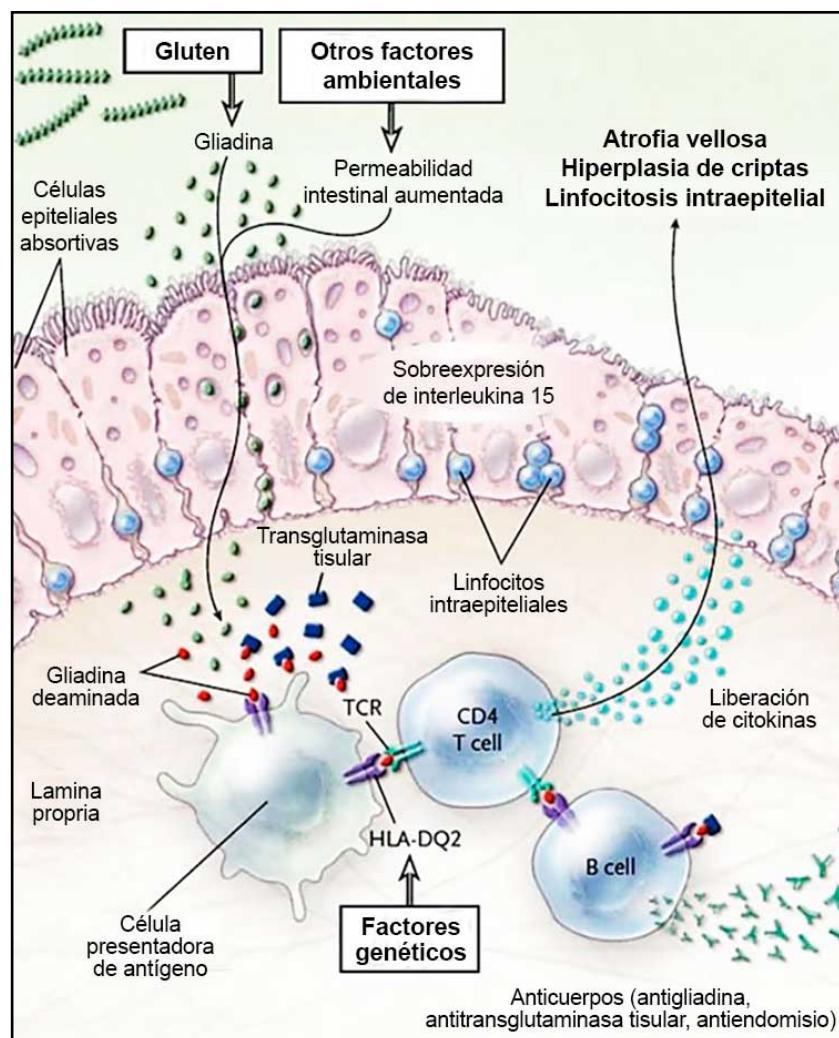


Fig. 6.31 Fisiopatología de la EC (SlidePlayer).

El gluten es digerido a péptidos en el lumen y ribete en cepillo intestinal: principalmente **gliadina** que induce cambios a través de la inmunidad innata en el epitelio y de la inmunidad adaptativa en la lámina propia. En el epitelio el daño provoca sobreexpresión de IL15, que a la vez activa los linfocitos intraepiteliales. Estos linfocitos se tornan citotóxicos y dañan los enterocitos que expresan proteínas de stress en su superficie. En situaciones de aumento de la permeabilidad intestinal, como en las infecciones, la gliadina entra a la lámina propia donde es deaminada por la enzima transglutaminasa tisular, permitiendo la interacción con el HLA-DQ2 o HLA-DQ8 de la superficie de las células presentadoras de抗ígenos. La gliadina es presentada entonces a los LT-CD4+ resultando en mayor producción de citoquinas que causan daño. Todo esto lleva a la atrofia vellositaria e hiperplasia de criptas, y a la expansión de LB con la consecuente producción de anticuerpos (Moscoso y Quera, 2015).

b. Epidemiología

Aparece en personas genéticamente predispuestas, de todas las edades. Prevalencia: 1:100 a 1:300 (0.75-1%) de la población mundial. Se presenta tanto en niños como en adultos, en este último grupo la prevalencia del diagnóstico llega al 0.48% de la población general. Es 2 a 3 veces más común en mujeres que en hombres, relación que decrece luego de los 65 años. Su prevalencia aumenta hasta 4.5% en población de alto riesgo como familiares de primer grado de pacientes con EC demostrada con biopsias. Los gemelos monocigotos y hermanos de pacientes con EC son lo que tienen el mayor riesgo. La mortalidad de la EC es dos veces mayor que en la población general. Las causas más frecuentes son las cardiovasculares y las neoplasias malignas, principalmente linfoma no Hodgkin (Moscoso y Quera, 2015).

c. Clínica

Manifestaciones digestivas y extradigestivas (figs. 6.32-6.33).

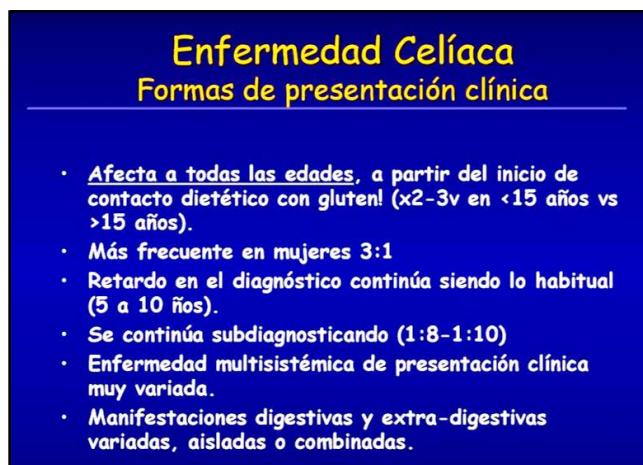


Fig. 6.32 Clínica de la EC (SlidePlayer).



Fig. 6.33 Clínica de la EC (SlidePlayer).

Las manifestaciones clínicas de la EC tienen un espectro amplio, que va desde el síndrome de malabsorción con esteatorrea, desnutrición, edema y letargia en los casos más extremos hasta la enfermedad asintomática. Sus manifestaciones gastrointestinales pueden ser bastante inespecíficas (**cuadro 6.5**).

- **EC asintomática:** diagnosticada con serología y biopsia en pacientes sin síntomas; equivalente al concepto de EC silente.

- **EC clásica:** con síntomas de malabsorción: diarrea, esteatorrea, descenso ponderal, hipoalbuminemia.

- **EC no clásica:** sintomáticos, pero sin síntomas de malabsorción.

- **EC subclínica:** con manifestaciones bajo el umbral de detección por síntomas o signos clínicos, que pueden corresponder a alteraciones de laboratorio.

- **EC sintomática:** con síntomas clínicamente evidentes gastrointestinales o extra-intestinales.

- **EC potencial:** pacientes con serología positiva pero con biopsia de intestino delgado normal.

Cuadro 6.5. Manifestaciones clínicas en la EC.

Síntomas menores
Dispepsia. Distensión abdominal. Alteraciones leves del tránsito intestinal. Anemia de causa no precisada. Fatiga aislada. Hipertransaminasemia de causa no precisada. Infertilidad. Alteraciones neurológicas centrales y periféricas. Osteoporosis. Talla baja. Defectos del esmalte dental. Dermatitis herpetiforme.

d. Diagnóstico (figs. 6.34-6.36)

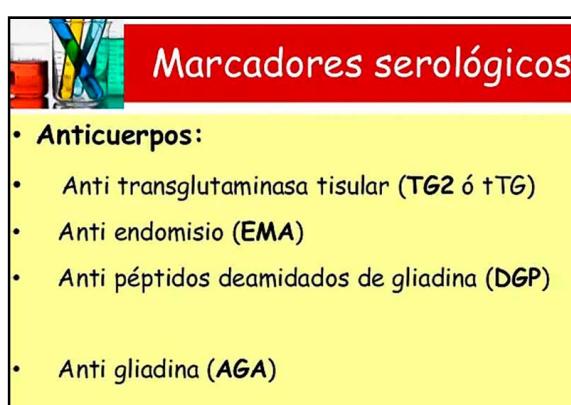


Fig. 6.34 Marcadores serológicos de la EC (SlidePlayer).

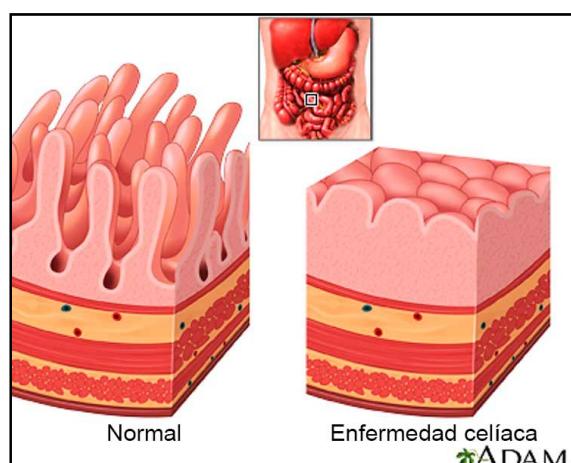


Fig. 6.35 Vellosidades en la EC (ADAM).

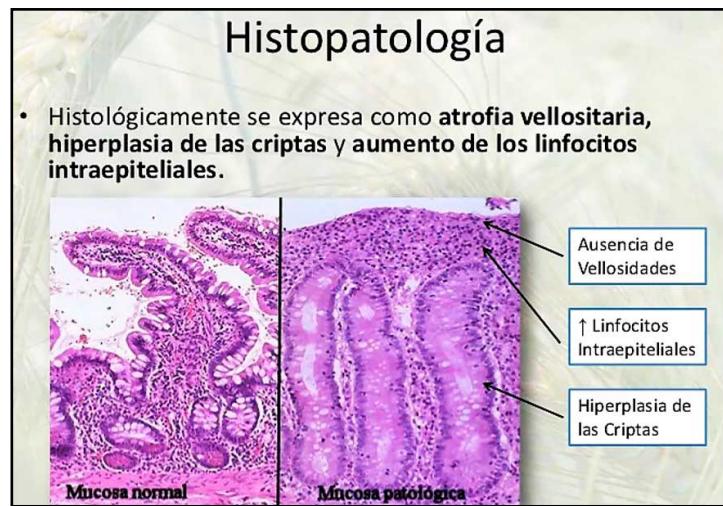


Fig. 6.36 Histopatología de la EC (SlideShare).

El diagnóstico de EC se basa en la *historia clínica, serología y endoscopía* con biopsia de duodeno, esta última con un rol confirmatorio de la enfermedad. El estudio de HLA se considera sólo para situaciones de dificultad diagnóstica. Existen otras entidades que deben diferenciarse de la EC como la sensibilidad al gluten no celíaca y la alergia al trigo. En éstas hay síntomas digestivos y extraintestinales similares a los de la EC pero sin los marcadores serológicos, biopsia o base genética que la caracterizan.

- **Tests serológicos:** los anticuerpos anti-endomisio (EMA) y anti-transglutaminasa tisular (tTGA) son las dos pruebas que se usan actualmente para el diagnóstico de EC, y han reemplazado los anteriores usados anticuerpos anti-gliadina, de peor rendimiento. El EMA tiene una especificidad de 99%, con una sensibilidad variable. El tTGA basado en IgA (tTGA-IgA) es el test de primera elección para el diagnóstico de EC según las guías actuales, con una sensibilidad y especificidad cercanas al 98%. Sin embargo, por el déficit de IgA que se describe en el 2-3% de los pacientes con EC se recomienda testear con tTGA-IgG y/o IgG anti-péptido gliadina deaminado (DGP) en los pacientes deficitarios de dicha Ig. El tTGA-IgG tiene un bajo rendimiento en pacientes con niveles normales de IgA pero una especificidad y sensibilidad de 95% en pacientes con deficiencia de ésta. Los anticuerpos anti-DGP no han demostrado tener un rendimiento mayor que el tTGA-IgA, y su uso está justificado en pacientes pediátricos menores de dos años (en combinación con tTGA-IgA) y en pacientes con déficit de IgA.

- **Endoscopía:** se describen varias características endoscópicas en EC tales como la pérdida de pliegues mucosos, patrón en mosaico, pliegues festoneados, nodularidad, fisuras y prominencia de la vasculatura submucosa. Su sensibilidad por endoscopía digestiva alta es cercana al 60% y su especificidad 95-100%. Debido a la naturaleza en parche de las lesiones, se recomienda la toma de múltiples biopsias endoscópicas de duodeno: 1 o 2 en bulbo (posición horaria 9 y/o 12 horas, que es donde se ha demostrado mejor rendimiento diagnóstico) y al menos 4 de duodeno post-bulbar. Es relevante la toma de biopsias de bulbo pues aumenta en 18% el rendimiento diagnóstico comparado a la toma de biopsias limitadas a la segunda porción duodenal.

- **Histopatología:** el diagnóstico de EC siempre debe ser confirmado por biopsia, independiente del estado serológico. Las características histológicas típicas son el incremento de linfocitos intraepiteliales (LIE) (>25 o 40 por cada 100 células epiteliales), la hiperplasia de criptas y los distintos grados de atrofia vellositaria. El incremento de linfocitos intraepiteliales (LIE): >25 LIE por cada 100 enterocitos, conocido como duodenosis linfocítica, puede encontrarse en el 5.4% de la población. La mayoría de estos casos no corresponde a EC (16%) y puede obedecer a otras causas (Moscoso y Quera, 2015).

- **Tipificación de HLA.** En población caucásica prácticamente la totalidad de los pacientes con EC poseen los heterodímeros HLA-DQ2 (95%) o HLA-DQ8 (5%), sin embargo cerca del 30% de la población general de raza blanca es portadora de HLA-DQ2. Por lo tanto, ser portador de otro heterodímero distinto a los anteriores descarta al enfermedad en un $>99\%$. Sin embargo, datos recientes en población

chilena reportan frecuencias distintas a las descritas, con portación de al menos un alelo HLA-DQ2 en 82%, HLA-DQ7 en 43% y HLA-DQ8 en 31% de los 51 casos analizados. Su uso no tiene utilidad en el diagnóstico habitual de la EC y se reserva para descartar la enfermedad en casos con biopsia intestinal no concluyente.

Cuadro 6.6. Clasificaciones histopatológicas de Marsh, Marsh modificada (Oberhuber) y Corazza.

Criterio histopatológico			Marsh	Oberhuber	Corazza
> linfocitos intraepiteliales	Hiperplasia de criptas	Atrofia velloso			
No	No	No	Tipo 0	Tipo 0	-----
Si	No	No	Tipo 1	Tipo 1	Grado A
Si	Si	No	Tipo 2	Tipo 2	
Si	Si	Si, parcial	Tipo 3	Tipo 3a	Grado B1 Vell./cripta < 3:1
Si	Si	Si, subtotal		Tipo 3b	Grado B2
Si	Si	Si, total		Tipo 3c	Grado B2

> 40 linfocitos intraepiteliales por cada 100 células epiteliales para clasificación de Marsh modificada y >25 linfocitos intraepiteliales por cada 100 células epiteliales para la clasificación de Corazza.

e. Tratamiento (fig. 6.37)



Fig. 6.37 Tratamiento de la EC (SlidePlayer).

El pilar del manejo de la EC es la **dieta libre de gluten**, por lo que deben evitarse el trigo, cebada y centeno para toda la vida. Aunque la avena no está relacionada con los otros cereales mencionados, se han descrito casos de sensibilidad cruzada en pacientes muy sensibles. La dieta libre de gluten resuelve los síntomas y mejora el daño histológico en la mayoría de los casos. Un estudio con cápsula endoscópica demostró que una dieta libre de gluten de al menos 6 meses mejoró el patrón endoscópico en 79%, se normalizó en 31% y se mantuvo sin cambios en el 21% de los casos. Se observó que el patrón endoscópico de recuperación progresó de distal hacia proximal. La recuperación histológica de la mucosa en pacientes adultos es lenta, reportándose en 34% a los 2 años, 66% a los 5 años y 90% a los 9 años luego de iniciada la dieta libre de gluten. La dieta libre de gluten incrementa el peso corporal, mejora la densidad mineral ósea y reduce los riesgos de infertilidad, abortos espontáneos, parto prematuro, neoplasias

y mortalidad. Algunos fármacos, ya se encuentran en estudios de fases clínicas: **ALV003** y **AN-PEP**: son proteasas que lisán el gluten en el lumen gástrico evitando la generación de péptidos con capacidad inmunogénica; **Larazotide**: bloqueador del receptor de zonulina, (proteína que desencadena la apertura de *tight junctions* del epitelio intestinal y aumenta su permeabilidad a péptidos derivados del gluten) y **Nexvax2**, vacuna de uso subcutáneo que desensibiliza a los pacientes portadores de HLA-DQ2.

- **EC no respondedora (CNR) y EC refractaria (ECR).**

La ECNR se define como la falta de respuesta clínica o de laboratorio luego de 6-12 meses de iniciada la dieta libre de gluten. Se describe que ocurre en un 7-30% de los pacientes con EC y sus causas son exposición al gluten (36%), síndrome de intestino irritable (22%), enfermedad celíaca refractaria (ECR) (10%), intolerancia a la lactosa (8%) y colitis microscópica (6%). Ante una ECNR primero debe verificarse que la serología y biopsias iniciales sean compatibles con la enfermedad. Deben descartarse otras causas de atrofia vellositaria duodenal cuando la serología es negativa en un paciente con dieta normal.

La ECR se define como los síntomas o signos de malabsorción persistentes o recurrentes asociados a atrofia vellositaria de intestino delgado a pesar de una estricta dieta libre de gluten por más de 12 meses, con ausencia de otras enfermedades. La ECR afecta a cerca del 2% de los pacientes con EC. Se han descrito dos tipos de ECR, tipo I y II, definidas según el inmunofenotipo de los linfocitos intraepiteliales (LIE) de intestino delgado. La ECR tipo I se caracteriza por sus LIE de inmunofenotipo normal y la ECR tipo II por LIE anormales con falta de expresión de superficie del complejo receptor de células T (TCR)/CD3 y de CD8, y por la clonalidad de la cadena γ del TCR. Desde el punto de vista clínico la presentación del ECR tipo II es más severa con ulceraciones de la mucosa mayores a 1cm, yeyunitis ulcerativa asociada a gastritis linfocítica; además, presenta un mayor riesgo de linfoma de intestino delgado y otros órganos (37% vs 14%) y una evidente menor sobrevida. Si bien no hay estudios comparativos sobre tratamiento de ECR, ha utilizado **esteroides sistémicos, azatioprina, budesonide y mesalazina**. Para los casos de ECR tipo II se ha utilizado **6-mercaptopurina, metotrexato, ciclosporina, anticuerpos anti-factor de necrosis tumoral y cladribina** (Moscoso y Quera, 2015).

El tratamiento clave para la enfermedad celíaca (EC) consiste en una *estricta dieta libre de gluten de por vida (DLG)*, que tiene numerosas limitaciones en pacientes con EC. Por ello, las transgresiones dietéticas son frecuentes, implicando daño intestinal y posibles complicaciones a largo plazo. En los últimos años se han desarrollado y estudiado diferentes terapias y tratamientos para la EC basados en la degradación del gluten en la luz intestinal, la regulación de la respuesta inmune, la modulación de la permeabilidad intestinal y la inducción de tolerancia inmunológica (Segura y col., 2021).

6.4. Pénfigo

El pénfigo (del griego *pemphix* o *akantha*) es una enfermedad ampollar poco frecuente, de etiología autoinmune, que afecta a la piel y mucosas (**fig. 6.38**).



Fig. 6.38 Pénfigo (SlideShare).

Constituye una entidad de carácter grave, curso agresivo y evolución crónica, que requiere tratamiento continuo y sistemático para evitar su evolución letal. Las ampollas son consecuencia de una pérdida de la adhesividad entre las células epidérmicas, proceso conocido con por acantólisis (Matos-Cruz y Bascones-Martínez, 2009)

a. Etiología (figs. 6.39-6.40)

Se generan **autoanticuerpos** contra proteínas específicas localizadas en las uniones de las células del epitelio.

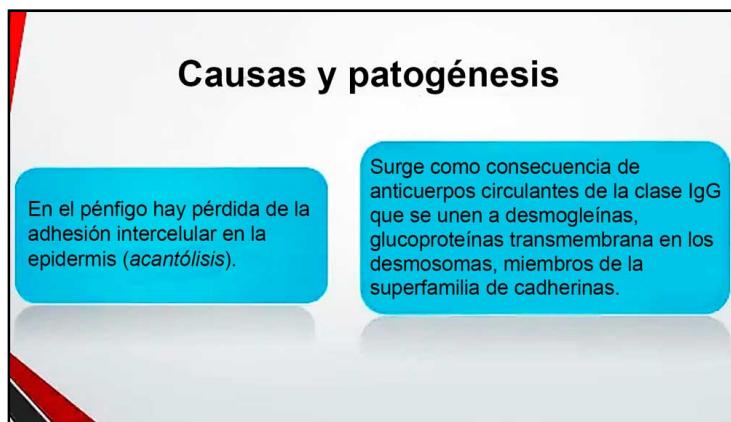


Fig. 6.39 Etiopatogénesis del pénfigo (SlideShare).

- **Autoinmunidad:** los autoanticuerpos del pénfigo puede atacar más de 50 antígenos específicos de órganos y no específicos de órganos, incluidas las cadherinas desmosómicas y otras moléculas de adhesión, los receptores PERP colinérgicos y de otras membranas celulares (CM) y las proteínas mitocondriales. La agresión inicial es sostenida por los autoanticuerpos contra los antígenos del receptor de la membrana celular que desencadenan la señalización intracelular por Src, receptor quinasa del factor de crecimiento epidérmico, proteína quinasas A y C, fosfolipasa C, mTOR, p38 MAPK, JNK, otras tirosina quinasas y calmodulina que provocan la contracción de las células basales y desmosomas de la CM. Los autoanticuerpos se sinergizan con efectores de vías apoptóticas y oncóticas, serina proteasas y citoquinas inflamatorias para superar la resistencia natural y activar el programa de muerte celular en los queratinocitos. El proceso de contracción/desprendimiento de queratinocitos y apoptosis se ha denominado apoptosis para enfatizar que es desencadenado por los mismos efectores de señal y mediado por las mismas enzimas de muerte celular (Grando, 2011).

El pénfigo se caracteriza por tener anticuerpos IgG circulantes contra la *desmogleína 3* (Dsg3) localizada en la sustancia intercelular de los epitelios. La mitad de los pacientes también tienen anticuerpos contra la Dsg1. Las ampollas se generan como consecuencia de la acción de *autoanticuerpos circulantes contra proteínas de los desmosomas* que conforman la unión intercelular, provocando una pérdida de cohesión entre los queratinocitos que se conoce por *acantólisis*.

- **Factores genéticos:** existe una cierta susceptibilidad, mayor con la presencia de factores de genes del HLA clase I (HLA-A10, HLA-A26) y sobre todo la asociación con moléculas de HLA clase II (DR4, DR14). El mecanismo de iniciación del PV no está claro, pero es probable que los factores genéticos puedan jugar un papel en la susceptibilidad a padecer la enfermedad. Lo confirman los casos de pénfigo descritos en familias, la mayor frecuencia de la enfermedad en determinados grupos étnicos como judíos y japoneses, o la asociación a genes del HLA (29).

- **Factores ambientales:** fármacos, virus, alimentos (cebolla, puerro, ajo), quemaduras y exposición a rayos UV. Se ha demostrado que el pénfigo puede ser inducido por fármacos. Cualquier fármaco que posea un grupo activo tilo en su molécula se considera que puede inducir la aparición de este proceso: sulfonamidas, penicilinas y anticonvulsivantes (Matos-Cruz y Bascones-Martínez, 2009).

- **Clasificación:** existen múltiples variantes clínicas del pénfigo. Las dos formas fundamentales son el **pénfigo vulgar** (PV) y el **pénfigo foliáceo** (PF). Estos dos grupos se diferencian clínica e histológicamente

y por sus autoanticuerpos. El primero es la forma más común, con una participación importante en las mucosas. El segundo se expresa en la piel. Otras variantes son el **pénfigo vegetante** y el pénfigo eritematoso. Además, han sido descritas nuevas entidades mucho más raras como son el **pénfigo paraneoplásico** (PPN), el **pénfigo IgA** y el **pénfigo herpetiforme**. Las manifestaciones orales son muy comunes en el pénfigo vulgar y en el pénfigo paraneoplásico, siendo muy infrecuentes en los otros tipos de pénfigo.

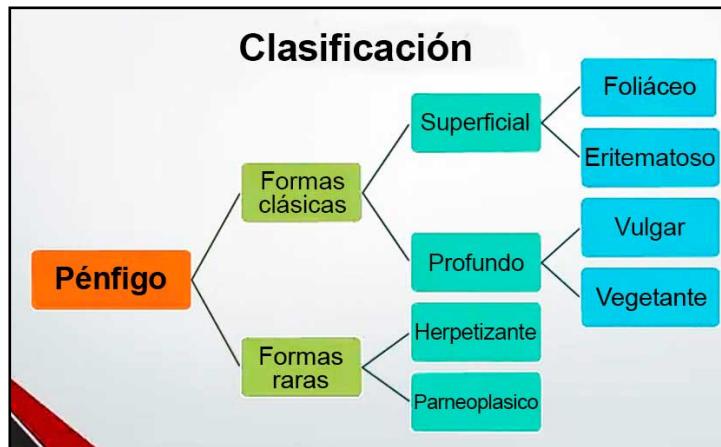


Fig. 6.40 Clasificación del pénfigo (SlideShare).

Existen múltiples variantes clínicas del pénfigo. Las dos formas fundamentales son el **pénfigo vulgar** (PV) y el **pénfigo foliáceo** (PF). Estos dos grupos se diferencian clínica e histológicamente y por sus autoanticuerpos. El primero es la forma más común, con una participación importante en las mucosas. El segundo se expresa en la piel. Otras variantes son el **pénfigo vegetante** y el pénfigo eritematoso. Además, han sido descritas nuevas entidades mucho más raras como son el **pénfigo paraneoplásico** (PPN), el **pénfigo IgA** y el **pénfigo herpetiforme**. Las manifestaciones orales son muy comunes en el pénfigo vulgar y en el pénfigo paraneoplásico, siendo muy infrecuentes en los otros tipos de pénfigo.

b. Epidemiología

Enfermedad poco frecuente: Prevalencia: 0,5 a 3,2 casos por 100.000 e incidencia de 0,1 a 0,5 por 100.000 habitantes/año. Incidencia: 0,1 a 0,5 casos por cada 100.000 habitantes/año. Su frecuencia está influenciada por la ubicación geográfica y la etnia. La forma más común: pénfigo vulgar que afecta tanto a hombres como mujeres; entre la cuarta y sexta décadas de la vida, pero se puede observar en edades juveniles. No presenta predilección racial o de género, pareciendo afectar a ambos sexos por igual. No obstante, algunos autores encuentran mayor predilección por el sexo femenino.

c. Clínica (figs. 6.41 a 6.43)



Fig. 6.41 Pénfigo vulgar (SlideShare).



Fig. 6.42 Pénfigo vulgar (SlideShare).



Fig. 6.43 Pénfigo vulgar (SlideShare).

El 60% de los pénfigos tienen inicio en la cavidad oral. La mucosa oral está afectada la mayoría de las veces (90%) y sólo el 10-15% tienen afectación exclusiva cutánea.

El *pénfigo vulgar* (PV) se expresa con lesiones orales en un 88% de los pacientes (23). Generalmente comienza con lesiones muy inespecíficas, pasando meses desde el inicio hasta su diagnóstico. El diagnóstico suele ser tardío. La mayoría de los pacientes presentan síntomas 2 a 6 meses antes del diagnóstico definitivo. La lesión elemental son las **ampollas**, que suelen ser múltiples, mal definidas, de distinto tamaño, de techo fino que se rompen fácilmente produciendo erosiones, superficiales, irregulares y muy dolorosas. Se pueden observar ampollas íntegras, ampollas en las que el techo de las mismas se está desprendiendo y aparece como una auténtica membrana de tejido organizado; o pseudomembranas, que cubren erosiones, formadas por un exudado inflamatorio que no constituye un tejido organizado. Cualquier localización de la mucosa oral puede estar afectada, pero con mayor frecuencia lo están las áreas de roce como es la mucosa yugal cerca del plano oclusal, los labios, la encía alveolar edéntula y el paladar blando. Las lesiones curan sin dejar cicatrices. En estos pacientes el signo de Nikolsky es positivo, ya que cualquier presión o traumatismo en la periferia de la lesión es capaz de incrementar rápidamente el tamaño inicial.

Cuando el pénfigo tiene manifestaciones en la piel, estas suelen aparecer meses o años después de las lesiones orales. Se manifiestan como *ampollas* sobre una piel normal o ligeramente eritematosa, localizadas en cualquier parte del cuerpo pero con mayor frecuencia en cuero cabelludo, cara y parte superior del tronco.

El *pénfigo paraneoplásico* (PPN) es mucho menos frecuente que el PV, pero presenta una gran frecuencia e intensidad con que se manifiesta en la cavidad oral. Es una enfermedad autoinmune causada por una alteración linfoproliferativa subyacente, con unos criterios diagnósticos clínicos, histológicos, e inmunológicos que lo definen y diferencian del PV. Clínicamente los PPN se caracterizan por una severa afectación oral que consiste en una estomatitis y lesiones polimorfas cutáneas que afectan preferentemente al tronco, extremidades, palmas y plantas en un paciente con una neoplasia oculta o confirmada.

d. Diagnóstico: clínica, laboratorio, citología exfoliativa, histopatología, IF, técnicas de inmunoprecipitación (figs. 6.44-6.45)

Datos de laboratorio

- **Inmunopatología**

Mediante la tinción por inmunofluorescencia directa (IF), se advierten depósitos de IgG y a menudo de C3 en la lesionada y paralesional en la *sustancia intercelular de la epidermis*.

Fig. 6.44 Laboratorio del pénfigo (SlideShare).

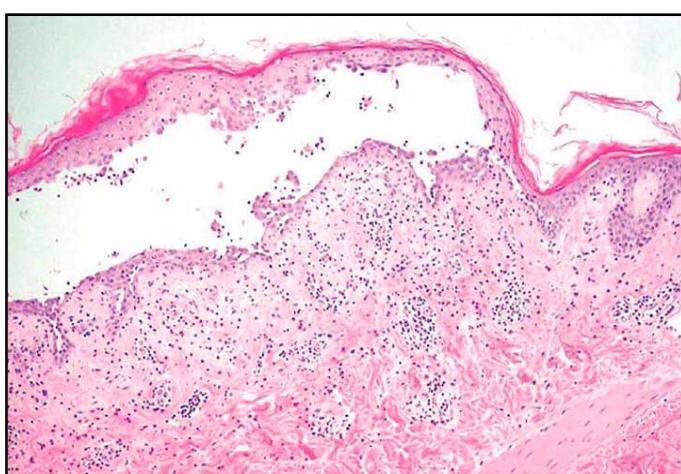


Fig. 6.45 Histopatología del pénfigo (Actas Dermo-Sifilográficas).

La **ampolla** es una lesión primaria, elevada y circunscrita, de más de 5 mm de diámetro, de contenido seroso o hemorrágico, base redondeada e irregular y de localización histológica a nivel intraepitelial o subepitelial. Este tipo de lesiones tiene una vida corta, dejando lesiones erosivas que pueden conservar restos del lecho ampollar. Pueden ubicarse en cualquier localización, aunque su prevalencia es mayor en las mucosas yugales de forma bilateral. El paciente tiene imposibilitada la masticación, deglución y fonación y pueden cursar con adenopatías. La distinción entre ampolla y vesícula no siempre es fácil. La ampolla tiene una sola cavidad (unilocular) y vida corta, ya que al punzar con un alfiler se vacía todo su contenido, se desecha y se concreta en una crosta. Puede ubicarse en cualquier localización, aunque su prevalencia es mayor en las mucosas yugales y de forma bilateral. En cuanto a su naturaleza, la ampolla es serosa, serofibrosa y hemorrágica o purulenta. Su contenido es fluido, viscoso o denso. Desde el punto de vista histológico puede ser: ampolla subepitelial, subcórnica e intraepitelial.

La **vesícula o flictena** puede ser multilocular y al punzar con un alfiler solo se vaciará parte de su contenido. Una vez roto el techo existe una pérdida de sustancia, formándose una lesión de tipo ulceroso.

Las **ampollas intraepiteliales** ocurren por rotura de los desmosomas, creándose una cavidad a nivel del estrato espinoso. Este carácter histopatológico es importante para el diagnóstico diferencial, ya que estas ampollas son de un carácter más grave. Representante de este grupo es el pénfigo.

Los avances en las técnicas de biología molecular han permitido identificar con mayor precisión los diferentes antígenos contra los que se dirigen los anticuerpos y perfeccionar las técnicas de diagnóstico **ELISA** (Sánchez-Pérez y Amaro García-Díez, 2005).

El diagnóstico clínico presuntivo ha de ser confirmado cuanto antes por estudios complementarios: citología exfoliativa, histopatología, inmunofluorescencia directa (IFD), inmunofluorescencia indirecta (IFI) y los estudios de inmunoprecipitación.

- **Citología exfoliativa:** en el pénfigo vulgar muestra las células acantolíticas de Tzanck que son células epiteliales libres, redondeadas, de bordes desflecados y núcleos hiperchromáticos, con citoplasma homogéneo eosinófilo en una tinción de Papanicolau. No son patognomónicas del PV, pero pueden observarse en otras enfermedades ampollares.

- **Histopatología:** se observa edema intercelular en los estratos suprabasales del espinoso con la formación de hendiduras y acantólisis, que llevan a la formación de ampollas. El *pénfigo paraneoplásico* evidencia un proceso cutáneo liquenoide, a menudo combinado con un despegamiento intraepitelial.

- **Inmunofluorescencia directa (IFD):** es necesaria para confirmar el diagnóstico. Se observa marcación en la superficie de las células epiteliales, indicando depósito de IgG en la membrana de los queratinocitos (espacio intercelular). Se observa en el 100% de los casos depósito de IgG en los espacios intercelulares del epitelio y mucho menos frecuente IgM. También puede detectarse depósito de complemento con la misma distribución (especialmente la fracción C3).

- **Inmunofluorescencia indirecta (IFI):** detecta anticuerpos circulantes antisuperficie de las células epiteliales (antisustancia intercelular) fundamentalmente IgG4 e IgG1, y menos frecuentemente la IgG3.

- **Estudios de inmunoprecipitación:** son considerados uno de los más definitivos e identifican los antígenos diana reconocidos por los autoanticuerpos del paciente, reconociéndose en el PV la Dsg3; en el PF, la Dsg1; y en el PPN plakinas. Los estudios de inmunoprecipitación reconocen la presencia de antígenos específicos de los desmosomas y hemidesmosomas: desmoplakina I (250KD), BPAg (230KD), envoplakin y desmoplakin II (210KD), periplakin (190KD) y un Ag indeterminado de 170 KD y la desmogleína 1 y 3.

e. Tratamiento (figs. 6.46-6.47)

- **Corticoides orales:** prednisona oral.

- **Inmunosupresores:** Metotrexato, Ciclofosfamida, Azatioprina.

- **Plasmáferesis:** en casos graves y falta de respuesta a la corticoterapia.

- **Terapia pulsada:** combinación IV de ciclofosfamida y dexametasona a altas dosis.

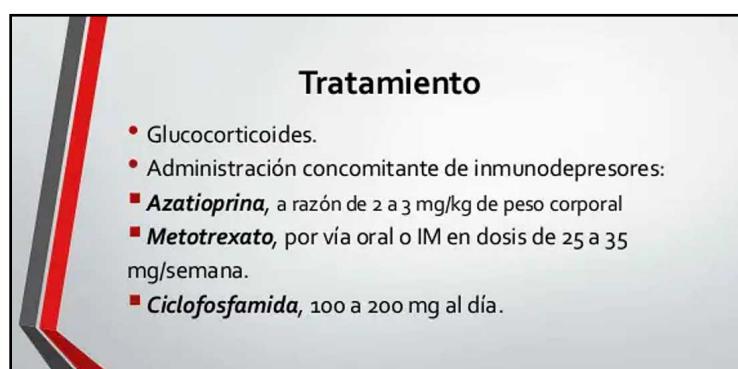


Fig. 6.46 Tratamiento del pénfigo (SlideShare).

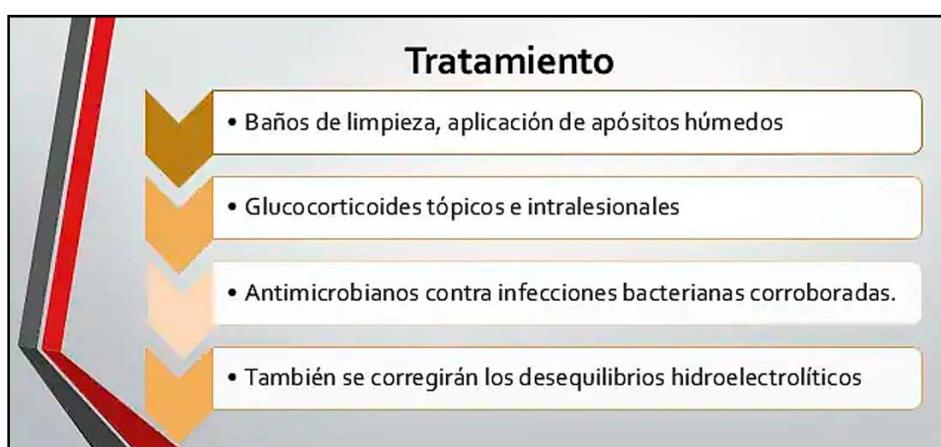


Fig. 6.47 Tratamiento del pénfigo (SlideShare).

En el tratamiento de este tipo de patologías, resulta útil que el Odontólogo esté en estrecha conexión con el Dermatólogo para un correcto seguimiento de los casos. En el momento actual no existe ninguna terapia que suprima específicamente los anticuerpos antidesmogleína, por lo que el tratamiento sigue basado en la inmunosupresión no específica.

- **Corticoides:** son los fármacos de elección. Sin embargo, las altas dosis y el tiempo prolongado de su utilización llevan a la aparición de graves efectos secundarios. Los efectos adversos más frecuentes son: osteoporosis, empeoramiento de la diabetes e hipertensión. Se usa **prednisona** de 1 mg/kg/día y, una vez controlado el brote y a medida que se observan resultados positivos, se reduce progresivamente la dosis, hasta pasar a régimen de administración a días alternos. Esto permite minimizar los efectos secundarios del fármaco, hasta llegar a alcanzar dosis mínimas de mantenimiento. Los fármacos que podemos utilizar son la **fluocinolona** al 0,05% o **propionato de clobetasol** al 0,05%. El tratamiento local con *corticoides tópicos* tiene un potente efecto antiinflamatorio.

- **Inmunosupresores:** si la monoterapia con corticoides no controla las lesiones, no impide las recaídas o produce efectos secundarios importantes está indicada la terapia combinada. La utilización de terapias adyuvantes con **inmunosupresores: azatioprina, ciclofosfamida, metrotexato, ciclosporina** y el empleo de nuevos agentes: **mofeti micofenolato I o el tacrolimus** parecen constituir alternativas inmunosupresoras en monoterapia o terapia combinada con bajas dosis de corticoides.

- **Plasmaféresis:** en pacientes con gran agresividad clínica. Es una terapia adyuvante junto con la administración de corticoides e inmunosupresores. La plasmaféresis es la terapia más directa para reducir la cantidad de anticuerpos patógenos en el suero. Esta reducción produce un efecto rebote en la síntesis de Ac por los LB debido a la eliminación del mecanismo de *feedback*. Sin embargo esto se puede frenar con la administración de ciclofosfamida ya que produce una inhibición de la proliferación de linfocitos.

- **Igs IV:** pueden provocar una rápida reducción de los autoanticuerpos de la circulación pero provocan un importante aumento en el catabolismo proteico y una mejoría a corto plazo no alargando los períodos de remisión.

- **Otros fármacos:** se usan metotrexate, dapsona, agentes antimaláricos (Matos-Cruz y Bascones-Martínez, 2009)

El uso de **rituximab** para el tratamiento de pacientes refractarios a la terapia inmunosupresora resultó de gran utilidad y se logró el control de la enfermedad en el mediano plazo, sin efectos adversos severos (Samantha Cruz-Meza y col., 2021).

6.5. Psoriasis

Enfermedad inflamatoria no contagiosa pápulo-escamosa, de afectación a predominio cutáneo, en ocasiones sistémica, de curso crónico fluctuante, con exacerbaciones (**fig. 6.48**).

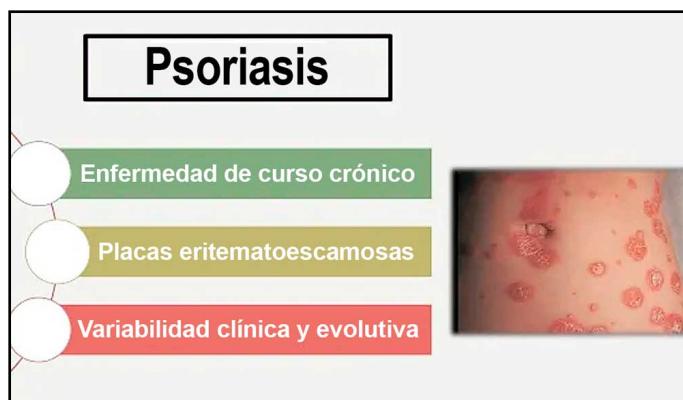


Fig. 6.48 Psoriasis (SlideShare).

a. Etiología (figs. 6.49-6.50)

- **Presdisposición genética:** locus CMH: PSORS1, HLA-Cw6 y HLA-B17; Genes LCE (proteínas de capa córnea); genes TNIP1 y TNFAIP3 (proliferación de queratinocitos).

- **Predisposición genética:**
 - ❖ 40%: Familiares de **1er grado** afectos
 - ❖ Mayor **concordancia** entre gemelos monocigóticos
 - ❖ **Múltiples loci** susceptibles:
 - CMH:
 - **Locus PSORS1** (6p21)
 - HLA-Cw6 (formas de inicio temprano: Guttata)
 - HLA-B17 (fenotipos severos)
 - Genes LCE 1q21: proteínas de la capa córnea → diferenciación de las células epidérmicas. Delecciones en LCE3B y LCE3C → Aumento riesgo
 - Genes TNIP1 y TNFAIP3 → pérdida de control de proliferación de queratinocitos y niveles elevados de TNF- α , (piel, sangre, obesos)

Fig. 6.49 Predisposición genética de la psoriasis (SlideShare).

- **Factores ambientales:** estrés, frío, escasa luz solar, obesidad, traumatismos, infecciones, alcohol, tabaco, fármacos. Los factores ambientales influyen en los pacientes con predisposición genética. Esto provoca alteraciones epigenéticas que pueden ser una parte vinculante de todo el proceso. Las lesiones se asocian a drogas, estilo de vida y hábitos (tabaquismo, alcohol), dieta, los traumatismos físicos, estrés e infecciones.



Fig. 6.50 Factores ambientales de la psoriasis (SlideShare).

El factor de necrosis tumoral α (TNF α), las células dendríticas (CD) y los LT contribuyen a su patogenia. En la psoriasis de inicio temprano (antes de los 40 años), el transporte de **HLA-Cw6** y los desencadenantes *ambientales*, como las infecciones por estreptococos β -hemolíticos, son los principales determinantes de la expresión de la enfermedad. Además, se han identificado al menos 9 locus de susceptibilidad a la psoriasis cromosómica. Se reconocen varios fenotipos clínicos de psoriasis, y la placa crónica (psoriasis vulgar) representa el 90% de los casos (Em Griffiths y Barker, 2007).

Los mecanismos patológicos subyacentes implican una interacción compleja entre el sistema inmune innato y adaptativo. Los LT interactúan con células dendríticas (CD), macrófagos y queratinocitos, que pueden estar mediados por sus citoquinas. Varios factores pueden desencadenar la psoriasis en individuos genéticamente predispuestos. Estudios recientes sugieren que la exacerbación de la psoriasis puede provocar inflamación sistémica y comorbilidad cardiovascular. Los factores de riesgo pueden dividirse en dos grupos: extrínsecos e intrínsecos (Kamiya y col., 2019).

- **Factores genéticos-epigenéticos:** la presencia de HLA-Cw6 se vincula con la aparición de psoriasis. Las principales alteraciones son la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas y el papel del microARN. La reacción excesiva no suele estar presente sin un factor desencadenante. Se valoran mayoritariamente los factores ambientales, como las drogas, el estilo de vida y hábitos (tabaquismo, alcohol), la dieta, los traumatismos físicos (lesiones cutáneas que provocan el fenómeno de Koebner), el estrés y las infecciones (Roszkiewicz y col., 2020).

Los **antecedentes genéticos** de los pacientes con psoriasis modulan su susceptibilidad. Múltiples genes del antígeno leucocitario humano (HLA) están fuertemente asociados con el riesgo de psoriasis, especialmente HLA-C 06:02. En los últimos 10 años, se han realizado estudios de asociación del genoma a gran escala (GWAS) de la psoriasis en múltiples poblaciones y éstos han aumentado sustancialmente el número de locus genéticos asociados con la susceptibilidad a la psoriasis ($n > 80$). Comprender los antecedentes genéticos de la psoriasis es importante para comprender la biología de la enfermedad, identificar biomarcadores clínicos y descubrir nuevos objetivos farmacológicos. Sin embargo, la aplicación de la tecnología de secuenciación de lectura larga y de genoma completo en el análisis genético de la psoriasis aún está en desarrollo. El logro de estrategias prácticas para traducir las variantes genéticas asociadas al riesgo de psoriasis en anotaciones funcionales y aplicaciones clínicas sigue siendo un desafío (Ogawa y Okada, 2020).

Las lesiones de la psoriasis ponen de relieve los procesos fundamentales que subyacen a su patogenia: *inflamación e hiperproliferación epidérmica*. Ambos fenómenos se consideran consecuencias de una interacción íntima entre el sistema inmune innato y adaptativo. Este concepto está respaldado por los resultados de estudios genéticos, que apuntan hacia las vías de señalización del factor nuclear κB, el interferón-γ y la interleuquina (IL) 23, así como la presentación de antígenos como ejes centrales de la inflamación psoriásica. La eficacia de los productos biológicos que se dirigen al factor de necrosis tumoral α, IL-23 o IL-17 proporciona pruebas adicionales a favor de este modelo (Wolf-Henning Boehncke, 2015).

Numerosos factores contribuyen a la aparición y exacerbación de la psoriasis. Los factores de riesgo genéticos incluyen HLA-Cw6 y mutaciones en el gen 14 del miembro de la familia del dominio de reclutamiento de caspasas, CARD14. Los factores de riesgo ambientales, incluidas las enfermedades infecciosas, los medicamentos y el estilo de vida, también se han visto implicados (Lee y col., 2018).

El estudio de la fisiopatología de la psoriasis revela una red de células inmunes: LT Th1 y Th17. Además, las variaciones en los genes que codifican las **citoquinas** hacen que la psoriasis sea clínicamente más heterogénea y presenta un desafío para el desarrollo de fármacos que puedan usarse en su tratamiento. Es importante aclarar los mecanismos por los que las citoquinas están implicadas en la fisiopatología de la psoriasis y cómo este conocimiento se traslada a la práctica médica (Cataldi de Alcantara y col., 2021).

La psoriasis constituye una interacción programada genéticamente entre células de la piel, inmunocitos y numerosas moléculas de señalización biológica que se desencadenan por estímulos ambientales. La respuesta inmune es celular; los LT tipo 1 (TH1) y tipo 17 (TH17) son activados por IL-12 e IL-23 secretadas por células presentadoras de antígeno (CPA) en la piel. A través de diversas citoquinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF) α, estas células provocan un estado inflamatorio crónico y alteran la hiperproliferación, diferenciación, apoptosis y neoangiogénesis epidérmica que producen los hallazgos cutáneos observados. Las terapias biológicas más nuevas se dirigen a las vías de señalización inmunes y las citoquinas identificadas en la patogenia (Hugh y Weinberg, 2018).

La psoriasis es una enfermedad con desregulación inmunitaria de las células Th1. Los desarrollos recientes han traído varios hallazgos nuevos, como el papel de las células Th17 y la evidencia de disfunción de la barrera cutánea en la psoriasis (Mahajan y Handa, 2013).

b. Epidemiología

Incidencia: afecta al 2 al 5% de la población mundial. Prevalencia: adultos 0.91-8.5%. Niños: 0 a 2.1%. Incidencia: 1.4%. Dos picos: 30 y 55 años.

c. Clínica (figs. 6.51 a 6.54)

Formas clínicas de psoriasis:

- En placas.
- En gotas.
- Invertida.
- Pustulosa.
- Eritrodérmica.
- Ungueal.

FORMAS CLÍNICAS

❖ Psoriasis crónica estacionaria o en placas (Psoriasis vulgaris):

- ❖ Forma clásica y más frecuente
- ❖ Cuero cabelludo, zonas de extensión (codos, rodillas) y espalda
- ❖ Placas eritematosas simétricas, 1-10 cm de diámetro, bordes bien definidos y cubiertas de gruesa escama perlada.
- ❖ Asintomática (+/- prurito)

❖ Psoriasis en gotas (Guttata):

- ❖ Tronco
- ❖ Pequeñas pápulas de color salmón, de 1-10 mm de diámetro, +/- descamación
- ❖ Niños y adultos jóvenes (1 ó 2 sem. tras IRA por estreptococo β-hemolítico del grupo A: 2-3m)
- ❖ Buen pronóstico (brotes recurrentes / inicio de psoriasis en placas de evolución crónica)



Fig. 6.51 Formas clínicas de la psoriasis (SlideShare).

❖ Psoriasis invertida:

- ❖ Áreas intertriginosas (zonas de flexión, región inframamaria y pliegues)
- ❖ Lesiones eritematosas, brillantes, freq. no descamativas y con ocasional fisuración

❖ Psoriasis pustulosa:

- ❖ Forma grave
- ❖ 1) Extenso eritema
- ❖ 2) Pústulas estériles en palmas y plantas (Acrodermatitis continua de Hallopeau)
- ❖ 3) Descamación
- ❖ Von Zumbusch: por todo el cuerpo. Posible fiebre, mal estado general, diarrea, leucocitosis e hipocalcemia asociadas.
- ❖ Gestación (impétigo herpetiforme) → Durante infección o tras retirar glucocorticoïdes orales



Fig. 6.52 Formas clínicas de la psoriasis (SlideShare).

❖ Psoriasis eritrodérmica:

- ❖ Poco frecuente
- ❖ Desde la cabeza hasta los dedos de los pies
- ❖ Eritema generalizado descamativo
- ❖ Frecuentes: infecciones, hipotermia y deshidratación local 2^a



❖ Psoriasis ungueal:

- ❖ 20-50% de pacientes con psoriasis (articular y eritrodérmica)
- ❖ 1-10% única manifestación
- ❖ Hoyuelos o "pits" (pitting)
- ❖ "Mancha de aceite"
- ❖ Onicólisis
- ❖ Hipertrofia subungueal.



Fig. 6.53 Formas clínicas de la psoriasis (SlideShare).

- **Comorbilidades:** ARTRITIS PSORIÁSICA Y ALTERACIONES CARDIOVASCULARES.

❖ Comorbilidades:

❑ Artritis psoriásica:

- ✓ Espondiloartropatía seronegativa . HLA.
- ✓ 4^a-5^a décadas de la vida
- ✓ 15-30% de los pacientes con psoriasis



- ✓ FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA:
 - 50-70% Oligoarticular asimétrica (manos y pies).
 - 10 % Artritis distal: IFD.
 - 40% Poliartritis simétrica (AR)
 - <2% Artritis mutilante
 - 5-20% Espondiloartropatía
- ✓ Dx: Clínico.
- ✓ Criterios de CASPAR: artritis inflamatoria y ≥ 3 puntos:

Evidencia de psoriasis:
Psoriasis actual : 2
Historia personal:1
Historia familiar:1
Alteración ungueal psoriásica: 1
Test negativo para factor reumatoide: 1
Dactilitis:
Dactilitis actual: 1
Historia de dactilitis : 1
Evidencia Rx de neoformación ósea yuxtaarticular : 1

Fig. 6.54 Comorbilidades de la psoriasis (SlideShare).

d. *Diagnóstico (figs. 6.55 a 6.57)*

- **Clínica.**

- **Distribución simétrica.**

- **Fenómeno isomorfo de Koebner.**

- **Placa:** halo de Woronoff.

- **Histopatología:** acantosis, elongación de crestas, hiperqueratosis, paraqueratosis, hipogranulosis, infiltrado inflamatorio crónico, escamas, exocitosis neutrofílica (pústulas, microabscesos), edema, vasodilatación.



Fig. 6.55 Diagnóstico de la psoriasis (SlideShare).

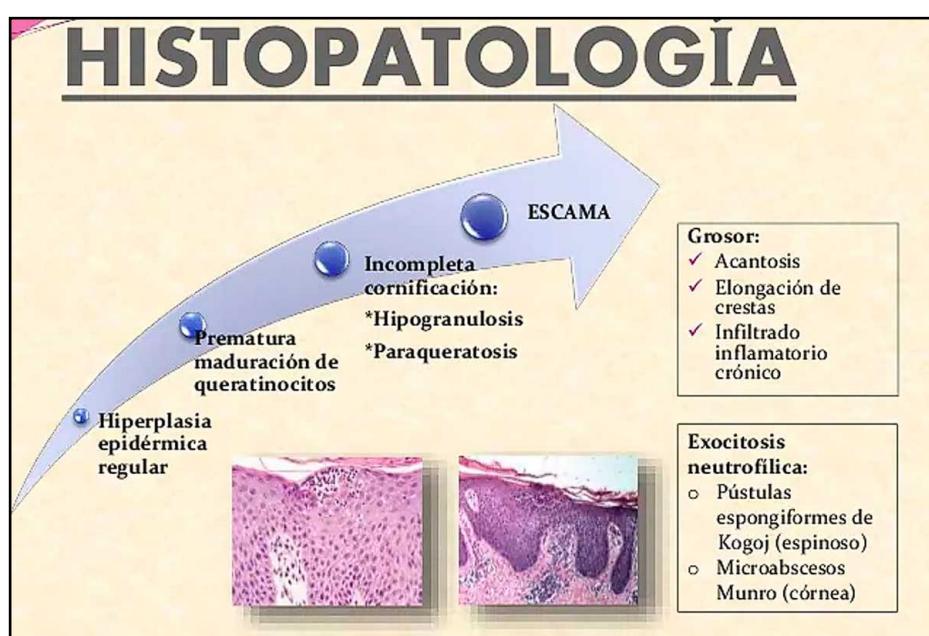


Fig. 6.56 Histopatología de la psoriasis (SlideShare).

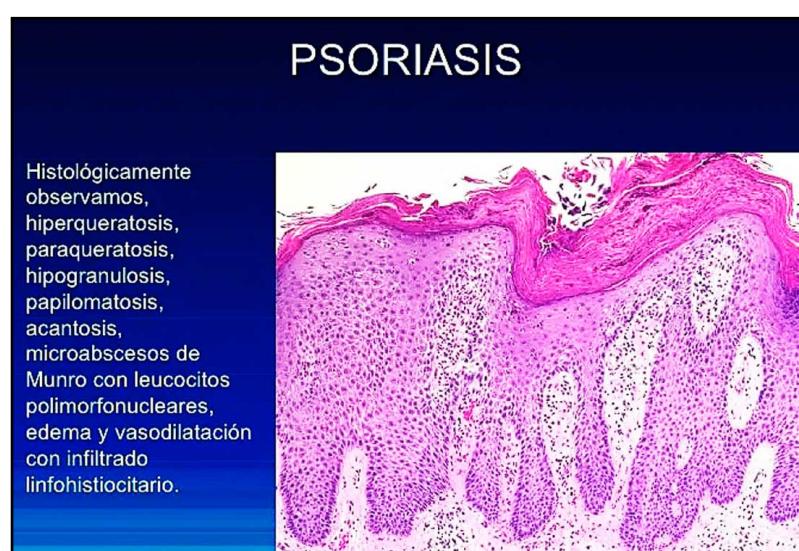


Fig. 6.57 Histopatología de la psoriasis (SlideShare).

e. Tratamiento (figs. 6.58 a 6.61)

TRATAMIENTO

En función de:

- ✓ Gravedad
- ✓ Comorbilidades relevantes
- ✓ Preferencias del paciente
- ✓ Eficacia/ Evaluación de la respuesta individual del paciente

a) ASPECTOS PSICOSOCIALES:

- Enfermedad **frustrante**
- Profesional empático, dedicar tiempo al paciente, tocar al paciente
- **Educar** al paciente
- Fundación Nacional de Psoriasis
- Se pueden exacerbar trastornos psicológicos (asesoramiento o TTO psicoactivo)
- **DISCAPACIDAD SOCIAL**



Fig. 6.58 Tratamiento de la psoriasis (SlideShare).

b) TRATAMIENTO TÓPICO: “ADHESIÓN” <10%SC

EMOLIENTES

- Complementos valiosos y de bajo coste
- Minimizan síntomas de picazón y dolor
- Prevención irritación
- Evitar Köebner
- Ungüentos tras baño



CORTICOESTEROIDES

- Base del TTO de la psoriasis
- Antiinflamatorio, antiproliferativo, inmunosupresor
- Potencia/ Coste/ Localización (cuero cabelludo, cara, intertrigo, superficies de extensión)
- Aplicar 2 veces/24h
- Combinar con otros tratamientos tópicos
- En **lesiones activas** (evitar atrofia cutánea)

Fig. 6.59 Tratamiento de la psoriasis (SlideShare).

ANÁLOGOS DE LA VITAMINA D

- Combinación con corticoesteroides → Más eficacia
- **Calcipotriol:** Hipoproliferativo, diferenciador. Caro, 2 veces/día, pocos EESS
- **Calcitriol:** Inhibe proliferación, células T y mediadores inflamatorios. Caro, 2 veces/día
- **Tacalcitol**

ALQUITRÁN/BREAS

- Mecanismo desconocido (antiproliferativo)
- Combinación con corticoesteroides → Más eficacia
- **Champús, ungüentos, cremas, lociones y aceites (SIN RECETA)**
- 1-2 veces/24h por la noche



TAZAROTENO

- Retinoide tópico
- Irritación cutánea
- Combinar con corticoesteroides

Fig. 6.60 Tratamiento de la psoriasis (SlideShare).

ANTRALINA

- Mecanismo de acción desconocido (antiinflamatorio, diferenciador)
- **Irritación cutánea, manchas piel y ropa**
- **Régimen corto de contacto** individualizado
- Inicio a dosis bajas
- Sólo aplicar en lesión, no el piel circundante

LUZ ULTRAVIOLETA

- **ALTO RIESGO DE CÁNCER CUTÁNEO**
- **TIPOS:**
 - **UVB (290 a 320nm):** Enfermedad extensa. Inmunomodulador.
 - **UVB de banda estrecha (311 nm)**
 - **Fotoquimioterapia (PUVA):** Psoraleno oral o baño + UVA (320 a 400nm)
Estricta supervisión médica. **CONTRAINDICADO EN EMBARAZO !!!**
 - Láser excimer



Fig. 6.61 Tratamiento de la psoriasis (SlideShare).

Los resultados de los estudios prospectivos en curso sobre los efectos de los productos biológicos sobre los marcadores de inflamación sistémica en pacientes con psoriasis fortalecen la base de evidencia clínica que se puede utilizar para informar las decisiones de tratamiento para pacientes con psoriasis moderada a grave. La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica y se necesitan tratamientos para optimizar los resultados de los pacientes. Se analizan los nuevos paradigmas de tratamiento de la psoriasis que pueden reducir potencialmente los efectos de la inflamación sistémica. Se revisa la evidencia que demuestra que el tratamiento biológico puede prevenir o revertir el daño inflamatorio asociado con las comorbilidades de la psoriasis (Korman, 2020).

A pesar de los grandes avances en nuestra comprensión de la patogénesis de la enfermedad y una rica variedad de opciones terapéuticas, incluida la disponibilidad de agentes biológicos más nuevos, todavía no existe cura para la psoriasis. La medicina integrativa es un nuevo y emocionante enfoque de la atención médica. El dermatólogo debe reconocer esta tendencia creciente y familiarizarse con la literatura actual sobre terapias integradoras para la psoriasis. Se pueden recomendar varias terapias complementarias, aquellas que se ha demostrado que son seguras y eficaces, como parte de un plan de tratamiento integrador (Damevska et al., 2018).

Unos 125 millones de personas en todo el mundo padecen psoriasis. La psoriasis en placas se asocia con una serie de comorbilidades que incluyen artritis psoriásica, enfermedades cardiometabólicas y depresión. Para los pacientes con psoriasis leve, los agentes tópicos siguen siendo el pilar del tratamiento e incluyen corticosteroides tópicos, análogos de la vitamina D, inhibidores de la calcineurina y queratolíticos. Se recomiendan los productos biológicos como una opción para el tratamiento de primera línea de la psoriasis en placas de moderada a grave debido a su eficacia en el tratamiento y perfiles de seguridad aceptables: inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNF-α) incluyen: **etanercept, adalimumab, certolizumab e infliximab**. Otros productos biológicos inhiben las citoquinas, como la subunidad p40 de las citoquinas IL-12 e IL-13: **ustekinumab, IL-17: secukinumab, ixekizumab, bimekizumab y brodalumab** y la subunidad p19 de IL-23: **guselkumab, tildrakizumab, risankizumab y mirikizumab**. Los productos biológicos que inhiben el TNF-α, p40IL-12/23 e IL-17 también están aprobados para el tratamiento de la artritis psoriásica. Los tratamientos orales incluyen agentes tradicionales: **metotrexato, acitretina, ciclosporina y apremilast**, que es un inhibidor de la fosfodiesterasa. La terapia de luz que se receta con más frecuencia para tratar la psoriasis en placas es la fototerapia con UV-B de banda estrecha (Armstrong, 2020).

El manejo de la psoriasis sigue siendo una tarea abrumadora con varios desafíos que influyen en el tratamiento, como la conformidad del paciente y la adherencia a la terapia, los perfiles delicados del paciente y los aspectos psicológicos. La terapia tópica es la opción de tratamiento principal con efectos adversos limitados. La terapia biológica ha reformado el tratamiento convencional de la psoriasis al ser

más eficaz y ha aumentado la aceptación de los pacientes debido a la disminución de los eventos adversos. Las nanoformulaciones presentan una ventaja sobre la terapia convencional debido a la mejora del efecto antipsoriásico y la disminución de los efectos secundarios. Los fito-farmacéuticos actúan como terapia complementaria y alternativa para disminuir los síntomas de la psoriasis (Bakshi y col., 2020).

6.6. Vitílico (fig. 6.62)

El vitílico es una *hipomelanosis adquirida* no contagiosa y manifestada clínicamente por la aparición progresiva de *máculas acrólicas e hipocrómicas* de gran repercusión estética. Es debida a la destrucción de melanocitos. Si bien su etiopatogenia se desconoce, se han presentado diferentes teorías, de las cuales la inmunitaria es la más aceptada. Hay dos criterios de clasificación: morfológico y topográfico (Molé y Coringrato, 2019).



Fig. 6.62 Vitílico (SlideShare).

a. Etiología: autoinmune (figs. 6.63 a 6.68)

Los esfuerzos recientes han dado como resultado una comprensión detallada de la arquitectura genética del vitílico. Aproximadamente el 80% del riesgo de vitílico se atribuye a factores genéticos y el resto (20%) es atribuible al medio ambiente. Durante la última década, se ha logrado un progreso sustancial en nuestra comprensión de la patogénesis del vitílico, que ahora está claramente clasificado como una enfermedad autoinmune. Los melanocitos de pacientes con vitílico son más susceptibles al estrés oxidativo que engendra la liberación de exosomas y citoquinas inflamatorias que conducirán a la activación de la respuesta inmune innata y luego a la respuesta inmune adaptativa a través de la activación de LT CD8 + citotóxicos autorreactivos. Estos producen interferón-γ (IFN-γ) que promueve la progresión de la enfermedad a través de la secreción de quimioquinas inducida por IFN-γ de los queratinocitos circundantes para reclutar más LT en la piel a través de un circuito de retroalimentación positiva. Los LT de memoria son a su vez responsables del mantenimiento a largo plazo y la posible recaída del vitílico en pacientes a través del reclutamiento de LT de la circulación mediado por citoquinas (Bergqvist y Ezzedine, 2020; 2021; Frisoli y col., 2020).

El vitílico es una enfermedad autoinmune mediada por LT CD8 + autorreactivos que destruyen las células productoras de pigmento de la epidermis, los melanocitos, dando lugar a áreas de despigmentación. Un subconjunto de LT CD8+ de memoria son células no migratorias de larga duración que persisten en la mayoría de los tejidos no linfoides, incluida la piel. Informes recientes describen la presencia de CD8 + T_{RM} en la piel de pacientes con vitílico lesionado y sugieren su papel como actores en el mantenimiento de la enfermedad (Caballo y Harris, 2019).

Los conocimientos sobre la patogenia de la enfermedad ofrecen una mejor comprensión de la historia natural de la enfermedad, sus asociaciones y el potencial para tratamientos futuros (Rodrigues y col., 2017).

La autoinmunidad puede ser secundaria al alto estrés oxidativo en la piel con vitílico y a defectos intrínsecos en los melanocitos y su microambiente, que contribuyen a una respuesta aberrante al estrés, neoantigenicidad y susceptibilidad de los melanocitos al ataque inmunológico y la apoptosis. También existe una predisposición genética al vitílico, que sensibiliza a los melanocitos a los agentes ambientales, tales como compuestos fenólicos (Abdel-Malek y col., 2020).

A través de estudios de genes candidatos, ligamiento del genoma y asociación del genoma, se han descubierto más de 50 locus de susceptibilidad al vitílico. El vitílico ha demostrado ser un modelo particularmente manejable para la investigación de la arquitectura genética de enfermedades complejas (Spritz y Santorico, 2021).



Fig. 6.63 Etiología del vitílico (SlideShare).

Se cree que la destrucción de los melanocitos es de causa multifactorial. Los estudios asociados a todo el genoma han identificado polimorfismos de un solo nucleótido en un panel de locus susceptibles como factores de riesgo en la muerte de los melanocitos. Pero la aparición del vitílico no puede atribuirse únicamente a un trasfondo genético susceptible. El estrés oxidativo desencadenado por niveles elevados de especies reactivas de oxígeno es responsable de la disfunción molecular y de los organoides melanocíticos, una minoría de la muerte de los melanocitos y la exposición a antígenos específicos de los melanocitos. Es de destacar que la función inmunológica autorresponsible contribuye directamente a la mayor parte de las muertes de melanocitos en el vitílico. La inmunidad innata aumentada, ayudante T con sesgo de tipo 1, los LT citotóxicos finalmente ejecutan la muerte de los melanocitos, posiblemente alarmados por las células T de memoria residentes. Además de la apoptosis y necrosis bien establecidas, discutimos varias modalidades de muerte como oxeiptosis, ferroptosis y necroptosis que probablemente se emplean en la destrucción de melanocitos (Chen y col., 2021).

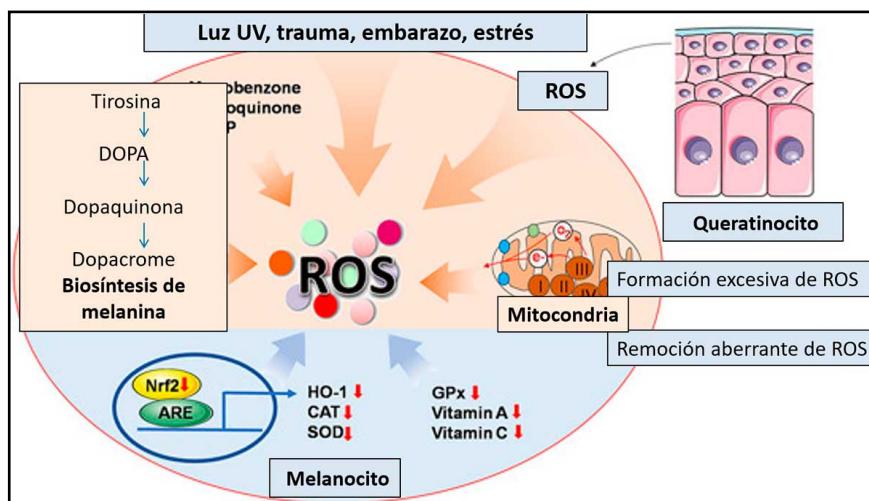


Fig. 6.64 Vitílico: fuente de ROS (especies reactivas de oxígeno)
(wileyonlinelibrary.com).

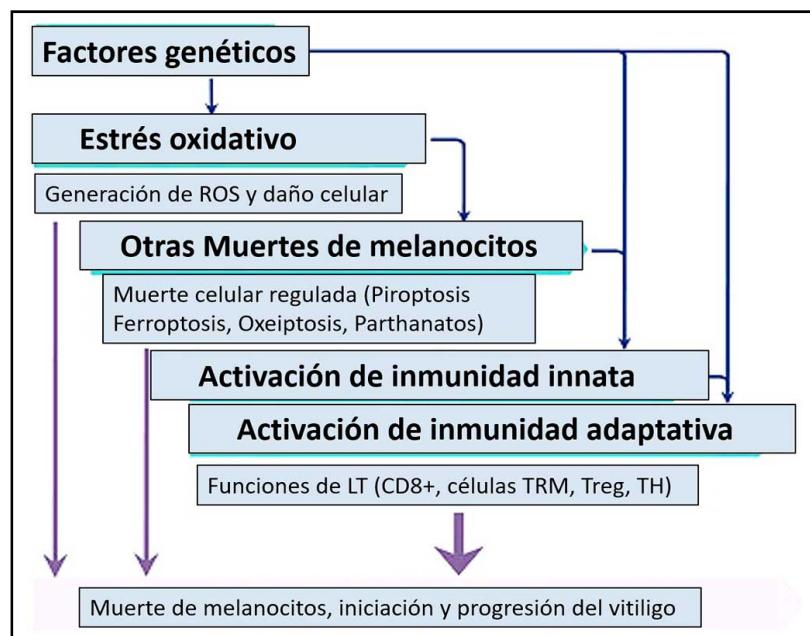


Fig. 6.65 Patogenia del vitiligo (wileyonlinelibrary.com).

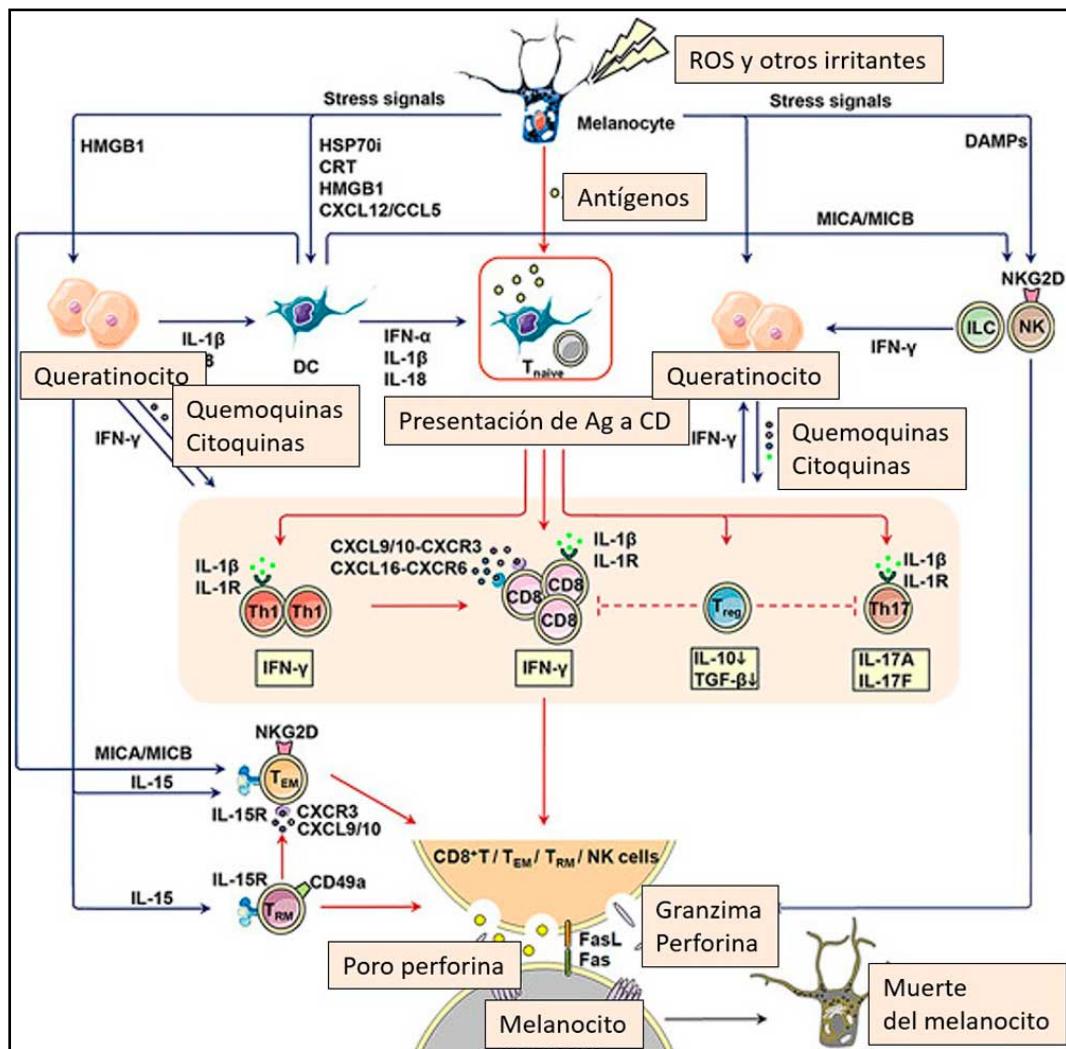


Fig. 6.66 Respuesta inmune activada de forma aberrante en el vitiligo. (wileyonlinelibrary.com).

La interacción entre las células inmunes innatas se dibuja en una flecha azul de cola larga y la interacción entre las células inmunes adaptativas en rojo.

CCL5, ligando 5 de quimioquina CC; CRT, calreticulina; CXCL12, ligando 12 de quimioquina con motivo C-X-C; CXCL16, ligando 16 de quimioquina con motivo C-X-C; CXCL9/10, ligando de quimioquina con motivo C-X-C 9/10; CXCR3, receptor 3 de quimioquinas con motivo C-X-C; CXCR6, receptor 6 de quimioquinas con motivo C-X-C; DAMP, molécula de patrones moleculares asociados a daños; DC, célula dendrítica; Fas/FasL, ligando Fas/Fas; HMGB1, casilla de grupo de alta movilidad 1; HSP70i, proteína de choque térmico inducible 70; IFN α , IFN γ ; IL-10, interleuquina 10; IL-15, interleuquina 15; IL-15R, receptor de interleuquina 15; IL17A, interleuquina 17A; IL17F, interleuquina 17F; IL-1R, receptor de interleuquina 1; IL-1 β , interleuquina 1 β ; IL-8, interleuquina 8; ILC, células linfoides innatas; MICA/MICB, proteína A y B relacionada con la cadena de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad; NK, células asesinas; NKG2D, grupo de asesinos naturales 2D; PRR, receptores de reconocimiento de patrones; ROS, especies reactivas de oxígeno; T_{EM}, células T de memoria efectora; TGF β , factor de crecimiento transformante β ; Th1, células T auxiliares; Th17, célula auxiliar T 17; TLR, receptores de tipo toll; LT sin tratamiento previo; Treg, células T reguladoras; T_{RM}, células T de memoria residente

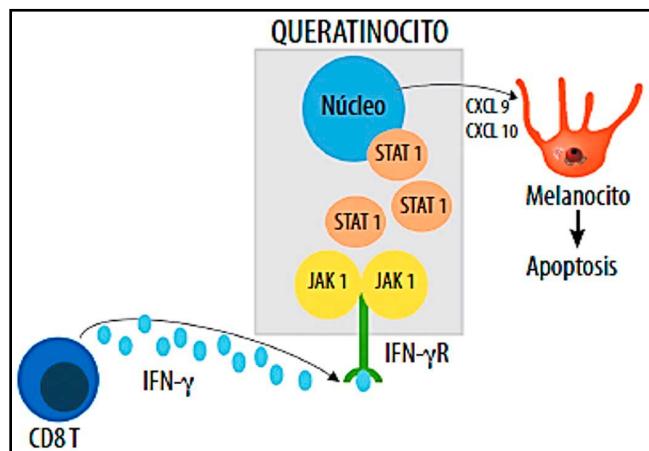


Fig. 6.67 Vía del IFN- λ : apoptosis de los melanocitos (Molé y Coringrato).

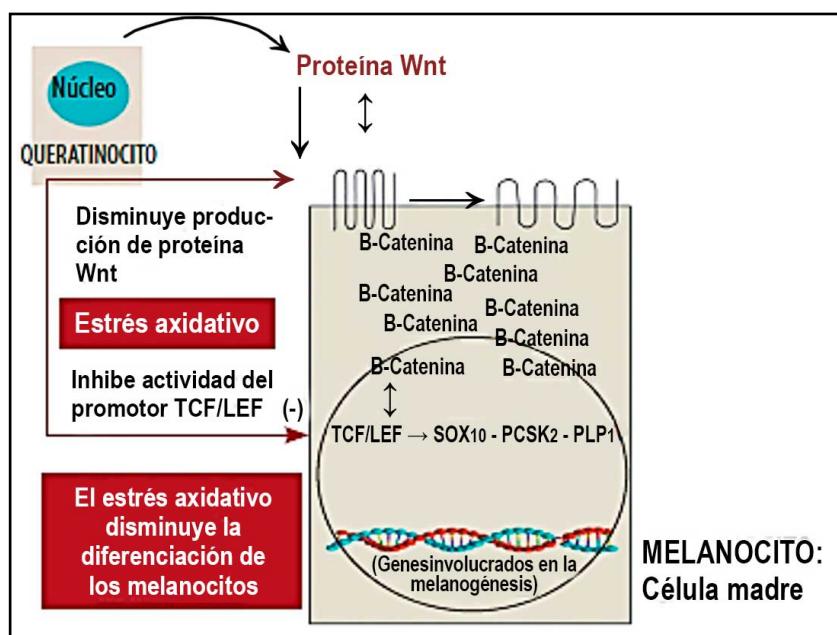


Fig. 6.68 Vía de la proteína Wnt (Molé y Coringrato).

- Clasificación (fig. 6.69)



Hay dos maneras de clasificar el vitílico: por la **forma** que adopta la lesión o por su **distribución** (Molé y Coringrato, 2019):

- **Según la forma:**

- Vitílico clásico o bicolor: mácula acrómica rodeada por piel con pigmentación normal.
- Vitílico tricrómico: color intermedio entre la mácula acrómica y la piel normal debido a los diferentes grados de despigmentación.
- Vitílico cuadricrómico: cuando a las lesiones del vitílico tricrómico se agregan sectores de hiperpigmentación.
- Vitílico inflamatorio: presencia de bordes eritematosos y sobreelevados en la mácula acrómica.
- Vitílico *punctata*: múltiples máculas despigmentadas de 1-2 mm.
- Vitílico folicular: despigmentación del pelo corporal asociado a máculas hipopigmentadas.
- Vitílico *minor*: máculas hipopigmentadas en pacientes con fototipo alto.

- **Según la distribución:**

- Vitílico no segmentario (VNS): incluye la localización.
- Vitílico segmentario (VS): representa un 5-16% de los casos. Es una mácula acrómica unilateral que puede presentarse con un patrón de distribución blaschkoide, dermatomérico o filoide. La región afectada con mayor frecuencia es la cefálica, con mayor compromiso en el trayecto del trigémino, poliosis (mechón de pelo despigmentado en el cuero cabelludo) y leucotriquia (parches de pelo despigmentado en cejas, pestañas, bigotes, barba).

El vitílico es un trastorno poligénico multifactorial cuya etiopatogenia es compleja. Se han propuesto diversas teorías que explican la interacción entre factores genéticos, emocionales e inmunitarios que influyen en la función y en la supervivencia de los melanocitos.

- Tipos de vitíligo y moléculas implicadas.

VNS: Autoinmune.

- **Vía del interferón γ (IFNγ):** unión del IFN γ a su receptor en el queratinocito, con la consecuente activación de JAK, STAT1 y la transcripción de la citocina CXCL10, la cual induce apoptosis de los melanocitos.
- **Vía de la proteína Wnt:** unión de la proteína Wnt a su receptor en la célula madre del melanocito, que produce acumulación de β-catenina en el citoplasma, que activa la transcripción de factores de crecimiento involucrados en la melanogénesis. Esta vía es alterada por el estrés oxidativo.
- **Homing microvascular cutáneo:** los LT CD8+ citotóxicos que expresan el antígeno linfocitario cutáneo (CLA) en su superficie migran a la piel, con la destrucción de los melanocitos.
- **Genética:** se han identificado varios loci, como RERE y PTPN22.
- **Factores ambientales:** exposición cutánea a determinados agentes, como el monobencil-éter de hidroquinona (MBEH).

VS: Neurotóxica

Mediadores neuroquímicos como las catecolaminas, causarían vasoconstricción e hipoxia de melanocitos sensibles. Estos mediadores también estarían implicados en el vitíligo asociado con el estrés emocional.

- **Mosaicismo somático.** Mutaciones durante la embriogénesis temprana generaría dos o más grupos celulares heterogéneos, con presentación clínica en mosaico (Molé y Coringrato, 2019).

b. Epidemiología

Incidencia: afecta a un 0.5-1% de la población mundial, con independencia de la edad o el sexo, aunque en un 50% se presenta en los primeros 20 años de vida y en el 14%, antes de los 10 años. Alrededor del 30% de los pacientes presentan antecedentes familiares de vitíligo. En el grupo de edad pediátrica, se ha visto la frecuente relación entre eventos emocionales (comenzar la escuela o tener padres separados) con el inicio y la extensión de la enfermedad. La prevalencia estimada del 0,5 al 2% de la población mundial (Molé y Coringrato, 2019).

c. Clínica (figs. 6.70-6.71)

Se inicia con máculas acrólicas o hipocrómicas de bordes definidos, con tendencia a la simetría, en zonas expuestas al sol.

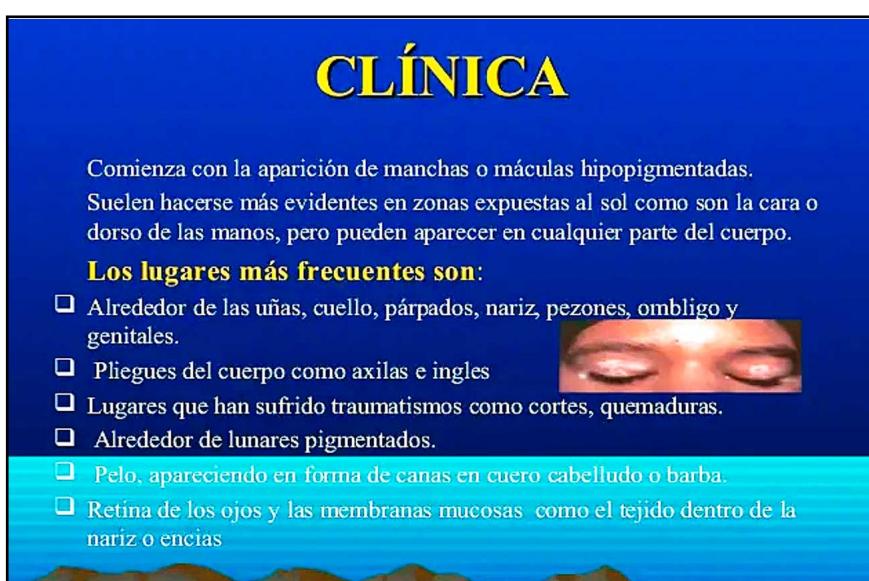


Fig. 6.70 Vitíligo: clínica (SlideShare).

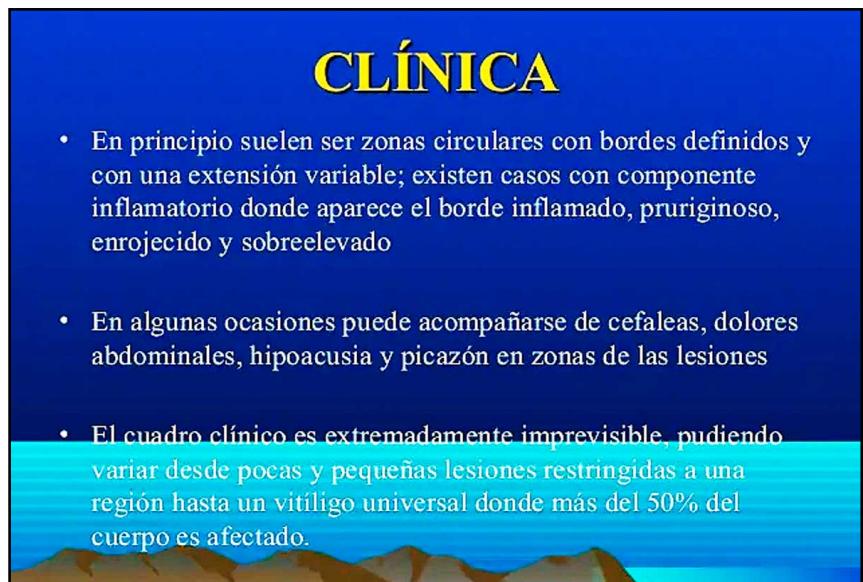


Fig. 6.71 Vitiligo: clínica (SlideShare).

- **Localización:** preferencia por las zonas acral y periorificial en la cara, en los sitios expuestos a traumatismos y, con menor frecuencia, en el dorso.

- **Evolución:** el curso del vitiligo es impredecible y progresivo. Las máculas despigmentadas permanecen estables durante años, en otras pueden aumentar de tamaño y progresar, y también existe la posibilidad de repigmentación espontánea, aunque esto último suele ocurrir solo de forma parcial y en zonas expuestas al sol. Cabe recordar que las lesiones en los labios, las palmas y el glande no se repigmentan, mientras que las lesiones en el rostro tienen mejores tasas de repigmentación, probablemente debido al gran número de unidades pilosebáceas que aportan melanocitos. La forma clínica inflamatoria, el fenómeno de Koebner (lesiones ante traumatismos mínimos) y la aparición de nuevas lesiones en los últimos 3 meses se consideran signos de actividad y definen la inestabilidad de la enfermedad.

d. Diagnóstico

Clínica, lámpara de Wood, histopatología, IHQ (figs. 6.72-6.74).



Fig. 6.72 Vitiligo: diagnóstico (SlideShare).

Estudios para solicitar
Hemograma
Glucemia en ayunas
Vitamina D y B ₁₂
TSH, T ₃ , T ₄ libre, Ac antitiroideos
Péptido desaminado de gliadina, Ac IgG-IgA antiendomisio y anti-transglutaminasa, IgA total
Control oftalmológico y auditivo

Fig. 6.73 Estudios a solicitar (Molé y Coringrato).

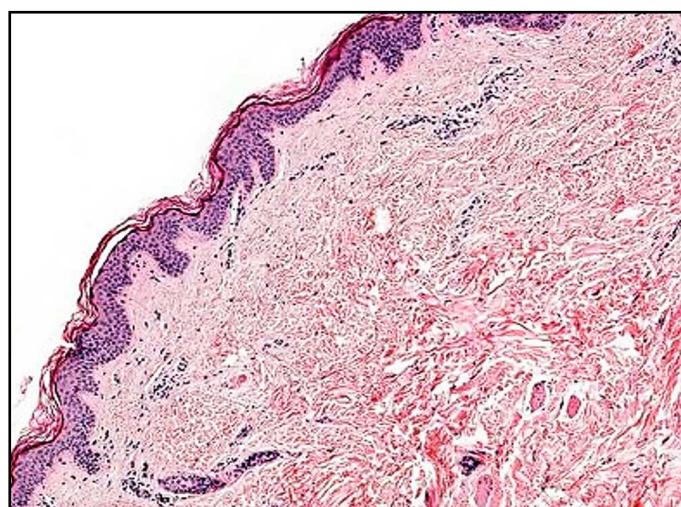


Fig. 6.74 Vitílico: histopatología: ausencia de melanocitos (SlideShare).

Los casos dudosos merecen una confirmación histopatológica: se observan infiltrados celulares escasos con pocos o ningún melanocito. Las técnicas de IHQ son útiles para detectar melanocitos (HMB45, melan A y proteína s100).

e. Tratamiento (figs. 6.75 a 6.78)

El tratamiento del vitílico debe ser multimodal con énfasis en dirigirse a diferentes miembros de la patogenia. Los inhibidores de JAK tópicos y orales son la clase nueva más prometedora de medicamentos disponibles actualmente para tratar el vitílico y actúan mejor junto con NB-UVB (Karagaiah y col., 2020).

TRATAMIENTO medico

Corticoides tópicos.

- Como 1^a opción
- En zonas poco extensas (menos del 10 % de la superficie corporal)
- **CLOBETASOL (Clovote).** Aplicar 2 v/día alternando con hidraderm leche corporal.
- Si a los 3 meses no hay mejoría, suspender el tto. Máximo 6 meses.
- Efectos secundarios: atrofia cutánea, estriás.

Fig. 6.75 Vitílico: tratamiento médico (SlideShare).

La terapia del vitíligo tiene como objetivo prevenir la propagación de la enfermedad y facilitar la repigmentación de las lesiones afectadas. El pilar del tratamiento del vitíligo inestable han sido los agentes tópicos: corticosteroides, inhibidores de la calcineurina y la fototerapia. Sin embargo, se está demostrando cada vez más que los tratamientos sistémicos tienen un impacto significativo en el curso de la enfermedad como monoterapia o terapia adyuvante: se han utilizado corticosteroides orales con mini-pulso, metotrexato, minociclina, ciclosporina, inhibidores de la quinasa de Janus y ciertos suplementos (Migayron y col., 2020; Searle y col., 2021).



Fig. 6.76 Vitiligo: tratamiento UV (SlideShare).

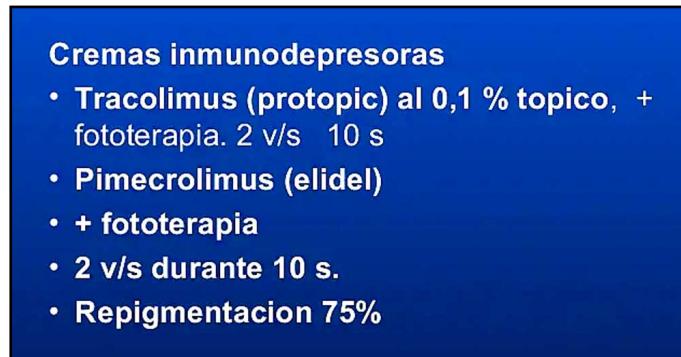


Fig. 6.77 Vitiligo: tratamiento con cremas (SlideShare).



Fig. 6.78 Vitiligo: tratamiento quirúrgico (SlideShare).

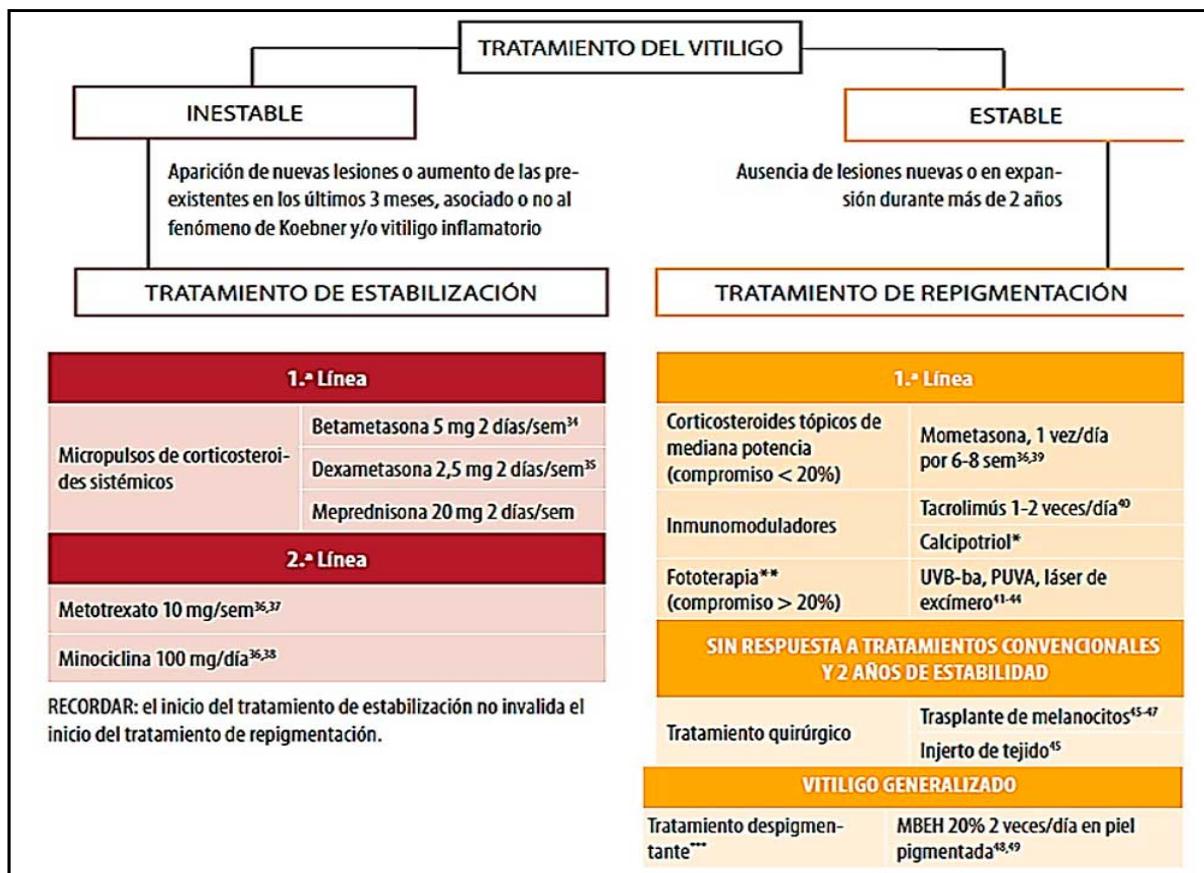


Fig. 6.79 Vitiligo: tratamiento (Molé M, Coringrato M).

Se realizó una revisión sistemática y un metanálisis. La buena respuesta se definió como repigmentación > 50%. Se agruparon los datos de pacientes individuales de 45 casos. Se logró una buena respuesta en el 57,8%, una respuesta parcial en el 22,2% y una respuesta nula o mínima en el 20% de los casos. Cuando se subgrupó según el sitio, el vitíligo facial tuvo la tasa de buena respuesta más alta (70%), en comparación con las extremidades (27,3%) y las áreas del torso/no expuestas al sol (13,6%). La fototerapia concurrente se asoció significativamente con tasas más altas de buena respuesta general y buena respuesta facial. Existe evidencia prometedora de baja calidad con respecto a la efectividad de los inhibidores de JAK en el vitíligo. La fototerapia simultánea con UVB parece mejorar la eficacia de los inhibidores de JAK para el vitíligo (Phan y col., 2020).

6.7. Hepatitis autoinmune (HAI)

La HAI presenta un desorden necro-inflamatorio crónico autoinmune de causa desconocida, con altos niveles IgG (fig. 6.80).

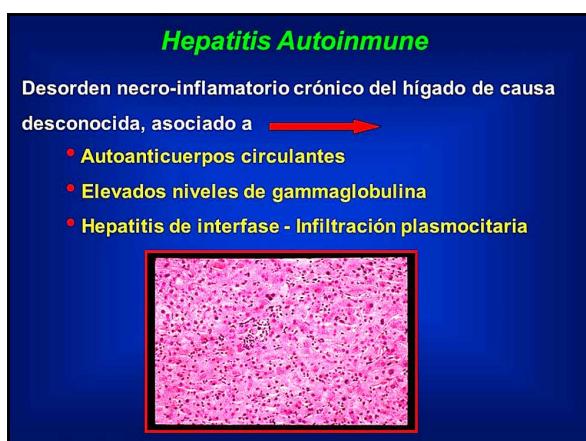


Fig. 6.80 Hepatitis autoinmune (HAI) (SlidePlayer).

- a. Etiología: autoinmune: drogas, agentes infecciosos, fármacos, susceptibilidad genética: HLA DR3-HLA-DR4 (fig. 6.81).

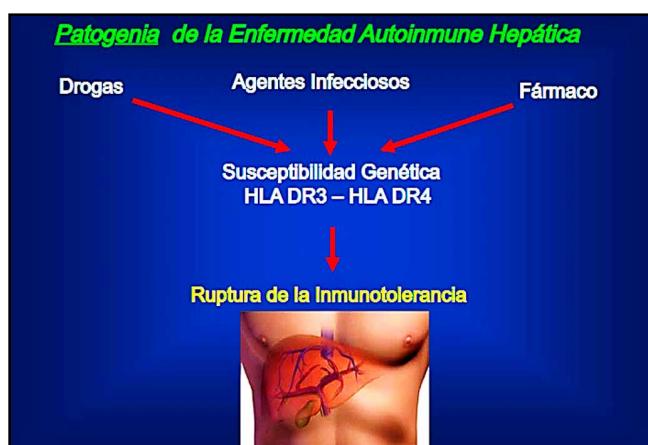


Fig. 6.81 Hepatitis autoimmune: etiopatogenia (SlidePlayer).

La HAI es una enfermedad inflamatoria progresiva que daña a los hepatocitos. Aunque su causa no es clara, la evidencia sugiere una estrecha asociación con *factores genéticos y ambientales*. Se ha encontrado que el grupo serológico DQ2 es un factor de riesgo de HAI. La historia natural muestra lesión hepática, inflamación persistente y proliferación celular, que llevan a cirrosis, insuficiencia hepática o muerte (Cáceres-Delgado y col., 2019).

En la HAI, la presencia de autoanticuerpos anti-antígeno hepático soluble (SLA) se asocia con una supervivencia general reducida. LT CD4 específicos de SLA autorreactivos sólo se detectaron en pacientes con autoanticuerpos anti-SLA y tenían un fenotipo de memoria PD-1⁺ CXCR5⁻ CCR6⁻ CD27⁺. ScRNA-seq reveló su perfil proinflamatorio/B-helper. Los clonotipos de TCR autorreactivos se encontraron en la memoria PD-1⁺ CXCR5⁻ LT CD4, que aumentaron significativamente en la sangre de pacientes con HAI y apoyaron la diferenciación de LB a través de IL-21. Se identificaron fenotipos de LT específicos relacionados con la actividad de la enfermedad y el nivel de IgG durante la HAI. Una característica principal de la HAI es la acumulación de autoanticuerpos producidos por los LB tras su interacción con los LT CD4 autorreactivos (Renand y col., 2020).

b. Epidemiología

Incidencia: oscila entre 11.6-35.9 por 100.000 habitantes, con predominio del sexo femenino (4:1). Hay mayor prevalencia en individuos que muestran alelos HLA de clase II, haplotipos HLA DR3 y DR4, en mujeres y en aquellos portadores del alelo nulo del C4. Es más severa en las pacientes más jóvenes. Se ha reportado prevalencia de 11.6 a 35.9 casos/100.000 habitantes.

c. Clínica (figs. 6.82-6.83)

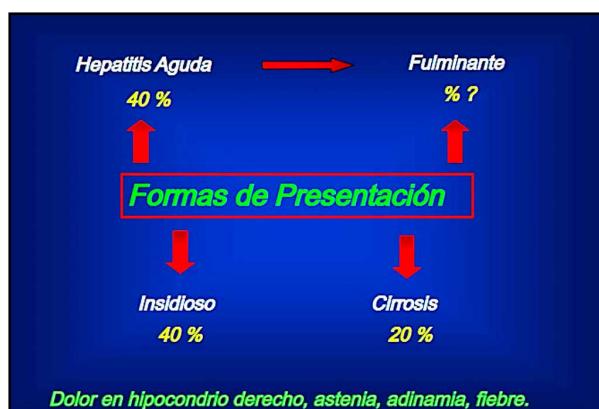


Fig. 6.82 HAI (SlidePlayer).

Clasificación de la Hepatitis Autoinmune			
Tipo I	Tipo II	Tipo III	
<i>Autoanticuerpos Diagnósticos</i>	<i>ASMA FAN</i>	<i>Anti-LKM1</i>	<i>SLA / LP</i>
<ul style="list-style-type: none"> • No representan diferencias fisiopatogénicas • Igual respuesta al tratamiento inmunosupresor 			

Fig. 6.83 HAI: clasificación (SlidePlayer).

d. Diagnóstico

Anticuerpos: pANCA, anti-asialoglicoproteína, anti-SLA/LP, anti-LC1 (fig. 6.84).

Vías de lesiones autoinmunes en sinusoides hepáticos y tracto portal (fig. 6.85).

Mecanismos de injuria (LT-CD4) (fig. 6.86).

Inmunocomplejos (fig. 6.87).

Diagnóstico de exclusión: hepatopatía genética, viral y tóxica (fig. 6.88).

Histopatológico: infiltrado linfoplasmocitario, necrosis de la placa limitante (fig. 6.89).

Autoanticuerpos "no convencionales" en HAI	
pANCA	Captesina G, lectoferrina, catalasa
Anti Asialoglicoproteína	Receptor de membrana
Anti SLA / LP	citoqueratina 8 y 18
Anti LC1	Formiminotransferasa y ciclodeaminasa
 <ul style="list-style-type: none"> • No disponibles habitualmente • Asignan "probabilidad" de HAI 	

Fig. 6.84 HAI: anticuerpos (SlidePlayer).

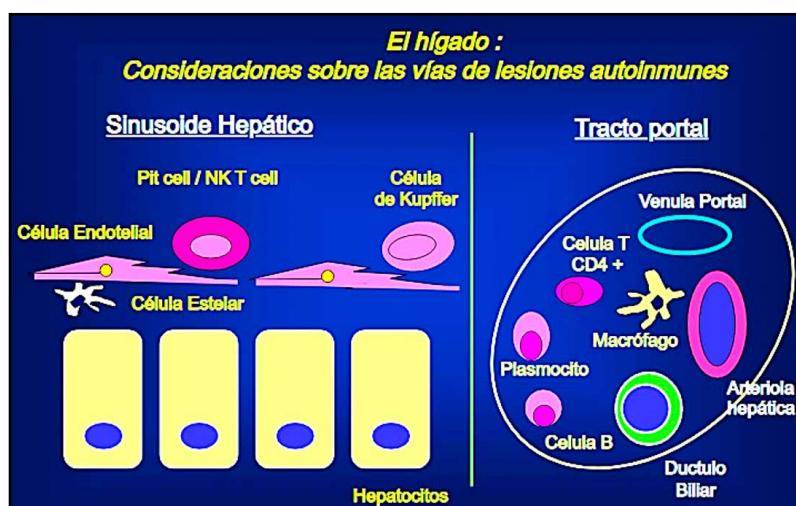


Fig. 6.85 HAI: vías de lesiones autoinmunes (SlidePlayer).

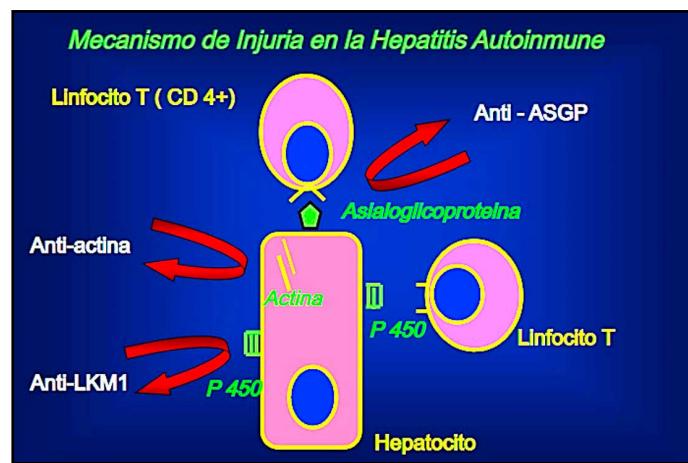


Fig. 6.86 HAI: mecanismos de injuria (SlidePlayer).

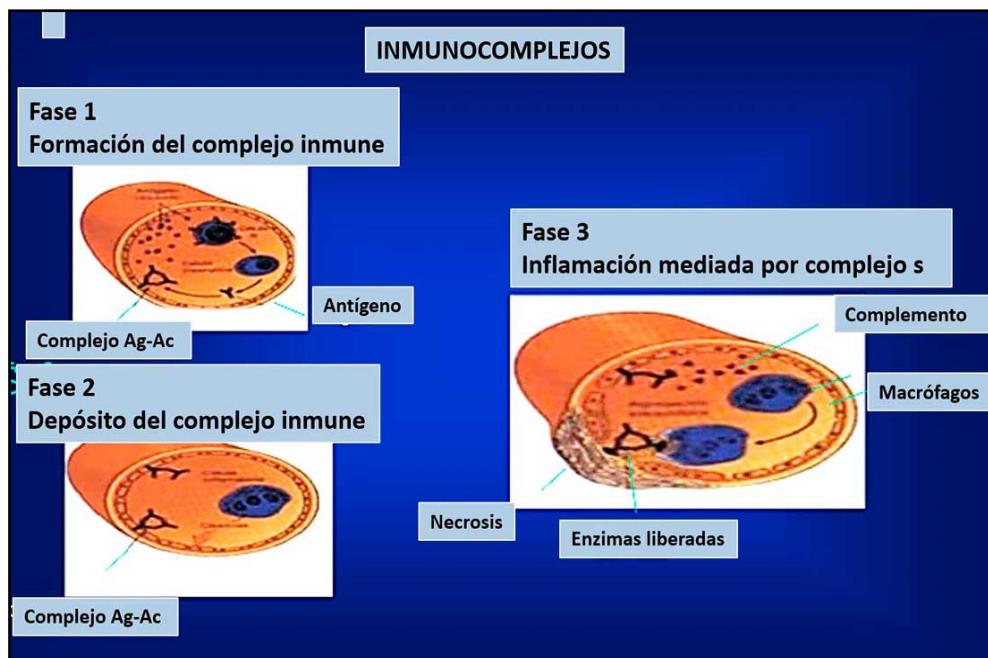


Fig. 6.87 HAI: inmunocomplejos (SlidePlayer).

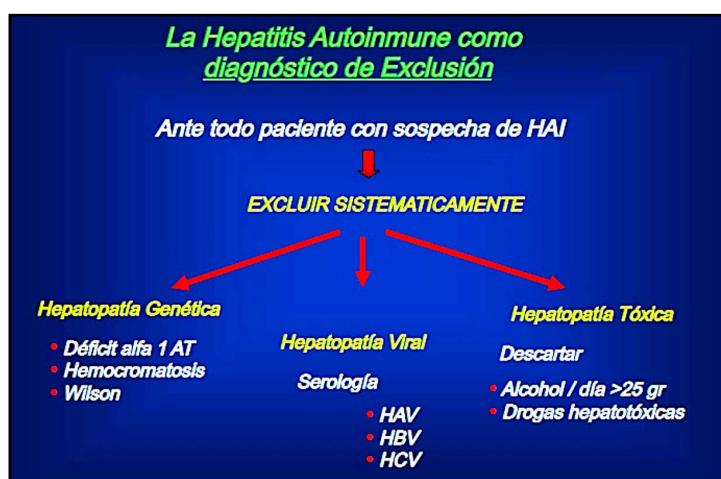


Fig. 6.88 HAI: diagnóstico de exclusión (SlidePlayer).

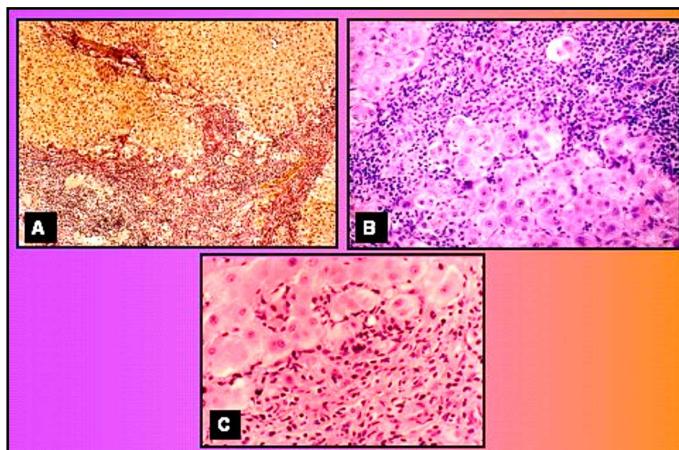


Fig. 6.89 Infiltrado linfoplasmocitario, necrosis de la placa limitante.

e. Tratamiento (figs. 6.90-6.91)



Fig. 6.90 HAI: tratamiento (SlidePlayer).

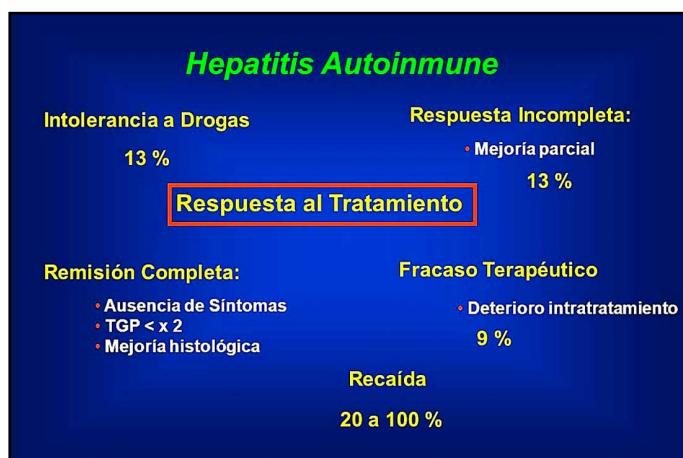


Fig. 6.91 HAI: respuesta al tratamiento (SlidePlayer).

La HAI es una enfermedad hepática inflamatoria crónica, caracterizada por la elevación de las amiotransferasas, la presencia de anticuerpos antinucleares o contra el músculo liso, inmunoglobulina G (IgG) elevada y hepatitis de interfaz/inflamación plasmática-linfocítica. En cuanto al tratamiento, se recomiendan **corticosteroides** y **azatioprina**, y en los pacientes que presentan una respuesta incompleta o intolerancia estos fármacos, se considera una terapia de segunda línea con **micofenolato de mofetilo**. Puede ser necesario un tratamiento de mantenimiento de por vida, ya que el cese de los agentes inmunosupresores con frecuencia conduce a la recaída de la enfermedad (Tanaka, 2020).

La HAI se diagnostica en base a la bioquímica sérica y a la histología hepática: aminotransferasas e IgG séricas elevadas, la presencia de anticuerpo antinuclear o anticuerpo antimúsculo liso en suero y hepatitis linfoplasmocítica de interfaz. Los **corticosteroides** y la **azatioprina** son tratamientos de primera línea recomendados para la HAI. Una respuesta incompleta o intolerancia a estos fármacos se considera una indicación de tratamiento de segunda línea, con **micofenolato de mofetilo**. Se requiere un tratamiento de mantenimiento de por vida para la mayoría de los pacientes, pero los pocos que logran una remisión bioquímica prolongada y estricta con niveles más bajos de alanina aminotransferasa e IgG dentro del rango normal pueden interrumpir la medicación (Komori, 2021).

6.8. Colangitis esclerosante primaria (CEP)

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad hepática colestática inflamatoria crónica de etiología desconocida. Se caracteriza por la existencia de fenómenos inflamatorios y fibróticos del sistema biliar, tanto intrahepático como extrahepático, que dan como resultado la formación de estenosis irregulares del sistema ductal, progresando hacia la obliteración biliar y el desarrollo de cirrosis biliar, hipertensión portal e insuficiencia hepática. El término de CEP se debe reservar para aquellos pacientes con hallazgos clínicos, histológicos y colangiográficos indicativos de colangitis esclerosante que no acompañen a ninguna otra enfermedad (fig. 6.92).

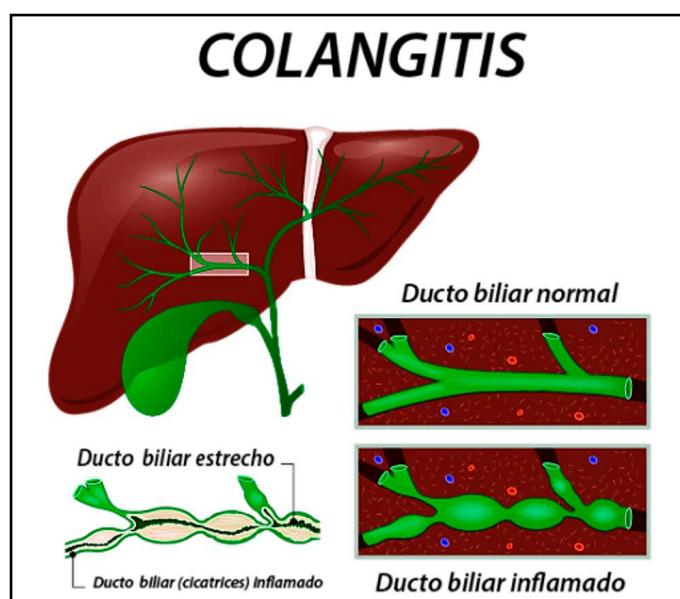


Fig. 6.92 Colangitis esclerosante (ShuterStock).

a. Etiología (fig. 6.93)

Es autoinmune. Presenta de alteraciones de la inmunidad humoral con niveles elevados de **IgG** e **IgM**, así como la presencia de *autoanticuerpos antinucleares, antimúsculo liso, y especialmente los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos*. También se ha descrito un infiltrado inflamatorio por LT con aumento de la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y cambios en los colangiocitos que expresan citoquinas proinflamatorias profibrogénicas y moléculas de adherencia, así como la expresión aberrante de antígenos de HLA de clase II.

La etiología de la CEP es desconocida. Los factores que se han postulado como causas potenciales de esta enfermedad son múltiples: bacteriemia portal crónica, ácidos biliares tóxicos, toxinas producidas por la flora bacteriana, infecciones virales crónicas, lesión vascular isquémica y alteraciones de la inmunorregulación de base genética.

- **Factores genéticos:** se ha descrito la existencia de ciertos haplotipos del HLA ligados a una mayor prevalencia de CEP, entre los que destacan HLA-B8, HLA-DR3 y HLA-DRw52.

- **Factores inmunológicos:** hay alteraciones de la inmunorregulación, tanto humoral como celular, desempeñan un papel clave en el desarrollo de la CEP, hasta el punto que en la actualidad se considera a esta entidad como una **enfermedad autoinmune**. Entre las alteraciones de la inmunidad humoral destacan el *aumento de IgG e IgM*, presencia de *inmunocomplejos circulantes*, consumo de *complemento* y existencia de múltiples **autoanticuerpos**. Entre estos autoanticuerpos destacan los dirigidos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCA) de patrón perinuclear (pANCA). Además, la presencia de abundantes LT (la mayoría CD4+) en el infiltrado inflamatorio portal, una disminución del número total de LT circulantes pero con incremento absoluto de los LT de fenotipo gd, una relación CD4/CD8 incrementada y una expresión aberrante de las moléculas del HLA de clase II en el ducto biliar, sugieren que estas células expresan algún autoantígeno, aunque éste no se ha identificado (Crespo y Pons Romero, 1999).

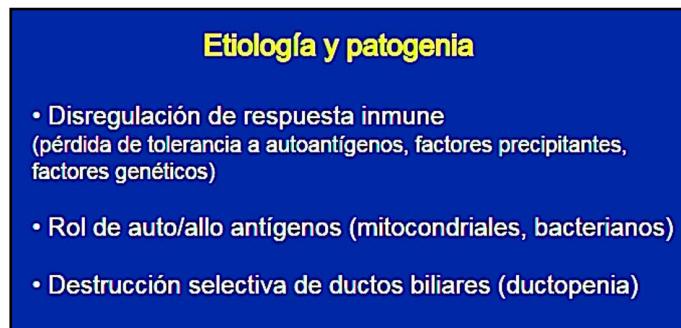


Fig. 6.93 Etiopatogenia de la colangitis esclerosante (SlidePlayer).

b. Epidemiología

En uno de los más recientes estudios poblacionales se ha establecido una incidencia de 6/100.000/año. Su prevalencia es de 5/100.000, 90% en sexo femenino, entre 40-60 años (**fig. 6.94**).

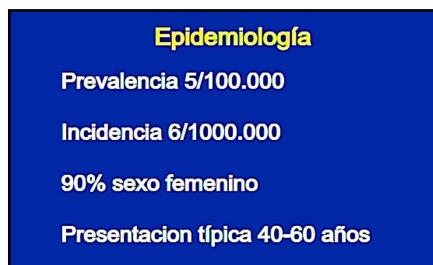


Fig. 6.94 Epidemiología de la colangitis esclerosante (SlidePlayer).

c. Clínica

Ictericia intermitente, fatiga, pérdida de peso, prurito, dolor CSD, remisión y exacerbación (**fig. 6.95**).

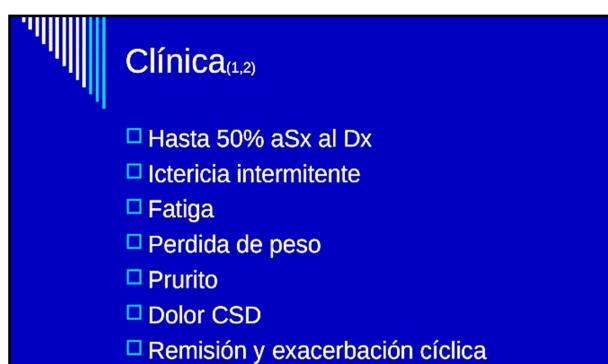


Fig. 6.95 Colangitis esclerosante: clínica (PPT).

La asociación entre la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y la colangitis esclerosante primaria (CEP) debe considerarse una entidad clínica distinta. Esta asociación involucra anomalías genéticas, factores epidemiológicos e inflamación subclínica, predominio de colon derecho (endoscópico e histológico), ileítes y preservación rectal. Además, existe un mayor riesgo de cáncer colorrectal y colangiocarcinoma (Núñez y col., 2019).

Los síntomas más frecuentes son: *astenia, prurito, discreto dolor* de carácter intermitente en hipocondrio derecho, *ictericia y crisis de colangitis aguda recurrente*. En ocasiones, las manifestaciones clínicas son precipitadas por la existencia de cálculos en la vía biliar, que deben considerarse como una parte conatural de la propia CEP. Una de las características más notables de la CEP es la extrema variabilidad de sus manifestaciones clínicas, pudiendo remitir la sintomatología durante períodos de tiempo imposibles de predeterminar (incluso de años). En la fase final de la enfermedad se produce una *cirrosis biliar* que puede dar lugar a todo tipo de complicaciones como hipertensión portal y sangrado por varices esofágicas, descompensación hidrópica y encefalopatía hepática. La tasa media de supervivencia hasta la muerte del paciente o la realización de un trasplante hepático es de unos 12 años (Crespo y Pons Romero, 1999).

d. Diagnóstico (fig. 6.96 a 6.100)

El diagnóstico de la CEP se basa en: manifestaciones clínicas, estudios de laboratorio, colangiográficos e histopatológicos.



Fig. 6.96 Colangitis esclerosante: diagnóstico (PPT).



Fig. 6.97 Colangitis esclerosante: diagnóstico (PPT).

- Laboratorio: marcado incremento de la fosfatasa alcalina, aumento de la γ glutamiltranspeptidasa e incrementos menores de la GOT y GPT. Otros hallazgos son: eosinofilia, aumento de IgG, valores séricos elevados de cobre y ceruloplasmina con significativo aumento de la excreción urinaria de cobre e hipercolesterolemia. Autoanticuerpos: ANCA, anti-músculo liso y anti-nucleares.

- Imágenes colangiográficas: irregularidad difusa de la vía biliar intra y extrahepática consistente en estenosis multifocales de corta longitud (0,2-2 cm), anulares, que delimitan zonas de conductos biliares normales o dilatados, dando lugar a un aspecto arrosetado del sistema biliar, estenosis cortas distribuidas en el sistema

biliar y evaginaciones de aspecto diverticular. El desarrollo de nuevas tecnologías como la colangiografía por resonancia magnética (RM) ha supuesto un notable avance (Crespo y Pons Romero, 1999).

Es importante establecer el diagnóstico diferencial con colangitis asociada a IgG4, colangitis biliar primaria y colangitis secundarias, porque el manejo terapéutico es diferente. La colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPMR) es la mejor prueba para evaluar el tracto biliar intrahepático y extrahepático, y la RM también proporciona información sobre el hígado y otros órganos abdominales. Un protocolo de CPMR adecuado y el conocimiento de los diferentes hallazgos característicos de cada entidad son fundamentales para llegar al diagnóstico correcto (Cebada Chaparro y col., 2020).

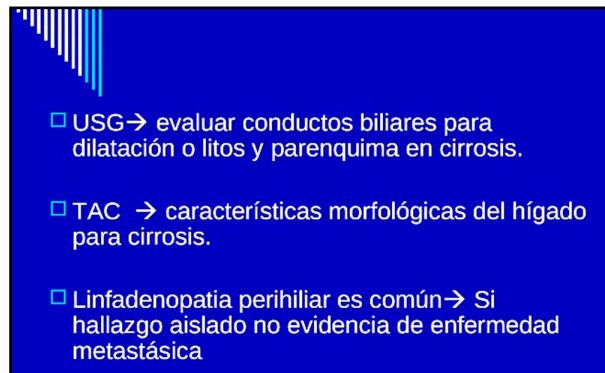


Fig. 6.98 Colangitis esclerosante: diagnóstico (PPT).

Patología

□ Los conductos afectados están rodeados de capas de tejido fibroso e inflamatorio que semejan "piel de cebolla".	Estadio	Descripción
	Portal (1)	Edema portal , inflamación, proliferación ductal;
	Periportal (2)	Fibrosis Periportal, Inflamación con o sin prolif. ductal; necrosis puede estar presente
	Septal (3)	Fibrosis Septal
	Cirrhotic (4)	Cirrosis Biliar

Fig. 6.99 Colangitis esclerosante: Patología (PPT).

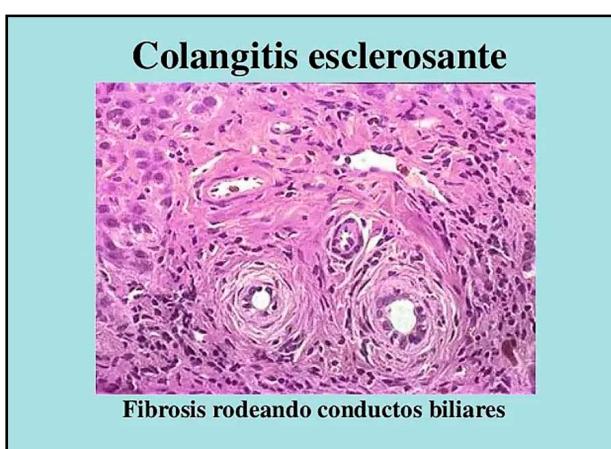


Fig. 6.100 Colangitis esclerosante: Histopatología (SlideShare).

- Anatomía Patológica

- **Macroscopía:** se observan, de forma alternativa, zonas de pared muy gruesa que determinan estenosis y zonas de pared adelgazada, dilatadas.

- **Histopatología:** el parénquima hepático presenta grados variables de un infiltrado inflamatorio periductal de predominio linfocitario, necrosis en sacabocados portal, proliferación de conductillos biliares, flebosclerosis portal, transformación de los conductos biliares en cordones fibrosos con obliteración parcial o total de la luz y, finalmente, cirrosis biliar. Se observan ocasionales granulomas. El hallazgo de más valor diagnóstico lo constituye la presencia de una fibrosis concéntrica periductal de los conductos interlobulillares y septales o fibrosis concéntrica en piel de cebolla, presente el 50% de los casos.

- **Estadío I:** lesión inicial que se limita al espacio porta y se caracteriza por la presencia de un infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario, degeneración de las células epiteliales del ducto biliar y fibrosis concéntrica en piel de cebolla.

- **Estadío II:** el dato más prominente es la ductopenia, asociado a una extensión periportal del infiltrado inflamatorio y una fibrosis periductal menos llamativa.

- **Estadío III:** la ductopenia es muy severa, la colestasis prominente y aparece una fibrosis portal marcada.

- **Estadío IV:** con signos de cirrosis biliar pero sin datos que nos permitan adivinar el origen de la enfermedad.

La piedra angular del diagnóstico descansa en la *morfología de la vía biliar*; no es infrecuente que la lesión de la CEP sea parcheada; la lesión más característica de la CEP se observa en el 50% de los casos y, casi de forma exclusiva, en los estadíos iniciales de la enfermedad y con mucha frecuencia, los hallazgos histopatológicos son muy pobres en comparación con las lesiones colangiográficas.

- **Topografía:** en más del 80% de los pacientes se observa una anormalidad difusa tanto de los conductos biliares intra como extrahepáticos. Sin embargo, en aproximadamente el 15% de los casos, las alteraciones histológicas y colangiográficas se hallan limitadas a los conductos biliares intrahepáticos. La afectación exclusiva de los conductos biliares extrahepáticos es rara (Crespo y Pons Romero, 1999).

e. Tratamiento (figs. 6.101 a 6.103)

La CEP se manifiesta a la edad de aproximadamente 40 años, principalmente en hombres con características clínicas y de laboratorio de colestasis, pero también puede ser asintomática. El procedimiento diagnóstico clave es la colangiografía retrógrada endoscópica, aunque la colangiografía por RM es el primer procedimiento diagnóstico que debe utilizarse, ya que es igualmente informativo y no invasivo. La biopsia de hígado no es esencial para el diagnóstico. No existe un tratamiento específico aunque el ácido ursodesoxicólico mejora las alteraciones bioquímicas de la colestasis. El trasplante de hígado es el último recurso terapéutico con buenos resultados en cuanto a supervivencia, aunque la enfermedad puede volver a aparecer en el hígado transplantado (Parés, 2011).

Tratamiento endoscópico

Colangiografía percutánea

- Segunda línea
- Colocación de drenaje percutáneo
- Contricciones intra hepáticas que no pueden ser accesadas por CPRE, o dilatación fallida.
- Complicaciones: Daño arteria hepática, hemobilia, colangitis.

Fig. 6.101 Colangitis esclerosante: tratamiento endoscópico (SlideShare).

Ácido ursodesoxicólico

Posee 3 mecanismos de acción

- Protección a colangiocitos de citotoxicidad inducida por ácidos biliares
- Estimulación de secreción de ácidos biliares
- Protección de hepatocitos contra apoptosis inducida por ácidos biliares

Dosis recomendada 13-15 mg/kg al día aumentando la solubilidad de ácidos biliares en 40 a 50%

Los pacientes presentan mejoría de parámetros bioquímicos sin presentar impacto en sobrevida ni necesidad de trasplante

Efecto adverso más común es diarrea presente en el 2% al 9%

Fig. 6.102 Colangitis esclerosante: ácido ursodesoxicólico (SlideShare).

Tratamiento

Transplante hepático

- Tratamiento de elección en enfermedad hepática avanzada
- MELD>15
- Supervivencia a 5 años hasta del 85%

Fig. 6.103 Colangitis esclerosante: transplante hepático (SlideShare).

Tratamientos de la colestasis crónica y sus complicaciones

- **Prurito:** es una de las manifestaciones más incapacitantes de la CEP. En primer lugar, cuidado de la piel con emolientes tópicos, uso de ropa de algodón cómoda, baños de agua caliente y **antihistamínicos** con escasos efectos centrales. Estas medidas son eficaces en un número muy limitado de pacientes, siendo precisa la utilización de resinas de intercambio iónico: **colestiramina, clorhidrato de colesterol**. En aquellos con prurito refractario a las medidas anteriores, se debe descartar la existencia de una estenosis dominante susceptible de ser solucionada mediante abordaje endoscópico o Rx; descartada la estenosis, se pueden emplear el **fenobarbital** a dosis de 60 mg/día por la noche y la **rifampicina** a dosis de 10 mg/kg/día. Otros fármacos que se han utilizado ante un prurito refractario: **naloxona, metiltestosterona, ondasetrón y luz UV**.

- **Complicaciones sépticas de origen biliar:** cuando éstas aparecen, se debe realizar un adecuado tratamiento antibiótico; dos opciones válidas son el **ciprofloxacino** o la **cefotaxima** por vía parenteral durante 7-10 días. Si los pacientes presentan colangitis de repetición, es útil la administración de antibioterapia profiláctica de un modo indefinido. Si, a pesar de las medidas anteriores, los episodios de colangitis no se controlan o recidivan en un corto plazo de tiempo, es preciso el tratamiento endoscópico, y si éste fracasa, el THO.

- **Manejo de los cálculos biliares:** los pacientes en los que se demuestre la existencia de coledocolitis, se debe proceder a su extracción endoscópica.

- **Tratamiento de las estenosis dominantes del conducto biliar común:** su manejo es controvertido, aunque probablemente, el abordaje endoscópico o Rx mediante la realización de **esfinterotomía, colocación de prótesis o drenajes**, constituyen la primera alternativa terapéutica.

- **Colangiocarcinoma:** resección quirúrgica; sin embargo, en la mayoría de los pacientes sólo será posible el tratamiento paliativo mediante la colocación de prótesis y la realización de drenajes biliares.

- **Tratamiento médico específico de la CEP:** no existe un tratamiento específico de esta enfermedad. Ningún fármaco ha demostrado de forma definitiva una modificación clara de la historia natural de la enfermedad. Se usan: **ácido ursodesoxicólico**. La dosis habitual de AUDC es de 8-10 mg/kg/día dividida en 3 tomas, habitualmente después del desayuno, comida y cena. La dosificación se mantiene inalterable a lo largo del tratamiento. No se conoce con exactitud cuánto tiempo debe prolongarse su administración, pero es recomendable que, una vez iniciada ésta, se mantenga durante toda la vida del enfermo o hasta la realización de un trasplante hepático.

- **Alternativas al tratamiento con ácidos biliares:** se han utilizado múltiples fármacos, no habiendo demostrado en ningún caso la alteración de la historia natural de la enfermedad. Se han utilizado: **metotrexato** (MTX), **colchicina**, **tamoxifeno**. Los corticoides están contraindicados en la CEP.

- **Trasplante hepático:** es la única opción curativa en los pacientes con una CEP. Como norma, está indicado en fases más precoces de la cirrosis que en hepatopatías predominantemente no colestáticas (Crespo y Pons Romero, 1999).

6.9. Cirrosis biliar primaria (CBP)

Hepatopatía colestásica crónica autoinmune producida por la inflamación y destrucción progresiva de los ductos interlobulillares (fig. 6.104).

Cirrosis Biliar Primaria

- Enfermedad colestásica del adulto, es una hepatopatía crónica, autoinmune, producida por la inflamación y destrucción lentamente progresiva de los ductos biliares interlobulillares que afecta a mujeres con una mediana de 50 años.
- 90% mujeres (M/V: 9/1).
- Mayor frecuencia de CBP en EUA y el Norte de Europa; prevalencia global < 1:2000.
- Edad entre los 30 y 60 años.

Fig. 6.104 Cirrosis biliar primaria (SlidePlayer).

a. Etiología

Factores genéticos, ambientales e inmunológicos (figs. 6.105-6.106).

FACTORES DE RIESGO

- **Factores Genéticos:**
 - ✓ Entre los familiares en 1er grado de los pacientes con CBP la frecuencia de la enfermedad es de 4 a 6 %.
 - ✓ La CBP tiene una tasa de concordancia de 62,5% en gemelos monocigotos de cualquier enfermedad autoinmunitaria.
 - ✓ La prevalencia de los AMA en familiares en 1er grado de pacientes con CBP es de 13,1%.

Fig. 6.105 CBP: factores genéticos (SlidePlayer).

FACTORES DE RIESGO

- **Factores Ambientales:**
 - ✓ Como agentes infecciosos (virus, bacterias) y sustancias químicas.
- **Factores Inmunitarios:**
 - ✓ Los Linfocitos T que infiltran las tríadas portales del autoepitopo de PDC - E2, sin embargo, no está claro por qué el ataque inmune tiene tal especificidad para el epitelio biliar cuando el objetivo mitocondrial proteínas están presentes en todas las células nucleadas.

Fig. 6.106 CBP: factores ambientales e inmunitarios (SlidePlayer).

b. Epidemiología

Prevalencia de la CBP: 20 a 40 casos/100.000, afecta más a las mujeres con una relación de 10:1 con respecto a los hombres. Aparece entre la quinta y sexta década de la vida. Incidencia: 0.9 a 5.8/100.000/año.

c. Clínica

Presenta: prurito, astenia, ictericia, manifestaciones cutáneas, hipercolesterolemia (**fig. 6.107**).



Fig. 6.107 CBP: cuadro clínico (SlidePlayer).

- **CBP silente:** el aumento de los valores de fosfatasa alcalina, la positividad de los Anticuerpos anti-mitocondriales (AMA) y la existencia de una colangitis crónica destructiva no supurativa son las características esenciales para establecer el diagnóstico. El 83% de los pacientes desarrolló anomalías bioquímicas y el 76%, síntomas atribuibles a la enfermedad hepática. El promedio entre el momento de la primera detección de AMA y el hallazgo de anomalías bioquímicas fue de 5,6 años. La progresión histológica fue muy lenta.

- **CBP asintomática:** un estudio que incluyó a 37 pacientes asintomáticos demostró que el 89% de los casos desarrolló síntomas de enfermedad hepática tras un promedio de 7,6 años. Con la información disponible se debe considerar que la supervivencia de la CBP asintomática es más corta que la de la población general. Es posible que un subgrupo de pacientes nunca desarrolle síntomas, que son los que presentan una supervivencia similar a la de la población general. Sin embargo, el curso de la enfermedad no puede predecirse en un paciente concreto con enfermedad asintomática, ya que algunos casos pueden presentar súbitamente una progresión de la enfermedad con colestasis intensa e insuficiencia hepática, mientras que otros permanecen asintomáticos durante períodos muy prolongados.

- **CBP sintomática:** los pacientes tienen una progresión más rápida hacia una fase avanzada y un peor pronóstico que los pacientes asintomáticos. No obstante, los pacientes sintomáticos pueden progresar muy lentamente, y las manifestaciones clínicas y bioquímicas de colestasis permanecer inmodificadas durante años. En la última etapa de la enfermedad hay, generalmente, un aumento súbito de la bilirrubina y la aparición de síntomas que reflejan la existencia de hipertensión portal, como la ascitis y la encefalopatía hepática. También puede detectarse hipoalbuminemia y descenso de la tasa de protrombina, así como una disminución de los valores circulantes de lípidos totales y colesterol. Es frecuente que los xantomas desaparezcan o disminuyan y lo mismo pasa con el prurito. El estadio histológico tiende a progresar lentamente, aunque algunos pacientes pueden fallecer por una insuficiencia hepática, o trasplantarse aun sin presentar un estadio IV de cirrosis (Parés, 2008).

d. Diagnóstico: clínica, laboratorio (AMA: > 1:40), histopatología (figs. 6.108-6.109)

Cirrosis Biliar Primaria

Diagnóstico de CBP respaldo del Grupo de Estudio de Enfermedades hepatobiliar en Japón (2013) con hallazgos histológicos:

- 1) Las pruebas bioquímicas de la colestasis acompañada por evidencia histológica de colangitis destructiva no supurativa crónica.
- 2) La presencia de AMA acompañada de funciones compatibles histológicamente de PBC, incluso sin colangitis destructiva no supurativa crónica.
- Sin hallazgos histológicos
- 3) La presencia de AMA acompañado de características clínicas y la evolución de la CBP clásica y colestásica.

Fig. 6.108 CBP: diagnóstico (SlidePlayer).

AMA: anticuerpos anti-mitocondriales.

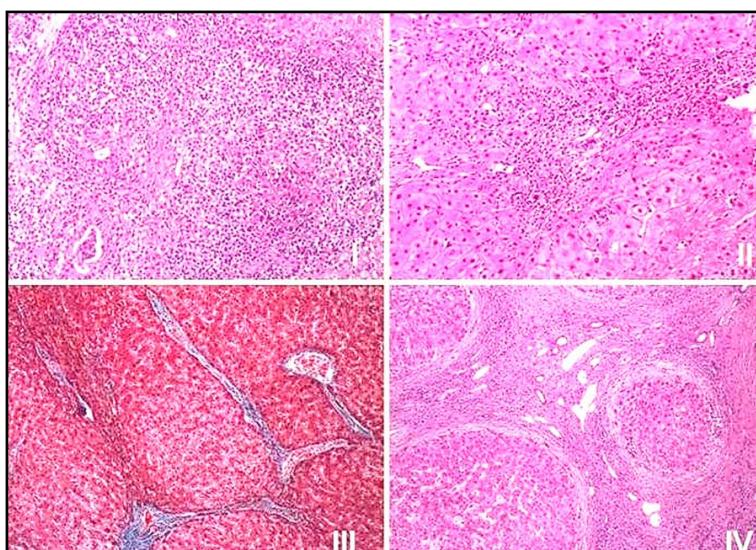


Fig. 6.109 CBP: histopatología (AEG).

Estadio I: infiltrado linfoplasmocitario portal inicial (colangitis).

Estadio II: infiltrado linfoplasmocitario periportal con destrucción de los conductos biliares intermedios.

Estadio III: fibrosis septal con nódulos regenerativos.

Estadio IV: marcada fibrosis septal con nódulos regenerativos.

La CBP puede conducir lentamente a una cirrosis hepática, pero no todos los pacientes la desarrollan. Su causa es desconocida. Aparece una reacción autoinmune contra el propio hígado, quizás producida por agentes externos en personas predispuestas. La lesión se inicia alrededor de los conductillos biliares intrahepáticos de pequeño/mediano calibre y determina la obstrucción del flujo biliar. Suele incidir en personas de edad media (40 a 60 años) y un 90% mujeres. La fase sintomática es progresiva, pero a velocidades variables. Los síntomas iniciales más frecuentes son astenia y prurito de predominio nocturno, generalmente localizado inicialmente en plantas y palmas y posteriormente generalizado. Presenta ictericia, coluria, pérdida de peso, molestias abdominales u óseas, coloración oscura de la piel, xantomas y manifestaciones por deficiencias de vitaminas liposolubles. La fase terminal se caracteriza por cirrosis descompensada, con sus complicaciones: ascitis, edemas, hemorragia digestiva por várices esofágicas, encefalopatía, insuficiencia hepática progresiva y fallo hepático (Moreira y López San Román, 2007).

e. *Tratamiento (fig. 6.110)*

Actividad normal, dieta: baja en grasas, vitaminas, calcio y proteínas.

Prurito:

- Resinas de intercambio aniónico: resincolestiramina.
- Ácido ursodeoxicólico (AUDC).
- Antihistamínicos.
- Rifampicina.
- Fenobarbital.
- Trasplante hepático: es la única opción en el estadio final de la enfermedad.

Fármaco/procedimiento	Dosis	Comentarios
Resin-colestiramina	Inicio 4 g/d aumentar hasta 16 g/d	En ayunas y no coincidir con AUDC u otros fármacos. Produce estreñimiento
Colestipol	15-30 g/d	Monitorizar hepatitis tóxica
Rifampicina	300-600 mg/d	Efectos neurológicos indeseables frecuentes
Naltrexona	25-50 mg/d	y eficacia incierta
Fenobarbital	Inicio 3 mg/kg/d 50-100 mg/d	Efecto pequeño. Induce el sueño y se aconseja antes de dormir
Hidroxicina	25 mg/d	Efecto incierto. Induce el sueño
MARS	2 sesiones	Reduce el prurito con duración variable
Sertralina	75-100 mg/d	Resultados variables

Fig. 6.110 CBP: tratamiento (SlidePlayer).

6.10. Púrpura trombocitopénica inmune (PTI) (figs. 6.111-6.112)

Hay trombocitopenias primarias, secundarias, por infecciones y formas diversas.

- **Causas de Trombocitopenias (cuadro 6.7).**

- a. Disminución o falla en la producción de plaquetas.
- b. Incremento de la destrucción de plaquetas.
- c. Destrucción de plaquetas mediada por anticuerpos.

Cuadro 6.7. Causas de trombocitopenias.

A. Disminución o falla en la producción de plaquetas:
Secundaria a infecciones virales
Enfermedades autoinmunes
Daño directo del megacariocito: HIV
Fallo medular
Daño tóxico directo: alcoholismo, tiazidas, estrógenos
Déficit de B12
Infiltrados neoplásicos
B. Incremento de la destrucción de plaquetas:
Coagulación intravascular diseminada (CID)
Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y síndrome urémico hemolítico (SUH)
Bypass
C. Destrucción de plaquetas mediada por anticuerpos
Drogas
Síndrome antifosfolipídico (SAF)
Infecciones
Enfermedades autoinmunes
Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)

Clasificación etiológica de las trombocitopenias

- Primarias (PTI, trombocitopenia hereditaria)
- Secundarias (Anormalidades del sistema hematopoyético: anemia aplásica, SIDA, mieloma múltiple, anemias hemolíticas)
- Por infecciones (virus, bacterias, hongos)
- Formas diversas (reacciones alérgicas, LES, hipertiroidismo, CID, hepatopatías crónicas, neoplasias, malformaciones vasculares).

Fig. 6.111 Clasificación de las trombocitopenias (SlideShare).

Trombocitopenia de origen inmunológico

- PTI y trastornos relacionados (aguda, crónica, PTI del embarazo, del neonato y secundaria a enfermedades inmunológicas: LES, linfoma).
- Trombocitopenia causada por medicamentos (supresión de megacariocitos, daño plaquetario directo, formación de Anticuerpos)
- Trombocitopenia isoínmune (congénita y postransfusión)
- Formas diversas (reacciones alérgicas, eritroblastosis fetal, infecciones)

Fig. 6.112 Trombocitopenias de origen inmune (PTI) (SlideShare).

a. Etiología de la PTI (figs. 6.113 a 6.115).

Autoinmune: se forman autoanticuerpos contra antígenos plaquetarios. El factor antiplaquetario es una IgG. Los autoanticuerpos plaquetarios se deben a defectos funcionales de los LT supresores o aumento de reactividad de los LB. Los anticuerpos se forman en el bazo. Las plaquetas son destruidas por los macrófagos. La manifestación clínica predominante es la *hemorragia muco-cutánea*, siendo la más característica la *petequia*. Se denomina trombocitopenia cuando la cuenta plaquetaria es menor de 150.000/mm³; pero, hay que recordar que hasta 2,5% de la población normal puede tener valores inferiores. Las plaquetas son producidas en la médula ósea a partir de los megacariocitos que mediante un peculiar método de reproducción, la endomitosis, se convierten en células poliploides, muy grandes y con citoplasma amplio, el que se va fragmentando y liberando paulatinamente en los sinusoides de la MO. Finalmente, los fragmentos grandes son convertidos en plaquetas en el parénquima pulmonar.

La producción plaquetaria está regulada, principalmente, por la **trombopoyetina** (TPO) que es una citoquina elaborada en el hígado, el riñón y los músculos a una tasa más o menos constante y que es ávidamente capturada por su receptor (CD110) que es una proteína codificada por el gen c-Mpl. Este receptor, que posee dos dominios extracelulares y dos intracelulares, está presente en la superficie de las plaquetas y megacariocitos, pero también en los otros precursores hematopoyéticos. La caída marcada de las plaquetas deja mayor cantidad de TPO libre capaz de estimular a los megacariocitos, especialmente a los más jóvenes, permitiendo de esta manera la recuperación de las mismas. Las plaquetas tienen un tiempo de vida media de 7 a 9 días; al envejecer son retiradas de la circulación por el sistema monocito-macrocítico, como resultado de una muerte programada (apoptosis). Hasta un tercio del total de plaquetas periféricas están reservadas en el bazo y se mantienen en equilibrio con el resto de plaquetas circulantes. Desde un punto de vista fisiológico, más importante que el número total de plaquetas es la *masa plaquetaria*, que está en función no sólo del *número* sino también del *volumen* plaquetario individual, que en condiciones normales varía entre 7 a 10 fl, pero en condiciones patológicas puede llegar a 30 fl o más. Las plaquetas jóvenes contienen material ARN, similar a

los reticulocitos de los glóbulos rojos; esta característica permite que los nuevos contadores automatizados las puedan reconocer y cuantificar. La evaluación de estas plaquetas reticuladas o fracción de plaquetas inmaduras (FPI), es una herramienta útil para medir la respuesta medular frente a las diferentes condiciones de trombocitopenia. Hay que mencionar que un recuento bajo de plaquetas puede corresponder a una pseudo-trombocitopenia; se sabe que hasta el 0,1% de la población puede tener aglutininas contra las plaquetas, que se activan en presencia del EDTA y causan este fenómeno; esta anomalía se ve con más frecuencia con el uso de los equipos automatizados y de EDTA como anticoagulante (Ruiz Gil, 2015).

Patogenia

- Formación de autoanticuerpos contra los Antígenos plaquetarios.
- Pueden ser autólogos o heterólogos
- Normal: plaquetas tienen cúmulo de Inmunoglobulina en superficie, aumenta en pacientes con P.T.I.
- Factor antiplaquetario es una IgG
- Formación de Anticuerpos antiplaquetarios por defectos funcionales de linfocitos T supresores o inductores o aumento de reactividad linfocitos B.

Fig. 6.113 Trombocitopenias de origen inmune (PTI): patogenia (SlideShare).

- Los anticuerpos se forman principalmente en el bazo; produce de 5 a 50 veces más IgG que en pacientes normales.
- Destrucción de plaquetas opsonizadas por el Anticuerpo ocurre con o sin participación del complemento luego de su fagocitosis por las células del sistema retículoendotelial en bazo e hígado.
- La destrucción de plaquetas por macrófagos depende de la intensidad de su activación.

Fig. 6.114 Trombocitopenias de origen inmune (PTI): patogenia (SlideShare).

- Receptores Fc de la IgG son de dos tipos: alta y baja afinidad
- Título de los primeros es bajo en P.T.I. de intensidad moderada
- Pacientes con S.I.D.A. presentan evolución similar a P.T.I. (recaídas frecuentes y remisiones espontáneas después de zidovudina)
- La supervivencia de las plaquetas está disminuida pero su función se conserva

Fig. 6.115 Trombocitopenias de origen inmune (PTI): patogenia (SlideShare).

b. Epidemiología

La PTI afecta a personas de ambos sexos y de todas las edades. Se estima que la PTI afecta a 3.3/100.000 adultos por año y entre 1.9 y 6.4/100,000 niños por año. La frecuencia de la PTI aumenta con la edad y, en adultos entre 18 y 65 años, es más alta en mujeres que en hombres.

c. *Clínica y diagnóstico* (figs. 6.116 - 6.117)

Hemorragias espontáneas, exantema petequial y abundante pérdida menstrual. Laboratorio: anemia moderada, trombocitopenia. Médula ósea: hiperplasia de megacariocitos.

Manifestaciones clínicas y laboratorio

- Hemorragias de fácil aparición, exantema petequial y en mujeres abundantes pérdidas menstruales.
- Trombocitopenia intensa: hemorragias gingivales, epistaxis y hematuria
- Exploración física: petequias, equimosis, gingivorragia, no adeno ni visceromegalia. No fiebre.
- Citometría Hemática: Anemia moderada, leucocitos normales, trombocitopenia variable.
- Médula ósea: Hiperplasia de megacariocitos.

Fig. 6.116 Trombocitopenias de origen inmune (PTI): clínica y laboratorio (SlideShare).



Fig. 6.117 Trombocitopenias de origen inmune (PTI): clínica (SlideShare).

e. *Tratamiento* (figs. 6.118 a 6.119)

Se trata con **corticoides, Ig (IV), inmunosupresores: azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo**.

TRATAMIENTO

Con cuenta de plaquetas inferior a 20-30 mil

- Los objetivos principales del tratamiento son revertir y evitar la hemorragia, manteniendo la cifra de plaquetas por arriba de 20-30 mil/l.
- El riesgo de hemorragia grave suele asociarse con recuentos de plaquetas inferiores a 10-30 mil/l.

La decisión de iniciar el tratamiento se basa fundamentalmente en la presencia de manifestaciones hemorrágicas y, en determinadas ocasiones, en la cifra de plaquetas.

Fig. 6.118 Trombocitopenias de origen inmune (PTI): tratamiento (SlideShare).

PRIMERA LÍNEA	
Corticoides:	
Predniso(lo)na 0.5-2 mg/kg/día por 2-4 sem	
Rta: 70-80% (días-semanas)	
Tiempo de rta duradera: Incierto (10 años, 13%-15%)	
Dexametasona 40 mg/día por 4 días, cada 2-4 sem por 1-4 ciclos	
Rta: 90% (días-semanas)	
Tiempo de rta duradera: del 50-80% durante 2-5 años	
Metilpredniso(lo)na 30 mg/kg/día por 7 días	
Rta: 95% (4.7 días Metilprednisolona, 8.4 días Prednisona)	
Tiempo de rta duradera: 23% en 39 meses	
Tto a corto plazo: 3-4 sem (por efectos secundarios)	
Mejoría de las manifestaciones clínicas antes del aumento del número de plaquetas	
<i>Si 4 sem no hay rta → Implementar otro tto</i>	

Fig. 6.119 Trombocitopenias de origen inmune (PTI): tratamiento (SlideShare).

Inmunoglobulina EV	<ul style="list-style-type: none"> • Común: cefaleas • Pasajero: neutropenia, meningitis aséptica, trombosis, fiebre, resfriado, cansancio, náuseas, diarrea, cambios en presión arterial, taquicardia. • Ocasional: reacción anafiláctica por deficiencia de IgA.
1 g/kg/día por 1-2 días 400 mg/kg/día por 5 días	
Rta rápida (24 hs a 2-4 días): Hasta un 80% (50% logran un rto normal de plaquetas)	
Tiempo de rta duradera: Efímero, 2-4 sem (puede persistir)	
Inmunoglobulina EV AntiD	
50-75 µg/kg Ptes Rh+	<ul style="list-style-type: none"> • Común: anemia hemolítica, fiebre, escalofríos. • Raro: hemólisis intravascular, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal, muerte.
Rta (7 días): Hasta un 80% (según dosis)	
Tiempo de rta duradera: 3-4 sem (puede persistir varios meses)	
SC/IM	

Fig. 6.120 Trombocitopenias de origen inmune (PTI): tratamiento (SlideShare).

La PTI se define como una disminución del recuento de plaquetas por debajo de 100.000/µl, no asociado a otras citopenias y cuyo mecanismo es **autoinmune**. La presentación suele ser variable: desde trombocitopenia como único hallazgo de laboratorio hasta el sangrado severo. La causa principal es la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra las plaquetas. Desde el punto de vista terapéutico la primera línea incluye a los corticoides e inmunoglobulinas. La segunda línea de tratamiento comprende tres estrategias:

a. **Esplenectomía:** hay remisiones duraderas (85%), pero a los 10 años se presentan recaídas. Es la opción terapéutica que claramente puede curar. Los que no opinan a favor de esta opción lo hacen basándose en la posibilidad de una remisión espontánea, hecho que está reconocido pero que es muy poco frecuente.

b. Inmunosupresión (Rituximab): es un anticuerpo monoclonal anti CD20 (anti-LB). Representa una alternativa en pacientes no candidatos a esplenectomía, con una mediana de duración de respuesta de 11 meses y mantenimiento de ésta a 5 años en el 21%.

c. Agonistas de los receptores de trombopoyetina: romiplostim y trombopag. Estimulan la trombopoyesis y representan un avance importante en el tratamiento de segunda línea en la práctica clínica.

- **Romiplostim:** agonista peptídico que se une al receptor MPL de manera similar a la TPO e induce, con mayor intensidad, la activación de las vías STAT y ERK, permitiendo al megacariocito amplificarse. Dosis subcutánea: 1 μ g/kg SC semanal, pudiendo llegar hasta 10 μ g/kg semanal.

- **Trombopag:** agente trombomimético no peptídico que se une al dominio intracelular del receptor MPL en la región H499, activando las tres vías de señalización y permitiendo al megacariocito amplificarse y aumentar el número de plaquetas, a través de la fragmentación del citoplasma. Dosis: 25 mg/d hasta 75 mg/d (Ruiz Gil, 2015; Monteagudo y col., 2019; López, 2020).

SEGUNDA LÍNEA

Inmunosupresores

PTI muy severa

- **Azatioprina:** 1-2 mg/kg (max 150 mg/día)
Rta: Hasta un 65% (**lento**, requiere 3-6 meses de continuación)
Tiempo de rta duradera: Hasta 25% (varios meses a años)

Se requieren 4 meses de tto antes de ser considerado insensible al mismo!!

- **Ciclosporina A:** 5 mg/kg/día por 6 días, luego 2.5-3 mg/kg/día
Rta: 50-80% (3-4 sem)
Tiempo de rta duradera: 2 años (> 50% de los que responden)
- **Ciclofosfamida:** 1-2 mg/kg VO durante min 16 sem o 0.3-1 g/m² EV durante 1-3 días cada 2-4 sem
Rta: 24-85% (1-16 sem)
Tiempo de rta duradera: Hasta 50%
- **Micofenolato de mofetilo:** 1g 2 veces al día por 3-4 sem
Rta: Hasta 75% (4-6 sem)
Tiempo de rta duradera: Corta



Fig. 6.121 Trombocitopenias de origen inmune (PTI): Inmunosupresores (SlideShare).

Referencias

Enfermedad de Crohn

- Ballester Ferré MP et al. Enfermedad de Crohn. Med Clin (Barc) 151 (1):26-33, 2018.
- Bo Shen B et al. Directrices prácticas sobre el tratamiento endoscópico de las estenosis de la enfermedad de Crohn: una declaración de consenso del Grupo Global de Enfermedad Inflamatoria Intestinal Intervencionista. Lancet Gastroenterol Hepatol 5(4):393-405, 2020.
- Carrasco-Avino G. Enfermedad Inflamatoria Intestinal Rev Med Cl Las Condes 30(4): 283-298, 2019.
- Feuerstein JD, Cheifetz AS. Enfermedad de Crohn: epidemiología, diagnóstico y tratamiento. Mayo Clin Proc 92(7):1088-1103, 2017.
- Salas A et al. Orientación a la vía JAK-STAT para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 17(6):323-337, 2020.

Colitis ulcerosa (CU)

- Maroto N y Hinojosa J. Colitis ulcerosa. Rev Esp Enf Digest 97(8), 2005.
- Hernández-Rocha C et al. Diagnóstico y manejo de colitis ulcerosa grave. Una mirada actualizada. Rev Med Chile 145: 96-105, 2017.
- Kucharzik T et al. Algoritmos terapéuticos y diagnósticos de colitis ulcerosa. Dtsch Arztebl Int 117(33-34):564-574, 2020.
- Porter RJ et al. Colitis ulcerosa: avances recientes en la comprensión de la patogenia de la enfermedad. F1000Res 9:F1000 Faculty Rev-294, 2020.
- Du L, Ha C. Epidemiología y patogenia de la colitis ulcerosa. Gastroenterol Clin North Am 49(4):643-654, 2020.
- Xiao Yan Guo et al. Microbiota intestinal en la colitis ulcerosa: conocimientos sobre patogenia y tratamiento. J Dig Dis 21(3):147-159, 2020.
- Burri E et al. Algoritmo de tratamiento para la colitis ulcerosa leve y moderada a grave: una actualización. Digestion 101 Suppl 1:2-15, 2020.

Enfermedad celíaca (EC)

- de la Calle I et al. Enfermedad celíaca: causas, patología y valoración nutricional de la dieta sin gluten. Una revisión. Nutr Hosp 20; 37(5):1043-1051, 2020.
- Moscoso FJ, Quera RP. Enfermedad celíaca: revisión. Rev Med Clin Las Condes 26(5):613-627, 2015.
- Segura V et al. Nuevos conocimientos sobre el tratamiento no dietético en la enfermedad celíaca: opciones terapéuticas emergentes. Nutrientes 13(7):2146, 2021.
- Vaquero L et al. Nuevos tratamientos para la enfermedad celíaca y sus complicaciones. Gastroenterol Hepatol 41(3):191-204, 2018.

Pénfigo

- Grando SA. Pemphigus autoimmunity: hypotheses and realities. Autoimmunity 45:7-35, 2011.
- Matos-Cruz R, Bascones-Martínez A. Pénfigo: Una revisión de la literatura. Adv Odontoestomatol vol 2(5) 2009.
- Samantha Cruz-Meza S y col. Rituximab como tratamiento para el pénfigo refractario en pacientes mexicanos. Rev Alerg Mex 68 (1): 7-11, 2021.
- Sánchez-Pérez J, Amaro García-Díez A. Pénfigo. Actas Dermosifiliogr 96 (6): 329-56, 2005.

Psoriasis

- Armstrong AW, leer C. Fisiopatología, presentación clínica y tratamiento de la psoriasis: una revisión. JAMA 2020 323 (19): 1945-1960, 2020.

- Bakshi H et al. Tratamiento de la psoriasis: una revisión completa de terapias completas. *Curr Drug Saf* 15 (2): 82-104, 2020.
- Cataldi de Alcantara C et al. Citoquinas en la psoriasis. *Adv Clin Chem* 100: 171-204, 2021.
- Damevska K et al. Terapias complementarias e integradoras para la psoriasis: mirando hacia el futuro. *Dermatol Ther* 31 (5): e12627, 2018.
- Griffiths CE, Barker JN. Patogenia y características clínicas de la psoriasis. *Lancet* 370 (9583): 263-271, 2007.
- Hugh JM, Weinberg JM. Actualización sobre la fisiopatología de la psoriasis. *Piel* 102 (5S): 6-12, 2018.
- Kamiya K et al. Factores de riesgo para el desarrollo de psoriasis. *Int J Mol Sci* 20 (18):4347, 2019.
- Korman NJ. Manejo de la psoriasis como enfermedad sistémica: ¿cuál es la evidencia? *Br J Dermatol* 182 (4): 840-848, 2020.
- Lee EB et al. Factores de riesgo y desencadenantes de la psoriasis. *Piel* 102 (5S): 18-20, 2018.
- Mahajan R, Handa S. Fisiopatología de la psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 79 Suppl 7: S1-9, 2013.
- Ogawa K, Okada Y. El panorama actual de la genética de la psoriasis en 2020. *J Dermatol Sci* 99 (1): 2-8, 2020.
- Roszkiewicz M et al. Factores de riesgo ambientales y alteraciones epigenéticas en la psoriasis. *Ann Agric Environ Med* 27 (3): 335-342, 2020.
- Wolf-Henning Boehncke. Etiología y patogenia de la psoriasis. *Rheum Dis Clin North Am* 41 (4): 665-75, 2015.

Vitílico

- Abdel-Malek ZA et al. El enigma y los desafíos de la fisiopatología y el tratamiento del vitílico. *Res células pigmentarias* 33(6):778-787, 2020.
- Bergqvist C, Ezzedine K. Vitílico: un enfoque en la patogénesis y sus implicaciones terapéuticas. *J Dermatol* 48(3):252-270, 2021.
- Bergqvist C, Ezzedine K. Vitílico: una revisión. *Dermatología* 236(6):571-592, 2020.
- Caballo RI, Harris JE. El papel de las células T de memoria CD8⁺ en el vitílico. *J Immunol* 203(1):11-19, 2019.
- Chen J et al. Mecanismos de muerte de melanocitos en vitílico. *Med Res Rev* 41(2):1138-1166, 2021.
- Frisoli ML et al. Vitílico: mecanismos de patogenia y tratamiento. *Annu Rev Immunol* 38: 621-648, 2020.
- Karagaiah P et al. Medicamentos emergentes para el tratamiento del vitílico. Opinión de expertos *Emerg Drugs* 25(1):7-24, 2020.
- Migayron L et al. Vitílico, de la fisiopatología a los tratamientos emergentes: una revisión. *Dermatol Ther (Heidelb)* 10(6):1185-1198, 2020.
- Molé M, Coringrato M. Actualización sobre el vitílico. *Dermatol Argent* 25(2):50-57, 2019.
- Phan K et al. Repigmentación en vitílico usando inhibidores de la quinasa janus (JAK) con fototerapia: revisión sistemática y metaanálisis. *J Dermatolog Treat*:1-5, 2020.
- Rodrigues M et al. Nuevos descubrimientos en la patogenia y clasificación del vitílico. *J Am Acad Dermatol* 77 (1):1-13, 2017.
- Searle T et al. Vitílico: una actualización sobre los tratamientos sistémicos. *Clin Exp Dermatol* 46(2):248-258, 2021.
- Spritz RA, Santorico SA. La base genética del vitílico. *J Invest Dermatol* 141(2):265-273., 2021.

Hepatitis autoinmune

- Cáceres-Delgado LC et al. Respuesta al tratamiento inmunomodulador como criterio diagnóstico de cirrosis por hepatitis autoinmunitaria en una adulta colombiana. *Med Int Mex* 35(3), 2019.
- Tanaka A. Hepatitis autoinmune: actualización de 2019. *Gut Liver* 14(4):430-438, 2020.
- Komori A. Actualizaciones recientes sobre el manejo de la hepatitis autoinmune. *Clin Mol Hepatol* 27(1):58-69, 2021.

Renand A et al. Perfil molecular integrativo de las células T CD4 autorreactivas en la hepatitis autoinmune. *Hepatol* 73(6):1379-1390, 2020.

Colangitis esclerosante primaria

Cebada Chaparro E et al. Colangitidas crónicas: diagnóstico diferencial y función de la resonancia magnética. *Radiología* 62 (6):452-463, 2020.

Crespo J, Pons Romero F. *Rev Gastroenterol Hepatol* 22(6):1999.

Núñez F P et al. Colangitis esclerosante primaria y enfermedad inflamatoria intestinal: interrelación intestino-hígado. *Gastroenterol Hepatol* 42 (5): 316-325, 2019.

Parés A. Colangitis esclerosante primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. *Gastroenterol Hepatol* 34 (1): 41-52, 2011.

Cirrosis biliar primaria

Moreira VF, López San Román A. Cirrosis biliar primaria. *Rev Esp Enf Digest* 99(6), 2007.

Parés A. Historia natural de la cirrosis biliar primaria. *Gastroenterol Hepatol* vol 31(8): 500-507, 2008.

Púrpura trombocitopénica

López KP. Púrpura trombocitopénica inmune: tratamiento de segunda línea, experiencia en el Sanatorio Güemes centrada en trombomiméticos. *Hematología* 24 (3):19-24 2020.

Monteagudo E et al. Protocolo para el estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria: PTI-2018. *An Pediatr* 91(2):e1-127.e10, 2019.

Ruiz Gil W. Diagnóstico y tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunológica. *Rev Med Hered* 26:246-255, 2015.

CAPÍTULO 7

ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

A. Enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS)

Las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) son patologías autoinmunes *no órgano específicas* cuya patogenia está centrada en la pérdida de la autotolerancia, clínicamente caracterizadas por la afección de múltiples órganos o tejidos, requiriendo para su diagnóstico y tratamiento un abordaje multidisciplinario.

La denominación de EAS tiende a reemplazar el término de *colagenopatías o conectivopatías*. Un listado de las entidades que quedan comprendidas incluye: lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, síndrome antifosfolípidos, esclerosis sistémica (esclerodermia), artritis reumatoide, Goodpasture, miopatías autoinmunes idiopáticas, enfermedad mixta del tejido conectivo, sarcoidosis y vasculitis sistémicas primarias.

7.1. Lupus eritematoso sistémico (LES)

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune y de etiología desconocida, caracterizada por la pérdida de tolerancia a los antígenos propios y la síntesis de diferentes autoanticuerpos contra antígenos nucleares (ANA), depósito de complejos inmunes y daño tisular en los riñones, piel, corazón y pulmones (**fig. 7.1**).

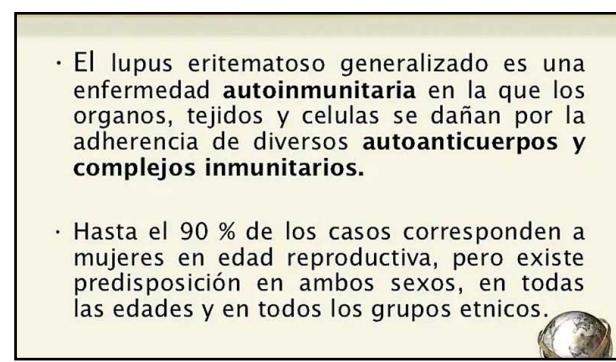


Fig. 7.1 LES (Slideshare).

a. Etiología multifactorial

Factores genéticos, hormonales, ambientales, fármacos (**fig. 7.2**).

- **Factores genéticos:** los genes del Complejo Mayor de la Histocompatibilidad (CMH), en particular el HLA1, B8, y DR3 han sido relacionados con la patogenia del LES. Los genes del CMH están aso-

ciados a un riesgo aumentado de una respuesta autoinmune para autoantígenos. Además de la asociación con el locus del HLA-DR, se han identificado otras asociaciones como la del STAT 4 (signal transducer and activator of transcription 4), PTPN 22 (protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22), ITGAM (integrin α M) entre otros. Varios estudios han demostrado que los factores genéticos no solo afectan el desarrollo del LES, sino que también afectan su progreso clínico. En la próxima era de la Medicina, los pacientes con LES serán estratificados por perfiles genéticos. Esto nos permitirá hacer elecciones más efectivas y precisas del plan de tratamiento (Ru Yang y col., 2020) (Lisnevskaia y col., 2014).

- **Factores hormonales:** las hormonas sexuales parecen jugar un papel importante como moduladores del inicio/perpetuación de la enfermedad autoinmune. Generalmente, las hormonas esteroideas están implicadas en la respuesta inmune, con estrógenos como potenciadores al menos de la inmunidad humorla y andrógenos/progesterona como inmunosupresores naturales (Cutolo M et al., 2004). Las elevaciones en los niveles de estrógeno o prolactina pueden promover la supervivencia y activación de las células B autorreactivas de alta afinidad. Estas hormonas involucran diferentes vías de células B para interferir con la tolerancia de las células B. La identificación de pacientes con LES con una enfermedad que responde a los estrógenos o a la prolactina promoverá el desarrollo de terapias que pueden modular específicamente las respuestas hormonales (Grimaldi, 2006).
- **Factores ambientales:** interactúan con un individuo genéticamente predisposto y desencadenan la enfermedad. Se han postulado diversos factores: **género, drogas, infecciones virales y la exposición a la radiación ultravioleta.**

Las **modificaciones epigenéticas** inducidas por factores ambientales en las células inmunitarias pueden proporcionar alguna información. La epigenética se refiere a cambios heredables en un cromosoma sin alterar la secuencia del ADN. Los principales mecanismos epigenéticos incluyen la metilación del ADN, modificaciones de histonas, y regulaciones de ARN no codificante. La creciente evidencia ha demostrado la importancia de las modificaciones epigenéticas desreguladas en las células inmunes en la patogénesis del lupus, y ha identificado cambios epigenéticos como posibles biomarcadores y dianas terapéuticas. Los factores ambientales, como las drogas, la dieta y la contaminación, también pueden ser los desencadenantes de cambios epigenéticos (Wu y col., 2020).

- **Drogas:** se ha comunicado que el lupus inducido por medicamentos es un efecto secundario de la terapia a largo plazo con más de 40 medicamentos. Se activarían linfocitos autorreactivos debido a la inmunidad específica del fármaco o la activación inespecífica de linfocitos, la citotoxicidad directa con liberación de autoantígenos y la alteración de la tolerancia central de las células T. Estos hallazgos, así como la evidencia de la función tímica en pacientes con lupus inducido por fármacos, apoyan el concepto de que las anomalías durante la selección de células T en el timo inician la autoinmunidad (Rubin, 2005) (Gronhagen y col., 2012).
- **Stress:** el estrés diario empeora la sintomatología clínica percibida por los pacientes con LES (Peralta-Ramirez y col., 2004).

Patogenia: debido al papel patogénico de los *anticuerpos antinucleares* y las *células T autorreactivas* en LES, se han realizado esfuerzos para demostrar cómo los LB actúan como células productoras de anticuerpos o presentadoras de antígenos que pueden cebar la activación de los LT autorreactivos.

Las **células T reguladoras (Treg)** desempeñan un papel esencial en el mantenimiento de la tolerancia periférica, controlan el estado de activación del sistema inmune y limitan las respuestas autoinmunes. Los datos reportados sugieren que las células Treg desempeñan un papel relevante en la patogénesis del

LES y que estos linfocitos pueden ser considerados blancos potenciales para el diseño de nuevas estrategias terapéuticas (Layseca-Espinosa y col., 2019)

Debido al papel patogénico de los anticuerpos antinucleares y las células T autorreactivas en LES, se han realizado grandes esfuerzos para demostrar cómo los LB o las células presentadoras de antígenos pueden cebar la activación de las células T autorreactivas. Con el descubrimiento de nuevas células inmunitarias innatas y mediadores inflamatorios, la inmunidad innata está emergiendo como un actor clave en las patologías de las enfermedades (Herrada y col., 2019).

Los nuevos enfoques que abordan la complicada interacción entre las variantes genéticas, los procesos epigenéticos, el sexo y el medio ambiente prometen iluminar la multitud de vías que conducen a lo que se define clínicamente como LES. Se espera que cada paciente posea un 'interactoma' único, que dictará un tratamiento específico (Figs. 7.2-7.3).

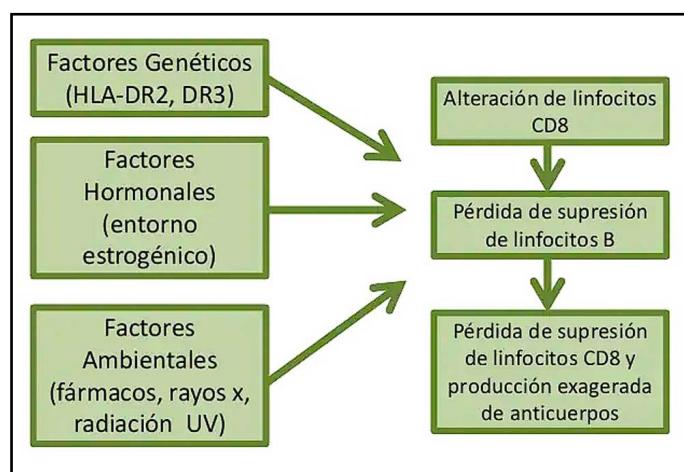


Fig. 7.2 Etiología del LES (Slideshare).

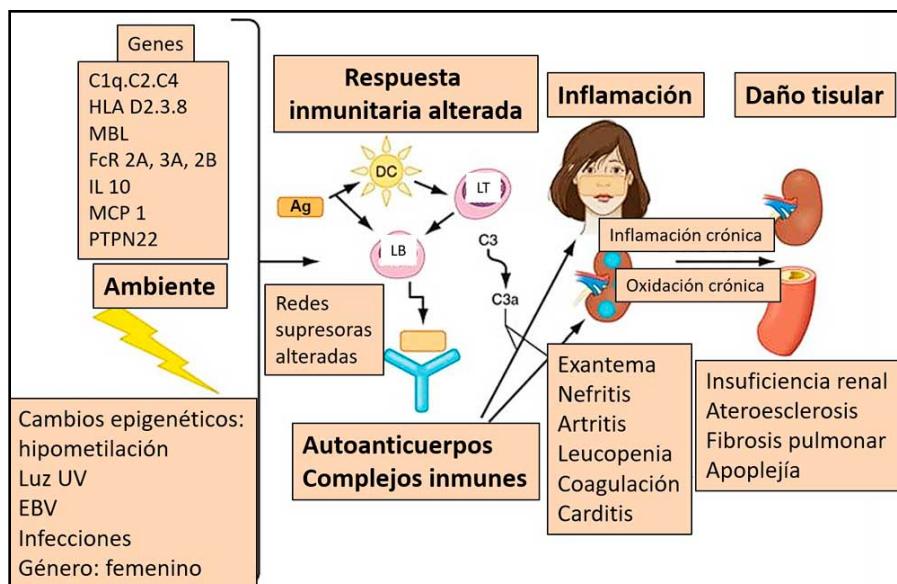


Fig. 7.3 Etiopatogenia del LES (SlideShare).

Los factores genéticos, ambientales y hormonales actúan sobre varios elementos de la respuesta inmune innata y adaptativa. Las variantes de copia de genes (por ejemplo, C4 y FCR) y los polimorfismos de nucleótido único (SNP) influyen en la expresión de muchos genes implicados en la respuesta inmune, así como en el control del daño orgánico (por ejemplo, APOL1 y KLK). Los factores ambientales, incluida la luz ultravioleta, los medicamentos y los productos del microbioma, alteran las respuestas de los LT y LB, así como las funciones de las células innatas al estimular los receptores Toll-like (TLR). Las hormonas

y los genes definidos por el cromosoma X contribuyen a la expresión de la enfermedad al alterar la función de los linfocitos y de las células de la respuesta inmune innata. Los factores involucrados conducen a la pérdida de tolerancia de los LB y LT a los autoantígenos, que se deben tanto al aumento de las tasas de apoptosis como a los defectos en los mecanismos responsables de su eliminación. La respuesta de los LT al antígeno es aberrante en los eventos de señalización tardía y da como resultado niveles desequilibrados de citoquinas, incluida la disminución de IL-2 y el aumento de la producción de IL-17. Los LT, a través de distintas vías, también adquieren una mayor capacidad para invadir tejidos y contribuir a la respuesta inflamatoria. Los LB, en respuesta a interacciones análogas y no análogas (citoquinas) con los LT, producen anticuerpos. Los anticuerpos ingresan a los tejidos directamente o en forma de complejos inmunes (CI), que contribuyen a la inflamación de los tejidos. Las células de la respuesta inmune innata, bajo la influencia de los factores patógenos involucrados, producen citoquinas (incluido el interferón α : IFN- α) o, a través de la interacción directa con los linfocitos, contribuyen a la respuesta inflamatoria que daña los órganos. La heterogeneidad clínica de la enfermedad está altamente correlacionada con la multitud de vías que conducen a la lesión de órganos. Finalmente, los factores locales dictan qué órgano se verá afectado por la respuesta autoinflamatoria (Tsokos, 2020) (fig. 7.4).

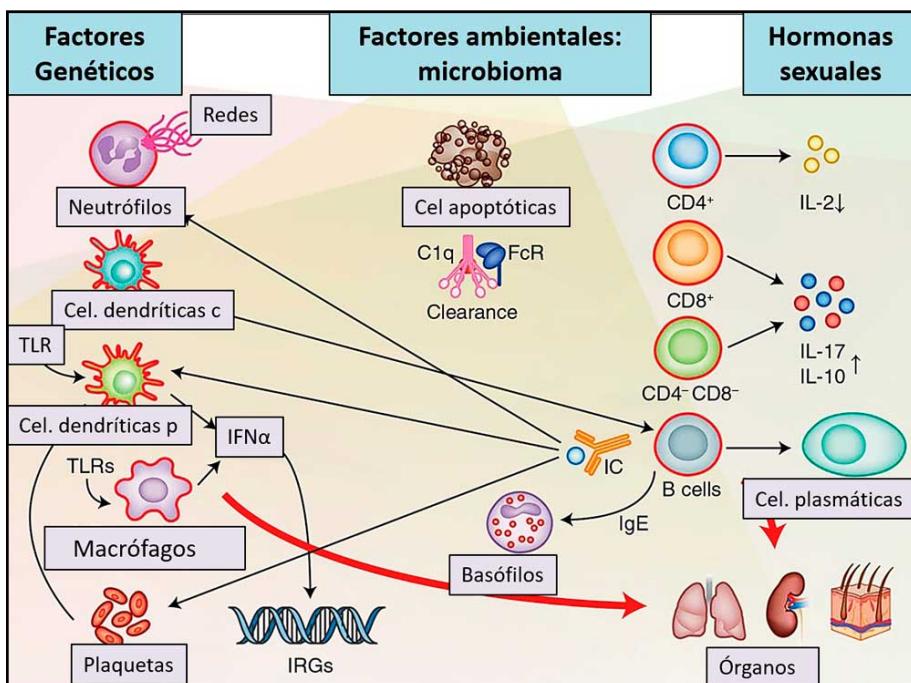


Fig. 7.4 Etiopatogenia del LES (Tsokos, 2020).

Las **células dendríticas (DC)** son las células presentadoras de antígenos más potentes que sirven como enlace crítico entre el sistema inmunológico innato y adaptativo. El desarrollo y la patogénesis del LES están asociados con una regulación aberrante en la homeostasis y la función de las CD, por lo tanto, las terapias dirigidas a las CD se han vuelto importantes para el tratamiento del LES (Kaewraemrauen y col., 2020).

Tipos de lupus

Aringer y Petri (2020) han comparado los criterios de clasificación de LES publicados recientemente por la European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) con los criterios de Systemic Lupus International Collaborating Centers (SLICC) y los criterios de ACR anteriores, centrándose en sus conceptos clave. Aunque los criterios SLICC introdujeron un número de elementos en los nuevos criterios, los nuevos criterios EULAR/ACR agregaron sólo fiebre no infecciosa, basados en un estudio de cohorte de LES temprano y una encuesta de pacientes con LES, y elementos hematológicos, mucocutáneos y neurológicos. Mientras que los criterios SLICC mantuvieron la estruc-

tura general familiar de los criterios ACR, los criterios EULAR/ACR utilizan anticuerpos antinucleares (ANA) como criterio de entrada obligatorio, tienen criterios ponderados y los agrupan en dominios. Los criterios SLICC aumentaron en la sensibilidad, perdiendo algo de especificidad, mientras que los criterios EULAR/ACR aumentaron la especificidad.

Narváez (2020) discute los nuevos criterios de clasificación de la ULAR y el ACR), nuevos biomarcadores, nuevas definiciones de remisión y baja actividad de la enfermedad lúpica y lo que ha surgido sobre nuevos fármacos y nuevas estrategias terapéuticas.

- **Clasificación clásica (fig. 7.5):**

1. Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo: formas localizada - generalizada.
2. Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo: formas anular - papuloescamosa.
3. Lupus eritematoso Cutáneo Crónico:
 - a. Lupus Eritematoso Discoide: forma localizada, forma diseminada.
 - b. Lupus Eritematoso Profundo (paniculitis lúpica).
 - c. Lupus Eritematoso Sabañón.
4. Lupus Cutáneo Intermitente: Lupus túmidus.

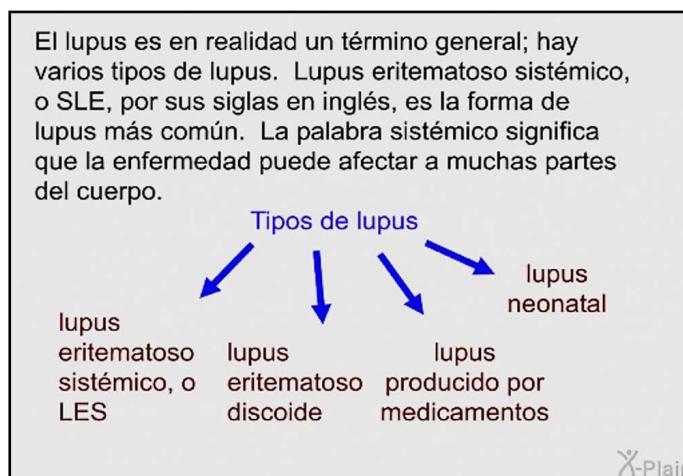


Fig. 7.5 Tipos de lupus (PatEducom).

b. Epidemiología

Prevalencia 0,05 - 0,1% de la población. Predominio en mujeres (9:1) y raza negra, entorno a los 20-40 años

c. Clínica (figs. 7.6 a 7.20)

Manifestaciones (Werth, 2005).

- **Generales (95%):** astenia, fiebre, pérdida de peso, adenopatías.
- **Pulmonares:** función respiratoria alterada, pleuritis, neumonitis, neumopatía intersticial, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar.
- **Cardíacas:** miocarditis, pericarditis, enfermedad coronaria.
- **Digestivas:** peritonitis aséptica, enteropatía, pancreatitis, hepatomegalia, alteración de la función hepática.
- **Músculo-esqueléticas y articulares (95%):** artralgias, mialgias. Osteonecrosis aséptica. Poliartritis no erosiva, no deformante y simétrica.
- **Hematológicas (85%):** anemia, trombopenia, neutropenia (Síndrome de Evans), linfopenia. Eventos trombóticos.
- **Muco-cutáneas (70-80%):** exantema malar, fotosensibilidad, lupus discoide y subagudo, eritema palmar, eritema generalizado, urticaria, úlceras orales y nasales, púrpura, alopecia, vasculitis, Raynaud.

- **Renales (> 50%):** nefritis lúpica. Hematuria, cilindruria, síndrome nefrótico, insuficiencia renal.
- **Serositis (50%):** pleuritis y/o pericarditis.
- **Neuropsiquiátricas:** cefalea, crisis comicial, meningitis aséptica, ACV, psicosis, neuropatías periféricas, convulsiones, parálisis de nervios periféricos, corea, hemorragia intracranal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- ✓ El curso clínico y la gravedad son muy variables
- ✓ La mayoría de los pacientes presentan un curso intermitente con periodos de actividad y remisión
- ✓ Cualquier órgano puede resultar afectado
- ✓ Hay síntomas generales como febrícula, malestar, astenia, anorexia y pérdida de peso

Fig. 7.6 Clínica del LES (SlideShare).

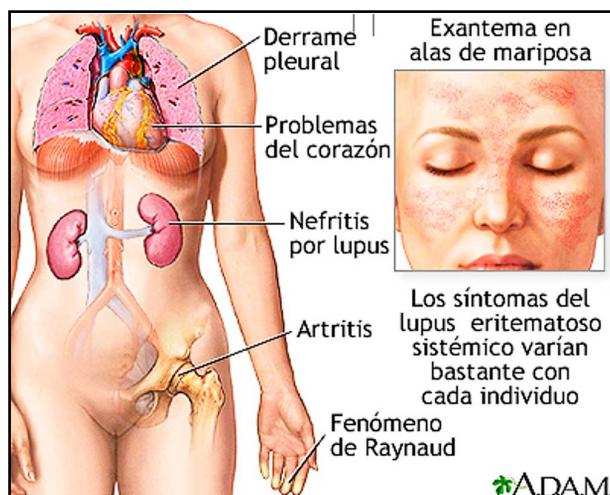


Fig. 7.7 Clínica del LES (ADAM).

CLÍNICA DEL LES	
1. Eritema malar	
2. Lupus discoide	
3. Fotosensibilidad	
4. Aftas en la boca o en la nariz	
5. Artritis no erosiva	
6. Serositis (pleuritis, pericarditis o peritonitis)	
7. Afectación renal (presencia de albúmina o de cilindros en orina)	
8. Afectación neurológica (convulsiones o psicosis)	
9. Afectación hematológica (anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia o trombopenia)	
10. Anticuerpos anti-DNA, anti-Sm o antifosfolípido positivos o serología de lúes positiva	
11. ANA positivos	

Fig. 7.8 Clínica del LES (Slideshare).

Manifestaciones musculoesqueléticas

Son las más habituales (95%)

Artralgias y mialgias inespecíficas o artritis migratoria inespecífica poliarticular y simétrica

Suelen afectar articulaciones interfalangicas proximales y metacarpofalangicas, carpos y rodillas

Mialgias y debilidad

Osteonecrosis aséptica o necrosis avascular



Fig. 7.9 Manifestaciones musculoesqueléticas del LES (SlideShare).



- La deformidad más característica es la artropatía de JACCOUD
- Consiste en la desviación cubital en ráfaga reductible junto con deformidad en cuello de cisne de los dedos pulgar y Z

Fig. 7.10 Manifestaciones articulares del LES (SlideShare).

Manifestaciones cutáneas

Se producen en el 80% de los pacientes en algún momento de la enfermedad

MANIFESTACIONES INESPECÍFICAS: Las más comunes son fotosensibilidad (70%), telangiectasias, livedo reticularis, aftas

MANIFESTACIONES ESPECÍFICAS: Las lesiones pueden ser divididas en tres grandes grupos; lesiones agudas como el eritema en alas de mariposa, lesiones subagudas eritematosas y lesiones crónicas como lupus discoide



Fig. 7.11 Manifestaciones cutáneas del LES (SlideShare).

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS ESPECÍFICAS		
AGUDAS	SUBAGUDAS	CRÓNICAS
Eritema malar	Lupus anular policíclico	Lupus discoide localizado
Lesiones eritematosas no mulares	Lupus psoriasiforme	Lupus discoide generalizado
Lesiones ampollosas		Lupus profundo o paniculitis lúpica

Fig. 7.12 Manifestaciones cutáneas específicas del LES (SlideShare).



Fig. 7.13 Exantema en alas de mariposa del LES (SlideShare).

Manifestaciones cutáneas:

- **Lesiones agudas:** clásico rash *malar* o en *ala de mariposa*, el cual puede afectar sólo a la piel o predecir el inicio de la forma multisistémica. Las lesiones agudas generalizadas son menos comunes y su inicio coincide con una exacerbación de la enfermedad sistémica orgánica y/o una enfermedad prolongada. Presenta eritema maculopapular simétrico.

- **Lesiones subagudas:** presentan una distribución simétrica en las áreas fotoexpuestas siendo inicialmente máculas o pápulas eritematosas que se vuelven placas anulares/policíclicas o papuloescamosas. Estas lesiones también pueden ser desencadenadas por la luz UV o por diferentes drogas (antifúngicos, diuréticos, bloqueadores de los canales de calcio, etc).

- **Lupus cutáneo crónico:** **lupus discoide, paniculitis lúpica/lupus profundus y lupus sabañón.** El lupus discoide es la forma más frecuente y puede presentarse tanto de forma localizada (cara, orejas) o como una forma diseminada.

- **Paniculitis lúpica:** es menos frecuente y se presenta como nódulos indurados o placas que resultan de una lipoatrofia profunda.

- **Lupus sabañón:** presenta placas púrpuras dolorosas localizadas en zonas acras expuestas al frío.

- **Lupus eritematoso túmido:** se caracteriza por presentar placas semejantes a la urticaria. Las lesiones se localizan en zonas expuestas al sol y se caracterizan por ser induradas, únicas y con una superficie rojiza o violácea. Rara vez progres a enfermedad sistémica.



Fig. 7.14 Lupus subagudo: psoriasiforme y anular (SlideShare).

Manifestaciones hematológicas

- La anemia (70%) es la manifestación más habitual
- La anemia suele ser de trastornos crónicos
- La leucopenia (60%) suele ser leve, se acompaña de linfopenia
- La trombopenia (15-25%) no es intensa
- En la coagulación la alteración más frecuente que se detecta es la presencia de anticoagulante lúpico/anticuerpos antifosfolípido

Fig. 7.15 Manifestaciones hematológicas del LES (SlideShare).

Manifestaciones neurológicas

- Se puede afectar cualquier cosa del SNC o periférico (50-60%)
- El diagnóstico es clínico
- Hay anticuerpos antineuronales, antimielina, vasculitis y depósitos de inmunocomplejos
- El diagnóstico es clínico
- Convulsiones y psicosis
- Alteraciones cognitivas leves y cefaleas

Fig. 7.16 Manifestaciones neurológicas del LES (SlideShare).

Manifestaciones cardiopulmonares

La pleuritis (50%) con frecuencia bilateral y puede producir derrame pleural

La neumonitis lúpica produce fiebre, dolor pleurítico, tos

La causa más frecuente de infiltrados pulmonares son las infecciones

La pericarditis es la afectación cardíaca más común

La miocarditis (15%) se debe sospechar con fallo cardíaco izquierdo, cardiomegalia, arritmias



Fig. 7.17 Manifestaciones cardiopulmonares del LES (SlideShare).

Manifestaciones renales

Tienen lugar en forma de glomerulonefritis

Aparece en el 50% de los pacientes

Es la más importante de las manifestaciones

Condicionan el pronóstico de la enfermedad

Son la principal causa de mortalidad

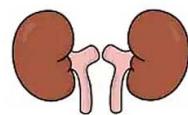


Fig. 7.18 Manifestaciones renales del LES (SlideShare).

La nefritis lúpica (NL) es una forma de glomerulonefritis que constituye una de las manifestaciones orgánicas más graves del LES. La mayoría de los pacientes con LES que desarrollan LN lo hacen dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico y, en muchos casos, LN es la manifestación de presentación que da como resultado el diagnóstico de LES. La comprensión de la base genética y patogénica de la NL ha mejorado en las últimas décadas. Dentro de los 10 años de un diagnóstico inicial de LES, del 5 al 20% de los pacientes con NL desarrollan enfermedad renal en etapa terminal (Anders y col., 2020), (Mohan y Puttermann, 2015).

Clasificación de la nefritis lúpica (Weening y col., 2004) (fig. 7.19).

TIPO I	Nefritis lúpica mesangial mínima
TIPO II	Nefritis lúpica mesangial
TIPO III	Nefritis lúpica focal
TIPO IV	Nefritis lúpica difusa
TIPO V	Nefritis lúpica membranosa
TIPO VI	Nefritis lúpica esclerosante

Fig. 7.19 Nefritis lúpica (Weening, 2004).

Manifestaciones gastrointestinales

Suelen ser inespecíficas como náuseas o diarrea

A menudo derivadas de la toxicidad del tratamiento

Pueden haber cuadros variados de ascitis, pancreatitis aguda

La complicación más grave es la vasculitis



Fig. 7.20 Manifestaciones gastrointestinales (SlideShare).

d. Diagnóstico (figs. 7.21 a 7.28)

- **Autoanticuerpos del LES:** ANA (anti-nucleares) (Tan, 1982; Cabiedes y Núñez, 2010), anti-ADN nativo, anti-Ro (SSA)/La (SSB) y anticuerpos anti-RNP.
 - Disminución del complemento.
 - Aumento de reactantes de fase aguda en los períodos de actividad de la enfermedad.

ANTICUERPOS DEL LES	
Autoanticuerpo	Marcador para
Anticuerpos antinucleares (ANA)	Lupus eritematoso y otras enfermedades autoinmunes (poco específicos)
Anticuerpos anti-DNA nativo	Lupus eritematoso (muy específicos)
Anticuerpos anti-Sm	Lupus eritematoso (muy específicos)
Anticuerpos anti-Ro (SSA) / La (SSB)	Lupus subagudo y síndrome de Sjögren (asociados o no a lupus eritematoso)
Anticuerpos anti-RNP	Lupus eritematoso y enfermedad mixta del tejido conectivo (asocia rasgos de lupus, polimiositis y esclerodermia)

Fig. 7.21 Anticuerpos del LES (SlideShare).

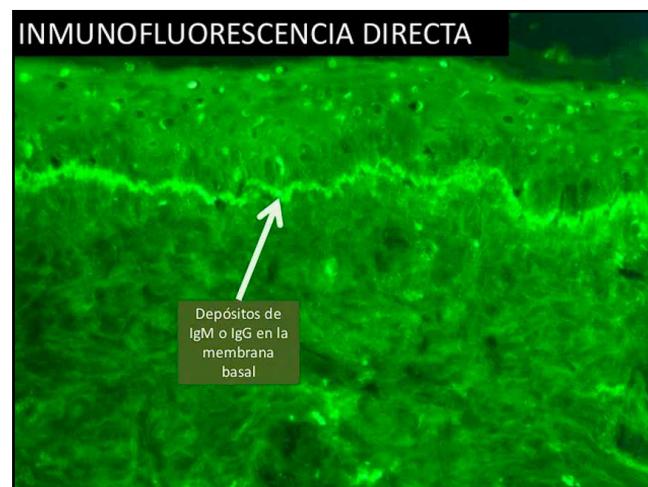


Fig. 7.22 Inmunofluorescencia en membrana basal (SlideShare).

Clase I: Nefritis Lúpica Mesangial Mínima

Glomérulos normales con microscopía óptica, pero mínimos depósitos mesangiales en inmunofluorescencia

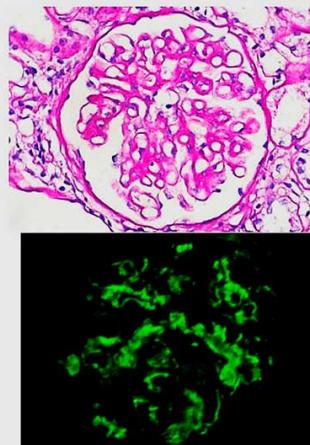


Fig. 7.23 Clase I: nefritis lúpica mesangial mínima (SlidePlayer).

Clase II: Nefritis Lúpica Proliferativa Mesangial

Hipercelularidad y expansión mesangial leve, en la microscopía óptica, con depósitos mesangiales en la inmunofluorescencia; puede haber depósitos subepiteliales o subendoteliales en inmunofluorescencia o en microscopía electrónica

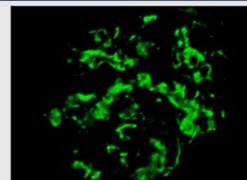
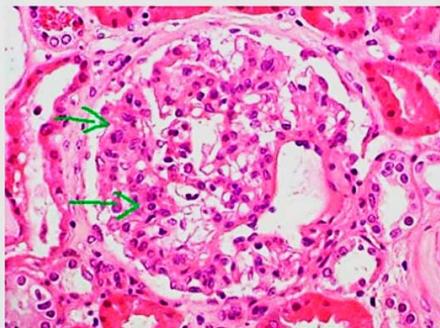


Fig. 7.24 Clase II: nefritis lúpica proliferativa mesangial (SlidePlayer).

Clase III: Nefritis Lúpica Focal

Lesiones en <50% de los glomérulos con lesiones de tipo endocapilar o extracapilar, con depósitos subendoteliales, con o sin afectación del mesangio.

Pueden existir lesiones activas (A) o crónicas (C), por lo que se subdividen en:

- Clase III (A): lesiones activas (nefritis lúpica proliferativa focal)
- Clase III (A/C): lesiones activas y crónicas (nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante)
- Clase III (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices (nefritis lúpica esclerosante focal)

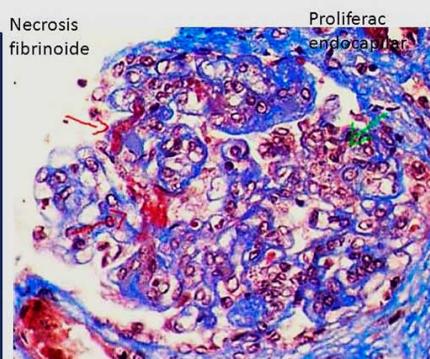


Fig. 7.25 Clase III: nefritis lúpica focal (SlidePlayer).

Clase IV: Nefritis Lúpica Difusa

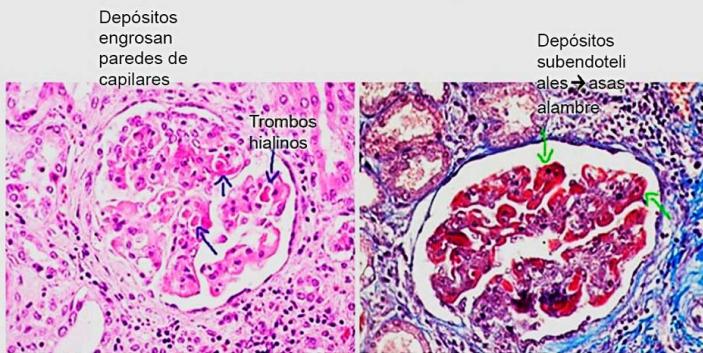


Fig. 7.26 Clase IV: nefritis lúpica difusa (SlidePlayer).

Clase V: Nefritis Lúpica Membranosa

Engrosamiento de la membrana basal glomerular con depósitos inmunes de forma global o segmentaria en la venticula **subepitelial de la membrana basal**; se puede asociar con expansión mesangial. Puede aparecer en combinación con las clases III o IV. También puede tener un avanzado grado de esclerosis.

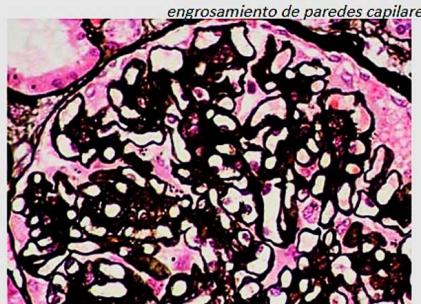


Fig. 7.27 Clase V: nefritis lúpica membranosa (SlidePlayer).

Clase VI: Nefritis Lúpica Esclerosada

Afectación de más del 90% de los glomérulos, sin actividad residual

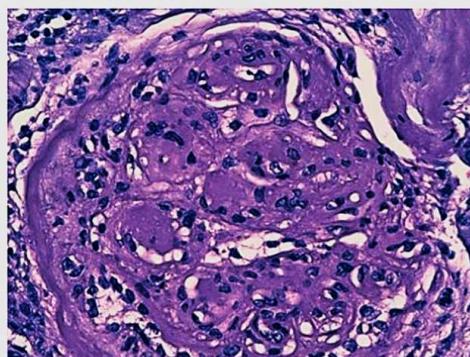


Fig. 7.28 Clase VI: nefritis lúpica esclerosada (SlidePlayer).

e. Tratamiento (figs. 7.29 a 7.32)

- **Medidas generales**

Evitar el sol y usar bloqueadores (Kuhn y col., 2010).

Inmunizaciones reglamentarias: no se recomiendan las de virus vivos (polio, triple vírica), pero sí tratamiento con esteroides a dosis altas o inmunosupresores.

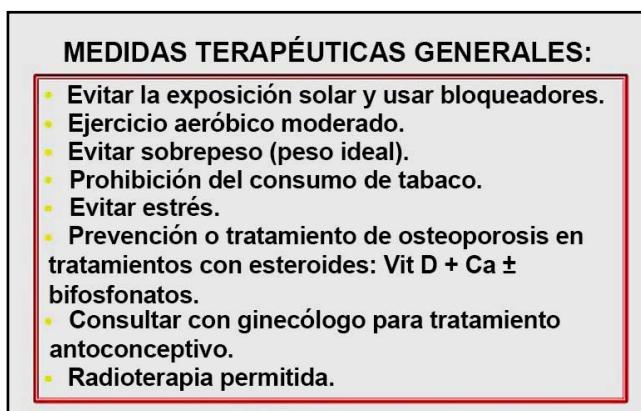


Fig. 7.29 Medidas terapéuticas generales (SlideShare).

- **Tratamiento precoz de las infecciones:** antiinflamatorios no esteroideos.

- **Manifestaciones musculosqueléticas o serositis leves:** antipalúdicos.

Manifestaciones cutáneas (coadyuvante de los esteroides): hidroxicloroquina: dosis máxima 6,5 mg/kg/día. Cloroquina: 3,5-4 mg/k/día.

- **Corticoides:**

- *Manifestaciones sin peligro de vida* (serositis, artritis, alteraciones hematológicas, exantemas): dosis bajas, 0,5 mg/kg/día de prednisona o equivalente, en una dosis matutina.

- *Manifestaciones graves sin peligro de vida de forma inmediata* (nefropatía, afectación neurológica, anemia hemolítica): dosis altas, 1-2 mg/kg/día en 1 a 3 dosis.

- *Enfermedad grave con importante riesgo vital* (hemorragia pulmonar, afectación neurológica grave, insuficiencia renal rápidamente progresiva):

1) Bolos (pulsos) intravenosos de metilprednisolona: 20 mg/kg, hasta un máximo de 1 gramo, en 3 días consecutivos.

2) Corticoterapia oral: 2 mg/kg/día, en 3 dosis.

- **Corticoterapia en descenso y de mantenimiento:**

La terapia inicial debe mantenerse durante 4-8 semanas. Si desaparecen los síntomas, con mejoría significativa de los parámetros analíticos y serológicos, iniciar descenso lento y progresivo, con estrecha monitorización para evitar recaídas. Si se objetivan signos de recaída, aumentar la dosis en un 25-50 %.

Mantener dosis pequeñas (2,5-5 mg/día) durante meses o años, y si el paciente persiste en remisión, retirarlos. Si no se consigue mejoría ni control adecuado de las alteraciones analíticas y serológicas, evaluar un aumento de la dosis. Si los corticoides ya estaban a dosis altas, considerar añadir inmunosupresores.

- **Inmunosupresores:**

- Metotrexato, "como ahorrador" de corticoides: 10-20 mg/m²/semanal.
- Azatioprina: 1-2 mg/K/día.
- Ciclofósfamida Oral: 1-2 mg/K/día IV: 500-1000 mg/m²/mes.

La activación crónica de la vía del interferón tipo I (IFN) juega un papel crítico en la patogénesis del lupus eritematoso sistémico (LES). **Anifrolumab** es un anticuerpo monoclonal humano contra la subunidad 1 del receptor de IFN de tipo I, que bloquea la acción de los IFN de tipo I. La evidencia de estos

ensayos clínicos sugiere que en pacientes con LES activo, anifrolumab es superior al placebo para lograr criterios de valoración combinados de respuesta a la actividad de la enfermedad y reducción de corticosteroides orales (Tanaka y Tummala, 2021).



Fig. 7.30 Tratamiento ante manifestaciones leves (SlideShare).



Fig. 7.31 Tratamiento ante manifestaciones graves (SlideShare).



Fig. 7.32 Tratamiento ante manifestaciones cutáneas (SlideShare).

El tratamiento de la nefritis lúpica (NL) suele incluir terapia inmunosupresora, típicamente con **micofenolato de mofetilo** o **ciclofosfamida** y **glucocorticoides**, aunque estos tratamientos no son uniformemente efectivos. A pesar de un mayor conocimiento de la patogenia de la enfermedad y la mejora de las opciones de tratamiento, la NL sigue siendo una causa importante de morbilidad y muerte entre los pacientes con LES (Anders y col., 2020).

7.2. Síndrome de Sjögren (SS)

El SS es una enfermedad crónica autoinmune sistémica con insuficiencia de las glándulas exocrinas (**fig. 7.33**).

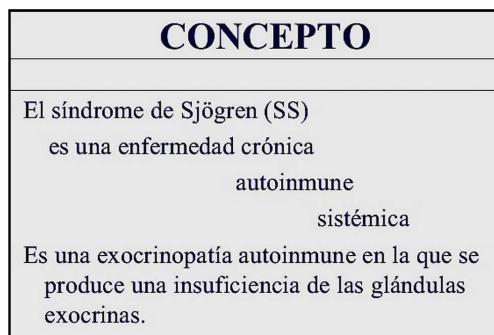


Fig. 7.33 Síndrome de Sjögren (SlideShare).

a. Etiología (figs. 7.34-7.36)

- **Factores predisponentes:** genéticos y hormonales.
- **Inicio:** autoantígenos.
- **Desarrollo:** disfunción de LT.
- **Perpetuación:** autoanticuerpos, citoquinas.

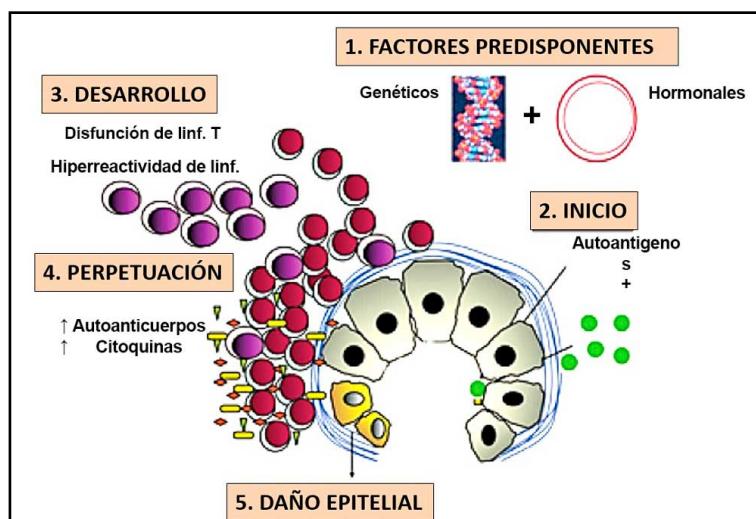


Fig. 7.34 Etiología del SS (SlideShare).

La etiología se desconoce.
Aunque tiene una base autoinmune.
La alteración fundamental es:

- Un infiltrado de las glándulas por una población de linfocitos T con fenotipo CD4 que secretan interleuquina 2 e interferón gamma.
- Anticuerpos Ro/SSA, La/SSB

Fig. 7.35 Etiología del SS (SlideShare).

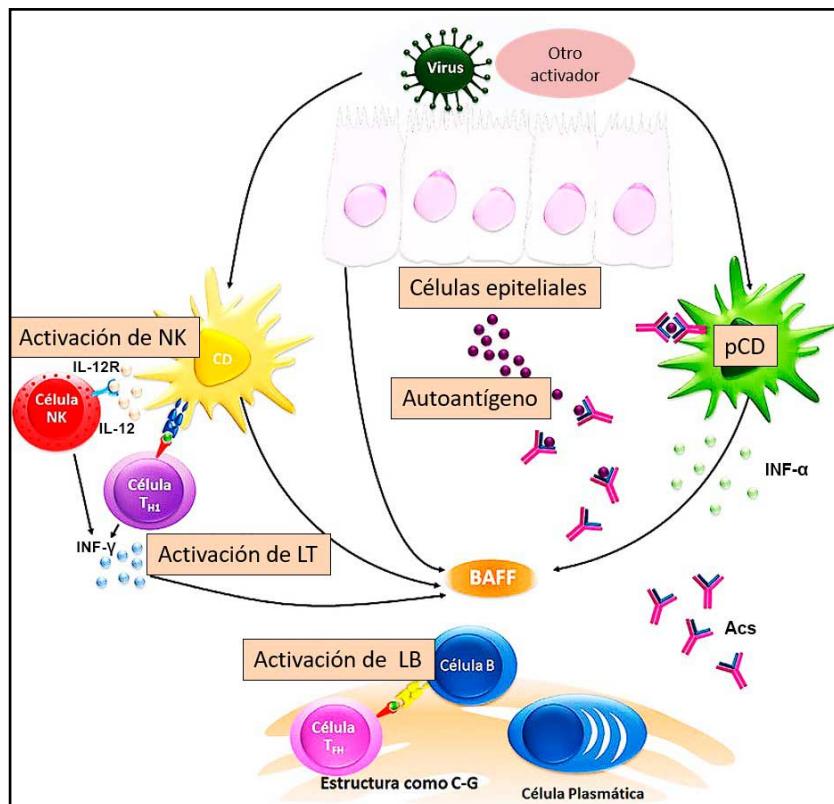


Fig. 7.36 Fisiopatología del SS (SlideShare).

El SSp presenta infiltrados linfocíticos y destrucción de las glándulas salivales y lagrimales y *producción de autoanticuerpos contra las partículas de ribonucleoproteína SS-A/Ro y SS-B/La*. Las células infiltrantes (LT, LB, células dendríticas) interfieren con la función glandular en varios puntos: destrucción de elementos glandulares por mecanismos mediados por células; secreción de citoquinas que activan las vías que llevan la firma de los interferones de tipo 1 y 2; producción de autoanticuerpos que interfieren con los receptores muscarínicos; y secreción de metaloproteininas (MMP) que interfieren con la interacción de la célula glandular con su matriz extracelular, que es necesaria para una función glandular eficiente. A medida que avanza el proceso, las superficies mucosas se convierten en sitios de inflamación crónica. La *patogenia es multifactorial* y se cree que los factores ambientales desencadenan la inflamación en personas con una predisposición genética al trastorno (García-Carrasco y col., 2006) (Bombardieri y col., 2020).

- **Clasificación (figs. 7.36-7.37)**

CLASIFICACIÓN	
1.-Síndrome Sjögren primario	Síndrome seco. Queratoconjuntivis seca Xerostomia Con curso aislado

Fig. 7.37 SSp (SlideShare).

2.- Síndrome Sjögren secundario:

Asociado con mas frecuencia a:
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Esclerodermia
Dermatomiositis y polimiositis
Enfermedad mixta del tejido conjuntivo
Policondritis recidivante
Tiroïditis
Cirrosis biliar primaria



Fig. 7.38 SSs (SlideShare).

b. Epidemiología (fig. 7.39)

Incidencia: 7/100.000/año. Mujeres 9:1 (30 a 50 años). Prevalencia: 0.05 a 5%. Mayor riesgo de linfomas. Prevalencia 1:100 a 1:1.000 (muy frecuente).

EPIDEMIOLOGÍA

- Mujeres 9:1
- Edad aparición: A los 30 años y postmenopáusicas (50 años).
- Incidencia: Mujeres 1/100. Hombres 1/1000.
- Prevalencia en: AR 31%, SCL 20%, LES 8%.
- Mayor riesgo de linfomas (**16-44 veces más**).

Fig. 7.39 Epidemiología de SS (SlideShare).

c. Clínica

Queratoconjuntivitis, xerostomía, artralgias-artritis, xerodermia, manifestaciones pulmonares, renales, cardiovasculares, digestivas y neurológicas (figs. 7.39 a 7.42). Es de difícil diagnóstico porque los síntomas suelen ser inespecíficos y muchos pacientes carecen de marcadores diagnósticos (Torste Witte, 2019).

1-Querato – Conjuntivitis Seca :

La resequedad y atrofia de la Conjuntiva y Cornea produce sensación de arenillas , ardor , prurito , congestión , disminución del lagrimo , acumulándose bandas gruesas en la comisura interna del ojo , Foto sensibilidad y visión borrosa. Puede haber Ulceración elridociclitis , así como infecciones secundarias



Fig. 7.40 Clínica del SS (SlideShare).

2-XEROSTOMIA : La resequedad bucal por disminución o espesamiento de la Saliva , produce : Dificultad para la masticación , deglución , y Fonación (habla) , desarrollo de Caries Dentales, Son frecuentes la Quelitis Angular , Ulceras y Fisuras de la Lengua y Mucosa bucal.
Puede haber perdida de los sentidos del Gusto y del Olfato. La insuficiencia Glandular puede afectar la Nariz , Laringe , Tráquea , Bronquios , Estomago y Mucosa Recto – Genital.



Fig. 7.41 Clínica del SS (SlideShare).

III-MANIFESTACIONES ARTICULARES : Artralgias o Artritis . Con frecuencia presenta el cuadro Clínico característico de la Artritis Reumatoide y Fenómeno de Reyunad .

IV-XERODERMIA : Frecuente en un 50% de pacientes ; caracterizada por : Descamación , prurito , Liquenificación , Hipo o Anhidrosis. La sequedad y fragilidad Pilosa produce Alopecia del Cuero Cabelludo , Axilas y Pubis.



Fig. 7.42 Clínica del SS (SlideShare).

El síndrome de Sjogren primario (SSp) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por la infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas y por una serie de manifestaciones sistémicas, incluidas las pulmonares. La **afectación pulmonar** en SSp incluye enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y enfermedad de las vías respiratorias, junto con trastornos linfoproliferativos. También se pueden identificar trastornos más raros, como derrame pleural y quistes (Luppi y col., 2020).

El SSp puede presentar **afectación renal**. Es rara y afecta a < 10% de los pacientes. La forma más frecuente de nefropatía en el síndrome de Sjögren primario es la **nefritis túbulo-intersticial**, en la que la infiltración del riñón por células plasmáticas es una característica clave y muestra similitud con la infiltración linfoplasmocítica de las glándulas salivales. Pueden ocurrir alteraciones electrolíticas. La afectación glomerular se detecta con menos frecuencia, pero puede tomar la forma de glomerulonefritis membranoproliferativa secundaria a crioglobulinemia. El riesgo de enfermedad renal crónica sigue siendo significativo para algunos pacientes (François y Mariette, 2020).

El SS puede afectar el **aparato gastrointestinal** (Popov y Salomon-Escoto, 2018).

El SS está asociado con un mayor riesgo de *aterosclerosis*. En metanálisis recientes se ha encontrado una mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular. La participación del sistema cardiovascular no es una característica común del SS; sin embargo, manifestaciones específicas, tales como bloqueo cardíaco mediado por autoanticuerpos, pericarditis, hipertensión arterial pulmonar y disautonomía (Melissaropoulos y col., 2020).

El SSp puede presentar afectación neurológica poco común (SNC: 2-5%, SNP: 5-15%). Los diagnósticos diferenciales deben excluirse en pacientes que presentan síntomas neurológicos, como vasculitis crioglobulinémica o esclerosis múltiple, antes de considerar una afectación neurológica específica del SSp (Mekinian y col., 2020).



Fig. 7.43 Clínica del SS (SlideShare).

d. Diagnóstico (figs. 7.44 a 7.47)

El SSp es un trastorno complejo y heterogéneo caracterizado por un amplio espectro de características glandulares y extraglandulares. El descubrimiento de nuevos **biomarcadores** permitió caracterizar la enfermedad no solo fenotípicamente sobre la base de la presentación clínica, sino también sobre la base del **endotipo**. Además, una mejor estratificación de los pacientes tiene un valor importante en la evaluación de los mecanismos subyacentes al riesgo de trastornos linfoproliferativos en estos pacientes (Manfrè y col., 2020).

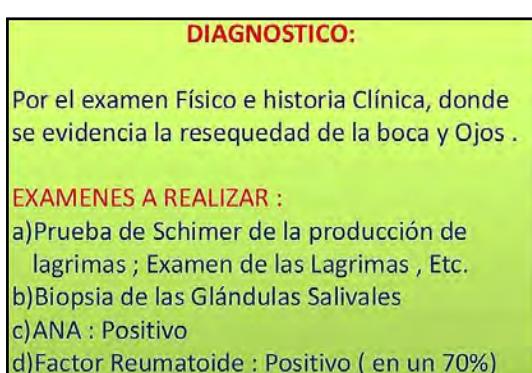


Fig. 7.44 Diagnóstico del SS (SlideShare).

Para el diagnóstico de Síndrome de Sjögren Primario

Se requiere la presencia de 4 o más criterios. Los criterios 1 a 3 están presentes con una respuesta afirmativa(a, b, o c). siempre y cuando cualquiera de los items IV (Histopatología) o VI (Serología) es positivo.

Para el diagnóstico de Síndrome de Sjögren Secundario

En pacientes con una enfermedad potencialmente asociada, la presencia del items I o items II, más 2 de los items III, IV y V, puede ser considerado de S. de Sjögren Secundario.

Fig. 7.45 Diagnóstico del SS primario y secundario (SlideShare).

DIAGNÓSTICO

ANALISIS SANGUINEOS

La Capilaroscopia nos ayuda en caso de Raynaud o Vasculitis

Alteraciones de Laboratorio en el SS primario

- Anticuerpos antinucleares (+)
- Factor reumatoide positivo en un gran nº de pacientes
- Crioglobulinemia en casi un 20%
- Proteína C reactiva elevada o puede no estarlo
- Anemia (hematócrito < 30%) frecuente en un 16-50%
- Leucopenia (<3.500 cel/mm³)
- Trombocitopenia (<10.000/mm³)
- VSG elevada (> 25 mm/h) hasta en un 90%
- anti-Ro (SSA)
- anti-La (SSB)



Fig. 7.46 Diagnóstico: análisis sanguíneos (SlideShare).

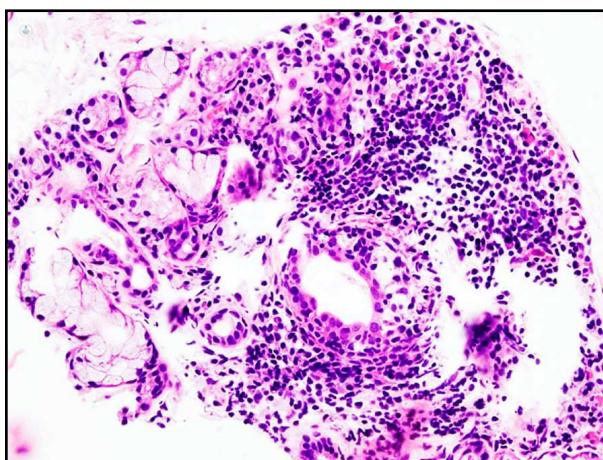


Fig. 7.47 Histopatología del SS (topDoctors).

e. Tratamiento (figs. 7.48 a 7.51)

En el SS también puede estar presente una profunda hiperactividad de las células B junto con manifestaciones sistémicas que incluyen fatiga, molestias musculoesqueléticas, características relacionadas con la afectación hepática, pulmonar, renal y del sistema nervioso, así como el desarrollo de linfoma. El abatacept y el belimumab, así como los regímenes combinados de rituximab y belimumab son prometedores para aliviar las molestias específicas del SS, pero se esperan datos de grandes ensayos controlados. Los avances recientes en el análisis de las vías moleculares subyacentes a la patogénesis de la SS llevaron a un número creciente de nuevos compuestos biológicos dirigidos hacia el sistema de interferón tipo I, la presentación de antígenos, las vías coestimuladoras, la activación de las células B y T, así como la formación de centros germinales. Los resultados preliminares de dos ensayos aleatorizados controlados con placebo sobre el bloqueo de CD40 (Iscalimab) y la inhibición del receptor del factor activador de células B (Ianalumab) dieron como resultado una reducción significativa de la actividad de la enfermedad de SS, con un perfil de seguridad favorable. Actualmente se esperan los resultados de la administración de otros inhibidores de quinasa, un activador transmembrana y un modulador de calcio y una proteína de fusión TACI interactor del ligando de citofilina (RC18), así como una dosis baja de interleuquina-2 recombinante para expandir las células T reguladoras (Mavragani y Moutsopoulos, 2020).

En el SS existen factores epigenéticos estén jugando un papel crucial en su desarrollo. La epigenética se describe como procesos heredables y reversibles que modifican la expresión génica. Las modificaciones epigenéticas reportadas en glándulas salivales menores y linfocitos de pacientes con SSp están relacionadas

con un proceso anormal de metilación del ADN que induce a su vez un control defectuoso de genes reprimidos que involucran asuntos tales como autoantígenos, retrotransposones y cromosoma X; (ii) posicionamiento alterado del nucleosoma asociado con la producción de autoanticuerpos; y (iii) control alterado de microARN. Los resultados de los estudios de asociación de todo el epigenoma han revelado aún más la importancia de la vía del interferón en la progresión de la enfermedad, la vía de señalización del calcio para controlar las secreciones de líquidos y un cruce de células específicas con factores de riesgo asociados con SSp. Es importante destacar que las modificaciones epigenéticas son reversibles, lo que abre oportunidades para procedimientos terapéuticos en esta enfermedad actualmente incurable (Bordron y col., 2020).

Se utilizan glucocorticoides en el SSP con afectación glandular, articular, cutánea, pulmonar, hematológica, renal y neurológica del SS (Priori R y col., 2020).

TRATAMIENTO PALIATIVO

Manifestaciones glandulares

XEROFTALMÍA:

- **Evitar:** áreas de fumadores, poca humedad, diuréticos y anticolinérgicos.
- **Lubricar:** utilizando lágrimas artificiales (*hyabak, viscofresh, aquoral*) mejor con hialuronato sódico . Humidificadores ambientales en la casa
- Importante **parpadear** durante la lectura
- Por la mañana, poner un paño o **gasas húmedas** sobre los ojos, durante varios minutos.
- Evitar la evaporación de las lágrimas por la noche, usando **ungüentos** y gafas de natación ajustables
- Muchos pacientes toleran mal la luz del sol por lo que se les recomienda usar **gafas de sol**
- **Estimulación generalizada:** con Clorhidrato de Pilocarpina (**Salagen**) VO, se utiliza a dosis de 5 mg. 4 veces al día. Está contraindicado en pacientes con asma o glaucoma,
- La Cevimeline (**Evoxac**) es un agonista colinergico, se da 30 mg/8 horas VO. Produce menos sudoración que la pilocarpina pero más efectos gastrointestinales.
- Podemos usar un químico que viene en una **pildorita (pélet)** que se coloca en el párpado inferior. Al aplicarse gotas en los ojos se disuelve la pildorita y se forma una capa fina sobre sus propias lágrimas que atrapa la humedad.

Fig. 7.48 Tratamiento paliativo (SlideShare).

TRATAMIENTO PALIATIVO

Manifestaciones glandulares

Bloqueo del conducto lagrimal

(también llamado “punctum”). Hay dos canales en cada ojo, colocados en la parte superior y las esquinas inferiores de párpados cerca de la nariz. Los conductos lagrimales permiten que las lágrimas pasen de las glándulas lagrimales hacia la nariz.. Los tapones impiden la eliminación de las lágrimas de los ojos y estas permanecen por más tiempo en la superficie del ojo.

El cierre del canal de drenaje de las lágrimas se denomina oclusión del punto lagrimal y puede ser temporal o permanente.

Efectos adversos:

- Epíora (lagrimeo excesivo),
- Sensación de cuerpo extraño,
- Irritación del ojo
- Pérdida espontánea de los tapones.

El Transplante de córnea

sólo se realizará si está muy afectada y no ha respondido a las medidas médicas

Revisiones oftalmológicas periódicas

Fig. 7.49 Tratamiento paliativo (SlideShare).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Manifestaciones Extraglandulares

ARTRITIS

- ❖ AINEs (Enantyum 25mg/8h, Naproxeno 500mg/12 horas), o metotrexato(Rheumatrex), mas prednisona. Biológico(Embrel)



- ❖ Hidroxicloroquina(Plaquinel) 200 mg/día durante un año . Reduce la concentración salival de mediadores inflamatorios como la IL-6 y de ácido hialurónico, reduce los anticuerpos Ig G contra el antígeno La/SSB. También disminuye la VSG, la PCR y las immunoglobulinas en suero.

Fig. 7.50 Tratamiento farmacológico (SlideShare).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Manifestaciones Extraglandulares

RAYNAUD

Protección contra el frío guantes
Nifedipina (Adalat) es antagonista de calcio y provoca vasodilatación periférica y C.



ACIDOSIS TUBULAR RENAL

Solución con bicarbonato de sodio oral.

VASCULITIS

Corticoides y medicamentos inmunosupresores, como azatioprina (Imuran), micofenolato (Cellcept) y ciclofosfamida (Cytosan)

Fig. 7.51 Tratamiento farmacológico (SlideShare).

Aunque los métodos tradicionales de diagnóstico y tratamiento de la ES son eficaces, en la época de la medicina personalizada, se requieren nuevos biomarcadores y enfoques novedosos para la detección y el tratamiento de la ES. Los **exosomas** representan un campo emergente en el descubrimiento de biomarcadores y el manejo de SS. Los exosomas, un subtipo de vesículas extracelulares, son secretados por varios tipos de células y pueden encontrarse en la mayoría de los fluidos corporales y están repletos de citoquinas y otras proteínas, lípidos bioactivos y ácidos nucleicos (ARNm, ARN circular, ARN no codificante, ARNt, microARN, ADN genómico y ADNss) transportando dicha carga entre las células. La evidencia ha indicado que los exosomas pueden desempeñar funciones en procesos como la modulación de la respuesta inmune y la activación de la inflamación. Además, debido a características como la estabilidad, la baja inmunogenicidad y toxicidad, la vida media prolongada y la capacidad de penetrar la barrera hematoencefálica, los exosomas también han surgido como herramientas terapéuticas para la SS (Huang y col., 2020).

7.3. Síndrome Antifosfolípidos (SAF)

El SAF es una enfermedad autoinmune sistémica, caracterizada por sucesos trombóticos en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (aPL).

DEFINICION

- El síndrome antifosfolípido (SAF) es un estado de hipercoagulabilidad adquirido de origen autoinmune, que se manifiesta con la aparición de trombosis arteriales o venosas, pérdidas fetales recurrentes, trombocitopenia moderada y la presencia en el suero de anticuerpos antifosfolípicos (AAF), ya sea anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipina (AAC) o ambos.
- Estos autoanticuerpos no son solamente marcadores serológicos del síndrome, sino al parecer, juegan un papel patogénico importante.

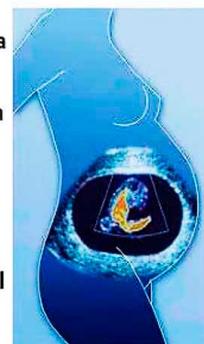


Fig. 7.52 Síndrome antifosfolípidos (SAF) (SlideShare).

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO

- El SAF puede estar asociado a otras enfermedades autoinmunes sistémicas, especialmente lupus eritematoso sistémico (LES), o no presentar evidencias clínicas de otra enfermedad, denominándose entonces SAF primario



Fig. 7.53 Síndrome antifosfolípidos (SAF) (SlideShare).

- **Síndrome antifosfolípido obstétrico:** es un trastorno autoinmunitario adquirido que se asocia a diversas complicaciones obstétricas en presencia de **anticuerpos antifosfolípidos** dirigidos contra otros fosfolípidos. Se demostró que la capacidad proinflamatoria de los anticuerpos antifosfolípidos se hace a través del sistema del complemento y las citoquinas proinflamatorias. El tratamiento combinado con dosis bajas de aspirina y heparina logra buenos resultados obstétricos y maternos (Esteve-Valverde y col., 2016).

Las pérdidas gestacionales son las principales complicaciones obstétricas del síndrome antifosfolípido obstétrico. Clásicamente, se han atribuido a trombosis y más infartos placentarios. Pero en algunos casos no es posible mostrar evidencia de trombosis decidual o vasculopatía placentaria y, en ocasiones, existen signos inflamatorios. Además, la prevalencia de trombosis sistémica es baja en pacientes obstétricas con SAF. Algunos casos tienen niveles plasmáticos bajos de C4/C3. Las proteínas del complemento pueden dañar las células del trofoblasto, reclutando y activando monocitos y neutrófilos. El **sistema del complemento** es actor principal en la patogenia del SAF (Alijotas-Reig, 2010).

a. Etiología

La causa de SAF es desconocida, pero se plantea que es multifactorial. Este puede comprometer casi cualquier órgano de la economía, pero solamente la trombosis vascular y las pérdidas fetales recurrentes están incluidas en los criterios diagnósticos actuales. Hay interacción compleja entre factores ambientales y genéticos. Se ha sugerido que antígenos bacterianos o virales que contienen secuencias similares a los fosfolípidos inducen una pérdida de la tolerancia, dando como resultado una activación cruzada de

las células T. Respecto a la base genética, se han identificado varias asociaciones: haplotipos HLA-DR y DQ los que muestran la asociación más consistente con la enfermedad (HLA-DR4, DR7, DR9, DR13, DR53, DQ6, DQ7 y DQ8). Además, se ha demostrado que varios genes no MHC aumentan la susceptibilidad para SAF, incluyendo el IFR5 y STAT47. La causa de la trombocitopenia en pacientes con SAF no se ha aclarado, aunque se cree que se debe a consumo plaquetario por incremento en la depuración de las mismas mediada por la adhesión de anticuerpos.

ETIOPATOGENIA

- Es más frecuente en las mujeres que en los hombres
- Los anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico) reaccionan contra las proteínas que se unen a los fosfolípidos aniónicos de las membranas celulares.
- Los anticuerpos Anti- β_2 -glicoproteína I (Anti-ApoH) son un subgrupo de anticuerpos anticardiolipinas que se unen a la ApoH, lo que a su vez conduce a la inhibición de la proteína C, una glicoproteína que desempeña un papel regulatorio en la vía común de coagulación. (Lo hace degradando al factor V).





Fig. 7.54 Etiopatogenia del SAF (SlideShare).

b. Epidemiología

Prevalencia: 5% de la población general. Sin embargo, solo una minoría de estos individuos desarrolla un SAF. Se estima que la incidencia del SAF es de alrededor de 5 casos nuevos por 100.000/año y la prevalencia de alrededor de 40 a 50 casos por 100.000/año. Más frecuente en mujeres: 5:1. La incidencia del SAF secundario en mujeres con LES es de 30 % (1 a 20 por 100.000 mujeres). Este síndrome ocurre principalmente en mujeres jóvenes de edad fértil, raramente se presenta en niños y solo 12 % de los pacientes superan los 50 años.

c. Clínica

MANIFESTACION	POSITIVOD PARA AFL (%)
PERDIDA FETAL REPETIDA	72
TROMBOSIS VENOSAS RECURRENTES	38
OCLUSIONES ARTERIALES	37
ULCERAS EN PIERNAS	73
LIVEDO RETICULARIS	38
ANEMIA HEMOLITICA	50
TROMBOCITOPENIA	41
HIPERTENSION PULMONAR	20

Fig. 7.55 Manifestaciones del SAF (SlidePlayer).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:
PERDIDA FETAL RECURRENTE
TROMBOSIS VENOSA
OCLUSIÓNES ARTERIALES
ULCERAS EN PIERNAS
LIVEDOS RETICULARIS
ANEMIA HEMOLITICA
TROMBOCITOPENA
DEFINIDO: TITULOS ALTOS DE a FL (IgG O IgM > 5 DE)
PROBABLE:
UNA MANIFESTACIÓN CLÍNICA Y TITULOS ALTOS DE a FL O DOS O MAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TITULOS BAJOS DE a FL (IgG o IgM > 2, < 5 DE)

Fig. 7.56 Manifestaciones del SAF (SlidePlayer).

CLÍNICOS
– Trombosis vascular una o más (arterial, venosa, pequeños vasos); sin vasculitis
– Morbilidad durante el embarazo
– Una o más muertes fetales (>10 semanas)
– Uno o más partos prematuros, >34 semanas (eclampsia, Preeclampsia, insuficiencia placentaria)
– Tres pérdidas fetales (<10 semanas)
LABORATORIO
– aCL (IgG o IgM), dependientes de β_2 GP-I, niveles medios o altos, ≥ 2 tomas con 6 semanas de diferencia
– Anticoagulante lúpico, dos veces con 6 semanas de diferencia
DEFINIDO: un criterio clínico y uno de laboratorio

Fig. 7.57 Manifestaciones del SAF (SlidePlayer).

d. Diagnóstico

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDICO-MECANISMOS DE TROMBOSIS
Inhibición de reacciones anticoagulantes:
• Inhibe activación de proteína C
• Inhibe actividad de proteína C activada
• Inhibe actividad de antitrombina III
• Inhibe actividad anticoagulante de β_2 GPI

Fig. 7.58 Mecanismos de trombosis en el SAF (SlideShare).

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

INMUNOGLOBULINAS QUE SE PRESENTAN COMO:

- 1) como anticuerpos naturales, en cuyo caso son autoanticuerpos codificados por genes de línea germinal.
- 2) como resultado de la interacción de factores inmunogenéticos y ambientales.
- 3) como consecuencia de una pérdida de la regulación inmune, la activación policlonal intrínseca de una enfermedad autoinmune, ambas.



Fig. 7.59 Anticuerpos anti-fosfolípidos en SAF (SlideShare).

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDICOS

- 4) como anticuerpos antiidiotípico de otros anticuerpos
- 5) inducidos por fármacos como la clorpromazina.
- 6) como resultado de procesos infecciosos, en cuyo caso, la génesis de los anticuerpos aFL está dirigida por antígenos.



Fig. 7.60 Anticuerpos anti-fosfolípidos en SAF (SlideShare).

PRUEBAS DE LABORATORIO

- VDRL
- TPTa
- Anticoagulante lúpico: RVVT, caolín
- Anticardiolipina
- Anti Beta2 Glicoproteína 1

Fig. 7.61 Pruebas de laboratorio en SAF (SlideShare).

- Es más frecuente en las mujeres que en los hombres
- los anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico) reaccionan contra las proteínas que se unen a los fosfolípidos aniónicos de las membranas celulares.
- Los anticuerpos Anti- β_2 -glicoproteína I (Anti-ApoH) son un subgrupo de anticuerpos anticardiolipinas que se unen a la ApoH, lo que a su vez conduce a la inhibición de la proteína C, una glicoproteína que desempeña un papel regulatorio en la vía común de coagulación. (Lo hace degradando al factor V).

Fig. 7.62 Laboratorio en SAF (SlideShare).

CARGA DE LOS FOSFOLÍPIDOS E ISOTIPOS DE LOS AFL	
FOSFOLÍPIDOS	ISOTIPO
ANIÓNICOS	
Cardiolipina (CL)	IgG, IgM
Fosfatidilsérina (FTS)	IgG, IgM
Fosfatidilinositol (FTI)	IgG, IgM
ZWITTERIÓNICOS	
Fosfatidicolina (FTC)	IgM
Fosfatidiletanolamina (FTE)	IgG, IgM
Esfingomielina (EM)	IgG, IgM

Fig. 7.63 Fosfolípidos e isotipos (SlideShare).

e. Tratamiento (figs. 7.64 a 7.66)

TRATAMIENTO	
<ul style="list-style-type: none"> ■ El tratamiento de estos pacientes debe basarse en el uso de: antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes. ■ Eliminar factores adicionales de riesgo vascular como: ■ hipertensión arterial ■ Hipercolesterolémia ■ tabaquismo o uso de anticonceptivos orales que contengan estrógenos. 	 

Fig. 7.64 Tratamiento del SAF (SlideShare).

Profilaxis trombotica primaria

- Dosis bajas de aspirina (75 a 150 mg).
- En pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), una alternativa a la aspirina puede ser el uso de antimarialáricos, como la hidroxicloroquina o la cloroquina.




Fig. 7.65 Tratamiento del SAF (SlideShare).

Profilaxis trombotica secundaria

- **Para evitar recaídas o nuevos accidentes tromboticos:**
- anticoagulantes orales por tiempo indefinido, mientras no haya episodios o factores de riesgo claros de hemorragia (hipertensión arterial no controlada, edad avanzada, etc.)
- mantener un INR entre 2 y 3.
- En pacientes que hayan sufrido una trombosis venosa claramente asociada con un factor de riesgo conocido, por ejemplo, la ingestión de anticonceptivos orales, puede considerarse interrumpir la anticoagulación.

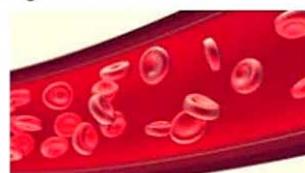



Fig. 7.66 Tratamiento del SAF (SlideShare).

Existe un posible beneficio potencial del **rituximab** en el tratamiento de algunas manifestaciones clínicas del SAF primario como trombocitopenia, afectación cutánea y valvular (Pons y col., 2015).

7.4. Síndrome de Goodpasture (SG)

La **enfermedad anti-membrana basal glomerular (anti-MBG) o síndrome de Goodpasture** es una vasculitis de vasos pequeños que afecta los lechos capilares de los riñones y los pulmones. Es una enfermedad autoinmune mediada por autoanticuerpos que se dirigen a las membranas basales glomerular y alveolar, lo que conduce al síndrome neumorenal. Es una enfermedad rara, monofásica y grave, que asocia glomerulonefritis rápidamente progresiva y hemorragia alveolar. La presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) se informa en 20 a 60% de los casos (Kotur y col.,

2015; Gulati y McAdoo, 2018; Marques y col., 2020). Presenta una glomerulonefritis rápidamente progresiva y hemorragia alveolar (**fig. 7.67**).



Fig. 7.67 Síndrome de Goodpasture (SlideShare).

a. *Etiología:* desconocida. El daño es mediado por autoanticuerpos dirigidos contra la *cadena α3 del colágeno tipo IV* de la **membrana basal glomerular y alveolar** (figs. 7.68 a 7.72).

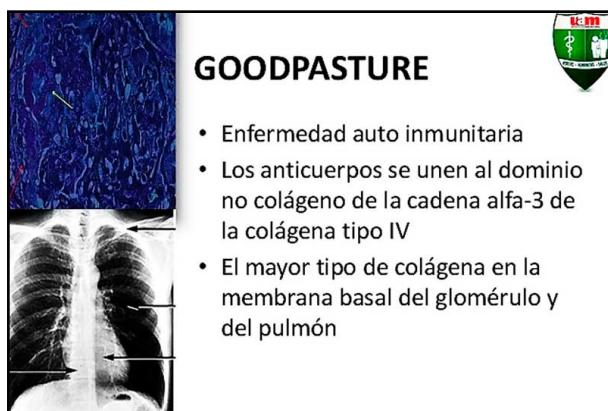


Fig. 7.68 Etiología del SG (SlideShare).

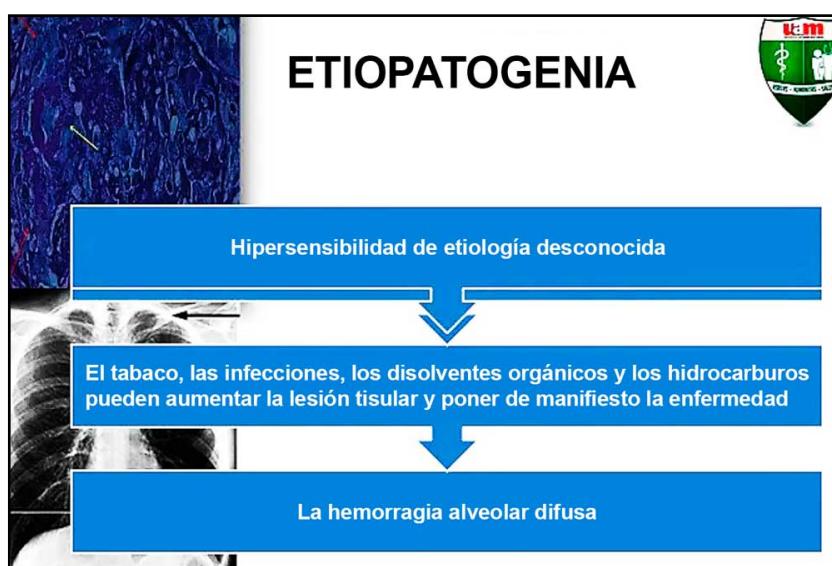


Fig. 7.69 Etiopatogenia del SG (SlideShare).

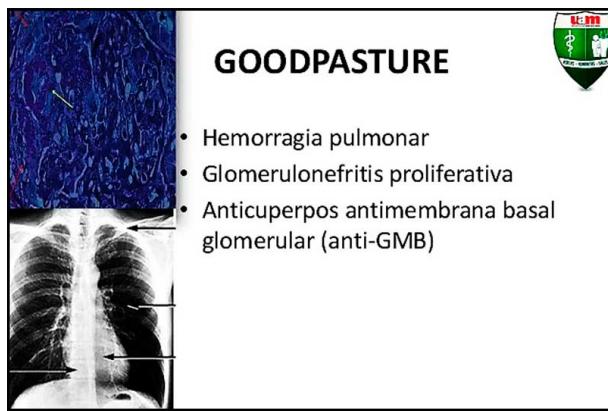


Fig. 7.70 SG (SlideShare).

- Fisiopatología (fig. 7.71)

El SG desarrolla autoinmunidad contra el *dominio 1 de la proteína no colágeno carboxiterminal* (NC1) o gen COL4A3 localizado en la región q35-37 del cromosoma 2. Muestra asociación con HLA-DR2: DRw15 y DRw16. Otros estudios, con análisis molecular de los genes de HLA de clase II han demostrado la asociación con los alelos DRw15. La unión de los autoanticuerpos con los epítopes en la membrana basal pulmonar o glomerular inicia una respuesta inflamatoria, atracción de leucocitos, y lesión tisular que se expresa como hemorragia pulmonar y glomerulonefritis proliferativa.



Fig. 7.71 Fisiopatología del SG (SlideShare).

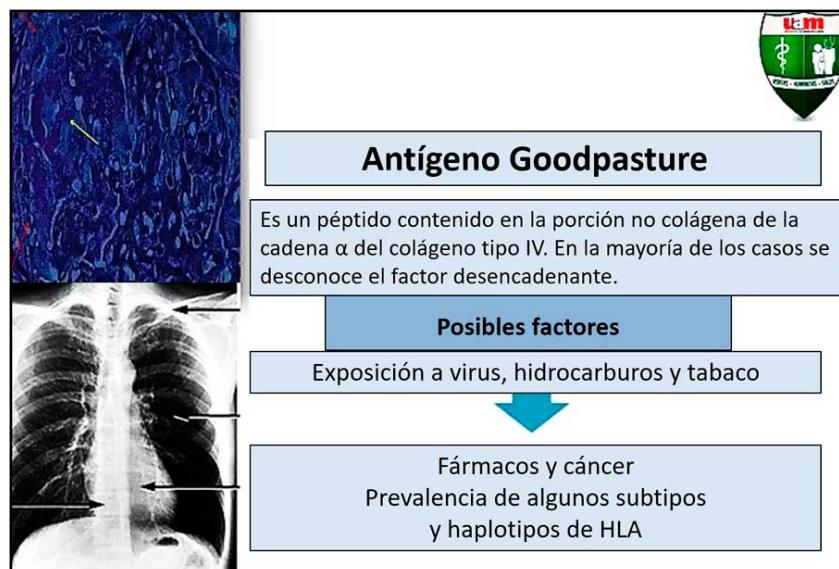


Fig. 7.72 Antígeno del SG (SlideShare).

En SG se comunicó fuerte vínculo genético con HLA-DRB1 1501 y DRB1 1502 (Hellmark y Segelmark, 2014).

b. Epidemiología

Incidencia: 0.5 a 1 caso por millón de habitantes por año. Se presenta más en hombres jóvenes entre 18 y 35 años (60 a 80%). Se presenta más en hombres jóvenes entre 18 y 35 años (60 a 80%).

c. Clínica

Lo más común es el compromiso pulmonar (Otero y col., 2006).

Síntomas más comunes:

- Hemoptisis (82-90%).
- Tos (40-60%).
- Disnea (57-72%).
- Fatiga (38-66%).
- Fiebre.
- Escalofríos.
- Diaforesis.
- Hematuria.
- Edema.
- Taquipnea.
- Cianosis en casos graves (**fig. 7.73**).

Los diagnósticos diferenciales de este síndrome son: LES, granulomatosis de Wegener, síndrome de Henoch-Schönlein, poliarteritis nodosa y crioglobulinemia.

La unión de los autoanticuerpos con los epítopes en la membrana basal pulmonar o glomerular inicia una respuesta inflamatoria (mediada por el complemento y el receptor Fc), atracción de leucocitos y lesión tisular que se expresa como hemorragia pulmonar y glomerulonefritis proliferativa. Se comunicó un caso con proteinuria en rango nefrótico (ZhengXia Zhong y col., 2020).



Fig. 7.73 Clínica del SG (SlideShare).

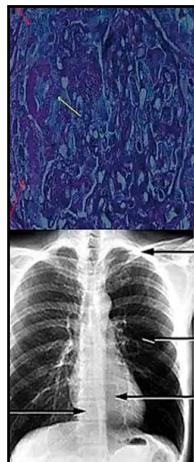
d. Diagnóstico (figs. 7.74 a 7.77)

- **Histopatológico: biopsia pulmonar:** IgG lineal en IF directa en MB y detección de anticuerpos anti-MB. Indicada ante hemorragia pulmonar difusa, después de la evaluación clínica, las pruebas serológicas y una broncoscopia dudosa. Mejor opción: **biopsia renal**.

- **Broncoscopía:** documentar la hemorragia alveolar difusa; descartar una infección.

- **Rx tórax:** se observan infiltrados bilaterales difusos, de predominio central. El derrame pleural es raro. La tomografía computada (TC) nos proporciona imágenes con mayor definición.

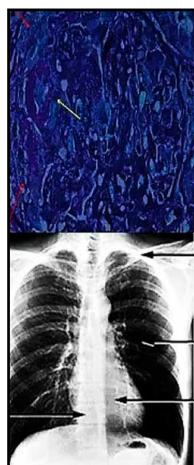
Se han comunicado dificultades en el diagnóstico del SG (Podzolkov y col., 2019).



DIAGNÓSTICO

- Para el diagnóstico clínico se necesita que estén presentes las manifestaciones renales y pulmonares.
- La exploración física generalmente es normal
- A veces se pueden escuchar ruidos subcrepitantes, un soplo sistólico que sugiere estenosis mitral o evidencia de hipertensión pulmonar.

Fig. 7.74 Diagnóstico del SG (SlideShare).



- Examen de anti membrana basal glomerular
- Gasometría arterial
- BUN
- Radiografía de tórax
- Creatinina
- Biopsia de pulmón
- Biopsia de riñón

Fig. 7.75 Diagnóstico del SG (SlideShare).

ENFERMEDAD CARACTERIZADA POR:

- Asociación de una glomerulonefritis progresiva (GNRP)
- Hemorragia alveolar en presencia de anticuerpos antímembrana basal.
- La afectación del sistema nervioso central (SNC).
- Elevados títulos de anticuerpos antimembrana basal glomerular (Ac-anti-MBG).

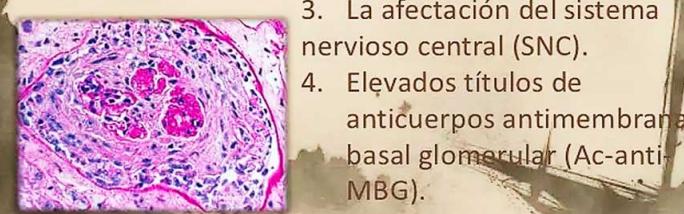
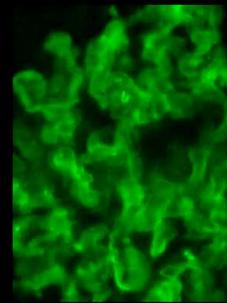


Fig. 7.76 Afectación pulmonar y renal en el SG (SlideShare).

SDR. GOODPASTURE: afectación renal y pulmonar por reacción cruzada de los **Ac anti-membrana basal glomerular** frente a la membrana basal pulmonar.



- Glomerulonefritis necrotizante con formación de **semilunas** (focal o difusa).
- IF: depósitos **lineales** **contínuos de IgG** a lo largo de la MBG (a veces también C3)

Fig. 7.77 IF en MB del SG (SlideShare).

e. Tratamiento (figs. 7.78-7.79)

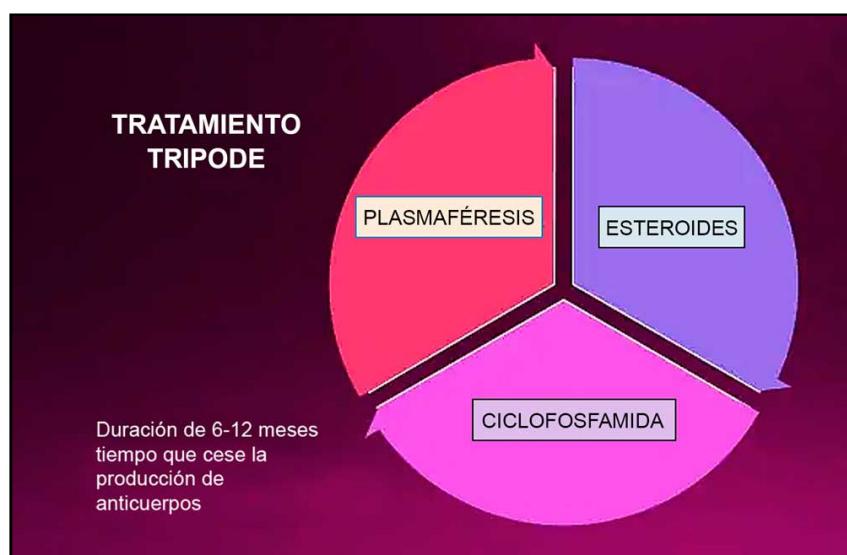


Fig. 7.78 Tratamiento del SG (SlideShare).



TRATAMIENTO

- El principal objetivo es extraer los anticuerpos de la sangre. Con un tratamiento llamado plasmaféresis se extrae sangre del cuerpo y se repone con líquido, proteína o plasma donado. La extracción de anticuerpos puede reducir la inflamación en los tejidos renales.
- Se pueden emplear corticosteroides como prednisona y otros fármacos que inhiben el sistema inmunitario.

Fig. 7.79 Tratamiento del SG (SlideShare).

- **Hemorragia pulmonar: fase aguda:** debe manejarse con ventilación mecánica.
- **Plasmaféresis:** es necesario un monitoreo hemodinámico para ayudar a determinar y prevenir que se disminuyan los niveles de fluido circulante. La solución isotónica de cloruro de sodio se administra si

los signos o síntomas de depleción rápida de volumen ocurren durante la plasmaférésis. La cantidad de plasma intercambiado debe ser de 50 ml/kg para obtener un máximo intercambio de 4 l/día. El plasma se reemplaza con una solución de 4-5% de albúmina, y el plasma fresco congelado se administra si al final del intercambio ocurre un sangrado activo o si el paciente ha tenido una biopsia reciente. A los pacientes se les realiza una plasmaférésis diaria con un total de 14 días o hasta que los anticuerpos de la membrana basal glomerular no pueden ser detectados. Una vez que se estabiliza la hemoptisis, la disfunción renal puede progresar y su tratamiento será entonces la próxima meta.

- **Inmunosupresión y metilprednisolona:** pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva que va a la insuficiencia renal aguda pueden ser tratados con intercambio terapéutico de plasma y con inmunosupresores, con una efectividad del 80%. Para la inmunosupresión se utiliza ciclofosfamida de 40 a 50 mg/kg o 60 a 250 mg/m² administrada I.V. en dosis divididas de 2 a 5 días, después, se cambia a vía oral en dosis de 2 a 4 mg/kg por día. La ciclofosfamida se administra concomitantemente con plasmaférésis para prevenir un rebote en la supresión de inmunoglobulina.

- **Metilprednisolona en bolo:** existe controversia acerca de la efectividad de ésta, porque la mayoría de los médicos están de acuerdo en utilizar el intercambio de plasma terapéutico para tratar la hemorragia pulmonar, a pesar de que no hay documentación citada. El bolo de metilprednisolona se administra I.V. a una dosis de 30 mg/kg cada tercer día en un total de 3 dosis. Ninguna de las 3 dosis debe exceder 3 gramos, y no se deben de administrar diuréticos 3 horas antes de cada dosis.

- **Terapia con inmunosupresores:** se ajusta de acuerdo con el número de células blancas y se continúa por 12 a 18 meses después de recuperarse de un SG.

Dieta: Restricción de sodio, la ingesta debe ser menor a 2 g al día. Restricción de líquidos. La administración de líquido depende de la función renal de cada paciente y si éste está tomando o no ciclofosfamida. Pacientes con adecuada función renal y una presión arterial estable no requieren restricción de líquidos, pero si estos pacientes están tomando ciclofosfamida se recomienda tomar líquidos deliberadamente para promover una mejor función renal y reducir el riesgo de cistitis hemorrágica. Pacientes con insuficiencia renal oligúrica que no toman ciclofosfamida requieren restricción de líquidos.

El tratamiento del SG requiere de una combinación de corticosteroides, ciclofosfamida o aziotropina, y plasmaférésis. Esta combinación de los diferentes tratamientos ha comprobado ser efectivo en sujetos que dependen de diálisis. En los casos refractarios al tratamiento en el síndrome de Goodpasture una respuesta a mofetil mucofenolato o a anticuerpos monoclonales anti-CD20 puede ser reportado como efectivo.²¹

7.5. Esclerosis Sistémica (Esclerodermia) (ES)

La ES es una enfermedad autoinmune de causa desconocida, caracterizada por fibrosis de la piel y órganos internos, como esófago, corazón, pulmones y riñones. Se destacan tres formas principales de esclerosis sistémica: esclerosis sistémica difusa, esclerosis sistémica localizada (morfea) y la esclerodermia sinusoidal (Rodríguez-Salgado, García-Romero, 2005) (**figs. 7.80 a 7.83**).

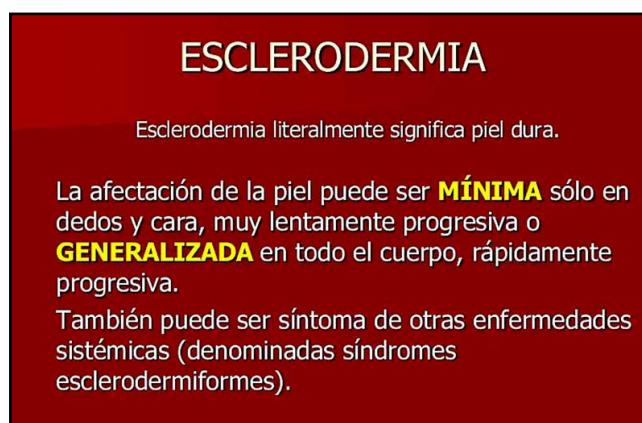


Fig. 7.80 Esclerodermia (SlideShare).

ESCLERODERMIA DIFUSA	<ul style="list-style-type: none"> - Esclerodermia limitada (CREST) - Síndrome de sobreposición - Enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo
ESCLERODERMIA LOCALIZADA	<p>Limitada:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Morfea (placa) - Morfea glutata - Atrofodermia <p>Generalizada</p> <ul style="list-style-type: none"> - Esclerodermia generalizada localizada - Morfea panesclerótica - Fascitis eosinofílica <p>Lineal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Esclerodermia lineal localizada - Hemiatrofia facial progresiva <p>Profunda</p> <ul style="list-style-type: none"> - Morfea profunda

Fig. 7.81 Clasificación de la esclerodermia (SlideShare).



Fig. 7.82 Esclerosis sistémica (SlideShare).

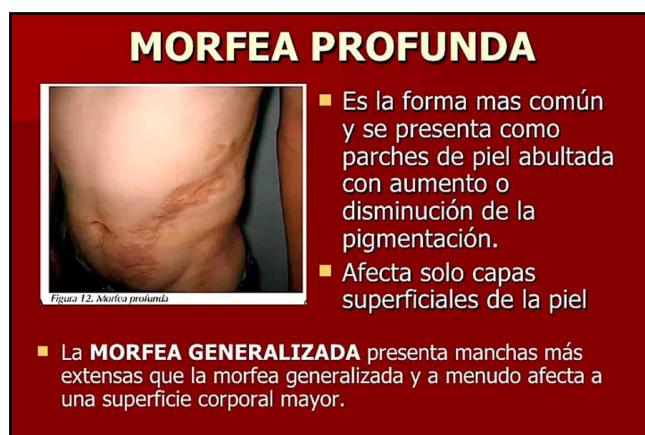


Fig. 7.83 Morfea profunda (SlideShare).

a. Etiología (figs. 7.84 a 7.86)

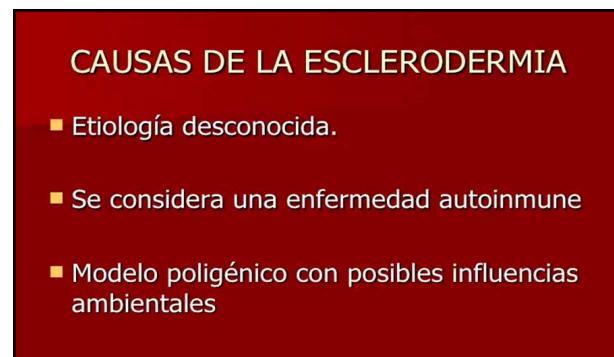


Fig. 7.84 Etiología de la ES (SlideShare).

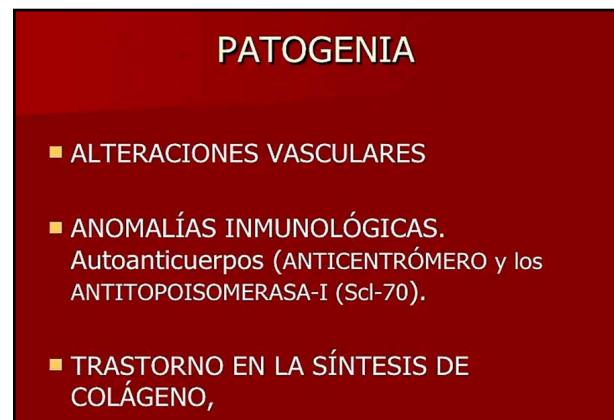


Fig. 7.85 Patogenia de la ES (SlideShare).

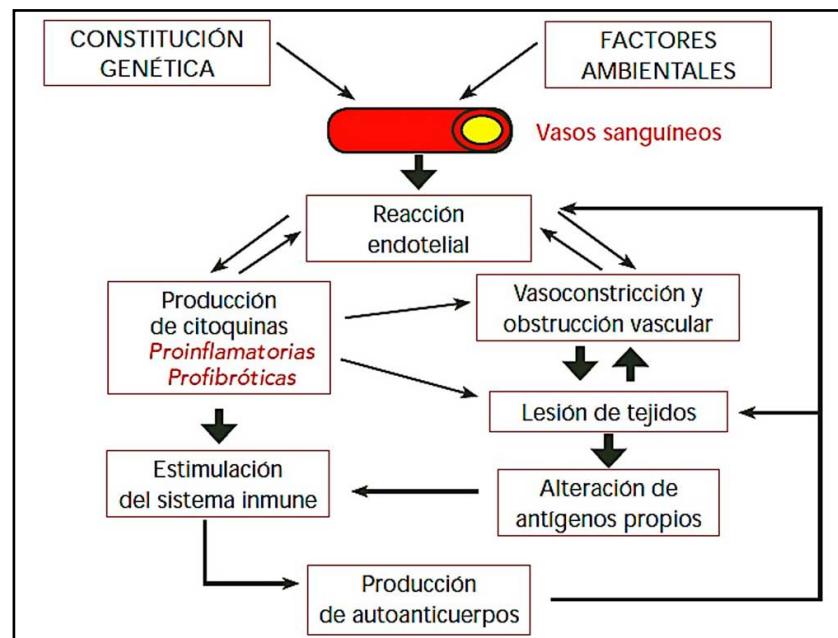


Fig. 7.86 Fisiopatología de la ES (SlideShare).

En la ES se combinan factores ambientales y genéticos. Los genes de las regiones HLA fueron los primeros asociados con la susceptibilidad a la SSc presente, principalmente los alelos HLA-DRB1 11/06/16. El desarrollo de plataformas de genotipado y análisis de datos ha permitido la aplicación de un nuevo tipo de estrategia conocida como «estudios de asociación de genoma amplio», el análisis de la genética a enfermedades complejas, que son potentes herramientas en su estudio (Bossini-Castillo y col., 2010).

b. Epidemiología (fig. 7.87)

EPIDEMIOLOGÍA

- Enfermedad heterogénea: No es igual en todos los pacientes, cada paciente tiene unos síntomas dependiendo de los órganos afectados.
- La edad media de comienzo es a los 40 años.
- Frecuencia: Es más frecuente en mujeres que en hombres, relación 3/1 a 8/1.
- Prevalencia estimada: 3/10.000 habitantes.

Fig. 7.87 Epidemiología de la ES (SlideShare).

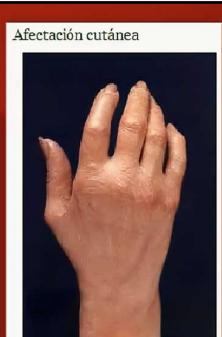
c. Clínica (figs. 7.88 a 7.96)

Esclerosis sistémica difusa	Esclerosis sistémica limitada
Induración de piel proximal y distal	Induración de piel sólo proximal
Raynaud (de inicio reciente)	Raynaud (desde años antes)
Capilaroscopia: dilatación y destrucción de capilares	Capilaroscopia: dilatación sin destrucción de capilares
Aparición precoz y frecuente de afección visceral (digestiva, pulmonar, cardíaca, renal)	Aparición tardía y poco frecuente de hipertensión arterial pulmonar o de malabsorción
Anticuerpos anti-topoisomerasa (30%)	Anticuerpos anti-centrómero (80%)

Fig. 7.88 ES difusa y limitada (SlideShare).

ES: MANIFESTACIONES CLÍNICAS	
Cutáneas	98-100%
Fenómeno de Raynaud	85-95%
Digestivas	40-80%
Síndrome seco	30-50%
Músculo-esqueléticas	40-70%
Cardíacas	30-40%
Fibrosis pulmonar	35-45%
Hipertensión pulmonar	1-15%
Renales	1-10%

Fig. 7.89 Manifestaciones clínicas de la ES (SlideShare).



Afectación cutánea

AFFECTACIÓN CUTÁNEA.

- Aparece prácticamente en el 100% de los pacientes
- El endurecimiento de la piel en las zonas proximales a las articulaciones metacarpofalángicas o *acroesclerosis* proporciona el diagnóstico definitivo en el 90% de los casos;
- En los pacientes con formas difusas progrésa rápidamente durante meses, desde manos y pies a antebrazos, piernas, muslos y tronco.

Fig. 7.90 Afectación cutánea de la ES (SlideShare).

El fenómeno de Raynaud ocurre en el 90% de los pacientes con el diagnóstico. Explica la afectación de la microcirculación y la reducción del número de capilares. La malformación de los capilares del lecho ungueal se demuestra fácilmente mediante microscopía del lecho ungueal y se ha demostrado que se correlaciona tanto con la gravedad de la enfermedad como con el grado de afectación de órganos internos. El MRSS-51 valida la afectación cutánea y tiene el principal valor predictivo para determinar la supervivencia del paciente (Garza-Rodríguez y col., 2013).

Se demostró que la afectación esofágica se presenta con frecuencia en pacientes con esclerodermia localizada juvenil (JLS), principalmente en pacientes asintomáticos con subtipo lineal (Valões y col., 2017).



Fig. 7.91 Afectación cutánea de la ES (SlideShare).

Afectación de órganos

- **SISTEMA GASTROINTESTINAL:**
Aparece afectación digestiva en el 50% de los casos. El órgano que más se afecta es el esófago, está disminuida su motilidad y a veces también la del intestino. Los síntomas que pueden aparecer son: Dificultad para tragar, ardor, regurgitaciones (la comida vuelve a la boca), vómitos, tos, distensión después de las comidas, pérdida de peso, diarrea estreñimiento y/o malabsorción.
- **CORAZÓN:**
Episodios de taquicardia. Pueden aparecer latidos cardíacos anormales. La afectación cardíaca se traduce en miocardiopatía, arritmias, pericarditis y las manifestaciones cardíacas propias de la hipertensión arterial pulmonar.

Fig. 7.92 Afectación gastrointestinal y cardíaca de la ES (SlideShare).

- **AFFECTACIÓN PULMONAR:**
Se caracteriza por fibrosis pulmonar, hipertensión arterial pulmonar y cor pulmonale. Hay dificultad para respirar normalmente, especialmente al realizar algún esfuerzo. Tos persistente, sin otros síntomas de catarro.
- **AFFECTACIÓN RENAL:**
Se produce afectación renal frecuentemente, resultante en HTA. La denominada crisis renal de la esclerosis sistémica se manifiesta por HTA severa, insuficiencia renal y anemia hemolítica microangiopática.

Fig. 7.93 Afectación pulmonar y renal de la ES (SlideShare).

■ **AFFECTACIÓN VASCULAR**.- Hay afectación vascular en el 95% de los casos, caracterizada fundamentalmente por el fenómeno de Raynaud (tríada clásica: palidez, cianosis y rubor en los dedos en respuesta al frío o emociones; en ocasiones falta el rubor).

Fig. 7.94 Afectación vascular de la ES (SlideShare).

■ **AFFECTACIÓN MÚSCULO-ESQUELÉTICA**

La afectación músculo-esquelética se caracteriza por rigidez matutina, sinovitis no erosiva, tenovaginitis estenosante, debilidad muscular por miositis. Se evalúa, sobre todo, de forma clínica.

■ **ARTICULACIONES**: Dolor, y rigidez especialmente en manos de dedos y en las rodillas
Deterioro de la movilidad

Fig. 7.95 Afectación músculo-esquelética y articular de la ES (SlideShare).

Los síntomas limitados de escleroderma se conocen como CREST

Calcinosis: depósitos de calcio en la piel



Fenómeno de Raynaud: espasmo vascular en respuesta al frío o al estrés



Disfunción esofágica: reflujo de ácido y disminución en la motilidad del esófago



Esclerodactilia: engrosamiento y tensionamiento de la piel en las manos y en los dedos de las manos



Telangiectasia: dilatación de capilares que causa marcas rojas en la superficie de la piel



ADAM

Fig. 7.96 CREST de la ES (SlideShare).

d. Diagnóstico (figs. 7.97 a 7.99)

DIAGNÓSTICO

- El diagnóstico exige la realización de una historia clínica completa, una exhaustiva exploración física, y la práctica de diversas pruebas de laboratorio y pruebas complementarias.
- Incluye el síndrome de CREST (Calcinosis, Raynaud, Esófago, eSclerodactilia, Telangiectasias).

Fig. 7.97 Diagnóstico de la ES (SlideShare).

- La evaluación inicial de un paciente debería incluir:
 - 1.- Historia clínica y exploración física completa.
 - 2.- Capilaroscopia
 - 3.- Electrocardiograma con tira de ritmo.
 - 4.- Ecocardiograma con doppler.
 - 5.- Radiografía de tórax.
 - 6.- TAC de alta resolución.
 - 7.- Aclaramiento de creatinina, proteinuria de 24 horas.
 - 8.- Estudio de anticuerpos

Fig. 7.98 Diagnóstico de la ES (SlideShare).

ANTICUERPOS DE LA ESCLERODERMIA		
Anticuerpos	Prevalencia (%)	Asociación clínica
Anticentrómero	20-30	Esclerodermia limitado, Síndrome de Crest, HTP
Antitopoisomerasa (anti-Scl-70)	15-20	Escleroderma difuso, enfermedad pulmonar intersticial
Anti-PM-Scl	2-3	Polimiositis/overlap escleroderma
Anti-To/Th	2-5	Escleroderma limitado
Anti-RNA polimerasa	20	Escleroderma difuso
Antifibrillarin	4	Escleroderma difuso, miositis
Anticuerpos anticardiolipina	20-25	Síndrome antifosfolípidos secundario

Fig. 7.99 Anticuerpos de la ES (SlideShare).

e. Tratamiento (fig. 7.100)

TRATAMIENTO

- Antiinflamatorios
- Corticoides
- Otros tratamientos para síntomas específicos pueden abarcar:
 - Antiácidos para la acidez
 - Medicamentos para tratar el fenómeno de Raynaud
 - Medicamentos para la presión arterial (particularmente IECA)
 - Medicamentos para mejorar la respiración.
- Fisioterapia
- Tratamiento sintomático y de complicaciones

Fig. 7.100 Tratamiento de la ES (SlideShare).

7.6. Miopatías autoinmunes idiopáticas (MAI) (fig. 7.101) (cuadros 7.1 -7.2)

Las miopatías autoinmunes idiopáticas (MAI) son un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas mediadas por el sistema inmunitario, que suelen afectar al músculo estriado con una afectación variable de la piel y otros órganos. Clínicamente, se caracterizan por debilidad de los músculos proximales, elevación de las enzimas musculares, cambios miopáticos en la electromiografía y una biopsia muscular anormal. Los diferentes MAI se han clasificado según sus características histopatológicas distintivas en dermatomiositis (DM), polimiositis (PM), miositis por cuerpos de inclusión (MCI), miositis por sobreposición (OM), miositis necrotizante inmunomediada (MNIM), miositis granulomatosa y miositis eosinofílica (Bevilacqua y Earle, 2018; Acosta y col., 2019; Bertorini y col., 2019).

Miopatías autoinmunes idiopáticas (MII)	Miopatías infecciosas
Generalizadas	Virales
Dermatomiositis (DM)	Parasitarias
Miositis necrotizante inmune mediada (IMNM)	Bacterianas
Miositis por cuerpos de inclusión (sIBM)	Micóticas
Miositis por sobreposición (OM)	
Miositis granulomatosa	
Miositis eosinofílica	

Fig. 7.101 Miopatías autoinmunes idiopáticas (MAI) (SlideShare).

Cuadro 7.1 Hallazgos en MAI.

Hallazgos	DM	PM	MNIM	MCI
Clínica	Debilidad muscular proximal simétrica, lesiones cutáneas	Debilidad muscular proximal simétrica	Aguda, subaguda. a veces crónica	+50 años, próximo-distal. Atrofia cuádriceps, flexores dedos, disfagia
CPK	Elevada 50x	Elevada 10-50x	Muy elevada >50x	Elevada 10x
Electrofisiología	Miogénico agudo y crónico	Miogénico agudo y crónico	Miogénico agudo	Miogénico agudo y crónico, pseudo-neurogénico
Biopsia muscular	Infiltrados, atrofia perifascicular	Infiltrados en fibras normales	Fibras necróticas aisladas, sin infiltrados	Infiltrados en fibras normales, vacuolas bordeadas, cuerpos de inclusión
Anticuerpos	Anti-MDAS, anti-Mi2, anti-TIF1, anti-NXP2, anti-ARS	Anti-ARS	Anti-SRP, anti-HMGCR	Anti.cN1A
Resonancia Magnética	Edema, inflamación	Edema, inflamación	Edema, inflamación	Selectiva, edema, reemplazo adiposo

- Epidemiología de las MAI (Bertorini y col., 2019).

Incidencia: 2.1 a 7.7 casos por millón/año. Prevalencia: 0.5 a 8.4/millón. Es bimodal: niños: 10-15 años y adultos: 55-69 años.

- **PM:** incidencia: 4 casos por millón/año (entidad rara).

- **DM:** incidencia: PM-DM es 1.36:1.69. La edad de presentación de estas dos enfermedades tiene una distribución bimodal: picos en menores de 15 años y entre los 45 a 54 años; sin embargo, la PM muy rara en niños.

- **MCI:** se presenta preferentemente en varones en la sexta década de vida, teniendo una prevalencia entre 3 a 14 por cada 100.000 personas mayores de 45 años.

- **MNIM:** constituye el 20% de las MAI y su inicio promedio es hacia el final de la quinta década.

La miopatía autoinmune asociada a estatinas es una entidad rara que afecta 2 a 3 personas por cada 100.000 pacientes tratados con estos medicamentos. Las MAI se presentan con predominio en mujeres (M: H 1,5:1). MCI: es la excepción, ya que es más frecuente en varones.

- Clínica de las MAI

Presentan debilidad muscular de curso insidioso que afecta la musculatura proximal de las cinturas pélvica y escapular de forma simétrica, pero también el cuello (síndrome de cabeza caída) y el tronco, en ausencia de oftalmoplejía y/o ptosis, y de síntomas sensitivos. Los pacientes no pueden elevar los brazos (maquillarse, peinarse), levantarse de una silla, caminar o subir escaleras, levantar cosas pesadas, y a veces de tareas que involucran la musculatura distal (manipular llaves, caminar en puntas y/o talones). Hay afección de la musculatura respiratoria y del diafragma. El compromiso bulbar se manifiesta por disfagia y disartria. La debilidad puede acompañarse de un compromiso del estado general, fatiga, mialgias, artralgias, fenómeno de Raynaud, baja de peso y fiebre. Puede haber compromiso respiratorio (enfermedad pulmonar intersticial), manifestaciones cutáneas, afección cardíaca (arritmias, cardiomiopatías) o asociación a cáncer (paraneoplásica) (Bevilacqua, Earle, 2018).

1. Polimiositis (PM) (fig. 7.102)



Fig. 7.102 Polimiositis y dermatomiositis (Slideserve).

a. Etiología: desconocida. Factores genéticos: HLA (figs. 7.103 a 7.105).

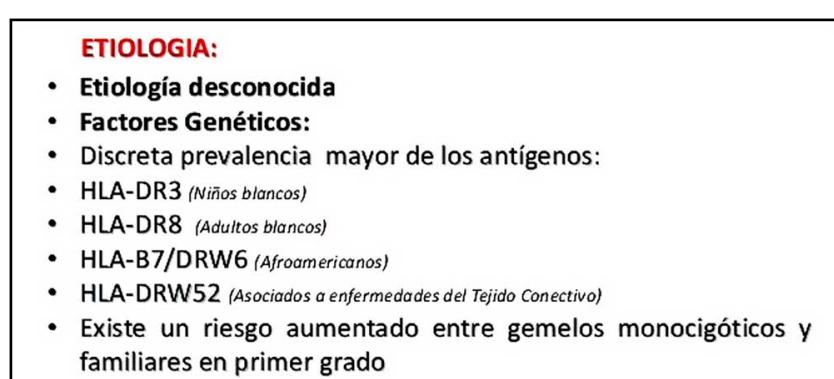


Fig. 7.103 Etiología y factores genéticos en PM y DM (SlideShare).

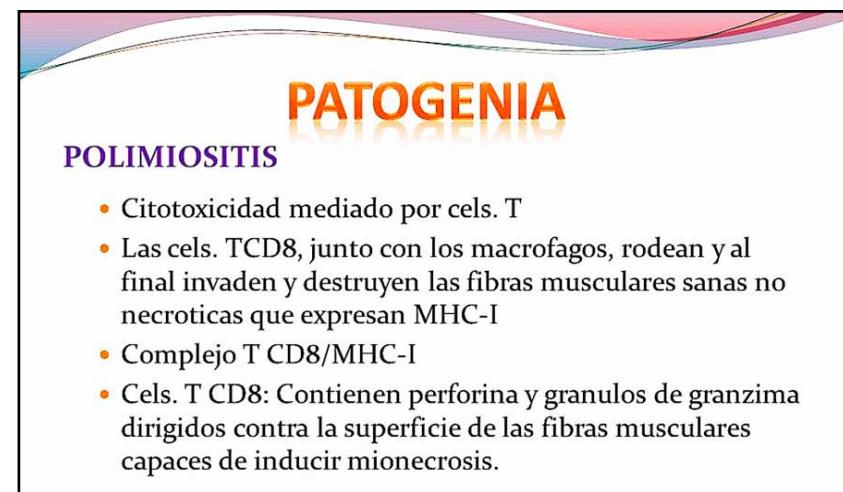


Fig. 7.104 Patogenia de la PM (SlidePlayer).

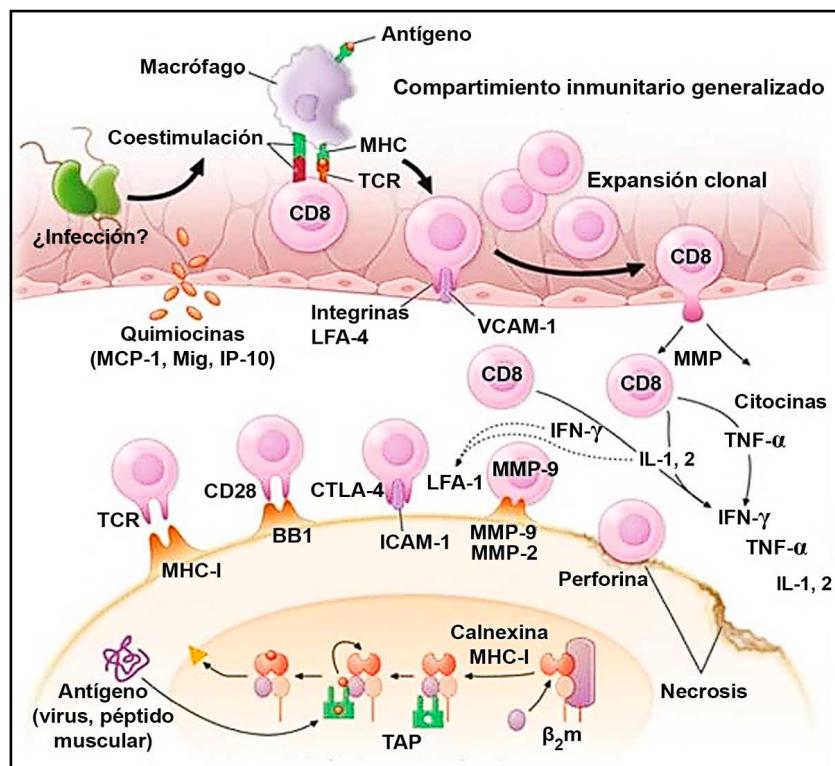


Fig. 7.105 Fisiopatología de la PM (SlidePlayer).

En la **fig. 7.105** se muestra citotoxicidad mediada por LT. Los LT-CD8 y los macrófagos rodean las fibras musculares que expresan MCH-I. Los LT-CD8 contienen perforina y granzina que actúan sobre las fibras musculares para inducir necrosis.

b. Clínica de la PM (figs. 7.106 a 7.108)

- **Manifestaciones musculares:** el paciente desarrolla debilidad simétrica y proximal de las extremidades, asociada a fatiga y dolor muscular. Los músculos faciales no se afectan, y los músculos distales se comprometen sólo en etapas tardías (Harris-Love y col., 2009).
- **Manifestaciones extramusculares** (Spiera y Kagen, 1998).
 - a. **Manifestaciones articulares:** artralgia y artritis no erosiva en muñecas, rodillas y articulaciones pequeñas de las manos.

- b. **Manifestaciones cardiovasculares (6 a 75%):** arritmias, miocarditis, pericarditis, falla cardiaca congestiva, enfermedad valvular cardiaca y fibrosis secundaria. Se ha descrito que el compromiso cardiovascular es la causa de muerte en 10%-20% (Lundberg, 2006).
- c. **Manifestaciones pulmonares y digestivas:** hipoventilación por compromiso de los músculos respiratorios; neumonía aspirativa y apnea obstructiva del sueño en paciente con disfagia y compromiso del músculo faringoesofágico. Enfermedad pulmonar intersticial (20-65%). La presencia de anticuerpos anti-sintetasa en un marcador predictivo fuerte para enfermedad pulmonar intersticial (Fathi y col., 2007, 2008).



Fig. 7.106 Clínica de la PM (SlidePlayer).



Fig. 7.107 Clínica de la PM (SlidePlayer).



Fig. 7.108 Manifestaciones extramusculares de la PM (SlidePlayer).

2. Dermatomiositis (DM) (figs. 7.109)

- **Manifestaciones musculares:** debilidad muscular progresiva subaguda como la PM.
- **Manifestaciones extramusculares:**
 - a. **Manifestaciones dermatológicas:** erupción papular violácea en las articulaciones metacarpofalangicas e interfalangicas (pápulas de Gottron) y la coloración púrpura de los párpados acompañada de edema periorbital (heliotropo). Otros hallazgos cutáneos: eritema en superficies extensoras (signo de Gottron); eritema en cara, cuello y pecho (signo de V), o en la parte posterior del cuello y hombros (signo del chal); hiperqueratosis de los dedos (dedos de carpintero o de mecánico) y telangiectasias periungueales (Khan y Christopher-Stine, 2011).
 - b. **Manifestaciones cardiovasculares:** arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva, miocarditis, pericarditis, angina y fibrosis. La afectación cardiaca sintomática es rara, pero hasta el 50% de los pacientes con DM tendrá afectación asintomática (Dankó y col., 2004).
 - c. **Manifestaciones pulmonares:** la enfermedad pulmonar intersticial en DM es más grave y tiene peor pronóstico que en PM, lo cual se ha asociado con la presencia de anticuerpos contra el gen asociado a la diferenciación de melanomas (Cox y col., 2010).
 - d. **Manifestaciones digestivas:** disfagia. La dificultad para tragar y los signos de aspiración demuestran el compromiso de la musculatura estriada de la faringe y el tercio superior del esófago, cuando están presentes denotan un curso agresivo de la DM, que puede estar asociado con un mal pronóstico.

Los pacientes con DM presentan elevación de anticuerpos específicos incluyendo anti-Mi2 que asocia con las típicas lesiones cutáneas; anti-MDA5, que asocia con lesiones cutáneas y enfermedad pulmonar intersticial; anti-factor de transcripción intermediario 1 (anti-TIF1) en pacientes que suelen presentar lesiones cutáneas severas y cáncer, y anti-proteína de la matriz nuclear 2 (anti-NXP2) que en pacientes adultos se asocia a cáncer.

En la **fig. 7.108** se observa la comparación entre DM y PM.

	Dermatomiositis	Polimiositis
Edad	Infancia y adultez	Adultez
Exantema	Sí	No
Biopsia	Inflamación perimisial y perivascular Atrofia perifascicular	Infiltrado perivascular y endomisial
Infiltrado	Linfocitos CD4 , células B, dendríticas	Linfocitos CD8 , macrófagos, dendríticas
Clínica	Debilidad simétrica Manifestaciones cutáneas Pápulas de Gottron Signo del Chal Exantema heliotropo	Debilidad muscular simétrica proximal progresiva con o sin dolor Dificultad para respirar y tragar

Fig. 7.109 Comparación entre DM y PM (Pinterest).

- Criterios de Bohan y Peter (fig. 7.110)

CRITERIOS DE BOHAN Y PETER	
CRITERIO	DEFINICIÓN
1.- Debilidad muscular proximal	Debilidad muscular en la cintura escapular o pelvica
2.- Enzimas sarcoplasmicas elevadas	Elevación de las enzmas musculares en el suero como la CPK
3.- Cambios miopaticos en la electromiografia	Potenciales de acción caracteristicos de miopatia
4.- Biopsia muscular	Inflamación crónica con degeneración y regeneración de fibras musculares
5.- Pápulas de Gottron o heliotropo	Pápulas planas en nudillos y rash hiperemico alrededor de los dedos, respectivamente.

Fig. 7.110 Criterios de Bohan y Peter (SlideShare).

- Complicaciones en PM y DM (fig. 7.111)

- **Polimiositis:** depósito de calcio en músculos, neoplasias, cardiopatía, neumonía, fibrosis pulmonar.
- **Dermatomiositis:** insuficiencia renal aguda, neoplasia, cardioapnea, artralgias, enfermedad pulmonar

• Complicaciones:

POLIMIOSITIS:

- Depósitos de calcio en los músculos afectados, especialmente en niños con la enfermedad.
- Cáncer.
- Cardiopatía (inflam. Corazón)
- Enfermedad pulmonar (neumonía – fibrosis pulmonar)

DERMATOMIOSITIS:

- Insuficiencia renal aguda
- Cáncer
- Cardiopatía (Inflam. Corazón)
- Dolor articular
- Enfermedad pulmonar



Fig. 7.111 Complicaciones (SlideShare).

3. Miositis por cuerpos de inclusión (MCI)

- a. **Manifestaciones musculares:** presenta debilidad muscular. Se caracteriza por debilidad muscular distal, particularmente de los flexores distales de los dedos y también los cuadríceps. Los pacientes con MCI también pueden presentar debilidad de los tríceps, bíceps, flexores de la muñeca y los músculos involucrados en la dorsiflexión de los pies. Otra característica es su distribución asimétrica. Asimismo, los pacientes pueden desarrollar disfagia temprana desproporcional a la debilidad muscular (ed. LWM. Springer, 2004).

Es la forma más común de miopatía inflamatoria en personas mayores de 50 años. Debe distinguirse de las miopatías por cuerpos de inclusión hereditarias (HIBM), que corresponden a un grupo diferente de miopatías genéticamente determinadas por mutaciones en diferentes genes, con las que la sIBM comparte algunas características histopatológicas en común, pero sin inflamación. La dificultad para tragar (disfagia), ocurre en más de la mitad de los casos. La CK suele estar elevada hasta cinco veces sobre el valor de referencia, pero puede estar normal. Los títulos de anti-cN1A están elevados en un 60-70% de los pacientes con sIBM43, sin embargo pueden también estarlo en la DM (15%), PM (5%), el lupus eritematoso sistémico (LES) (14-20%) y en el síndrome de Sjögren (SS) (23-36%) por lo que no son específicos.

4. Miopatía necrotizante inmunológicamente mediada (MNIM)

a. Manifestaciones musculares: se caracteriza por debilidad muscular proximal moderada a severa con un patrón similar a la PM y DM. Su inicio es agudo o subagudo, y se asocia con dolor muscular y niveles muy elevados de creatina quinasa (CK). Los pacientes suelen referir dificultad para levantarse de una silla, subir las escaleras o levantar los brazos por encima de la cabeza. Usualmente, la respuesta al tratamiento no es buena. Representa el 19% de las MAI. Si bien puede ocurrir a cualquier edad, es más frecuente en adultos.

Un 60% de los pacientes muestran títulos elevados de anticuerpos anti-SRP o anti-HMGCR. Es interesante destacar que la estatina es la única droga capaz de generar una reacción autoinmune contra su propio blanco farmacológico. Descartada la posibilidad de una causa tóxica o relacionada a drogas, debe realizarse la medición de anticuerpos anti-SRP (*"signal recognition particle"*) o anti 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (anti-HMGCR) ya que si están elevados se confirma el diagnóstico de MNIM y valida el inicio de la terapia inmunosupresora.

5. Miopatía autoinmune asociada a estatinas.

a. Manifestaciones musculares: hay debilidad muscular proximal simétrica en pacientes tratados con estatinas y se asocia con la presencia de anticuerpos contra la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Se asocia también con elevación marcada de CK durante la fase activa de la enfermedad, con niveles mayores de 2000 UI/L en 90% de los casos (Mammen, 2016).

6. Miopatía de sobreposición (OM)

El síndrome de sobreposición (OM) sobreviene cuando la MAI se presenta con signos y síntomas extramusculares como los que se observan en el lupus eritematoso sistémico (LES), esclerodermia o en la enfermedad mixta del tejido conectivo.

Estas manifestaciones son por ejemplo artritis, enfermedad pulmonar intersticial, fenómeno de Raynaud o síndrome de sicca. El síndrome antisintetasa (ASS) es la forma más común de miositis de sobreposición (OM). Es una forma particularmente severa de MAI definida por la presencia de anticuerpos antisintetasa (más comúnmente anti-Jo-1), asociados enfermedad pulmonar intersticial (ILD), síndrome de Raynaud, fiebre, poliartritis distal simétrica de manos y pies, erupciones cutáneas (*"rash"*) pudiendo ser indistinguibles a los de la DM, así como las *"manos de mecánico"*, consistentes en lesiones hiperqueratósicas escamosas, simétricas, no pruriginosas (pápulas o placas lineales en la cara lateral de los dedos) en particular el I y II dígitos, pudiendo extenderse hasta los pulpejos y que pueden presentarse también en los pies (*"pies de mecánico"*).

d. Diagnóstico (fig. 7.112- 7.113) (Bertorini y col., 2019; Bevilacqua y Earle, 2018)



Fig. 7.112 Diagnóstico (SlideShare).

El diagnóstico de miositis requiere una evaluación cuidadosa y combinada de:

1. Síntomas clínicos: incluyen patrón de debilidad.

2. Imágenes:

a. **Resonancia magnética (RM) del músculo:** puede ser usada para identificar áreas de necrosis muscular, degeneración, y la inflamación; se caracteriza por el aumento de intensidad de señal en el protocolo STIR, que representan inflamación activa. Imágenes en T1 son útiles para identificar atrofia y daño muscular crónico. Las imágenes en T2 muestran aumento de señal debido a la inflamación, mientras que en T1 el aumento de señal es producido por el reemplazo de grasa en los músculos atróficos en la enfermedad crónica.

La RM puede contribuir a identificar una distrofia muscular o una MCI, ya que éstas presentan un compromiso selectivo de grupos musculares determinados. En la MCI se identifica el compromiso de los flexores largos de los dedos en los antebrazos, cuádriceps en los muslos y a veces de los músculos del compartimiento antero-lateral de la pierna.

b. **Ecografía muscular:** para la detección de enfermedad, probada por histopatología, es 82,9% el cual no es significativamente diferente al de la electromiografía (92,4%) o actividad sérica de la CK (68,7%).

Los diferentes tipos de MAI presentan características típicas, pero no específicas. La PM presenta atrofia e zonas hiperecogénicas, predominantemente de los músculos de las extremidades inferiores, mientras que en la DM la atrofia muscular evidente es rara y sus ecogenicidades son más bajas. Además, la atrofia muscular severa es la característica más llamativa en los pacientes con MCI.

c. **Electromiografía (EMG):** muestra potenciales de unidades motoras miopáticos caracterizado por unidades polifásicas de baja amplitud, corta duración y actividad espontánea incrementada con fibrilaciones y ondas agudas positivas y descargas de complejo repetitivos.

Los músculos paravertebrales muestran las características más prominentes en el examen electromiográfico, por lo cual se deberían incluir de manera rutinaria.

d. Serología:

a. **Enzimas:** la principal enzima muscular sérica estudiada es la CK, que puede estar incrementada hasta 50 veces en la DM activa, entre 5-50 veces en pacientes con PM activa. Otras enzimas que pue-

den estar alteradas son aldolasa, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y lactato deshidrogenasa (LDH).

Algunos biomarcadores sanguíneos como interferón-β, interleukina 17 y 23, receptor toll-like 3 y 7, también podrían ser de ayuda para el diagnóstico.

e. Autoanticuerpos (cuadro 7.2):

Cuadro 7.2 Anticuerpos específicos y asociados a miositis.

Anticuerpo	Hallazgos Clínicos				
	Pulmón	Piel	Tipo de Miositis	Neoplasia	Otro
ANTICUERPOS ESPECÍFICOS DE MIOSITIS (AEM)					
Anti-ARS*	Afección más relevante, ILD	Eritema cutáneo asociado a DM	OM, frecuente, varía con anticuerpo	No	Raynaud, artritis, manos de mecánico, fiebre
Anti-SAE	Ninguna conocida	DM Lesiones típicas	OM, ausente al inicio, comienzo tardío	Variable	Ninguno
Anti-MDA5	ILD rápidamente progresiva	DM Lesiones típicas, ulceraciones	DM, leve o ausente	No	Ninguno
Anti-Mi2	Ninguna conocida	DM Lesiones típicas	DM Moderada	Variable	Ninguno
Anti-NPX2	Ninguna conocida	DM Lesiones típicas	DM Severa de inicio	Si	Ninguno
Anti-TIF1g	Ninguna conocida	DM Lesiones típicas severas, fotosensibles	DM, a veces leve, formas amiopáticas	Frecuente >40 años	Calcinosis
Anti-SRP	ILD	Variable. Atípico	IMMM Severa, CK muy alta	No	Ninguno
Anti-HMGCR	Ninguna conocida	Variable. Atípico	IMMM Severa, CK muy alta	Si	Uso de estatinas
Anti-cN1A	Ninguna conocida	Ninguna conocida	IBM, CK poco elevada	No	Presente en LES, Sjögren
ANTICUERPOS ASOCIADOS A MIOSITIS (AAM)					
Anti-PM/Scl	Puede predominar	DM Eritema	Frecuente PM, DM, IMMM	No	Síndrome de sobreposición. SS
Anti-U1RNP	Ninguna conocida	Cambios esclerodérmicos	Frecuente, PM, DM	No	Síndrome de sobreposición, enfermedad mixta del tejido conectivo
Anti-Ro52	Ninguna conocida, asocia con anti-ARS	No asocia con DM pero puede haber eritemas	PM, DM, IMMM	No	Síndrome de sobreposición
Anti-Ku	Ninguna conocida	Ninguna conocida	PM, sIBM	No	Síndrome de sobreposición

Son dos grandes grupos de autoanticuerpos:

a. Miositis-asociados (AAM): incluyen anti-Ro; anti-La; anti-PM/Scl; anti-ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (snRNPs) U1, U2, U4/6, U5 y U3; anti-Ku; anti-KJ; anti-Fer; anti-Mas; y anti-hPMS1. El anticuerpo PM-Scl se asocia con un síndrome de superposición causando esclerosis sistémica con manifestaciones cutáneas mínimas y PM o DM.

b. Específicos de miositis (AEM): asociados a con un menor riesgo de malignidad y se incluyen anti-Jo-1 y anti-SRP.

f. Estudio histopatológico: biopsia de músculo esquelético (Schmidt, 2018). En la MCI tendría valor diagnóstico la inmunotinción con p62 (Milisenda y col., 2019). La biopsia muscular es de fundamental importancia.

El patrón histológico permite establecer el diagnóstico de certeza de la miopatía inflamatoria y excluir otras posibles causas, en particular distrofias musculares. La biopsia por congelación permite técnicas histoenzimológicas e IHQ para la determinación de la expresión del CMH HLA-I, depósitos de complemento y tipificación de poblaciones linfocitarias o la acumulación anormal de moléculas. Cuando los hallazgos de la biopsia son típicos de DM, PM, MNIM o MCI no es mayor problema establecer el diagnóstico. Sin embargo, la interpretación puede verse complicada en aquellos casos en que no hay hallazgos característicos o estos son insuficientes, se hace necesario establecer un correlato clínico o repetir la biopsia para su interpretación correcta.

DM: el infiltrado inflamatorio, predominantemente CD4+, es perivascular o se halla en la periferia del fascículo y se asocia con la típica atrofia perifascicular. El número de capilares que rodean las fibras musculares se halla reducido. La IHQ revela una sobreexpresión de HLA-I y depósitos del complejo de ataque de membrana (C5b-9) en los capilares.

MNIM: el hallazgo predominante es la presencia de fibras necróticas aisladas, regularmente distribuidas e invadidas por macrófagos, en ausencia o con muy escasos infiltrados inflamatorios. La sobreexpresión de HLA-I se halla mayormente limitada en las células necróticas y en algunas fibras de aspecto preservado. Los depósitos de complemento (C5b-9) en áreas perifasciculares, inflamación perimisial y privascular y una sobreexpresión de HLA-I con refuerzo perimisial. En MNIM por anticuerpos anti-HMGCR suele haber necrosis aislada de fibras, con escasos infiltrados mononucleares, en particular en fibras necróticas, una marcación para HLA-I aumentada en fibras necróticas y escasa marcación con C5b-9 en aisladas fibras no necróticas.

PM: el tejido muscular muestra infiltrados inflamatorios multifocales, con predominio de LT CD8+, que invaden a nivel endomisial y fibras de aspecto aparentemente normal. La expresión de HLA-I se halla uniformemente aumentada, pero no se observan depósitos de complemento (C5b-9).

MCI: además del patrón descrito para PM, se observan vacuolas ribeteadas, depósitos amiloideos Rojo Congo positivos (cuerpos de inclusión), así como fibras rojas rasgadas con Tricrómico de Gomori modificado y fibras COXc negativas. Finalmente hay un número de proteínas que se acumulan en las fibras en degeneración, susceptibles de detectarse por IHQ, pero que no son específicas de MCI ya que se encuentran en otras miopatías neurogénicas y degenerativas (Bevilacqua y Earle, 2018).

Entre las características histopatológicas se destacan: inflamación perivascular, microangiopatía con densidad capilar reducida, isquemia y atrofia perifascicular para DM; inflamación endomisial con invasión de fibras no necróticas y expresión difusa de antígenos de clase I del CMH para PM; vacuolas bordeadas en MCI coexistiendo con características inmunológicas similares a PM y la necrosis es la característica destacada de MINM, sin inflamación pero asociada con microangiopatía (Dimitri, 2009).

I. Polimiositis (PM)

La PM se caracteriza por infiltrado inflamatorio endomisial de LT CD8 activados y macrófagos. Los LT CD8 citotóxicos reconocen el complejo mayor de histocompatibilidad clase I (MHC-1) expresado en fibras musculares, invaden las células no necróticas e inducen necrosis a través de la vía de la perforina. La estimulación inmune repetida se asocia con una mayor cantidad de LT CD8, lo cual se ha observado particularmente en infecciones víricas crónicas. Como consecuencia, los pacientes con VIH o HTLV-1 tienen mayor riesgo de desarrollar PM o MCI.

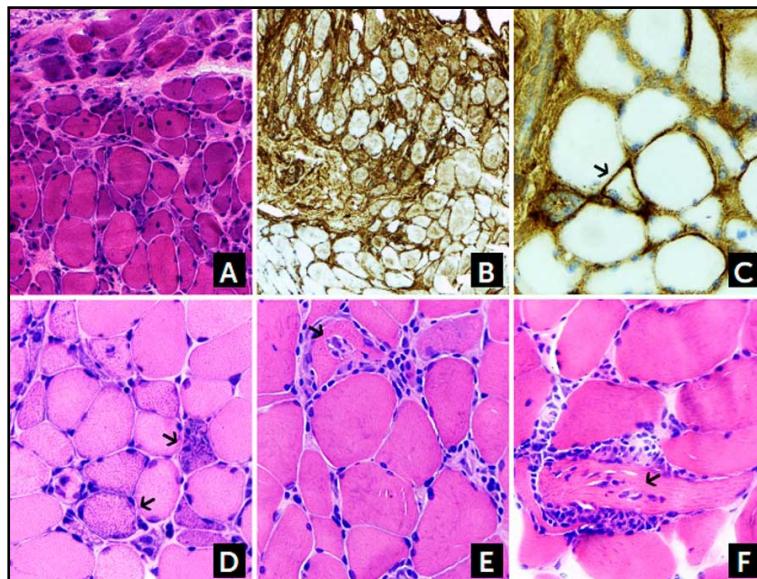


Fig. 7.113 Diagnóstico histopatológico (Elsevier).

Atrofia perifascicular en dermatomiositis (DM). B. Aumento difuso de la expresión del CMH-I (HLA-I). C. Aumento de los depósitos de complemento c5b-9 a nivel de las fibras aisladas (flechas) en DM. D. Miositis necrotizante inmune mediada (IMIN) se ven fibras necróticas aisladas con miofagocitosis (flechas). E, F. En la miositis por cuerpos de inclusión (MCI) se ven con infiltrados inflamatorios intersticiales, con efecto de tunelización (flechas).

A-D-E-F: IHQ para HLA I y C5b-9 respectivamente.

II. Dermatomiositis (DM)

En la DM, la inmunidad humoral juega un papel predominante. Las células endoteliales endomisiales son la diana antigenética que activan el sistema del complemento y llevan al depósito del complejo activador de membrana (MAC). Se ha planteado que el MAC conduce al daño de los vasos perimisiales de tamaño intermedio y de los capilares, resultando en isquemia y atrofia de las miofibras en un patrón perifascicular. La respuesta inmune celular también participa en la DM, con presencia de LT CD4 a nivel perimisial y perivascular. Así, se ha observado mayor riesgo de DM en pacientes con antígeno leucocitario humano de isotipo DR (HLA-DR) que participa en la presentación de antígenos a los LT CD4. Se ha descrito también un tipo de células T auxiliares que son una fuente importante de interleucina 17 (IL-17); esta sustancia se encuentra comúnmente en el sarcolema de miofibras de pacientes con DM.

La DM es una microangiopatía mediada por el complemento que afecta la piel y los músculos. PM e MCI son trastornos mediados por LT, en los que los LT citotóxicos CD8-positivos invaden las fibras musculares que expresan antígenos del MHC de clase I (Riebeling-Navarro y Nava, 2009)..

III. Miositis por cuerpos de inclusión (MCI)

La patogénesis de la MCI parece ser un proceso combinado autoinmune y degenerativo. Respecto al rol de la autoinmunidad, en esta enfermedad hay procesos patológicos similares a los observados en la PM. Las biopsias de músculo muestran invasión de LT CD8 en las fibras musculares no necróticas, lo que sugiere que el daño muscular está mediado por estas células como proceso inmune fundamental. Los LT CD8 están dirigidos hacia fibras musculares que expresan el antígeno MHC-I, las cuales actúan como células presentadoras de antígenos. Su presencia en las fibras musculares también es importante para el diagnóstico, pues en forma contraria, este antígeno se encuentra disminuido en las "distrofias inflamatorias" y miopatías no inmunes.

En cuanto al proceso degenerativo en la MCI, en las biopsias musculares se observa presencia de agregados intracelulares de proteínas anormales. Adicionalmente, se observa presencia de vacuolas bordeadas en las fibras musculares, las cuales son características de esta enfermedad y posiblemente correspondan a productos derivados de los núcleos musculares dañados, sugiriendo que el daño nuclear podría ser también un proceso fundamental. Además, se ha visto que la exposición de las células musculares a citoquinas proinflamatorias induce la sobreexpresión de amiloide.

IV. Miopatía necrotizante inmunológicamente mediada (MNIM)

En la MNIM se observa necrosis de las fibras musculares, lo cual explica la elevación marcada de CK en sangre. Se considera que los macrófagos son las células efectoras más importantes de este daño muscular, mientras que los infiltrados de LT y la expresión de MHC-I son mínimos, a diferencia de la PM o la MCI. Asimismo, se evidencia daño capilar, pero no se observa depósito de complemento como en la DM. El carácter inmunológico de esta patología se ha sugerido por la presencia de autoanticuerpos, en particular el anticuerpo contra el "signal recognition particle" (anti-SRP).

V. Miositis por estatinas

La presencia de anticuerpos anti-HMG-CoA reductasa sustenta el carácter autoinmune de esta patología.

Los mecanismos aún son desconocidos. La expresión de HMG-CoA reductasa suele ser baja en la mayoría de tejidos en circunstancias normales, pero estos se elevan marcadamente cuando las células musculares y de otros tipos son expuestas a estatinas. La expresión de esta enzima también se encuentra aumentada en las células musculares en regeneración, ya que esta molécula participa en la diferenciación de la fibra muscular. Por esto, se ha sugerido que la sobreexpresión de HMG-CoA reductasa asociada a la exposición a estatinas desencadenada un proceso autoinmunitario en pacientes genéticamente susceptibles. A su vez, este proceso incrementa las células musculares en regeneración, produciendo niveles más altos de HMG-CoA reductasa y contribuyendo a que el proceso auto-inmune se mantenga incluso después de descontinuar las estatinas. Por otro lado, el mecanismo de daño celular es un proceso poco entendido.

La presencia del MAC en las membranas de células no necróticas sugiere un rol patogénico de los autoanticuerpos, lo cual también explica por qué los niveles de éstos se correlacionan con los niveles de CK.

e. Tratamiento

Rehabilitación, corticoides, inmunomoduladores, inmunoglobulinas, antagonistas de TNF α (**figs. 7.114 a 7.116**).

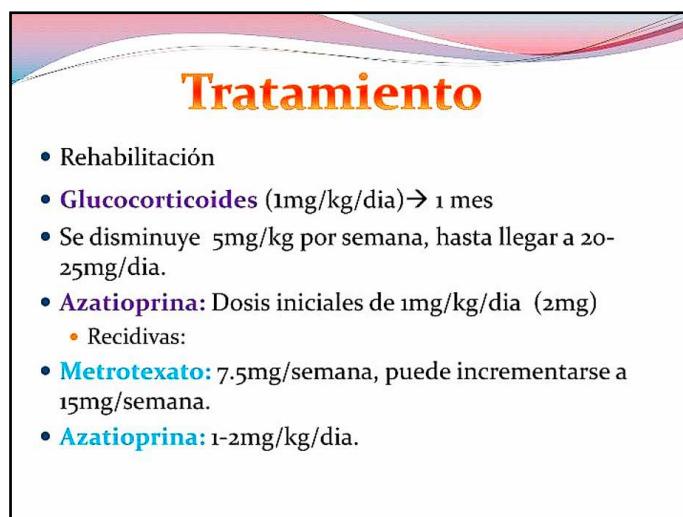


Fig. 7.114 Tratamiento (SlidePlayer).



Fig. 7.115 Tratamiento (SlidePlayer).



Fig. 7.116 Tratamiento (SlidePlayer).

El tratamiento de las MAI tiene tres pilares fundamentales: (Bevilacqua y Earle, 2018).

- A. Identificación y erradicación de factores o agentes causales.
- B. Tratamiento con agentes inmunomoduladores y/o inmunosupresores.
- C. Terapia física.

Estas tres intervenciones no son necesariamente excluyentes y pueden superponerse dependiendo del caso. Por ejemplo, en una miositis infecciosa, el tratamiento adecuado de la infección permitirá la remisión del cuadro; frente a un síndrome paraneoplásico, el tratamiento de tumor primario es mandatorio. En las miopatías gatilladas por agentes miotóxicos, como por ejemplo las estatinas, estas deberán suspenderse. Si la miopatía es causada por el agente, la suspensión del mismo inducirá una remisión de la MAI en 4-6 semanas. Si el cuadro persiste, es indicativo que hay un fenómeno autoinmune subyacente y debe ser tratado con agentes inmunomoduladores y/o inmunosupresores.

La inducción de la remisión se realiza con **metilprednisolona en bolos IV** seguidos de **prednisona por vía oral**, o con prednisona oral desde el inicio, dependiendo de la gravedad del cuadro. El tratamiento debe mantenerse hasta que haya una mejora objetiva de la fuerza muscular de acuerdo a las escalas de valoración funcional, lo que va acompañado de descenso significativo de los niveles de CK.

Si el uso de corticoides no es suficiente para inducir la remisión, el uso de **gamaglobulina IV, ciclofósfamida o rituximab** debe ser considerado. La mantención de la reemisión se lleva a cabo a través de la introducción agentes inmunosupresores ahorradores de esteroides como azatioprina, micofenolato o metotrexato siendo este último el que ha mostrado mayor efectividad. El uso de gamaglobulina IV ha demostrado particular eficacia en el tratamiento de la MMIN causada por HMGCR, así como para disminuir la disfagia en la MCI.

En los casos refractarios, se ha utilizado agentes inmunosupresores más potentes como la **ciclosporina o la ciclofosfamida**, con efectividad variable, o bien una combinación de inmunosupresores.

Los **anticuerpos monoclonales** dirigidos contra subpoblaciones linfocitarias como el rituximab han demostrado efectividad en algunos casos, aunque la evidencia para su uso está basada en reportes de casos o en pequeñas series de pacientes. Un estudio randomizado con rituximab en MI refractaria mostró mejoría en un 83% de los casos, pero no alcanzó el objetivo primario, probablemente debido a fallas metodológicas por el cruce temprano entre placebo y rituximab, no dando suficiente tiempo para registrar diferencias. El uso experimental de alemtuzumab y terapia génica con folistatina han demostrado resultados clínicos alentadores en MCI.

En tercer lugar, el **abordaje fisiátrico** de las MAI desde un comienzo, basado en ejercicios de resistencia, no extenuantes y un manejo integral según las necesidades del paciente, debe ser implementado tempranamente y de forma gradual.

- **Tratamiento de primera línea** (Bertorini y col., 2019).

Los **corticoesteroides** se consideran terapia de primera línea, se inicia con una dosis de 1 mg/kg/día con eventual cambio a una dosis mínima luego de 4 semanas a varios meses después de la iniciación. En los pacientes con enfermedades grave, tales como enfermedad pulmonar intersticial, disfagia, o debilidad profunda se puede iniciar con 1g/día de metilprednisolona intravenosa durante 3 a 5 días antes de cambiar a 1 mg/kg/día de prednisona oral durante varios meses. Si el paciente no presenta mejoría después de 3-6 meses de prednisona, o si el paciente recae mientras se disminuyen las dosis, se debe añadir un agente inmunosupresor de segunda línea.

- **Tratamiento de segunda línea**

Se incluye la **azatioprina (AZA) y metotrexate**. Entre otros agentes utilizados se considera micofenolato de mofetilo, tacrolimus, ciclosporina y ciclofosfamida. Estos tratamientos se utilizan meses después de iniciado tratamiento con corticoides que no responden a este tratamiento o como ahorreadores de corticoides; y en pacientes con enfermedad rápidamente progresiva, insuficiencia de músculos respiratorios, disfagia o afectación pulmonar intersticial. En el caso de los pacientes con enfermedad refractaria, definida como la incapacidad de inducir remisión después de 3 meses de tratamiento con corticoides, el uso empírico de terapia inmunosupresora es apropiado. Y se considera, enfermedad refractaria crónica, cuando existe fracaso después del uso de al menos 1 terapia inmunosupresora de segunda línea. AZA es eficaz después de 4 a 8 meses de iniciado y alcanza un máximo de 1-2 años. La eficacia del metotrexate se observa típicamente a la dosis de 15 mg/semana, y se requiere una suplementación profiláctica con ácido fólico, además puede causar neumonitis, por lo cual no se recomienda en pacientes anticuerpos anti-Jo-1. La coadministración de AZA y metotrexato es útil para la enfermedad grave. La ciclosporina es útil en la PM y la DM recién diagnosticadas, sus beneficios se observan en menos de 6 meses y actúa más rápido que AZA y micofenolato de mofetil, pero es potencialmente más tóxica.

- **Tratamiento de tercera línea**

La **inmunoglobulina IV** se usa como tratamiento de tercera línea en pacientes con DM y en DM resistente y PM. Rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD20, un marcador de superficie de células B. Utilizado en pacientes con DM y PM refractaria, y específicamente las asociadas con miositis-anticuerpo específica. Ha sido eficaz en pacientes con anticuerpos anti-Jo-1 y anti-Ro refractario al tratamiento, con reducción de los niveles de anticuerpos y niveles séricos de CK. También se ha demostrado que tiene eficacia en pacientes con miositis con anticuerpos anti-SRP con tratamiento refractario severo.

El **abatacept** es una proteína que inhibe la unión de la proteína co-estimuladora CD28 en células T, reduciendo la activación de células T mediada por células dendríticas. En la actualidad, hay un estudio de fase II, en pacientes con tratamiento refractivo DM y PM. **Anakinra** es una forma recombinante del

receptor IL-1 α humana que inhibe competitivamente la unión de IL-1 al receptor de IL-1. Esta terapia ha demostrado eficacia en pacientes con DM, PM y MCI.

Los estudios que han evaluado los **bloqueadores del TNF: infliximab, etanercept y adalimumab** no han mostrado eficacia en el tratamiento de MII y han producido resultados contradictorios. Actualmente se está estudiando el sifalimumab, un anticuerpo monoclonal anti-IFN α humano, en pacientes con DM y PM.

7.7. Artritis reumatoide (AR)

La AR es una enfermedad inflamatoria autoinmune de etiología desconocida que afecta a las articulaciones de forma simétrica y que muestra engrosamiento sinovial, destrucción del cartílago articular y erosiones óseas que conllevan a una deformación articular (**fig. 7.117**).



Fig. 7.117 AR (SlideShare).

Etiología (figs. 7.118 a 7.122)

El progreso en la definición de los *factores genéticos* en la artritis reumatoide (AR) ha sido notable. La enfermedad con anticuerpos positivos contra el péptido citrulinado anticíclico (anti-CCP) parece ser inmunogenéticamente distinta de la enfermedad anti-CCP negativa, siendo el primer subgrupo el principal responsable de la asociación y el enlace con el epítopo compartido (SE) de **HLA-DRB1**. Existe evidencia preliminar de que los genes que no son HLA contribuyen de manera diferencial a la enfermedad anti-CCP positiva y negativa. Las diferencias fenotípicas evidentes en la enfermedad anti-CCP positiva y negativa sugieren la necesidad de reclasificar la AR en función de la presencia o ausencia de este autoanticuerpo (Deighton y Criswell, 2006).

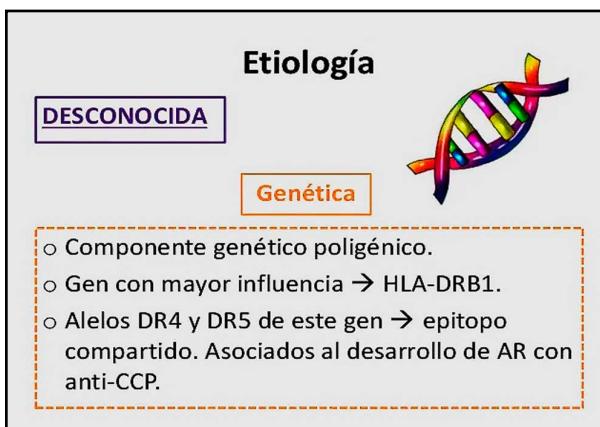


Fig. 7.118 Etiología: desconocida y genética de la AR (SlideShare).

ETIOLOGÍA
<ul style="list-style-type: none"> • Desconocida
DESENCADENANTES
<ul style="list-style-type: none"> • Cigarrillo • HLA-DR4 • Probable y en estudio: <ul style="list-style-type: none"> – Infecciones bacterianas o virales • Bacterias: <i>Porphyromonas gingivalis</i>

Fig. 7.119 Desencadenantes de la AR (SlideShare).

FISIOPATOLOGÍA
<ul style="list-style-type: none"> • Sinovia: PANNUS <ul style="list-style-type: none"> – Hipertrofia de la capa íntima; Angiogénesis en Capa subintimal con células proinflamatorias • Cartílago: <ul style="list-style-type: none"> – Destrucción mediada por Citokinas • Hueso: <ul style="list-style-type: none"> – Activación del Osteoclasto y por Citokinas • Cavidad Sinovial: <ul style="list-style-type: none"> – Efusión exudativa con proteínas proinflamatorias

Fig. 7.120 Fisiopatología de la AR (SlideShare).

FISIOPATOLOGÍA
<ul style="list-style-type: none"> • Activación de la Célula T • Activación de la Célula B y Autoanticuerpos • Activación de células efectoras: <ul style="list-style-type: none"> – Macrófagos – Neutrófilos – Condrocitos 

Fig. 7.121 Fisiopatología de la AR (SlideShare).

FISIOPATOLOGÍA
<ul style="list-style-type: none"> • Citokinas; <ul style="list-style-type: none"> – IL-8: Reclutamiento celular (Macrófagos) – GM-CSF: Desarrollo del macrófago – IL-15: Proliferación de la Célula T – IL-17: inducción del osteoblasto expresando RANK para la activación del osteoclasto

Fig. 7.122 Fisiopatología de la AR (SlideShare).

b. Epidemiología

Prevalencia: 0.8%, oscila entre el 0.3 y el 2.1%. Incidencia: oscila entre 0.2 y 0.4 casos por 1.000 habitantes/año. Predominio entre 4to y 5to decenio. Mujeres: 3:1 (**fig. 7.123**).

EPIDEMIOLOGÍA	
• Prevalencia Mundial: 0.8% (0.3-2.1%)	
• Mujeres 3:1	
• Prevalencia aumenta con la edad y las diferencias entre sexo disminuyen a edades avanzadas	
• 4to y 5to decenio de vida = 80% pctes 35 – 50 años de edad	
• Predisposición genética: 4 veces más en pctes con AR con familiar de 1 consanguinidad con AR	

Fig. 7.123 Epidemiología de la AR (SlideShare).

c. Clínica

Cursa con alteración poliarticular simétrica, con dolor y edema, rigidez matinal, nódulos reumatoideos, deformidad en manos. Manifestaciones extraarticulares: síndrome de Sjogren, manifestaciones: pulmonares, oculares, renales, músculo-esqueléticas, cardíacas, digestivas, cutáneas, vasculares, neurológicas (**figs. 7.124 a 7.136**).

HISTORIA CLÍNICA	
• Inicio insidioso con desarrollo lento	
• Poliarticular	
• Simétrica	
• Signos inflamatorios:	
– Dolor y Edema	

Fig. 7.124 Clínica de la AR (SlideShare).

CLÍNICA DE AR	
1. Rigidez matinal de, al menos, 1 hora de duración*	
2. Artritis simultánea de, al menos, 3 articulaciones* #	
3. Artritis de las articulaciones de las manos* #	
4. Artritis simétrica	
5. Presencia de nódulos reumatoideos	
6. Factor reumatoide positivo	
7. Alteraciones radiológicas típicas en las manos	

Fig. 7.125 Clínica de la AR (SlideShare).

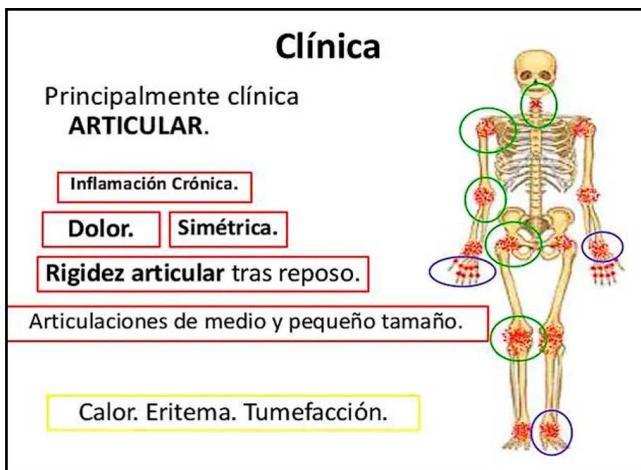


Fig. 7.126 Clínica de la AR (SlideShare).



Fig. 7.127 Clínica de la AR (ADAM).

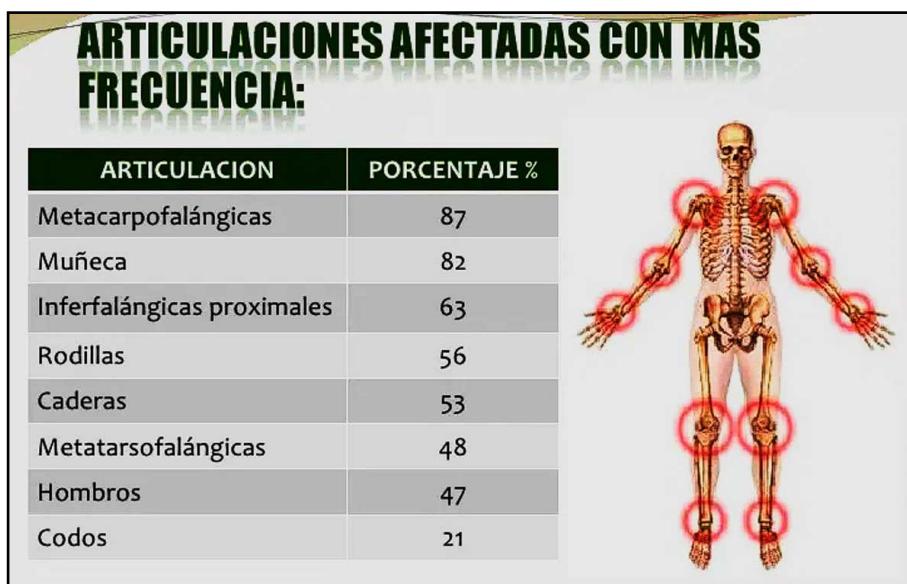


Fig. 7.128 Clínica de la AR (SlideShare).

Clínica

EXTRAARTICULAR

- Puede afectar al 50% de los pacientes.
- Manifestación más fr → Sd de Sjögren.

1- Manifestaciones Pulmonares:

- Pleuritis.
- Enfermedad pulmonar intersticial.
- Presencia de nódulos pulmonares.



Fig. 7.129 Clínica de la AR (SlideShare).

4- Manifestaciones Oculares:

- Síndrome de Sjögren
- Escleritis.



5- Manifestaciones Renales:

- GNF focal mesangioproliferativa.

6- Manifestaciones Musculoesqueléticas:

- Síndrome del Túnel carpiano.
- Mononeuritis Múltiple.
- Mielopatía 2º a subluxación atloaxoidea.

Fig. 7.130 Clínica de la AR (SlideShare).

Pulmonares: Neumonitis tóxica.

Renales: Toxicidad.

Cardiacas:

- Arterioesclerosis.
- Cardiopatía isquémica.
- ACV.
- Enf. Arterial Periférica.

Digestivas:

- Úlcera Gastroduodenal.
- Hemorragia digestiva.
- Perforación.

Hematológicas: Citopenias iatrogénicas.

Oculares: Cataratas.

Cutáneas: Atrofia.

Musculoesqueléticas:

- Debilidad y atrofia muscular.
- Osteoporosis.
- Fracturas óseas.

Oncológicas:

- Cáncer de piel No melanoma.
- Cáncer de pulmón.

Infecciosas:

- Artritis séptica.
- Inf. oportunistas.

Fig. 7.131 Clínica de la AR (SlideShare).

ENFERMEDAD CARDIOPULMONAR

- Pleuritis con y sin efusión
- Nódulos intrapulmonares
- Fibrosis intersticial difusa
- Aterosclerosis
- Pericarditis

Fig. 7.132 Clínica de la AR (SlideShare).

NÓDULO REUMATOIDEO

- Nódulo subcutáneo
- Más común de las manifestaciones Extraarticulares
- 20-30% de los casos
- Casi exclusivamente en paciente seropositivos
- Superficie extensora de brazos y codos
- Pueden aparecer en puntos de presión de pies y rodillas

Fig. 7.133 Clínica de la AR (SlideShare).

ENFERMEDAD OCULAR

- Queratoconjuntivitis del Sd. De Sjögren es la más común.
- Ojo seco (Sicca) es la queja principal
- Epiescleritis ocasionalmente y se manifiesta con dolor leve e inyección conjuntival severa del ojo afectado.
- Escleritis y ulceraciones corneales son raras pero problemas serios

Fig. 7.134 Clínica de la AR (SlideShare).

VASCULITIS REUMATOIDE

- Típicamente inicia tras muchos años de padecer AR de forma persistente y severa.
- Arterias pequeñas más que medianas
- Complicaciones como:
 - Infarto distal de la extremidad
 - Mononeuritis multiplex

Fig. 7.135 Clínica de la AR (SlideShare).

ENFERMEDAD NEUROLÓGICA

- Neuropatía periférica sensorial leve mayormente en las extremidades inferiores
- Neuropatía por atrapamiento:
 - Sd. Túnel Carpal o Tarsal
- Poco frecuente:
 - Subluxación AtlantoAxoidea

Fig. 7.136 Clínica de la AR (SlideShare).

d. Diagnóstico

Clínica, Rx de tórax, tomografía, RM, función pulmonar, biopsia pulmonar, laboratorio: factor reumatoideo (figs. 7.137 a 7.140).

Diagnóstico	Sensibilidad	Especificidad
Clínica	Baja	Nula
Rx tórax	Baja	Nula
Tomografía	Alta (80%)	Alta (90%)
Función pulmonar	Alta	Nula
Biopsia pulmonar	Muy alta	Muy alta

Fig. 7.137 Diagnóstico de la AR (SlideShare).

FR/AntiCCP

- FR+ 70-80% de los pacientes
- AntiCCP:
 - Define mal pronóstico y agresividad de la enfermedad
 - 98% específico para Dx de AR
 - Puede estar presente 15 años previo inicio de enfermedad
 - Citrulinización de péptidos por Peptidilarginina deaminasa

Fig. 7.138 Diagnóstico de la AR (SlideShare).

El inmunoensayo diseñado con un péptido fibrinógeno citrulinado tiene un alto valor diagnóstico y puede identificar pacientes con mayor actividad clínica en la artritis reumatoide precoz (Martínez Téllez y col., 2020).

En los pacientes con AR, los ANA positivos son frecuentes y se asocian positivamente con autoanticuerpos anti-Ro, anti-La y anti-Jo1. La detección de autoanticuerpos contra otros **anti-ENA** parece obligatoria en los pacientes con AR, especialmente cuando los ANA son positivos. Los casos de AR con Anti-Jo-1 positivo pueden desarrollar síndrome de anti-sintetasa e ILD (Emad y col., 2021).

HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS

- Inicialmente sin hallazgos tempranos
- 2 años de la enfermedad sin control:
 - Erosión ósea y destrucción del cartílago
- Osteopenia periarticular
- Disminución del espacio articular por pérdida de cartílago con erosión yuxtaarticular
- Finalmente erosiones quísticas óseas

Fig. 7.139 Diagnóstico de la AR (SlideShare).



Fig. 7.140 Diagnóstico de la AR (Elsevier).

La radiografía convencional de manos ha sido la técnica de imagen utilizada para el diagnóstico precoz de la AR, considerando su fácil acceso y capacidad para revelar daño estructural. Sin embargo, no aporta información sobre la actividad inflamatoria o el pronóstico de esta enfermedad. Por otro lado, la RM se está convirtiendo en la técnica de elección para el diagnóstico precoz de esta enfermedad y para la valoración de la respuesta al tratamiento. Tiene una mayor sensibilidad para la detección de hallazgos inflamatorios que no se pueden identificar con la exploración física, técnicas de imagen analíticas y convencionales (Cikutovic y col., 2020).

e. Tratamiento

Es paliativo: farmacológico (AINE, analgésicos, glucocorticoides, antirreumáticos, anti-TNF, inmunomoduladores), rehabilitación, quirúrgico (**figs. 7.141 a 7.145**).

TRATAMIENTO

- No tiene cura conocida
- Objetivos:
 - Menor nivel posible de actividad de la enfermedad
 - Remisión
 - Minimizar el daño articular
 - Mejorar la función física
 - Mantener calidad de vida

Fig. 7.141 Tratamiento de la AR (SlideShare).



Fig. 7.142 Tratamiento de la AR (SlideShare).

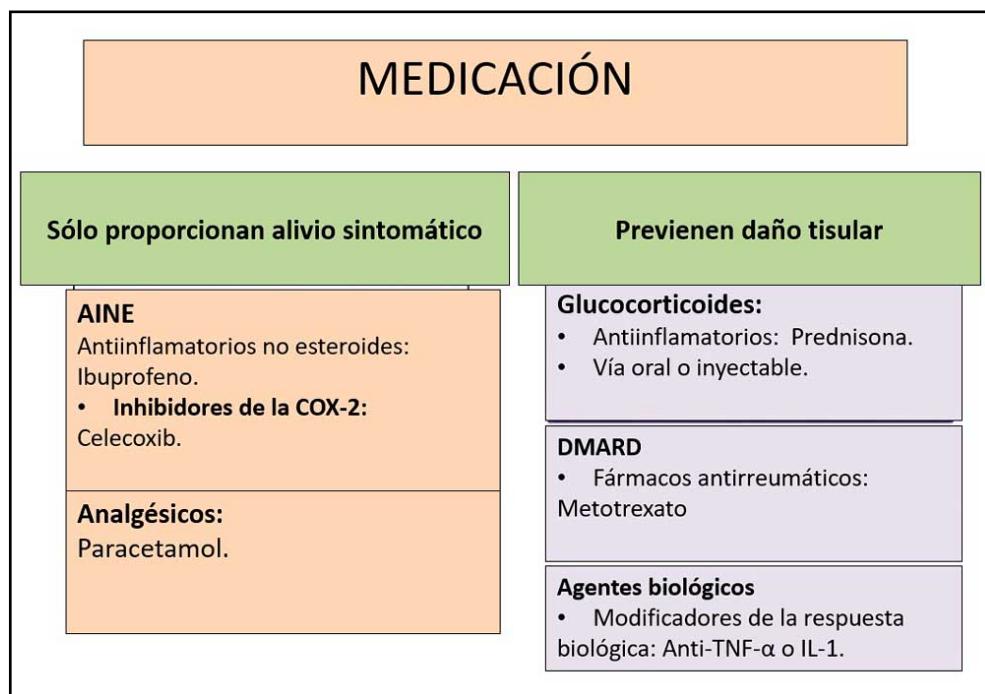


Fig. 7.143 Tratamiento de la AR (SlideShare).

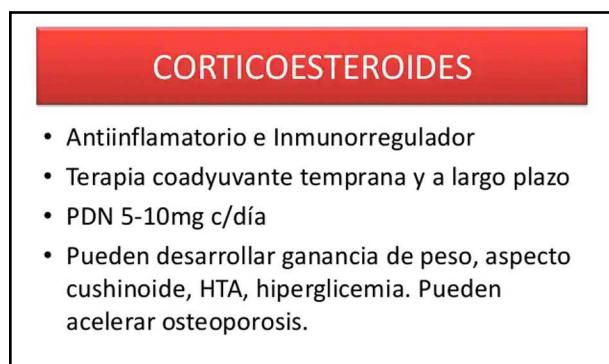


Fig. 7.144 Tratamiento de la AR (SlideShare).

Los glucocorticoides en combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad ayudan a controlar la actividad de la enfermedad e inhibe la progresión radiográfica, especialmente a corto y medio plazo y en la AR temprana. También pueden mejorar la función y aliviar el dolor. Los diferentes tipos y vías de administración son efectivos, pero no existe un esquema estandarizado (dosis inicial, disminución gradual y duración del tratamiento) que sea superior a otros. Los eventos adversos dependen de la dosis y de gravedad variable, aunque la mayoría son leves (Sanmartí y col., 2020).

La terapia combinada con fármacos antirreumáticos resulta eficaz y segura en la AR (Calvo Alén y col., 2020).



Fig. 7.145 Tratamiento de la AR (SlideShare).

Se han aclarado los efectos desconocidos del cambio de bisfosfonatos orales (BP) a denosumab (DmAb) o teriparatida diaria (TPTD) en pacientes con AR. Cambiar los BP a DmAb o TPTD en mujeres con AR puede proporcionar algunas opciones útiles de tratamiento para la osteoporosis. Además, el grupo de cambio a TPTD mostró un aumento más alto de la densidad mineral ósea de la columna vertebral ($P < 0,05$) y la puntuación del hueso trabecular (2,1 frente a -0,7%; $P < 0,05$) que el grupo de cambio a DmAb (Kosuke Ebina y col., 2018).

7.8. enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)

Es una combinación de LES, esclerodermia y polimiositis (figs. 7.146-7.147).

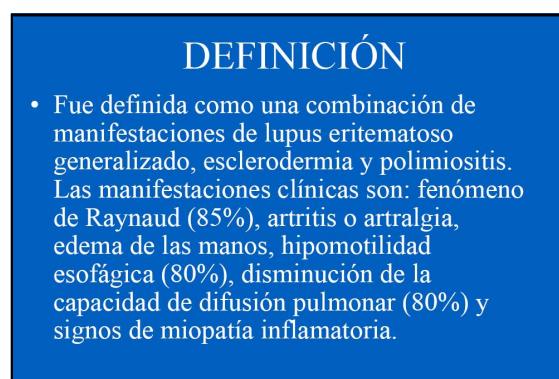


Fig. 7.146 EMTC (SlideShare).

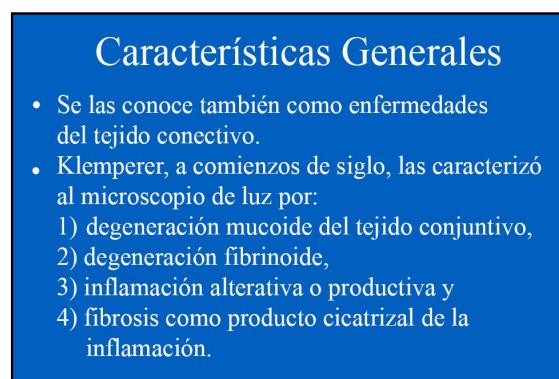


Fig. 7.147 EMTC (SlideShare).

El espectro clínico de las enfermedades del tejido conectivo es extremadamente diverso. Esto ha llevado a la definición de enfermedades específicas del tejido conectivo basada en la presencia de síntomas y signos particulares, en asociación con hallazgos serológicos específicos. Sin embargo, muchos pacientes con síntomas de enfermedad del tejido conectivo no satisfacen totalmente los criterios diagnósticos para una enfermedad específica: tales pacientes podrían estar en una etapa inicial de alguna de estas enfermedades y luego podrían desarrollar una específica. La enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) es el clásico ejemplo de un síndrome indiferenciado dentro de las enfermedades del tejido conectivo. La justificación de definir a la EMTC como una enfermedad específica del tejido conectivo está basada en parte, en la presencia de autoanticuerpos a antígenos nucleares particulares, por ejemplo U1-RNA asociado a proteínas, U1 ribonucleoproteína nuclear pequeña (U1-snRNP) (Mendoza Amatller y Gorena Antezana, 2005; Gunnarsson y col., 2016; Martínez-Barrio y col., 2018).

a. Etiología

Es autoinmune: autoanticuerpos y complejos inmunes (**figs. 7.148 a 7.150**).

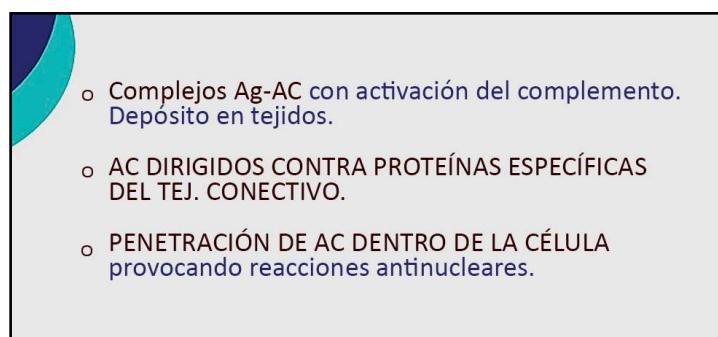


Fig. 7.148 Inmunidad en EMTC (SlidePlayer).

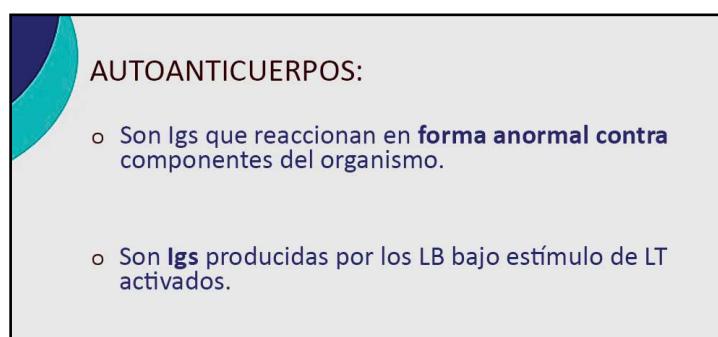


Fig. 7.149 Inmunidad en EMTC (SlidePlayer).



Fig. 7.150 Anticuerpos en EMTC (SlidePlayer).

En la **figura 7.151** se muestra la predisposición genética (HLA-DR) de varias enfermedades autoinmunes.

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA HLA-DR4				
	Enfermedad mixta del tejido conectivo	Lupus eritematoso sistémico	Esclerosis sistémica	Dermatomiositis/polimiositis
Complejo de histocompatibilidad (HLA)	HLA-DR 4 y 1	HLA-DR 2 y 3	HLA-DR 5 y 3	HLA-DR 3
Inmunoglobulina	IgG	IgM		

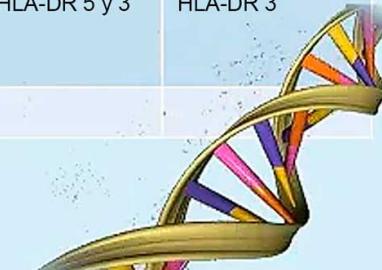


Fig. 7.151 Predisposición genética HLA-DR (SlidePlayer).

Los perfiles de HLA de la EMTC difieren claramente de los perfiles de las enfermedades del tejido conectivo clínicamente relacionadas. Se identificaron nuevos alelos HLA asociados con MCTD y subconjuntos de enfermedades y se confirmó que DRB1 4:1 era un alelo de riesgo importante. En conjunto, los datos refuerzan la noción de MCTD como una entidad patológica distinta de LES, SSc y PM/DM (Tennebø Flåm y col., 2015).

Se evaluó la frecuencia de alelos DRB1 (tipificados en alta resolución) en una cohorte de pacientes con MCTD ($n = 103$). La frecuencia de portadores del DRB1 1 fue mayor en los pacientes con MCTD en comparación con los controles, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Nuestros resultados confirman la influencia moduladora de los genotipos HLA-DRB1 en el desarrollo de enfermedades del tejido conectivo como la MCTD (Paradowska-Gorycka y col., 2016).

b. Epidemiología

La EMTC es una enfermedad rara, su frecuencia varía de 0.1 a 0.6%, solo 23% de los casos debutan en la infancia. La edad promedio de presentación es de 11 años (2-16 años) y es 6 veces más frecuente en mujeres. La mayoría de los pacientes comienzan a presentar los síntomas entre la segunda y la tercera décadas. No existe predominio racial o étnico.

c. Clínica (figs. 7.152 a 7.159)

La presentación más frecuente de la EMTC la constituye un niño con poliartritis, malestar general y fenómeno de Raynaud. El paciente también puede presentar los siguientes síntomas: debilidad muscular proximal, exantema (exantema púrpurico), disfagia, fiebre, nódulos reumatoideos, alopecia y telangiectasias. Si bien los signos son inespecíficos debe prestarse mayor atención a la presencia de: alopecia, dolor costal, frote pericardíco, exantema malar, exantema petequial, tumefacción de las manos, neuropatía del trigérnino, acroesclerosis, distensión epigástrica. La *poliartritis* está considerada como una característica prominente de la enfermedad, generalmente es leve, pero puede también ser deformante y erosiva, puede asociarse a una erupción cutánea de coloración violácea, con descamación en dedos y codos: al igual que en la artritis reumatoide juvenil, puede existir compromiso prominente de la articulación temporo-mandibular, que podría llevar a una disfunción de la articulación en asociación con daño radiológico.

gico. A nivel cardíaco pueden observarse anomalías pericárdicas, como engrosamiento o derrame pericárdico que generalmente no son hemodinámicamente significativas, también podrían observarse lesiones verrucosas a nivel de la válvula mitral semejantes a las encontradas en la endocarditis de Libmans -Sacks, típica del LES (Mendoza Amatller y Gorena Antezana, 2005).

MORBILIDAD / MORTALIDAD

- Hipertensión pulmonar**
 - Los anticuerpos anticardiolipina de inmunoglobulina G (IgG) son un marcador para el desarrollo de hipertensión pulmonar.
- Infecciones**
- Pericarditis**
 - La prevalencia va desde 13% al 65%

Fig. 7.152 Principales causas de morbilidad/mortalidad en EMTC (SlideShare).

CLÍNICA

Manifestaciones mucocutáneas

- El fenómeno de Raynaud es el síntoma más precoz hasta el más grave.
- Esclerodactilia, con tumefacción de los dedos (dedos “en salchicha”) e hinchazón del dorso de las manos.
- Pueden aparecer también erosiones dolorosas de las puntas de los dedos (lesiones “en mordedura de rata”) y cambios en la piel de la cara similares a la esclerosis sistémica.



Fig. 7.153 Clínica: manifestaciones mucocutáneas en EMTC (SlideShare).

Manifestaciones digestivas

- Las alteraciones en el tracto digestivo son similares a las de la Esclerosis Sistémica. Las más habituales son pérdida del peristaltismo esofágico, dilatación de la segunda y tercera porción duodenales, malabsorción por afectación del íleon, diverticulosis colónica y neumatosis quística intestinal.

Fig. 7.154 Clínica: manifestaciones digestivas en EMTC (SlideShare).

Manifestaciones renales

- Aunque al principio se pensó que la afección renal era infrecuente, se ha observado que puede aparecer una glomerulonefritis por depósito de inmunocomplejos que curse sin manifestaciones clínicas. Esta glomerulonefritis puede ser de tipo mesangial, membranosa o proliferativa, al igual que sucede en el LES.

Fig. 7.155 Clínica: manifestaciones renales en EMTC (SlideShare).

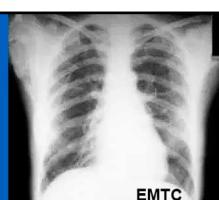
Manifestaciones musculoesqueléticas



- La aparición de artralgias y artritis es muy frecuente (80%-90%).
- Suelen ser simétricas y se afectan sobre todo las articulaciones interfalángicas proximales, las metacarpofalángicas, las muñecas y rodillas. Pueden ser erosivas y deformantes.
- Miositis, con alteraciones anatomo-patológicas similares a las encontradas en los pacientes con polimiositis.

Fig. 7.156 Clínica: manifestaciones músculo-esqueléticas en EMTC (SlideShare).

Manifestaciones pulmonares



- Los pulmones se afectan en alrededor del 80% de los pacientes.
- En ocasiones puede aparecer pleuritis, alveolitis y fibrosis pulmonar difusa, hipertensión pulmonar y endarteritis pulmonar proliferativa.

Fig. 7.157 Clínica: manifestaciones pulmonares en EMTC (SlideShare).

Manifestaciones cardíacas

- Alrededor del 20% de los pacientes desarrollan pericarditis; sin embargo, el derrame pericárdico clínicamente significativo es raro.
- La aparición de alteraciones de la conducción cardíaca, miocarditis e insuficiencia cardíaca congestiva conlleva un mal pronóstico, ya que son las causas de muerte en muchos pacientes con esta enfermedad.

Fig. 7.158 Clínica: manifestaciones cardíacas en EMTC (SlideShare).

Manifestaciones neuropsiquiátricas

- Alrededor del 55% de los pacientes presenta anomalías neuropsiquiátricas en el curso de la enfermedad.
- La meningitis aséptica y la neuralgia del trigémino son las alteraciones neurológicas más frecuentes.
- Neuropatía periférica, mielitis transversa, convulsiones, ataxia cerebelosa, psicosis e hipoacusia neurosensorial.

Fig. 7.159 Clínica: manifestaciones neuropsiquiátricas en EMTC
(SlideShare).

La EMTC tiene síntomas de muchas enfermedades autoinmunes: AR, IES, ES, SS, miositis, DM.

- Criterios diagnósticos de la EMTC (Mendoza Amatller y Gorena Antezana, 2005):

a. Criterios de Sharp (1972):

- El diagnóstico definitivo requiere 4 criterios mayores con anti-U1 RNP positivos y anti-Sm negativos.
- El diagnóstico probable requiere 3 criterios mayores y 2 menores más la positividad de anti-U1-RNP.
- El diagnóstico posible requiere 3 criterios mayores sin evidencia serológica de enfermedad.

Criterios mayores: miositis severa, compromiso pulmonar (lesiones vasculares en biopsia pulmonar), fenómeno de Raynaud o hipomotilidad esofágica, manos tumefactas o esclerodactilia y altos niveles de anti-U1 RNP con anti-Sm negativos.

Criterios menores: alopecia, leucopenia (<4.000 glóbulos blancos/mm³), anemia, pleuritis, pericarditis, artritis, neuralgia del trigémino, exantema malar, trombocitopenia (100.000/mm³), miositis leve e historia de tumefacción en las manos.

b. Clasificación de Alarcón-Segovia y Villareal:

- El criterio serológico es la positividad de los anti-RNP con títulos mayores de 1:1600
- Los criterios clínicos son (al menos 3): edema de las manos, fenómeno de Raynaud, acroesclerosis, sinovitis y miositis.

c. Criterios de Kasukawa:

El diagnóstico requiere 3 de las siguientes condiciones: positividad de uno de los dos síntomas principales, positividad de anticuerpos anti-RNP y positividad en uno o más hallazgos en 2 de las tres categorías de la enfermedad. Los siguientes son hallazgos de las categorías de la enfermedad:

- **Lupus sistémico like:** poliartritis, linfadenopatía, eritema facial, pericarditis o pleuritis, leucopenia o trombocitopenia.
- **Esclerosis sistémica progresiva like:** esclerodactilia, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar restrictiva, hipomotilidad esofágica.
- **Polimiositis like:** debilidad muscular, incremento de los niveles séricos de creatinina quinasa y patrón miogénico en la electromiografía.

Síntomas comunes son: fenómeno de Raynaud y tumefacción de los dedos y manos.

d. Diagnóstico

Clínica, laboratorio, estudios histopatológicos e imágenes (figs. 7.160 a 7.162).

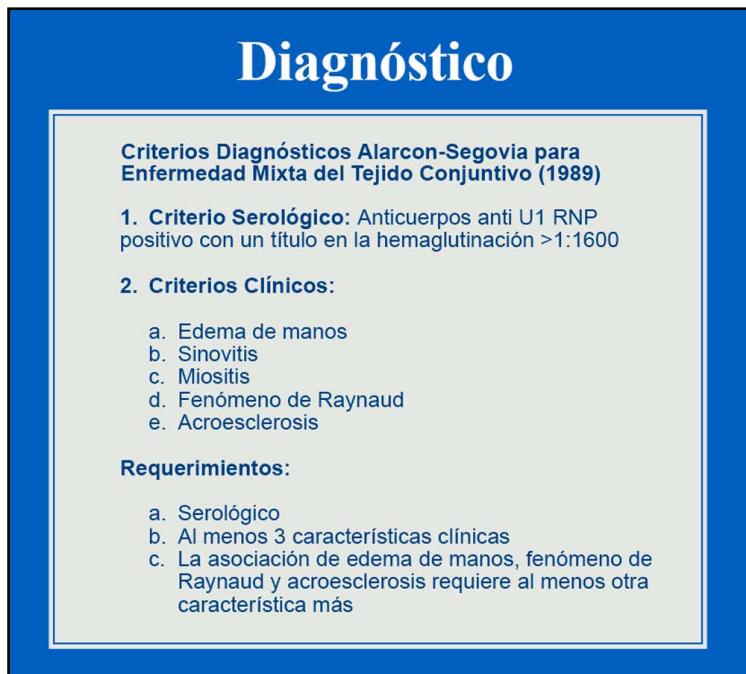


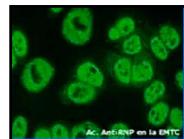
Fig. 7.160 Diagnóstico en EMTC (SlideShare).

- Exámenes de laboratorio:

- Hemograma completo con recuento de plaquetas y reticulocitos; si el paciente presenta una combinación de leucopenia, trombocitopenia o anemia hemolítica (hallazgos comunes en esta enfermedad).
- Electrolitos, función hepática y renal
- Colesterol y proteinograma
- Examen general de orina
- Enzimas musculares pues la miositis podría ser descubierta mediante la creatinin kinasa (CPK), ALT y LDH.
- Reactantes de fase aguda incluyendo velocidad de sedimentación globular o proteína C-reactiva.
- Anticuerpos antinucleares, que usualmente son positivos y a títulos altos, anticuerpos anti-DNA, los cuales ocasionalmente pueden resultar positivos en pacientes con EMTC.
- El panel de autoanticuerpos incluye: anti-RNP, Smith, Ro (SSA), La (SSB), Scl-70, anti fosfolípidos, cardiolipina e histona. Por definición los anti-RNP deben ser positivos y los anti SM negativos

El anticuerpo U1-snRNP está dirigido a proteínas específicamente asociadas con U1-RNA en partículas U1RNP, llamadas proteínas 70-kd, A y C. La gran mayoría de los anticuerpos anti-U1RNP reaccionan con las dos primeras.

Se ha sugerido que los anticuerpos que reaccionan con la proteína 70-kd representan un importante marcador serológico de la EMTC; sin embargo es también de hacer notar que si bien dichos anticuerpos están presentes en muchos de los pacientes con EMTC, también se encuentran en aproximadamente 50% de pacientes pediátricos con LES.



Laboratorio

- La velocidad de sedimentación globular (VSG) se eleva casi siempre en algún estadio de la enfermedad.
- Alrededor del 75% de los pacientes presenta anemia
- En los pacientes con afección del sistema nervioso central es frecuente la aparición de leucopenia. También puede aparecer trombocitopenia, ocasionalmente grave, sobre todo en los niños.
- Frecuentemente se detecta la presencia de hipergammaglobulinemia.
- Los marcadores serológicos característicos de esta enfermedad son los anticuerpos anti-U1-RNP, que se detectan a títulos elevados.

Fig. 7.161 Laboratorio en EMTC (SlideShare).

Anatomopatología

- La lesión más característica es la proliferación generalizada de la íntima de las arterias de mediano calibre. Ocasionalmente se han encontrado lesiones similares en las arterias de mayor calibre (coronarias, pulmonares, renales y aorta). Esto contrasta con la ES, en la que la proliferación de la íntima se limita a las arterias de pequeño calibre.

Fig. 7.162 Anatomía Patológica en EMTC (SlideShare).

- Exámenes por imágenes

Los estudios iniciales deberían incluir: Rx de tórax, serie esófago -gástrica para evaluar la motilidad esofágica y ecocardiografía para evaluar la función valvular y miocárdica así como para obtener un estimado de la presión arterial pulmonar. Estudios más sofisticados como una tomografía computarizada de alta resolución o una RM podrían ser necesarios para determinar la existencia de fibrosis pulmonar o trastornos a nivel cerebral respectivamente.

e. Tratamiento

Corticoides, antiinflamatorios, inmunomoduladores (figs. 7.163 a 7.165).

Tratamiento

- Tratamiento análogo al que reciben los pacientes con LES, polimiositis o ES que presentan unas manifestaciones similares.
- Prednisona, a una dosis inicial de 15 a 30 mg/día. Se produce normalmente mejoría en las manifestaciones inflamatorias como miositis, artritis, serositis, fiebre o tumefacción de las manos.
- La artritis puede responder a la administración de antiinflamatorios no esteroideos, pero cuando es crónica es necesario añadir metotrexato (10-20 mg/semana) o antipalúdicos.
- Sin embargo, las manifestaciones esclerodermiformes, como engrosamiento de la piel, esofagitis o fenómeno de Raynaud, suelen ser persistentes y no responden al tratamiento esteroideo.

Fig. 7.163 Tratamiento en EMTC (SlideShare).

- El fenómeno de Raynaud suele controlarse con medidas locales, como la utilización de guantes. A veces responde a corticoides o antagonistas de los canales del calcio (nifedipino 10-30 mg/día). En casos graves se recurre a la infusión intravenosa de prostaglandinas.
- La miositis suele responder a dosis elevadas de corticoides (prednisona 1-2 mg/kg/día) y puede ser útil asociar metotrexato.
- La disfagia por hipomotilidad esofágica puede mejorar con corticoides, pero la respuesta no es constante. Para tratar o provenir la esofagitis deben utilizarse la metoclopramida (10 mg/8 h), la ranitidina (150-300 mg/día) o el omeprazol (20 mg/día).

Fig. 7.164 Tratamiento en EMTC (SlideShare).

- Las manifestaciones pulmonares pueden responder a corticoides, incluso en caso de enfermedad intersticial pulmonar o hipertensión pulmonar, aunque no siempre es así.
- La miocarditis responde a dosis elevadas de corticoides y ciclofosfamida. Debe evitarse la digital por el riesgo de arritmias ventriculares. La meningitis aseptica y otras manifestaciones neurológicas pueden mejorar con corticoides, ciclofosfamida y antiagregantes.

Fig. 7.165 Tratamiento en EMTC (SlideShare).

Al igual que todos los pacientes que reciben terapia en base a corticoides sistémicos la dieta deberá ser baja en grasas, con suficiente calcio y con restricción de sal. Se deberá también aconsejar evitar la exposición al frío intenso y el abrigo acorde para disminuir los síntomas del fenómeno de Raynaud.

Objetivos del tratamiento: control de las manifestaciones de la enfermedad, buena calidad de vida sin exacerbaciones de la enfermedad y prevención de un daño serio de algún órgano.

- **Antiinflamatorios no esteroideos:** son utilizados en niños quienes presentan enfermedad leve (artritis o dolor músculo-esquelético), se puede elegir entre los siguientes fármacos:

- Naproxeno: 7 -20 mg/kg/día BID/TID
- Tolmetin: 15 -30 mg/kg/día TID/QID
- Diclofenaco: > 12años: 2-3 mg/kg/d BID

- **Antimaláricos:** los pacientes en quienes las manifestaciones mayores de la enfermedad son lupus, exantema y otros síntomas menores pueden ser tratados con **antimaláricos**:

- Hidroxicloroquina: 3 -7 mg/kg d

- **Corticoides:** se utilizan para tratar niños con hipocomplementemia y niveles elevados de anticuerpo anti-DNA, niños con miositis activa o aquellos con manifestaciones significativas de escleroderrna: las dosis varían con la intensidad de la actividad de la enfermedad, se puede considerar:

- Prednisona diaria: 1 mg/kg/día o dosis mayores (5 mg/kg/d) a días alternos
- Prednisona diaria: 0.5 mg/kg/d en combinación con altas dosis intermitentes de metilprednisolona endovenosa (30 mg/kg/dosis) por una semana.

- **Agentes inmunosupresores:** podrían ser útiles para pacientes con nefritis: azatioprina (13 mg/kg/día) en casos leves o ciclofosfamida con corticoides en nefritis clase III o IV. Se puede utilizar metotrexate

(5 - 20 mg/m²/semana) para niños con artritis no controlada por antiinflamatorios no esteroideos y para aquellos pacientes con fibrosis, especialmente piel escleromatosa. También se puede considerar el uso de cilofosfamida para niños con compromiso sistémico severo de cerebro y pulmón. Se pueden considerar otros agentes tales como mofetil o ciclosporina cuando los fármacos convencionales han fallado; otros tratamientos todavía bajo estudio incluyen terapia hormonal, agentes biológicos dirigidos a la producción de citoquinas y anticuerpos anti-ADN.

7.9. Vasculitis sistémicas primarias (VSP)

Grupo heterogéneo de enfermedades que presentan inflamación vascular. Como consecuencia se produce una disminución del flujo vascular o incluso una interrupción completa del mismo. La afección inflamatoria difusa vascular determina la aparición de síntomas generales como fiebre, cansancio, pérdida de peso, etc y el desarrollo de manifestaciones clínicas locales como consecuencia de la isquemia o el infarto visceral por oclusión de los vasos: síntomas neurológicos, dolor abdominal, compromiso renal, etc. (figs. 7.166-7.167).

El término **vasculitis** se refiere a la inflamación de las paredes de los vasos. Puede variar en gravedad desde un trastorno autolimitado en un solo órgano hasta una enfermedad potencialmente mortal debido a una falla orgánica múltiple. Tiene muchas causas, aunque dan como resultado solo unos pocos patrones histológicos de inflamación vascular. Pueden verse afectados vasos de cualquier tipo y en cualquier órgano, hecho que da lugar a una amplia variedad de signos y síntomas (Alves Batista Morita y col., 2020).

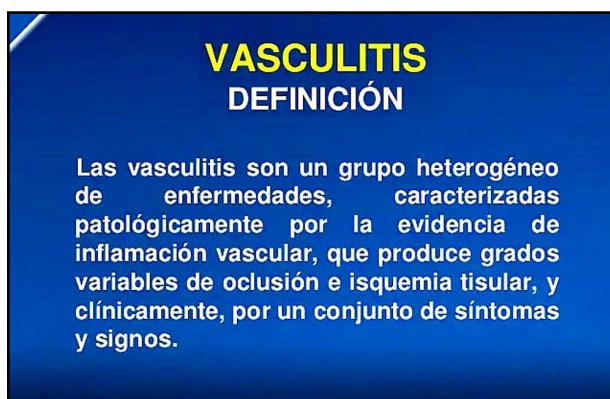


Fig. 7.166 Vasculitis (SlideShare).

Clasificación (fig. 7.167):

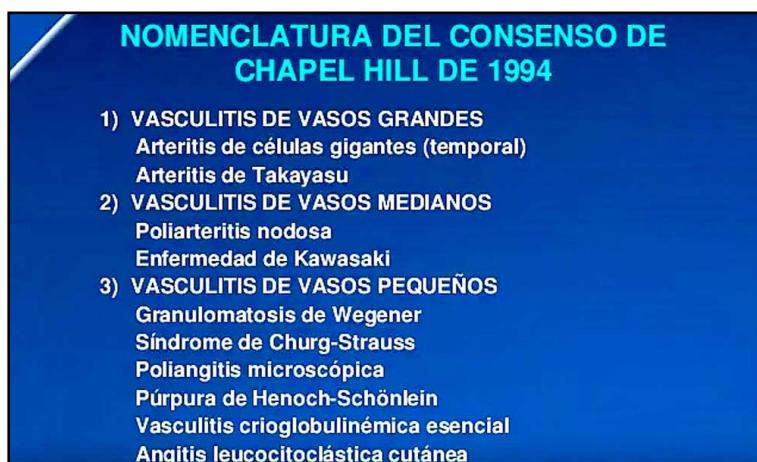


Fig. 7.167 Clasificación de las vasculitis (SlideShare).

Las VSP son trastornos de los vasos sanguíneos multisistémicos, que se definen por el tamaño del vaso afectado, es decir: *vasos pequeños, medianos o grandes*. El término "vacio grande" se refiere a la aorta y sus ramas principales; "vacio medio" se refiere a las principales arterias y venas viscerales y sus ramas iniciales. Las *vasculitis sistémicas de vasos grandes* son la *arteritis de células gigantes* (ACG) y la *arteritis de Takayasu*, y las de *arteritis sistémicas de vasos medianos* son la *poliarteritis nodosa* (PN) y la *enfermedad de Kawasaki*. Sin embargo, existe cierta superposición y las arterias de cualquier tamaño pueden potencialmente estar involucradas en cualquiera de las 3 categorías principales de afectación de los vasos dominantes. Además de las vasculitis multisistémicas, se han definido otras formas de vasculitis, incluida la *vasculitis de un solo órgano: aortitis aislada* (Saadoun y col., 2021).

a. Etiología

La interacción mutua entre los *factores de ambientales y genéticos* que conducen al desarrollo de estas enfermedades se ha analizado más en los últimos años. El papel de los agentes infecciosos se ha estudiado repetidamente con respecto a *Staphylococcus aureus*, asociado con recaída en granulomatosis con poliangeítis, y *Herpes zoster*, lo que potencialmente contribuye al desarrollo de arteritis de células gigantes (ACG) (Berti y Dejaco, 2018).

La etiopatogenia es **autoinmune** con presencia de: **complejos inmunes, complemento, ANCA y anticuerpos anti-células endoteliales**. Se produce daño vascular por agentes infecciosos/células tumorales y respuesta inmune celular con formación de granulomas (**fig. 7.168**)

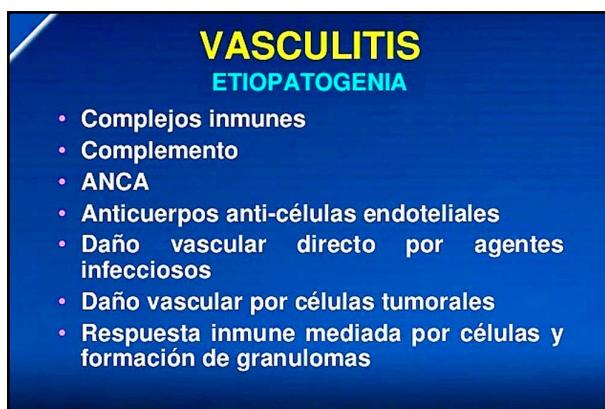


Fig. 7.168 Etiopatogenia de las vasculitis (SlideShare).

b. Epidemiología

Las VSP plantean retos considerables para los epidemiólogos. El primero es la dificultad de definir un caso individualmente, dada la presencia ocasional de distinción claramente inequívoca entre los diferentes trastornos. Hay dos sistemas principales de la definición de casos o clasificación, de uso común en la literatura, el del Colegio Americano de Reumatología (ACR) (1990) y los criterios de clasificación del Consenso Chapel Hill (CHCC). Hay varios problemas con estos criterios cuando se utilizan con fines epidemiológicos.

Son raras y se necesita una gran población para determinar la incidencia y la prevalencia, lo que plantea dificultades en su viabilidad. Se ha recopilado un volumen considerable de datos sobre la epidemiología en los últimos 20 años, aunque gran parte de los datos proceden de las poblaciones de ascendencia europea. Existe un amplio consenso en que las VSP, de medianos y pequeños vasos tienen una incidencia global anual de 10 a 20/millón, con edad pico de aparición entre 65 y 74 años.

La *arteritis de células gigantes* se presenta en los ancianos y los de ascendencia del norte de Europa; la *vasculitis asociada a ANCA* parece tener una ocurrencia general consistente, pero existen diferencias en la ocurrencia de vasculitis MPO y PR3 entre poblaciones. La *enfermedad de Kawasaki* se presenta con mayor frecuencia en poblaciones asiáticas, especialmente japonesas, y en menores de 5 años, siendo actualmente la causa más común de enfermedad cardíaca adquirida en dichas poblaciones (Watts y Robson, 2018).

La epidemiología de las VSP difiere ampliamente entre países. Por ejemplo, en el caso de *vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos* (ANCA), los pacientes con *poliangeítis microscópica*

(MPA) y con positividad para MPO-ANCA predominan en los países asiáticos, mientras que los pacientes con *granulomatosis con poliangeítis* (GPA) y con la positividad para PR3-ANCA predominan en el norte de Europa y Estados Unidos. La *enfermedad pulmonar intersticial* (EPI) ocurre con más frecuencia en pacientes asiáticos en comparación con pacientes europeos. La incidencia y la prevalencia de vasculitis de grandes vasos también difieren significativamente. La *arteritis de células gigantes* (ACG) ocurre con frecuencia en el norte de Europa, a diferencia de la *arteritis de Takayasu* (TAK). Las diferencias étnicas y regionales en la incidencia, prevalencia y características clínicas de los pacientes con vasculitis deben reconocerse cuando diagnosticamos y tratamos a pacientes con vasculitis utilizando criterios, y también deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de los estudios clínicos (Katsuyama y col., 2014).

c. *Clínica* (figs. 7.169 a 7.180)

- **Síntomas constitucionales:** malestar general, fatiga, anorexia, pérdida de peso, artralgias, mialgias.
- **Manifestaciones cutáneas:** púrpura palpable, urticaria, úlceras, infartos, nódulos, livedo reticularis, exantemas máculo-papulares.
- **Neuropatía periférica y afectación del SNC.**
- **Oligoartritis.**
- Polimialgia reumática.



Fig. 7.169 Identificación en las vasculitis (SlideShare).



Fig. 7.170 Síntomas constitucionales en las vasculitis (SlideShare).

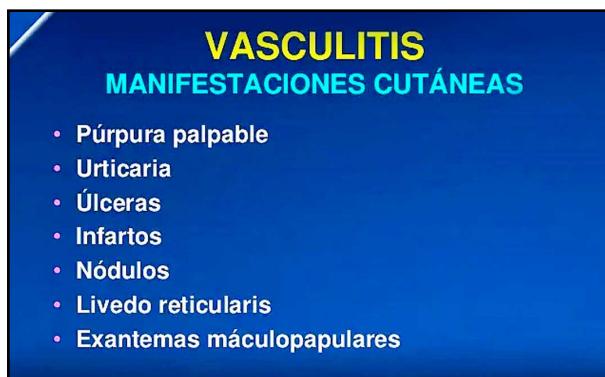


Fig. 7.171 Manifestaciones cutáneas en las vasculitis (SlideShare).



Fig. 7.172 Manifestaciones cutáneas en las vasculitis (SlideShare).

- Arteritis de células gigantes (ACG)

ACG

- Síndrome febril y síntomas constitucionales
- Arteritis craneal:
 - ❖ Cefalea
 - ❖ Dolor a la palpación en el área temporal
 - ❖ Neuropatía óptica isquémica
 - ❖ Claudicación mandibular
 - ❖ Isquemia del SNC
 - ❖ Polimialgia reumática
- Arteritis de vasos grandes/aortitis:
 - ❖ Claudicación de miembros
 - ❖ Enfermedad sin pulsos
 - ❖ Fenómeno de Raynaud
 - ❖ Aneurisma aórtico
 - ❖ Insuficiencia aórtica
 - ❖ Polimialgia reumática
- Polimialgia reumática aislada

Fig. 7.173 Clínica en arteritis de células gigantes (ACG) (SlideShare).

- Arteritis de Takayasu (AT)

**VASCULITIS
ARTERITIS DE TAKAYASU**

- Ataque al estado general
- Insuficiencia vascular e isquemia

Fig. 7.174 Arteritis de Takayasu (SlideShare).

**ARTERITIS DE TAKAYASU
ISQUEMIA**

- Carotidina
- Mareos, tinnitus, cefalea, síncope, alteraciones visuales, EVC
- Atrofia de los músculos faciales, claudicación mandibular
- Claudicación de los brazos, ausencia de pulsos, discrepancia en la TA
- Soplos
- Enfermedad cardíaca: cardiopatía isquémica, arritmias e insuficiencia cardíaca
- Insuficiencia y aneurismas aórticos
- Hipertensión arterial sistémica

Fig. 7.175 Arteritis de Takayasu (SlideShare).

- Poliarteritis nudosa



Fig. 7.176 Poliarteritis nudosa (SlideShare).

- Granulomatosis de Wegener

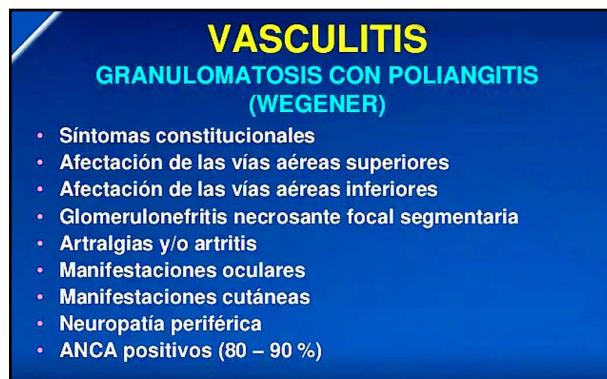


Fig. 7.177 Granulomatosis de Wegener (SlideShare).

- Poliangeítis microscópica



Fig. 7.178 Poliangeítis microscópica (SlideShare).

- Poliangeítis de Churg-Strauss



Fig. 7.179 Poliangeítis de Churg-Strauss (SlideShare).

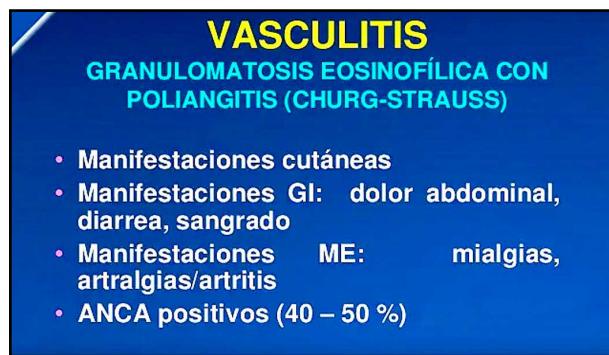


Fig. 7.180 Poliangeítis de Churg-Strauss (SlideShare).

d. Diagnóstico (figs. 7.181 a 7.192)

- **Laboratorio:** biometría hemática, reactantes de fase aguda, examen general de orina, ANCA.

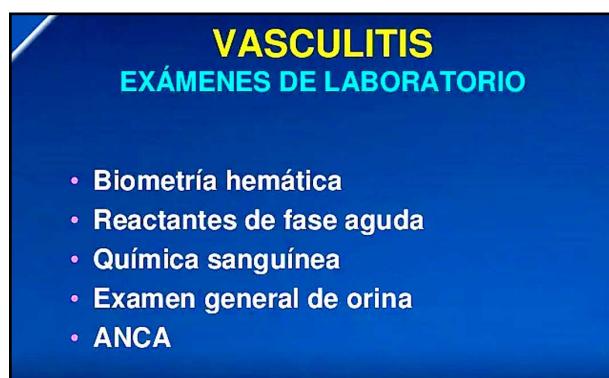


Fig. 7.181 Diagnóstico de las vasculitis (SlideShare).



Fig. 7.182 ANCA (SlideShare).

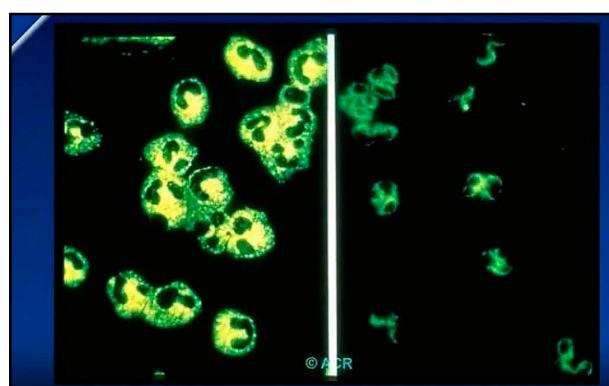


Fig. 7.183 ANCA (SlideShare).

La vasculitis asociada a *anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos* (ANCA) es un grupo de trastornos caracterizados por la inflamación y destrucción de vasos sanguíneos de tamaño pequeño y mediano y la presencia de ANCA circulantes. Los fenotipos de enfermedad clínica incluyen *granulomatosis con poliangeítis*, *poliangeítis microscópica*, *granulomatosis eosinofílica con poliangeítis* y *vasculitis renal limitada* (Geetha y Jefferson, 2020).

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) son un grupo de trastornos que involucran *vasculitis graves sistémicas de vasos pequeños* y se caracterizan por el desarrollo de autoanticuerpos contra las proteínas de los neutrófilos leucocitos proteinasa 3 (PR3-ANCA) o mieloperoxidasa (MPO-ANCA). Los tres subgrupos: *granulomatosis con poliangeítis* (GPA), *poliangeítis microscópica* y *GPA eosinofílica* (EGPA), se definen de acuerdo con las características clínicas. Sin embargo, los hallazgos genéticos y clínicos sugieren que estos síndromes clínicos pueden clasificarse mejor como AAV PR3-positivo (PR3-AAV), AAV MPO-positivo (MPO-AAV) y, para EGPA, por la presencia o ausencia de ANCA (ANCA⁺ o ANCA⁻, respectivamente). Aunque cualquier tejido puede estar involucrado, tracto respiratorio superior e inferior y los riñones se ven afectados con mayor frecuencia y gravedad. Tienen una patogénesis compleja y única, con evidencia de una pérdida de tolerancia a las proteínas de los neutrófilos, lo que conduce a la activación, el reclutamiento y la lesión de los neutrófilos mediada por ANCA, con LT efectores (Kitching y col., 2020).

- **Imágenes:** angiografía, angiotomografía, angioresonancia. Los métodos modernos de obtención de imágenes transversales se han convertido en la piedra angular del diagnóstico de vasculitis y pueden ayudar a reducir los diagnósticos diferenciales (Weinrich y col., 2020).

- **Histopatología:** biopsias: piel, nervio, músculo, recto, testículo.



Fig. 7.184 Biopsias (SlideShare).

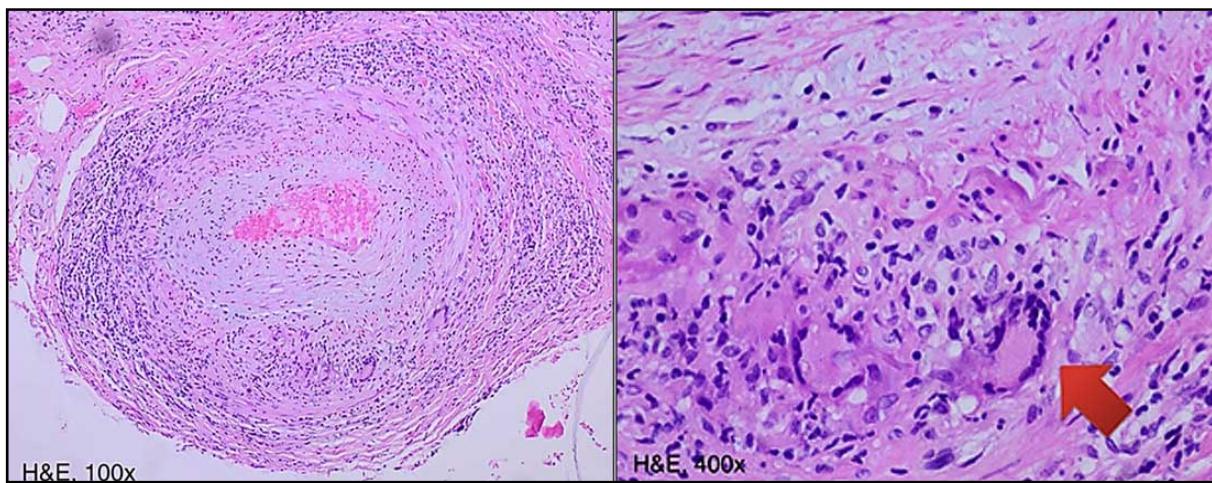


Fig. 7.185 Biopsia de arteritis temporal (ScienceDirect). Infiltrado de células mononucleares y gigantes (flecha).

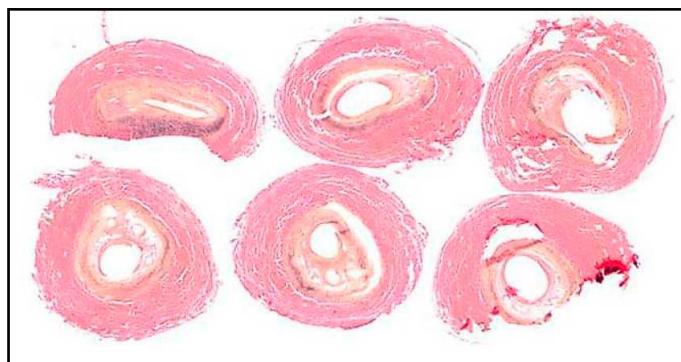


Fig. 7.186 Biopsia de arteritis de Takayasu (SlidePlayer).

1. Engrosamiento irregular de la pared vascular.
2. Plegamiento de la íntima.
3. Estenosis de los ostium de las ramas: ausencia de pulsos.
4. Infiltrado inflamatorio mononuclear de la adventicia y *vasa vasorum*.
5. Etapa tardía: fibrosis de la media.

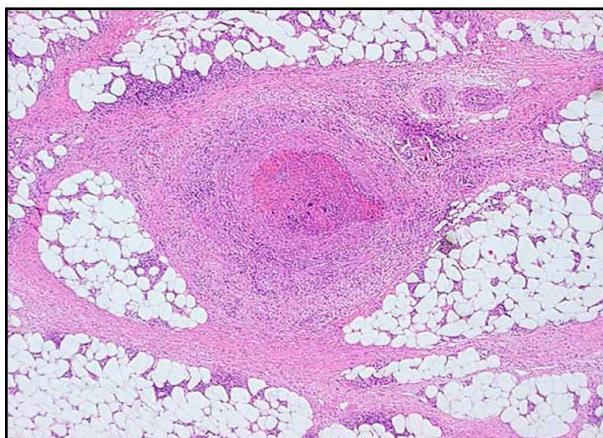


Fig. 7.187 Biopsia de poliarteritis nudosa (SlidePlayer).

1. Afectación localizada: bifurcaciones o salidas de ramas.
2. Erosión segmentaria, aneurismas, trombosis.
3. Signos de isquemia, infartos y hemorragias.
4. Estadio agudo: necrosis fibrinoide (parcial/circunferencial).
5. Infiltrado inflamatorio: neutrófilos, eosinófilos y mononucleares.
6. Restos leucocitoclásticos.

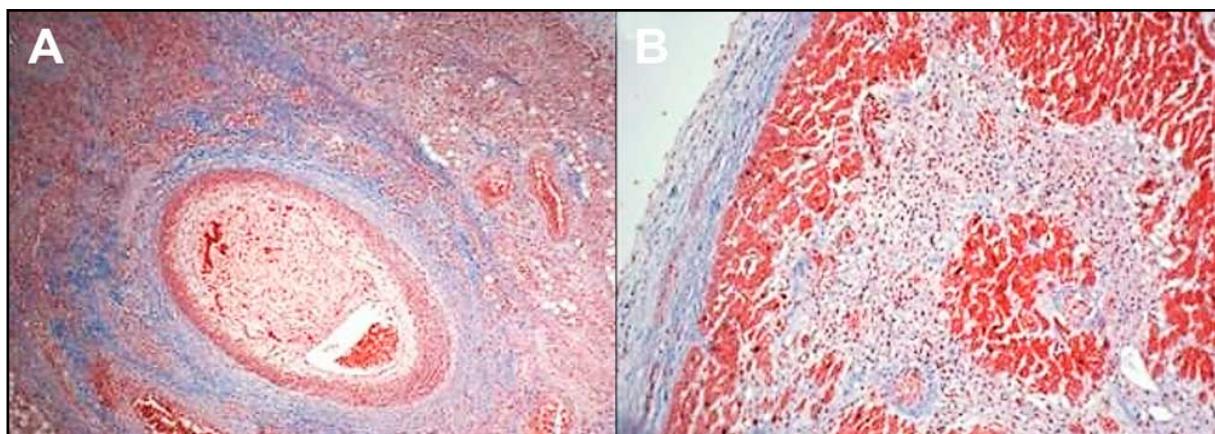


Fig. 7.188 Biopsia de arteritis de Kawasaki (SlidePlayer).

1. Cambios leves en la íntima y necrosis fibrinoide transmural.
2. Infiltrado inflamatorio neutrofilico y linfocitario.
3. Esosinófilos: variable.
4. Fibrosis.
5. Aneurismas y trombosis.

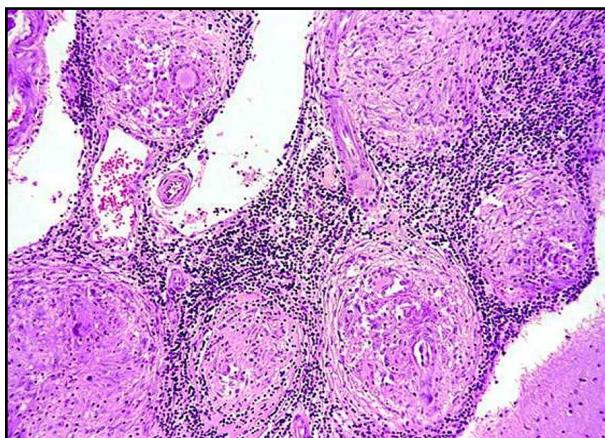


Fig. 7.189 Biopsia de granulomatosis de Wegener (SlidePlayer).

1. Vasculitis necrotizante focal en vasos medianos y pequeños.
2. Sin predominio de género.
3. Promedio: 40-55 años.
4. Granulomas necrotizante en vía aérea.

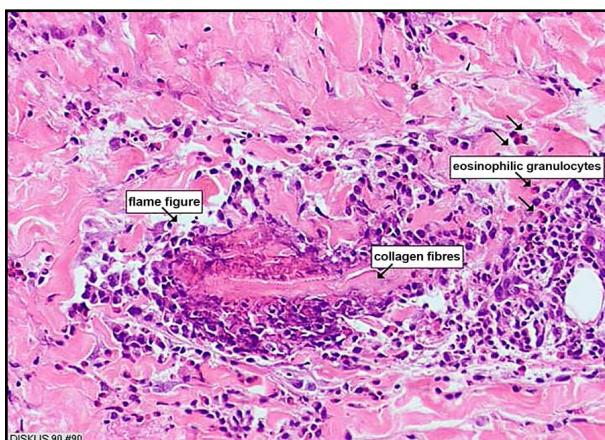


Fig. 7.190 Biopsia de Churg-Strauss (SlidePlayer).

1. Vasculitis necrotizante en arterias de pequeño calibre, arteriolas y vénulas.
2. Trombosis y aneurismas.
3. Granulomas.
4. Infiltrado inflamatorio con predominio de eosinófilos.

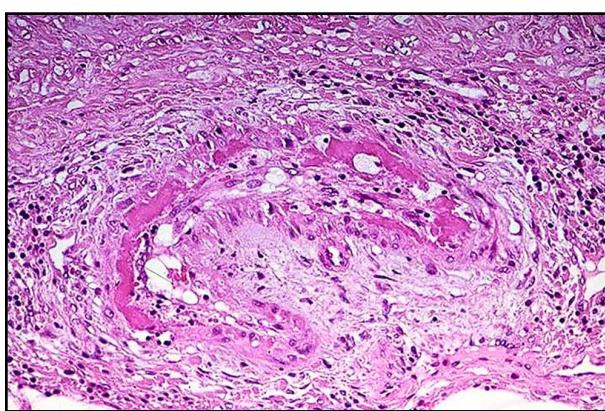


Fig. 7.191 Biopsia de poliangeítis microscópica (SlidePlayer).

1. Vasculitis necrotizante.
2. Sin predominio de género.
3. ANCA+ y anti-MB-.
4. Compromiso cutáneo: púrpura, petequias, úlceras.
5. Compromiso renal: glomerulonefritis rápidamente evolutiva.
6. Compromiso pulmonar: hemorragia alveolar.

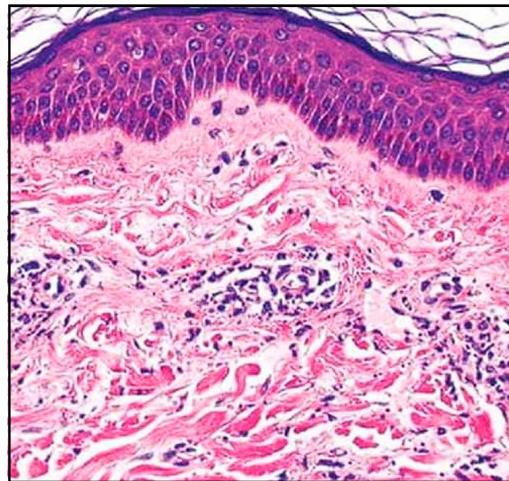


Fig. 7.192 Biopsia de poliangeítis microscópica

o leucocitoclástica (SlidePlayer).

1. Forma más frecuente de vasculitis.
2. Limitada a piel.
3. Urticaria → púrpura palpable → lesiones necrotizantes.
4. Artralgias y mialgias.

e. Tratamiento

- Glucocorticoides.
- Ciclofosfamida, azatioprina.
- IgG.
- Plasmaféresis (figs. 7.193-7.194).

VASCULITIS
TRATAMIENTO

- GLUCOCORTICOIDES:
 - ❖ Prednisona: 1 mg/kg/día
 - ❖ Metilprednisolona: 500 mg-1 g/24 horas (3-5 dosis); 15 mg/kg/día
- CICLOFOSFAMIDA:
 - ❖ IV: 500 mg-1 g/m² de superficie corporal (bolos mensuales)
 - ❖ Oral: 1-2 mg/kg/día

Fig. 7.193 Vasculitis: tratamiento (SlideShare).

VASCULITIS
TRATAMIENTO

- METOTREXATO: 5-25 mg/semana
- AZATIOPRINA: 1-2.5 mg/kg/día
- MICOFENOLATO DE MOFETILO: 1 g cada 12 horas
- GAMMAGLOBULINA IV: 2 g/kg (DU) ó 5 dosis de 400 mg/kg
- RITUXIMAB: 1 g IV; 2^a dosis 2 semanas después
- PLASMAFÉRESIS

Fig. 7.194 Vasculitis: tratamiento (SlideShare).

Debe iniciarse una terapia con dosis altas de **glucocorticoides** (40-60 mg/día de equivalente de prednisona) para inducir la remisión en la arteritis activa de células gigantes (ACG) o la arteritis de Takayasu (TAK). Recomendamos la terapia adyuvante en pacientes seleccionados con ACG (enfermedad refractaria o recidivante, presencia de un mayor riesgo de eventos adversos o complicaciones relacionados con glucocorticoides) usando **tocilizumab**. El **metotrexato** se puede utilizar como alternativa. Se deben administrar agentes ahorradores de glucocorticoides no biológicos en combinación con glucocorticoides en todos los pacientes con TAK y se pueden usar agentes biológicos en pacientes refractarios o en recaída. Los **glucocorticoides** (GC) siguen siendo el *estándar de oro* para la inducción de la remisión, pero muchos pacientes recaen. Por lo tanto, las terapias ahorradoras de GC como el **metotrexato** se recomiendan para pacientes seleccionados con **arteritis de células gigantes** (ACG) y todos los pacientes con *arteritis de Takayasu* (AT). La evidencia reciente de alta calidad muestra que el **tocilizumab** es un agente ahorrador de GC eficaz en la ACG. Los inmunomoduladores biológicos y no biológicos también parecen tener propiedades ahorradoras de GC en la AT (Hellmich y col., 2020).

7.10. Sarcoidosis (fig. 7.195)

La sarcoidosis (linfogranulomatosis benigna) es una enfermedad multisistémica granulomatosa no caseosa, multisistémica (más frecuente en pulmones y ganglios), de etiología desconocida y que afecta a personas en todo el mundo. La terapia inmunosupresora es la piedra angular del manejo de la sarcoidosis. El tratamiento óptimo para la sarcoidosis sigue sin estar claro, pero la terapia con corticosteroides ha sido el pilar de la terapia. Los casos refractarios o complejos pueden requerir terapia inmunosupresora (Soto-Gómez y col., 2016; Llanos y Hamzeh, 2019; Starshinova y col., 2020).

La sarcoidosis representa una paradoja inmunológica, en la que una propagación excesiva de la inmunidad innata y adaptativa se acompaña de un estado de anergia inmunitaria parcial. La terapia con corticosteroides es el *estándar de oro* actual para aquellos pacientes con enfermedad pulmonar o extrapulmonar grave (Polverino y col., 2020).



Fig. 7.195 Sarcoidosis (SlideShare).

a. Etiología

Desconocida; posibles causas: agentes infecciosos, sustancias químicas, fármacos, factores genéticos y anomalías inmunológicas (figs. 7.196-7.197).



Fig. 7.196 Etiopatogenia de la sarcoidosis (SlideShare).

La sarcoidosis se asocia con muchas exposiciones ambientales y ocupacionales. Debido a que se desconoce la immunopatogenia exacta de la sarcoidosis, no se sabe si estas exposiciones realmente causan sarcoidosis. Las exposiciones ambientales y ocupacionales se han asociado con la sarcoidosis. Esto incluye exposiciones infecciosas como micobacterias y *Propionibacterium acnes*, una bacteria comensal de la piel, así como exposiciones ambientales no infecciosas, incluidos bioaerosoles inhalados, polvos metálicos y productos de combustión. Una descripción de los posibles mecanismos para explicar la asociación de la exposición ambiental a la sarcoidosis:

- 1: La exposición ambiental puede actuar como un antígeno para estimular el sistema inmune y causar sarcoidosis directamente. El sistema inmune funciona normalmente con una respuesta adecuada al antígeno.
- 2: El antígeno interactúa con el sistema inmune para provocar su desregulación. En este caso, actúa de manera anormal para causar sarcoidosis.
- 3: El antígeno que actúa como un adyuvante para estimular o desregular el sistema inmune, pero no causa directamente la sarcoidosis. Sin embargo, el sistema inmune ahora está "preparado" de tal manera que otro antígeno o estímulo puede interactuar con el sistema inmune para causar sarcoidosis.
- 4: La exposición ambiental es cofundadora. Aunque esta exposición se asocia con sarcoidosis, no causa sarcoidosis (Judson, 2020).

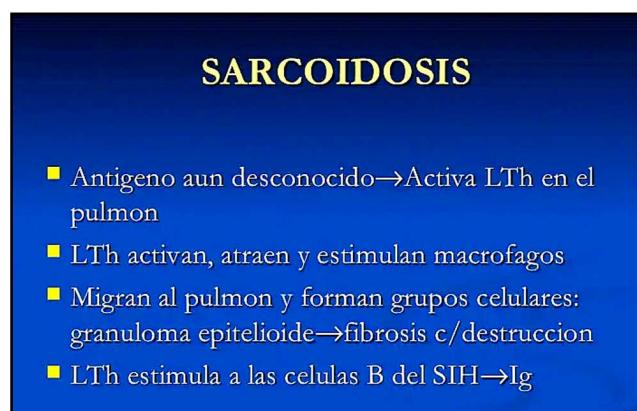


Fig. 7.197 Patogenia de la sarcoidosis (SlideShare).

b. Epidemiología (fig. 7.198)

Enfermedad universal. Prevalencia: 20/100.000. Mujeres jóvenes de raza negra 10:1.



Fig. 7.198 Sarcoidosis: epidemiología (SlideShare).

Se examinaron las disparidades raciales inherentes al curso de la sarcoidosis y analizaron los factores que pueden ser responsables de estos hallazgos. En USA, los pacientes de raza negra con sarcoidosis experimentan una enfermedad pulmonar más grave, más afectación multiorgánica y, en general, un peor pronóstico con tasas más altas de hospitalización y mortalidad. La identificación y rectificación de los factores de riesgo modificables, como el nivel socioeconómico, la falta de seguro y las barreras financieras para la atención, así como la incorporación de la capacitación médica, conducirán a una mejora en los resultados discordantes (Hena, 2020).

La prevalencia y la incidencia de la sarcoidosis varían mucho según la región del mundo. La edad, el sexo y la raza son las fuentes más importantes de variación en la incidencia y la prevalencia. Los estudios epidemiológicos recientes proporcionan nuevos conocimientos sobre el papel de los factores de riesgo genéticos y no genéticos para la sarcoidosis (Arkema y Cozier, 2020).

c. Clínica (fig. 7.199)



Fig. 7.199 Sarcoidosis: clínica (SlideShare).

d. Diagnóstico (figs. 7.200 a 7.207)

- Clínica.
- Histopatología.
- Laboratorio.
- Rx.

SARCOIDOSIS

- **Diagnóstico:**
 - Historia clínica
 - Datos radiológicos
 - Estudio histológicos (granuloma no caseoso).
 - La BPT es positivo en casi el 90% de los casos.
- **Diagnóstico diferencial:**
 - TB, micosis, neumoconiosis, hemosiderosis.

Fig. 7.200 Sarcoidosis: diagnóstico (SlideShare).

SARCOIDOSIS

- **Anatomía patológica**
 - Granuloma no caseoso (vasos o linfáticos)
 - Alveolitis (cél. Mononucleares)
 - Localización preferente: pulmón
 - Puede permanecer inalterado
 - Puede proliferar, extenderse y fusionarse
 - En su etapa final: fibrosis progresiva

Fig. 7.201 Anatomía Patológica (SlideShare).

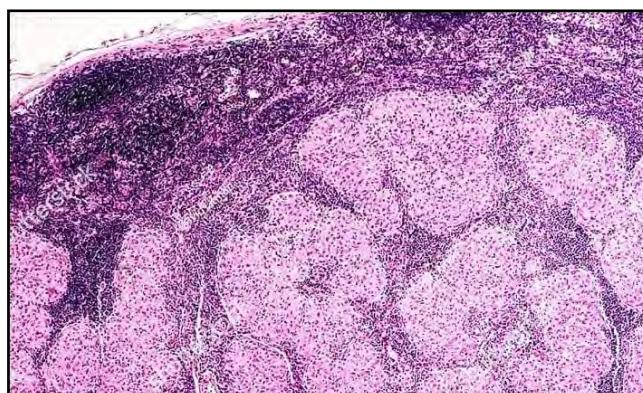


Fig. 7.202 Sarcoidosis: histopatología (shutterstock). Granulomas no caseosos.

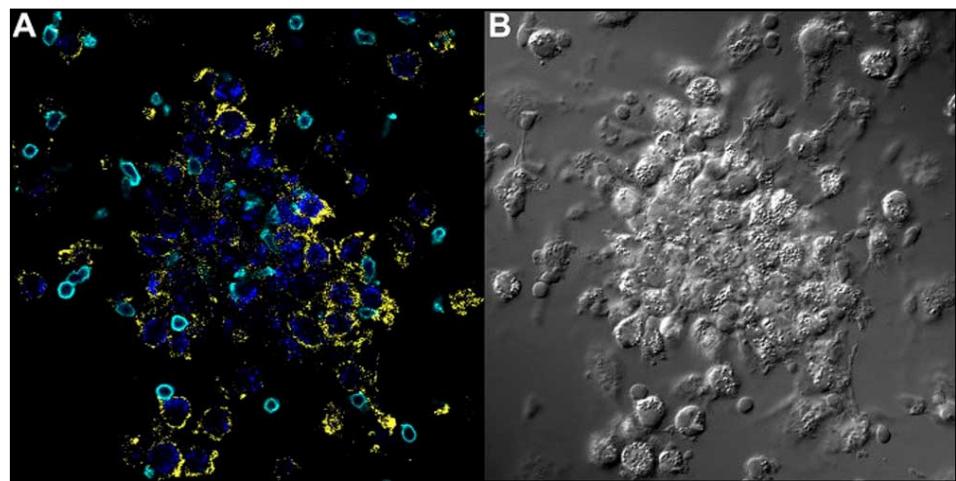


Fig. 7.203 Sarcoidosis: histopatología

Las poblaciones de células inmunitarias clave están representadas en el modelo de granuloma humano *in vitro*.

(A) La inmunofluorescencia microscopía de imagen que muestra CD11b + macrófagos y CD3 + linfocitos están presentes en un representante granuloma-como estructura formada por M.tb. PBMCs antígeno simulado de un M.tb. Paciente naïve con sarcoidosis. La imagen es un compuesto de 3 canales fluorescentes: canales de azul, amarillo y cian representan la M.tb.perlas recubiertas de antígeno, tinción de CD11b y tinción de CD3, respectivamente.

(B) Una imagen de contraste de interferencia diferencial de la misma estructura similar a un granuloma.

SARCOIDOSIS

- El Dx. en 40% en individuos asintomáticos con anomalías radiográficas.
- El pulmón y los ganglios linfáticos intratorácicos afectados en más del 90%.
- En pacientes sintomáticos: malestar general, fiebre, pérdida de peso, tos seca, disnea, es raro la hemoptisis.
- Otros órganos afectados: ganglios linfáticos (>75%), piel (25%; eritema nudoso y placas), ojos (25%; uveítis anterior y posterior pueden dar ceguera), SNC y corazón (5%), sistema osteomuscular, médula ósea, bazo e hígado.

Fig. 7.204 Sarcoidosis: anomalías Rx (SlideShare).

SARCOIDOSIS

- Anomalías de Laboratorio son inespecíficas: aumento de VSG, aumento de la actividad de la ECA. Disglobulinemia, a veces hipercalcemia, hipocalciuria.
- El 99% de pacientes muestran anomalías en la radiografía de tórax.

Fig. 7.205 Sarcoidosis: laboratorio, Rx (SlideShare).

SARCOIDOSIS

■ Patrones radiológicos en la Sarcoidosis:

- O Rx. de tórax limpia, normal ($<10\%$)
- I Adenopatías hiliares bilaterales (más común)
- II Adenopatías hiliares bilaterales c/ infiltrados pulmonares (25-40%)
- III Infiltrados pulmonares sin adenopatías ($<15\%$)
- IV Presencia de fibrosis

■ Tipo I = Sarcoidosis aguda y reversible
 ■ Tipo II = Pronóstico más sombrío

Fig. 7.206 Sarcoidosis: patrones Rx (SlideShare).

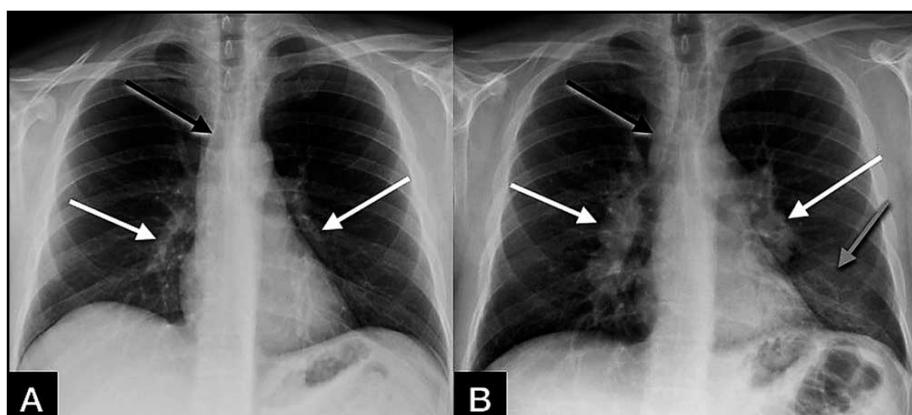


Fig. 7.207 Sarcoidosis: Rx (Scielo).

- A. Estadio 0: la banda paratraqueal derecha es fina (flecha negra), los hilios muestran contorno normal (flechas blancas) y no se reconocen alteraciones parenquimatosas.
- B. Estadio 2: al año de control que muestra ensanchamiento de la banda paratraqueal secundario a adenopatías (flecha negra), convexidad de ambos hilios pulmonares (flechas blancas) y foco de condensación en el lóbulo inferior izquierdo debido a sarcoidosis alveolar (flecha gris).

La incapacidad de tener modelos experimentales eficaces de la sarcoidosis sigue obstaculizando el descubrimiento y la traducción de nuevos tratamientos. El **granuloma** es el sello patológico característico de la sarcoidosis, sin embargo, existen importantes lagunas de conocimiento con respecto a cómo se forman los granulomas (Locke y col., 2020).

e. Tratamiento

Corticoides, inmunosupresores (fig. 7.208).

SARCOIDOSIS

■ Tratamiento:

- Corticosteroides:
 - Prednisona 40-60 mg/día VO. Dosis única matinal por 2 meses, reducir 5 mg c/15 días
- Inmunosupresores:
 - Metotrexato 10 mg/semana
- Evolución y respuesta al tratamiento:
 - Pruebas de función pulmonar
 - Radiografía de tórax

Fig. 7.208 Sarcoidosis: tratamiento (SlideShare).

Tratamiento:

Primera línea: glucocorticoides.

Segunda línea: inmunosupresores.

Tercera línea: agentes biológicos.

Estudios recientes de glucocorticoides han informado que la eficacia podría ser similar con dosis altas y bajas, pero con un aumento de los efectos secundarios con dosis más altas. En inmunosupresores, las publicaciones recientes en **micofenolato y corticotropina de depósito (RCI)** han agregado más información en su uso y eficacia. Finalmente, se ha publicado nueva evidencia en el uso de agentes del **factor de necrosis antitumoral (anti-TNF α)** en la sarcoidosis y neurosarcoïdosis cardíaca refractaria (Sellares y col., 2020).

Ciertos trastornos inflamatorios se caracterizan por la activación y acumulación de macrófagos en el tejido; a veces conduce a la formación de granulomas, como en la sarcoidosis. Estos trastornos suelen ser difíciles de tratar y se necesitan terapias moleculares más eficaces. Trabajos recientes han demostrado que la sobreproducción de citoquinas inflamatorias, como el **interferón gamma (IFN- γ)** que conduce a la activación constitutiva de la **vía JAK-STAT**, puede ser una característica conservada de estos trastornos. El uso de **inhibidores de JAK**, que pueden bloquear estas señales, ha dado como resultado una mejora espectacular en varios pacientes con sarcoidosis (Wang y col., 2020) (Figs. 7.209 a 7.211).

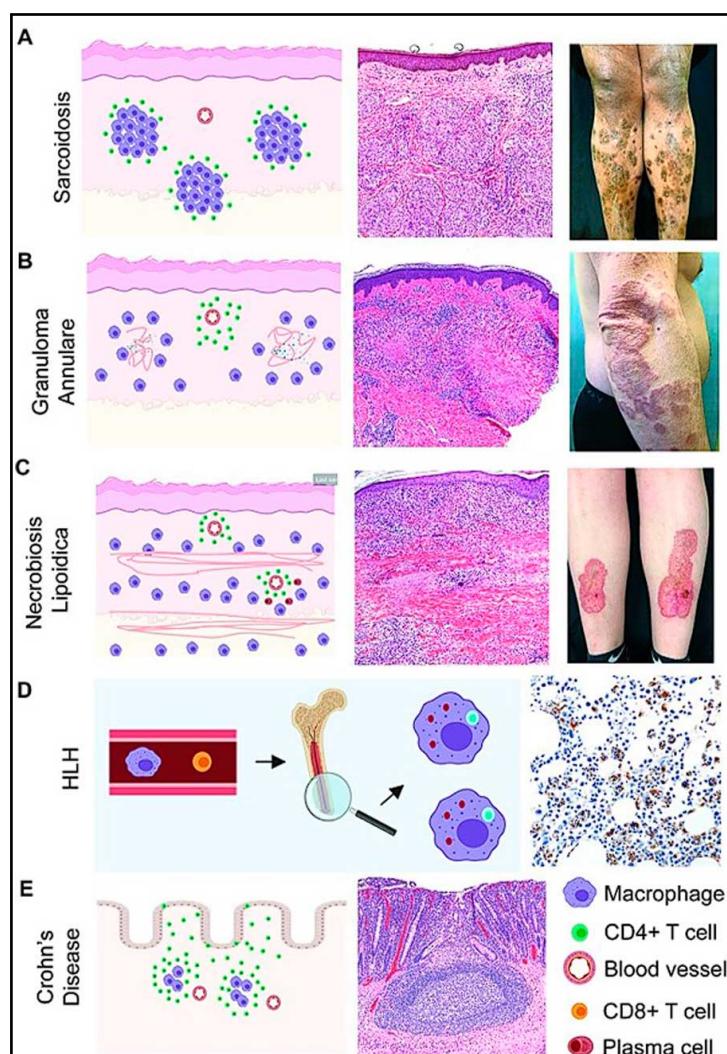


Fig. 7.209 (Wang y col.).

Características histopatológicas de enfermedades inflamatorias.

A. En la sarcoidosis, hay granulomas bien formados en los tejidos afectados (piel u otros). Los macrófagos de granuloma tienen morfología epitelioide y están estrechamente agrupados. Hay una escasez relativa de linfocitos T CD4 + en los bordes de los granulomas (caricatura: panel izquierdo, biopsia de piel teñida con hematoxilina y eosina (H&E)). Clínicamente, hay pápulas y placas anulares (panel derecho).

B. En el granuloma anular, los macrófagos forman una empalizada alrededor de áreas redondas de colágeno alterado; la mucina suele estar presente. Los linfocitos están presentes alrededor de los vasos sanguíneos (dibujo animado: panel izquierdo, H&E: panel central). Clínicamente hay pápulas y placas anulares.

C. En la necrobiosis lipídica, los macrófagos forman una empalizada alrededor de áreas de colágeno alterado de forma horizontal, lo que da como resultado una apariencia de "torta de capas" que afecta a toda la dermis. Los linfocitos y las células plasmáticas están presentes, particularmente alrededor de los vasos sanguíneos (dibujo animado: panel izquierdo, H&E: panel central). Clínicamente, hay placas de color amarillo-rosa en las espinillas que pueden ulcerarse (panel derecho).

D. En la linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH), las células T CD8 + activan los macrófagos que conducen a la absorción de otros tipos de células (hemofagocitosis), con mayor frecuencia en la médula ósea (caricatura: panel izquierdo). Panel derecho: HLH en la piel, la tinción de CD68 resalta los macrófagos que fagocitan otros tipos de células.

E. En la enfermedad de Crohn, el componente linfocítico del infiltrado es prominente, a menudo hay ulceración y se pueden encontrar granulomas mal formados en aproximadamente el 50% de los casos (caricatura: panel izquierdo, H&E: panel central).

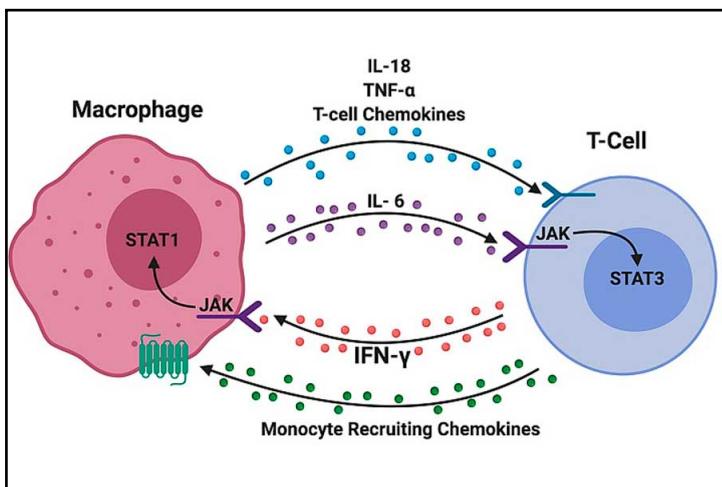


Fig. 7.210 (Wang y col.).

Mecanismo molecular de los macrófagos.

La diafonía de las células T conduce a la activación de los macrófagos. Las células T CD4+ secretan IFN- γ y quimiocinas de reclutamiento de monocitos, lo que lleva al reclutamiento y activación de monocitos. La señalización de IFN- γ conduce a la activación de STAT1 en macrófagos (para HLH, las células T CD8+ son la fuente de IFN- γ). Después de la activación, los macrófagos producen IL-6, IL-18, TNF- α y quimiocinas de células T. Las interacciones CD40-CD40L también pueden ser importantes (no se muestra en la imagen). IL-6 es una citoquina dependiente de JAK-STAT y activa STAT3 en las células T. IL-18, TNF- α , CD40 y las quimiocinas no emiten señales a través de JAK-STAT.

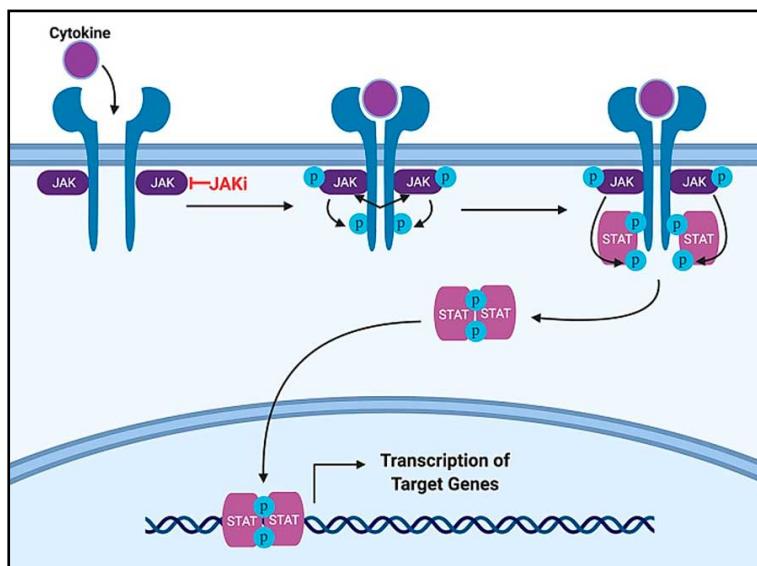


Fig. 7.211 (Wang y col.).

Descripción general de la vía JAK-STAT.

La unión de citoquinas en la superficie celular conduce al reclutamiento y activación (fosforilación) de las proteínas JAK. Esto a su vez conduce al reclutamiento y activación de proteínas STAT (fosforilación) que conducen a la dimerización y translocación nuclear de STAT donde afectan la transcripción de genes. Los inhibidores de JAK bloquean la vía a nivel de JAK, evitando la activación de STAT.

La indicación de tratamiento **inmunosupresor** debe determinarse individualmente para cada paciente y depende de la gravedad de los síntomas y trastornos orgánicos. Además de los **corticosteroides** como primera opción, otros inmunosupresores como el **metotrexato** y **TNF- α** se han establecido como un enfoque escalonado (Pfeifer y Lepiorz, 2020).

Aunque los **glucocorticoides** son muy eficaces para la sarcoidosis pulmonar, su potencial para causar efectos secundarios importantes a menudo obliga a considerar agentes alternativos. El desarrollo de fibrosis pulmonar por sarcoidosis a menudo causa una gran morbilidad y mortalidad y debe ser un foco de preocupación importante (James y Judson, 2020).

Se resumen los tratamientos actuales un enfoque de tratamiento multidisciplinario, basados en la patogenia. El descubrimiento de nuevas terapias dependerá de la investigación sobre la patogénesis de la presentación de antígenos y la inflamación granulomatosa. Los tratamientos para la sarcoidosis se dirigen a la presentación de antígenos, la activación de los LT, los perfiles de citoquinas/quimioquinas, la propagación de la inflamación granulomatosa, el equilibrio regulador de T y la respuesta fibrótica (Gerke, 2020).

Referencias

LES

- Anders H et al. Nefritis lúpica. Nat Rev Dis 6 (1): 7, 2020.
- Aringer M, Petri M. Nuevos criterios de clasificación para el lupus eritematoso sistémico. Curr Opin Rheumatol 32 (6): 590-596, 2020.
- Cutolo M et al. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. Lupus 13:635-638, 2004.
- Fernández-Nebro A et al. Systemic Lupus Erythematosus: Genomics, Mechanisms, and Therapies. Clin Dev Immunol 1-2, 2012.
- Grimaldi CM. Sex and systemic lupus erythematosus: the role of the sex hormones estrogen and prolactin on the regulation of autoreactive B cells. Curr Opin Rheumatol, 18: 456-461, 2006.
- Gronhagen CM et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs: a population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden. Br J Dermatol 167(2):296-305, 2012.
- Herrada A y col. Contribución de las células inmunitarias innatas al lupus eritematoso sistémico. Front Immunol 10:772, 2019.
- Kaewraemruaen C et al. Las células dendríticas como actores clave en el lupus eritematoso sistémico. Immunol de alergia asiática Pac J 38 (4): 225-232, 2020.
- Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Photosensitivity, phototesting, and photoprotection in cutaneous lupus erythematosus. Lupus 19(9):1036- 46, 2010.
- Layseca-Espinosa E y col. Células T reguladoras en lupus eritematoso generalizado. Gac Med Mex 155(1):72-79, 2019.
- Lisnevskaya L et al. Systemic lupus erythematosus. Lancet 384(9957):1878-88, 2014.
- Mohan C, Puterman C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. Nat Rev Nephrol, 2015.
- Narváez J. Lupus eritematoso sistémico 2020. Med Clin (Barc) 155 (11): 494-501, 2020.
- Niu Z, Zhang P, Tong Y. Value of HLA-DR genotype in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis. Int J Rheum Dis 18(1):17-28, 2015.
- Peralta-Ramirez MI et al. The effects of daily stress and stressful life events on the clinical symptomatology of patients with lupus erythematosus. Psychosom Med 66(5):788-94, 2004.
- Pons-Estel BA y col. Primeras guías de práctica clínica latinoamericanas para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico: Grupo Latinoamericano para el Estudio del Lupus (GLADEL, *Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus*) y Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR). Ann Rheum Dis 77(11):1549-1557, 2018.
- Ru Yang et al. Medicina de precisión y variación del genoma en el lupus eritematoso sistémico. Métodos Mol Biol 2204: 193-203, 2020.
- Rubin RL. Lupus inducido por fármacos. Toxicología 209 (2): 135-47, 2005.
- Tan EM. Autoantibodies to nuclear antigens (ANA): their immunobiology and medicine. Adv Immunol 33:167-240, 1982.
- Tanaka Y, Tummala R. Anifrolumab, un anticuerpo monoclonal contra la subunidad 1 del receptor de interferón tipo I, para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico: descripción general de los ensayos clínicos. Mod Rheumatol 31 (1): 1-12, 2021.
- Tsokos GT. Autoinmunidad y daño orgánico en el lupus eritematoso sistémico. Nat Immunol 21 (6): 605-614, 2020.
- Weening JJ et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Kidney Int 65(2):521-30, 2004.

Werth VP. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. Autoimmunity Reviews 4(5):296-302, 2005.

Wu H et al. La epigenética del lupus eritematoso. Adv Exp Med Biol 1253:185-207, 2020.

Sjögren

Bombardieri M et al. Un año en revisión 2020: patogenia del síndrome de Sjögren primario. Clin Exp Rheumatol 38 Suppl 126 (4):3-9, 2020.

Bordron A et al. Epigenética en el síndrome de Sjögren primario. Adv Exp Med Biol 1253: 285-308, 2020.

François H, Mariette X. Afectación renal en el síndrome de Sjögren. Nephrol Ther 16 (7): 440-452, 2020.

García-Carrasco M et al. Fisiopatología del síndrome de Sjögren. Arch Med Res 37 (8):921-32, 2006.

Huang Y et al. Avances recientes en el uso de exosomas en el síndrome de Sjögren. Front Immunol 11:1509, 2020.

Luppi F et al. Complicaciones pulmonares del síndrome de Sjögren. Eur Respir Rev 29 (157):200021, 2020.

Manfrè V et al. Un año en revisión 2020: comorbilidades, diagnóstico y tratamiento del síndrome de Sjögren primario. Clin Exp Rheumatol 38 Suppl 126 (4): 10-22, 2020.

Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Síndrome de Sjögren: objetivos terapéuticos nuevos y antiguos. J Autoimmun 110:102364, 2020.

Mekinian A et al. Síndrome de Sjögren primario: afectaciones del sistema nervioso central y periférico. Clin Exp Rheumatol 38 Suppl 126 (4):103-109, 2020.

Melissaropoulos K et al. Síndrome de Sjögren primario y enfermedad cardiovascular. Curr Vasc Pharmacol 18 (5):447-454, 2020.

Popov Y, Salomon-Escoto K. Enfermedad gastrointestinal y hepática en el síndrome de Sjögren. Rheum Dis Clin North Am 44 (1):143-151, 2018.

Priori R et al. ¿Qué pasa con los glucocorticoides en el síndrome de Sjögren primario? Clin Exp Rheumatol 38 Suppl 126 (4):237-244, 2020.

Torsten Witte. Síndrome de Sjögren. Z Rheumatol 78 (6):511-517, 2019.

Síndrome antifosfolípidos

Aliotas-Reig J. El sistema del complemento como actor principal en la patogenia del síndrome antifosfolípido obstétrico. Med Clin (Barc) 134 (1):30-4, 2010.

Esteve-Valverde E et al. Síndrome antifosfolípido obstétrico. Rev Clin Esp (Barc) 216 (3): 135-45, 2016.

Pons I et al. Eficacia y seguridad de rituximab en el tratamiento del síndrome antifosfolípido primario: análisis de 24 casos de la revisión de la bibliografía. Med Clin (Barc) 144 (3):97-104, 2015.

Goodpasture

Gulati K, McAdoo SP. Enfermedad anti-glomerular de la membrana basal. Rheum Dis Clin North Am 44 (4): 651-673, 2018.

Hellmark T, Segelmark M. Diagnóstico y clasificación de la enfermedad de Goodpasture (anti-GBM). J Autoimmun 48-49: 108-12, 2014.

Kotur G et al. Síndrome de Goodpasture - Informes de casos. Lijec Vjesn 37 (5-6): 171-176, 2015.

Marques C et al. Revisión sobre enfermedad antimembrana basal glomerular o síndrome de Goodpasture. Rev Med Interne 41 (1): 14-20, 2020.

Otero RR et al. Síndrome de Goodpasture: Un enfoque pulmonar. Neumonol cirugía torax 65(4): 178-185, 2006

Podzolkov VI et al. Dificultades en el diagnóstico del síndrome de Goodpasture. Ter Arkh 91 (3): 64-67, 2019.

ZhengXia Zhong et al. Síndrome de Goodpasture que se manifiesta como proteinuria en rango nefrótico con seronegatividad de anticuerpos anti-membrana basal glomerular: reporte de un caso. Medicina (Baltimore) 99 (39): e22341, 2020.

Esclerodermia

- Bossini-Castillo L et al. Genética en la esclerodermia. *Reumatol Clin* 6 Suppl 2:12-5, 2010.
- Garza-Rodríguez V y col. Esclerodermia: una actualización sobre la patogenia y el tratamiento. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 51(1):50-7, 2013.
- Hawk A, English JC. Esclerodermia sistémica y localizada. *Semin Cutan Med Surg* 20(1):27-37, 2001.
- Rodríguez-Salgado P, García-Romero MT. Morfea: revisión práctica de su diagnóstico, clasificación y tratamiento. *Gac Med Mex* 155(5):522-531, 2019.
- Szymańska E et al. Esclerosis sistémica: curso clínico y posibilidades de tratamiento. *Przegl Lek* 62(12):1538-41, 2005.
- Valões CM et al. Anomalías esofágicas en la esclerodermia localizada juvenil: ¿se asocia a otras manifestaciones extracutáneas? *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 57(6):521-525, 2017.

Miopatías autoinmunes idiopáticas (MAI)

- Acosta I y col. Miopatías inflamatorias idiopáticas. Una revisión. *Rev Med Chil* 147(3):342-355, 2019.
- Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y. Advances in serological diagnostics of inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol* 29(5):662-73, 2016.
- Bertorini T y col. Miopatías autoinmunes: revisión de diagnóstico y manejo. *Fac Med* 80(3), 2019.
- Bevilacqua JA, Earle N. Miopatías Inflamatorias. *Rev Med Condes* 29(6):611-621, 2018.
- Dimitri D. Miopatías inflamatorias: diagnóstico y clasificaciones. *Presse Med* 38(7-8):1141-63, 2009.
- Findlay AR et al. An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve* 51(5):638-56, 2015.
- Leclair V, Lundberg IE. Recent clinical trials in idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 29(6):652-659, 2017.
- Lundberg IE, de Visser M, Werth VP. Classification of myositis. *Nat Rev Rheumatol* 14(5):269-278, 2018.
- McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis. *Nat Rev Rheumatol* 20;14(5):290-302, 2018.
- Mescam-Mancini L et al. Anti-Jo-1 antibodypositive patients show a characteristic necrotizing perifascicular myositis. *Brain* 138(Pt 9):2485-92, 2015.
- Milisenda JC et al. The diagnosis and classification of polymyositis. *J Autoimmun* 48:118-21, 2014.
- Milisenda JC y col. Miositis por cuerpos de inclusión esporádica: valor diagnóstico de la inmunotinción de p62. *Med Clin (Barc)* 153(11):437-440, 2019.
- Molberg Ø, Dobloug C. Epidemiology of sporadic inclusion body myositis. *Curr Opin Rheumatol* 28(6):657-60, 2016.
- Monti S, Montecucco C, Cavagna L. Clinical spectrum of anti-Jo-1-associated disease. *Curr Opin Rheumatol* 29(6):612-617, 2017.
- Needham M, Mastaglia FL. Inclusion body myositis: current pathogenetic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 6: 620-31, 2007.
- Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum* 65(2):314-32, 2013.
- Paganoni S, Amato A. Electrodiagnostic Evaluation of Myopathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 24(1):193-207, 2013.
- Riebeling-Navarro C, Nava A. Patogenia de las miopatías inflamatorias idiopáticas. *Reumatol Clin* 5 Suppl 3:6-8, 2009.
- Schmidt J. Clasificación actual y manejo de las miopatías inflamatorias. *J Neuromuscul Dis* 5(2):109-129, 2018.
- Schmidt K, Schmidt J. Inclusion body myositis: advancements in diagnosis, pathomechanisms, and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 29(6):632-638, 2017.
- Watanabe Y et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotising myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87(10):1038-44, 2016.

Artritis reumatoide (AR)

- Calvo Alén J et al. Eficacia y seguridad de la terapia combinada con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en la artritis reumatoide: revisión sistemática de la literatura. *Reumatol Clin* 16 (5 Pt 1): 324-332, 2020.
- Cikutovic P et al. Resonancia magnética de las manos para el diagnóstico y seguimiento de la artritis reumatoide. *Rev Med Chil* 148 (9): 1315-1327, 2020.
- Deighton C, Criswell LA. Recent advances in the genetics of rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 8:394-400, 2006.
- Emad Y et al. Autoanticuerpos contra el patrón de antígenos nucleares extraíbles (ENA) en pacientes con artritis reumatoide: relevancia e implicaciones clínicas. *Reumatol Clin* 17 (5):250-257, 2021.
- Kosuke E al. Evaluación de los efectos del cambio de bisfosfonatos orales a denosumab o teriparatida diaria en pacientes con artritis reumatoide. *J Bone Miner Metab* 36 (4):478-487, 2018.
- Martínez Téllez G et al. Valor diagnóstico del péptido citrulinado anti-fibrinógeno en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 16 (6): 455-461, 2020.
- Sanmartí R et al. Eficacia y seguridad de los glucocorticoides en la artritis reumatoide: revisión sistemática de la literatura. *Reumatol Clin* 16 (3): 222-228, 2020.

Enfermedad mixta del tejido conectivo

- Gunnarsson R et al. Enfermedad mixta del tejido conectivo. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 30(1):95-111, 2016.
- Martínez-Barrio J et al. Hechos y controversias en la enfermedad mixta del tejido conectivo. *Med Clin (Barc)* 150(1):26-32, 2018.
- Mendoza Amatller A, Gorena Antezana S. Enfermedad mixta del tejido conectivo. *Rev Bol Ped.* 44 (2): 2005.
- Paradowska-Gorycka U et al. Asociación de alelos HLA-DRB1 con susceptibilidad a la enfermedad mixta del tejido conectivo en pacientes polacos. *HLA* 87 (1):13-8, 2016.
- Tennebø Flåm S et al. Los perfiles de HLA de la enfermedad mixta del tejido conectivo difieren claramente de los perfiles de las enfermedades del tejido conectivo clínicamente relacionadas. *Reumatología (Oxford)* 54(3):528-35, 2015.

Vasculitis sistémicas

- Watts RA, Robson J. Introducción, epidemiología y clasificación de las vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 32(1):3-20, 2018.
- Alves Batista Morita TC et al. Actualización sobre vasculitis: una descripción general y pistas dermatológicas para el diagnóstico clínico e histopatológico - Parte I. *An Bras Dermatol* 95(3):355-371, 2020.
- Berti A, Dejaco C. Actualización sobre la epidemiología, los factores de riesgo y los resultados de las vasculitis sistémicas. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 32(2):271-294, 2018.
- Geetha D, Jefferson A. Vasculitis asociada a ANCA: plan de estudios básico 2020. *Am J Kidney Dis* 75(1):124-137, 2020.
- Hellmich B et al. Actualización 2018 de las recomendaciones EULAR para el manejo de vasculitis de grandes vasos. *Ann Rheum Dis* 79(1):19-30, 2020.
- Hellmich B et al. Tratamiento de la arteritis de células gigantes y la arteritis de Takayasu: actual y futuro. *Curr Rheumatol* 22(12):84, 2020.
- Katsuyama T et al. Concepto actual y epidemiología de las vasculitis sistémicas. *Allergol Int* 63(4):505-13, 2014.
- Kitching UR et al. Vasculitis asociada a ANCA. *Primers Nat Rev Dis* 6(1):71, 2020.
- Saadoun D et al. Vasculitis de vasos medianos y grandes. *Circulation* 143(3):267-282, 2021.
- Weinrich JM et al. Imágenes radiológicas en vasculitis de vasos grandes y medianos. *Radiol Clin North Am* 58(4):765-779, 2020.

Sarcoidosis

- Arkema IV, Cozier YC. Epidemiología de la sarcoidosis: estimaciones recientes de incidencia, prevalencia y factores de riesgo. *Curr Opin Pulm Med* 26(5):527-534, 2020.
- Crouser E D et al. Diagnóstico y detección de sarcoidosis. Una guía de práctica clínica oficial de la American Thoracic Society. *Am J Resp Crit Care Med* 201(8):e26-e51, 2020.
- Gerke AK. Tratamiento de la sarcoidosis: un enfoque multidisciplinario. *Front Immunol* 11:545413, 2020.
- Hena KM. Epidemiología de la sarcoidosis: la raza importa. *Front Immunol* 11:537382, 2020.
- James WE, Judson MA. Estrategias terapéuticas para la sarcoidosis pulmonar. *Expert Rev Resp Med* 14(4):391-403, 2020.
- Judson MA. Factores de riesgo ambiental para la sarcoidosis. *Front Immunol* 11:1340, 2020.
- Llanos O, Hamzeh N. Sarcoidosis. *Med Clin North Am* 103(3):527-534, 2019.
- Locke LW et al. Modelos actuales de sarcoidosis y la importancia de centrarse en el granuloma. *Front Immunol* 11:17-19, 2020.
- Pfeifer M, Lepiorz M. Actualización de la sarcoidosis. *Dtsch Med Wochenschr* 145(3): 175-180, 2020.
- Polverino F et al. Presentaciones clínicas, patogenia y terapia de la sarcoidosis: estado del arte. *J Clin Med* 9(8):2363, 2020.
- Sellarés J et al. Tratamiento actual de la sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 26(5):591-597, 2020.
- Soto-Gómez N et al. Diagnóstico y tratamiento de la sarcoidosis. *Am Fam Physician* 93(10):840-8, 2016.
- Starshinova AA et al. La sarcoidosis como enfermedad autoinmune. *Front Immunol* 10:2933, 2020.
- Wang A et al. La promesa de los inhibidores de JAK para el tratamiento de la sarcoidosis y otros trastornos inflamatorios con activación de macrófagos: revisión de la literatura. *Yale J Biol Med* 93(1):187-195, 2020.

CAPÍTULO 8

GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

8.1. Genética en Medicina

Se ocupa del diagnóstico, tratamiento y prevención de los defectos o malformaciones congénitas. El ADN es la base de la expresión de la información genética. En la **figura 29.1** se señala: **célula → núcleo → cromosomas → genes → hebra de ADN** formada por una *base nitrogenada* y un *fosfato*. Existen cuatro tipos de bases nitrogenadas en el ADN: *adenina (A)*, *guanina (G)*, *timina (T)* y *citosina (C)* (**fig. 8.1**).

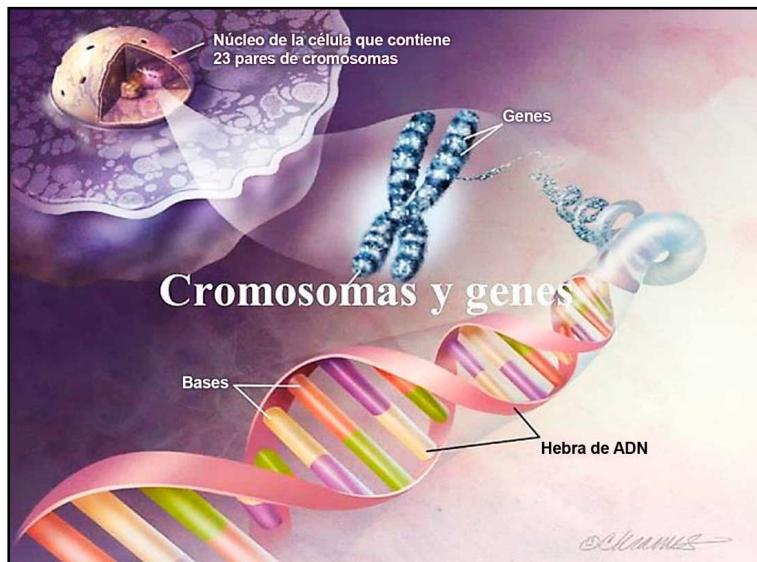


Fig. 8.1. Estructura de: núcleo, cromosomas, genes, ADN (slideplayer).

La información está codificada dentro de los **cromosomas**. Las regiones del cromosoma que definen proteínas se denominan **genes** y se hallan en *sitios específicos de los cromosomas*.

La información codificada del **ADN** es copiada a un **ARN** en un proceso de **transcripción** y es transportada fuera del núcleo hacia los **ribosomas**, donde se *decodifica* para generar una *secuencia específica de aminoácidos*, en un procedimiento denominado **traducción**. El orden es: célula: ADN nuclear (replicación): **cromosomas, genes → transcripción: ribosomas (citoplasma): ARN (replicación) → traducción → proteína**.

El **gen** es una unidad heredable o **genotipo** que puede mutar y ocasionar cambios en los rasgos o **fenotipo**. Se lo ubica en un lugar o *locus* dentro del cromosoma. El *gen* es un segmento de ADN que contiene una *unidad de transcripción* y sus *secuencias reguladoras (promotor)* que pueden ser *traducidas* en una *secuencia polipeptídica*.

Cada gen comprende *exones traducibles e intrones no traducibles*, una *región anterior* no traducible (SANT), una *región posterior* (SPNT), una *región promotora* cercana e *intensificadores o silenciadores* más lejanos. Las *mutaciones* son cambios permanentes de la información contenida en el ADN que se producen por errores en el proceso de replicación, que se acelera por radiaciones ionizantes o diversos químicos.

El genoma de *Homo sapiens* comprende la secuencia de ADN contenida en 23 pares de cromosomas (moléculas lineales de ADN) en el núcleo de cada célula humana diploide: 22 autosomas y un par determinante del sexo (XX: mujeres y XY en varones).

El **código genético** es la convención por la cual una señal informativa se transforma en otra señal y consiste en *tripletes de bases* de ácido nucleico que contienen la información necesaria para la ubicación de un aminoácido en una molécula de proteína. Un **codón** es un triplete de ARN mensajero (ARNm) que es reconocido por un **anticodón** de ARN de transferencia (ARNt). Los genes humanos pueden estar en la cadena *positiva* (sentido 3' a 5' desde el extremo del brazo corto del cromosoma) o en la *negativa* (sentido 5' a 3' desde el extremo del brazo largo del cromosoma).

El **análisis de los cromosomas y sus genes** ha influido en el diagnóstico y el tratamiento clínico de los pacientes (fig. 8.2).



Fig. 8.2. Cromosomas y genes (MasScience).

El *genoma nuclear* contiene 99% del ADN celular, con 3.000 Megabases (Mb) que se reparten entre **46 cromosomas** (44 autosomas y 2 cromosomas sexuales: X-Y). El número de *genes* que contiene el genoma nuclear humano se estima en un rango de 30.000 a 150.000. Los *genes* presentan *dos cadenas (doble hélice) de ADN* compuestas por *nucleótidos*: fosfato, desoxirribosa, bases nitrogenadas: *adenina (A)*, *guanina (G)*, *citosina (C)*, *timina (T)*. Los humanos somos idénticos en un 99.8%.

El **ADN** se halla empaquetado formando una compleja estructura dinámica nucleoproteica denominada *cromatina*, cuyo estado de condensación tiene gran variación a lo largo del ciclo celular. Las *histonas* (H1, H2A, H2B, H3, y H4), son los principales componentes proteicos de la cromatina. En la estructura de un cromosoma se evidencian distintos niveles de compactación de un cromosoma humano sobre la base del superenrollamiento del eje del ADN alrededor de *octámeros de histonas*.

Estas unidades estructurales o *nucleosomas* forman un primer nivel de estructura en forma de collar de cuentas, que a su vez se enrolla sobre un nuevo eje imaginario formando las *fibras*. Los pliegues de estas fibras introducen sucesivos grados de compactación de un cromosoma hasta un valor máximo alcanzado en la etapa de la metafase. Si el ADN del cromosoma humano 1 (247×10^6 pb) no se encontrara compactado, mediría 8,5 cm, longitud que supera decenas de veces las dimensiones de una célula.

Las **histonas** octaméricas globulares son proteínas que rodean al ADN y *gobiernan la expresión de los genes*, pues sus colas proteicas catalizan una gran variedad de adiciones químicas, como los grupos metilos que determinan si el gen ha de ser silenciado o expresado (**fig. 8.3**).

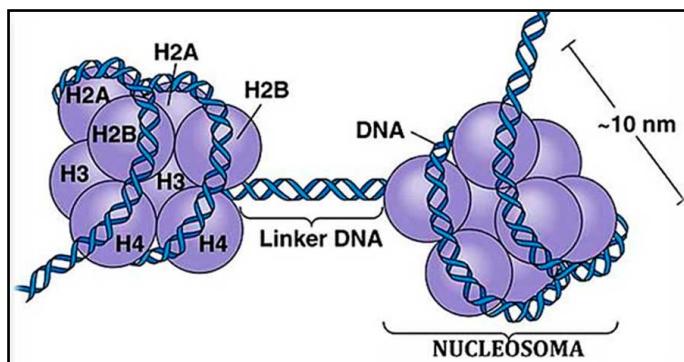


Fig. 8.3. Histonas octaméricas (googlesites).

a. **Alteraciones congénitas:**

- *Morfológicas* (malformaciones).
- *Funcionales* (hipoacusia, ceguera, metabolopatías).
- *Aisladas, múltiples* (síndromes, asociaciones, secuencias).

b. **Etiología:**

- *Genéticas* (monogénicas) (5-8%).
- *Cromosómicas* (10%).
- *Ambientales* (teratogénicas) (7%).
- *Multifactoriales* (genes + ambiente) (25%).
- *Desconocidas* (50%).

Enfermedades genéticas:

En la **figura 8.4** se presentan los tipos de enfermedades genéticas.



Fig. 8.4. Tipos de enfermedades genéticas (SlidePlayer).

1. *Monogénicas (mutaciones):*

a. **Autosómica dominante (AD):** la mutación está presente en un autosa y sólo es necesario que uno de los alelos del individuo esté mutado (heterocigota) para que se manifieste la enfermedad. La penetrancia habla de la presencia de la mutación en el heterocigota y su manifestación clínica, en cuyo caso hablamos de penetrancia completa.

b. Autosómica recesiva (AR): la mutación génica está presente en un autosoma, y es necesario que sea homocigota, para que la enfermedad se manifieste. La condición de heterocigota no es suficiente y sólo lo hace portador de la enfermedad. Dada la necesidad de recibir ambos alelos mutados, el materno y el paterno, la presencia de consanguinidad aumenta el riesgo de padecer una enfermedad AR.

c. Ligada al cromosoma X: en la enfermedad ligada al X dominante, la mutación se ubica en un cromosoma X. A diferencia de la AD, hay predominancia de mujeres afectadas por ser el X el portador de la mutación y no hay transmisión varón-varón.

d. Herencia mitocondrial: hay un aporte desigual de genes mitocondriales al cigoto que los recibe enteramente de su madre. Las mitocondrias del cigoto proceden del óvulo, por lo que sólo las mujeres transmiten las lesiones en el ADN mitocondrial, pudiendo padecer las enfermedades derivadas de ellas ambos sexos por igual. El ADN mitocondrial tiene 16.569 nucleótidos en una molécula circular.

2. Enfermedades multifactoriales

Son responsables del mayor grupo de las enfermedades genéticas. En este tipo de enfermedad el *factor genético* y el *ambiental* están involucrados. Se dice que la constitución genética produce la *predisposición* a padecer determinada enfermedad y que el factor ambiental actuaría como *desencadenante*. Esta susceptibilidad estaría determinada por el efecto aditivo de muchos genes (poligenes).

3. Enfermedades cromosómicas

Se producen por *alteraciones en el número o en la estructura de los cromosomas*. Por ser organismos diploides ($2n = 46$) tenemos un juego cromosómico haploide de 23 cromosomas ($n = 23$) proveniente de la madre y otro del padre. El set haploide presente en el óvulo y el espermatozoide se producen a partir de la meiosis femenina y masculina cuya primera división tiene la misión de reducir el número cromosómico de ovogonias y espermatogonias ($2n$) a la mitad. De esta manera, luego de la fecundación se forma la cigota con 46 cromosomas.

Los cromosomas pueden ser definidos como estructuras nucleares que se hacen visibles al microscopio óptico durante la división celular. Están formados por ADN y proteínas de tipo histónico y no histónico que sufren diversos procesos de compactación durante la fase M del ciclo celular, logrando que de una hebra de ADN de 2 nm de espesor se obtenga una estructura cromosómica metafásica de 1400 nm (700 nm cada cromátide hermana). Los cromosomas se clasifican en *metacéntrico*, *submetacéntrico*, *acrocéntrico* y *telocéntrico* de acuerdo a la posición del centrómero.

- Alteraciones cromosómicas numéricas:

- *Poliploidías y aneuploidías:* en las primeras el número cromosómico es múltiplo del set haploide (n), es decir $3n$ (*triploidía*, 69 cromosomas), $4n$ (*tetraploidía*, 92 cromosomas). Son incompatibles con la vida en línea pura y sólo sobreviven con graves dismorfias en forma de mosaico, entendido como la coexistencia en un mismo individuo de más de una línea celular.

- *Aneuploidías:* son modificaciones del número diploide, $2n+1$ o bien $2n-1$, lo cual implica una trisomía del cromosoma que se adiciona (por ejemplo, trisomía 21) o la monosomía del cromosoma que falta (por ejemplo, monosomía X).

- Alteraciones cromosómicas estructurales:

- *Deleción.*
- *Translocación.*
- *Inversión.*
- *Inserción.*
- *Duplicación.*
- *Isocromosomía de brazos cortos o largos.*
- *Cromosoma en anillo.*

En el **cuadro 8.1** se muestran las principales EAI y los principales alelos HLA asociados.

Cuadro 8.1.

Enfermedades autoinmunes (EAI)	Alelo HLA asociado
Lupus eritematoso sistémico (LES)	DRB1-2-4-7-8-12, DQB1-6-7-8
Artritis reumatoide (AR) (caucásicos)	DRB1*4, DRB1*1501
Artritis reumatoide juvenil (ARJ)	DRB1*0801, DRB1*11
Dermatomiositis juvenil (DMJ)	DQA1*0501
Enfermedad celíaca (EC)	DQB1*0201, DQB1*0302
Enfermedad de Adisson (EA)	DRB1*0404
Enfermedad de Graves (EG)	DRB1*0301
Enfermedad mixta tejido conectivo (EMTC)	DRB1
Esclerosis sistémica (ES)	DRB1*11, DRB1*16
Esclerosis múltiple (placas) (EM)	DRB1*15-*01-*04
Hepatitis autoinmune (HAI)	DRB1*1302, DRB1*0301
Miastenia gravis (MG)	DRB1*0301
Miopatías autoinmunes idiopáticas (MAI)	DRB1*03, DQA1*05, DQB1*02
Pénfigo foliáceo (PF)	DRB1*0404
Pénfigo vulgaris (PV)	DRB1*0402
Síndrome antifosfolípidos (SAF)	DR4-7, DRw53, DQB1*0302
Síndrome de Goodpastures (SG)	DRB1*15, DRB5, DQB1, DQA1
Síndrome de Sjogren (SS)	DRB1*0301-DQB1*0201, DRB8, DR2-3-4, DRw52

8.2. Genética del lupus eritematoso sistémico (LES)

En la **figuras 8.5 a 8.8** se presentan los genes involucrados y la susceptibilidad genética (HLA y no HLA).

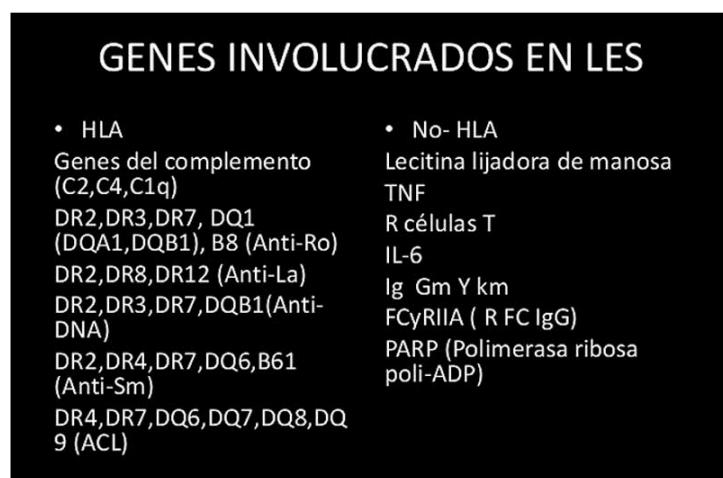


Fig. 8.5 Genes involucrados en LES (Slideshare).

Se estimó el tamaño del efecto común de los alelos HLA-DRB1 y -DQB1 en la susceptibilidad al LES en las poblaciones de América Latina a través de un metanálisis. Se seleccionaron 11 estudios, que incluyeron 747 casos y 1180 controles. Se encontraron asociaciones con susceptibilidad a LES para los grupos HLA-DR2 y -DR3. El alelo HLA-DRB1*0301 reveló la asociación más fuerte. El haplotipo HLA-DR3-DQ2 fue un factor de riesgo. Se halló un efecto protector para el grupo HLA-DR5 debido a una asociación negativa entre el alelo HLA-DRB1*1101 y la enfermedad. El análisis funcional de la susceptibilidad y los alelos protectores reveló diferencias fisicoquímicas de aminoácidos críticos que dan forma al surco de unión de péptidos en la cadena DR β , lo que permitió inferir un enfoque para comprender el papel de HLA en LES. Se concluye que el gen HLA-DRB1 es un factor importante para el desarrollo de LES en latinoamericanos (Castaño Rodríguez y col., 2008).

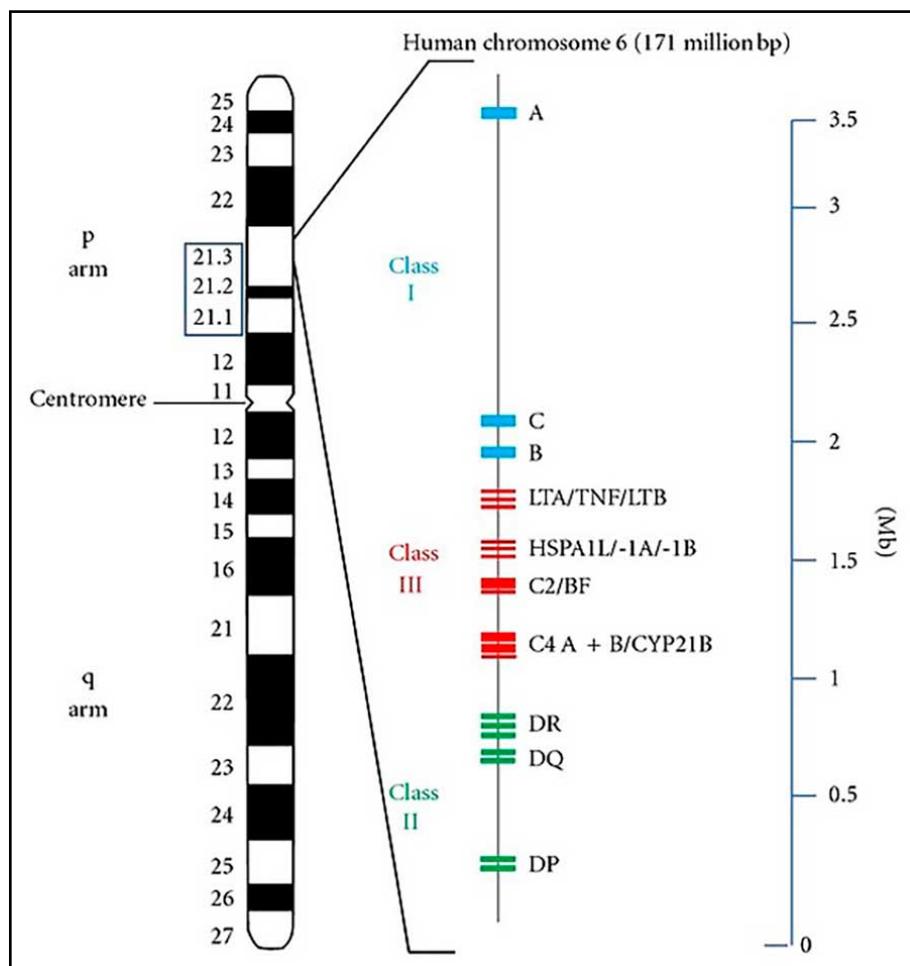


Fig. 8.6. Genes HLA y genes de susceptibilidad al lupus en el cromosoma 6 humano (ResearchGate).

Ideograma del cromosoma 6 y diagrama de los genes asociados al CMH que van de 6p21.1 a 6p21.3 (centro). El complejo de clase I contiene 3 locus principales (A, B, C) y locus adicionales.

En un pequeño número de pacientes, los defectos de un solo gen pueden conducir al desarrollo de LES. Dichos genes incluyen aquéllos que codifican componentes tempranos de la cascada del complemento y la exonucleasa de ADN 3'-5' TREX1. Además, los estudios de asociación del genoma completo han identificado polimorfismos de un solo nucleótido que confieren cierta susceptibilidad al LES. Aquí se presentan los genes que codifican la integrina αM (ITGAM), los receptores IgG Fc, la O-acetil esterasa del ácido siálico (SIAE), la subunidad catalítica de la proteína fosfatasa PP2A (PPP2CA) y miembros de la familia de moléculas de activación linfocítica de señalización (SLAM). Además, se remarcaron los cambios en las firmas epigenéticas que ocurren en SLE. Tales modificaciones epigené-

ticas, que están presentes y podrían alterar la expresión génica en presencia o ausencia de variantes de susceptibilidad, deben considerarse cuidadosamente al deconstruir la contribución de genes individuales a la compleja patogénesis del LES (fig. 8.7).

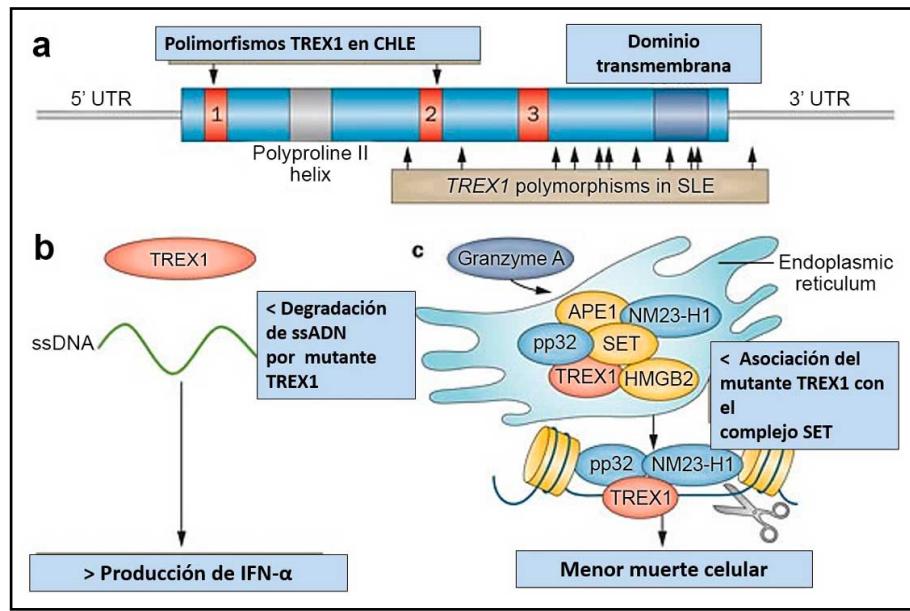


Fig. 8.7. Polimorfismos del LES (Nature).

En la figura 8.8 se presenta la susceptibilidad genética del LES.

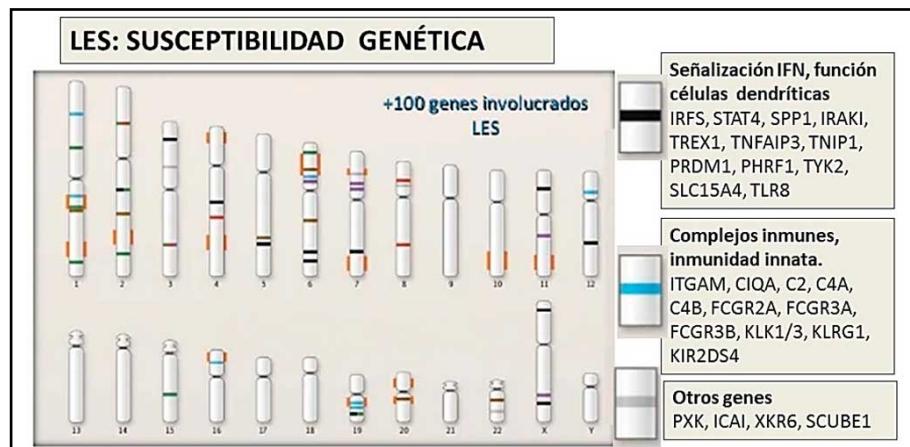


Fig. 8.8. LES: susceptibilidad genética (Nature).

LES: enfermedad compleja en la que intervienen factores genéticos: susceptibilidad/alelos de protección que contribuyen a su desarrollo. Los genéticos se basan en los análisis de ligamiento en familias de casos múltiples, así como en estudios de asociación genética de casos aislados. Este tipo de análisis genéticos ha contribuido a identificar genes de susceptibilidad y constituyen el primer paso para comprender los mecanismos moleculares que subyacen al LES (Velázquez Cruz y col., 2012).

Los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) anteriores tenían tamaños de muestra reducidos, lo que reducía su alcance y confiabilidad. En este estudio se analizaron 7.219 casos y 15.991 controles de ascendencia europea, constituyendo un nuevo GWAS, un metanálisis con un GWAS publicado y un estudio de replicación. Hemos mapeado 43 locus de susceptibilidad, incluidas 10 nuevas asociaciones. Con la ayuda de una densa cobertura del genoma, la imputación proporcionó evidencia de variantes sin sentido que sustentan las asociaciones en 8 genes. Otros genes causales probables se establecieron mediante el examen de los alelos asociados para los efectos de eQTL que actúan en cis en una variedad

de células inmunitarias ex vivo. Se halló una representación excesiva ($n = 16$) de factores de transcripción entre los genes de susceptibilidad a LES. Este hallazgo respalda la opinión de que las redes de expresión génica reguladas de manera anómala en múltiples tipos de células tanto en la respuesta inmunitaria innata como en la adaptativa contribuyen al riesgo de desarrollar LES (Bentham y col., 2015).

Se ha informado que los polimorfismos del alelo del antígeno leucocitario humano (HLA)-DRB1 están asociados con la susceptibilidad al LES. Los autores revisaron los elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA). Se realizaron un total de 25 estudios de casos y controles sobre la relación entre el polimorfismo genético de HLA-DRB1 y LES. A nivel alelo, HLA-DR4, DR11 y DR14 fueron identificados como factores protectores para LES. HLA-DR3, DR9, DR15 fueron factores de riesgo potentes para LES. Sin embargo, HLA-DR8 no fue estadísticamente significativo entre el grupo SLE y el grupo control. Los mismos confirmaron un efecto protector significativo para la nefritis lúpica. DR3 y DR15 tenían un alto riesgo de desarrollar nefritis lúpica. HLA-DR8, DR9 y DR14 no fueron estadísticamente significativas entre los grupos de nefritis lúpica y de control. Se concluye que los alelos HLA-DR4, DR11, DR14 serían factores protectores para LES, mientras que HLA-DR3, DR9, DR15 fueron potentes factores de riesgo. Además, los alelos HLA-DR4 y DR11 podrían ser factores protectores para la nefritis lúpica y DR3 y DR15 sugirieron un papel de riesgo. Los resultados demostraron que HLA-DR3, DR15, DR4 y DR11 podrían identificarse como predictores de nefritis lúpica y LES (Zhili Niu y col., 2015).

En LES se presenta un fuerte componente genético. La concordancia entre gemelos monocigóticos es de aproximadamente 30-40%, que es 8-20 veces mayor que la de los gemelos dicigóticos. En la última década, los enfoques de todo el genoma para comprender la enfermedad han producido muchos genes candidatos, que son importantes para comprender la fisiopatología de la enfermedad y los objetivos potenciales para la intervención farmacéutica. Los autores se centraron en el papel de las citoquinas. Se examinaron los estudios de asociación del genoma completo, los de variación del número de copias y la secuenciación de última generación para comprender la etiología del LES. Los genes destacados identificados por estos enfoques incluyen BLK, FCγR3B y TREX1 (Connolly y Hakonarson, 2012).

Los estudios de asociación del genoma completo han identificado múltiples locus de susceptibilidad, pero éstos explican una fracción de la heredabilidad estimada. Esto se debe en parte a que dentro del amplio espectro del LES se encuentran enfermedades monogénicas que tienden a agruparse en pacientes con una edad de inicio temprana y en familias. Se examinaron las causas genéticas de la deficiencia del complemento, la producción anormal de interferón y las anomalías de la tolerancia, lo que da como resultado LES monogénico con características clínicas superpuestas, autoanticuerpos y vías inflamatorias compartidas (Hiraki y Silverman, 2017).

El curso clínico del LES estaría determinado por material genético en combinación con factores ambientales. Se revisaron los hallazgos recientes sobre la patogenia del LES desde la perspectiva de la genética, centrándose en los defectos en la eliminación de los cuerpos apoptóticos y los complejos inmunitarios, en las alteraciones en la respuesta del sistema inmune innato y en las vías alteradas del sistema inmune adaptativo. Además, también se evalúan los genes del CMH y no CMH descubiertos durante los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) en pacientes con LES (Javinani y col., 2019).

8.3. Genética del síndrome de Sjögren (SS)

Afecta: HLA-B8, HLA-DR2, HLA-DR4 (fig. 8.9).



Fig. 8.9. SS: genética (Slideshare).

El SS primario es una enfermedad de base poligénica. En las personas de raza caucásica se relaciona con los genes del HLA-DR3. Los genes TAP1 y TAP2 también aumentan la predisposición a padecer esta patología. A pesar de esta predisposición genética, el SS no considera una enfermedad hereditaria, si bien sí es más frecuente en familiares de personas con enfermedades autoinmunes del tejido conectivo.

Se ha sugerido una predisposición genética al síndrome de Sjögren sobre la base de agregación familiar, modelos animales y estudios de asociación de genes candidatos. Los avances en las metodologías moleculares y genéticas van a mejorar nuestra comprensión de esta compleja enfermedad (Bolstad y Johnson, 2002).

La patogenia del SS implica interacciones complejas entre los genes y el medio ambiente. Los estudios recientes de asociación del genoma completo (GWAS) a gran escala han implicado a muchos más locus como factores de riesgo genético. De particular relevancia fue la asociación significativa de SS con genes adicionales relacionados con el sistema inmune: IL12A, BLK y CXCR5 (Burbelo y col., 2014).

El SS primario es una enfermedad autoinmune que afecta la función de las glándulas exocrinas. El receptor 1 del factor de necrosis tumoral (TNFR1) está involucrado en la apoptosis a través del inicio de la vía extrínseca. Se informa que el nivel de TNFR1 soluble aumenta en pacientes con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren primario. El gen TNFR1 contiene un polimorfismo que reemplazó una adenina con una citosina en la posición -383 en la región promotora. El polimorfismo TNFR1-383 A>C se ha asociado con enfermedades reumáticas. Se examinó la asociación entre el polimorfismo TNFR1-383 A>C y los niveles de TNFR1 soluble (sTNFR1) y las características clínicas y de laboratorio en pacientes con SS primario. Se analizaron 82 pacientes con SS primario y 84 sujetos sanos. El índice de actividad (SSDAI) y el índice de daño de la enfermedad se realizaron para todos los pacientes. Las frecuencias genotípicas y alélicas fueron similares en ambos grupos. Los niveles de sTNFR1 fueron similares en pacientes y sujetos sanos. Se observaron niveles elevados de proteína C reactiva y factor reumatoide en pacientes con el genotipo A>C. En estos pacientes, la puntuación SSDAI fue mayor que en los portadores del genotipo A>A. Los parámetros clínicos y el índice SSDAI se asociaron en los portadores del genotipo A>C (Fletes Rayas y col., 2016).

El factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) es una citoquina proinflamatoria que está asociada con la patogenia de muchas enfermedades inflamatorias. El objetivo de este estudio fue investigar el efecto del polimorfismo del gen TNF- α -1031 sobre los niveles circulantes de TNF- α , mieloperoxidasa (MPO) y nitrotirosina (NT) en pacientes con SS primario. El polimorfismo del gen TNF-alfa-1031 T/C se evaluó en 65 pacientes con SS y 58 controles emparejados por edad y sexo mediante análisis de PCR con nucleasa 5'. Los niveles plasmáticos de TNF- α y NT se analizaron mediante ELISA, mientras que la actividad de MPO, los niveles totales de nitrato/nitrito y glutatión (GSH) se midieron mediante análisis espectral. La frecuencia del genotipo portador de TNF- α -1031 C fue significativamente mayor en los pacientes con SS en comparación con los controles. La concentración plasmática de TNF- α y los niveles de NT también fueron significativamente más altos en pacientes con Sjögren con genotipo portador -1031 C en comparación con pacientes con genotipo TT. Los pacientes SS mostraron un aumento significativo en la actividad de MPO en plasma que se correlacionó con los niveles de TNF- α y NT en sujetos con genotipo portador -1031 C evaluado mediante análisis de regresión lineal. El polimorfismo del gen TNF- α -1031 T/C no tuvo ningún efecto sobre los niveles plasmáticos de nitrato/nitrito y GSH, que se redujeron significativamente en los pacientes con SS en comparación con los controles. Se concluye que el polimorfismo en el promotor del gen TNF- α en la posición -1031 se asocia con un aumento de los niveles circulantes de TNF- α , lo que se correlaciona con un aumento de la actividad de la MPO en plasma y la nitración de proteínas en el SS (Fatih y col., 2012).

El SS primario es un trastorno poligénico. Se detectaron asociaciones con antígenos leucocitarios humanos. Los autores revisaron las asociaciones genéticas del antígeno leucocitario humano y del antígeno leucocitario no humano, sabiendo que las nuevas tecnologías están brindando acceso al genoma completo para estudios de asociación (Sawalha y col., 2003).

El SSL está causado por una mutación autosómica recesiva en ALDH3A2, que codifica la aldehído graso deshidrogenasa responsable del metabolismo de los aldehídos y alcoholes alifáticos de cadena larga. La acumulación fisiopatológica de aldehídos en varios órganos, incluidos la piel, el cerebro y los ojos, conduce a rasgos característicos de ictiosis, discapacidad intelectual, di-/cuadriplejía espástica y baja agudeza visual con fotofobia. La gravedad de las manifestaciones clínicas de los mismos puede variar mucho, aunque la mayoría de los pacientes se encuentran en silla de ruedas debido a contracturas. Hasta la fecha, las correlaciones entre el genotipo y el fenotipo han resultado difíciles de documentar debido a la baja incidencia de la enfermedad y la alta variabilidad heterogenética en las mutaciones. Se resumen las características clínicas del SSL que se ha encontrado que contribuyen al pronóstico del mismo, así como las actualizaciones recientes de estudios genéticos y de imágenes cerebrales (Cho y col., 2018).

El SSL es un trastorno neurocutáneo autosómico recesivo raro causado por mutaciones en el gen **ALDH3A2**, que codifica la enzima aldehído graso deshidrogenasa. La deficiencia de aldehído graso deshidrogenasa da como resultado una acumulación anormal de aldehídos grasos tóxicos en el cerebro y la piel, lo que provoca espasticidad, discapacidad intelectual, ictiosis y otras manifestaciones. Se recogieron los antecedentes familiares y datos clínicos del paciente. El ADN genómico se extrajo de muestras de sangre periférica de la paciente y sus padres, y se realizó la secuenciación de próxima generación. A continuación, los sitios de mutación candidatos que requerían validación adicional se secuenciaron mediante secuenciación de Sanger. El software de bioinformática PSIPRED y RaptorX se utilizaron para predecir las estructuras secundarias y terciarias de las proteínas. La paciente, una niña de 5 años con convulsiones intermitentes durante 7 horas, fue ingresada en el hospital. Otras manifestaciones clínicas incluyeron paraplejía espástica, retraso mental, defectos dentales e ictiosis. La RM cerebral mostró leucomalacia periventricular. El cribado genético reveló mutaciones heterocigóticas compuestas en el gen **ALDH3A2**: una mutación de cambio de marco c.779 del A (p.K260Rfs*6) y una mutación sin sentido c.1157A > G (p.N386S). Ninguno de los alelos ALDH3A2 en el paciente heterocigoto compuesto pudo generar aldehído graso deshidrogenasa normal, que probablemente fue responsable de su fenotipo del SSL. Se concluye que las mutaciones heterocigóticas compuestas se hallaron en **ALDH3A2**. El gen respalda el diagnóstico del SSL y amplía el espectro de genotipos del gen (Yi Dan Liu y col., 2020).

El SSL es un raro trastorno autosómico recesivo causado por variantes patogénicas en el gen **ALDH3A2**, que codifica para la aldehído graso deshidrogenasa (FALDH). Dicha enzima previene la acumulación de aldehídos grasos tóxicos al convertirlos en ácidos grasos. Las variantes patogénicas de ALDH3A2 causan síntomas como ictiosis, espasticidad, discapacidad intelectual y una amplia gama de características clínicas. En el estudio se incluyeron 178 individuos con 90 variantes únicas que causan SLS con datos fenotípicos disponibles para más del 90%. Un estricto análisis de correlación genotipo-fenotipo se vio obstaculizado por la considerable variabilidad en el informe de las características fenotípicas. Se compilaron un conjunto de recomendaciones sobre cómo generar descripciones completas de pacientes con SLS que será beneficioso en el diagnóstico clínico, la investigación básica y el desarrollo de nuevas opciones de tratamiento para SLS (Weustenfeld y col., 2019).

8.4. Genética del síndrome antifosfolípidos (SAF) (fig. 8.10)

- **Haplótipos:** HLA-DR y DQ: HLA-DR4, DR7, DR9, DR13, DRw53, DQB1*0302, DQ6, DQ7 y DQ8.
- **Genes no MHC:** IFR5 y STAT47.

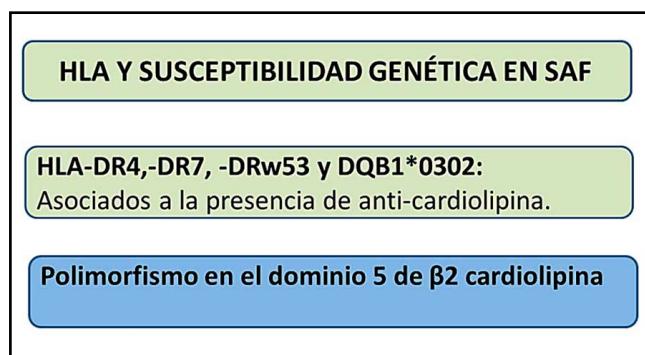


Fig. 8.10. HLA y susceptibilidad genética en SAF (Nature).

El SAF se produce como resultado de una interacción compleja entre factores ambientales y genéticos. Se ha sugerido que antígenos bacterianos o virales que contienen secuencias similares a los fosfolípidos inducen una pérdida de tolerancia inmune dando como resultado una activación cruzada de los LT. Respecto a la base genética, se han identificado varias asociaciones a partir de estudios en casos familiares y no familiares, siendo los haplotipos HLA-DR y DQ los que muestran la asociación más consistente con la enfermedad (HLA-DR4, DR7, DR9, DR13, DR53, DQ6, DQ7 y DQ8). Además, se ha demostrado que varios genes no CMH aumentan la susceptibilidad para SAF, incluyendo el IFR5 y STAT47 (Lirola Cruz y col., 2020).

- **β2GP-I y aspectos genéticos** (Prieto y col., 2002).

La estructura molecular de la β2GP-I, como la de todas las proteínas, está determinada genéticamente y hay variantes cuantitativas y cualitativas entre los individuos de los diversos grupos étnicos. La variación cuantitativa es el resultado de la presencia de un alelo nulo (Bg^*D) que es codominante con respecto al alelo normal (Bg^*N). Los individuos homocigotos para el alelo Bg^*D presentan valores séricos normales de β2GP-I (160-300 µg/ml), en tanto que en los heterocigotos sus valores son bajos (60-140 µg/ml). Además de la variación cuantitativa, existen diferencias estructurales de la β2GP-I. Se analizaron las bases moleculares de los polimorfismos estructurales y se hallaron variaciones cuantitativas y cualitativas de la β2GP-I que fueron debidas a la existencia de diferentes alelos presentes en un individuo por variaciones en el ADN.

El análisis del gen de la β2GP-I demostró que el exón 4 carecía de la timina correspondiente a la posición 379 del ADN complementario (ADNc). Esta mutación en el exón 4 podría ser la base molecular de la presencia del alelo nulo; es decir, la justificación del polimorfismo cuantitativo (**cuadro 8.2**).

Cuadro 8.2 MUTACIONES PUNTUALES DEL GEN DE LA β2-GP I					
Mutación	Localización	Dominio	Reemplazo base nitrogenada	Reemplazo aminoácido	Enzima
1	88 (exón 3)	2*	G-A	Ser-asn	Tsp509 I
2	247 (exón 8)	5*	C-G	Val-leu	Rsa I
3	306 (exón 8)	5*	T-C	Cys-gly	CviJ I
4	316 (exón 8)	5*	G-C	Trp-ser	BstB I

De acuerdo con las mutaciones puntuales reportadas para el gen de la β 2GP-I, teóricamente existen 16 polimorfismos proteicos potenciales si se consideran las posibles combinaciones de las cuatro mutaciones. La reclasificación del alelo APOH*3 en dos alelos diferentes y la ausencia de correlación entre las variantes estructurales y el polimorfismo en la posición 247 ponen de manifiesto que la técnica empleada (IEE) en el estudio de las variantes alélicas de la β 2GP-I, por su baja resolución, no garantiza la detección de todas las posibilidades reales. Por esta razón, el análisis del polimorfismo de la β 2GP-I y sus posibles asociaciones con ciertos procesos patológicos o manifestaciones clínicas es mejor cuando se estudia el ADN. Un estudio retrospectivo demostró que el 41% de los pacientes con SAFP y el 35% de los pacientes con SAF tenían uno o más familiares con evidencias de al menos una manifestación clínica (ej.: trombosis o pérdida fetal recurrente). Los familiares afectados fueron principalmente mujeres (madre, abuela, hermana), lo que concuerda con la tendencia de género en el SAF. Varios grupos han demostrado que los pacientes con SAF tienen mayor frecuencia de DR7 o DR8, según sea el grupo étnico estudiado. El quinto dominio de la β 2GP-I tiene importancia patogénica pues ahí está el sitio que une fosfolípidos. Se observó que algunas variaciones en el gen de la β 2GP-I podían afectar su unión a fosfolípidos aniónicos.

Las mutaciones responsables del fenómeno se localizaron en las posiciones 306 (cys-gly) y 316 (trp-ser). La β 2GP-I de los individuos homocigotos para cada mutación o los heterocigotos para ambas no unió fosfolípidos aniónicos, fenómeno que se debería a que el tipo silvestre codifica para triptófano en la posición 316 y, al parecer, la mutación Ser316 afecta la unión del fosfolípido, ya que involucra la inserción de un aminoácido polar (serina) en la secuencia 313-316 (leu-ala-phe-trp) que, posiblemente, interviene en las interacciones no polares entre las dos moléculas. En el caso del polimorfismo 306, el fenómeno puede deberse a una alteración de la configuración normal del quinto dominio de la β 2GP-I, debido a que la mutación ocasiona la sustitución de cisteína, el cual forma un puente disulfuro con su homólogo de la posición 281, posición vecina al sitio de unión al fosfolípido (281-288).

Concluyendo, el análisis del polimorfismo de la β 2GP-I ha generado interés porque parece tener cierta relevancia en la generación de los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) asociados al SAF. Además, su estudio ha permitido una mejor comprensión de la participación de la β 2GP-I en este proceso patológico. Hay datos experimentales que sugieren un posible papel protector de los polimorfismos en las posiciones 306 y 316 contra la producción de AAF. Por otro lado, el polimorfismo en la posición 247 de la β 2GP-I ha sido involucrado en la producción de autoanticuerpos propios del SAF; no obstante, la asociación con un determinado alelo ha dependido de la población estudiada y de la variante de SAF analizada.

Es importante considerar que, debido a la complejidad de la enfermedad, la cantidad de pacientes diagnosticados con SAF, el reducido número de estudios en este aspecto y el valor inferencial de éstos, cuyo significado estadístico sólo es válido para cada muestra estudiada, es difícil ponderar con precisión el papel del polimorfismo en la posición 247 de la β 2GP-I. Si se considera la teoría del mimetismo molecular y la posible participación de las infecciones en la etiología del SAF, las diferencias estructurales de la β 2GP-I, en especial las referentes al polimorfismo en la posición 247 y sus consecuencias en la producción de los autoanticuerpos presentes en el SAF, adquieren gran relevancia.

Se concluye que con el estudio del polimorfismo de la β 2GP-I se obtendrán datos que permitirán aclarar la aún incierta participación de los factores genéticos en la etiología y la patogenia del SAF (Prieto y col., 2002).

8.5. Genética del síndrome de Goodpasture (SG) (fig. 8.11)

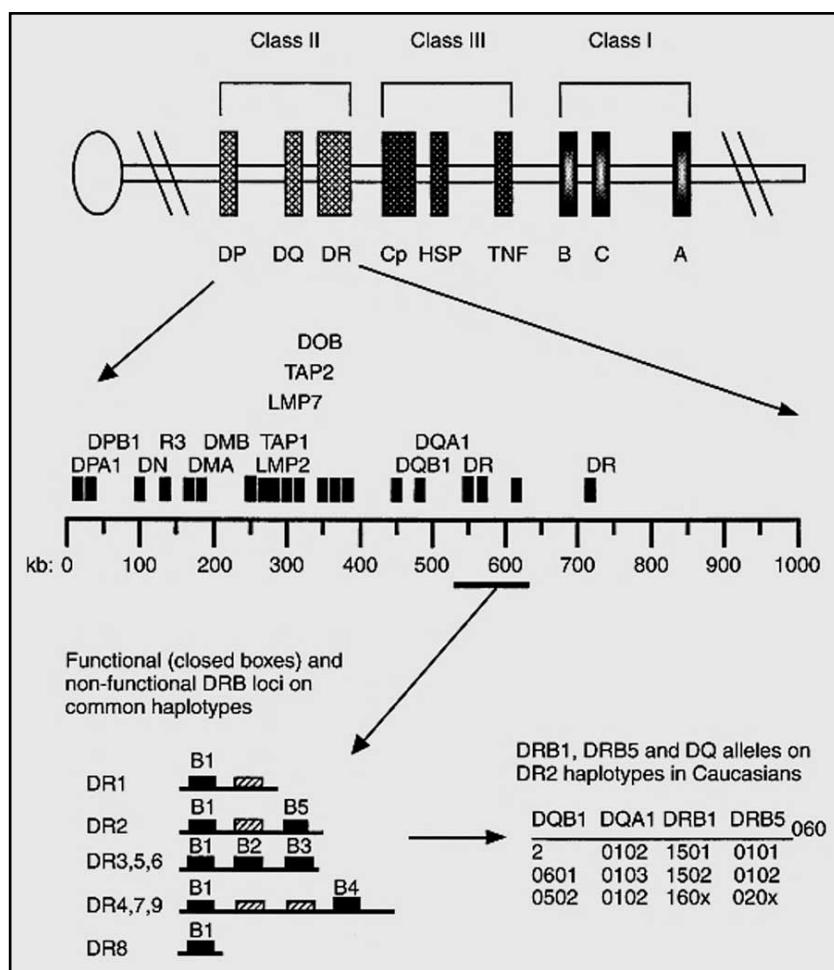


Fig. 8.11. HLA y síndrome de Goodpasture (SG) (Nature).

La figura superior muestra la región HLA del cromosoma 6 y, debajo, se detallan las posiciones de algunos locus principales en el complejo HLA. El gen DRA codifica la cadena α del heterodímero αβ de HLA-DR y no es polimórfico. La cadena β está codificada por genes DRB, de los que existen varias copias (DRB1-2-3-5-6-4-7-9-8). DRB1 es extremadamente polimórfico y es funcional en todos los haplotipos; otros genes DRB solo son funcionales en ciertos haplotipos y son menos polimórficos (extremo inferior izquierdo). DQA1, DQB1, DPB5: son todos polimórficos. La baja frecuencia de eventos de recombinación dentro de esta región da lugar a un desequilibrio de enlace sustancial. Casi todos los haplotipos que portan alelos DRB1 codifican moléculas DR2 y se presentan con un locus DRB5 funcional. Se heredan con alelos DQA y DQB particulares (extremo inferior derecho).

Phelps y Rees (1999) comunicaron un metanálisis de las frecuencias de alelos y fenotipos confirmó asociaciones con los alelos DRB1 que van desde muy positivos con DRB1*1501 y positivos más débiles con DRB1*04 y DRB1*03, neutrales o ligeramente negativos con DRB1*01 y muy negativo con DRB1*07. Para estudiar SG se hizo:

- Análisis de la relación entre la estructura de clase II y la susceptibilidad a la enfermedad según las frecuencias de alelos estructuralmente relacionados.
- Examen de las frecuencias de los alelos DRB1 en la minoría de pacientes sin DRB1*1501.
- Análisis de cómo la susceptibilidad a la enfermedad analizando las combinaciones hereditarias de los alelos DRB1 asociados a la enfermedad y protectores de la enfermedad para determinar su interacción.

- **Alelos relacionados con DRB1*1501**

El alelo DRB1*1501 codifica la cadena DR β de una molécula HLA de clase II. Otros 10 alelos DRB1 codifican cadenas β de moléculas DR que llevan la especificidad DR2: DRB1*1502 a 1505 y DRB1*1601 a 1606, pero DRB1*1501 es el más común en los caucasoides del norte de Europa y representa el 90% de estos alelos.

- **Alelos relacionados con DRB1*04 y *03**

Para determinar si la asociación de DR4 con la SG que era específica del subtipo DR4, se obtuvo la frecuencia de los subtipos DR4 para SG y controles. El pequeño número de alelos de DR4 no permitió una comparación similar para cada uno de los más de 20 subtipos de DR4 que se conocen, pero fue posible comparar subtipos agrupados por características estructurales que quizás influyen en las preferencias de unión a péptidos. No hubo evidencia de que la asociación DR4 favoreciera ningún subtipo DR4 en particular. Una explicación de este resultado podría ser que diferentes alelos DR4 influyen en el SG por diferentes mecanismos. Existe cierta evidencia de un efecto diferente de los alelos DR4 en presencia y ausencia de DRB1*1501. Se intentó un análisis similar para los subtipos de DR4 que ocurren con y sin 1501, y no se pudo identificar una asociación significativa de subtipos. La preponderancia de los alelos DRB1*0301 o 0302 no explicó la asociación con DRB1*03, que era, por lo tanto, como la asociación con DRB1*04 y no específica del subtipo.

- **Heterocigosisidad en el SG**

Se examinó la frecuencia de los alelos heredados con DRB1*1501 para determinar si ciertos alelos se heredaron con DRB1*1501 con mayor frecuencia que en las poblaciones de portadoras. Hubo un exceso significativo de alelos DR3 y DR4 y una deficiencia de alelos DR1 y DR7 en pacientes que también heredaron DRB1*1501. Esto confirmó la impresión de que el exceso de alelos DR3 y DR4 en pacientes con SG se debió en gran parte a un exceso de DR15. Los resultados demostraron que la herencia de un alelo DRB1*1501 en un locus DRB1 confiere una mayor susceptibilidad al SG. Se demostró que los alelos HLA B1 heredados en los 2 locus DRB1 interactúan para influir en la susceptibilidad al SG. Por lo tanto, el fuerte aumento en las posibilidades para la enfermedad asociada con la herencia de un alelo DRB1*1501 está modulado por el alelo DRB1. Se sugiere que el exceso de alelos DR4 y DR3 se debe en gran medida a su influencia neutral en presencia de DR15. Además, se definió que DQB1*0302 se asociaría de modo positivo con el SG. Se confirmaron las asociaciones del SG con DRB1*1501, (DQB1*0602) y DR4 y la asociación negativa con DR7 y DR1 (y DQB1*0501).

- **Asociación con DR4**

La asociación con DR4 es compleja, ya que el alelo parece influir en la susceptibilidad al SG tanto a través de su influencia neutra en presencia de DRB1*1501 como de una influencia positiva aparente cuando ocurre en ausencia de DRB1*1501. Si estos efectos son consecuencia de la estructura de las moléculas DR codificadas y sus características de unión a péptidos, se esperaría que la asociación de la enfermedad con DR4 fuera más fuerte con subtipos específicos de DR4. Ninguno de los subtipos de DR4 representó una asociación con SG. En primer lugar, la asociación DR4 podría deberse a las características de unión a péptidos compartidas por los alelos DR4 comunes, pero esto es poco probable. Los alelos varían en los residuos que flanquean los bolsillos 1 (β 86), 4 (β 71-74) y 7 (β 28-47): Se sabe que estas variaciones tienen una marcada influencia en la unión de péptidos con residuos aromáticos voluminosos en la posición P1 o residuos cargados en P4. En segundo lugar, los subtipos DR4 podrían compartir una asociación con un gen común en desequilibrio de ligamiento. En tercer lugar, los haplotipos portadores de DR4 podrían influir en la susceptibilidad al SG por más de un mecanismo y esto puede haber oscurecido las asociaciones con subtipos específicos. Finalmente, es posible que el número de alelos DRB1*04 sea insuficiente para detectar la especificidad de un subtipo.

Concluyendo, el metanálisis ha hecho avanzar el conocimiento de la asociación de HLA con la enfermedad de Goodpasture.

a. Se confirmó la fuerte asociación con DRB1*1501 y se aclaró la asociación con otros alelos que se habían informado de forma irregular. Son asociaciones positivas con los alelos DRB1*04 y DRB1*03 y negativas con DRB1*07 y en menor grado con DRB1*01.

b. Se mostró que la susceptibilidad a la enfermedad de Goodpasture está influenciada por una combinación de alelos DRB1 heredados en los cromosomas maternos y paternos. El efecto no se debe simplemente a la dosis de genes e incluye una neutralización del efecto potenciador de la susceptibilidad de DRB1*1501 por DRB1*07 cohereditario. Estas observaciones sugieren una interacción entre las moléculas de clase II que codifican.

c. Se evaluó la aparición de subtipos más raros de alelos asociados a enfermedades para deducir algunas de las características estructurales que se correlacionan con asociaciones positivas y negativas (Phelps y Rees, 1999).

8.6. Genética de la esclerosis múltiple (en placas) (EM) (figs. 8.12 a 8.15)

Un componente genético de la EM está indicado por un mayor riesgo relativo de 20-40 para hermanos en comparación con la población general y una mayor tasa de concordancia en gemelos monocigóticos en comparación con digigóticos. Los estudios de asociación y/o ligamiento a genes candidatos han producido muchos informes de efectos genéticos significativos, incluidos los del CMH (alelo HLA-DR2). Se genotiparon 443 marcadores y se identificaron 19 de esas regiones. Estos incluyeron la región CMH en 6p, la única región con un efecto genético informado (Haines y col., 1996).

El alelo HLA-DRB1*15 se asocia con una mayor susceptibilidad a padecer EM. Los alelos HLA-DRB1*01 y HLA-DRB1*04 confieren peor pronóstico evaluado como el tiempo hasta alcanzar una discapacidad severa. Los genotipos que incluyen el alelo DRB1*15 junto con el DRB1*03, DRB1*04 o el DRB1*08 en el otro alelo parental así como los homocigotos para el alelo DRB1*03 se asocian con una mayor susceptibilidad a padecer EM. Los genotipos DRB1*01/04 y DRB1*15/15 se asocian con peor pronóstico en cuanto al tiempo hasta alcanzar una discapacidad severa. El riesgo de contraer la enfermedad en familiares con EM es del 2 a 5 %, cuando en la población general es del 0,1 %. Existe acuerdo en cuanto el alelo HLA-DRB1*1501 es el que genera mayor susceptibilidad a la EM. El locus HLA-II en el cromosoma 6p21.3 también aumenta la susceptibilidad.

- Genes HLA:

El MHC consiste en un denso grupo de genes ubicados en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21) encargados de codificar numerosas proteínas de superficie fundamentalmente de las células responsables de la regulación del sistema inmune en los humanos. Un conjunto de estos genes corresponden a la región HLA. Según la función de los genes que codifica, la región HLA se divide en:

- a) **HLA de clase I:** comprende 3 grandes grupos de genes: HLA-A, HLAB y HLA-C, que a su vez codifican proteínas que intervienen en la presentación de antígenos intracelulares a los linfocitos T CD8+.
- b) **HLA de clase II:** 6 grandes grupos de genes: HLA-DP, HLA-DM, HLA-DOA, HLA-DOB, HLA-DQ y HLA-DR, que a su vez codifican proteínas que intervienen en la presentación de antígenos extracelulares a los linfocitos T CD4+.
- c) **HLA de clase III:** contiene genes encargados de codificar el sistema de complemento y el factor de necrosis tumoral.

En población caucásica europea, el alelo con mayor asociación genética a EM es HLA-DRB1*15:01 en el brazo corto del cromosoma 6. No obstante, HLA-DRB1*03:01 y HLA-DRB1*13:03 también se han establecido como alelos de riesgo para este grupo poblacional, aunque se han visto expresados predominantemente en población sarda y judía. El alelo HLA-DRB1*15:01 justifica un 10,5% de toda la herencia de la enfermedad y se halla en el 70% de los pacientes con EM y en el 40% de sujetos sin la enfermedad.

Los únicos dos alelos que han demostrado comportarse de forma significativa como protectores para el desarrollo de la enfermedad son HLA-DRB1*14:01 y HLA-A*02:01. Aunque en población española los resultados no son concluyentes, la mayor asociación se ha descrito para el alelo HLA-DQB1*0602 y para los haplotipos DRB1*15:01- DQA1*01:02-DQB1*06:02, DRB1*04:02- DQA1*03:01-DQB1*03:02 y HLA-DRB1*013-DQA1*05-DQB1*03:01.

- **Genes no HLA:**

- **IL2RA:** se localiza en el brazo corto del cromosoma 10 (10p15) y que codifica la cadena alfa del receptor de la interleuquina-2 (conocida también como CD25). El segundo locus se relacionaba con el gen IL7RA (brazo corto del cromosoma 5: 5p13) y que codifica el dominio transmembrana de la cadena alfa del receptor de la IL-7. La asociación tanto de IL2RA como de IL7RA con la EM también ha sido confirmada en otros estudios posteriores.

- **TYK2:** (Tyrosine Kinase 2) que se localiza en el brazo corto del cromosoma 19 (19p13) y que probablemente esté involucrado en la transducción de señales intracelulares.

- **KIAA0350 o CLEC16A:** C-Type Lectin Domain Family 16, Member A: se localiza en el brazo corto del cromosoma 16 (16p13) (Robles Cerdeño, 2016).

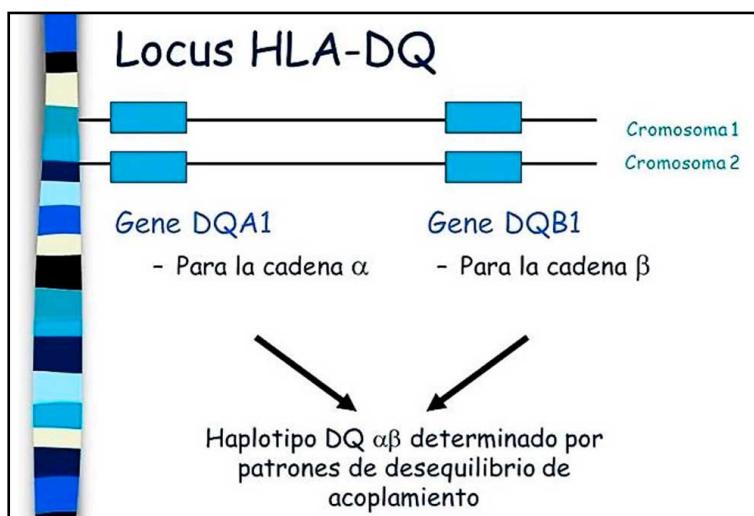


Fig. 8.12. Genes DQA1 y DQB1 en la EM (Blog EM).

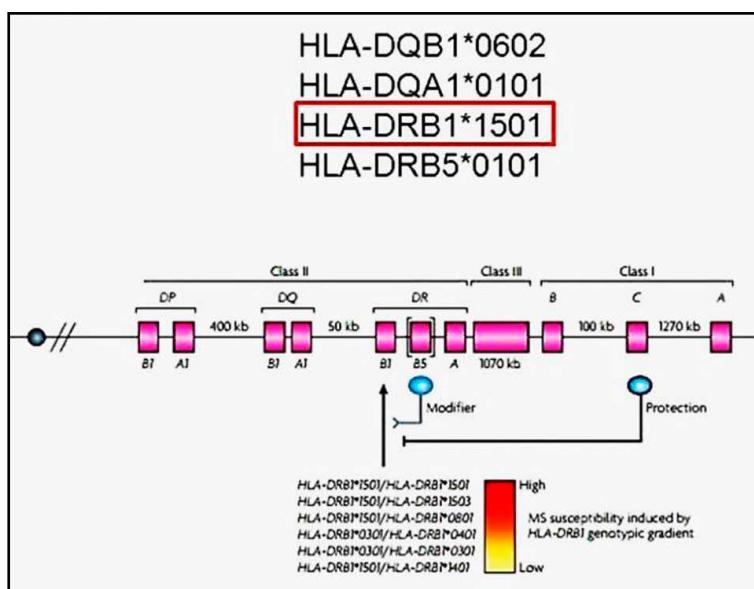


Fig. 8.13. Genes HLA-DRB1*1501 en la EM (Blog EM).

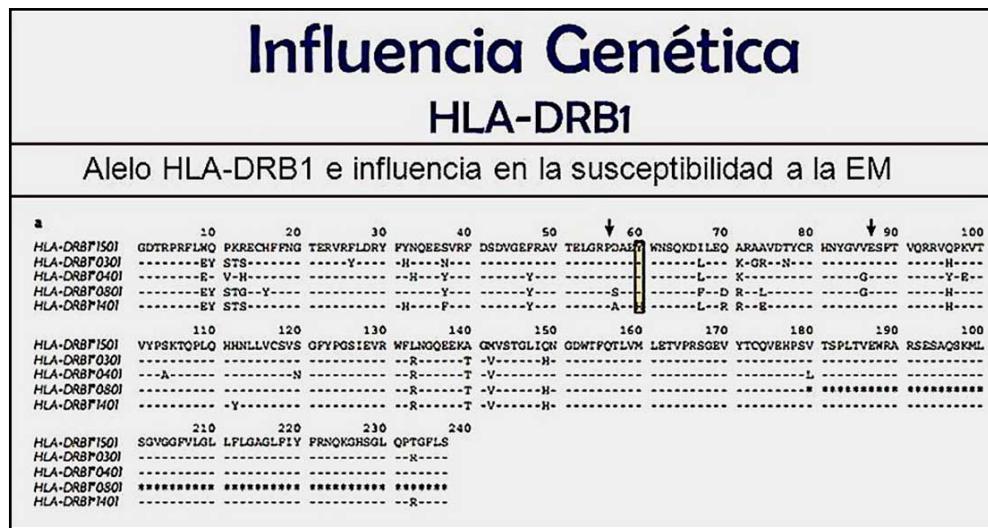


Fig. 8.14. Genes HLA-DRB1 en la EM (SlidePlayer).

- Otros genes: IL2RA, IL7R, CLEC16A, RPLS, DBC2, CD58, ALK, FAM69A (fig.8.15).

EM: OTRO GENES	POSICIÓN CROMOSÓMICA	FUNCIÓN
IL2Ra	10p15	Apoptosis, respuesta inmune
IL7R	5p13	Sobrevida celular, respuesta inmune
CLEC16A	16p13	Unión a azúcar (lectina)
RPL5	1p22	Proteína ribosómica
DBC1	9q33	Detención ciclo celular, apoptosis
CD58	1p13	Adhesión celular, respuesta inmune
ALK	2p23	Receptor de tirosina quinasa
FAM69A	1p22	Unión a proteína

Fig. 8.15. Otros genes en la EM (SlidePlayer).

8.7. Genética de las miopatías autoinmunes idiopáticas (MAI) (fig. 8.16)

GENES EN LA DERMATOMIOSITIS JUVENIL.

- HLA:
 - B*0801, A*0101, DRB1*0301, DQA1*0501, DPB1*0101
 - DQA1*0301, DQB1*02, DRB1*5021, DQA1*0201,
 - DQA1*0101, DQA1*0102, DR4, DR7
- Otros genes:
 - IL-1, polimorfismo IL-1 α -889CC, PTPN22 (Variante R620W),
 - TNF- α (variante TNF308A)

Fig. 8.16. Genes en la DM juvenil.

Las MAI se asocian con los genes HLA-DRB1*03, DQA1*05, DQB1*02.

- *Miositis por cuerpos de inclusión* (MCI): se asocia con alelos DR β 1*0301, DQ β 1*0201 y haplotipo B8-DR3-DR52-DQ2 del HLA.

- *Dermatomiosistis* (DM): presenta mayor riesgo en pacientes con antígeno leucocitario humano de isótipo DR (HLA-DR), el cual participa en la presentación de antígenos a los LT CD4.

- *Polimiositis* (PM): se caracteriza por infiltrado inflamatorio endomisial de LT CD8 activados y macrófagos. Los LT CD8 citotóxicos reconocen el complejo mayor de histocompatibilidad clase I (MHC-1) expresado en fibras musculares, invaden las células no necróticas e inducen necrosis a través de la vía de la perforina.

Los estudios de imputación de antígeno leucocitario humano (HLA) han confirmado una fuerte asociación con el haplotipo ancestral 8.1 en subgrupos clínicos de miositis y sugieren múltiples asociaciones independientes en este haplotipo. El riesgo en estos genes puede deberse a posiciones específicas de aminoácidos dentro de los surcos de unión de péptidos de las moléculas HLA. Un estudio genético en 2566 pacientes con MAI reveló asociaciones como PTPN22, STAT4, UBE2L3 y BLK (Rothwell y col., 2016).

Los estudios de mapeo fino en la región del CMH en poblaciones caucásicas y coreanas han identificado nuevas variantes del HLA. Se han identificado diferencias en las asociaciones HLA entre pacientes caucásicos de inicio adulto y juvenil con autoanticuerpos anti-TIF1, lo que sugiere distintas etiologías en estos pacientes. Para algunos autoanticuerpos, las asociaciones más fuertes identificadas son posiciones específicas de aminoácidos dentro de las moléculas HLA, lo que brinda información mecanicista sobre la patogénesis de la enfermedad (Rothwell y col., 2019).

Se exploraron los principales genes relacionados con DM. Los datos de genes de micromatriz se combinaron para obtener genes expresados diferencialmente (DEG). Se analizaron las redes de interacción proteína-proteína de los DEG. Se extrajo un total de 4097 DEG de los 4 conjuntos de datos de Gene Expression Omnibus. Los siguientes 13 genes: XAF1, NT5E, UGCG, GBP2, TLR3, DDX58, STAT1, GBP1, PLSCR1, OAS3, SP100, IGK y RSAD2, fueron nodos clave de la red de interacción proteína-proteína (Wei Liu y col., 2020).

8.8. Genética de la artritis reumatoide (AR) (figs. 8.17 a 8.19)

La AR pertenece al grupo de enfermedades multifactoriales, en cuyo desarrollo influyen diversos factores ambientales y genéticos. Los estudios en familias indican que el desarrollo de la AR está fuertemente influenciado por el componente genético. Se conocen unos 100 locus asociados con la susceptibilidad genética en AR. También se asocia a los genes HLA: DRB1*4, DRB1*1501. Entre los genes identificados que causan susceptibilidad a AR se encuentran el **HLA de clase II: PTPN22, STAT4, PADI4, FCRL3, TNFAIP3, CTLA4, TRAF1-C5, TNF-α y miARN**, entre otros. Los estudios genéticos/genómicos han ayudado a comprender mejor la distribución de ciertos alelos, genotipos y haplotipos, y cómo éstos se asocian con la susceptibilidad y/o protección a AR en diversas poblaciones. Además, los estudios funcionales en genes que producen proteínas y ARN no codificantes que regulan la respuesta inmune innata y adaptativa permitieron comprender mejor el efecto de dichos alelos de diversos SNP en la expresión génica, la traducción, el splicing alternativo y la estabilidad y degradación de los miARN.

- Genes HLA de clase II asociados a AR.

El principal factor de riesgo genético asociado a AR se localiza en la citobanda 6p21. Esta región comprende 3.6 Mb y se divide en diversos genes del HLA de clase I, II y III (los genes del HLA de clase III no codifican moléculas presentadoras de antígenos). Se comunicó que el HLA-II contribuye hasta en una tercera parte de componente genético asociado con la susceptibilidad a AR. Los datos indican que el HLA-DRB1 contribuye sólo en un 11%. Los genes de HLA-I y II son altamente polimórficos, codifican para proteínas de superficie celular heterodiméricas con función primaria para unirse a péptidos y presentarlos a los LT CD8+ y CD4+. En ambos casos, la unión de los péptidos y su presentación en la superficie celular por medio del HLA son un requerimiento para la formación del complejo trimolecular péptido-HLA-receptor de LT (TCR).

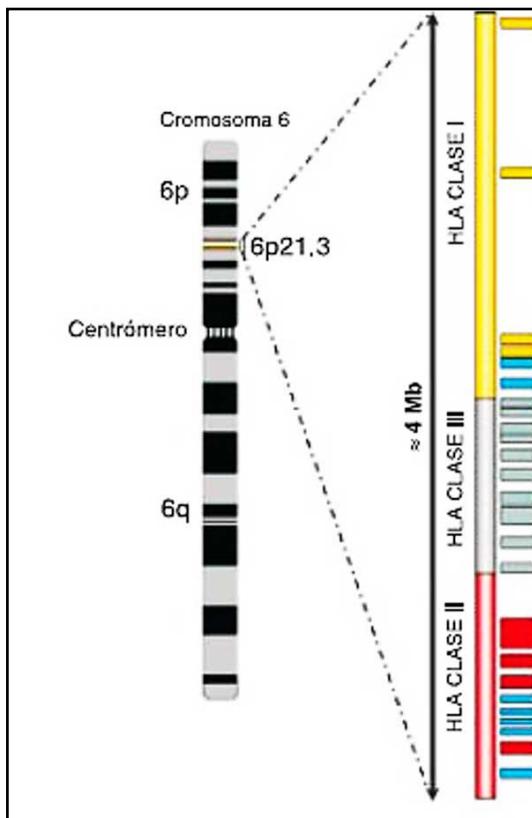


Fig. 8.17. CMH: genes de AR asociados a HLA (Delgado-Vega).

Se muestra el CMH en la AR. Los genes están distribuidos en 3 regiones: clase I, II y III. Que ocupan 4.6 Mb en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3). Amarillo: región I; azul: región no-HLA clase I-II; gris: genes no HLA clase III; rojo: región HLA clase II. (Delgado-Vega)

El principal factor de riesgo genético asociado a AR se localiza en la citobanda 6p21. Esta región comprende 3.6 Mb y se divide en diversos genes del HLA de clase I, II y III (los genes del HLA de clase III no codifican moléculas presentadoras de antígenos). Se comunicó que el HLA-II contribuye hasta en una tercera parte de componente genético asociado con la susceptibilidad a AR. Los datos indican que el HLA-DRB1 contribuye sólo en un 11%. Los genes de HLA-I y II son altamente polimórficos, codifican para proteínas de superficie celular heterodiméricas con función primaria para unirse a péptidos y presentarlos a los LT CD8+ y CD4+. En ambos casos, la unión de los péptidos y su presentación en la superficie celular por medio del HLA son un requerimiento indispensable para la formación del complejo trimolecular péptido-HLA-receptor de células T (TCR).

- **Alelos dentro del HLA-DRB1 en AR:**

- **PTPN22 o proteína tirosina fosfatasa:** pertenece a la familia de proteínas tirosinas fosfatasas (PTP), implicadas en la regulación negativa de la señalización mediada por el TCR35.

- **PADI4:** localizado en la región 1p36 codifica para la enzima peptidil arginina deaminasa 4, que cataliza la conversión proteica de residuos de arginina a citrulina, generando proteínas citrulinadas. Este fenómeno puede causar la pérdida de tolerancia inmunológica y originar la síntesis de anti-CCP. La identificación de anti-CCP ha servido para proporcionar un diagnóstico y pronóstico certero en la AR. Esta enzima se ha observado sobreexpresada en el líquido sinovial y el tejido sinovial de pacientes con AR. Se identificaron varios SNP (PADI4-89, PADI4-90, PADI4-92 y PADI4-104) de PADI4 involucrados con riesgo de AR.

- **TRAF1-C5:** la región genómica donde se encuentra TRAF1 (factor asociado 1 al receptor del factor de necrosis tumoral)-C5 (componente del complemento 5) asociado con AR51. TRAF1 codifica una proteína intracelular que media la transducción de señal del TNF- α y que está involucrada en la proliferación y activación

de LT. C5 es un miembro clave de la vía del complemento: Algunos estudios demostraron que la inflamación sostenida se correlaciona con niveles aumentados de C5 en el fluido sinovial de los pacientes con AR.

- **CTLA4:** mostró asociación con AR. El locus se localiza en la región 2q33 y codifica para el antígeno 4 del LT citotóxico. La función de la proteína CTLA4 es regular negativamente la activación de LT mediante dos mecanismos: la señalización negativa y el antagonismo competitivo de la vía de la coestimulación mediada por CD28/B7.

- **STAT4:** está implicado en la diferenciación y proliferación de células Th1 y Th7, cruciales en el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes. Un estudio de gen candidato identificó cuatro SNP (todos con un alto desequilibrio de ligamiento) localizados en el intrón 3 de STAT4 que se asociaban con AR. Un metaanálisis identificó que el SNP rs7574865G/T se asociaba con AR en latinoamericanos.

- **IRF5:** este gen, localizado en la citobanda genómica 7q32, codifica para el factor regulador del interferón 5 (IRF5), el cual pertenece a la familia de factores de regulación de interferón. Entre sus funciones se encuentran regular el ciclo celular, la apoptosis y la respuesta inmune e inflamatoria mediante la inducción de diferentes citoquinas proinflamatorias, que son fundamentales en la fisiopatología de la AR. IRF5 contiene varios polimorfismos; algunos de ellos son el rs2004640T/G, el rs729302A/C y el rs752637A/G.

- **FCRL3:** está localizado en la citobanda genómica 1q21-23 y codifica para la proteína 3 parecida al receptor y de la fracción cristalizable de IgS. Activa a los LB por activación o inhibición basada en tirosinas.

- **TNFAIP3:** se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 6, en la banda citogenética q23, codifica para la proteína 3 inducida por el TNF- α y su función es regular negativamente la señalización de NF- κ B en respuesta a múltiples estímulos, e inhibe la inflamación y apoptosis inducida por TNF- α . Un estudio mostró la expresión de TNFAIP3 en la membrana sinovial de humanos y en varios tipos celulares que desempeñan papeles importantes en la fisiopatología de la AR.

- **miARN:** se producen del ADN, como ARN no codificantes largos, y se denominan primarios (pri-miARN); posteriormente, diversas ARNsas en el núcleo producen miARN precursores cuyas funciones principales se encuentran regular la represión de la traducción y la degradación de diversos miARN. Los miARN regulan procesos inflamatorios, apoptóticos y de activación del sistema inmune. Algunos SNP localizados en miR-146a y miR-499 se han asociado con AR en diferentes poblaciones.

- **TNF- α (fig. 8.18):** es la citoquina multifuncional más importante en la AR. Esta proteína es producida por el gen TNF- α , el cual se localiza en la banda citogenética 6p21. Regula diversos efectos biológicos: expresión de diversos genes, como IL-1, IL-6, metaloproteasas y moléculas de adhesión, proliferación, regulación de la apoptosis, activación celular e inducción de anticuerpos, que se asocian con la inflamación, la destrucción del cartílago y la erosión del hueso de los individuos con AR. Los pacientes con AR presentan niveles elevados de esta citoquina en el líquido sinovial, la membrana sinovial, el plasma y el suero. El gen TNF- α se encuentra dentro del grupo de genes de HLA de clase III, en el brazo corto del cromosoma 6, posición 6p21.3. Este gen codifica una citoquina multifuncional pro-inflamatoria envuelta en la regulación de un amplio espectro de procesos biológicos, los cuales incluyen: proliferación y diferenciación celulares, así como apoptosis. Esta citoquina ha sido implicada en una variedad de desórdenes autoinmunes, como la AR. Unos 180 genes han sido analizados en la AR, la mayoría con funciones en el reconocimiento inmune (*HLA*, *TLR2*), quimiotaxis, citoquinas (*TNF*, *IL6*, *MIF*), factores de crecimiento, ligandos celulares, moléculas de adhesión (*ICAM1*), señalización intracelular (*PTPN22*, *NFKBIL1*) y factores de transcripción (*RUNX1*).

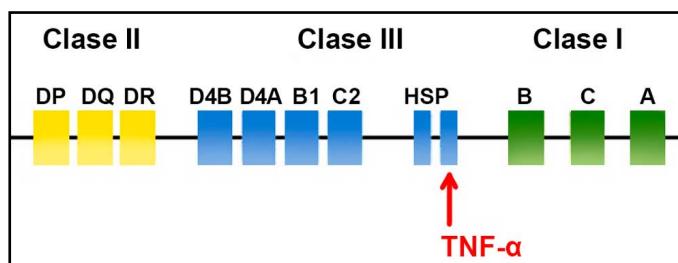


Fig. 8.18. Ubicación del gen TNF- α en la región genética en HLA (Dialnet).

El factor de necrosis tumoral, TNF- α , se encuentra dentro de la región HLA del genoma humano en el grupo de genes de HLA de clase III, en el brazo corto del cromosoma 6, posición 6p21.3.

- **Otros genes asociados:** CD28, CD40, FCGR3A, TYK2, IRAK1, PTPN22

El gen de la proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 22 (PTPN22) codifica un importante regulador negativo de la activación de células T, fosfatasa específica linfoides (Lyp). El polimorfismo PTPN22 -1123G>C parece afectar el control transcripcional de este gen. Se evaluó la asociación del polimorfismo PTPN22 -1123G>C con anticuerpos anti-proteína citrulinada cíclica (anti-CCP) y el riesgo de AR. Se realizó un estudio analítico transversal, en el que participaron 300 pacientes con AR clasificados según los criterios ACR-EULAR y 300 sujetos control (CS). El polimorfismo -1123 G>C fue genotipado por PCR-RFLP. Los niveles de anticuerpos anti-CCP se cuantificaron. Se comunicó una mayor prevalencia del genotipo homocigoto PTPN22 -1123CC en SC que en pacientes con AR, lo que sugiere un posible efecto protector contra la AR. En cuanto a los niveles de anti-CCP, los portadores del genotipo CC mostraron los niveles medianos más bajos en AR (Muñoz Valle y col., 2017).

Gen	Localización	SNP	OR	Valor de p
<i>HLA-DRB1</i>	6p21.3	rs6910071	2.88	1.0 x 10 ⁻²⁹⁹
<i>PTPN22</i>	1p13.3-13.1	R620W	1.91	9.1 x 10 ⁻⁷⁴
<i>PADI4</i>	1p36	rs2240340	1.14	7.5 x 10 ⁻⁵
		rs10818488	1.28	1.40 x 10 ⁻⁸
<i>TRAF1-C5</i>	9q33.34	rs3761847	1.13	0.001
		rs3087243	0.44	1 x 10 ⁻⁸
<i>CTLA4</i>	2q33	rs231775	1.16	0.002
<i>STAT4</i>	2q32.2	rs7574865	1.32	2.81 x 10 ⁻⁷
		rs13426947	1.15	7.2 x 10 ⁻¹⁰
		rs2004640	1.14	0.003
<i>IRF5</i>	7q32	rs10488631	1.19	1.2 x 10 ⁻⁶
		rs2004640	1.14	0.003
<i>FCRL3</i>	1q21-23	rs7528684	1.10	0.002
<i>TNFAIP3</i>	6q32	rs6920220	1.22	1 x 10 ⁻⁹
		rs10499194	1.25	6.7 x 10 ⁻⁴
<i>TNF-α</i>	6p21	-308G/A	1.62	3.6 x 10 ⁻⁵
<i>miR-499</i>	20q11.22	rs3746444	1.62	0.001
<i>CD28</i>	2q33	rs1980422	1.11	1.3 x 10 ⁻⁹
<i>CD40</i>	20q12-q13.2	rs4810485	0.87	8.2 x 10 ⁻⁹
<i>FCGR3A</i>	1q23	158V/F	1.25	0.01
<i>TYK2</i>	19p13.2	rs34536443	0.62	2.3 x 10 ⁻¹⁴
<i>IRAK1</i>	Xq28	rs13397	1.27	1.2 x 10 ⁻¹²

Fig. 8.19. Genes en la AR.

PTPN22 codifica una tirosina fosfatasa específica de linfoides (LYP) que es un regulador principal de la respuesta inmune. Este gen es un factor de susceptibilidad importante para una amplia gama de enfermedades autoinmunes, incluida la artritis reumatoide (AR), para la que representa el mayor contribuyente no HLA al riesgo de enfermedad. Un alelo PTPN22 de sentido erróneo (R620W) que afecta la interacción proteína-proteína de LYP se describió como la variante funcional de la asociación. A medida que las evidencias acumuladas sugieren que PTPN22 R620W es una variante de ganancia de función, ha surgido un interés creciente en el desarrollo de inhibidores de LYP (Carmona y Martin, 2018).

8.9. Genética de la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) (figs. 8.20-8.21)

En adultos con EMTC, se han asociado con moléculas del CMH tipo II: HLA DR4, -DR1 y -DR24. Se ha publicado una nueva asociación con HLA-B8. HLA-B18 y DRB1*03:01 se han asociado con fibrosis pulmonar en EMTC (Bethencourt Baute y col., 2020).

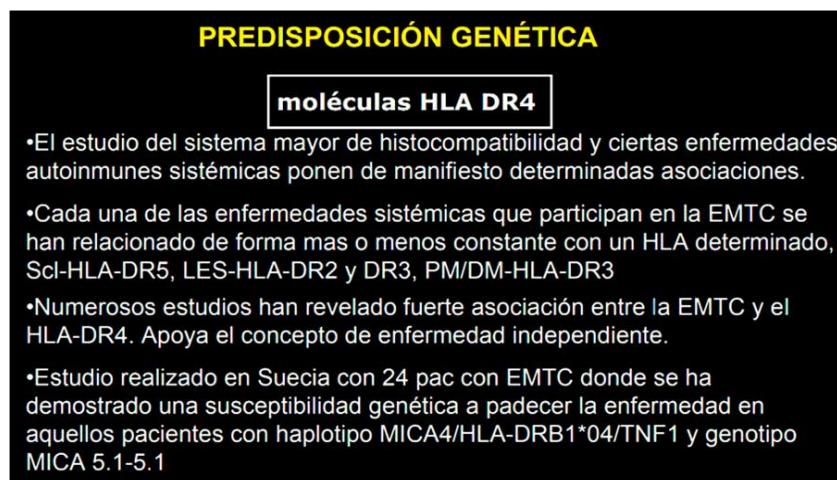


Fig. 8.20. EMTC: predisposición genética (fesemi.org).

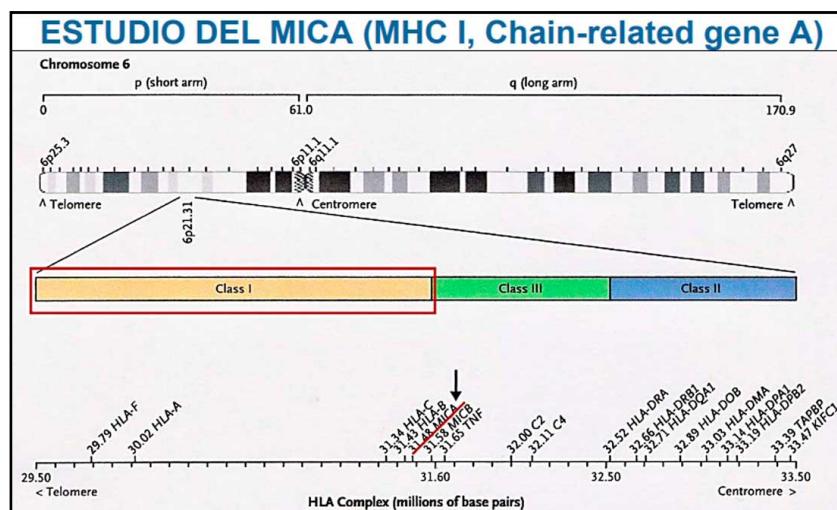


Fig. 8.21. EMTC: estudio de MICA (fesemi.org).

Se compararon los perfiles HLA, determinados por tipificación basada en secuencias de HLA-B* y DRB1*, entre cuatro grupos de control de ascendencia noruega, SLE (n = 96), SSc (n = 95), PM/DM (n = 84), individuos sanos (n = 282), la cohorte completa de MCTD (n = 155) y subconjuntos de MCTD definidos por parámetros clínicos clave. HLA-B*08 y DRB1*04:01 se identificaron como alelos de riesgo para MCTD, mientras que DRB1*04:04, DRB1*13:01 y DRB1*13:02 fueron protectores. Los alelos de riesgo

para SLE y PM/DM fueron B*08 y DRB1*03:01. El riesgo de SSc se asoció con DRB1*08:01. Los análisis de los subconjuntos de MCTD identificaron B*18 y DRB1*03:01 como factores de riesgo independientes de fibrosis pulmonar (Tennebø Flåm y col., 2015).

8.10. Genética de las vasculitis sistémicas (VS) (figs. 8.22-8.23)

Asociaciones genéticas en vasculitis/ANCA (riesgo)				
Genes (SNP)	ANCA-PR3	ANCA-MPO	GPA	MPA
HLA-DPB1*04 (todos)			Aumentado	
SEMA6A (rs26595)			Aumentado	
TLR9 (rs352162)	Aumentado	Disminuido	Aumentado	Disminuido
TLR9 (rs352140)	Aumentado	Disminuido	Aumentado	Disminuido
TLR9 (rs352139)	Aumentado	Disminuido	Aumentado	Disminuido

Fig. 8.22. Asociaciones genéticas en vasculitis ANCA (SlidePlayer).

Vasculitis sistémicas monogénicas	
Gen/mecanismo probable	Fenotipo.
1. Pirina (<i>MEFV</i>) Fiebre mediterránea familiar. • Activación de neutrófilos? • Infiltración de la pared arterial	PAN
2. Adenosina desaminasa 2 (ADA2). • Inestabilidad endothelial? • Monocitos – Macrófagos M1	PAN
3. Sting (<i>TMEM173</i>). 4. Rag1/Rag2 5. Tap1/Tap2	Vasos pequeños (leucocitoclástica) GPA GPA

Fig. 8.23. Vasculitis sistémicas monogénicas (SlidePlayer).

La vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) (AAV) se caracteriza por la inflamación de vasos pequeños y medianos y la presencia de proteinasa 3-ANCA o mieloperoxidasa-ANCA en la circulación. La AAV comprende 3 subtipos clínicos: granulomatosis con poliangeítis (GPA), poliangeítis microscópica (MPA) y GPA eosinofílica (EGPA). Aunque la patogenia de la AAV aún no está clara, se cree que están involucrados factores genéticos y ambientales y el sistema inmunitario. Se ha confirmado que los factores genéticos desempeñan un papel importante en la VAA. Los estudios de asociación del genoma completo han identificado numerosas variantes genéticas en regiones MHC y no MHC asociadas con AAV. La evidencia más fuerte de la asociación de MHC en AAV es el antígeno leucocitario humano (HLA)-DP. También se han encontrado *CTLA-4*, *FCGR2A*, *PTPN22*, *SERPIN1* y *TLR9*. Además, los diferentes subtipos clínicos de AAV tienen antecedentes genéticos distintos. GPA se asocia con *HLA-DP1*, MPA con *HLA-DQ* y EGPA con *HLA-DRB4*. Estos hallazgos podrían ayudar a dilucidar la etiología de la AAV y desarrollar nuevos biomarcadores para el diagnóstico y la terapia dirigida. En este documento, resumimos brevemente las actualizaciones sobre la patogenia genética y los biomarcadores de AAV (Weiran Li, 2021).

La epidemiología de la vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) (AAV) es considerablemente diferente entre las poblaciones europeas y asiáticas. Mientras que la granulomatosis con poliangitis es la forma más común de VAA en las poblaciones del norte de Europa, la poliangitis microscópica (MPA) representa la mayoría de las VAA en Japón. Esta diferencia puede derivar, al menos en parte, de la diferencia en los antecedentes genéticos. Se presentan observaciones sobre HLA, un gen candidato obvio para los trastornos inmunitarios, y discuto su posible implicación. En AAV japonés, se detectó una asociación significativa con HLA-DRB1*09:01, cuya frecuencia portadora aumentó en

MPA y en mieloperoxidasa (MPO)-ANCA-positivo AAV en comparación con controles japoneses sanos. HLA-DRB1*09:01 es uno de los alelos HLA-DRB1 más comunes en los asiáticos, pero es raro en las poblaciones caucásicas (Tsuchiya, 2013).

8.11. Genética de la sarcoidosis (figs. 8.24 a 8.26)

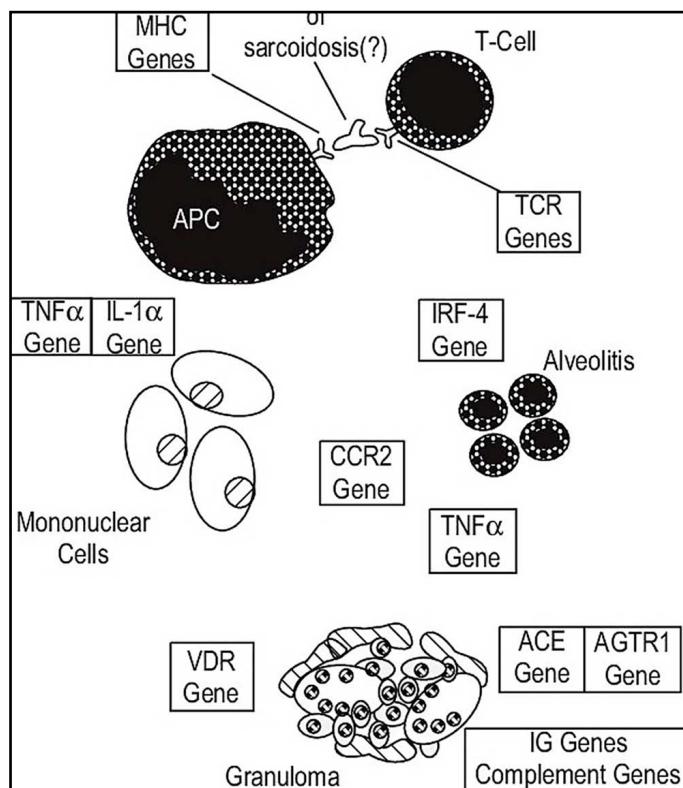


Fig. 8.24. Genes de la sarcoidosis (ResearchGate).

CFTR: regulador transmembrana de fibrosis quística; APC: célula presentadora de antígeno; TCR: receptor de células T; IRF - 4: Interferon Regulador factor 4; CCR2: receptor de quimioquinas C - C2; VDR: receptores de vitamina D; AGTR1: Tipo de angiotensina II.

Las investigaciones han utilizado técnicas de biología molecular para determinar asociaciones con el CMH de clase II, concretamente con HLA-DR, que parece tener más influencia en la susceptibilidad y pronóstico de la enfermedad que el de clase I. En los últimos años, se han implicado muchos de estos alelos de clase II en determinados aspectos de la enfermedad: HLA-DR5, HLA-DR6, HLA-DR8 y HLA-DR9 parecen conferir riesgo de enfermar entre los japoneses, aunque HLA-DR9 soporta protección entre la población escandinava; HLA-DR5 se asocia con enfermedad crónica en los pacientes alemanes y HLA-DR3 con las formas agudas; de manera similar a estos, los escandinavos asocian HLA-DR14 y HLA-DR15 con las formas crónicas y HLA-DR17 con las autolimitadas. En el estudio ACCESS se identifica una asociación significativa entre alelos HLA-DRB1 (concretamente HLA-DRB1*1101) y el desarrollo de la enfermedad, tanto en población negra como caucásica. El único alelo de clase II con diferente distribución entre estas razas con respecto a la enfermedad fue el HLA-DRB1*1501, que se asoció con controles en los negros y con casos en los blancos. Esto indicaría que, en general, los alelos similares de HLA clase II pueden asociarse con la sarcoidosis en ambas poblaciones. Otras investigaciones señalan alelos específicos del HLA-DQB1 como determinantes de susceptibilidad para sarcoidosis entre la población afroamericana (Fernández Fabrellas, 2007).

La predisposición a adquirir sarcoidosis parece genéticamente determinada, sin embargo solo un pequeño grupo de alelos de HLA han sido posibles de identificar asociados a la susceptibilidad de

la enfermedad: clase I (HLA B7, HLA B8) y clase II (HLA-DR3, DR5, DR6, DR8, DR9, DR14, DR15 y DR17) (Gatti y col., 2008).



Fig. 8.25. Genes HLA de la sarcoidosis (ResearchGate).

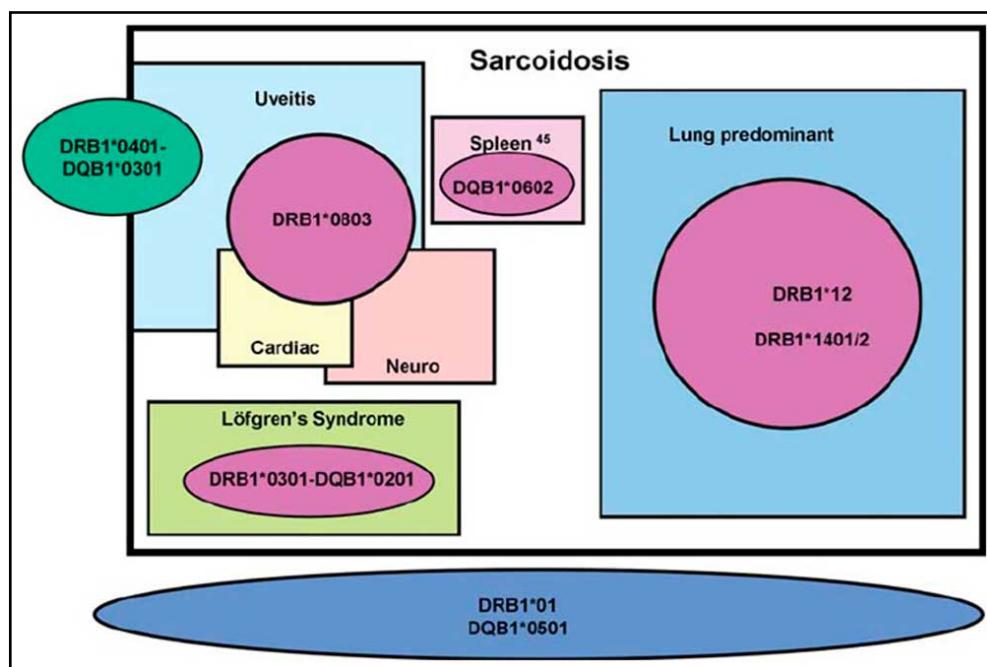


Fig. 8.26. Esquema de los subtipos genéticos de la sarcoidosis (ResearchGate).

8.12. Genética de la enfermedad de Adisson (EA) (fig. 8.27)

Factores genéticos en la adrenalitis autoinmune: se han descrito dos síndromes poliglandulares de naturaleza autoinmune (SPA tipo I y II), con cierta susceptibilidad genética, en los que entra a formar parte la enfermedad de Addison. Estos síndromes son debidos al desarrollo de autoanticuerpos y/o LT activados frente a proteínas de las células de las glándulas endocrinas. La infiltración linfocitaria y destrucción posterior de la glándula provoca una insuficiencia hormonal secundaria, cuya severidad estará en función del grado de destrucción de la misma. En ambas asociaciones (SPA I y II), existen de un 30 a un 50% de los pacientes con familiar o familiares afectados. Todo parece sugerir que se hereda cierta susceptibilidad a sufrir procesos autoinmunes por trastornos en la inmunorregulación, dependiente de varios genes y localizada cerca del locus HLA del cromosoma 6 (Candel González y col., 2001).

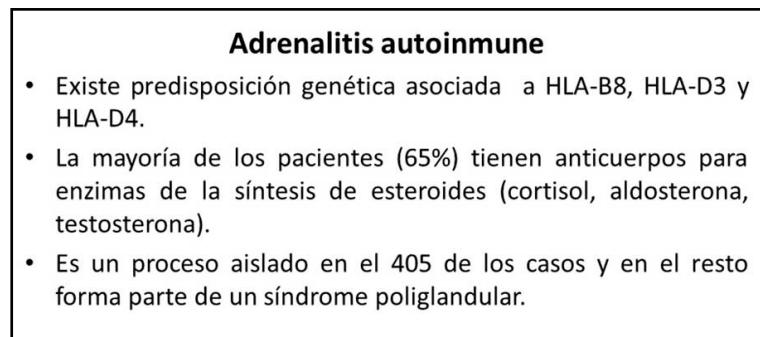


Fig. 8.27. Adenalitis autoinmune (Slideshare).

8.13. Genética de la enfermedad de Graves (EG) (fig. 8.28)

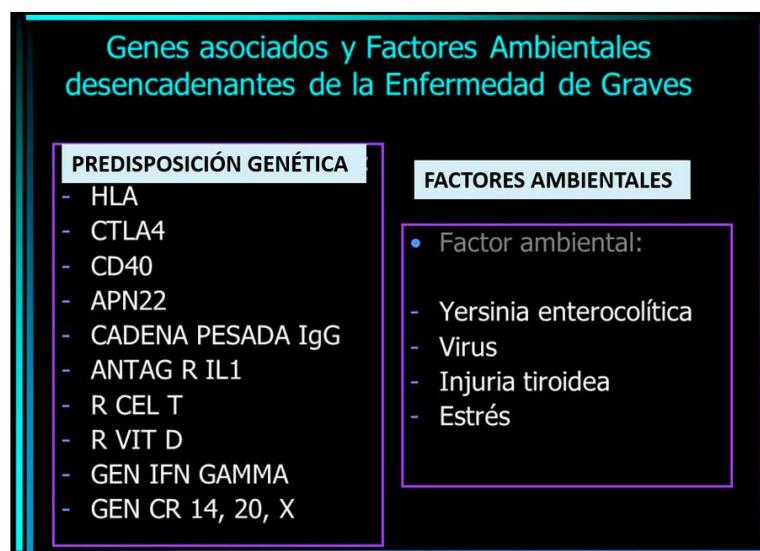


Fig. 8.28. Genes asociados a EG (SlidePlayer).

La EG es una enfermedad genética multifactorial, por interacción de un factor poligénico y otro ambiental, de tal forma que personas predispuestas genéticamente después de exponerse a factores desencadenantes (infecciones bacterianas, virales, stress, yoduros, hormonas esteroideas, Rx) se produce ruptura de la tolerancia inmunológica y se inicia la autoinmunidad. Se conoce el agrupamiento de sujetos con EG dentro de una misma familia y se han observado familias cuyos componentes se ven afectados por otras tiroideopatías autoinmunes, sobre todo tiroiditis de Hashimoto (TH). Hay una relación con el complejo HLA, que contiene genes que controlan la capacidad del individuo para producir una respuesta inmune cuando se exponen antígenos extraños. La EG es una enfermedad organoespecífica caracterizada por respuestas inmunes (autoanticuerpos) hacia tres diferentes autoantígenos tiroideos: la tiroglobulina (Tg), la peroxidasa tiroidea (TPO) y el receptor de TSH (TSHR). La estimulación inadecuada de este receptor en la tiroides puede conducir a una hiperfunción (hipertiroidismo) con o sin hiperplasia (bocio), así como a una proliferación (adenoma). En el inicio de cualquier reacción inmune, las células T deben interactuar con un complejo formado por el antígeno y una molécula HLA. Los LT CD4 o colaboradoras (helper) reconocen a los antígenos que forman complejos con moléculas de HLA clase II (DR, DP, DQ), mientras que los LT CD8 o supresoras reconocen a los antígenos combinados con las moléculas HLA tipo I (A-B-C) (Ricciardi, 2002).

1. Genes reguladores de la inmunidad: los genes del CMH de la clase II, localizados en el cromosoma 6p21, son un componente principal en la predisposición genética a las enfermedades tiroideas autoinmunitarias. CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*), situado en el cromosoma 2q33,

codifica el receptor CTLA-4, homólogo a CD28, sobre el que actúan moléculas B7 y que se expresa en LT CD4⁺ y CD8⁺ recién activados. Tiene por función inhibir la activación de LT y contrarrestrar las señales liberadas por CD28. Las moléculas del CMH de clase II y CTLA-4 confieren una susceptibilidad del 50% de presentar enfermedad tiroidea autoinmune.

2. Genes específicos de tiroides: estudios de ligamiento y asociación han demostrado una relación significativa entre varios polimorfismos del gen Tg³⁰ y la enfermedad tiroidea autoinmune, en especial con el polimorfismo Tgms2 (repeticiones CA), localizado en el intrón 27, y un SNP del exón 33. La asociación con polimorfismos en TSHR y TPO está en controversia. **3. Síndromes poliglandulares autoinmunitarios (APS):** las enfermedades tiroideas autoinmunes forman parte de los APS. En el 2-13% de los casos de APS tipo I existen anticuerpos antitiroideos y, en general, este cuadro está causado por mutaciones en el gen AIRE (*autoinmune regulator*), localizado en el cromosoma 21q22.3, formado por 14 exones, que codifica una proteína de 545 aminoácidos, cuya función es actuar como un factor de transcripción en el timo. El APS tipo II se hereda de forma poligénica y la enfermedad tiroidea autoinmune se presenta en el 70% de los casos y se asocia a moléculas del CMH clase II (Lado Abeal y Domínguez Gerpe, 2008).

La incidencia familiar de la EG es conocida desde las primeras descripciones de la misma. El riesgo de afectación en hermanos de un paciente es de 8%, casi 10 veces mayor que el de la población general. En padres e hijos de pacientes la incidencia llega al 11%, con predominio femenino. Los estudios en gemelos arrojan un 35% de concordancia en monocigotos para la EG. Los anticuerpos anti-tirotglobulina y anti-peroxidasa tiroidea muestran también herencia dominante, encontrándose hasta en 30-50% de familiares de primer grado, con menor penetrancia en varones que en mujeres. Los genes asociados a EG se ubican en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), cromosoma 6p21, tanto los de clase I (A, B y C), como los de clase II (DQ, DR, DP) y juegan un rol fundamental en el reconocimiento de antígenos por LT. Los haplotipos B8 (clase I) y DR3 (clase II) se asocian fuertemente con la EG en raza blanca. El HLA C*07 se asocia a EG más intensamente que los haplotipos de clase II DRB1, DQA1 y DQB1. Un cambio de aminoácido (arginina 74) en la cadena β1 del HLA DR muestra una fuerte asociación con la EG. Los autoantígenos tiroideos han sido investigados como posibles desencadenantes de la respuesta inmune. Tanto el gen del receptor de TSH como el de la tirotoglobulina (TG) son polimórficos, al contrario que el de la peroxidasa tiroidea. Así, polimorfismos del receptor de TSH se han podido asociar a EG, y algunos polimorfismos de la TG con tiroiditis y con EG. La coincidencia de variantes de TG y de HLA DR β1 arginina 74 incrementa el riesgo (Odds Ratio) de EG hasta 15 veces. Varios genes que intervienen en la presentación de antígenos y en la activación de las células efectoras de la respuesta inmune están igualmente implicados en la susceptibilidad a EG. Es el caso de CD40, co-estimulador de células presentadoras de antígenos, FCRL3, que disminuye la respuesta supresora de los LT reguladores, CTLA-4 y PTPN22, inhibidores de la activación de células T, o IL2RA y FOXP3, marcadores de los LT reguladores implicados en la tolerancia inmunológica (Rial Rodríguez, 2014).

- **Polimorfismos del gen IL1B:** el gen IL1B se localiza en el brazo largo del cromosoma 2. El polimorfismo de un solo nucleótido -511 C>T en la región promotora del gen IL1B se relaciona con un aumento relativo de la susceptibilidad a padecer EG.

- **Polimorfismos del gen IL4:** el gen IL4 se localiza en el brazo largo del cromosoma 5. El polimorfismo más estudiado (rs2243250) es una sustitución de T por C en la posición 590 de la región promotora de IL4. Puede conferir una modesta protección contra el desarrollo de la EG. En el metaanálisis se detectó asociación de los polimorfismos de IL4 (rs2243250, rs2070874, rs2243289) con la EG.

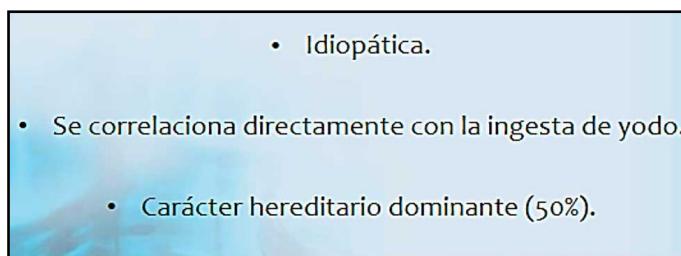
- **Polimorfismos del gen IL6:** se observó que el alelo G (genotipos CG y GG) del polimorfismo de IL6 (-572 C>G) es más frecuente en pacientes con EG que en controles.

- **Polimorfismos del gen CD40:** el gen CD40 se localiza en el brazo largo del cromosoma 20. Se halló relación estadísticamente significativa entre el polimorfismo -1 C>T de CD40 y el riesgo de EG.

- **Polimorfismos del gen ATG5:** el gen ATG5 se localiza en el brazo largo del cromosoma 6. Los pacientes portadores del polimorfismo de ATG5 rs2245214 tienen una mayor probabilidad de desarrollar carcinoma folicular de tiroides.

- **Polimorfismos del gen ATG16L1:** el gen ATG16L1 se localiza en el brazo largo del cromosoma 2. La variante ATG16L1 +898 A>G (rs2241880), caracterizada por la sustitución del aminoácido treonina por alanina en la posición 300, tiene una elevada frecuencia en la población humana, alcanzando el 55% de alelos en los ancestros de la población europea. El polimorfismo ATG16L1 rs2241880 se ha asociado con un descenso del riesgo de presentar carcinoma tiroideo del epitelio folicular (Iglesias López, 2015).

8.14. Genética de la tiroiditis de Hashimoto (TH) (fig. 8.29)



• Idiopática.		
• Se correlaciona directamente con la ingesta de yodo.		
• Carácter hereditario dominante (50%).		
Enfermedad	Haplótipo	Haplótipo
Tiroiditis autoinmune atrófica	HLA-B8	HLA- DR3
Tiroiditis autoinmune bocígena	HLA-DR5	HLA-DR3

Fig. 8.29. Genes asociados a TH (SlidePlayer).

Están afectados los genes HLA de clase II. Los polimorfismos en citoquinas producen alteraciones en los niveles de su expresión y deben considerarse como genes candidatos esenciales en la susceptibilidad y en la severidad de las enfermedades autoinmunes. Las citoquinas están implicadas en la patogénesis de la TH y ciertos polimorfismos podrían ser marcadores de susceptibilidad individual.

- **Polimorfismo del gen IL4** (genotipo -590): se lo detectó en pacientes japoneses con formas clínicamente severas o leves de TH, de modo que dicho genotipo parece ser un fuerte factor predictivo para el desarrollo de hipotiroidismo en estos enfermos. El posible mecanismo de este fenómeno subyace en un déficit de producción de IL-4 por LT helper tipo 2.

- **Polimorfismos del gen IL6:** el gen IL6 se localiza en el brazo corto del cromosoma 7. Se comunicó en pacientes japoneses que el alelo G (genotipos CG y GG) del polimorfismo del **gen IL6** (-572 C>G) (rs1800796) se correlaciona con una mayor capacidad de producción de IL-6, que es más frecuente en pacientes con TH severa respecto a controles sanos. Estos hallazgos sugieren que puede relacionarse con el pronóstico de la enfermedad y representar un potencial marcador genético predictor de susceptibilidad (Iglesias López, 2015).

Las enfermedades tiroideas autoinmunes afectan del 5% al 10% de la población en los países occidentales. La presentación clínica varía desde hipertiroidismo en la EG hasta hipotiroidismo en la TH. Si bien no se conoce la etiología exacta de la autoinmunidad tiroidea, la interacción entre la susceptibilidad genética y los factores ambientales parece ser de fundamental importancia para iniciar el proceso de autoinmunidad. Los genes de susceptibilidad a la enfermedad tiroidea autoinmune identificados incluyen genes immunomoduladores, como el CMH y genes específicos de la tiroides, incluidos el receptor de TSH, la tiroglobulina y la peroxidasa tiroidea. La mayoría de los anticuerpos anti-receptor de TSH tienen capacidad estimulante y son responsables del hipertiroidismo. Los anticuerpos anti-tiroglobulina y anti-peroxidasa tiroidea pertenecientes al tipo de anticuerpos catalíticos destruyen los tirocitos dando como resultado hipotiroidismo. La aparición de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea precede a la inducción de tiroiditis y la manifestación de hipotiroidismo. El análisis molecular del polimorfismo del gen de la tiroglobulina es importante en el mecanismo de la tiroiditis autoinmune. La presentación de autoantígenos por moléculas del CMH es un punto clave del mecanismo autoinmune. Se ha demostrado que una variante HLA-DR que contiene arginina en la posición 74 de la cadena DR β 1 confiere una fuerte susceptibilidad genética a enfermedades tiroideas autoinmunes: EG y TH, mientras que la glutamina en la posición DR β 1-74 es protectora. El péptido de tiroglobulina humana 2098 representa un aglutinante

fuerte y específico de DR β 1-Arg74, mientras que un péptido de control que no se une, la tiroglobulina 2766 no logra inducir esta respuesta. Además, la tiroglobulina 2098 estimuló a LT de individuos que dieron positivo para anticuerpos contra la tiroglobulina, lo que demuestra que la tiroglobulina 2098 es un péptido inmunogénico. Estos hallazgos sugieren que la tiroglobulina 2098, un aglutinante fuerte y específico del HLA-DR β 1-Arg74 asociado a la enfermedad, es un epítopo importante de LT y participa en el mecanismo patológico de la enfermedad tiroidea autoinmune (Csaba Balazs, 2012).

8.15. Genética de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) (fig. 8.30)

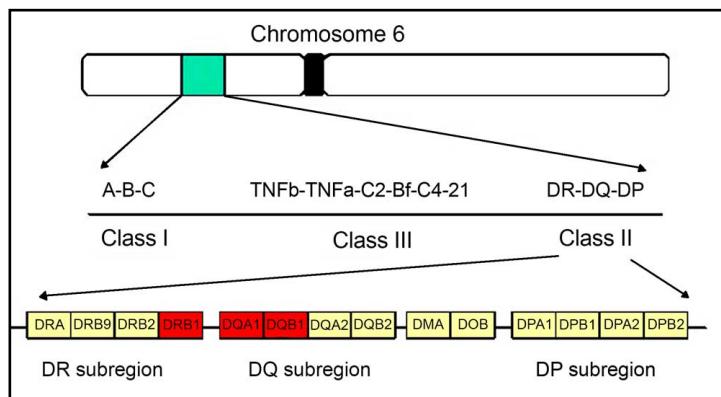


Fig. 8.30 Genes asociados a DM1 (IntechOpen).

El determinante genético de la DM1 es la región del CMH en el que se presentan los genes que codifican HLA en el cromosoma 6p21,3. Los factores genéticos por sí solos no son causa suficiente para la aparición de DM1, ya que la tasa de concordancia observada entre gemelos monocigóticos para esta enfermedad es de un 40%. Sin embargo, existe evidencia fuerte que apoya la participación de factores genéticos en la DM1: la tasa de concordancia entre gemelos monocigóticos es muy superior a la que presentan los gemelos dírigóticos. La DM1 se ha asociado con variantes alélicas de **HLA-DR (HLA-DR3 y HLA-DR4)**.

La mayoría de los diabéticos de tipo 1 tienen el haplotipo HLA-DR3, HLA-DR4, o ambos. La asociación más estrecha con la DM1 se da con los haplotipos DQA1*0301, DQB1*0302, DQA1*501 y DQB1*0201. La susceptibilidad a la DM1 está asociada a estos alelos DQ ligados que a menudo se encuentran en desequilibrio de ligamiento con DR. Se ha demostrado que las cadenas DQ beta de los afectados tienen valina, alanina o serina en la posición 57, cerca de la hendidura de unión al péptido, en contraposición al ácido aspártico normalmente presente. El modo de herencia de la DM tipo 1 es desconocido.

El haplotipo MHC diabetogénico es necesario para la susceptibilidad a la DM1, pero debe ser influenciado positiva o negativamente por genes no ligados a CMH, como el gen ubicado cerca de la secuencia del ADN repetido minisatélite, en la región promotora del gen de la insulina (cromosoma 11p15); un gen en el cromosoma 11q y otro en el cromosoma 6q. También existen genes que parecen conferir protección contra el desarrollo de la enfermedad. A pesar del elevado riesgo relativo de DM1 en los sujetos con determinados alelos HLA clase II, ésta no se desarrolla en la mayoría de las personas que heredan estos alelos, lo que sugiere que además influyen factores ambientales en el desarrollo de la enfermedad.

La diabetes mellitus tipo 1 A (T1AD) resulta de la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas productoras de insulina. La mayor contribución a la susceptibilidad genética proviene de varios genes ubicados en el CMH en el cromosoma 6p21.3 (locus IDDM1), que representan al menos el 40% de la agregación familiar de esta enfermedad. El genotipo HLA de mayor riesgo para T1AD es DR3-DQA1*0501, -DQB1*0201/DR4, -DQA1*0301, -DQB1*0302, mientras que el haplotipo -DR15-DQA1*0102, DQB1*0602 se asocia con protección dominante. Otros 3 locus de T1D asociados con la predisposición son el número variable para repeticiones en tandem (VNTR) cerca del gen de la insulina (IDDM2), que representa el 10 % de la susceptibilidad genética, el antígeno asociado a LT citotóxicos (CTLA-4) (IDDM 12) y la proteína tirosina fosfatada no receptora de tipo 22 (PTPN22) (Rossi y col., 2008).

Aunque la DM1 es una enfermedad poligénica, los genes de la región HLA, en especial los genes HLA clase de clase II (DQA1, DQB1 y DRB1), son los principales factores de susceptibilidad genética.

La región HLA se ubica en el brazo corto del cromosoma 6, en una región que abarca cerca de 4.000 Kbp y que contiene más de 200 genes, de los que el 40% estarían relacionados con la función inmune. La región HLA presenta una fuerte tendencia a mantener haplotipos compuestos de marcadores genéticos que muestran un alto desequilibrio de ligamiento. Los haplotipos que confieren mayor riesgo de desarrollar DM1A (autoinmune) son DQA1*0501- DQB1*0201 (DQ2), que es heredado en muchas ocasiones conjuntamente con el alelo DRB1*0301 (DR3) y el haplotipo DQA1*0301-DQB1*0302 (DQ8), que es usualmente heredado junto con el alelo DRB1*0401 (DR4). Los portadores de estos haplotipos son denominados heterocigotos DQ2/DQ8 o DR3/DR4 (Salas y col., 2013).

- Barridos de genoma completo en la DM1

La DM1 es una de las primeras enfermedades multifactoriales que fue evaluada con marcadores genéticos que presentan una cobertura del genoma completo, tanto en estudios de ligamiento basados en familias, como en sujetos sin relación familiar. Los estudios de ligamiento confirmaron de forma nítida la región HLA (6p21) como muy relacionada con la DM1, así como la participación del locus del gen de la insulina (IDDM2; cromosoma 11p15). La variación genética de INS estaría relacionada con la DM1 a través de un polimorfismo de tipo minisatélite consistente en un número variable de repeticiones en tandem que flanquean al gen de la insulina. Los estudios de asociación de genoma completo basados en cientos de miles de marcadores de sustituciones simples (SNPs) han identificado hasta 50 locus genéticos asociados con la DM1. Aparte de la región HLA, los genes no-HLA más fuertemente asociados a DM1 son: PTPN22, IL2RA, CTLA4, PTPN22, IL2RA, PTPN2, SH2B3 y ERBB3.

- **Gen CTLA-4** (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4): es un buen candidato para DM1 dado que es un regulador negativo de la activación de LT. Este gen se encuentra en el cromosoma 2q33 y su asociación se considera con uno de los locus de susceptibilidad confirmados. Se sabe que esta región de 300 kb contiene por lo menos tres genes: CD28, CTLA-4, y el gen de la molécula co-estimuladora inducible (ICOS), todos ellos juegan un rol importante en la regulación inmune. Dentro de una amplia gama de SNPs, uno de los mejor documentados es la variante +49A/G, que crea una sustitución Thr17Ala que genera cambios en el péptido señal de la molécula. Se ha demostrado que la presencia de esta variante genética en CTLA-4 produce una glicosilación incompleta (Ala17), dando lugar a un transporte anómalo a nivel del retículo endoplásmico, lo que genera una expresión menor a nivel de superficie, lo que podría explicar en parte, la baja función inhibitoria de CTLA-4 en individuos portadores de este polimorfismo.

- **Gen INS (Locus IDDM2):** el gen de insulina (INS) fue el segundo de los genes candidatos propuestos para DM1, en parte por la presencia de auto-anticuerpos específicos contra insulina en muestras de suero de pacientes con DM1. La región que rodea al gen INS en el cromosoma 11p15 ha sido vinculada con DM1. Los alelos en esta región se dividen en 3 clases y se distinguen por el número de repeticiones de pares de bases de ADN. Los alelos de clase I tienen un promedio de 570 pares de bases, los alelos de clase II 1.200 pares de bases y de la clase III tienen alelos de 2.200 pares de bases. Se encontró una fuerte asociación, entre varios grupos independientes, que muestran que los alelos clase I de INS se asocian con un mayor riesgo de padecer DM1, mientras que los alelos de clase III están relacionados con su protección.

- **PTPN22 (tirosina fosfatasa linfoide):** se ubica en el cromosoma 1p13 y codifica para la proteína tirosina fosfatasa linfoide que inhibe la transducción de señales del receptor de células T (TCR) por desfosforilación de 3 quinasas. Es una proteína intracelular que interactúa con Csk quinasa y este complejo proteico inhibe la señalización del TCR, lo que reduce la activación de LT.

- **IFIH1** (helicasa inducida por interferón): está localizado en el cromosoma 2q24.347. Un estudio de asociación a gran escala de SNPs candidatos identificó el gen IFIH1 como un nuevo locus para DM1. Se cree que desempeña un rol en la protección del huésped ante infecciones virales al ser capaz de responder ante ácidos nucleicos virales y de activar tanto una respuesta antiviral, como una respuesta apoptótica. Se cree que IFIH1 contribuye con la respuesta inmune innata mediante la liberación de interferón-γ y la inducción de la apoptosis de las células infectadas por virus.

- **IL2RA** (receptor α de IL-2): se localiza en el cromosoma 10p15.1 como un marcador potencial asociado con DM1. Está compuesto de ocho exones y codifica para la cadena α del complejo del receptor de IL-2 (conocido también como CD25). IL2RA es fundamental como un modulador de la inmunidad. Mediante la utilización de SNP tag, se obtuvo fuerte evidencia de que la región que contiene el gen IL2RA

podría ser uno de los locus de susceptibilidad para DM1. Es responsable de la unión de IL-2, un regulador clave en la proliferación de los LT regulatorios (Salas y col., 2013).

La **región HLA de clase II** contribuye en un 40-50% al riesgo genético a desarrollar DM1. Tanto la susceptibilidad como la protección a desarrollar DM1 están asociadas con las secuencias polimórficas de los genes HLA de clase II, concretamente los genes DR y DQ. En poblaciones caucásicas, los haplotipos que confieren el mayor riesgo a desarrollar DM1 son el DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 (también conocido como DR3-DQ2) y el DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02 (también conocido como DR4-DQ8) en los haplotipos portadores de los alelos DRB1*04:05, *04:01 y *04:02. Hasta el 90% de las personas con DM1 son portadores de uno de los dos haplotipos de alto riesgo y alrededor del 30% de los pacientes portan los dos haplotipos de riesgo en heterocigosis, comparado con el 2% de la población general. Se han descrito haplotipos que disminuyen el riesgo a desarrollar diabetes, como es el caso del haplotipo DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02 (también conocido como DR2) y en menor medida del DRB1*14:01-DQA1*01:01-DQB1*05:03 y DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*03:03. El **gen INS (no HLA)** fue identificado como el segundo locus asociado con la DM1 ya que después de la región HLA es el que presenta mayor asociación. La susceptibilidad a desarrollar la patología se asocia a una región polimórfica localizada en el extremo 5' del gen, que se origina por la repetición en tandem de un oligonucleótido de 14-15 pb (VNTR del inglés *Variable Number of Tandem Repeats*). El locus VNTR regula la expresión de dos genes que podrían ser relevantes en la patogénesis de la enfermedad, el propio gen de la insulina y el gen del factor de crecimiento insulínico tipo 2, IGF2. Los **genes CTL4, PTPN22, IL2RA y IFIH1**: se desconocen en gran medida los mecanismos de acción en el desarrollo y la progresión de la enfermedad, lo que limita la aplicación clínica (Castaño y col., 2021).

8.16. Genética de la miastenia gravis (MG) (fig. 8.31)

En la **fig. 8.31** se presentan los genes de riesgo y de protección de la MG.

Se identificaron genes en inicio temprano: HLA-DR3 y HLA-B8 y en los de inicio tardío: LHLA-DR2, HLA-B7 y HLA-DRB1 15:01. Un 3-5% de los pacientes tiene un miembro de su familia con MG. El complejo genético HLA juega un rol fundamental como factor de riesgo en las formas esporádicas de MG. Las variantes de riesgo corresponden al haplotipo AH8.1. Se han reportado nuevas asociaciones: alelo DQB1*03:01 como factor de riesgo en mujeres con inicio precoz e hiperplasia tímica y posible efecto protector contra MG de A*24:02. Los alelos DRB1*07:01 y DQB1*02:02 como posibles modificadores para el debut muy tardío. Los alelos HLA-DRB1*03:01 y DQB1*02:01 fueron más frecuentes en la forma familiar. No se pudo hallar asociación estadísticamente significativa entre los alelos HLA-DQB1*05:03 y DRB1*14:54, no se los descarta como factores de riesgo en la MG familiar (Castro Suárez y col., 2017).

Factores riesgo y protección: mujeres MG debut temprano con hiperplasia tímica vs sin hiperplasia tímica						
Locus	Alelo	OR	IC95%	p-valor	sig.	sig. post MTc
Factores de riesgo (OR>1)						
A*	02:01	3,58	1,29-10,46	0,005	*	*
DQB1*	03:01	2,79	1,06-7,54	0,019	*	no
Factores de protección (OR<1)						
C*04:01	04:01	0,23	0,02-1,11	0,045	no	no

Factores riesgo y protección: mujeres MG debut tardío hiperplasia tímica vs sin hiperplasia tímica						
Locus	Alelo	OR	IC95%	p-valor	sig.	sig. post MTc
Factores de riesgo (OR>1)						
B*	08:01	4,85	2,19-10,44	0,033	*	no
C*	07:01	2,86	1,43-5,58	0,0008	*	*
DRB1*	03:01	3,1	1,52-6,17	0,0004	*	*
DQB1*	02:01	3,1	1,52-6,17	0,0004	*	*
DQB1*	03:01	2,48	1,16-5,06	0,0071	*	*
Factores de protección (OR<1)						
B*	44:03:00	0,16	0-0,98	0,038	*	no
C*	04:01	0,2	0,02-0,82	0,018	*	no
C*	07:02	0,14	0-0,85	0,023	*	no
DRB1*	07:01	0,33	0,08-0,95	0,031	*	no
DQB1*	05:01	0,3	0,06-0,98	0,037	*	no

Fig. 8.31 Genes de riesgo y de protección en MG (Salvadó Figueras).

8.16. Genética de la anemia perniciosa (AP)

La anemia perniciosa (AP) tiene agrupación familiar, hasta un 19% de los pacientes tienen algún familiar afectado. Se ha descrito su asociación con dos haplotipos del CMH tipo II: HLA-DRB1*03 y HLA-DRB*045 (Rodríguez de Santiago y col., 2015).

8.17. Genética de la anemia hemolítica (AH) (figs. 8.32 a 8.36)

En las anemias hemolíticas, se produce una reducción de la vida media de los hematíes por destrucción eritrocitaria anormalmente elevada (hemólisis). La médula ósea intenta compensarla aumentando la producción eritroide, respuesta mediada por la eritropoyetina. Como consecuencia, aumenta el porcentaje de reticulocitos en sangre periférica ($>2\%$) y se elevan los índices reticulocitarios. Además, se produce disminución de la haptoglobina (alfa-globulina que se fija a las proteínas de la hemoglobina) al ser rápidamente depurada por el sistema mononuclear fagocítico (SMF) sobrepasándose la capacidad hepática en la síntesis.

Las alteraciones en la síntesis de hemoglobina que dan lugar a anemias hemolíticas congénitas pueden ser de dos tipos: *las talasemias*, por déficit de producción de una de las cadenas de globina y *las alteraciones estructurales*, por síntesis de cadenas de globina anómala por sustitución de uno o más aminoácidos. En la actualidad, aproximadamente un 5% de la población mundial es portadora de un gen de la hemoglobina potencialmente patológico. Como los portadores sanos (25% en algunas poblaciones) se encuentran protegidos frente a los efectos mortales del paludismo, estas anemias hereditarias estaban inicialmente confinadas a las regiones tropicales y subtropicales, donde presentan una alta incidencia. El aumento mundial de las migraciones ha introducido las hemoglobinopatías en muchas zonas donde originalmente no eran endémicas (González García, 2012; 2016).

Tabla IV. Cuadro resumen de los síndromes talasémicos

Trastorno	Anomalía genética	Fenotipo clínico
b-talasemia		
Talasemia mayor (anemia de Cooley)	Homocigotos β^0/β^0 y β^+/β^0	Hemólisis y anemia grave, eritropoyesis ineficaz, dependencia de transfusiones, sobrecarga férrica
Talasemia intermedia	Heterocigotos compuestos β^0/β^+ y $\beta^0/\beta^{\text{variante}}$	Hemólisis moderada, anemia intensa en ocasiones dependiente de transfusiones, sobrecarga férrica
Talasemia minor (rasgo)	Heterocigotos β^0/β o β^+/β	Microcitosis, anemia leve
a-talasemia		
Portador silente	(-a/aa)	Asintomático con hemograma normal
Rasgo de a-talasemia	(-a/-a) o (-/-aa)	Microcitosis y anemia leve
Hemoglobina H	(--/-a)	Anemia hemolítica crónica no dependiente de transfusiones Cuerpos de Heinz HbH ($\beta 4$) 40% y HbA1 un 60%
Hidropesía fetal	(--/-)	Anemia grave, insuficiencia cardiaca fetal con anasarca intrauterina, muerte en el útero o al nacimiento Solo producen HbH ($\beta 4$) o Hb Bart ($\gamma 4$)

Fig. 8.32 Síndromes talasémicos (González García, extraido de Andreoli, 2006).

Tabla III. Proteínas y genes alterados en las anemias hemolíticas por alteraciones de la membrana eritrocitaria

Proteína	Gen	Enfermedad asociada
Ankirina	ANK1	Esferocitosis hereditaria típica
Banda 3	SLC4A1	Esferocitosis hereditaria Ovalocitosis del sudeste asiático Estomatocitosis hereditaria Acantocitosis hereditaria Hydrops fetalis no inmune
α-espectrina	SPTA1	Eliptocitosis hereditaria Piropoiquilocitosis hereditaria Esferocitosis hereditaria Hydrops fetalis no inmune
β-espectrina	SPTB	Esferocitosis hereditaria Eliptocitosis hereditaria Piropoiquilocitosis hereditaria Hydrops fetalis no inmune
Proteína 4.2	EPB42	Esferocitosis hereditaria japonesa
Proteína 4.1	EPB41	Eliptocitosis hereditaria
Glucoforina C	GYPC	Eliptocitosis hereditaria

Fig. 8.33 Proteínas y genes alterados en las anemias hemolíticas (González García y col.).

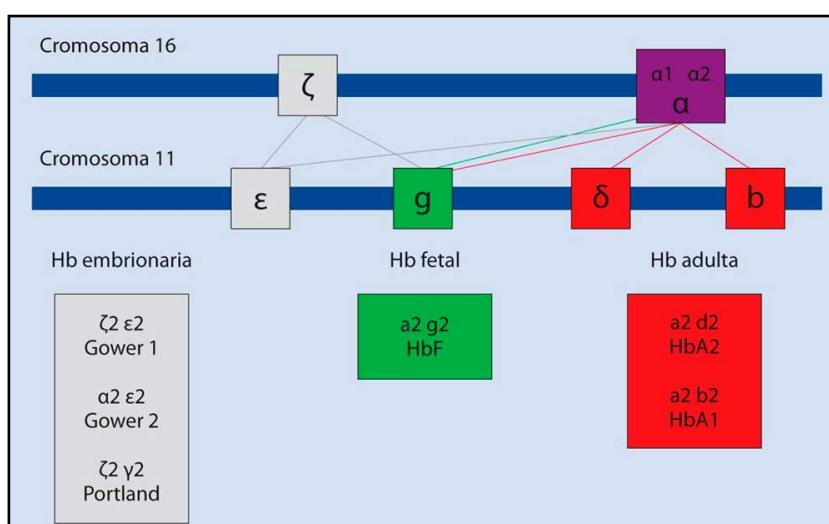


Fig. 8.34 Genes de las cadenas de globina que originan distintos tipos de hemoglobina (González García y col.).

Los defectos genéticos en la molécula de hemoglobina se dividen en aquéllos que tienen una tasa reducida de producción de una o más cadenas de globina: las talasemias donde se producen cambios estructurales que conducen al transporte anormal del oxígeno. Las talasemias y las hemoglobinopatías son las enfermedades hemolíticas hereditarias más comunes caracterizadas por complejas interacciones entre anemia, eritropoyesis ineficaz y alteraciones del metabolismo del Fe. Las mutaciones que causan β -talasemia involucran todas las etapas de producción de la cadena globínica: transcripción, traducción y en la estabilidad postraduccional del producto génico. Los modificadores genéticos de los fenotipos β -talasémicos pueden ser divididos en primarios, secundarios y terciarios. Los primarios son mutaciones que provocan efectos variables en la expresión del gen de la β -globina que pueden afectar el rendimiento útil de las cadenas β -globínicas en un rango de cero a muy ligera reducción. Los secundarios reducen el grado de desbalance en la síntesis de las cadenas globínicas e incluyen la herencia de α -talasemia. Los terciarios son responsables de las complicaciones de la enfermedad: la gravedad de la enfermedad ósea, la hemosiderosis, la ictericia y la propensión a infecciones por el polimorfismo que involucra al sistema inmune y su regulación (Soler Nodag, Forrellat Barrios, 2021).

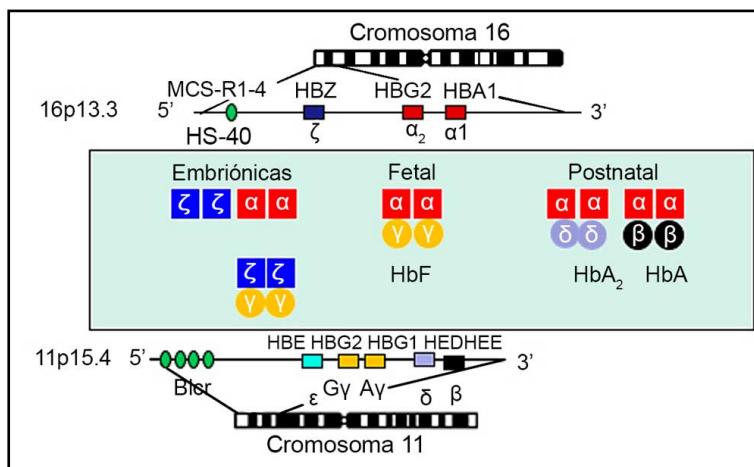


Fig. 8.35 Genes embrionarios y fetales de diferentes Hb (Soler Nodag).
Genes embrionarios y fetales se indican como cajas abiertas. Genes que permanecen activos durante la vida postnatal se señalan en gris y negro. Diferentes hemoglobinas expresadas durante el período embrionario, de izquierda a derecha Gower-1 ($\zeta_2 \epsilon_2$), Gower-2 ($\alpha_2 \epsilon_2$) y Portland ($\zeta_2 \gamma_2$), período fetal (HbF) y período postnatal (HbA₂ y HbA) (extraido de Farashi S, Harteveld CL, 2018).

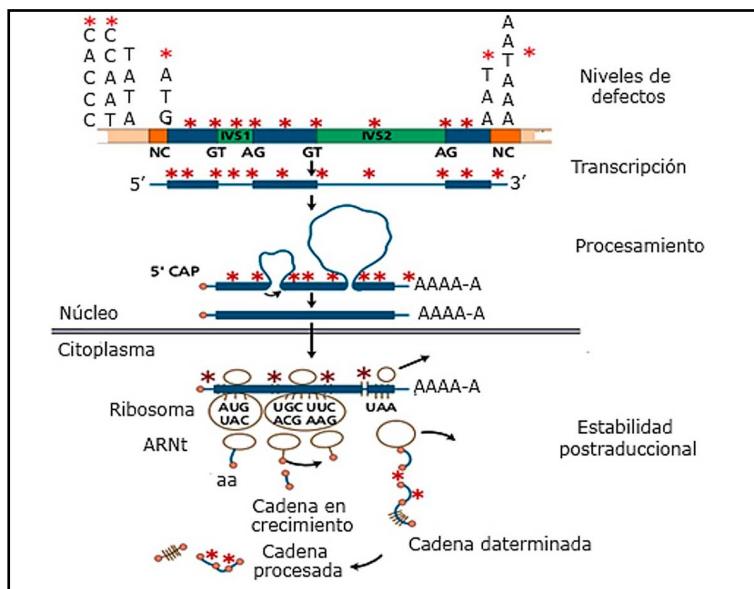


Fig. 8.36 Defectos genéticos: transcripción, procesamiento y estabilidad postraduccional. (Soler Nodag).

8.18. Genética de la esclerosis sistémica (esclerodermia) (figs. 8.37-8.38)

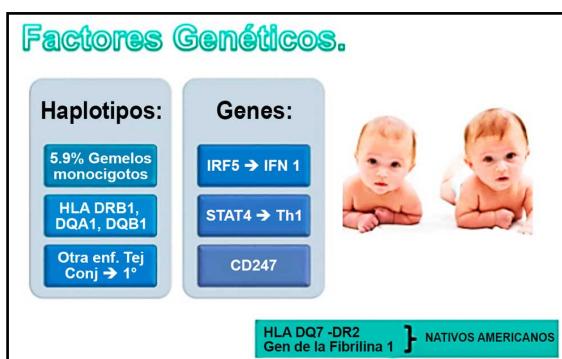


Fig. 8.37 Factores genéticos en ES (Slideshare).

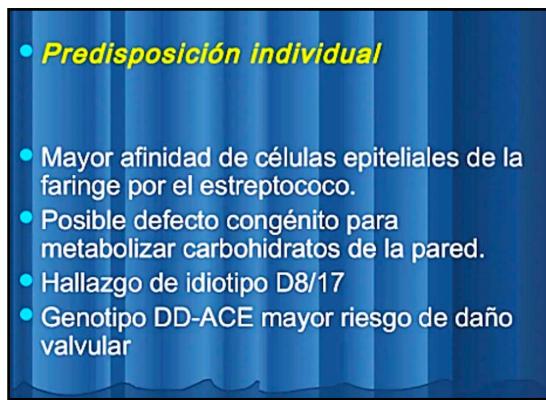


Fig. 8.38. Predisposición individual la ES (SlidePlayer).

Entre los posibles agentes causales se habla de factores genéticos que contribuyen a su desarrollo, la observación de varios miembros de una familia afectados con la enfermedad, así como la alta frecuencia de trastornos autoinmunes y anticuerpos en familiares de pacientes con ES. Se detectaron ciertos alelos de antígenos leucocitarios humanos (HLA) del CMH en grupos étnicos diferentes y en pacientes con diferentes subtipos clínicos de la enfermedad: HLA-DRB1, DQA1, DQB1 (Susei y col., 2014).

a. Se detectaron alelos **HLA-DRB1** que confieren susceptibilidad genética a la ES.

b. Genes candidatos **no HLA**.

- STAT4

Los LT forman la mayor parte del infiltrado celular que se puede observar en la piel y tejido pulmonar de los pacientes con SS.

La activación y regulación de la actividad de los LT está regulada por diferentes mecanismos entre los que destaca la activación de la transcripción génica tras la estimulación por ciertas citoquinas. Los «traductores de señales y activadores de la transcripción» (STAT) son una familia de factores de transcripción que ejercen un papel fundamental dirigiendo la diferenciación de LT y determinando su patrón de producción de citoquinas. Está implicado en la regulación de la actividad de las células Th1 y Th17, dos de los subtipos de LT implicados en la patogénesis de la SS.

- IRF5

Los estudios de expresión génica han mostrado un aumento de los niveles de expresión de genes inducibles por interferones tipo I que está regulada por una familia de factores de transcripción conocida como factores reguladores de interferón o IRF. Se han descrito un elevado número de miembros de la familia de los IRF que juegan un papel esencial en la regulación de la respuesta inmune. Entre ellos, ha adquirido gran interés el IRF5.

- PTPN22

El PTPN22 se ha considerado un candidato interesante en la susceptibilidad a la SS. Sin embargo se han observado resultados controvertidos y los estudios llevados a cabo hasta ahora no han logrado determinar claramente la relevancia del gen PTPN22 en la predisposición genética a la SS.

- BLK

Los LB también parecen jugar un importante papel en el desarrollo de la SS mediante la producción de auto-anticuerpos. La quinasa de LB, BLK, pertenece a la familia de las Src quinasas y es la única que se expresa exclusivamente en LB y timocitos y LT maduros. BLK activa la vía del factor nuclear kB, NFkB, jugando un papel central tanto en la señalización desde el receptor de los LB, BCR, como en el desarrollo de estas células. El gen que codifica BLK es el C8orf13-BLK.

- BANK1

Es el gen codificador de una molécula señalizadora específica de células B (B cell-specific scaffold protein with ankyrin repeats). Es una proteína adaptadora que constituye un sustrato para la tirosín-kinasa Lyn, promoviendo así la fosforilación de los receptores del fosfoinositol-trifosfato (IP3R). Un estudio señala la asociación del alelo rs10516487*G y del alelo rs17266594*T con susceptibilidad a SS (Bossini-Castillo L y col., 2010).

8.19. Genética del síndrome de Guillain Barré (SGB)

- Mimetismo molecular en el SGB

El daño y en una disfunción de los órganos blanco. Se considera al SGB el prototipo de enfermedad resultante de mimetismo molecular: mecanismo a través del cual agentes infecciosos u otras sustancias exógenas pueden iniciar una respuesta inmune contra autoantígenos. Un huésped susceptible adquiere una infección con un agente que tiene antígenos que son inmunológicamente similares a los suyos, pero que difieren lo suficiente como para inducir una respuesta inmune cuando son presentados a los LT. Como resultado, se rompe la tolerancia a los autoantígenos y la respuesta inmune específica que se genera contra el patógeno reacciona de manera cruzada contra estructuras del huésped y provocan daño tisular (Ortega-Martínez y col., 2005).

8.20. Genética de la fiebre reumática (FR)

- **Predisposición genética:** un estudio de asociación de genoma completo (GWAS) detectó relación con polimorfismos de genes involucrados con respuesta inmune innata y adaptativa. Hasta 30 alelos de genes del CMH clase II se han relacionado con enfermedad cardíaca reumática, principalmente el HLA-DR7. El HLA-DR7 asociado a alelos DQ-B o DQ-A se ha relacionado con lesiones valvulares e insuficiencia mitral. Se cree que esta susceptibilidad es heredable, basada en el mayor riesgo de concordancia en gemelos monocigóticos, con un patrón de herencia no mendeliano, poligénico, con penetrancia variable e incompleta (Mosquera Angarita y col., 2020).

Se han comunicado asociaciones de determinados HLA, pero con grandes variaciones; así, se ha constatado una mayor frecuencia de enfermedad reumática en pacientes HLA-DR4 de raza blanca y HLA-DR2 de raza negra; aunque en otros países los antígenos predominantes han sido el DR1, DRw6, DR7, Dw53, B17, B21 y Cw4 (Ros-Viladoms, 2010).

8.21. Genética de la enfermedad de Crohn (EC) (figs. 8.39-8.40)

La primera región de asociación genética se localiza en el cromosoma 16 donde se encuentra el gen NOD2 (*dominio de oligomerización de nucleótidos 2*), con 3 polimorfismos posibles. El ser heterocigoto transmitió un riesgo modesto de EC (2 a 4 veces el riesgo), pero 2 o más alelos transmitió un riesgo de 20 a 40 veces. NOD2 es un receptor de reconocimiento de patrones, aumentado en células del sistema inmune innato, así como en células epiteliales intestinales. Se une a dipéptidos muramil que son componentes de la pared celular bacteriana. Las variantes de NOD2 que se asocian a una susceptibilidad incrementada al desarrollo de EC muestran una función de reconocimiento deficiente de estos productos bacterianos, apuntando a la importancia de la microbiota en su patogenia. En el estudio de todo el genoma (GWAS) se identificaron múltiples genes de menor peso que NOD2 (Silva y col., 2019) (fig. 8.39).

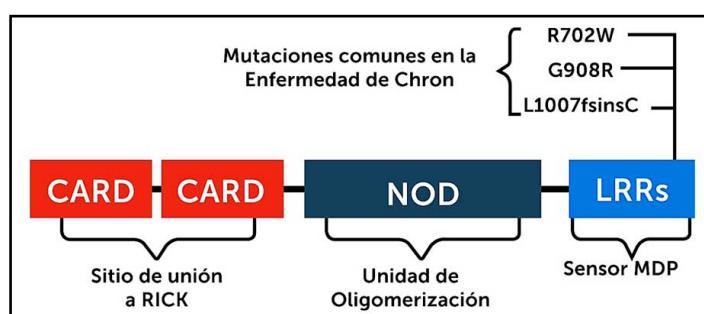


Fig. 8.39. Mutaciones genes NOD2 en EC (Silva y col.).

Las causas de las enfermedades inflamatorias del intestino aún se desconocen, pero los estudios de epidemiología genética sugieren que los factores hereditarios pueden contribuir en parte a la variación en la susceptibilidad individual a la EC. Una búsqueda en todo el genoma realizada en dos paneles consecutivos e independientes de familias con múltiples miembros afectados, utilizando un método de ligamiento de par de hermanos de dos puntos no paramétrico, identificó un locus putativo de susceptibilidad de CD en el cromosoma 16. La localización se centró en los loci D16S409 y D16S419 mediante el análisis de pares de hermanos multipunto (Hugot y col., 1996).

El progreso en la genética de enfermedades complejas ha sido lento en las últimas dos décadas en comparación con muchos rasgos mendelianos simples. Se ha identificado el primer gen relacionado con la susceptibilidad a la EC: NOD2/CARD15 y se ha replicado la asociación de mutaciones de NOD2/CARD15 con la EC en muchas poblaciones, junto con la identificación de correlaciones fenotípicas (Russell y col., 2004).

Se identificaron 25 nuevos loci de susceptibilidad, 3 de los cuales contienen genes de integrina que codifican proteínas en vías que se han identificado como objetivos terapéuticos importantes en la enfermedad inflamatoria intestinal. Las variantes asociadas se correlacionan con cambios de expresión en respuesta al estímulo inmunitario en 2 de estos genes (ITGA4 e ITGB8) y en loci previamente implicados (ITGAL e ICAM1). En los 4 casos, el alelo que aumenta la expresión también aumenta el riesgo de enfermedad (de Lange y col., 2017) (**fig. 8.40**).

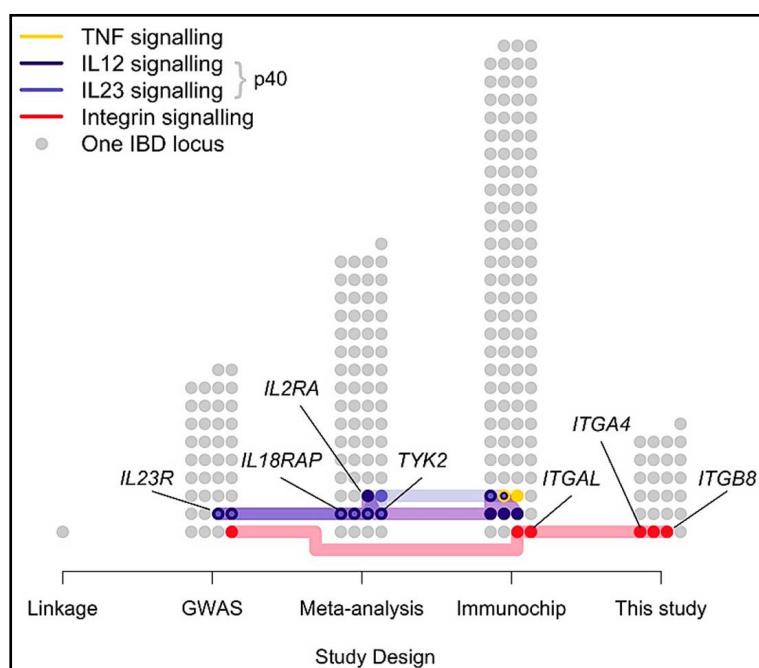


Fig. 8.40. Locus asociados a la EC que contienen genes en vías inmunitarias (de Lange).

Se resaltan los loci que contienen un gen en una de las cuatro vías de señalización relacionadas con los objetivos de tres clases de tratamientos para la EI aprobados, con aquéllos en los que el gen de la vía se ha identificado con confianza como el gen causal de la EI etiquetado. A pesar del patrón general de que el tamaño del efecto disminuye de izquierda a derecha, se siguen encontrando asociaciones terapéuticas relevantes.

8.22. Genética de la colitis ulcerosa (CU) (figs. 8.41-8.42)

Se comunicó la caracterización del polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs1887428, que se encuentra en la región promotora del gen Janus quinasa 2 (JAK2). La proteína codificada por este gen es responsable de controlar la producción de células sanguíneas. Se identificaron factores de transcripción

reguladores de la expresión génica y asociados con este polimorfismo de un solo nucleótido en particular (SNP). Dos factores de transcripción en particular: RBPJ y CUX1, pueden reconocer la secuencia de ADN alterada por el SNP rs1887428. Esto permitió identificar mutaciones genéticas promotoras. En cuanto a la agregación familiar, se sabe que en torno a un paciente índice hay alrededor de 20% de probabilidades de encontrar un pariente de segundo o tercer grado con el problema, lo que prueba con fuerza la importancia de los genes. Varios estudios han demostrado que hay concordancia, es decir, si el paciente índice tiene Crohn, es probable que el pariente afectado tenga enfermedad de Crohn y lo mismo ocurre con la colitis ulcerosa. También hay concordancia en cuanto a la localización, extensión, fenotipo y comportamiento de la enfermedad. En estudios realizados en gemelos se puede ver que, sobre todo en el caso de la EC, si los gemelos son monocigóticos la probabilidad de que el segundo esté afectado es mayor de 35%; en cambio, en los gemelos dicigóticos, si bien el riesgo también aumenta, lo hace en menor grado y lo mismo ocurre, aunque en forma menos significativa, en la CU (fig. 8.41).

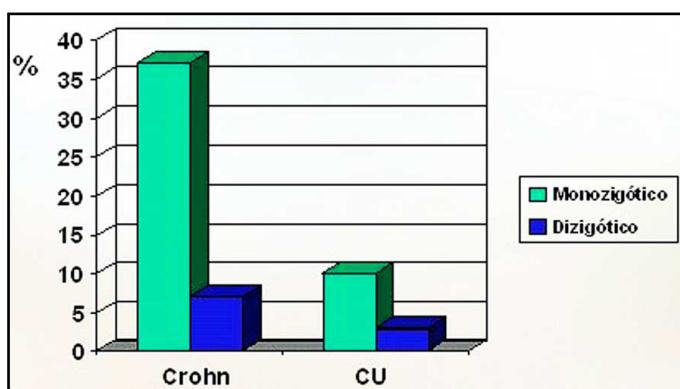


Fig. 8.41. Estudios de concordancia de gemelos en EC y CU (Medwave).

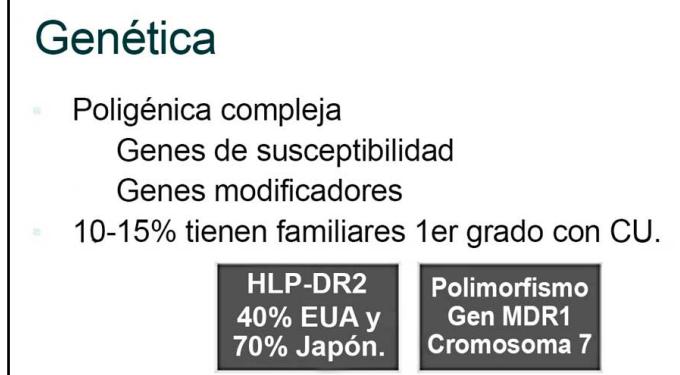


Fig. 8.42. Genética de CU (Medwave).

Se han comunicado más de 60 regiones (locus) de susceptibilidad para las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), de las cuales más de una tercera parte están asociadas tanto a la CU (IL23R, IL18RAP, IL12/p40, JAK2 y STAT3 entre otras); 21 son específicas de la CU (IL10, IL22, IL26, IFN y otros).

Los GWAS han mostrado 18 regiones de susceptibilidad genética relacionadas con la CU. Un metaanálisis reciente analiza 6 GWAS con los datos de unos 6.700 pacientes con CU y unos 19.700 controles. Identifican 29 nuevos genes de susceptibilidad para la CU y destacan los genes de IL1R2, IL8RA-IL8RB, IL7R, IL12B, DAP, PRDM1, JAK2, IRF5, GNA12 y LSP1 como importantes para esclarecer determinados aspectos de la patogenia de la enfermedad. Se han estudiado genes implicados en la función barrera de la mucosa (ECM1, CDH1, HNF4 y LAMB1) que confieren un aumento del riesgo para desarrollar CU. Se ha reportado que alteraciones en la expresión del gen de la E-cadherina, glucoproteína transmembrana y principal componente de las moléculas de adhesión celular, podrían estar implicadas en el desarrollo de displasia y de cáncer colorrectal en los pacientes con CU. Se han publicado numerosos estudios basados en el papel de la IL-10 en la regulación de la inflamación colónica y en la patogenia de la enfermedad.

La alteración en la vía de señalización de la IL-10 ha resurgido como una vía clave en la inflamación intestinal y es quizás una de las más susceptibles de intervención terapéutica en la CU (Iborra y col., 2011).

- **Genes HLA:** HLA-DR2, HLA-8, HLA-DRB1, CMI clase I cadena referida al gen A.
- **Otros genes:** MDR1, TNF α receptor 1B, ICAM-1, IL-11, IL-1 receptor antagonista, IL-10, IL-10QR, ARPC2, IL-2/IL-21, RNF1B6, PLA2G2E, TNRF14, TNRSF9, IL-1R2, GAP, IL-7R, GNA12, IRF5, PSP1, IL-8RA, IL-8RB, IL1-2B, DAP, PRDM1, JAK2, LSP1.

Las asociaciones más consistentes entre la CU y el HLA de clase II se producen entre el HLA-DR2 y el HLA-DRB1*0103, que además de ser genes de susceptibilidad se asocian con determinadas características fenotípicas de la CU. Dos subtipos del DR2, el DRB1*1501 y el DRB1*1502, se relacionan con una mayor extensión de la colitis en diferentes poblaciones. El haplotipo HLA-DRB1*0103 se asocia con formas más severas de la CU, la necesidad de cirugía y una mayor frecuencia de manifestaciones extra-intestinales. La interleuquina-10 (IL-10) es una citoquina reguladora del sistema inmune con funciones diversas que podría ser responsable de la progresión de la CU y por lo tanto influir en el fenotipo de la enfermedad. Se publicó una asociación entre diferentes polimorfismos del gen de la IL-10 y la susceptibilidad para padecer EII, tanto CU como EC (Mendoza y col., 2006).

8.23. Genética de la enfermedad celíaca (EC) (figs. 8.43 a 8.46)

Genética

- La EC está fuertemente ligada a los genes del sistema HLA de clase II, concretamente con las moléculas heterodímeras DQA1 y DQB1 localizados en el cromosoma 6p21.
- La molécula DQ se expresa en la superficie de las células presentadoras de antígeno.
- Estos genes son altamente polimórficos por lo que presentan múltiples variantes alélicas.

Fig. 8.43. Genética de EC (SlidePlayer).

- **Genes HLA:** el alelo HLA-DQ2 (A1*0501/B1*0201) está presente en 90-95 % de los pacientes celíacos mientras el 5-10 % restante presenta el alelo HLA-DQ8 (A1*0301/B1*0302). Debido al alto valor predictivo negativo de esta prueba, el genotipaje HLA es útil cuando se quiere descartar la presencia de otras enfermedades gastrointestinales. Además, esta prueba permite seleccionar los grupos de riesgo tales como: familiares de primer grado y pacientes con pruebas no concluyentes.

- **Genes no-HLA:** la concordancia entre hermanos de idéntico HLA es aproximadamente de 30 % lo que indica la función de los genes no-HLA en la patogénesis de la EC. Los reportes acerca de estos genes son escasos pues su nivel de polimorfismo es bajo y su grado de asociación con la EC es menor que lo observado para los genes HLA. Estos genes codifican para moléculas mediadoras de la respuesta inmune, como citoquinas pro-inflamatorias, moléculas de expresión y proteínas que actúan como segundos mensajeros.

Los estudios de asociación genómica indican que la asociación más fuerte se establece con las regiones 5q31-33 (CELIAC2) y 2q32 (CELIAC3). El locus CELIAC2 codifica para citoquinas relacionadas con la respuesta Th2 e interleuquinas; mientras que el locus CELIAC3 codifica para las moléculas co-estimuladoras CTLA4 y CD28 en los LT activados. El gen Myosin IXB ubicado en la región 19p13.1 se conoce como CELIAC4. Este gen codifica para una variante de la proteína miosina (poco convencional) involucrada en la remodelación del citoesqueleto en los enterocitos epiteliales. Esta variante proteica influye en el aumento de la permeabilidad entre las células epiteliales y el paso de los péptidos inmunogénicos del gluten (Torres Odio y col., 2012).

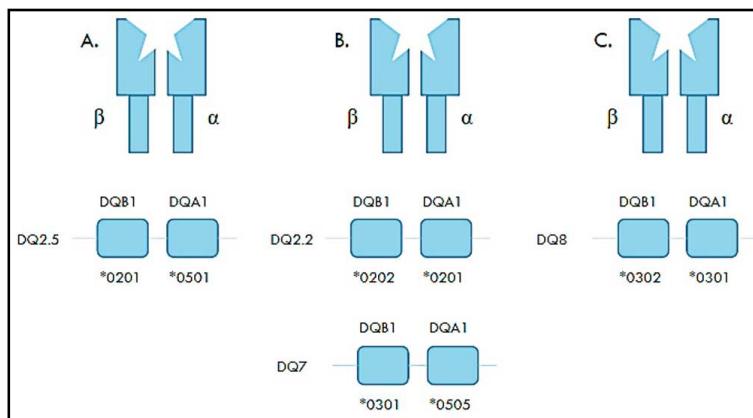


Fig. 8.44. Genética de EC (SlidePlayer).

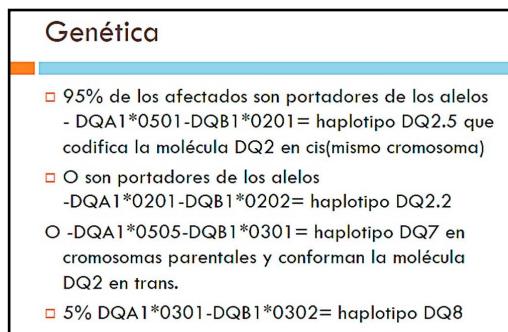


Fig. 8.45. Genética de EC (SlidePlayer).

HAPLOTIPOS	DQA1*	DQB1*	Antígenos HLA
DBR1*	DQA1*	DQB1*	
03	050 1	0201	DR3-DQ2
07	120 1	0202	DR7-DQ2
11/12	050 5	0301	DR5-DQ7
04	030 1	0302	DR4-DQ8

Fig. 8.46. Genética de EC (Torres Odio).

8.24. Genética del pénfigo (fig. 8.47)



Fig. 8.47. Genética del pénfigo (Slideshare).

Dentro de los factores genéticos que influyen en la patogénesis del pénfigo vulgar (PV), uno de los más relevantes es el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), que es una región de genes polimórficos, localizados en el brazo corto del cromosoma 6, cuyos productos se expresan en la superficie de una gran variedad de células. Se ha descrito una predisposición genética a padecer pénfigo ligada al sistema HLA, destacándose dos haplotipos: DRB1*0402 (HLA DR4) DQB1*0302 (HLA DQ8) y DRB1*1401 (HLA DR14) DQB1*0503 (HLA DQ5) (Bordel-Gómez y col., 2006).

8.25. Genética de la psoriasis (cuadro 8.3, fig. 8.48)

La *psoriasis vulgar* y la *arthritis psoriásica* presentan un importante componente genético. Los estudios de ligamiento identificaron diversos locus y genes de susceptibilidad, pero los estudios de asociación genómica permitieron demostrar asociaciones de la psoriasis con diversos genes.

La mayoría de estos genes se pueden incorporar en un modelo patogénico integrado que comprende distintas redes de señalización que afectan:

- a. La función barrera de la piel (LCE3, DEFB4, GJB2).
- b. La respuesta inmune innata implicando al sistema de señales del factor nuclear-κB (TNFAIP3, TNIP1, NFKBIA, REL, FBXL19, TYK2, NOS2, CARD14).
- c. La respuesta inmune adaptativa implicando a LT CD8 y las señales de la vía interleuquina 23 (IL-23)/IL-17 (HLA-C, IL12B, IL23R, IL23A, TRAF3IP2, ERAP1).

La psoriasis vulgar presenta una clara asociación con determinados alelos del gen HLA-C: alelo HLA-Cw*0602 cuando se identifica mediante genotipado. Se halla en un 30% de los pacientes y el riesgo relativo de presentar la enfermedad en los pacientes homocigotos es 2,5 veces superior al de los pacientes heterocigotos.

Los pacientes HLA-Cw6 positivos tienen un inicio precoz de la enfermedad, la presencia de placas más extensas y una mayor incidencia de fenómeno de Koebner (Puig y col., 2014).

Cuadro 8.3

Gen candidato	Región	Función propuesta
IL23R	1p31.3 (PSORS7)	Codifica receptor de IL-23
IL12B	5q33.3	Codifica subunidad p40 de IL-12 e IL-23
IL13	5q31.1	Codifica IL-13; próximo a IL4, IL5 y el complejo RAD50
IL23A	12q13.3	Codifica subunidad p19 de IL-23
TNFAIP3	6q23.3	Codifica proteína A20 → ubicuitina, inhibe activación NFκB
TNIP1	5q33.1	Codifica proteína ABIN-1 que reduce activación NFκB
TRAF3IP2	6q21	Codifica proteína señalización IL-17, interacciona Rel/NFκB
ZNF313/RNF114	20q13 (PSORS12)	Codifica ligasa de ubicuitina expresada en piel
ZNF313/RNF114	20p13	Disintegrina y metaloproteasa 33
PTPN22	1p13.2 (PSORS7)	Tirosinofosfatasa: señalización de receptores de LT
CDKAL1	6p22	Codifica una proteína homóloga a una proteína quinasa
KIR2-DS1/DL1	19q13.4	Codifican receptores tipo Ig, se unen a HLA-C, regulan NK
LCE3D/3A-3C-3B	1q21 (PSORS4)	Codifican proteínas del envoltorio de cornificación tardía
DEFB4	8p23.1	Codifica la β-defensina humana
IL15	4q31.2-q32.1 (PSORS9)	Codifica una interleuquina que afecta la activación de LT
IL2, IL21	4q27	Codifican interleuquinas de: proliferación LT, diferencia Th17
IL28RA	1p36.11	Codifica subunidad alfa del receptor de IL-28
REL	2p16.1	Codifica oncogén de factores de transcripción Rel/NFκB
IFIH1	2q24.2	Codifica helicasa inducida por interferón
ERAP1	5q15	Codifica aminopeptidasa del RE, procesa péptidos de MHC-I
NFKBIA	14q13.2	Codifica proteína que inactiva NFκB secuestrándolo
TYK2	19p13.2	Codifica proteína de la señalización del receptor de IFN-I
PTTG1	5q33.3	Interviene en proliferación y transformación celular
CSMD1	8p23.2	Interviene en la activación del complemento (?)
GJB2	13q12.11	Conexina 26 (queratodermias)
SERPINB8	18q22.1	Inhibidor de la proteasa 8 (regula múltiples funciones)
ZNF816A	19q13.41	Codifica una proteína con dedo de zinc
NOS2	17q11.2	Sintetasa de óxido nítrico
FBXL19	16p11.2	Ligasa de ubicuitina
PSMA6 (?)	14q13.2	Proteasoma: regula inflamación a través de NFκB
CARD14	17q25.3-qter	Activación de NFκB e interviene en la apoptosis

Locus	Región	OMIM	Genes candidatos/función
PSORS1	6p21.3	612410	<i>HLA-Cw6</i>
PSORS2	17q25.5-qter	607211	<i>CARD14</i>
PSORS3	4q34	601454	<i>IRF-2</i>
PSORS4	1q21	603935	Loricrina, filagrina, Pglyrp3,4; genes S100 y <i>late cornified envelope</i> (en el complejo de diferenciación epidérmica)
PSORS5	3q21	604316	<i>SLC12A8</i> , cistatina A, proteína con dedo de cinc 148
PSORS6	19p13	605364	<i>JunB</i>
PSORS7	1p	605606	<i>PTPN22</i> (1p13), <i>IL23R</i> (1 p32.1-31.2)
PSORS8/PSORSA1	16q	610707	<i>CX3CL1</i> , <i>CX3R1</i> , <i>NOD2/CARD15</i>
PSORS9	4q31	607857	<i>IL15</i>
PSORS10	18p11	612410	
PSORS11	5q31-q33	612599	<i>IL12B</i>
PSORS12	20q13	612950	<i>ZNF313/RNF114</i> , ligasa de ubiquitina
PSORS13	6q21	614070	<i>TRAF3IP2</i>

Fig. 8.48. Genética de la psoriasis (Slideshare).

8.26. Genética del vitiligo (figs. 8.49-8.50)

La herencia es poligénica. Existen antecedentes familiares de la enfermedad en 6 a 38% de los pacientes. El riesgo relativo de desarrollarla para familiares de primer grado es de 7 a 10 veces mayor. Sólo el 23% de los gemelos idénticos de un paciente con vitiligo coincidirá en esta patología, resaltando la necesidad de un factor desencadenante. Se han identificado unos 36 locus de susceptibilidad convincentes. El 90% de ellos codifican proteínas inmunorreguladoras, mientras que un 10% codifican proteínas de melanocitos. Varios de estos locus: HLA de clase I y II, PTPN22, A IL2R, GzmB, FOXP3, BACH2, CD80 y CCR6 sugieren un papel de la inmunidad adaptativa. Otros locus: NLRP1, IFIH1, TRIF, CASP7 y C1QTNF6 apuntan a los componentes de la inmunidad innata. Los alelos y antígenos HLA que predisponen a vitiligo varían entre poblaciones y grupos étnicos, sin embargo algunos se han hallado con más frecuencia: A2, DR4, DR7, DQB1*0303, Cw6, A30, A31 y DQ3.

El vitílico es una enfermedad autoinmune en la que los factores genéticos juegan un papel clave. Los genes de susceptibilidad al vitílico se revelaron principalmente mediante análisis de ligamiento y estudios de genes candidatos. Recientemente, se ha avanzado a través del estudio de asociación del genoma completo (GWAS). Se han identificado más de 40 locus susceptibles. La mayoría de estos genes asociados participan en vías importantes involucradas en la patogénesis del vitílico (Changbing Shen y col., 2016).

Se hizo análisis de asociación de casos y controles, basados en la familia de los alelos y haplotipos HLA clase II-DRB1 y -DQB1 en afectados y sus padres de 76 familias caucásicas europeo-americanas con vitílico familiar. Los afectados mostraron una frecuencia mayor de DRB1*04-DQB1*0301 y una frecuencia menor de DRB1*15-DQB1*0602. Los afectados con DRB1*04-DQB1*0301 desarrollaron vitílico un promedio de 13 años antes que los afectados con DRB1*15-DQB1*0602 (Fain y col., 2006).

El aumento de la expresión de los genes HLA de clase II en pacientes con lesiones previas al vitílico sugiere un papel crucial para la participación de la respuesta inmunitaria en el desarrollo del vitílico. Estudios recientes se centraron progresivamente en los genes HLA-DRB1 y DQB1. En este estudio, hemos evaluado la asociación y el papel de los genes HLA-DRB4*01:01, DRB1*07:01 y DQB1*03:03:2 en diferentes subtipos clínicos de vitílico en la población iraní. Nuestros resultados indicaron las asociaciones positivas de los genes alélicos DRB4*01:01 y DRB1*07:01 con el inicio temprano del vitílico. DRB4*01:01 también mostró una fuerte protección contra el vitílico de inicio tardío. Además, nuestros datos revelaron que el DRB1*07:01 aumenta la susceptibilidad al vitílico esporádico. Se halló vulnerabilidad elevada en los pacientes con vitílico debido a los alelos DRB4*01:01 y DRB1*07:01 que tal vez estén correlacionados con la presencia del aminoácido arginina en la posición 71 en el bolsillo 4 en el sitio de unión al antígeno del HLA (Ghaffarnia y col., 2022).

El vitílico refleja contribuciones simultáneas de múltiples factores de riesgo genéticos y desencadenantes ambientales. Los estudios de asociación del genoma han descubierto unos 50 locus genéticos. Aunque muchos de los mecanismos biológicos específicos necesitan aclaración, está claro que el vitílico es una enfermedad autoinmune que implica una relación compleja entre la programación y la función del sistema inmunitario, aspectos del objetivo autoinmune de los melanocitos y la desregulación de la respuesta inmunitaria (Spritz y Andersen, 2017).

Se recogieron GSE65127, GSE75819, GSE53146 y GSE90880 y se obtuvieron 4 grupos de genes expresados diferencialmente (DEG) mediante el paquete limma R. A través del análisis de red de coexpresión de genes ponderados (WGCNA), se identificó la coexpresión de genes con una gran variación en GSE65127 y GSE75819. Se realizó un análisis de enriquecimiento del gen de intersección entre los genes del módulo y los DEG con la misma regulación positiva o negativa en GSE65127 y GSE75819. Se identificaron un total de 3083 DEG y 16 módulos de GSE65127, y se examinaron 5014 DEG y 6 módulos de GSE75819. Finalmente, se identificaron 77 DEG importantes. El análisis de enriquecimiento mostró que 77 DEG estaban involucrados en el espliceosoma. Los resultados de GSVA mostraron que la melanogénesis, la fagocitosis mediada por Fc γR, la vía Wnt y el metabolismo de los glicolípidos eran vías importantes de KEGG. Los genes implicados en estas vías se identificaron como genes clave: MARCKSL1, MC1R, PNPLA2 y PRICKLE2. Los valores de MC1R fueron los más altos. Se concluye que el MC1R es un gen clave en el vitílico e involucrado en la melanogénesis (Zhang y col., 2021).

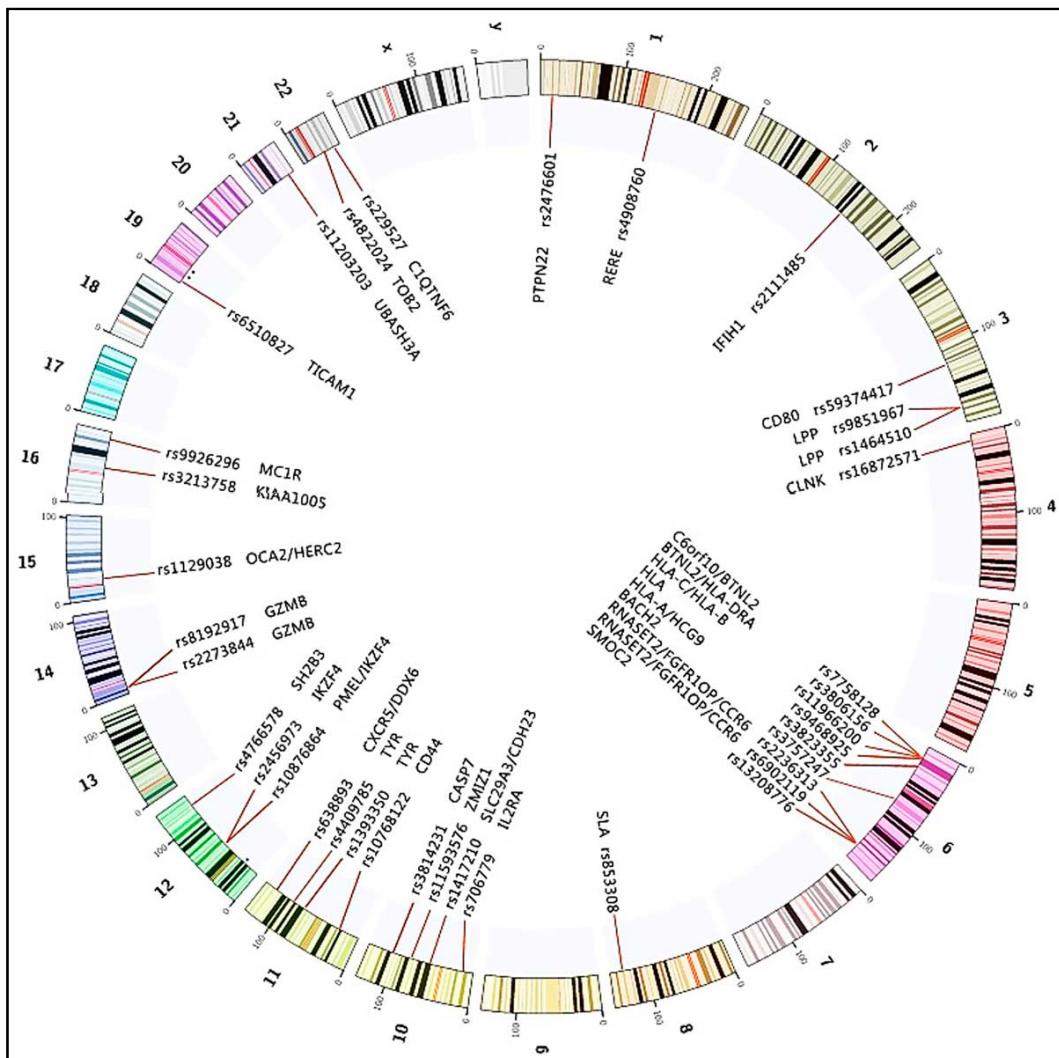


Fig. 8.49. Genética del vitiligo (Slideshare).

Genes y locos en los cromosomas asociados con el vitiligo a través de GWAS y metanálisis de GWAS.

Chr	SNP	Gene Region	GWAS 1				GWAS 2	
			RA	EA	EAF	TREND P	OR	TREND P
2q24.2	rs2111485	<i>IFIH1</i>	G	A	0.38	1.33×10^{-4}	0.83	4.84×10^{-9}
	rs1990760		T	C	0.38	2.55×10^{-4}	0.84	7.18×10^{-8}
3q13.33	rs59374417	<i>CD80</i>	A	C	0.13	2.58×10^{-4}	1.29*	1.93×10^{-4}
	rs4330287		C	A	0.13	2.58×10^{-4}	1.29	1.93×10^{-4}
4p16.1	rs11940117	<i>CLNK</i>	C	T	0.47	4.81×10^{-6} *	1.24*	5.81×10^{-3} *
	rs16872571		T	C	0.56	1.73×10^{-5}	1.22	5.54×10^{-3}
6q15	rs3757247	<i>BACH2</i>	G	A	0.47	3.67×10^{-5}	1.21	1.68×10^{-1}
8q24.22	rs853308	<i>SLA</i>	A	G	0.48	5.23×10^{-5}	1.21	7.39×10^{-3}
10q25.3	rs3814231	<i>CASP7</i>	G	A	0.25	2.63×10^{-4}	0.82	1.19×10^{-2}
	rs4353229		T	C	0.25	1.12×10^{-3}	0.83	3.82×10^{-2}
11p13	rs736374	<i>CD44</i>	G	A	0.38	4.58×10^{-8}	1.30	8.74×10^{-2}
	rs10768122		A	G	0.41	4.23×10^{-8}	1.30	1.38×10^{-1}
11q21	rs4409785	TYR regulation	T	C	0.19	2.79×10^{-9}	1.41	1.47×10^{-2}
	rs11021232		T	C	0.20	1.37×10^{-8} *	1.39*	1.37×10^{-2} *
12q13.2	rs1701704	<i>IKZF4</i>	A	C	0.35	8.30×10^{-8}	1.30	6.75×10^{-3}
	rs2456973		A	C	0.35	7.06×10^{-8}	1.30*	6.37×10^{-3} *
12q24.12	rs3184504	<i>SH2B3</i>	T	C	0.49	4.12×10^{-6}	0.81	8.91×10^{-8}
	rs4766578		T	A	0.48	3.69×10^{-6}	0.80*	5.93×10^{-8} *
15q12-13.1	rs1129038	OCA2-HERC2	T	C	0.27	4.50×10^{-5} *	1.24*	1.91×10^{-3} *
	rs12913832		G	A	0.27	4.50×10^{-5}	1.24	1.94×10^{-3}
16q24.3	rs4785587	<i>MC1R</i>	G	A	0.49	4.78×10^{-6} *	0.80*	2.83×10^{-4} *
	rs9926296		A	G	0.46	3.25×10^{-6} *	0.80*	8.83×10^{-7} *
19p13.3 [†]	rs6510827	<i>TICAM1</i>	C	T	0.41	9.71×10^{-4}	1.17	1.35×10^{-3}
22q13.2	rs4822024	<i>TOB2</i>	G	A	0.21	2.19×10^{-4} *	0.80*	3.72×10^{-5} *
	rs79008		G	A	0.19	1.46×10^{-4}	0.79	2.59×10^{-3}

Fig. 8.50. Genética del vitílico (Spritz y Andersen).

El nivel de expresión génica se obtuvo mediante la integración de conjuntos de datos de micromátrices (GSE65127 y GSE75819) de la base de datos Gene Expression Omnibus. Los genes expresados diferencialmente (DEG) entre cada grupo fueron identificados por el paquete limma R. Se identificaron un total de 102 DEG entre la piel lesionada del vitílico y la piel sana, 14 genes específicos de la lesión y 29 genes predisponentes a partir del conjunto de datos integrado. Excepto por la disminución anticipada en la melanogénesis, se identificaron tres cambios funcionales principales, incluida la fosforilación oxidativa, p53 y la señalización del receptor activado por un proliferador de peroxisomas (PPAR) en la piel lesionada. PPARG, MUC1, S100A8 y S100A9 se identificaron como genes centrales clave involucrados en la patogénesis del vitílico (Liu y col., 2021).

8.27. Genética de la hepatitis autoinmune (HAI) (figs. 8.51-8.52)

El CMH codifica un grupo de proteínas y ocupa un segmento de 4000 Kb en el brazo corto del cromosoma 6p, en la banda 6p21.3, denominado HLA dividida en 3 subregiones. El CPH clase I codifica los antígenos HLA A, B, C; el CPH clase II codifica la familia DR, DQ, DP y otras moléculas implicadas en el procesamiento antigenético como HLA-DM, TAP (transportador asociado al procesamiento del antígeno) o componentes del proteosoma LMP-2 y LMP-7. El CPH clase III codifica una serie de proteínas asociadas a la respuesta inmune que incluyen el factor de necrosis tumoral (FNT α y β), las proteínas de complemento (C2, C4A, C4B y Bf), miembros de la familia de las proteínas de choque térmico (HSP-70) y proteínas MIC- α y MIC- β (Consenso sobre vitílico. Sociedad Argentina de Dermatología, 2015).

Los antígenos HLA clase I y II son críticos en la inmunidad mediada por células T: presentan péptidos antigenicos cortos cuyas longitudes son de 8 a 9 aminoácidos (Clase I) y de 13 a 23 aminoácidos (Clase II). La especificidad del péptido es determinada por el receptor de antígeno de la célula T (TCR). El péptido que se une y es presentado al TCR. El 90% de variaciones de los genes HLA (alelos) codifican residuos de aminoácidos que forman la hendidura de unión. Debido a que los alelos de HLA determinan las secuencias de aminoácidos en la hendidura de cada molécula de HLA, estos genes pueden actuar como determinantes de susceptibilidad o resistencia. Las moléculas de HLA clase I se encuentran en todas las células nucleadas, presentan péptidos derivados de antígenos endógenos y son restringidos al co-reconocimiento de las moléculas CD8. Las moléculas HLA clase II son expresadas en células presentadoras de antígenos especializadas. Las moléculas HLA clase I están involucradas en la respuesta de LT CD8+, mientras que las moléculas HLA clase II están involucradas en la respuesta de LT CD4+.

En la HAI tipo 1 el haplotipo HLA-A1-B8-DR3 y el antígeno HLA-DR4 han sido ampliamente reconocidos como factores de riesgo. Los factores de riesgo HLA en HAI tipo 2 se observaron asociaciones con los alelos DRB1*0301 o DRB1*04, pero se encontraron frecuencias incrementadas del alelo DRB1*07 y el haplotipo de HLA DRB1*15-DQB1*06. Las moléculas del CMH clase I son heterodímeros formados por una glicoproteína de membrana de 44 a 47 kDa, denominada cadena α , asociada a la proteína β 2-microglobulina, de 12 kDa. Las moléculas del CMH clase II están formadas por la asociación no covalente de dos glicoproteínas de peso molecular de 35 y 30 kDa, denominadas α y β respectivamente. A diferencia del resto de las cadenas, en el humano, los genes que codifican la β 2-microglobulina del CMH clase I se encuentran en el cromosoma 15.

La variabilidad genética conferida por diferentes alelos de moléculas HLA clase II da como resultado cambios en la secuencia de aminoácidos en la hendidura de unión de la molécula CPH. La hipótesis más común sugiere que la herencia de alelos de HLA clase II específicos puede modificar los sitios críticos de unión antigenica y esto puede ser la base de la susceptibilidad de enfermedades dependientes del CMH. Los alelos DRB1*0404 y DRB1*0405, están asociados con susceptibilidad, codificando la secuencia LLEQRR en la cadena DR β en las posiciones 67-72 de la región HVR3. En este caso, la arginina (R) ocupa la posición crítica en lugar de la lisina (K). Dado que los dos aminoácidos (lisina y arginina) están cargados positivamente, la sustitución de uno por otro tiene efectos mínimos

en la presentación antigenica por la molécula CPH clase II. Por lo tanto, la susceptibilidad de HAI tipo 1 es similar entre pacientes con estos alelos a pesar de las diferencias étnicas. Por el contrario, el DRB1*1501 confiere resistencia a la enfermedad. Este alelo codifica la secuencia ILEQAR en las posiciones del 67-72 en la cadena DR β .

Estos hallazgos condujeron al surgimiento de la hipótesis de la secuencia compartida cuyo planteo se basa en que múltiples alelos pueden codificar la misma o una secuencia similar en la molécula CPH clase II y de este modo desencadenar la aparición de la enfermedad. La HAI observada en niños puede ser diferente que la presentada en adultos o puede confundirse con una colangitis esclerosante autoinmune. La HAI tipo 1 es difícil de distinguir de la colangitis esclerosante autoinmune en niños, pudiendo tener esta última diferentes factores de riesgo relacionados con el HLA.

Susceptibilidad genética en HAI mediante genes no HLA.

La HAI presenta disturbios tanto en la cascada de citoquinas de la inmunidad humoral y celular como en su producción. La interleuquina (IL)-2, interferón- γ (INF- γ) y Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF- α), constituyen citoquinas de tipo Th1 y las IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-13 constituyen las citoquinas tipo Th2. Las citoquinas tipo Th1 han sido asociadas con la regulación de los mecanismos inmunes celulares importantes para la eliminación de bacterias y virus. Estos factores inhiben la activación de los LB y la producción de anticuerpos, activan macrófagos, intervienen en las reacciones de hipersensibilidad retardada y facilitan la citotoxicidad celular, por incremento de la expresión de moléculas MHC clase II en los monocitos. Las citoquinas tipo Th2 influyen en la inmunidad humoral por activación de LB y estimulación de la producción de anticuerpos. Además, activan a las NK y aceleran la expresión de moléculas CPH clase II en los LB mientras que las inhiben en los monocitos.

Los pacientes con HAI tipo 1 tienen niveles más bajos de citoquinas tipo Th1 y Th2. La IL-2 (2% vs 95%) y la IL-4 (16% vs 90%) se encuentran en menor concentración en el suero de pacientes con HAI tipo 1. La IL-2 es un factor de crecimiento para los LT y su deficiencia en la HAI tipo 1 podría promover la hiperactividad de los LB y la producción de autoanticuerpos.

El polimorfismo para IL-1B, receptor antagonista de IL-1 (IL-1RN), TNF-A, y los genes promotores de IL-10 han sido determinados en la HAI tipo 1 mediante reacción en cadena de la Polimerasa (PCR). Se observó un incremento en la frecuencia de un alelo raro el TNFA*2 en pacientes con HAI tipo 1 comparado con controles sanos. Este promotor es comúnmente encontrado como parte del haplotipo HLA-A1/B8/DRB1*0301. Los datos parecieran demostrar que la HAI está ligada principalmente al HLA-DRB1 y que la asociación de HAI con TNFA*2 se debe en forma secundaria al desequilibrio de ligamiento con HLA-DRB1*0301.

Otro polimorfismo del gen CTLA-4 ha sido descrito en la HAI tipo 1. La CTLA-4 es una molécula de superficie que compite con la molécula coestimuladora CD28 por el ligando B7 en la célula presentadora de antígeno (CPA). La activación de LT colaboradores requiere la transmisión de dos señales entre el LT y la CPA. La señal 1 necesita la interacción del receptor del LT al complejo péptido-CMH expuesto en la superficie de la célula presentadora de antígenos (CPA). La señal 2 requiere la unión de la molécula CD28 del LT a la molécula B7 de la CPA. Sólo después de la transmisión de ambas señales es que el LT estimulado produce IL-2. La molécula CTLA-4 aparece en la superficie del LT colaborador después de su activación y ejerce un efecto inhibitorio en la activación de los LT impidiendo la unión de la molécula CD28 a su ligando B7 en la CPA. La interacción de las moléculas CD28 y CTLA-4 mantiene la homeostasis inmune previniendo la activación excesiva de los LT. El polimorfismo del gen CTLA-4 involucra solo un cambio de base, la adenina (A) por la guanina (G) en la posición 49 del primer exon del gen CTLA-4 en el cromosoma 2q33. Esta sustitución codifica una proteína con la sustitución de una treonina por alanina en el aminoácido 17.

Hay tres genotipos asociados con la producción de CTLA-4 (A/A, G/G, y A/G). El genotipo G/G está asociado con índices de laboratorio sugestivos de mayor severidad de inflamación hepatocelular que el genotipo A/A o A/G y parece ser menos efectivo que éstos en prevenir el exceso de activación de LT. El genotipo G/G se encuentra asociado frecuentemente a pacientes con HLA DRB1*0301 y es poco común en pacientes con HLA DRB1*0401. Además, el genotipo G/G en combinación con el DRB1*0301 está

asociado con un mayor riesgo de enfermedad que cuando se encuentran solos el genotipo G/G CTLA-4 o el DRB1*0301. Este efecto aditivo en la expresión de la enfermedad es sinérgico dado que los genes CTLA-4 y DRB1 están en diferentes cromosomas y no están ligados. Esta sinergia sugiere que la acción promotora de HAI tipo 1 del DRB1*0301 se encuentra incrementada en presencia de la molécula CTLA-4 que tienen una alanina en posición 17 (Fortes y col., 2008).

Población	Alelos	Secuencias de los aminoácidos 67-72 de la cadena DR β^*					
		67	68	69	70	71	72
Caucásicos ^[16,31]	DRB1*0301	L	L	E	Q	K	R
Caucásicos ^[25,31]	DRB1*0401	L	L	E	Q	K	R
Japoneses ^[18]	DRB1*0405	L	L	E	Q	R	R
Argentinos ^[21]	DRB1*0405	L	L	E	Q	R	R
Niños ^[21]	DRB1*1301	I	L	E	D	E	R
Brasileros ^[23]	DRB1*1301	I	L	E	D	E	R
Mejicanos ^[22]	DRB1*0404	L	L	E	Q	R	R

*K= lisina; R= arginina; I= isoleucina; A= alanina; L= leucina; E= ácido glutámico; D= ácido aspártico; Q= glutamina

Fig. 8.51. Genética de la HAI (Fortes y col.).

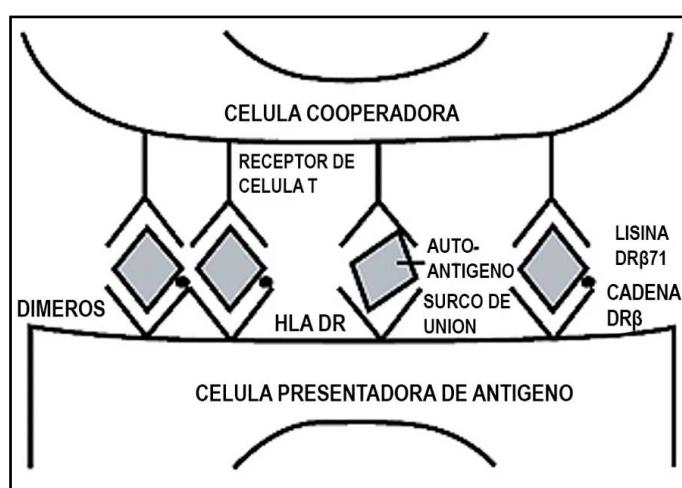


Fig. 8.52. Genética de la HAI (Fortes y col.).

Configuración estérica del complejo entre la hendidura de unión del hLA-DR y el autoantígeno de la interfase entre la célula presentadora de antígeno y la célula T cooperadora.

8.28. Genética de la colangitis esclerosante primaria (CEP)

Se ha descrito una mayor frecuencia de HLA B8, DR3 (HLA-DRB1*0301) y DRw52a en la CEP. También se ha referido una asociación con el HLA-DR6 y efecto protector con la presencia de HLA-DR4. La heterocigosisidad DR3, DR2 se asocia a un peor pronóstico de la enfermedad y se ha indicado que la susceptibilidad genética podría estar determinada por polimorfismos del TNF- α . Un cambio de nucleótido en la posición -308 del promotor del TNF- α implicaría una mayor susceptibilidad para

la enfermedad, relacionado con el haplotipo B8-DR3. Otros estudios han evaluado polimorfismos de MICA, con resultados variables en relación con mayor susceptibilidad o protección para el desarrollo de CEP. El polimorfismo del promotor de la estromelisina se ha asociado a mayor gravedad de la enfermedad y quizás a fibrosis, así como a una cierta protección del polimorfismo de ICAM-1 (Parés, 2011).

El locus HLA en el cromosoma 6p21 contiene regiones asociados con mayor susceptibilidad a esta enfermedad. CEP está asociada con HLA clase I, II y III. Existe una asociación importante con los HLA-DR3 y HLA-B8. Se hallaron polimorfismos de genes no HLA, que codifican para la molécula de adhesión intracelular 1, factor de necrosis tumoral y metaloproteinasa de matriz 3, esta última tiene un rol en la progresión de CEP por que regula la activación inmune y la fibrosis. También se han asociado con genes de la cadena de interleuquina 2 con aumento de la susceptibilidad para CEP (Acuña Vargas, 2018).

Los familiares de primer grado de los pacientes con CEP tienen un riesgo de 9 a 39 veces mayor de desarrollar esta enfermedad. Se han encontrado múltiples genes de susceptibilidad asociados, como los locus HLA-B8 y HLA-DR3, algunos de los cuales también están relacionados con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Además, los genes de la vía de la interleuquina 2 y las variaciones en el CMH clase I también se han asociado con la susceptibilidad a la CEP (Villa Gómez y col., 2020).

8.29. Genética de la cirrosis biliar primaria (CBP)

Uno de los factores que sin duda contribuye a la aparición de la enfermedad es la predisposición genética. Un estudio realizado en pacientes con CBP que tenían hermanos gemelos monocigotos, indicaba que un 63% de los gemelos padecía también la enfermedad. Asimismo, estudios realizados en familiares de pacientes con CBP sugieren que el riesgo relativo de padecer la enfermedad se incrementa 10,5 veces si se tiene un hermano con CBP. Por otra parte, se ha podido demostrar una cierta asociación de la CBP con moléculas HLA de tipo II, concretamente con DRB1*0801 en la población caucásica y con DRB1*0803 en la población japonesa (Medina, 2007).

8.30. Genética de la púrpura trombocitopénica primaria (idiopática) (PTP/PTI)

Diversos genes y polimorfismos se han relacionado con la predisposición genética a PTP: el alelo FCGR3a-V158 y KIRDS2/DL2 aumentan la susceptibilidad. El KIR2DS5 ha demostrado ser protector (Tamayo-Chuc, 2016).

Se presentaron 5 casos de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) que aparecieron en miembros de dos generaciones de una familia, con patrón autosómico dominante. El comportamiento clínico-biológico de 2 pacientes más los datos disponibles de los otros 3 permitieron descartar cualquier posibilidad de trombocitopenia hereditaria no inmunológica (Sánchez Fayos y col., 1994).

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es un diagnóstico de exclusión. Se desconoce si existe ITP familiar. Los casos familiares harían posible una susceptibilidad genética a la PTI. Se revisaron los datos del Registro Pediátrico y de Adultos (PARC-ITP) y, posteriormente, se investigó a los pacientes con PTI de Basilea en busca de casos con antecedentes familiares positivos. En 10 de 445 pacientes pediátricos y en 2 de 21 pacientes de Basilea la historia familiar fue positiva. Se identificó un número muy elevado de pacientes con PTI con antecedentes familiares positivos, lo que indica la probable existencia de una susceptibilidad genética a la PTI (Rischewski y col., 2006).

La revolución genómica en Medicina no ha escapado a la atención de los médicos y científicos involucrados en el manejo médico y los estudios de investigación de la PTI que se beneficiaron con el estudio de los patrones de expresión génica y los marcadores genéticos asociados, incluidos los predictores de remisión, los factores de riesgo de gravedad, los determinantes de la respuesta a diversas terapias. Sin embargo, aplicar la genética moderna a la PTI conlleva graves desafíos:

- a. Lograr tamaños de muestra adecuados es un problema fundamental porque la PTI es rara: la PTI pediátrica y los casos crónicos constituyen solo alrededor de una cuarta parte del total.
- b. La transmisión familiar de la PTI infantil es tan rara que un pedigree convincente requiere la consideración de otros trastornos inmunológicos o hematológicos.
- c. La PTI es heterogénea, según las observaciones clínicas, los estudios inmunológicos y los modelos animales.

Se revisaron las ventajas y desventajas de los posibles enfoques genéticos. Hay suficiente información disponible para establecer límites razonables sobre qué análisis genéticos de PTI son factibles y cómo es más probable que se lleven a cabo. La máxima prioridad es que los fenotipos precisos se comparan con los análisis genéticos (Bergmann y col., 2010).

Referencias

1. LES

- Bentham J et al. Los análisis de asociación genética implican una regulación aberrante de los genes de la inmunidad innata y adaptativa en la patogenia del lupus eritematoso sistémico. *Nat Genet* 47 (12): 1457-1464, 2015.
- Castaño Rodríguez N et al. Metanálisis de los polimorfismos HLA-DRB1 y HLA-DQB1 en pacientes latinoamericanos con lupus eritematoso sistémico. *Autoinmune Rev* 7(4):322-30, 2008.
- Connolly JJ, Hakonarson H. Papel de las citoquinas en el lupus eritematoso sistémico: avances recientes de GWAS y secuenciación. *J Biomed Biotecnología* 2012:798924, 2012.
- Hiraki LT, Silverman CD. Genómica del lupus eritematoso sistémico: conocimientos obtenidos mediante el estudio del lupus eritematoso sistémico monogénico de inicio joven. *Rheum Dis Clin North Am* 43(3):415-434, 2017.
- Javinani A et l. Explorando la etiopatogenia del lupus eritematoso sistémico: una perspectiva genética. *Inmunogenética* 71(4):283-297, 2019.
- Velázquez Cruz R et al. Lupus eritematoso sistémico: genómica de la enfermedad. *Gac Med Mex* 148(4):371-80, 2012.
- Zhili Niu et al. Valor del genotipo HLA-DR en el lupus eritematoso sistémico y la nefritis lúpica: un metanálisis. *Int J Rheum Dis* 18(1):17-28, 2015.

2. Síndrome de Sjögren (SS) y síndrome de Sjögren-Larsson (SSL).

- Bolstad AI, Johnson R. Aspectos genéticos del síndrome de Sjögren. *Arthritis Res* 4(6):353-9, 2002.
- Burbelo PD et al. Estudios de asociación del genoma completo en el síndrome de Sjögren: ¿Qué nos dicen los genes sobre la patogénesis de la enfermedad? *Autoinmune Rev* 13(7):756-61, 2014.
- Cho et al. Aspectos clínicos, bioquímicos y genéticos del síndrome de Sjögren-Larsson. *Clin Genet* 93(4):721-730, 2018.
- Fatih C et al. El polimorfismo en el promotor del gen TNF-alfa en la posición -1031 se asocia con un aumento de los niveles circulantes de TNF-alfa, mieloperoxidasa y nitrotirosina en el síndrome de Sjögren primario. *Clin Exp Reumatol* 30(6):843-9, 2012.
- Fletes Rayas al et al. Asociación del polimorfismo TNFR1-383 A>C con manifestaciones clínicas en pacientes con síndrome de Sjögren primario. *Genet Mol Res* 15(2), 2016.
- Sawalha AH et al. La genética del síndrome de Sjögren primario. *Current Reumatol Actual* 5(4):324-32, 2003.
- Weustenfeld M et al. Variabilidad genotípica y fenotípica en el síndrome de Sjögren-Larsson. *Human Mutat* 40(2):177-186, 2019.
- Yi Dan Liu et al. Mutaciones heterocigóticas compuestas en el gen *ALDH3A2* causan el síndrome de Sjögren-Larsson: reporte de un caso. *Int J Neurosci* 130(11):1156-1160, 2020.

3. SAF

- Lirola Cruz MJ et al. Síndrome antifosfolípido *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2:41-154, 2020.
- Prieto GA et al. Polimorfismo de la β 2-glucoproteína I. Relevancia en el síndrome de antifosfolípidos. *Rev Esp Reumatol* 29(8):396-404, 2002.

4. Síndrome de Goodpasture (SG)

- Phelps RG, Rees AJ. El complejo HLA en la enfermedad de Goodpasture: un modelo para analizar la susceptibilidad a la autoinmunidad. *Int Kidney* 56(5):1638-1653, 1999.

5. Esclerosis múltiple (EM)

Robles Cerdeño RR. Identificación de genes de susceptibilidad en esclerosis múltiple. <http://hdl.handle.net/10803/398410>, 2016.

Haines JL et al. Una pantalla genómica completa para la esclerosis múltiple subraya un papel para el complejo mayor de histocompatibilidad. *Nat Genet* 13(4):469-71, 1996.

6. Miopatías autoinmunes idiopáticas (MAI)

Rothwell S et al. Nuevos desarrollos en la genética de la miositis. *Curr Opin Reumatol* 28(6):651-6, 2016.

Rothwell S et al. Genética de las miopatías inflamatorias idiopáticas: información sobre la patogénesis de la enfermedad. *Curr Opin Reumatol* 31(6):611-616, 2019.

Wei Liu et al. Estudio sobre los genes expresados diferencialmente y las vías de señalización en la dermatomiositis utilizando el método bioinformático integrado. *Medicina (Baltimore)* 99(34):e21863, 2020.

7. Artritis reumatoide (AR)

Carmona D, Martin J. El potencial de PTPN22 como diana terapéutica para la artritis reumatoide. *Opción Exp.* 22(10):879-891, 2018.

Muñoz Valle JF et al. Polimorfismo PTPN22 -1123G>C y anticuerpos antiproteína citrulinada cíclica en la artritis reumatoide. *Clínica Médica (Barc)* 149(3):95-100, 2017.

Rodríguez-Elias AK et al. Genética y genómica en artritis reumatoide (AR). *Gac Med Mex* 152:218-27, 2016.

8. Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)

Bethencourt Baute JJ et al. Enfermedad mixta del tejido conectivo. *Protoc diagn Ter Pediatr* 2:195-200, 2020.

Tennebø Flåm S et al. Los perfiles HLA de la enfermedad mixta del tejido conjuntivo difieren claramente de los perfiles de las enfermedades clínicamente relacionadas del tejido conjuntivo. *Reumatol (Oxford)* 54(3):528-35, 2015.

9. Vasculitis sistémicas (VS)

Tsuchiya N. Genética de la vasculitis asociada a ANCA en Japón: un papel para el haplotipo HLA-DRB1*09:01. *Clin Exp Nephrol* 17(5):628-630, 2013.

Weiran Li et al. Actualización sobre vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos: patogenia genética. *Front Immunol* 12:624848, 2021.

10. Sarcoidosis

Fernández Fabrelas E. Epidemiología de la sarcoidosis. *Arch Bonconeumol* 43(2): 92-100, 2007.

Gatti CF et al. Un enfoque global de Sarcoidosis. *Med Cutan Iber Lat Am* 36(4):165-182, 2008

11. Enfermedad de Adisson (EA)

Candel González FJ et al. Insuficiencia corticosuprarrenal primaria. Enfermedad de Addison. *An Med Int (Madrid)* 18(9): 492-498, 2001.

12. Enfermedad de Graves

Lado Abeal J, Domínguez Gerpe L. Bases genéticas de los procesos tiroideos benignos. *Endocrinol Nutr* 5(3):132-138, 2008.

Rial Rodríguez JM. Patogénesis de la enfermedad tiroidea autoinmune. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 5 (Spl 2), 2014.

Ricciardi MP. Enfermedad de Graves. *Medicina (Buenos Aires)* vol. 2, 2002.

13. Tiroditis de Hashimoto (TH)

Iglesias López RA. Estudio de polimorfismos genéticos en tiroditis autoinmune. Tesis doctoral, 2015.

Csaba Balazs. El papel de los factores hereditarios y ambientales en las enfermedades tiroideas autoinmunes. *Orv Hetil* 153 (26): 1013-22, 2012.

14. Diabetes mellitus tipo 1 (DM1)

Castaño L et al. Impacto de la genética en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la diabetes mellitus. Rev Esp endocrinol Pediatr 12 (supl. 2):47-55, 2021.

Rossi da Silva MI et al. Marcadores de autoinmunidad genética y humoral de la diabetes tipo 1: de la teoría a la práctica. Arq Bras Endocrinol Metabol 52(2):166-80, 2008.

Salas F et al. Genética de la Diabetes mellitus tipo 1. Rev Chil Endocrinol Diabetes 6(1):15-22, 2013.

15. Miastenia gravis (MG)

Castro-Suárez S et al. Actualización en Miastenia gravis. Rev Neuropsiquiatr 80(4), 2017.

16. Anemia perniciosa (AP)

Rodríguez de Santiago E et al. Anemia perniciosa. Del pasado al presente. Rev Clin Esp 215(5):276-284, 2015.

17. Anemia hemolítica (AH)

González García H. Anemias hemolíticas en la infancia. Pediatría Integral (sepeap) vol XVI (5), 2012.

González García H y col. Anemias hemolíticas en la infancia. Pediatría Integral (sepeap) vol XX (5), 2016.

Soler Nodag, Forrellat Barrios M. Anemias hemolíticas hereditarias por defectos en la síntesis de globina.

Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 36(3), 2021.

18. Esclerosis sistémica (ES)

Bossini-Castillo L et al. Genética de la esclerodermia. Reumatol Cl 6(S2):12-15, 2010.

Susel BR y col. Mecanismos etiopatogénicos en la esclerosis sistémica. Rev Cub Reumatol XVI (3):1817, 2014.

19. Síndrome de Guillain Barré (SGB)

Ortega-Martínez MG et al. Mimetismo molecular en la neuropatogénesis del síndrome de Guillain-Barré. Rev Mex Neuroci 6(5):440-447, 2005.

20. Fiebre reumática (FR)

Mosquera Angarita JM y col. Fiebre reumática y artritis posestreptocócica. Protoc diagn ter pediatr 2:295-309, 2020.

Ros-Viladoms JB. Fiebre reumática: una enfermedad emergente. Reumatología 8(1):17-25, 2010.

21. Enfermedad de Crohn (RC)

de Lange KM et al. El estudio de asociación de todo el genoma implica la activación inmune de múltiples genes de integrina en la enfermedad inflamatoria intestinal. Nature Genetics, 49(2):256-261, 2017.

Hugot JP et al. Mapeo de un locus de susceptibilidad para la enfermedad de Crohn en el cromosoma 16. Nature 379:821-823, 1996.

Russell RK et al. Genética molecular de la enfermedad de Crohn. Curr Opinión Genet Dev 14(3):264-70, 2004.

Silva F y col. Etiología y fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Med Cl Las Condes 30. 262-272, 2019.

22. Colitis ulcerosa (CU)

Iborra M et al. Nuevos conocimientos en genética y enfermedad inflamatoria intestinal. ¿Alguna utilidad práctica? Gasteront Hepatol 34(9):591-598, 2011.

Mendoza JL y col. Polimorfismos del gen de la IL-10 y su relación con los diferentes fenotipos de la colitis ulcerosa. Rev Esp Enfer Dig 98(2), 2006.

23. Enfermedad celíaca (EC)

Torres Odio S et al. Base genética de la enfermedad celíaca en el diagnóstico. Rev Cub Med 51(2):170-182, 2012.

24. Pénfigo

Bordel-Gómez MT et al. Pénfigo vulgar familiar: estudio inmunogenético de los antígenos HLA clase II. Actas Dermosif 97(8):509-513, 2006.

25. Psoriasis

Puig L et al. Psoriasis: bases genéticas y patogenéticas. Actas Dermo-Difilio 105(6):535-545, 2014.

26. Vitílico

Changbing Shen et al. Susceptibilidad genética al vitílico: enfoques GWAS para identificar genes y locus de susceptibilidad al vitílico. Front Genet 7:3, 2016.

Fain P et al. El haplotipo HLA clase II DRB1*04-DQB1*0301 contribuye al riesgo de vitílico generalizado familiar y aparición temprana de la enfermedad. Res melanocitos 19(1):51-57, 2006.

Ghaffarnia R et al. Contribución de los genes HLA clase II, DRB4*01:01, DRB1*07:01 y DQB1*03:03:2 a las características clínicas de la enfermedad de vitílico en la población iraní. Mol Biol Rep 49(1):171-178, 2022.

Liu B et al. Identificación de genes candidatos y vías en el vitílico no segmentario utilizando métodos integrados de bioinformática. Dermatología 237(3):464-472, 2021.

Spritz RA, Andersen GHL. Genética del Vitílico. Dermatol Clin 35(2):245-255, 2017.

Zhang X et al. Identificación de genes clave y evaluación de la infiltración de células inmunitarias en el vitílico. Matemáticas Biosci Ing 18 (2): 1051-1062, 2021.

27. Hepatitis autoinmune (HAI)

Fortes MP et al. Genética en hepatitis autoinmune. Gen vol 62(4):318-322, 2008.

Consenso sobre vitílico. Sociedad Argentina de Dermatología, 2015.

28. Colangitis esclerosante primaria (CEP)

Acuña Vargas K. Colangitis esclerosante primaria. Rev Med Sinergia 3(9):3-8, 2018.

Parés A. Colangitis esclerosante primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Progr Hepatol 34(1):41-52, 2011.

Villa-Gómez CC y col. Colangitis esclerosante primaria. Iatreia 33(3):251-61, 2020.

29. Cirrosis biliar primaria (CBP)

Medina JF. Cirrosis biliar primaria: nuevos mecanismos patogénicos. XXXII Congreso Nacional de la Asociación Española para el estudio del hígado. Gastroenterol Hepatol 30(Supl 1):14-8, 2007.

30. Púrpura trombocitopénica

Bergmann AK et al. Estudios genéticos en PTI pediátrica: perspectivas, viabilidad y requisitos. Ann Hematol 89 (Supl. 1):S95-103, 2010.

Rischewski JR et al. Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI): ¿existe una predisposición genética? Pediatr Blood Cancer 47(5 supl):678-80, 2006.

Sánchez Fayos J y col. Púrpura trombocitopénica idiopática en 5 miembros de una familia. Blood 39 (3):215-7, 1994.

Tamayo-Chuc DU. Trombocitopenia inmunitaria primaria. Rev Hemtol Mex 17(4):239-255, 2016.

CAPÍTULO 9

EPIGENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

9.1. Epigenética en Medicina

La **Epigenética** (del griego *epi*: sobre; *genética*) se refiere a ciertos cambios en el material genético, que no afectan la secuencia de los genes, y que pueden ser originados por señales externas. Los **factores epigenéticos**, determinados por el ambiente celular y no por la herencia, que regulan procesos modificadores de la actividad del ADN, sin alterar la secuencia de nucleótidos. El término fue acuñado por Conrad Waddington (1942) al analizar las interacciones entre genes y ambiente.

- **Epigenoma:** está constituido por señales químicas que regulan la actividad de los genes. Se creía que los genes eran inamovibles pero la figura del **epigenoma** cambia esta creencia. Los genes pueden estar desregulados cambiando su *activación o inactivación*. El gen está **encendido o apagado** y esto se produce debido a los grupos químicos que se añaden al gen para activarlo o apagarlo.

La Epigenética es capaz de explicar que personas que tiene el mismo ADN, como los gemelos, tengan enfermedades distintas. ¿Por qué? *Porque hay un solo genoma y muchos epigenomas*. Las moléculas en las regiones del **genoma** denominadas **codificantes** determinan la naturaleza química de las proteínas que son codificadas. En las regiones del genoma denominadas **reguladoras** el orden de las bases nitrogenadas define con precisión la maquinaria celular que va a reconocer y procesar esta información. Para ser funcionales las moléculas de ADN deben someterse al **proceso de transcripción** por el que son copiadas fielmente a otra molécula con una naturaleza química similar, el ácido ribonucleico (**ARN**).

- **Mecanismos epigenéticos:** comprenden las modificaciones postraduccionales de las histonas mediante acetilación, metilación y fosforilación, así como la metilación del ADN (**fig. 9.1**).

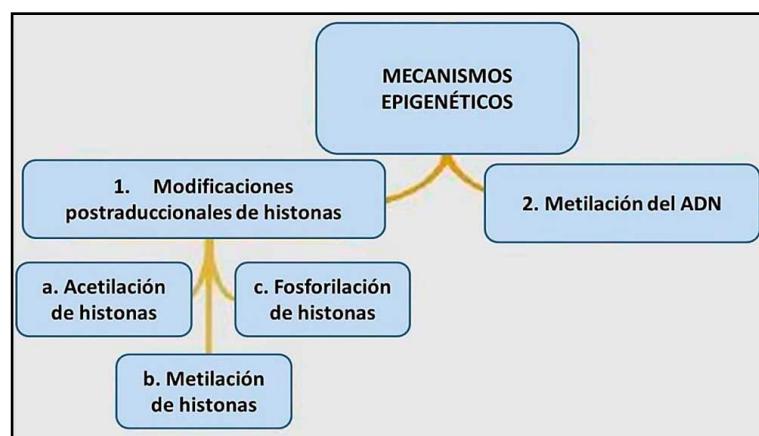


Fig. 9.1 Mecanismos epigenéticos (scielo.com).

La figura 9.2 presenta la influencia de la epigenética a través de la vida:

- Antes de la concepción.
- Período fetal (exposición en el útero).
- Niñez.
- Adulvez.
- Vejez.

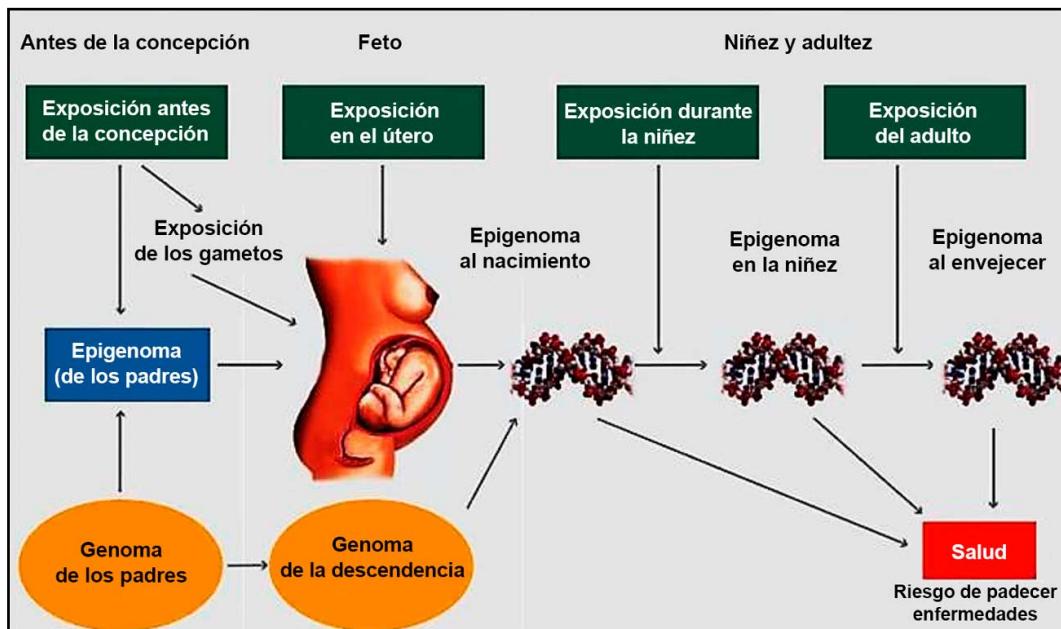


Fig. 9.2 Epigenética a través de la vida (DM2).

1. Metilación del ADN: es la principal modificación epigenética del genoma. En los seres humanos el ADN se metila únicamente en las citosinas, y más específicamente, en citosinas que estén unidas a guaninas a través de un enlace fosfato, es decir, en dinucleótidos citosina-fosfato-guanina o CpG. La adición del grupo metilo a la citosina da lugar al nucleótido 5-metil-citosina, reacción que es catalizada por un grupo de enzimas conocidas como *ADN metiltransferasas* (DNMT). La mayor parte del genoma no contiene el dinucleótido CpG; éste se concentra en las denominadas islas CpG, situadas en las regiones reguladoras de los genes, posicionadas en el extremo 5' de muchos genes. La reacción de metilación del ADN es catalizada por las DNMT e involucra la transferencia del grupo metilo de la S-adenosil-L-metionina al carbono 5 de la citosina. En las células de los mamíferos se han identificado tres enzimas diferentes que llevan a cabo esta reacción: las DNMT de mantenimiento (DNMT-1) y las metilasas *de novo* (DNMT-3A y DNMT-3B) (fig. 9.3).

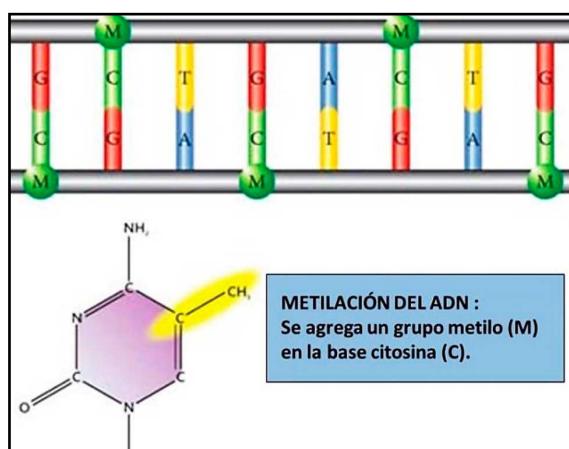


Fig. 9.3 Metilación del ADN (Ciber Genética).

A. Hipermetilación: se asocia con el *silenciamiento de los genes*. Se produce en genes individuales y en las islas CpG de los genes constitutivos y en los genes supresores tumorales. Una forma de controlar el grado de metilación es por medio de efectos ambientales. En los mamíferos se ha visto que la metionina, la colina, el ácido fólico y las piridoxinas provenientes de la dieta, tienen como función el agregado de grupos metilos. Si hay *hipermetilación* en los genes reguladores del ciclo celular que reparan el ADN, se produce una mayor frecuencia de tumores. Cuando una secuencia CpG adquiere metilación, dicha *modificación se hace estable y es heredada como patrón*.

B. Hipometilación: conduce a una inestabilidad genómica e *incrementa los eventos de recombinación mitótica*. La *hipometilación* se relaciona con la *sobreexpresión de ciertas proteínas en los procesos de invasión y metástasis*. Se asocia a procesos neoplásicos.

2. Modificación postraduccional de las histonas: la cromatina está formada por una unidad básica: el nucleosoma, conformado por histonas (H2A, H2B, H3 y H4) unidas a proteínas no histónicas. El ADN se enrolla en el nucleosoma. Las histonas octaméricas que forman el centro de esta unidad funcional están compuestas por un dominio globular y un dominio N terminal, flexible, conocido como *cola de histonas*, que protruyen fuera del nucleosoma. Ambos dominios son dianas para las modificaciones químicas que alteran la naturaleza del nucleosoma que abre o cierra a la cromatina para realizar la transcripción (**fig. 9.4**).

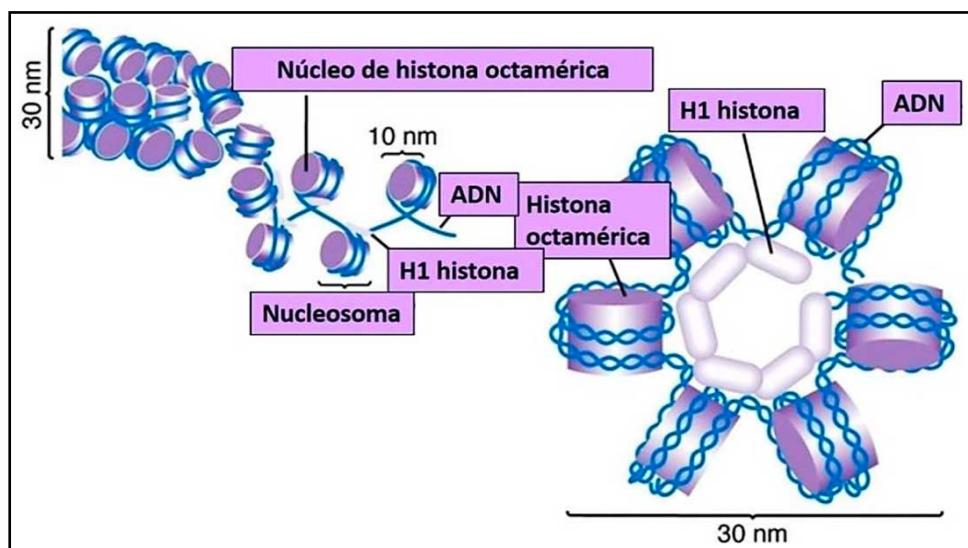


Fig. 9.4 Histonas octaméricas (es.quora.com).

Diferentes combinaciones de modificaciones covalentes y no covalentes de las histonas pueden leerse como un código, lo cual se conoce como el *código de histonas*. Estas modificaciones son reguladas por grupos de diferentes enzimas que pueden añadir grupos químicos a las histonas (marcadores) o eliminar grupos químicos (borradores). Se han encontrado al menos ocho tipos de modificaciones postraduccionales en las histonas. Las colas de las histonas pueden sufrir *acetilación, metilación, fosforilación, poli-ADP, ribosilación, ubiquitinación y glucosilación*. Las modificaciones de las histonas funcionan mediante dos mecanismos básicos:

- **Metilación de las histonas:** se vincula tanto a *activación como a represión transcripcional*. Las colas de las histonas pueden ser metiladas en múltiples residuos de arginina y lisina. La metilación

es catalizada por *metiltransferasas*. Mecanismos epigenéticos ☐ metilación del ADN ☐ genes activos o inactivos: tallos de histonas (fig. 9.5).

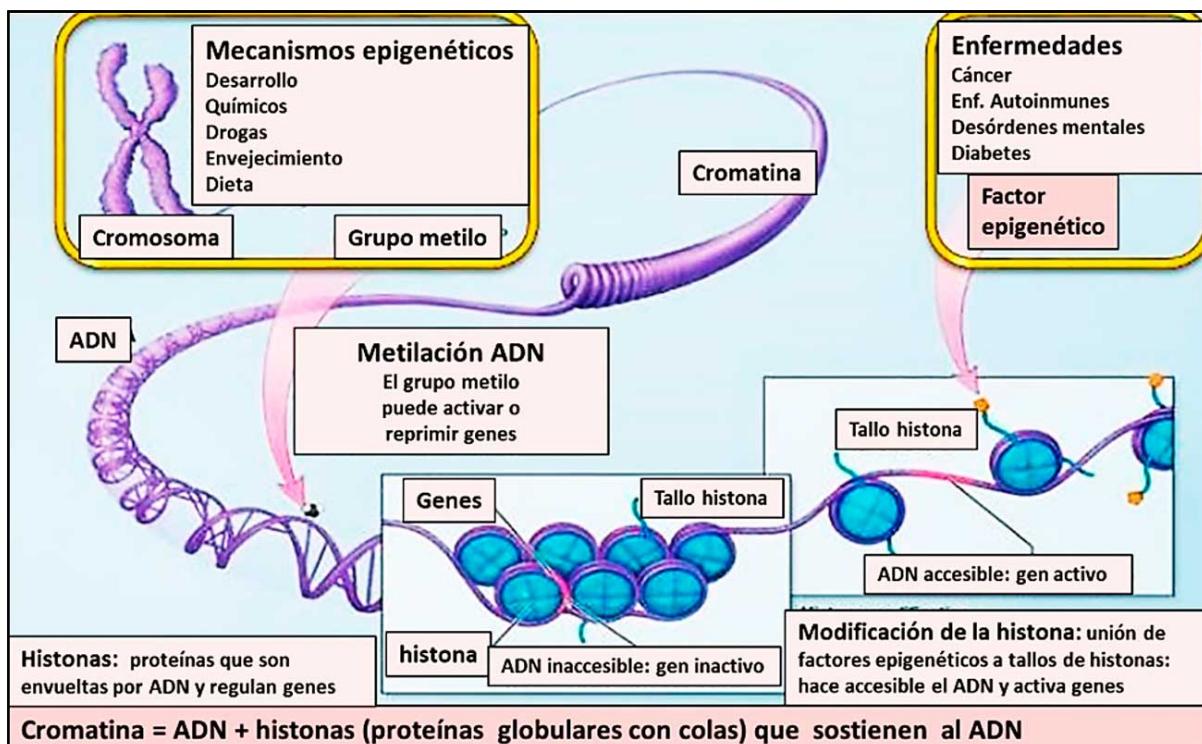


Fig. 9.5 Metilación de las colas de histonas (Empyria).

- **Acetilación de las histonas:** esta reacción es catalizada por *acetiltransferasas de histonas* (HAT) y la *desacetilasa de histonas* (HDAC). Ocurre en los residuos de lisina de las histonas H3 y H4. El sustrato de acetilación es la acetil-CoA que confiere a la cromatina una conformación más accesible y más activa en el aspecto transcripcional.

- **Activadores de acetilación:** glucosa y etanol; inhibidores: ácido anacárdico de las nueces y curcumina.
- **Activadores de desacetilación:** teofilina y dietas hipocalóricas; inhibidores: apio, vitamina E, hiperglucemia.

La acetilación de histonas tiene dos consecuencias biológicas: alteración de la unión histona-ADN y de los factores de transcripción que interactúan con la cromatina. Así, la acetilación posee un efecto activador de la transcripción; los nucleosomas se empaquetan con menos eficiencia, lo que permite que el ADN sea más accesible a proteínas reguladoras (fig.9.6).

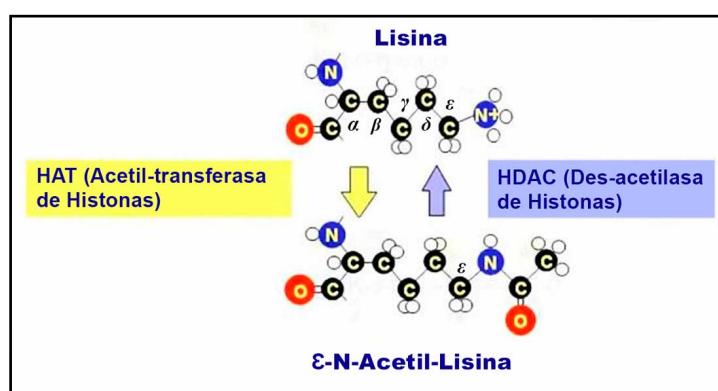


Fig. 9.6 Acetilación de histonas (Villaverde, FJ).

3. Silenciamiento génico mediado por ARN no codificante: los microARN son pequeños ARN (18-25 nucleótidos) endógenos, no codificadores de proteínas, que impiden la expresión de un determinado gen. Esto lo logran bloqueando la traducción (mecanismo antisentido) o mediando la degradación de ARNm específicos que tienen una secuencia complementaria al microARN. Desde el punto de vista epigenético, no solo tienen la capacidad de regular la expresión génica, sino que también pueden remodelar la cromatina al modificar el patrón de metilación de una secuencia específica, viéndose involucrados en la formación de la heterocromatina.

Los microARN pueden actuar como supresores de tumores o como oncogenes. Los *mecanismos epigenéticos* están interrelacionados y trabajan a niveles distintos de la organización genética, pero todos dan como resultado un conjunto de modificaciones relevantes de la estructura cromatínica. Así pues, la modificación de una histona puede llevar a la metilación del ADN; esta, a su vez, contribuye a una mayor compactación del ADN sobre las histonas, y se crea así una cromatina más cerrada. Esta región será menos accesible a la maquinaria de transcripción, por lo que el gen se silencia y no se codifica su producto. Cuando el gen está apagado, metilado, reprimido, no se transcribirá su información genética. Es interesante considerar que este proceso puede ser *reversible*, por lo que un gen que se encuentra apagado puede activarse nuevamente.

Las marcas epigenéticas cumplen un papel clave en el desarrollo del embrión. Casi todas las células de un organismo tienen el mismo genoma, pero los genes que se expresen serán diferentes en las distintas etapas del desarrollo. Durante el desarrollo embrionario se producen *oleadas de metilación y desmetilación*, es decir, de *encendido y apagado de genes*. Las células totipotenciales, que pueden dar lugar a cualquier tejido del organismo, tienen una cromatina muy permisiva y, a medida que la célula se va diferenciando, se establecen diferentes marcas en la cromatina que la hacen más o menos permisiva según el tipo de tejido.

Cambios genéticos y epigenéticos (fig. 9.7)

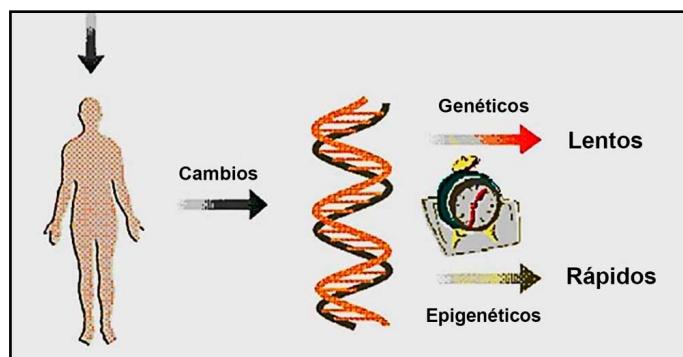


Fig. 9.7. Cambios genéticos y epigenéticos (Redalyc.org).

Epigenómica (fig. 9.8)

Proteómica → Epigenómica (fig. 9.8).

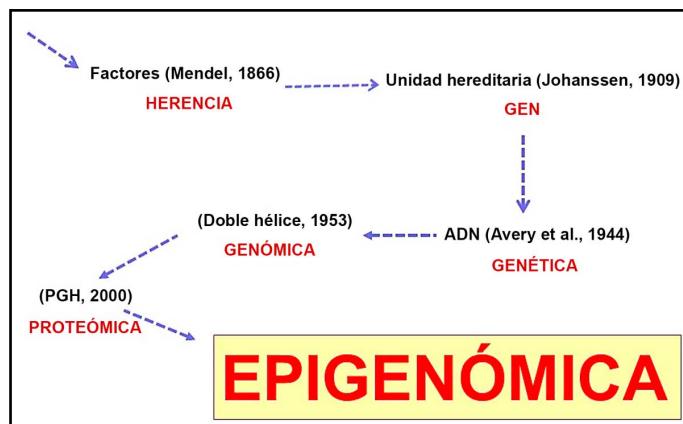


Fig. 9.8. Epigenómica (SlidePlayer).

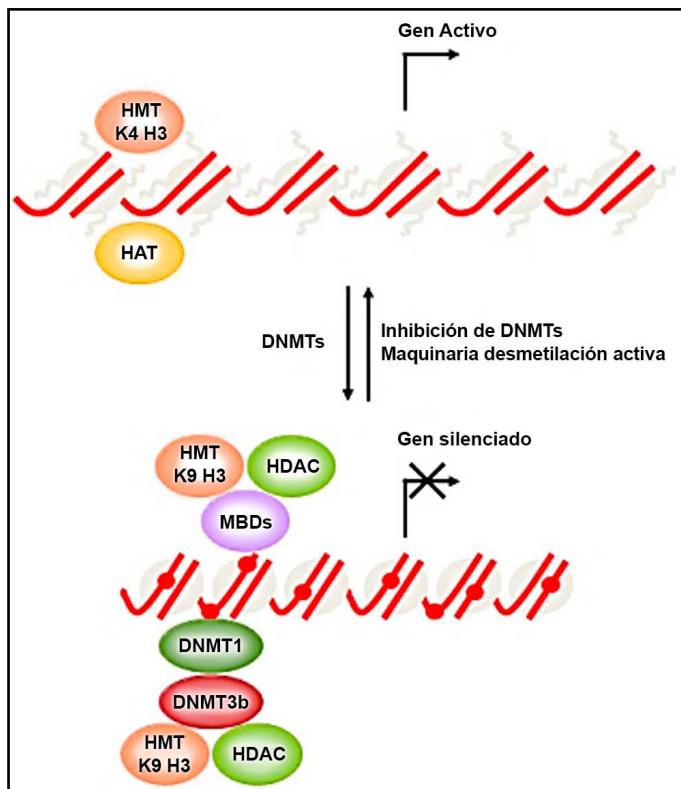


Fig. 9.9. Modificaciones epigenéticas (Cuadernos autoinmunidad).

Se presenta un fragmento de ADN empaquetado en torno a histonas. Las modificaciones del ADN y las histonas determinan el estado activo o silenciado del gen. Aparecen las ADN-metiltransferasas (DNMTs), proteínas de unión al ADN metilado (MBD) que se asocian a enzimas modificadoras de las histonas: histona metiltransferasa (HMT K9 H3), histona desacetilasa (HDAC). Las histona metiltransferasas como HMT K4 H3 e histona acetiltransferasas (HAT) están asociadas con los promotores no metilados y permiten que haya actividad transcripcional.

Terapia epigenética

Se están probando algunas drogas antitumorales que cambian las *marcas epigenéticas*, por ejemplo, inhiben las enzimas que quitan los grupos acetilos, es decir, favorecen la acetilación. El problema es que esas drogas afectan a todo el genoma, no se dirigen a un tejido en particular, ni a un gen específico y pueden modificar la acetilación en todos los genes. Además, se descubrió que ciertos cambios químicos dentro del gen ayudan al paso posterior de la transcripción, que es el procesamiento del ADN. Por ejemplo, hay marcas que contribuyen al proceso denominado *splicing alternativo*, que consiste en el cortado y rearmado de los segmentos que conforman un gen de modo de que pueda dar lugar a proteínas diferentes. Si estos cambios fueran heredables, permitirían que no sólo el propio individuo sino también su descendiente directo pueda adaptarse mejor y más rápido al entorno. La técnica de inmunoprecipitación de cromatina permite detectar las modificaciones epigenéticas. Se utiliza un anticuerpo que reconoce a una histona con una modificación y, en combinación con la secuenciación, es posible identificar ese cambio químico en todas las regiones del genoma.

Los inhibidores de la metilación del ADN reactivan la expresión de genes que han sufrido silenciamiento epigenético, especialmente en condición patológica. Los inhibidores de metilación más importantes hasta el momento son 5-aza-CR y 5-aza-CdR, que fueron desarrollados en un principio como agentes citotóxicos. Ambos son análogos de nucleósidos que son convertidos a deoxinucleótidos de trifosfato y se incorporan en la nueva hebra que se está duplicando. Por lo tanto, estos agentes son sólo activos en la fase S del ciclo celular por un mecanismo de inhibición marcado en la metilación. Se detectaron bases modificadas como azacitosina, 5 fluorocitosina, seudoisocitosina, resultando en la formación de nuevo ADN hipometilado. El silenciamiento epigenético ha sido realizado con la desacetilación de las

histonas, la cual es realizada por tres tipos de enzimas tipo HDAC. Los inhibidores de HDAC pueden inducir diferenciación, detención en el crecimiento y apoptosis. La acumulación de proteínas acetiladas, particularmente histonas, resulta en la inducción de genes y en aumento de la función en otros genes que han sido silenciados mediante epigenética (Gómez y col., 2006).

La metilación controla varios procesos homeostáticos como la hematopoyesis, competencia inmune, autoinmunidad, repertorio de receptores de antígenos, reactividad antigénica, ciclos de vida virales, vigilancia de células neoplásicas y cambios en el sistema inmune relacionados con la edad. La accesibilidad de los genes para el receptor de LT (TCR) y el receptor de LB (BCR) influyen en el repertorio que presentan dichos receptores y dependen en gran parte, de la regulación epigenética, específicamente en la tasa de metilación del ADN. En la regulación del CMH clase II, la metilación juega un rol importante a través del gen transactivador clase II (CIITA), en respuestas antígeno-específicas, neoplásicas y de autoantígenos. La metilación controla aspectos claves del sistema inmune periférico, en el desarrollo de células específicas del contexto y de la actividad requerida del momento. Niveles exagerados en la metilación del ADN estimulan el desarrollo de LT autorreactivos. Inhibidores exógenos de la metilación de LT, como procainamida (usado en arritmias cardíacas) e hidralazina (usado en crisis hipertensivas) provocan una enfermedad tipo LES. La hipometilación de LT causa producción de anticuerpos anti-ADN a través de la estimulación de LB, con implicaciones letales para macrófagos y en general para células presentadoras de antígenos (CPA). Estos efectos pleiotrópicos sobre la respuesta inmune son explicados por niveles alterados en las moléculas de adhesión y por una disminución en la limpieza de cuerpos apoptóticos, debido al poco número de CPA. La hipometilación del ADN se vería en enfermedades autoinmunes como AR, esclerodermia y síndrome de Sjögren. En LES se produce un aumento en la autorreactividad celular, debida en parte a moléculas de adhesión tipo LFA-1 (antígeno 1 asociado a la función de los leucocitos), involucrada en la activación de LT. El aumento en la expresión de LFA-1 parece ser suficiente para causar autorreactividad, como se observó en un estudio en pacientes con LES y la transferencia de clones de células T tratadas con este agente puede causar en ratones varias manifestaciones, como anticuerpos anti-ADN, glomerulonefritis por inmunocomplejos, daños en el sistema nervioso central y alveolitis pulmonar. Parece ser que en el suero de los pacientes con LES se potencia la activación por metilación. Se comunicó que la hipometilación del ADN provocó descenso del porcentaje de 5-metilcitoquina (m5Cyt) en sangre periférica, células mononucleares en líquido sinovial y tejido sinovial de pacientes afectados con AR y LES comparados con controles (Gómez y col., 2006).

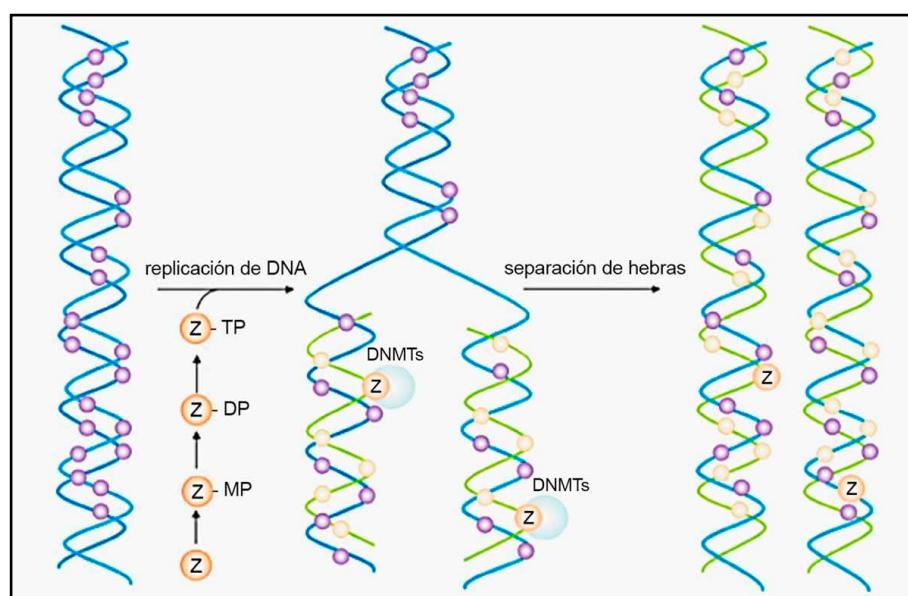


Fig. 9.10. Análogos de nucleósidos inhibidores de la metilación (Gómez, 2006).

El análogo de nucleósidos 5-azaC (Z) es convertido en trifosfato en la fase S del ciclo celular y es incorporado en el sitio de la citosina en una hebra nueva. Estas bases fraudulentas forman enlaces covalentes con las metiltransferasas del ADN (Dnmts) resultando una desmetilación del ADN. Círculos rosados CpG metilados, círculos claros: CpG no metilados.

9.2. Epigenética del lupus eritematoso sistémico (LES)

Los mecanismos epigenéticos que contribuyen al dimorfismo por género, ya que los genes relacionados con la inmunidad en el cromosoma X desmetilado acentúan la severidad del síndrome en mujeres con LES. Por el contrario, en los hombres con un solo cromosoma X se requiere de una mayor predisposición genética y/o un mayor grado de desmetilación del ADN para poder desarrollar el síndrome con una severidad igual que en la mujer. Se debe recordar que los patrones de metilación se establecen durante la diferenciación celular, silenciando los genes inadecuados o innecesarios para la promoción de una cromatina condensada, la cual es inaccesible a los factores de transcripción. Precisamente, el gen que cifra a la proteína CD40, localizado en el cromosoma X, es un gen sensible a la metilación. La proteína CD40 es un receptor que se localiza en la superficie de las células del sistema inmune y se encuentra principalmente en LB y en CPA, tales como los macrófagos y células dendríticas foliculares, en tanto que su ligando CD40L se sitúa en la superficie de los LT. En los seres humanos la deficiente expresión o la sobreproducción de estas moléculas de superficie de los linfocitos tienen implicancias clínicas importantes, puesto que los pacientes que no expresan CD40 son incapaces de efectuar una respuesta inmune dependiente de la IgG. Además, los pacientes con enfermedades autoinmunes tienen sobreexpresión de estas moléculas y sus linfocitos son refractarios a la apoptosis. La interacción de estos receptores tiene un papel importante en la inducción y regulación de la respuesta inmune, ya que está implicada en la proliferación y diferenciación de LB y de una gran variedad de estirpes celulares que expresan CD40: macrófagos, células NK y células endoteliales. Aunque el ligando CD40L se describió originalmente en LT, su expresión también se ha encontrado en una variedad de células: plaquetas, mastocitos, basófilos, linfocitos así como a células no hematopoyéticas (miocitos y células epiteliales). El CD40L es una proteína miembro de la super familia de moléculas TNF del grupo de las citoquinas o interleuquinas liberadas por las células del sistema inmune que intervienen en la inflamación y destrucción celular secundaria.

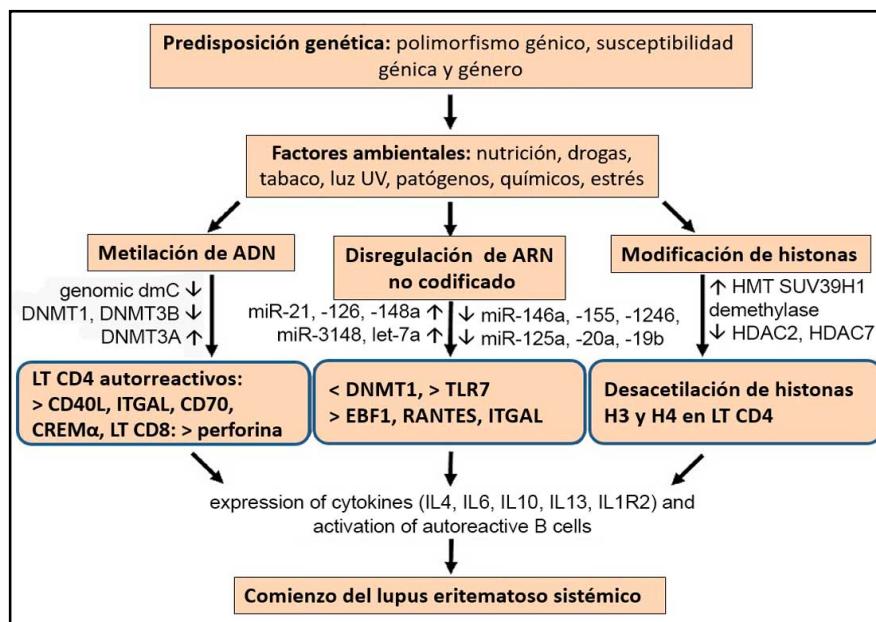


Fig. 9.11. Epigenética del LES (PMC).

Cambios en la metilación del ADN

Una prueba de los cambios aberrantes en los patrones de metilación del DNA en el desarrollo del LES, es que los LT de pacientes muestran ADN totalmente hipometilado. Otras pruebas de la metilación del ADN proceden de los estudios con drogas o medicamentos que desmetilan el ADN. Una de las drogas más conocidas que se emplean para desmetilar el ADN es la 5-azacitidina, un análogo de la citosina. El tratamiento con esta droga causa una amplia hipometilación del genoma, resultando en una expresión

alterada de varios genes. Otras drogas desmetilantes son la procainamida, un inhibidor de las enzimas ADN metiltransferasas (DNMT1 y DNMT3) y la hidralazina, que disminuye los niveles durante la mitosis. Recientemente se ha demostrado que la desmetilación de los promotores específicos de varios genes, contribuye a una sobreexpresión aberrante. Estos cambios se presentan en genes como la perforina, cuya desmetilación contribuye a la aniquilación de los monocitos. La perforina es una proteína citolítica presente en los gránulos de los linfocitos (CTLs) y en células NK. También se presentan modificaciones en las histonas en LES cuando se usan drogas epigenéticas. Por ejemplo, el uso de inhibidores de la desacetilasa de histonas sugiere que la desacetilación está involucrada en la expresión de ciertos genes asociados. Uno de los inhibidores de esta enzima es la tricostatina A (TSA) que revierte la expresión de los genes de las células T humanas, las cuales son inmunosupresoras. Resultados parecidos han sido obtenidos con otros inhibidores como el ácido suberoilanilida hidroxámico, el cual no sólo es capaz de revertir la expresión aberrante de ciertos genes sino de modular la enfermedad renal (Ondarza Vidaurreta, 2017).

Los locus genéticos de susceptibilidad en LES justifican una magnitud de riesgo modesta, en torno al 15-20%, pero no explican de forma satisfactoria la mayor parte de la heredabilidad. La epigenética define modificaciones estables potencialmente heredables en la expresión de los genes o de fenotipos celulares, resultado de cambios en ADN, cromatina o mecanismos post-transcripcionales. Se comunicaron cambios en la expresión de genes que no implican alteraciones en la secuencia de ADN. Los fenómenos epigenéticos determinan qué genes se expresan o se inhiben, influyendo en el desarrollo y la función celular. Los ejemplos más comunes de estos fenómenos en LES son: hipometilación del ADN, modificación de histonas y desregulación de ARN. Los dos primeros modifican la estructura de la cromatina que determina el acceso de los procesos de transcripción al ADN, mientras que el tercero modifica la expresión de genes actuando sobre el ARN mensajero. La metilación del ADN es un regulador negativo de la expresión de genes, ya que impide la fijación de factores de transcripción y es llevada a cabo por metiltransferasas. Constituye una marca que indica la represión de la expresión de un gen. Una deficiente metilación puede conducir a su sobreexpresión en genes sensibles. Existen alteraciones de la metilación en LES inducida por fármacos y en LES idiopático. La hipometilación puede afectar a regiones reguladoras de genes que participan en el funcionamiento de LB y LT CD4+. Muchos de ellos se relacionan con la familia IFN tipo I. Se ha demostrado hipometilación en genes reguladores de la producción de IFN-I, IL-4, IL-6, IL-10 e IL-13, con repercusión sobre el funcionamiento de LT con aumento de su actividad. La hipometilación puede explicar en parte el predominio femenino de la enfermedad, ya que puede producir la reactivación preferente de genes incluidos en el cromosoma X, como el gen del CD40L. Además, podría conducir a la activación de genes del cromosoma X inactivo. Ciertos factores externos, como fármacos o la luz ultravioleta, pueden inhibir la metilación de DNA. La procainamida y la hidralazina, relacionados con el lupus inducido por fármacos, ejercen un efecto inhibitorio sobre la actividad de ADN metiltransferasas.

Las histonas son proteínas que forman complejos con el ADN en el núcleo celular. Constituyen el componente principal de estructuras denominadas nucleosomas, subunidad básica de la cromatina, con cantidades específicas de ADN y de 4 tipos de histonas (H2A, H2B, H3 y H4). Participan en la determinación de qué parte de la cromatina está accesible para la transcripción activa. Las modificaciones en las histonas, como la acetilación, fosforilación, metilación, ubiquitinación y citrulinación pueden alterar la estructura de la cromatina y la expresión de genes, sin cambiar la secuencia de ADN. La hiperacetilación H4 en monocitos se relaciona con un incremento de la expresión de genes implicados en las vías del IFN-I y la vía NFKB. La desregulación de los microARN o ARN no codificantes que actúan sobre la expresión de genes mediante el ARNm y tienen capacidad para silenciar secuencias genéticas a nivel post-transcripcional. Un solo microARN es capaz de regular cientos de ARNm y cada ARNm puede ser regulado por múltiples microARN. Se han detectado tipos específicos de microARN en LES, y se han correlacionado con el grado de actividad y con manifestaciones específicas. La expresión reducida del microARN 146a se relaciona con la activación de la vía del IFN-I, mientras que la de miARN 125a se relaciona con hiperproducción de citoquinas. También influyen en la metilación de ADN a través de modificaciones en la actividad de ADN-metiltransferasas. Algunos autores consideran que la reducción del miARN-146a constituye un marcador de la enfermedad. Otros miARN asociados al LES son el 155,

que regula respuestas inmunes innatas y adaptativas y el 182, que reduce la producción de IL-2. Además, la represión de ciertos miARNs revertirían manifestaciones de la enfermedad (Alonso Mesonero, 2017).

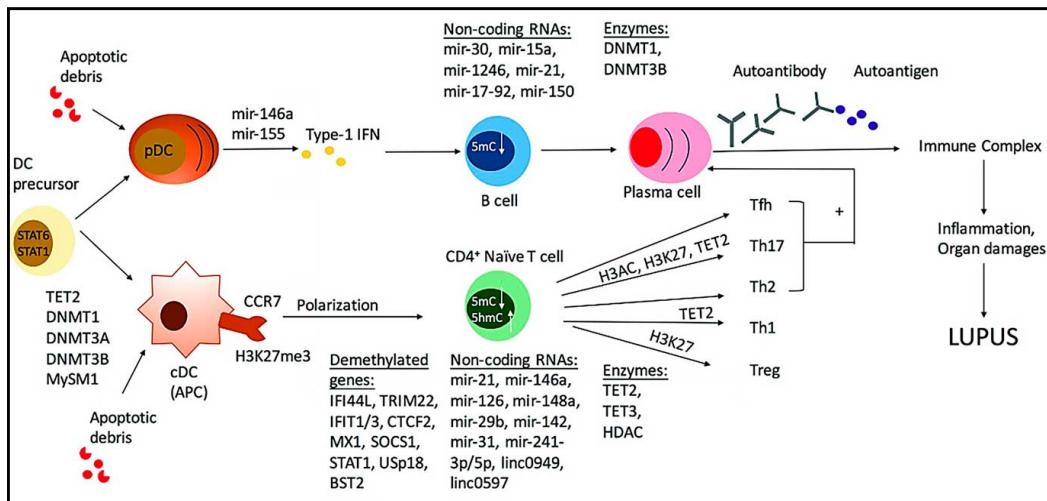


Fig. 9.12. Epigenética del LES (Springer).

9.3. Epigenética del síndrome de Sjogren (SS)

El laboratorio demuestra que las células acinosa de pacientes con SS muestran estrés en el retículo endoplásmico y una mayor expresión del sensor ATF6 α y del factor de transcripción ATF4, miembro de la vía PERK de la respuesta proteica desplegada. Además, los pacientes con SS mostraron niveles variables de transcripción de calreticulina (CALR). Teniendo en cuenta el papel relevante atribuido a la epigenética en la patogenia de las enfermedades autoinmunes, surge la pregunta: ¿Es posible que la expresión diferencial de ATF4, ATF6 α y CALR en SG de pacientes con SS pueda estar regulada por mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN? El porcentaje de metilación del ADN del ATF4, los promotores de los genes ATF6 α y CALR se evaluaron mediante fusión de alta resolución sensible a la metilación (MS-HRM). Los pacientes con SS han demostrado que las células epiteliales contribuyen al entorno inflamatorio al sobreexpresar citoquinas proinflamatorias relevantes como TNF- α e IFN- γ . Se determinó el efecto de IFN- γ y TNF- α sobre la metilación de promotores de los genes de interés en acinos 3D. Para determinar si los cambios observados estaban relacionados con los niveles de las enzimas metilasa y desmetilasa, se determinaron los niveles de transcripción de DNMT1, DNMT3A y TET2. Los resultados obtenidos de pacientes SS en comparación con los controles mostraron:

1. Un aumento significativo de la metilación del ADN en el promotor del gen ATF4 que se correlacionó positivamente con los niveles de transcripción de TNF- α e IFN- γ .
2. Una disminución significativa en la metilación del ADN en el promotor del gen ATF6 α que se correlacionó negativamente con los niveles de transcripción de TNF- α e IFN- γ .
3. No se encontraron cambios en la metilación del promotor CALR.

La metilación del promotor ATF6 α se correlacionó negativamente con los niveles de anticuerpos ANA. Sin embargo, es complejo establecer las dianas antigenicas que dan cuenta de esta correlación. Además, las correlaciones clínicas obtenidas validan el conjunto de pacientes utilizados en este estudio mostrando que la inflamación está asociada al daño glandular y consecuentemente a la alteración de la función. Los resultados observados en LSG de pacientes con SS se confirmaron en acinos 3D estimulados con TNF- α o IFN- γ (1 y 10 ng/mL) durante 24 hs, mostrando un aumento en el porcentaje de metilación del promotor del gen ATF4, una disminución del promotor del gen ATF6 α y sin cambios en CALR. Por otro lado, la metilación del promotor de los genes ATF4 y ATF6 α se correlacionó negativamente con sus respectivos niveles de transcripción. Paralelamente, los niveles de transcritos de ADN-metiltransferasa (DNMT1, DNMT3A) y TET2 desmetilasa aumentaron significativamente en acinos 3D estimulados por citoquinas. Estos resultados podrían explicar en parte la metilación diferencial del promotor ATF4 y

ATF6 α en las presentes condiciones experimentales. Por lo tanto, las citoquinas proinflamatorias promueven cambios en la metilación del ADN promotor de los genes estudiados. Los niveles de transcritos de metilasa y desmetilasa podrían influir en la metilación diferencial de los promotores ATF4 y ATF6 α en las condiciones estudiadas (Carvajal Garcés, 2017).

El SSp se considera una enfermedad multifactorial en la que la predisposición genética subyacente, los mecanismos epigenéticos y los factores ambientales contribuyen al desarrollo de la enfermedad. En los últimos 5 años se han completado los primeros estudios de asociación del genoma completo en SSp. La señal más fuerte de asociación se encuentra dentro de los genes HLA, mientras que los genes no HLA IRF5 y STAT4 muestran asociaciones consistentes en múltiples etnias pero con un tamaño de efecto más pequeño. La mayoría de las variantes de riesgo genético se encuentran en regiones intergénicas y su impacto funcional en la mayoría de los casos no ha sido dilucidado. Mecanismos epigenéticos como la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y los ARN no codificantes desempeñan un papel en la patogenia del SSp por sus efectos moduladores sobre la expresión génica y pueden constituir un vínculo dinámico entre el genoma y las manifestaciones fenotípicas (Imgenberg-Kreuz y col., 2021).

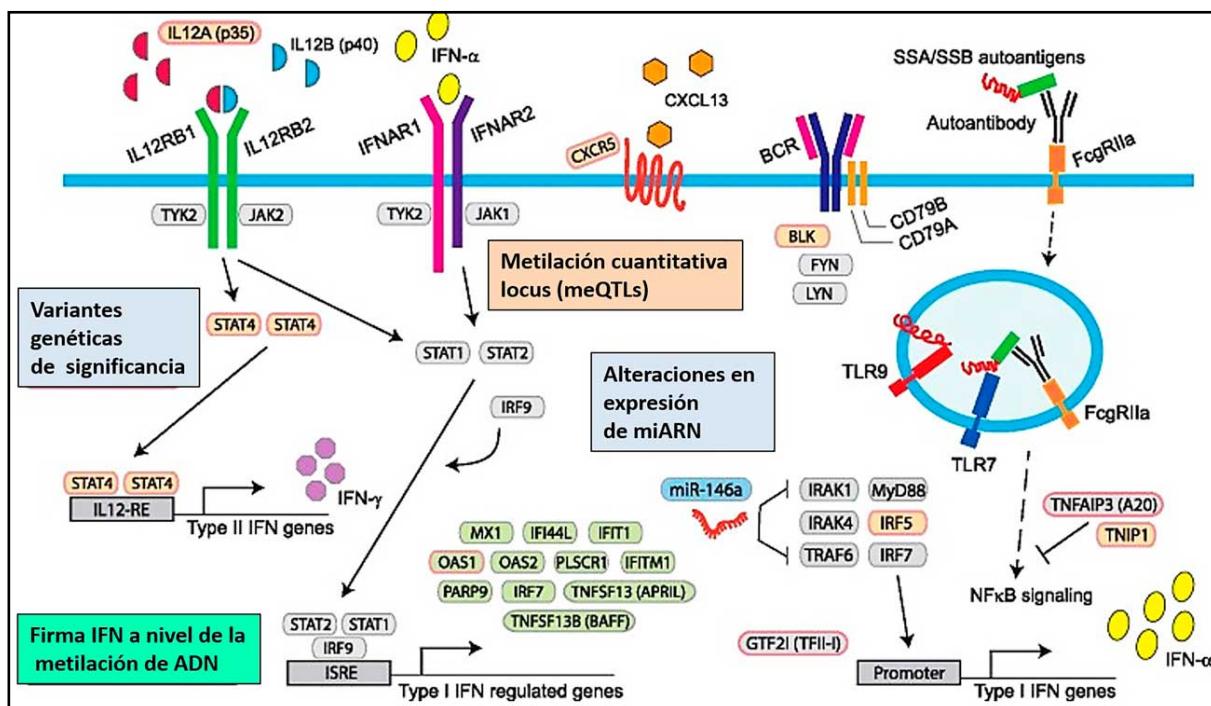


Fig. 9.13 Mecanismos genéticos y epigenéticos asociados al SSp. (Imgenberg-Kreuz).

Los recuadros con bordes rosados representan genes con SNP asociados con la susceptibilidad de SSp en el significado de todo el genoma fuera de la región HLA e incluyen BLK, CXCR5, GTF2I, IL12A, IRF5, OAS1, STAT4, TNFAIP3 y TNIP1. Cajas verdes: genes inducidos por IFN como MX1, IFI44L, OAS1, OAS2, TNFSF13B e IRF7, con sitios CpG hipometilados en SSp. Recuadros naranjas: meQTL, que se refieren a la asociación entre una variante genética (SNP) y el nivel de metilación en un sitio CpG cercano demostrado en BLK, CXCR5, IL12A, IRF5-TNPO3, STAT4 y TNIP1. Recuadros azules: se han identificado alteraciones en la expresión de miARN, incluido miARN-146a, en SSp. meQTL: locus de rasgos cuantitativos de metilación.

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una epitelitis autoinmune crónica y sistémica con incidencia predominante en mujeres, que se caracteriza por disfunción de las glándulas exocrinas. La etiología del SSp, que no se comprende por completo, es multifactorial y cada vez hay más pruebas para considerar que los factores epigenéticos juegan un papel crucial en su desarrollo. La epigenética se describe como procesos hereditarios y reversibles que modifican la expresión génica. Las modificaciones epigenéticas notificadas en las glándulas salivales menores y los linfocitos de los pacientes con SSp están relacionadas con:

- a. Un proceso anormal de metilación del ADN que induce a su vez un control defectuoso de los genes normalmente reprimidos que involucran aspectos tales como autoantígenos, retrotransposones y el cromosoma X en las mujeres.
- b. Posicionamiento alterado del nucleosoma asociado con la producción de autoanticuerpos.
- c. Control alterado de microARN.

Los resultados de los estudios de asociación de todo el epigenoma han revelado aún más la importancia de la vía del interferón en la progresión de la enfermedad, la vía de señalización del calcio para controlar las secreciones de fluidos y una conversación cruzada específica de células con factores de riesgo asociados con SjS. Es importante destacar que las modificaciones epigenéticas son reversibles, lo que abre oportunidades para procedimientos terapéuticos en esta enfermedad actualmente incurable (Bordron y col., 2020).

El SS es una afección epitelial autoinmune crónica y varias líneas de experimentos indican que los factores multifactoriales contribuyen a las disfunciones de las células epiteliales de las glándulas salivales, incluida una combinación de factores ambientales, infiltraciones linfocíticas, predisposiciones genéticas y defectos epigenéticos. Tal afirmación se ve reforzada por la observación de que la metilación global del ADN (5MeCyt) está alterada en las glándulas salivales menores de pacientes con SSp y que dicho defecto está asociado a la sobreexpresión de citoqueratina 19 (KRT19). Se probó una desregulación epigenética del gen KRT19 mediante el tratamiento de la línea celular de la glándula salival humana (HSG) con el agente desmetilante del ADN 5-azacitidina y con el inhibidor de histona acetilasa tricostatina A. El bloqueo de la metilación del ADN, pero no de la acetilación de histonas con 5-azacitidina se asoció con la sobreexpresión de KRT19 tanto a nivel transcripcional como proteico. El análisis de la matriz de metiloma de todo el genoma CpG en el locus KTR19 de SGEC cultivadas a largo plazo obtenidas de 8 pacientes con SSp reveló un nivel de metilación del ADN más reducido en aquellos pacientes con una metilación global del ADN defectuosa. Los datos sugieren que la alteración de la metilación del ADN en SGEC puede contribuir a la fisiopatología del SSp en parte al controlar la expresión de KRT1 (Konsta y col., 2016).

Se han implicado mecanismos epigenéticos en la patogenia del SSp. Se han descrito alteraciones en la metilación del ADN en células epiteliales de glándulas salivales menores (MSG) y linfocitos derivados de pacientes con SS en comparación con controles sicca. En un esfuerzo por identificar nuevos marcadores epigenéticos potenciales que podrían resultar útiles en el diagnóstico y el seguimiento de enfermedades, se exploró si las diferencias en la metilación del ADN también se pueden detectar en la saliva de los pacientes con SSp en comparación con los controles sicca. Se realizó un análisis de metilación del ADN mediante digestión de restricción sensible a la metilación seguida de una reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real de locus genómicos seleccionados en muestras de saliva de 16 pacientes con SSp y 10 controles secos con biopsia de MSG negativa. Identificamos una reducción de la metilación del ADN de la región de control de impresión (ICR) del locus H19 en la saliva de pacientes con SSp en comparación con los controles secos. Los niveles de metilación de H19 ICR en saliva se correlacionaron negativamente con los niveles de complemento sérico C4. De acuerdo con la metilación reducida del ICR, los niveles de ARN de H19 aumentaron en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de pacientes con SSp, mientras que no se observaron cambios significativos en los niveles de ARN de MSG H19 en comparación con los controles secos. Los hallazgos respaldan que la metilación de H19 ICR podría ser un marcador epigenético molecular útil en el seguimiento de pacientes con SSp, destacando la saliva como una muestra biológica valiosa en la investigación y la práctica clínica (Kargianni y col., 2020).

El SSp es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por una reducción de la actividad de las glándulas exocrinas (en especial, glándulas salivales y lagrimales) causada por una infiltración linfocítica crónica. Aunque el SSp se ha relacionado con un mayor riesgo de linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), los cambios epigenéticos dinámicos en las células de las glándulas que acompañan a la patogenia no se conocen por completo. Se recolectaron muestras de tejido de la glándula labial con (LG-SSp) o sin SSp (LG-NC) antes del desarrollo de MALT, así como la glándula parótida con tejidos

tumorales (PG-MALT) y tejidos paracancerosos (PG-NC) de 2 pacientes con SSp con linfoma MALT, y realizó RNA-seq y ChIP-seq para histona 3 lisina trimetilada (H3K4/9/27/36/79me3).

El transcriptoma indicó dos resultados de la progresión del SSp con o sin linfoma MALT representados por distintas poblaciones de genes expresados diferencialmente y sus funciones. Además, el atlas epigenético de H3K4/9/27/36/79me3 de todo el genoma se encontraba en diferentes etapas para varias muestras, lo que indica que la variación de H3K4me3 fue el evento más temprano, seguido de alteraciones selectivas de H3K9/27/36/79me3. Estas 4 modificaciones epigenéticas determinan el resultado final de la progresión del SSp. Se concluye que los resultados avanzan en la comprensión de la dinámica de la progresión del SSp, resaltan la importancia de las alteraciones epigenéticas en la regulación de la transcripción durante este proceso patológico e identifican objetivos terapéuticos potenciales para el tratamiento del SSp y la intervención del linfoma (Ningning Cao y col., 2021).

9.4. Epigenética del síndrome antifosfolípidos (SAF)

Se analizó el perfil de metilación del ADN en monocitos de pacientes con SAF y su relación con la patología cardiovascular y se evaluó el rol de los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) en la regulación de este proceso. Se estudiaron los perfiles de metilación del ADN en monocitos de 33 pacientes SAF y 15 donantes sanos (DS), purificados mediante selección inmunomagnética positiva. Se obtuvieron perfiles de metilación del ADN en 850.000 CpG y en cada sitio se determinaron los valores beta (β) que estiman los niveles de metilación. Se identificaron genes diferencialmente metilados (DMG) entre pacientes SAF y DS. La expresión génica de genes DMG seleccionados se evaluó mediante RT-PCR. En paralelo, se analizaron parámetros de riesgo CV, incluido el grosor de la íntima-media de la carótida (GIMC) y la función endotelial microvascular. Finalmente, se realizaron estudios *in vitro* para evaluar el papel de los aPL en estos procesos. El análisis de metilación del ADN identificó 813 DMG, incluyendo 279 hipometilados y 534 hipermetilados, cuya clasificación funcional reveló firmas asociadas con procesos biológicos y rutas moleculares implicadas en la respuesta inmune, la adhesión, el estrés oxidativo y la señalización vascular. Los niveles de metilación de los genes implicados en la respuesta inmune se asociaron con el score de riesgo CV, aGAPSS (CCR2, TXLNB, GLIPR), el tipo de trombosis (SIGLEC11, COLEC11, LRRC16A, AHSA1, TRIL) y los títulos de aPL (CLEC4G, RGS4, HLA-DPA1, GBP6, RAET1E, HLA-G, HLA-DPA1, HLA-H, TXLNB). Además, los niveles de metilación de DMG relacionados con la señalización vascular y los procesos de adhesión se asociaron con la presencia de recurrencias trombóticas (VEGFA, MAPK14, ITGA8, EPCAM, PCDHA6, DLG1), así como con factores de riesgo CV tradicionales como la hipertensión y la dislipemia (ITGA11, DSCAM, CLEC4F, CDH4, LTBP2, PCDHB14). Los niveles de metilación de los genes DMG relacionados con estrés oxidativo (GP2, PGD, ADH1) se asociaron con disfunción endotelial microvascular. Se identificó una expresión alterada en el ARNm de algunos de estos 1699-258X genes con metilación aberrante, estrechamente asociada con un mayor riesgo CV y recurrencias trombóticas. Tanto la metilación aberrante como los niveles de transcripción de varios genes se asociaron con un GIMC patológico. Los estudios *in vitro* evidenciaron el rol clave de los aPL en la modificación de la metilación y los perfiles transcriptómicos de pacientes SAF. Se concluye que los pacientes SAF muestran un perfil aberrante de metilación génica en monocitos asociados con caracteres clínicos e inmunológicos de la enfermedad como los títulos de autoanticuerpos, el riesgo CV, las recurrencias trombóticas, la disfunción endotelial y la aterosclerosis temprana. Estos resultados proporcionan nueva información del genoma de monocitos, facilitando la compresión de la fisiopatología del SAF y el descubrimiento de potenciales biomarcadores para el desarrollo de terapias más efectivas (Pérez Sánchez y col., 2020).

9.5. Epigenética del síndrome de Goodpasture

La glomerulonefritis semilunar es una enfermedad autoinmune devastadora que, sin un tratamiento temprano y adecuado, puede progresar rápidamente a una enfermedad renal terminal y la muerte. El tratamiento inmunosupresor actual proporciona una eficacia limitada y una carga importante de eventos adversos. Los fármacos epigenéticos son una fuente de nuevas herramientas terapéuticas. Entre ellos, los inhibidores de bromodomino y dominio extraterminal (BET) (iBET) bloquean la interacción entre los bromodomios y las proteínas acetiladas, incluidas las histonas y los factores de transcripción. Los iBET han demostrado efectos protectores contra la malignidad, los trastornos inflamatorios y la enfermedad renal experimental. Recientemente, se propuso Gremlin-1 como un biomarcador urinario de la progresión de la enfermedad en la glomerulonefritis semilunar asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) humanos. Se evaluó si los iBET podrían regular Gremlin-1 en la nefritis de la membrana basal antiglomerular experimental inducida por suero nefrotóxico (NTS) en ratones, un modelo que se asemeja a la glomerulonefritis semilunar humana. En ratones inyectados con NTS, el iBET JQ1 inhibió la sobreexpresión renal de Gremlin-1 y disminuyó el daño glomerular, restaurando el número de podocitos. El ensayo de inmunoprecipitación de cromatina demostró el enriquecimiento de BRD4 del *Promotor del gen Grem-1* en riñones lesionados, consistente con la regulación epigenética de Gremlin-1. Además, JQ1 bloqueó la unión de BRD4 e inhibió la transcripción del gen *Grem-1*. El efecto beneficioso de las iBET también estuvo mediado por la modulación de la vía NOTCH. JQ1 inhibió la expresión génica de los efectores NOTCH *Hes-1* y *Hey-1* en riñones lesionados por NTS (Tejedor-Santamaría y col., 2022).

9.6. Epigenética de la esclerosis múltiple (EM)

La EM es una enfermedad sin etiología del todo conocida, en la que se afirma que la implicación de factores ambientales en personas con predisposición genética, puede ser clave en el desarrollo de la enfermedad. Es en esta intersección entre la predisposición genética y los factores ambientales donde la metilación del ADN puede desempeñar un papel patogénico. El conocimiento de las modificaciones epigenéticas implicadas en la patogenia de la EM abre una nueva vía de investigación para la identificación de potenciales biomarcadores, así como la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas (Iridoy Zulet y col., 2017).

La falta de concordancia completa de la enfermedad autoinmune en gemelos idénticos sugiere que los factores no genéticos también juegan un papel importante en la determinación de la susceptibilidad a la enfermedad. Aunque no existe una definición cierta, la epigenética se ha conocido como alteraciones hereditarias en la función de los genes sin cambios en la secuencia de nucleótidos. La metilación del ADN, las modificaciones de histonas y la supresión de la expresión génica asociada a microARN son los mecanismos centrales de las regulaciones epigenéticas. La esclerosis múltiple (EM) es un trastorno del sistema nervioso central (SNC), caracterizado por características tanto inflamatorias como neurodegenerativas. Aunque los estudios sobre las alteraciones epigenéticas en la EM recién comenzaron en la última década, un número creciente de encuestas sugiere que los cambios epigenéticos pueden estar involucrados en el inicio y el desarrollo de la EM, probablemente al vincular los efectos de los factores de riesgo ambientales con la genética. La comprensión clara de las desregulaciones epigenéticas sustenta el desarrollo de terapias epigenéticas. La identificación de agentes que inhiban las enzimas que controlan las modificaciones epigenéticas, en particular las ADN metiltransferasas y las histonas desacetilasas, será una herramienta terapéutica prometedora para la EM (Aslanis y col., 2017).

La etiología exacta de la EM sigue siendo esquiva; sin embargo, la interacción de factores genéticos y ambientales contribuye al desarrollo y progresión de la enfermedad. Dado que la variación genética solo representa una fracción del riesgo de EM, los factores de riesgo extrínsecos, incluidos el tabaquismo, las infecciones y la falta de vitamina D o la luz solar, que provocan cambios en la expresión génica, contribuyen al desarrollo de la enfermedad a través de la regulación epigenética. Hasta la fecha, existe un cre-

ciente cuerpo de evidencia científica que respalda los roles importantes de los procesos epigenéticos en la EM. Las tres capas principales de los mecanismos reguladores epigenéticos son: la metilación del ADN, la modificación de histonas y la regulación génica mediada por microARN, con un enfoque particular en el papel de la epigenética en las respuestas inmunitarias desreguladas y los eventos neurodegenerativos en la EM. Además, se debe considerar el potencial de los modificadores epigenéticos como biomarcadores y tratamientos para la EM (Sau-Fong Chan, 2020).

9.7. Epigenética de las miopatías autoinmunes idiopáticas (MAI)

La Epigenética se ocupa del estudio de las modificaciones estructurales en las regiones del genoma, por metilación del ADN o histonas cromosómicas, u otros mecanismos que afectan la expresión de los genes sin alterar la composición de bases del ADN. La diferenciación celular, que se establece en el desarrollo embrionario a partir del estado de blastocisto, es consecuencia de una reprogramación celular diferencial, basada en modificaciones epigenéticas programadas, que establecen diferencias en el epigenoma de células y tejidos. Los genomas materno y paterno de los gametos tienen diferencias de impronta genómica debido a la metilación del ADN u otras modificaciones epigenéticas establecidas en las células germinales durante la gametogénesis. Las modificaciones epigenéticas no programadas también pueden ocurrir bajo la influencia de factores ambientales no controlados, lo que puede conducir a trastornos de la salud. Todas las modificaciones epigenéticas se borran tras la fecundación y las que afectan a la línea germinal del embrión o feto durante su desarrollo no se heredan más allá de la segunda generación. La Epigenética no debe ser considerada como un nuevo tipo de herencia con consecuencias transgeneracionales, sino como un conjunto de mecanismos relacionados con la regulación genética (Jouve de la Barreda, 2020).

La miopatía inflamatoria idiopática (MII) es un grupo raro de enfermedades autoinmunes. Sus subtipos incluyen dermatomiositis (DM), polimiositis (PM), miositis por cuerpos de inclusión (IBM) y miositis necrotizante inmunomedida (IMNM), y los subtipos más comunes son DM y PM. La patogenia de la IIM aún no está clara. Estudios previos sugieren que tanto mecanismos inmunes como no inmunes están involucrados en su patogenia, especialmente la inmunidad celular y humoral. En años recientes, los investigadores han realizado una serie de estudios sobre la patogenia de la IIM, especialmente en el estudio de DM/PM con la aplicación de biometría de alto rendimiento. La epigenética es una disciplina que se refiere a los fenómenos genéticos del espectro de metilación del ADN, el estado de la estructura de la cromatina y el espectro de expresión génica transferidos entre células sin ningún cambio en la secuencia del ADN, incluida la metilación del ADN, la modificación de la cromatina y los cambios en el ARN no codificador. Estudios recientes también han encontrado una serie de marcadores epigenéticos relacionados con la aparición y desarrollo de DM/PM, principalmente en el aspecto de cambios en el ARN no codificador, como miR-10a, miR-206. Sin embargo, no se han informado estudios sobre si la modificación de la cromatina está involucrada en la patogénesis de DM/PM. La patogénesis de DM/PM es compleja y diversa. Con el desarrollo de la investigación, ciertos microRNAs (miRNAs) y RNAs largos no codificantes (lncRNAs) pueden convertirse en marcadores biológicos para el diagnóstico precoz de DM/PM (Yang y col., 2019).

9.8. Epigenética de la artritis reumatoide (AR)

El metotrexate (MTX), fármaco de elección para el manejo de esta entidad, provoca una inhibición de los procesos de transmetilación. En su forma natural, como poliglutamato, el MTX puede inhibir la sintasa de metionina y el transporte de metionina, conduciendo a una disminución de S-adenosylmetionina, la cual reduce no solamente la metilación del ARN, ADN y fosfolípidos, sino que también restringe la síntesis de poliaminas, tales como la espermidina y espermina. En pacientes con AR, estos agentes

tienden a acumularse en células mononucleares de sangre periférica, orina, líquido y tejido sinovial. Su metabolismo por parte de los monocitos da lugar a la producción de agentes tóxicos como el peróxido de amoníaco y de hidrógeno, que pueden deteriorar la función del linfocito y por ende, influir en la fisiopatología de esta entidad (Gómez y col., 2006).

Las respuestas inflamatorias en la AR en brote muestran una explosión inicial de citoquinas. La principal ruta encaminada a la producción de las citoquinas proinflamatorias, tanto durante la sepsis como en la AR, es la vía de activación innata del factor de transcripción (NF) κB. Esta ruta es un claro ejemplo de cómo los mecanismos epigenéticos intervienen en la regulación de las respuestas celulares. El NFκB se encuentra en estado latente en el citoplasma de las células, anclado a su inhibidor, IκB. A su vez, la disponibilidad del inhibidor está regulada mediante la metilación de su promotor, situación que puede determinar importantes diferencias en la producción de citoquinas. Por otra parte, la cromatina está plegada en una conformación cerrada en las regiones correspondientes a los promotores de las citoquinas pro-inflamatorias. En sincronización con la translocación al núcleo del NFκB, han de producirse cambios transitorios en esta conformación (una desmetilación en K9 y una fosforilación en la serina (S)10 de la histona H3) para permitir la incorporación de la maquinaria transcripcional a sus sitios de unión en los promotores del factor de necrosis tumoral (TNF)α y la interleuquina (IL)1β.

Otro de los procesos estrechamente regulado por mecanismos epigenéticos es la diferenciación de las células inmunocompetentes. La AR se caracteriza por la polarización hacia respuestas Th1 y Th17. La diferenciación de las células T doble-positivas hacia las Th1 se produce a través de la metilación progresiva del promotor de la IL4, que es la citoquina específica de las células Th2, hasta su supresión completa¹⁵. Por su parte, el factor de transcripción FoxP3, definitorio de las funciones T reguladoras, es susceptible de silenciamiento por metilación, un evento que inclina la balanza hacia la producción de células Th17 y favorece la autoinmunidad¹⁶. Estos cambios en el fenotipo de los LT son, en gran medida, reversibles y existe evidencia de que algunas citoquinas, como el factor de crecimiento transformante (TGF) β, la IL6 y el interferón (IFN)γ, participan de forma activa en el establecimiento de los patrones epigenéticos en las subpoblaciones de LT. El grado de metilación del genoma en la membrana sinovial reumatoide está siendo objeto de estudio, dada la similitud entre los fibroblastos locales y las células transformadas. Aunque desprovistos de mutaciones, los fibroblastos sinoviales (FS) de los pacientes muestran una supervivencia anormalmente elevada y ejecutan un programa invasivo, caracterizado por la secreción constitutiva de proteasas y citoquinas. En las articulaciones de los pacientes, las células que se hallan en áreas de invasión del hueso y el cartílago articular expresan protooncogenes y factores de crecimiento. Este patrón locorregional en la expresión génica sugiere que desde el entorno inflamatorio se podría desencadenar un determinado epigenoma que se propaga a la progenie de las células modificadas. Parte de estos mecanismos se está empezando a desentrañar. Por ejemplo, la longevidad que caracteriza a los FS en la AR se ha puesto en relación con un alto grado de metilación en el promotor de moléculas proapoptóticas, como el receptor letal DR. Del mismo modo, se ha demostrado que la Tricostatina A (TSA), un inhibidor de las HDAC, induce la reexpresión de otras moléculas proapoptóticas en estas células, incrementando consecuentemente su senescencia. Estos hallazgos sugieren que las células sinoviales en la AR muestran un programa de silenciamiento génico alterado, que podría estar en relación con su tendencia destructiva y que es susceptible de reprogramación.

Pros y contras de las terapias epigenéticas y su posible uso en la artritis reumatoide

La meta principal de los abordajes epigenéticos en la AR será aumentar la expresión de genes reguladores que se encuentren anormalmente silenciados, con la pretensión de atenuar con ello la expresión clínica de la enfermedad. Esto puede conseguirse bien inhibiendo la metilación del ADN o cambiando la conformación de la cromatina en lugares determinados. El uso de estas estrategias conlleva el riesgo de eliminar marcas epigenéticas constitutivas, como las que evitan la expresión de transgenes, en las células con alto índice replicativo (Sánchez-Pernaute, 2010).

9.9. Epigenética de la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)

Ver epigenética de IES, polimiositis, dermatomiositis, esclerodermia, artritis reumatoide.

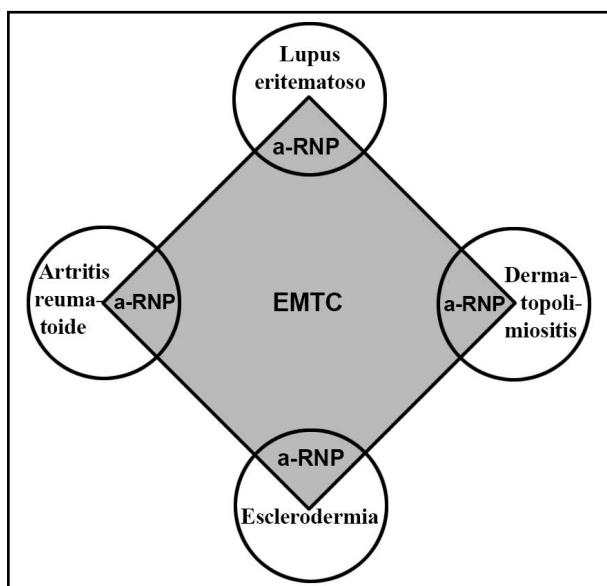


Fig. 9.14 EMTC (Acta Médica Colombiana).

9.10. Epigenética de las vasculitis sistémicas autoinmunes (VSA)

Las vasculitis sistémicas son un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias complejas de causa desconocida. Se caracterizan por evidencia histológica de infiltración de leucocitos, inflamación y necrosis de la pared del vaso y oclusión vascular. Numerosos locus genéticos se han asociado con un mayor riesgo de vasculitis, siendo los genes del HLA que codifican las proteínas del CMH. La contribución de la genética por sí sola a la patogenia de una vasculitis sistémica varía según las manifestaciones, pero no explica la totalidad del riesgo. Los mecanismos epigenéticos que gobiernan la expresión génica se sitúan en la interfaz de factores genéticos y ambientales. La epigenética es el estudio de los rasgos hereditarios y fenotípicos que pueden alterar el cromosoma sin cambiar la secuencia genética subyacente. La metilación del ADN, las modificaciones de las histonas y el ARN no codificante son mecanismos epigenéticos que controlan la expresión génica y regulan el desarrollo, la diferenciación y la actividad celular.

a. Vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos en neutrófilos (ANCA)

Se trata de una vasculitis necrotizante sistémica de pequeños vasos caracterizada por la presencia de autoantígenos contra proteínas citoplasmáticas de los neutrófilos: mieloperoxidasa (MPO) y proteinasa 3 (PR3). En los neutrófilos normales, la expresión de MPO y PR3 ocurre en las primeras etapas del desarrollo celular, lo que contribuye a la formación de gránulos intracelulares, pero las células AAV continúan expresando MPO y PR3 hasta la madurez, lo que indica una desviación del silenciamiento génico normal. Se comunicaron estudios sobre los mecanismos epigenéticos controladores de la expresión génica de *PRTN3/MPO* y su desregulación en AAV. El estudio inicial de los granulocitos AAV reveló un agotamiento de las marcas H3K27me3 represivas y un aumento en la expresión de ARNm de *PRTN3* y *MPO*. Además, se observó una marcada desmetilación de una isla CpG y de la región promotora de *MPO* en AAV, aunque la región promotora de *PRTN3* se desmetiló en pacientes y controles. Se exploraron los mecanismos reguladores que rigen H3K27me3 y se halló que el potenciador del homólogo 2 de zeste (EZH2) interactuaba con el factor de transcripción relacionado con Runt3 (RUNX3) para reclutar la metiltransferasa H3K27 en *PRTN3* y *MPO*. La región promotora de *RUNX3* también estaba hipermetilado en los granulocitos de AAV. Esto sugiere un modelo regulatorio mediante el cual la hipermetilación de *RUNX3* y la pérdida de reclutamiento de metiltransferasa de EZH2 y H3K27 se combina con la sobreexpresión de la proteína 3 que contiene el dominio C de H3K27me3 desmetilasa jumonji (JMJD3) en neutrófilos AAV. JMJD3 elimina las marcas H3K27me3 de las regiones reguladoras de *MPO* y *PRTN3* y aumenta la accesibilidad a la cromatina

con la ayuda de la desmetilación del ADN, lo que permite el acceso a la maquinaria transcripcional. Se detectó que las regiones genómicas que contienen variantes de riesgo genético en AAV estaban enriquecidas para las marcas H3K27me3 indicando un estado cerrado o equilibrado para la cromatina en las células Th17, lo que respalda el papel de las células Th17 en la patogénesis de AAV (Coit y col., 2018).

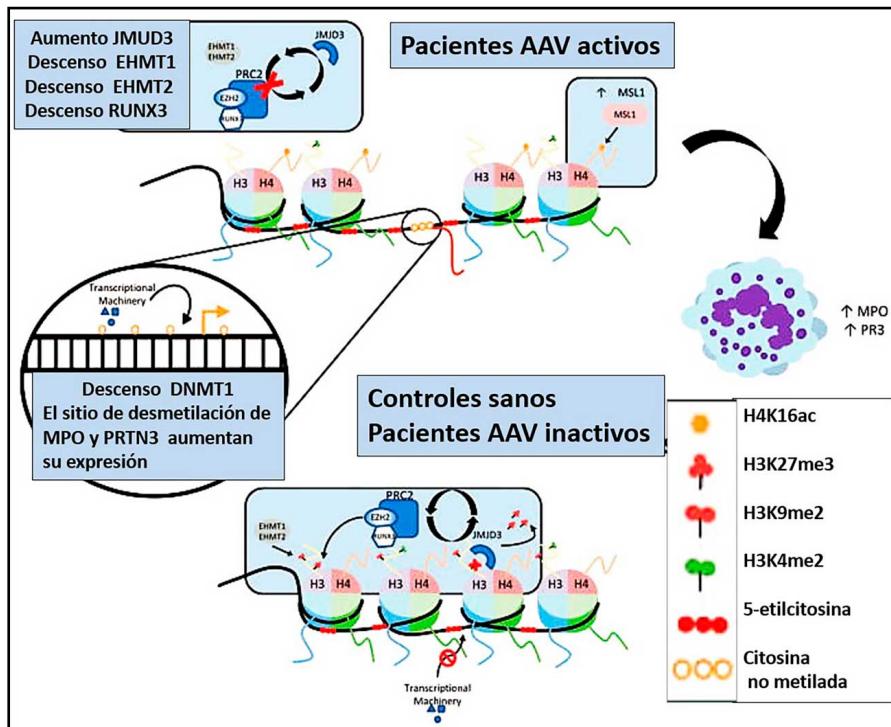


Fig. 9.15. Control epigenético de MPO y PRTN3 en AAD-ANCA (Ciavatta y col.).

Las modificaciones de histonas que rodean las regiones promotoras y potenciadoras de MPO y PRTN3 en AAV están en un estado bivalente (presencia de marcas represoras y permisivas), manteniendo el silenciamiento génico en neutrófilos maduros que se interrumpe en dichos pacientes. En neutrófilos de controles sanos y pacientes inactivos hay baja expresión de MPO y PR3, JMJD3 desmetila H3K27, aunque PRC2 lo remetila para mantener un estado silencioso condensado. EHMT1 y EHMT2 ayudan manteniendo H3K9me2 en la misma región. Las marcas permisivas H3K4me2 sugieren un equilibrio epigenético y están presentes tanto en pacientes como en controles, aunque los genes MLL2, MLL3 y MLL4 que regulan esta marca, se sobreexpresaron en pacientes respecto a controles. La metilación del ADN de las regiones promotoras y potenciadoras del gen proporciona un segundo método de control epigenético, evitando el acceso a la maquinaria transcripcional, y las islas CpG también pueden ser el objetivo de PRC2 para H3K27me3. En pacientes con enfermedad activa, algún proceso disruptivo interrumpe el silenciamiento del gen y una disminución en la expresión de RUNX3 impide el restablecimiento de H3K27me3. El descenso de EHMT1 y EHMT2 se correlaciona con el agotamiento de H3K9me2 y un aumento de MSL1 se correlaciona con H4K16ac enriquecido, una marca de activación génica. ANCA, anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo; MPO, mieloperoxidasa; PR3, proteinasa 3.

Jones y col. (2017) encontraron que los leucocitos de pacientes activos con AAV tenían una expresión disminuida de DNMT1 y una disminución específica del sitio en la metilación del ADN, lo que sugiere un proceso que se dirige a loci específicos, incluidos MPO y PRTN3, y permite la expresión génica. Cuando AAV está inactivo, la metilación en estos loci vuelve a niveles cercanos a los valores de los controles sanos y se reduce la expresión. Esto sugiere que la metilación del ADN de MPO y PRTN3 es un proceso específico de la enfermedad respaldado por la identificación de un sitio CpG en PRTN3.

Se investigaron los cambios de expresión en genes que codifican proteínas modificadoras de histonas y se halló un conjunto de 4 genes: histona eucromática-lisina N -metiltransferasa 1 y 2 (EHMT1, EHMT2), homólogo letal 1 del sexo masculino y factor de crecimiento de insulina (MSL1 y ING4) con cambios de expresión en granulocitos de pacientes con AAV al comparar con controles sanos. EHMT1 y EHMT2 están asociados con H3K9me2, una marca de silenciamiento génico, y se encontró que estaban subexpresados en

granulocitos AAV. *MSL1* e *ING4* están asociados con H4K16ac, una marca de activación génica. *MSL1* estaba sobreexpresado en granulocitos AAV. Se observó que estos cambios de expresión eran diferentes entre los leucocitos de pacientes con AAV activa con expresión elevada de *MPO/PRNT3* y pacientes inactivos con baja expresión de *MPO/PRNT3*, lo que los convierte en posibles biomarcadores de la actividad de la enfermedad. H4K16ac y H3K9me2 se enriquecieron y empobrecieron, respectivamente, en las regiones promotoras de *MPO* y *PRTN3* en los granulocitos de AAV, especialmente en la enfermedad más activa. *MLL2*, *MLL3* y los genes *MLL4* (leucemia de linaje mixto) que regulan H3K4me2 se sobreexpresaron en pacientes con AAV respecto a controles sanos. H3K4me2 es una marca bien reconocida de activación transcripcional y, junto con H3K27me3, es parte de una firma de cromatina bivalente. H3K4me2 estaba enriquecido tanto en pacientes como en controles en la región promotora de *MPO* y *PRTN3*, lo que sugiere que permanecen en un estado equilibrado en estos locus incluso en células sanas. En conjunto, *MPO* y *PRTN3* parecen mantener áreas de cromatina bivalente que contienen marcas tanto permisivas como represivas que están preparadas para expresarse con la pérdida de las marcas represivas. Esto ocurre en pacientes con AAV y aumenta durante la enfermedad activa, lo que conduce a una sobreproducción anormal de proteínas granulares y daño vascular mediado por neutrófilos (Yang y col., 2016).

Se investigaron los cambios en la metilación del ADN en *MPO* y *PRTN3* como posibles biomarcadores en los leucocitos de AAV. Se detectó una disminución en la expresión de *DNMT1*, pero ninguna reducción significativa en la metilación global del ADN en AAV. Sin embargo, se hallaron muchos genes hipometilados en pacientes con AAV activa, entre ellos *MPO* y *PRTN3*. Además, la metilación del ADN de *MPO* y *PRTN3* se correlacionó negativamente con la expresión génica. Al comparar los subconjuntos de AAV (PR3-AAV vs. MPO-AAV) se observó que los pacientes con MPO y PR3-AAV experimentaron un aumento significativo que fue casi idéntico en el nivel de metilación del promotor *PRTN3* después de la remisión de la enfermedad. Sin embargo, solo los pacientes con MPO-AAV, y no PR3-AAV, mostraron evidencia de un aumento significativo en el nivel de metilación en *MPO*, lo que sugiere que los cambios epigenéticos en estos 2 locus pueden proporcionar una diferencia entre los dos serotipos. Tanto en *PRTN3* como en *MOP*, los pacientes con AAV en remisión mostraron un aumento de la metilación específica del sitio y tuvieron una reducción significativa en la expresión del ARNm de ambos genes. La observación más valiosa de este estudio fue que la desmetilación de la región promotora de *PRTN3* fue altamente predictiva de la recaída de la enfermedad en pacientes con AAV independiente del serotipo ANCA; los pacientes con desmetilación en *PRTN3* tenían 4 veces más probabilidad de recaer. Este efecto se redujo a un solo sitio CpG en la región promotora de *PRTN3* (Jones y col., 2017).

b. Arteritis de células gigantes (ACG)

La arteritis de células gigantes (ACG) es una enfermedad inflamatoria de las arterias grandes y medianas, que ocurre en personas mayores de 50 años y se caracteriza por una afectación granulomatosa que puede conducir a isquemia y necrosis o pérdida de visión. El microambiente en el sitio de la inflamación en la ACG es complejo: células dendríticas (CD) detectoras de patógenos que residen en los vasos y guían la estimulación de los LT, la respuesta inflamatoria local. Los Th1 y Th17 proporcionan señales proinflamatorias. Una exploración de los cambios en la metilación del ADN que ocurren dentro de la arteria temporal de pacientes con ACG reveló una fuerte firma específica de LT que consiste en locus hipometilados en genes involucrados en la señalización de TCR/CD28 y vías reguladoras de calcineurina (Ca)/NFAT. NFAT es un factor de transcripción que regula la expresión de citoquinas en LT, incluidos *IFNG* y *TNF*, y la expresión de *CD40LG*, que también se desmetilaron en pacientes con ACG. También se encontró que NFAT1 estaba localizado en el núcleo de las células (desfosforilación y activación) de la pared vascular en las biopsias de GCA. La hipometilación de genes de citoquinas para Th1 (*IFNG*) y Th17 (*IL6*, *IL21*), macrófagos (*TNF*) y CD (*CCR7*, *CCL18*) respaldó su presencia en la infiltración de la pared vascular. La vía Ca/NFAT presenta un objetivo terapéutico intrigante. El dipiridamol, un inhibidor de la calcineurina altamente específico, es adecuado para dirigirse a la expresión regulada por NFAT y se ha demostrado que inhibe la producción de interferón-gamma (IFN γ), IL-17 e IL-6 en LT del modelo de ratón con lupus MRL/lpr. Los genes proinflamatorios regulados por NFAT estaban hipometilados en las arterias afectadas por GCA, y hay evidencia de que NFAT puede interactuar con las proteínas HDAC para controlar las modificaciones de las histonas en contextos específicos (Coit y col., 2018).

Se identificaron miARN sobreexpresados en tejido GCA mediante la comparación de tejido arterial activo, no activo y normal. Los miR-146a, miR-155 y miR-21 se sobreexpresaron en el tejido de la arteria temporal inflamada en comparación con el tejido normal y no inflamado. Estos miRNA juegan un papel en la regulación de la respuesta inflamatoria LT, macrófagos y CD. Se detectó que la expresión de miR-21 estaba localizada en las células de la capa media-intima de la arteria en este estudio. Los miARN se han implicado en la inmunosenescencia y su mayor expresión en el tejido de la GCA quizás refleje una edad biológica acelerada (Croci y col, 2016).

c. Enfermedad de Kawasaki (EK)

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis de vasos medianos que se presenta en niños entre 8 meses y 5 años. Se caracteriza por la inflamación de las arterias coronarias y es la principal causa de cardiopatía adquirida en niños de regiones desarrolladas. Los estudios de metilación del ADN de EK han revelado una relación entre la metilación de *FCGR2A* y la respuesta al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IVIG). *FCGR2A* codifica la proteína del receptor II de la región Fcγ de inmunoglobulina de baja afinidad que se expresa en la superficie de macrófagos, neutrófilos, monocitos, CD y actúa para aumentar la fagocitosis y la producción de mediadores inflamatorios. Contiene una variante de riesgo genético para EK. Los sitios CpG dentro de la región promotora de *FCGR2A* estaban hipometilados en células de sangre completa de pacientes con EK en comparación con controles y en pacientes resistentes al tratamiento con IVIG. Otro estudio demostró cambios significativos en los patrones de metilación del ADN después del tratamiento con IVIG en EK, incluida la reversión de la hipometilación asociada a la enfermedad en *FCGR2A*. Los receptores tipo Toll son un grupo de proteínas que reconocen patrones moleculares, tanto exógenos como endógenos, y pueden interactuar con *FCGR2A* para inducir una respuesta proinflamatoria. Se encontró que un conjunto de genes TLR que codifican TLR1, TLR2, TLR4, TLR6, TLR8 y TLR9 estaban hipometilados en pacientes con EK en comparación con controles sanos y febris. Los niveles de metilación de estos genes se recuperaron dentro de las 3 semanas posteriores a la terapia con IVIG, y los niveles de expresión de ARNm mantuvieron una correlación negativa con la metilación del ADN. Las células T reguladoras (Tregs) juegan un papel importante en la supresión de la actividad proinflamatoria y la expresión de citoquinas de las células Th17 a través de interacciones físicas o mediante la liberación de citoquinas como IL-10 y TGF-β. Este equilibrio regulatorio parece estar sesgado hacia las células Th17 proinflamatorias en pacientes con EK aguda donde hay una reducción en la expresión de FoxP3, un factor de transcripción crítico en la actividad Treg. La expresión de miR-31 aumentó en Tregs de pacientes con EK aguda y suprimió la expresión de FoxP3, aunque se encontró que miR-155 disminuyó en Tregs de pacientes. El tratamiento con IVIG recuperó parcialmente la expresión anormal de miR-31 y miR-155. Además, miR-145, que podría estar implicado en la modulación de la señalización de TGF-β, aumentó en sangre total y se detectó en exosomas plasmáticos aislados de pacientes con EK aguda. Los exosomas son vesículas extracelulares liberadas por las células que pueden ser absorbidas por otras células y son capaces de transportar miARN como una forma de comunicación de célula a célula. Otros microARN proinflamatorios que también se dirigen a la señalización de TGF-β y están involucrados en EK son miR-200c y miR-371-5p. El miR-200c promueve la apoptosis de las células endoteliales, lo que induce una respuesta inflamatoria de las células del músculo liso vascular y modula la respuesta de TLR4. Se demostró miR-200c y -371-5p distinguen efectivamente entre EK y controles sanos, así como pacientes que responden y no responden a IVIG. Otros estudios han identificado nuevos miARN con actividad de la enfermedad que potencialmente se dirigen a las funciones de las células endoteliales de los vasos en pacientes con EK (Coit y col., 2018).

d. Enfermedad de Behçet (EB)

La enfermedad de Behçet (EB) es una vasculitis sistémica de vasos variables de causa desconocida caracterizada por episodios inflamatorios agudos recurrentes con úlceras orales y genitales, afectación ocular y cutánea. La susceptibilidad genética para EB muestra una asociación muy fuerte con la región *HLA-B/MICA*, aunque también se han identificado factores de riesgo no MHC que respaldan la participación de las células Th1 y Th17 (*IL10*, *IL12A*, *STAT4* y *IL23R - IL12RB2* locus) en la patogénesis. Esto está respaldado

por investigaciones que muestran que las poblaciones de células Th17, Th1 y Treg y la producción de citoquinas cambian con el estado de la enfermedad. La metilación del ADN de los LT-CD4+ y los monocitos extraídos de la sangre periférica de los pacientes con EB están hipometilados en los genes asociados con los procesos de remodelación del citoesqueleto, como el procesamiento de la actina, los microtúbulos y la adhesión celular. Algunas de las deficiencias de metilación volvieron a estar cerca de los niveles de control saludables en genes específicos después del tratamiento y la remisión de la enfermedad. Esta recuperación fue más pronunciada en los monocitos que en los LT, pero los genes implicados en la formación y organización de los microtúbulos (*KIFA2* y *TPPP*) se vieron afectados en ambos tipos de células, lo que los convierte en objetivos interesantes para biomarcadores clínicos y terapéuticos. La investigación sobre los cambios en la expresión de miARN en EB ha revelado una variedad de biomarcadores potenciales. El miR-23b se subexpresó en LT-CD4+ de pacientes con EB activa. Cuando se transfeció en LT-CD4+ *in vitro*, miR-23b redujo la expresión de los genes de la vía Notch y la producción de IFN γ e IL-17. Se han identificado 2 variantes de este tipo en pacientes con EB: rs2910164 (*MIR146A*; miR-146a) y rs11614913 (*MIR196A2*; miR-196a2). Los portadores del genotipo rs2910164 CC mostraron una reducción en las transcripciones maduras de miR-146a e IL-17, TNF- α e IL-1 β a nivel de proteína en PBMC en comparación con el genotipo GG, que fue más frecuente en pacientes con EB (Coit y col., 2018).

e. Vasculitis IgA: Púrpura de Henoch-Schonlein (IgAV)

La vasculitis IgA (IgAV) se presenta en los vasos pequeños y se caracteriza por el depósito de inmunocomplejos de IgA en la pared vascular. IgAV predomina en bebés y niños entre 3 y 12 años. Determinar el riesgo genético es difícil debido a los estudios de casos de tamaño insuficiente, pero un metanálisis confirmó el riesgo asociado con las variantes *HLA-DRB1**⁰¹ y *HLA-DRB1**⁰⁷.

Se observó un aumento en todo el genoma de la acetilación de H3 y la metilación de H3K4, que son marcas de cromatina abierta y de transcripción accesible, en PBMC aisladas de pacientes con IgAV. Estas marcas se correlacionaron con la actividad de la enfermedad y se enriquecieron en pacientes con IgAV con compromiso renal en comparación con pacientes con IgAV sin compromiso renal y controles sanos. Coincidiendo con esto, hubo un aumento en las HAT y las histonas metiltransferasas en pacientes con IgAV y una disminución en las histonas desacetilasas e histonas desmetilasas opuestas, lo que indica un cambio en el perfil transcripcional para respaldar un estado transcripcional activo anormal. Los pacientes con IgAV con afectación renal tuvieron un marcado aumento de IL-4, IL-6 e IL-13 en los niveles de ARNm y proteínas. Los autores encontraron un enriquecimiento de la acetilación de H3 y H3K4me3 en las regiones promotoras y potenciadoras de *IL4*, citoquina Th2 y LT-CD4+ de pacientes con IgAV en comparación con los controles y una mayor expresión de TIM-1, un regulador sugerido de la respuesta Th2. En comparación, *IFNG*, que codifica la citoquina IFN γ de las células Th1, no mostró un enriquecimiento de estas marcas de histonas ni una expresión elevada. Un aumento global específico de IgAV en las marcas de cromatina abierta, junto con el estado de cromatina abierta y la sobreexpresión de genes relacionados con Th2, apunta hacia las células Th2 como efectores potenciales en la patogénesis de IgAV (Luo y col., 2013).

9.11. Epigenética de la sarcoidosis

Es probable que las marcas epigenéticas expliquen la variabilidad de la respuesta al antígeno en la enfermedad pulmonar granulomatosa. Se estudió la metilación del ADN y los cambios en la expresión génica asociados con la enfermedad crónica por berilio (CBD) y la sarcoidosis en células pulmonares. Se identificaron 52.860 significativos CpGs asociados a CBD; 2.726 CpG cerca de 1.944 genes únicos tienen un cambio de metilación superior al 25%. El análisis de sarcoidosis progresiva versus remitente identificó 15.215 GPC ($P < 0,005$ y $q < 0,05$), pero solo 801 de ellos tienen un cambio de metilación superior al 5%, lo que demuestra que las marcas de metilación del ADN de los cambios en la progresión de la enfermedad son más sutiles. El estudio destaca la importancia de las marcas epigenéticas en la respuesta inmune pulmonar en la enfermedad pulmonar granulomatosa (Yang y col., 2019).

Se ha demostrado que muchos genes asociados con la sarcoidosis se comparten entre otras enfermedades inmunomedidas. En los pacientes con sarcoidosis finlandesa, los sujetos con buen pronóstico tienen el haplotipo *HLA-DRB1* * 03:01 y/o *HLA-DRB1* * 04:01-D*PB1* * 04:01, pero no se ha encontrado ningún marcador de enfermedad persistente. El objetivo era identificar aún más las diferencias genéticas entre los subgrupos de pronóstico en relación con los marcadores HLA. Se realizó la secuenciación del exoma completo en 72 pacientes seleccionados en función de la actividad de la enfermedad. Los datos del exoma finlandés de la base de datos de agregación del genoma se utilizaron como población de control. Se estudiaron variantes asociadas en 181 pacientes con sarcoidosis finlandesa y 150 controles. Se encontró una asociación en el cromosoma 1p36.21 (*AADACL3* y *C1orf158*), asociado con sarcoidosis (Lahtela y col., 2019).

Las exploraciones originales de los subfenotipos de sarcoidosis han identificado nuevos locus de riesgo. Los estudios innovadores de interacción gen-ambiente que utilizan técnicas analíticas modernas han descubierto lugares de riesgo asociados con el tabaquismo y la exposición a insecticidas. La aplicación de la secuenciación del exoma completo ha identificado variantes genéticas asociadas con sarcoidosis persistente. Un estudio de epigenómica ha proporcionado conocimientos previos sobre los mecanismos de metilación del ADN en comparación con los datos de expresión génica. Los métodos de secuenciación avanzados, como la secuenciación del ARN del genoma completo y de una sola célula, la epigenómica y el metanálisis, traducirán los hallazgos de la genómica en aplicaciones clínicas (Garman y col., 2020).

Las modificaciones epigenéticas están emergiendo como importantes mecanismos reguladores de la expresión génica en la enfermedad pulmonar, dado que están influenciadas por exposiciones ambientales y variantes genéticas, y que regulan procesos inmunitarios y fibróticos. Se comunicó un estudio de la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas que esclareció la epigenética de la sarcoidosis (Konigsberg y col., 2021) (figs. 9.16 a 9.18).

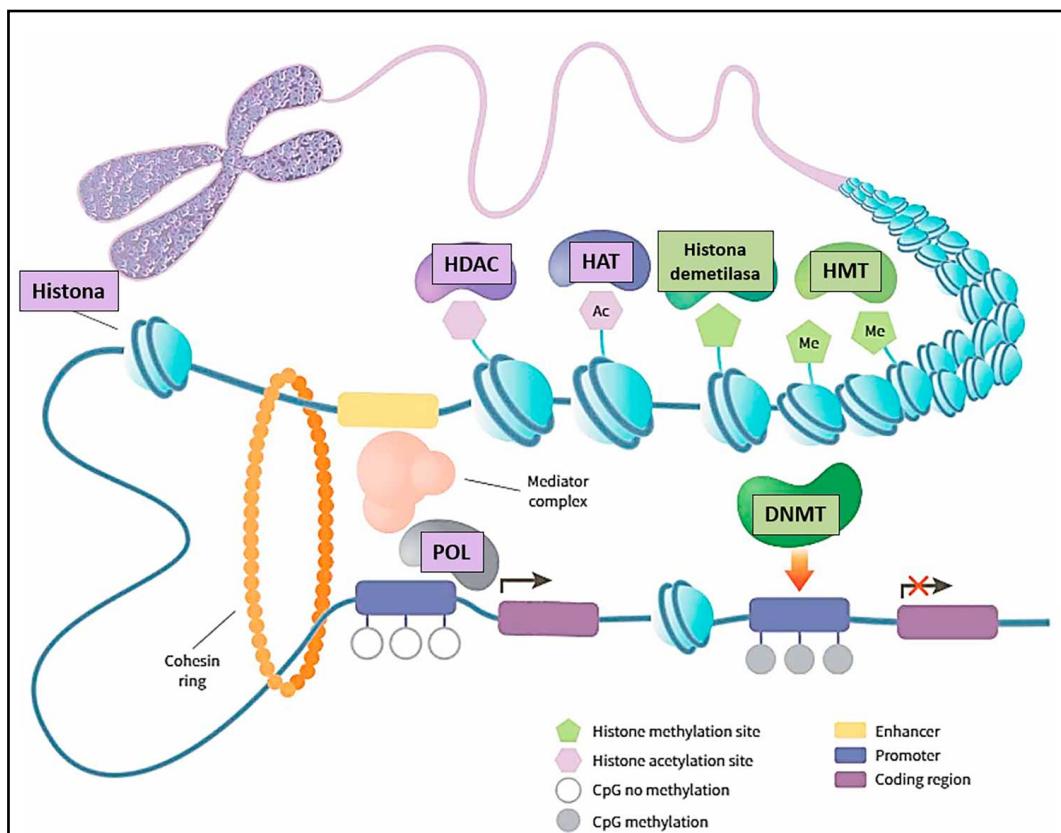


Fig. 9.16. Sarcoidosis: regulación epigenética de la accesibilidad del ADN (Konigsberg, 2021).

Las histona acetiltransferasas (HAT) y las metiltransferasas (HMT) agregan acetilo (Ac) y residuos específicos del grupo metilo (Me) en las colas de las histonas para modular la compactación de la cromatina. Las ADN metiltransferasas (DNMT) metilan los sitios CpG. La metilación del promotor bloquea la unión de la ARN polimerasa (POL) y los factores de transcripción para regular negativamente la epigenética de la sarcoidosis.

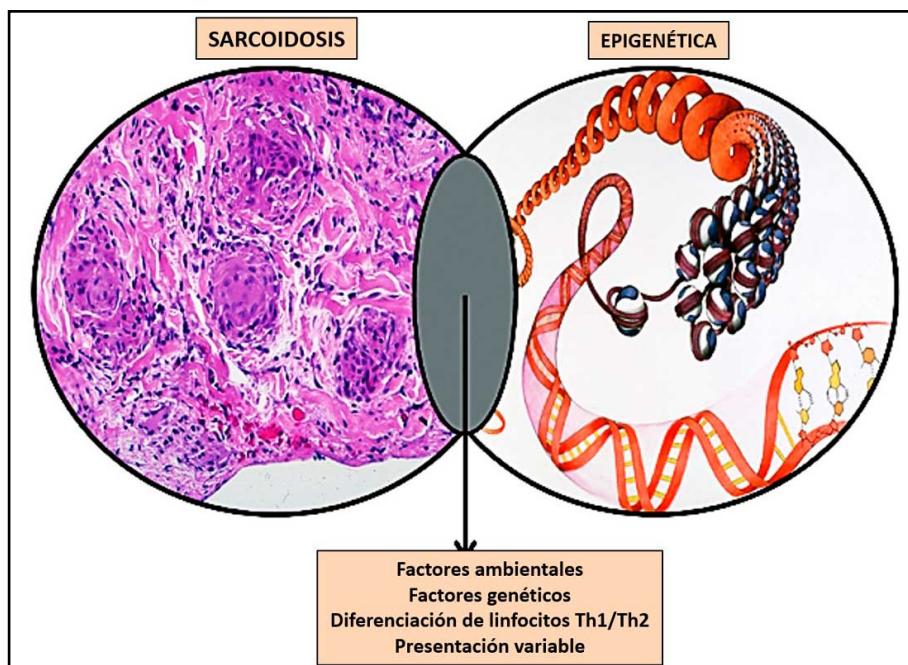


Fig. 9.17. Sarcoidosis y epigenética (Konigsberg, 2021).

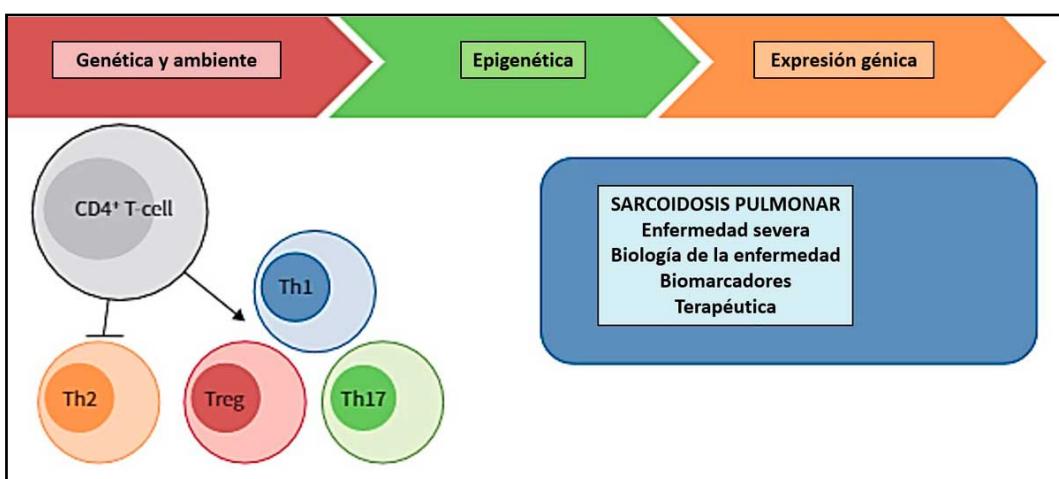


Fig. 9.18. Sarcoidosis pulmonar (Konigsberg, 2021).

Las marcas epigenéticas influyen en la expresión de genes que regulan la diferenciación de los subtipos de células T, lo que lleva a la sarcoidosis pulmonar. Th: células T colaboradoras; Treg: célula T reguladora.

9.12. Epigenética de las enfermedades tiroideas autoinmunes (ETAI) (figs. 9.19-9.20)

Las enfermedades tiroideas autoinmunes (ETAI) son un grupo de enfermedades autoinmunes específicas de órganos mediadas por LB y LT. La enfermedad de Graves (EG) y la tiroiditis de Hashimoto (TH) son las dos presentaciones clínicas principales. Tanto los factores genéticos como los ambientales tienen papeles importantes en su desarrollo. Se ha considerado que la epigenética ejerce un papel clave en la integración de esos factores genéticos y ambientales, y las modificaciones epigenéticas causadas por factores ambientales pueden impulsar a las personas con susceptibilidad genética a desarrollarlas. Estudios recientes sobre la epigenética han proporcionado algunos conocimientos novedosos sobre su patogénesis. Se estudiaron: metilación del ADN, modificaciones de las histonas y ARN no codificantes. Se necesitan más estudios para identificar las modificaciones epigenéticas subyacentes que pueden contribuir al diagnóstico preciso de AITD, la elección adecuada del tratamiento (Wang y col., 2017).

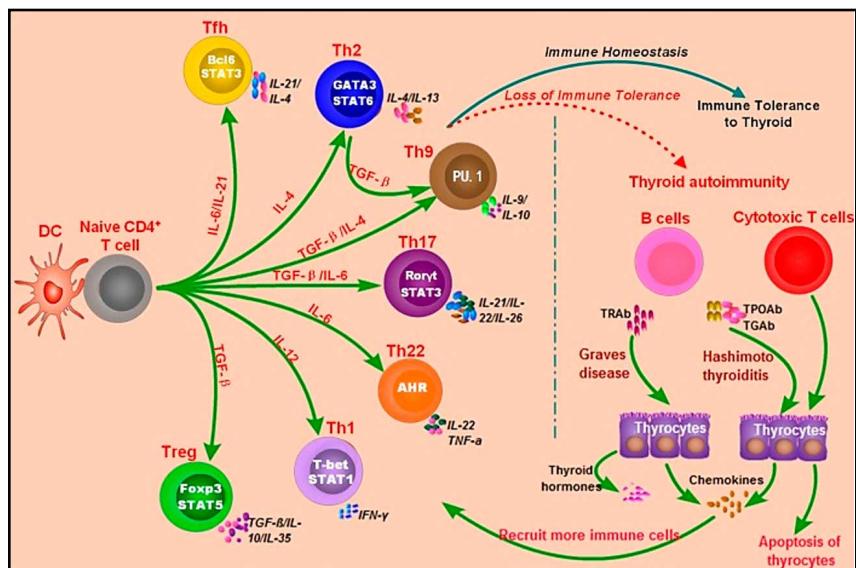


Fig. 9.19. Autoinmunidad: enfermedades tiroideas autoinmunes (ETAI) (Wang y col., 2017).

La pérdida de tolerancia inmunológica da como resultado autoinmunidad en el desarrollo de ETAI. Los LT-CD4+ vírgenes pueden ser activados por células dendríticas (CD) u otras células presentadoras de antígenos (CPA) y pueden diferenciarse en varios subconjuntos que se caracterizan por diferentes citoquinas y factores de transcripción específicos. El equilibrio de esas células inmunitarias es necesario para el mantenimiento de la homeostasis. En condiciones normales, los subconjuntos de LT tienen funciones normales y existe homeostasis inmunitaria en el cuerpo humano, lo que puede mantener la tolerancia inmunitaria y evitar ataques inmunitarios injustificados a los tejidos tiroideos. Algunos factores genéticos y ambientales pueden provocar disfunciones de estos subconjuntos de LT, LB y (CPA), lo que puede romper la homeostasis inmunitaria y causar autoinmunidad tiroidea.

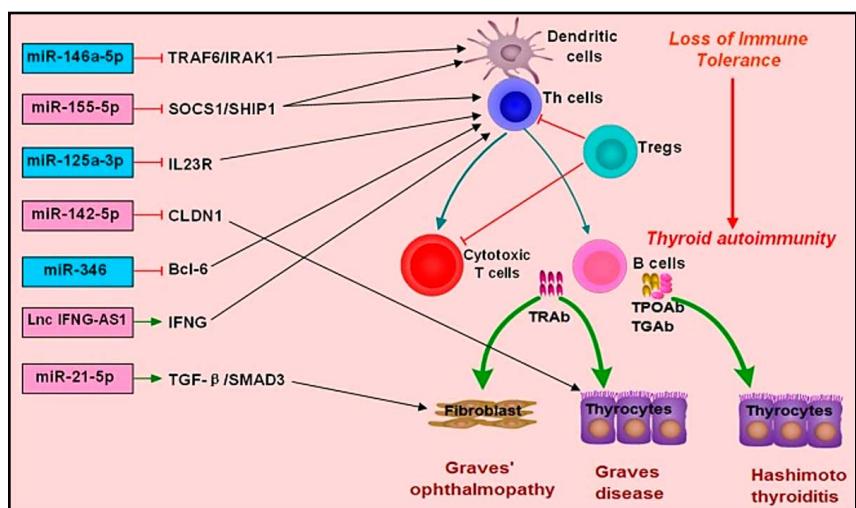


Fig. 9.20. Rol de los ARN no codificantes en el desarrollo de ETAI (Wang y col., 2017).

Los microARN (miARN) o los ARN largos no codificantes (lncARN) pueden dirigirse a algunos genes implicados en la respuesta inmune o en la función de las células inmunitarias. La expresión alterada de miRNA o lncRNA puede alterar la función normal de las células inmunitarias, romper la homeostasis y provocar ataques inmunitarios hacia los tejidos tiroideos durante el desarrollo de ETAI. MiR-146a-5p puede reprimir la quinasa 1 asociada a IL-1R (IRAK1) y el factor 6 asociado al receptor de TNF (TRAF6), y su expresión descendente aumentará la activación y la presentación de antígenos de las CD. Otros miARN, como miR-125-3p y miR-346 y miR-155-5p, también pueden regular las funciones inmunitarias de células Th o CD al dirigirse a factores de transcripción o moléculas clave. Lnc IFNG-AS1 puede aumentar la expresión de IFNG y aumentar la activación de Th1, y el aumento del nivel de lncRNA IFNG-AS1 contribuye así a la respuesta de las Th1 en pacientes con TH. MiR-21-5p puede promover la expresión de colágeno I y la producción total de colágeno inducida por TGF-β1 en fibroblastos orbitales y, por lo tanto, el aumento de la expresión de miR-21-5p puede contribuir a la oftalmopatía de Graves. MiR-142-5p puede dirigirse a CLDN1, y su sobreexpresión en los tirocitos puede dar como resultado una expresión reducida de claudina-1 y una mayor permeabilidad de la monocapa de tirocitos.

Los estudios en células y tejidos de pacientes con ETAI y particularmente en la enfermedad de Graves (EG) y la tiroiditis de Hashimoto (TH), revelan cada vez más marcas epigenéticas alteradas y la desregulación resultante de los niveles de expresión génica. En particular, la metilación de todo el genoma y la modificación de la cola de histonas se limitan a unos pocos estudios en pacientes con EG, y los valores diagnósticos de los cambios epigenéticos observados o su potencial utilidad pronóstica aún no están claros. De manera similar, los datos relacionados con la expresión de microARN en pacientes con enfermedades tiroideas autoinmunes son en gran medida descriptivos y aún no se han traducido a la clínica. En resumen, a pesar de que existe una clara evidencia de deterioro epigenético, se requiere más investigación para una mejor comprensión de las redes epigenéticas involucradas en la patogénesis de la enfermedad, abriendo así el camino para posibles herramientas de diagnóstico y pronóstico, así como para intervenciones epigenéticas (Coppedè, 2017).

Se estudió el rol patogénico de miR-326 y su mecanismo molecular subyacente en pacientes con TH. Se observaron niveles elevados de miR-326 en las PBMC de pacientes con TH en comparación con controles sanos. De acuerdo con la sobreactivación de STAT3 inducida por IL-23, sustancialmente más PBMC derivadas de pacientes con HT se diferenciaron en células Th17 en condiciones de cultivo de polarización, lo que puede, al menos en parte, ser el resultado de niveles mejorados de mIL-23R. Además, ADAM17, un ectodominio sheddase de mIL-23R, fue atacado y regulado negativamente por miR-326. La inhibición de ADAM17 podría atenuar el desprendimiento del ectodominio de mIL-23R. Los hallazgos sugieren que el efecto de miR-326 en el eje celular IL-23/IL-23R/Th17 en pacientes con HT podría deberse en parte a la orientación de ADAM17 (Liu y col., 2020).

9.13. Epigenética de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1)

El aumento mundial de la incidencia DM1 y la tasa de concordancia entre gemelos monocigóticos (50%), indican un fuerte efecto del medio ambiente como factor subyacente de esta enfermedad. Este proceso puede ocurrir a través de modificaciones epigenéticas de la expresión génica como la metilación del ADN, en la que varios nutrientes participan como cofactores. Los pacientes con DM1 vs controles sanos tuvieron una metilación global del ADN más baja (0,85 (0,91) % y 1,25 (1,16) % respectivamente) y niveles de homocisteína (Hcy) (4,8 (1,1) μ mol/L y 7,3 (1,4) μ mol/ L respectivamente). No hubo diferencias en los niveles de folato entre los grupos. Se observó una asociación significativa entre los folatos y el estado global de metilación del ADN en pacientes con DM1 ($r = -0,564$) y sujetos sanos ($r = 0,440$). Concluyendo, los pacientes DM1 presentaron niveles más bajos de Hcy y metilación global del ADN (Arroyo Jousse y col., 2015).

La discordancia de pares de gemelos monocigóticos (MC) para DM1 de inicio en la infancia es ~50%, lo que implica roles para factores genéticos y no genéticos en la etiología de esta compleja enfermedad autoinmune. Aunque se ha logrado un progreso significativo en el esclarecimiento de la genética de la DM1 en los últimos años, el componente no genético ha permanecido poco definido. La variación epigenética podría ser la base de algunos de los componentes no genéticos de la etiología de la DM1 y se realizó un estudio de asociación de todo el epigenoma (EWAS). Se generaron perfiles de metilación del ADN de todo el genoma de monocitos CD14+ purificados a partir de 15 pares de gemelos MC discordantes para la DM1. Esto identificó 132 sitios CpG diferentes en los que la dirección de la diferencia de metilación del ADN del par intra-MC se correlacionó con el estado diabético, es decir, posiciones variables de metilación asociadas a T1D (T1D-MVP). Se confirmó que estos T1D-MVP mostraron diferencias de metilación de ADN intra-MC estadísticamente significativas en la dirección esperada en un conjunto independiente de pares MC discordantes de T1D. Los resultados sugirieron que los T1D-MVP surgen muy temprano en el proceso etiológico que conduce a la DM1.

manifiesta. Nuestro EWAS de T1D representa una contribución para comprender el papel etiológico de la variación epigenética en la DM1 (Rakyan y col., 2011) (**figs. 9.21**).

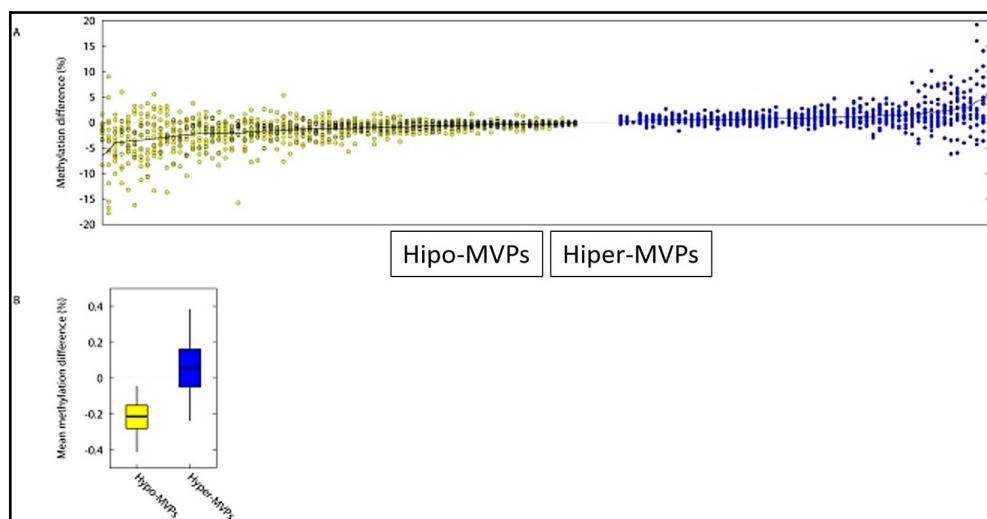


Fig. 9.21 Metilación del ADN para DM1-MVP (Rakyan, 2011).

A) En el eje x, cada columna de datos contiene 15 puntos diferentes, lo que indica la diferencia absoluta de metilación del ADN entre pares observada en un solo DM1-MVP para cada uno de los 15 pares MC discordantes de DM1 diferentes. Se grafican los 58 hiper- y 74 hipo-DM1-MVP diferentes. Los datos se organizan en orden decreciente o creciente de las diferencias absolutas de metilación intra-MC para los DM1-MVP hipo (amarillo) e hiper (azul) respectivamente.

B) Para cada DM1-MVP, hay datos experimentales disponibles para un sitio CpG vecino dentro de una distancia genómica de 2 kb. En los casos en que varios de estos sitios CpG estaban presentes, se consideró solo el vecino más cercano. Los datos estuvieron disponibles para 56 Hypo-DM1-MVP (total: 74) y para 39 Hyper-DM1-MVP (total: 58). Se cuantificó el cambio de metilación específico de DM1 de estos sitios CpG vecinos y se trazaron los intervalos, de modo que las cajas cubran el 50% y los bigotes el 95% del rango de datos.

El TNF- α es una citoquina proinflamatoria que está involucrada en la patogénesis de la DM1. El gen TNFa está sujeto a una regulación epigenética en la que el folato y la homocisteína son moléculas importantes porque participan en el ciclo de la metionina donde se forma el donante de grupos metilo más importante. Se investigó si el estado de metilación del promotor del gen TNFa en pacientes con DM1 estaba relacionado con el folato sanguíneo, la homocisteína y el TNF- α en un estudio transversal de casos y controles. Los pacientes con DM1 mostraron una mayor metilación del promotor del gen TNFa (39,2%) en comparación con los sujetos de control (25,4%). La metilación del promotor del gen TNFa se asoció positivamente solo con los niveles de homocisteína en pacientes con DM1 pero no en sujetos de control.

La susceptibilidad genética a la DM1 está bien respaldada por la evidencia epidemiológica, sin embargo, el riesgo de enfermedad no puede explicarse por completo mediante las variantes genéticas establecidas. El estudio aborda la cuestión de si la modificación epigenética de la secuencia de ADN heredada puede contribuir a la susceptibilidad a la DM1. Se examinaron 7 pares de gemelos monocigóticos (MC) con discordancia de enfermedad a largo plazo y 5 pares de hermanos no gemelos (HNG) con discordancia de enfermedad y HLA idénticos para determinar las asociaciones entre el ADN metilación (ADNm) y DM1. Se observó una fuerte hipometilación global de los sitios CpG dentro de las regiones promotoras en gemelos MC con DM1 en comparación con gemelos sin DM1. Los datos de metilación del ADN se agruparon en 3 categorías de sitios CpG para un análisis más detallado:

- 1) La región del CMH.
- 2) Genes que no son del CMH con asociación informada de DM1 a través de GWAS.
- 3) El epigenoma, o el resto de sitios que no incluían genes asociados con CMH y DM1.

Los resultados iniciales mostraron diferencias de metilación modestas entre los gemelos MC discordantes para la región CMH y los sitios CpG asociados con DM1: BACH2, INS-IGF2 y CLEC16A (rango de diferencia de ADNm: 2,2%-5,0%). En el conjunto del epigenoma CpG, las mayores diferencias de metilación se observaron en MAGI2, FANCC y PCDHB16 (rango de diferencia de ADNm: 6,9%-16,1%). Estos hallazgos no se observaron en los pares de HGN idénticos a HLA. Sin embargo, los resultados para los 5 principales locus CpG candidatos no se replicaron en 6 pares de gemelos MC discordantes con DM1 adicionales. Los datos indicaron que la hipometilación global del ADN dentro de las regiones promotoras de genes puede contribuir a la DM1; sin embargo, los hallazgos no respaldaron la participación de grandes diferencias de ADNm en sitios CpG únicos solos en DM1 (Elboudwarej y col., 2016).

9.14. Epigenética de las anemias

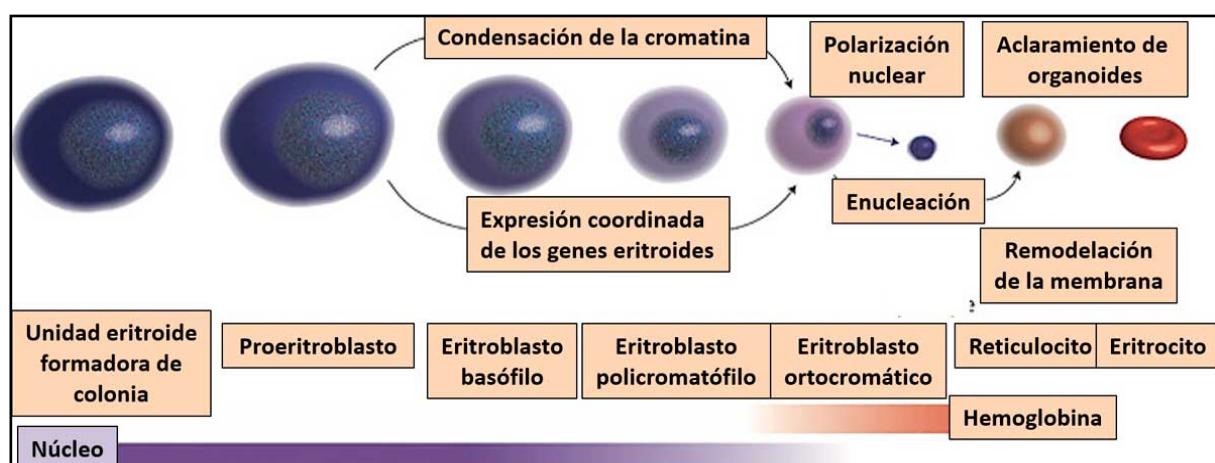


Fig. 9.22. Eritropoyesis (Wells y Steiner).

La eritropoyesis es un proceso de enorme magnitud, en el que se genera de 2 a 3 millones de glóbulos rojos por segundo. Los progenitores eritroides comienzan como células grandes con núcleos grandes y, en el transcurso de 3 a 4 divisiones celulares, experimentan una disminución espectacular del tamaño celular acompañada de una condensación nuclear profunda que culmina en la enucleación. A medida que los eritroblastos en maduración experimentan estos cambios fenotípicos dramáticos, acumulan hemoglobina y expresan altos niveles de otros genes específicos de eritroides, mientras silencian gran parte del transcriptoma no eritroide. Estos cambios fenotípicos y de expresión génica están asociados con distintos cambios en el panorama de la cromatina y requieren una estrecha coordinación entre los factores de transcripción y los reguladores epigenéticos, así como la regulación precisa de la actividad de la ARN polimerasa II. La interrupción de estos procesos se asocia con anemias hereditarias y síndromes mielodisplásicos. Se revisaron los mecanismos epigenéticos que rigen la maduración eritroide terminal (Wells y Steiner, 2022).

Los genes de β -globina se encuentran entre los genes regulados por el desarrollo y específicos de tejido más estudiados. El inicio de la eritropoyesis en las células precursoras y la expresión progresiva de

diferentes miembros de la familia de las globinas β durante el desarrollo van acompañados de cambios epigenéticos drásticos en el locus. Se estudió la relación entre las modificaciones de histonas y ADN y la actividad transcripcional de los genes de β -globina, los cambios dinámicos en las modificaciones epigenéticas observadas durante el desarrollo eritroide y el potencial que tienen estos cambios como nuevos objetivos para su terapia. Función aislante de la cromatina. Se representa un aislante entre una región de cromatina hipoacetylada silenciosa que presenta la marca de metilación H3K9 y una región de cromatina hiperacetilada activa marcada por metilación H3K4. Dicho aislante se opone a la invasión de la cromatina silenciosa en la región activa. El bloqueador potenciador puede activar el gen B pero el aislador impide que el potenciador A active el gen B. En estas condiciones, el potenciador A aún puede activar el gen A del que no está bloqueado. El aislante bloquearía una señal de un potenciador a un gen (Kiefer y col., 2008) (fig. 9.23).

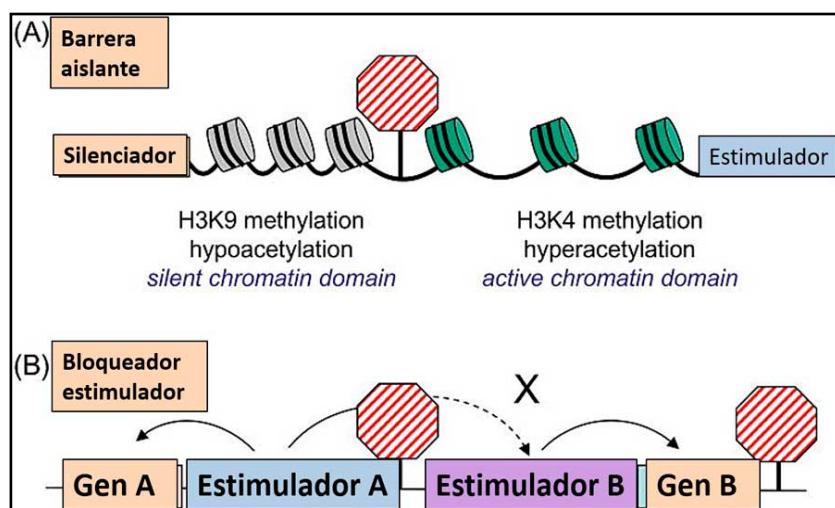


Fig. 9.23 Función aislante de la cromatina (Kiefer).

(A) **Barrera aislante.** Se representa un aislante (octágono con rayas rojas) entre una región de cromatina hipoacetylada silenciosa que presenta la marca de metilación H3K9 y una región de cromatina hiperacetilada activa marcada por metilación H3K4. Se propone que el aislante se oponga a la invasión de la cromatina silenciosa en la región activa. Los nucleosomas compactos se representan en gris y los que están poco empaquetados en verde.

(B) **Bloqueador potenciador.** El potenciador B puede activar el gen B pero el aislador impide que el potenciador A active el gen B. En estas condiciones, el potenciador A aún puede activar el gen A del que no está bloqueado. Se propone que el aislante bloquee una señal de un potenciador a un gen.

La reactivación de la hemoglobina fetal (HbF, $\alpha_2\gamma_2$) tiene un objetivo terapéutico para la β -talasemia y la enfermedad de células falciformes. Aunque se han identificado muchos reguladores de la HbF, quedan por determinar los patrones de metilación en el grupo de globina β que impulsan el cambio de hemoglobina fetal a adulta. Se evaluaron los patrones de metilación del ADN del grupo de globina β de sangre periférica de 105 pacientes con talasemia β^0/β^0 y 44 controles normales. También se reclutaron 15 muestras de médula ósea y 4 de sangre de cordón umbilical para una evaluación adicional. Identificamos que los sitios CpG en las regiones hipersensibles 4 y 3 (HS4-3) de los sitios hipersensibles a la DNase I de la región de control de locus (LCR) y los promotores de globina γ y β mostraron hipometilación en pacientes con talasemia β^0/β^0 , especialmente para los pacientes con alto nivel de HbF, en comparación con los controles normales. Además,

también se observaron hipometilaciones en la mayoría de los sitios CpG de las regiones centrales HS4-3 en médulas óseas (MO) de β^0/β^0 -pacientes comparados con controles normales; y el nivel de metilación del promotor de γ -globina -50 y + 17 sitios CpG mostraron un nivel de metilación más bajo en pacientes con nivel alto de HbF en comparación con aquéllos con nivel bajo de HbF y una correlación negativa con el nivel de HbF entre pacientes con talasemia β^0 . Finalmente, los sitios CpG + 17 y + 50 del promotor de γ -globina también mostraron una hipometilación significativa en los tejidos de sangre del cordón umbilical (CB) en comparación con los tejidos de médula ósea de los controles normales. Los hallazgos revelaron patrones de metilación en el grupo de globina β asociados con la enfermedad de talasemia β^0 y la expresión de globina γ , contribuyeron a comprender la modificación epigenética en pacientes con talasemia β^0 y proporcionaron objetivos candidatos para las terapias de hemoglobinopatías β (Bao y col., 2020) (fig. 9.24).

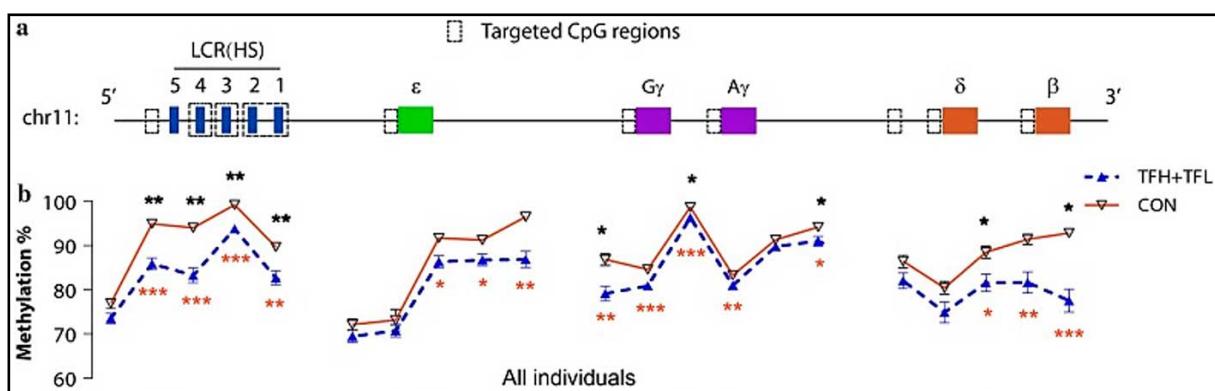


Fig. 9.24. Patrones de metilación del grupo de globina β en tejidos PB (Bao, 2020).

- a. Un esquema del grupo de globina β . El cuadro discontinuo muestra las regiones diana en el examen de metilación del ADN.
- b. Las diferencias de metilación en pacientes con talasemia β^0 de controles normales (CON) se mostraron con * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ en el análisis ANCOVA sin (sitios indicados por debajo) o con (sitios indicados por encima) covariable de edad.

El cambio de hemoglobina fetal a adulta se regula de manera específica en la etapa de desarrollo y la reactivación de la hemoglobina fetal (HbF) y tiene implicancias terapéuticas para el tratamiento de la β -talasemia y la anemia de células falciformes. Aunque se ha logrado un progreso significativo en nuestra comprensión del mecanismo molecular del cambio de hemoglobina fetal a adulta, el mecanismo de regulación epigenética del silenciamiento de HbF aún no se ha definido completamente. Aquí, realizamos la secuenciación del genoma completo y el análisis de secuenciación de ARN del GYPA⁺ derivado de la médula ósea. Las células eritroides de individuos afectados por β -talasemia con niveles muy variables de grupos HbF para detectar moduladores epigenéticos de HbF y diversidad fenotípica de β -talasemia. Se identificó un factor represor ETS2 codificado por ERF, cuya hipermetilación del promotor y regulación a la baja del ARNm estuvieron asociados con niveles altos de HbF en la β -talasemia. Se observó que la hipermetilación del promotor ERF mediada por el enriquecimiento de DNMT3A conduce a la desmetilación de los genes de γ -globina y a la atenuación de la unión de ERF en el promotor HBG y, finalmente, a la reactivación de HbF en la β -talasemia. Se demostró que el agotamiento de ERF aumentó la producción de HbF en humanos CD34⁺ células progenitoras eritroides, líneas celulares HUDEP-2 y ratones NCG-Kit-V831M trasplantados. ERF reprime la expresión de globina γ . Es importante destacar que el agotamiento de ERF no afectó la maduración de las células eritroides. La identificación de alteraciones

en la metilación del ADN de ERF como modulador de la síntesis de HbF abre dianas terapéuticas para las β -hemoglobinopatías (Bao y col., 2021) (fig. 9.25).

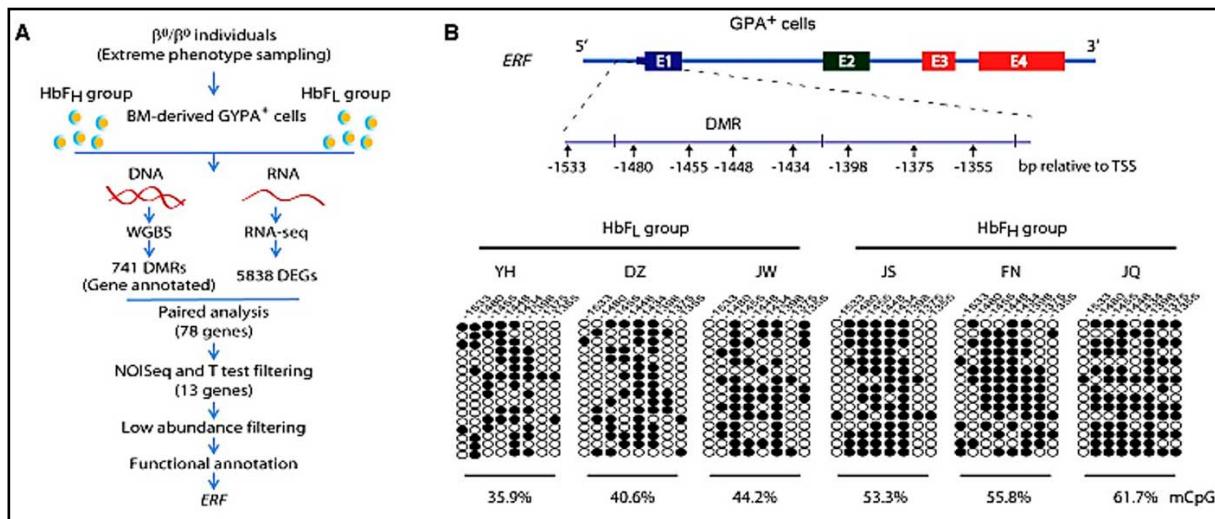


Fig. 9.25. Identificación de ERF como represor de HbF a través de estudios transcriptómicos y de metilación en individuos afectados por β -talasemia (Bao, 2021).

(A) Un diagrama de flujo para la detección de moduladores candidatos de HbF. El umbral para una DMR positiva se define como un nivel de metilación diferencial $\geq 10\%$ (consulte los materiales complementarios). Examinamos 741 de los 3000 DMR principales (los 3000 principales hiper-DMR o hipo-DMR), que están anotados para ubicarse en las regiones promotoras. Se identificaron 5.835 DEG según los siguientes criterios: $|log 2 FC| > 0,8$ y probabilidad de divergencia $> 0,8$ a través de NOISEq. Se inscribieron 78 genes en la lista de candidatos, ya que presentaban una expresión significativamente diferencial tanto en el ARNm como en el nivel de metilación entre los grupos HbF L y HbF H. Además, seleccionamos 13 de los 78 DE-mRNA que contienen DMR en sus regiones promotoras, de las cuales priorizamos seis genes candidatos al filtrar la baja abundancia con FPKM $< 1,0$ en HbF grupo H o HbF L. Anotación funcional e identificación de ERF como el gen candidato con máxima prioridad para la validación funcional.

(B) Arriba: esquema del cuerpo del gen ERF. Abajo: análisis de los niveles de metilación en los sitios CpG dentro del DMR en el promotor ERF, evaluado por secuenciación. Los datos se generaron con células GYPA + derivadas de BM de individuos con β -talasemia y se usaron en ensayos de WGBS. Cada fila de ocho sitios CpG dentro de un grupo representa un solo clon tratado con bisulfito con CpG metilados (•) o CpG no metilados (○).

Las intervenciones terapéuticas dirigidas a inducir la hemoglobina fetal y reducir la concentración de hemoglobina falciforme son un enfoque eficaz para mejorar las complicaciones agudas y crónicas de la enfermedad. La regulación del cambio de globina γ a globina β se logra mediante la remodelación de la cromatina en el locus *HBB* del cromosoma 11 e interacciones de las principales proteínas de unión al ADN, como KLF1 y BCL11A en los promotores proximales de los genes de globina. La evidencia experimental también respalda el papel de las modificaciones epigenéticas, incluida la metilación del ADN, la acetilación/metilación de histonas y la expresión de microARN en el silenciamiento del gen de la globina γ durante el desarrollo. Se evaluó el rol de los mecanismos epigenéticos en la regulación del gen de la globina γ (Starlard-Davenport y col., 2021).

La anemia por deficiencia de hierro (Fe) es la principal deficiencia de micronutrientes en todo el mundo y afecta a alrededor del 40 % de mujeres embarazadas y niños pequeños. Esto afecta durante el período prenatal y posnatal temprano con efecto en el desarrollo neurológico, lo que resulta en efectos a largo plazo, como deterioro cognitivo y mayor riesgo de trastornos neuropsiquiátricos. En modelos animales, la identificación del desarrollo da como resultado una estructura y función anormales del hipocampo asociadas con la desregulación de los genes involucrados en la neurotransmisión y la plasticidad sináptica. La desregulación de estos genes es una causa probable de los déficits de por vida que siguen al desarrollo de la ID. Sin embargo, aún no se ha dilucidado un vínculo funcional directo entre el hierro y

la desregulación génica. Las modificaciones epigenéticas dependientes de hierro son un mecanismo por el cual el déficit de Fe podría alterar la expresión génica a lo largo de la vida. La proteína que contiene el dominio de interacción rico en jumonji y AT (JARID) y las proteínas de translocación Ten-Eleven (TET) son dos familias de modificadores epigenéticos dependientes de Fe que desempeñan funciones críticas durante el desarrollo neural al establecer una regulación génica adecuada durante períodos críticos del cerebro (Ladra y col., 2021).

Las talasemias (α , β , γ , δ , $\delta\beta$ y $\epsilon\gamma\delta\beta$) son los trastornos genéticos más comunes en todo el mundo y constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias caracterizadas por la síntesis deficiente de una o más cadenas de hemoglobina (Hb). Esto conduce a la acumulación de cadenas de Hb no talasémicas inestables, que precipitan y provocan la destrucción intramedular de los precursores eritroides y la lisis prematura de los glóbulos rojos (RBC) en la sangre periférica. Las talasemias son el resultado de muchos defectos genéticos y moleculares diferentes que conducen a fenotipos hematológicos graves o clínicamente silenciosos. Se analizaron las vías moleculares y epigenéticas que regulan la expresión génica de globina y el cambio de globina. Se informan los desafíos de los tratamientos estándar convencionales, incluidas las transfusiones de glóbulos rojos y la terapia de quelación de hierro, la esplenectomía y el trasplante de células madre hematopoyéticas de donantes normales. Finalmente, el progreso realizado por los campos de la terapia génica y las estrategias de edición de genes (De Simone y col., 2022).

La maduración terminal de los eritroblastos humanos requiere cambios significativos en la expresión génica en el contexto de una condensación nuclear espectacular. Los defectos en este proceso se asocian con anemias hereditarias y síndromes mielodisplásicos. La apariencia densa del núcleo condensado en los eritroblastos en maduración condujo a la suposición de que la acumulación de heterocromatina es la base de este proceso, pero a pesar de un extenso estudio, los mecanismos precisos que subyacen a este proceso biológico esencial siguen siendo difíciles de comprender. Para delinejar los cambios epigenéticos asociados con la maduración terminal de los eritroblastos humanos, se realizó espectrometría de masas en histonas combinadas con inmunoprecipitación de cromatina y secuenciación del ARN. Se detectó que la maduración terminal de los eritroblastos humanos está asociada con una disminución dramática en las marcas de histonas asociadas con el alargamiento de la transcripción activa, sin acumulación de heterocromatina. La estructura de la cromatina y la expresión génica se correlacionaron con cambios dinámicos en la ocupación de la ARN polimerasa II competente en elongación, lo que sugiere que la maduración eritroide terminal se controla en gran medida a nivel de transcripción. Además, se demostró que la “pausa” de la ARN polimerasa II está altamente correlacionada con la represión transcripcional, y la ARN polimerasa II competente para la elongación se convierte en un recurso escaso en los eritroblastos en etapa tardía, asignados a genes específicos de eritroides. Los estudios funcionales confirmaron un papel esencial para la regulación específica de la etapa de maduración de la actividad de la ARN polimerasa II durante la maduración eritroide y demostraron un papel fundamental para HEXIM1 en la regulación de la expresión génica y la actividad de la ARN polimerasa II en los eritroblastos en maduración (Murphy y col., 2021).

La ADN metiltransferasa 1 (DNMT1) es un importante regulador epigenético de la formación de grandes complejos macromoleculares que reprimen la expresión de γ -globina humana al mantener la metilación del ADN. Sin embargo, se sabe muy poco sobre la asociación de variantes de DNMT1 con fenotipos de β -talasemia. Se investigaron las asociaciones entre las variantes en DNMT1 y los fenotipos en 1142 sujetos con β -talasemia e se identificó una nueva mutación sin sentido (c.2633G>A, S878F) en el dominio de homología 1 (BAH1) bromoadyacente de DNMT1. Se caracterizó esta mutación en células CD34+ de pacientes y diseñamos células mutantes HuDEP-2. Los resultados demostraron que la fosforilación de DNMT1 se anula al sustituir la serina con fenilalanina en la posición 878, lo que resulta en una menor estabilidad y pérdida de actividad catalítica. La mutación S878F también atenuó las interacciones de DNMT1 con BCL11A, GATA1 y HDAC1/2, y redujo el

reclutamiento de DNMT1 a los promotores de la globina γ (HBG), lo que provocó una desrepresión epigenética de la expresión de la globina γ . Al analizar el patrón de células F, demostramos que el efecto de la mutación DNMT1 en el aumento de la hemoglobina fetal (HbF) es heterocelular. Además, la introducción de la mutación S878F en las células eritroides mediante repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente interespaciadas (CRISPR)-proteína 9 asociada a CRISPR (Cas9) recapituló la reactivación de la globina γ . Por lo tanto, la mutación natural S878F DNMT1 es un nuevo modulador de la síntesis de HbF y representa un nuevo objetivo terapéutico potencial para las β -hemoglobinopatías (Gong y col., 2021).

9.15. Epigenética de la esclerosis sistémica (esclerodermia) (ES)

Las modificaciones epigenéticas secundarias a estímulos ambientales determinarían que individuos genéticamente predisuestos desarrollen ES. Las modificaciones epigenéticas serían el nexo entre los factores ambientales y la genética.

- **Metilación del ADN:** adición de un grupo metilo al ADN que promueve una configuración de ADN más condensada, bloquea el acceso de los activadores de la transcripción e inhibe la transcripción genética. Los LT-CD4 de pacientes con ES tienen un nivel de metilación del ADN disminuido. Además se vió que la metilación del ADN de secuencias reguladoras en estos linfocitos afecta al factor de transcripción requerido para la generación de LT reguladores alterando su número en pacientes con ES. En LT-CD4 de estos pacientes se evidencia una sobreexpresión de CD70, molécula coestimuladora de LB que se debería a una hipometilación del ADN de su promotor. Se encontró hipermetilación de ADN en fibroblastos de pacientes con ES e hipermetilación del ADN en células endoteliales de pacientes con ES que disminuye la expresión del gen BMPR2 y las vuelve más vulnerables a la apoptosis.

- **Modificación de las histonas** (acetilación, fosforilación o metilación): influencia la accesibilidad de la cromatina a factores de transcripción pudiendo estimular o reprimir la expresión genética. Las enzimas acetil-transferasas catalizan la acetilación de histonas promoviendo una estructura de la cromatina más abierta. Además, las desacetilasas de histonas remueven los grupos acetilo reprimiendo la expresión genética. La metilación de histonas reprime la transcripción al inducir un estado de cromatina condensada. En fibroblastos de pacientes con ES el inhibidor de desacetilasa de histonas, TSA, inhibe la producción de proteínas de colágeno. La modificación de histonas en LB de pacientes con ES contribuye a su activación y al desarrollo de ES. Se encontró hiperacetilación e hipometilación de histonas en LB de pacientes con ES que correlacionan con la fibrosis cutánea y la actividad de la enfermedad.

- **MicroARNs:** son pequeñas cadenas de ARN no codificantes que funcionan como inhibidores endógenos de la expresión genética al unirse a la región 3' del ARN mensajero blanco, reprimiendo su transducción o promoviendo su degradación. Se demostró que una expresión particular de microARNs en pacientes con ES modularía genes que codifican colágeno, metalopeptidasas e integrinas en los fibroblastos, por lo que estas partículas tendrían un papel fundamental en el proceso de fibrosis. En la patogénesis de la ES habría una expresión genética aberrante producto de un control post-transcripcional defectuoso mediado por microARN. En el suero de pacientes con ES los niveles de determinados microARNs se encuentran alterados. La detección de microARN específico correlaciona con el subtipo de ES y con la severidad de la enfermedad, por lo que se postula que serían potencialmente útiles como biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de la ES. El estudio de los diferentes patrones de metilación del ADN, indica regiones genómicas que contribuyen al perfil epigenético comprometido en la patogénesis de la ES. A diferencia de las mutaciones genéticas los cambios epigenéticos son reversibles y pueden modificarse en las células en división. Se ha hallado en estudio retrospectivo y prospectivo de 158 sujetos con ES temprana en el que los alelos dentro del haplotipo HLA DQ5-DR1

redujeron el riesgo de progresión de la enfermedad. La sobrevida media fue 108 vs 44 meses para los carriers de este haplotipo. El tiempo medio de progresión de referencia fue 45 meses, la estimación de progresión a 5 y 10 años fue 59.8% y 80% y la sobrevida media fueron 55 vs 23 meses, para ACA+ vs ACA negativos (Hassan, 2015).

Se comunicaron mecanismos epigenéticos:

a. Metilación del ADN: bloquea el acceso de los activadores de la transcripción e inhibe la transcripción génica. Se observó una hipometilación en el gen que codifica para la integrina- α 9, una glicoproteína de membrana que media la adhesión célula-célula y matriz celular. La consecuencia de esto es una sobreexpresión de integrinas que contribuye a la diferenciación de miofibroblastos y la activación del factor de crecimiento transformante β (TGF- β). Además, los LT-CD4 de pacientes con ES tienen un nivel de metilación del ADN disminuido, con una sobreexpresión de CD70, molécula coestimuladora de LB, que se debería a una hipometilación del ADN de su promotor. Se detectó hipermetilación del ADN en fibroblastos y en células endoteliales de pacientes con ES que disminuye la expresión del gen BMPR2 y las vuelve más vulnerables a la apoptosis.

b. Proteínas reguladoras de histonas: están implicadas en varios procesos celulares de transcripción, apoptosis y metabolismo celular. En concreto, la sirtuina-1 (Sirt1), una proteína reguladora implicada en la desacetilación de histonas y proteínas SMAD y que participa en la expresión de antioxidantes, actúa como regulador crucial de la señalización de factor de crecimiento transformante β (TGF- β) en la piel de los pacientes con esclerodermia; de hecho, el bloqueo de Sirt1 ha demostrado inhibir la liberación de colágeno en fibroblastos como consecuencia de la reducción de la señalización con TGF- β . Además, la alteración de las vías de TGF- β en la ES se relaciona con un aumento de la síntesis de IL-13 en LT de los pacientes, implicadas en la producción de colágeno, mientras que en sujetos sanos la síntesis de IL-13 es disminuida por TGF- β .

c. Modificación de histonas: (acetilación, fosforilación o metilación) influencia la accesibilidad de la cromatina a factores de transcripción pudiendo estimular o reprimir la expresión génica. Las enzimas histona acetil-transferasa catalizan la acetilación de histonas promoviendo una estructura de la cromatina más abierta, mientras que las desacetilasas de histonas remueven los grupos acetilo reprimiendo la expresión génica; finalmente, la metilación de histonas reprime la transcripción del ADN al inducir un estado de cromatina condensada. En fibroblastos de pacientes con ES el inhibidor de desacetilasa de histonas, TSA, inhibe la producción de proteínas de colágeno; por ello, la modificación de histonas en LB de pacientes con ES podría contribuir a su activación y al desarrollo de la enfermedad. Se observó hiperacetilación e hipometilación de histonas en LB de pacientes con ES que se correlacionan con la fibrosis cutánea y el nivel de actividad de la enfermedad. Es muy importante tener en cuenta que todas estas alteraciones epigenéticas son potencialmente reversibles y podrían ser contrarrestadas por el tratamiento (Colegio de Farmacéuticos, 2017).

9.16. Epigenética de la enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU)

Los microARN (miARN) son importantes reguladores epigenéticos en la enfermedad de Crohn (EC). Se identificaron firmas específicas de miARN en plasma para predecir y confirmar la recurrencia de la EC (Moret-Tatay y col., 2021).

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) son trastornos inflamatorios crónicos intermitentes del tracto gastrointestinal de etiología desconocida pero con una clara predisposición genética. Impulsados por las primeras investigaciones sobre familias con EII y gemelos, los estudios genéticos y epigenéticos han producido una cantidad de información sin precedentes. Se han revelado nuevas vías inflamatorias y posibles mecanismos de acción, lo que podría conducir a una nueva terapia dirigida. Sin

embargo, la identificación de marcadores genéticos debido a la gran heterogeneidad de las enfermedades y la abrumadora contribución de los factores de riesgo ambientales no ha modificado aún el manejo de la enfermedad (Annese, 2020).

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) son trastornos heterogéneos con una etiología compleja. Los estudios genéticos cuantitativos sugieren que solo una pequeña proporción de la variación de la enfermedad observada en la EII se explica por la variación genética, lo que indica un papel potencial para la regulación epigenética diferencial en la etiología de la enfermedad. Se evaluaron los cambios en la metilación del ADN en todo el genoma asociados específicamente con la colitis ulcerosa (CU), la enfermedad de Crohn (EC) y la actividad de la EII. Un total de 3196 sondas fueron metiladas diferencialmente entre casos y controles de EC, mientras que 1481 sondas fueron metiladas diferencialmente entre casos y controles de CU. Hubo una superposición considerable (45%) entre los DMP de UC y CD. La región metilada diferencialmente de PBMC asociada a la EII mejor clasificada (región promotora de TRIM39-RPP2) también estaba significativamente hipometilada en la mucosa del colon de pacientes pediátricos con CU. Además, confirmamos la hipermetilación de TRAF6 mediante pirosecuenciación y encontramos una expresión reducida del gen TRAF6 en PBMC de pacientes con EII. Se concluye que los datos proporcionan nuevos conocimientos sobre la regulación epigenética diferencial de genes y vías moleculares, que pueden contribuir a la patogénesis y la actividad de la EII (McDermott y col., 2016).

En la última década, ha habido avances fundamentales en nuestra comprensión de los factores genéticos que contribuyen a las enfermedades inflamatorias del intestino (EII): enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Los últimos estudios colaborativos internacionales han elevado el número de locus de genes de susceptibilidad a la EII a 163. Sin embargo, los factores genéticos representan solo una parte de la variación general de la enfermedad, lo que indica la necesidad de explorar mejor las interacciones entre genes y medio ambiente en el desarrollo de la EII. Los factores epigenéticos pueden mediar en las interacciones entre el medio ambiente y el genoma; su estudio podría proporcionar nuevos conocimientos sobre la patogenia de la EII (Venthram y col., 2013) (figs. 9.26-9.27).

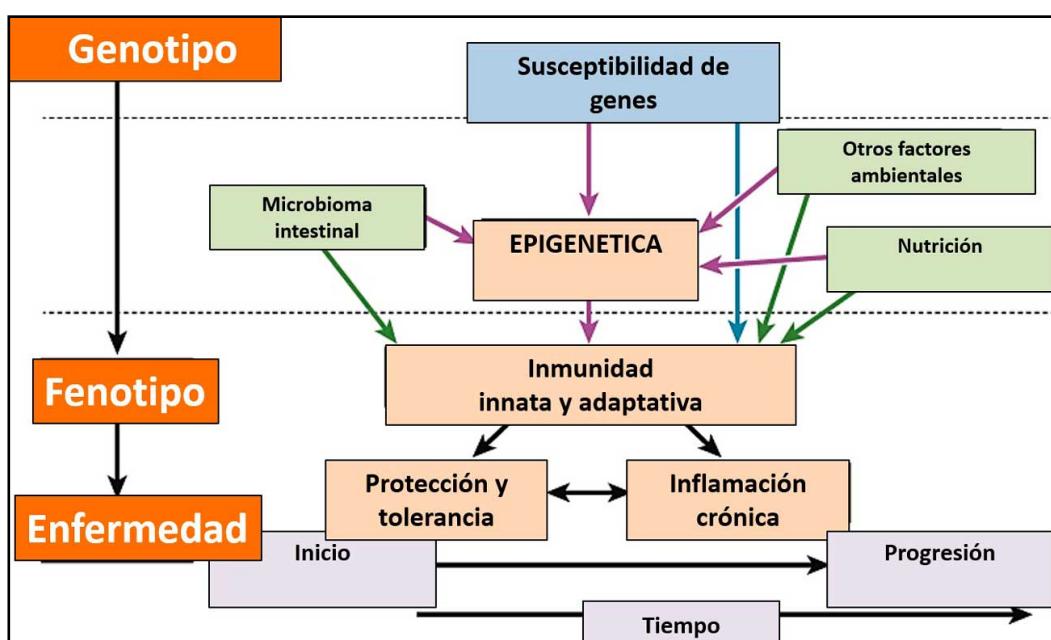


Fig. 9.26. Epigenética y enfermedades Inflamatorias intestinales (Venthram y col.).

La epigenética podría mediar entre el entorno genético y los factores ambientales para ayudar a determinar el fenotipo de la EII. El paradigma clásico del genotipo que conduce al fenotipo y la enfermedad se ha ampliado para incluir factores etiológicos clave en la EII. La epigenética puede interactuar con factores genéticos y factores ambientales al afectar el sistema inmune. La respuesta inmunitaria subsiguiente tiene consecuencias sobre si se toleran las agresiones o si se inicia y propaga la inflamación crónica.

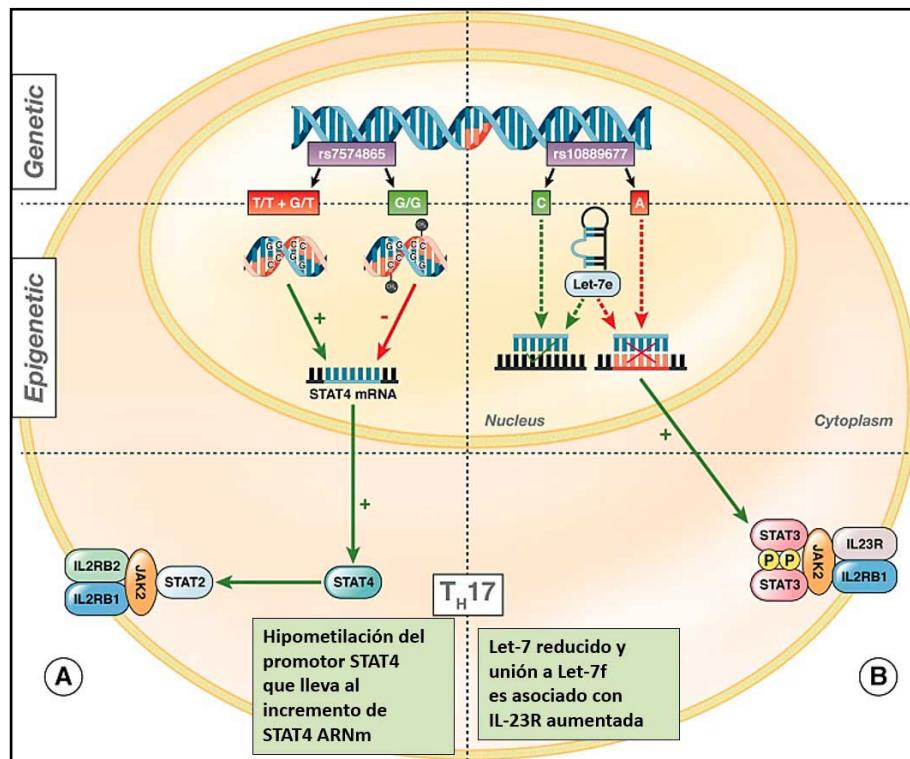


Fig. 9.27. Relación entre polimorfismos genéticos y factores epigenéticos (Venthan y col.).

Las características epigenéticas de las células T en pacientes con EII afectan la diferenciación de células Th1 y Th17. (A) STAT4 está asociado con varias enfermedades inmunes, actuando como un factor de transcripción para IL-12 e IL-23 que conduce a la diferenciación de células Th1 y Th17.¹⁴¹ Un SNP en STAT4, rs7574865, está asociado con varios trastornos inmunitarios como EII, AR, DM1 y LES.^{142–146} Las variantes de riesgo rs7574865 (T/T + G/T) están asociadas con la hipometilación de la región promotora en tejidos de colon y PBMC de pacientes con EII. La hipometilación del promotor de STAT4 se asocia con aumentos en el ARNm de STAT4 y podría promover el fenotipo Th1 y la producción de interferón γ. En las células T de pacientes con asma, la expresión de STAT4 también está regulada por la metilación del ADN en las regiones promotoras. La expresión de STAT4 aumentó después del tratamiento con un inhibidor de DNMT. (B) Un SNP asociado a EII en IL23-R, rs10889677, se asocia con mayores niveles de proteína y ARNm de IL-23R. Esto podría deberse a la reducción de la unión de los microARN Let-7e y Let-7f en la región reguladora 3' no traducida de la variante de riesgo rs10889677 (A) en comparación con las células de pacientes sin EII (C). La unión reducida de Let-7e y Let-7f a rs10889677 se asocia con niveles elevados de proteína y ARNm de IL23R, lo que podría provocar una activación sostenida de las células Th17 y la inflamación crónica asociada con la EII.

9.17. Epigenética de la enfermedad celíaca (EC)

El principal rol de la epigenética es la regulación de genes. Este proceso determina:

- La modulación individual de genes y su actividad.
- Grupos de genes que son funcionales en cada tipo celular específico, en el desarrollo y en la diferenciación de los tipos celulares.
- La plasticidad metabólica celular que le permite adaptarse a los cambios exógenos.

Existen diferentes mecanismos epigenéticos que regulan la expresión génica, ya sea activándola o reprimiéndola. La metilación del ADN, la modificación de histonas, el posicionamiento de nucleosomas y los miARN, son ejemplos de ellos. La EC tiene alta prevalencia y los factores genéticos explican buena parte pero no toda la enfermedad. Los HLA DQ2/DQ8 son los principales factores de susceptibilidad identificados, los genes no HLA no han sido exitosos y continúan siendo materia de estudio, y por eso se postula que la epigenética podría ser una herramienta que aporte a comprender la patogenia de la enfermedad.

Los miARNs son una clase de ARN endógenos, pequeños y no codificables, de una sola hebra y que regulan la expresión génica mediante el control de la estabilidad y la traducción de los ARNm. Algunos de los

procesos biológicos regulados por miARNs, incluyen la diferenciación celular, la proliferación, la apoptosis y el control del ciclo celular. La transcripción de genes primarios de miARNs (pri-miARN) es llevado a cabo inicialmente por la ARN-polimerasa II o III en el núcleo; a continuación el complejo microprocesador, compuesto por Drosha y sus proteínas asociadas (DGCR8/Pasha) procesan al pri-miARN nuclear a una hebra precursora madre de aproximadamente 70 nucleótidos, generando un miARN prematuro (pre-miRNA). Los pre-miARNs se exportan al citoplasma donde son escindidos a 21 nucleótidos de miARN doble hebra por la enzima ARNasa III Dicer, junto con su proteína asociada TRBP (*transactivator RNA binding protein*). A continuación una hebra es incluida dentro del complejo RISC (*del inglés, RNA-induced silencing complex*) y guía a este complejo a las regiones no traducibles 3' de las secuencias de ARNm al cual está dirigido induciendo la degradación del ARNm que suprime la expresión de la proteína.

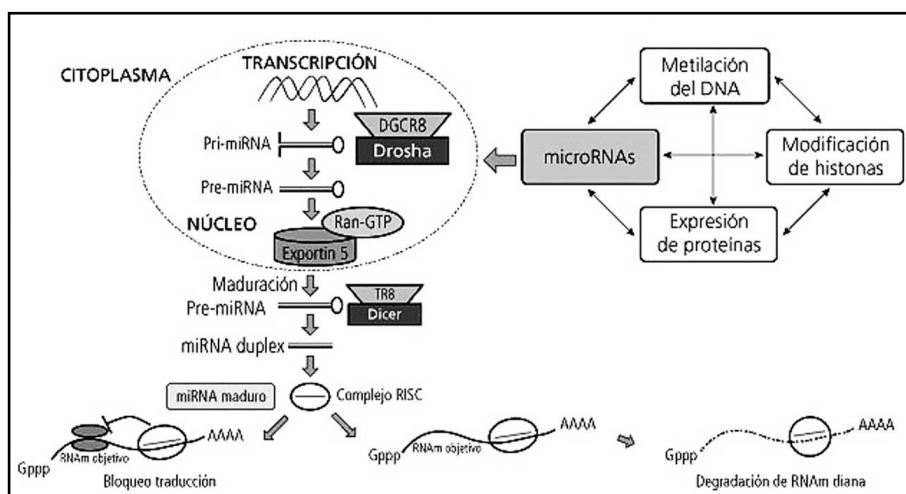


Fig. 9.28. Epigenética y biogénesis de miARNs (Scielo).

La regulación epigenética de la expresión génica puede estar conducida a través de diferentes mecanismos que pueden activar o reprimir la expresión de genes. La expresión de proteínas se traducirá en el fenotipo observado. Los miARNs son traducidos desde el genoma, siendo procesados en el núcleo y luego exportados al citoplasma. Se cargan en el complejo rISC y se acoplan a secuencias de ARNm para reprimir la traducción de proteínas.

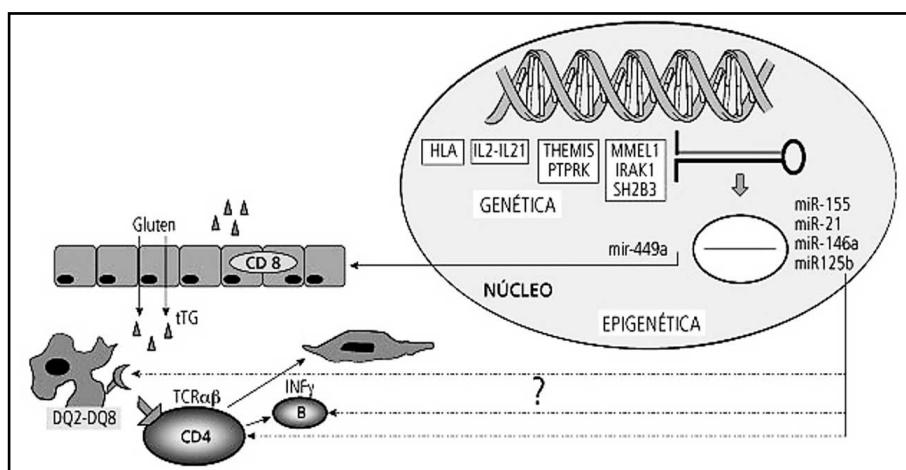


Fig. 9.29. Epigenética y EC (Scielo).

La EC posee una reconocida susceptibilidad genética dada por las moléculas hLA-DQ2 y DQ8, responsables de la presentación antigenica de los péptidos del gluten desaminados por la transamínsa (tTG) a LT-CD4 que son responsables de amplificarla respuesta a través de la liberación de citoquinas. Existen otros locus que otorgan susceptibilidad a esta patología, cada uno de los cuales se asocia a un bajo riesgo de desarrollar la enfermedad. Los miARNs regulan la proliferación y diferenciación de las células epiteliales. La expresión de los miARNs se asocia a la inflamación y a enfermedades autoinmunes, modulando la expresión de proteínas involucradas en la EC.

miRNAs en la EC

En estudios experimentales se comunicaron los miARNs presentes en la mucosa intestinal y se determinó la contribución de los miARNs a la homeostasis intestinal. El estudio identificó 453 familias de miARNs, destacando a mmu-miR-192 como el más altamente expresado, tanto en intestino delgado como grueso. Se estudiaron biopsias de niños celíacos y encontraron que la expresión de cerca del 20 % de los miARNs analizados en las biopsias de intestino delgado fueron diferentes a los encontrados en los controles, con independencia de si la enfermedad estaba activa o no. El estudio de los pacientes celíacos mostró altos niveles de expresión de miR-449a y una asociación inversa entre la sobreexpresión de miR449a. Se comunicó la expresión de miARN en mucosa duodenal de pacientes celíacos adultos no tratados, hallándose una desregulación de 7 miaRNs (miR-31-5p, miR-192-3p, miR-1945p, miR-551a, miR-551b-5p, miR-638, and miR-1290) en pacientes con diferentes fenotipos clínicos en comparación con sujetos sin EC (Bascuñán Gamboa y col., 2014).

9.18. Epigenética de la psoriasis (fig. 9.30)

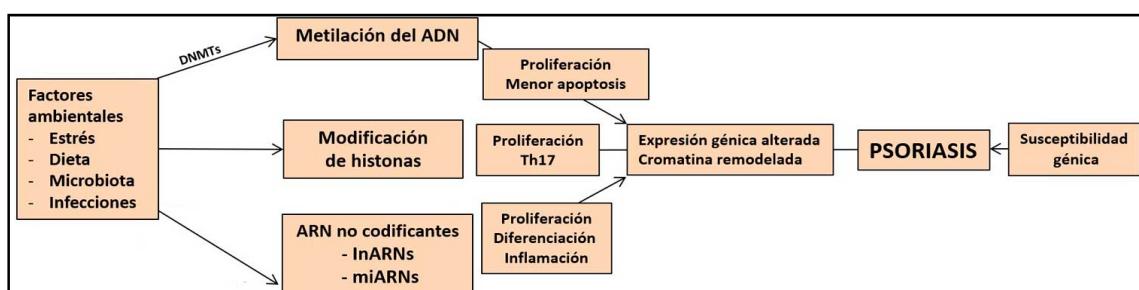


Fig. 9.30 Epigenética y psoriasis.

La patogenia de la psoriasis es compleja y aún no se comprende por completo. Los factores genéticos juegan un papel importante. En individuos predispuestos, múltiples factores desencadenantes pueden contribuir al inicio de la enfermedad y a la exacerbación de los síntomas. Los factores ambientales (estrés, infecciones, ciertos medicamentos, tabaquismo, alcohol, obesidad) juegan un rol clave en la patogenia de la psoriasis. Además, se considera que los mecanismos epigenéticos dan como resultado la modulación de la expresión génica individual y una mayor probabilidad de padecer la enfermedad. Los mecanismos epigenéticos en la psoriasis incluyen la metilación del ADN, modificaciones de histonas y ARN no codificantes. Los mecanismos epigenéticos inducen cambios en la expresión génica bajo la influencia de modificaciones químicas del ADN y las histonas, que alteran la estructura de la cromatina y activan factores de transcripción de genes seleccionados, lo que lleva a la traducción de nuevo ARNm sin afectar la secuencia del ADN. Los factores epigenéticos pueden regular la expresión génica a nivel transcripcional (a través de la modificación de histonas, metilación del ADN) y postranscricional (a través de microARN y ARN largos no codificantes) (Dopytalska y col., 2021).

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente de la piel, que implica la rápida proliferación y la diferenciación anormal de los queratinocitos y la activación de LT. En general, se acepta que la patogenia central de la psoriasis es un trastorno inmunitario a predominio de LT afectado por múltiples factores que incluyen susceptibilidad genética, factores ambientales, respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, etc. Sin embargo, la etiología exacta se desconoce en gran medida. En los últimos años, se ha informado que las implicancias epigenéticas, como la metilación del ADN, las modificaciones de la cromatina y la regulación del ARN no codificador, son fundamentales para la patogenia de la psoriasis. Sin embargo, la interacción entre estos factores ha comenzado a descifrarse. En particular, los inhibidores de enzimas que actúan en modificaciones epigenéticas, como las ADN metiltransferasas y las histonas desacetilasas, están comenzando a aparecer en el entorno clínico para restaurar los patrones epigenéticos normales. Se revisaron los hallazgos sobre la epigenética asociada con la psoriasis. Los medicamentos utilizados para tratar enfermedades autoinmunes ejercen su acción a través de mecanismos epigenéticos (Shao y col., 2020).

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria de la piel que a veces se acompaña de una artritis psoriásica (APs). La psoriasis y la APs son enfermedades multifactoriales que resultan de interacciones complejas de factores de riesgo ambientales y genéticos. Las marcas epigenéticas, que son marcas químicas lábiles con diversas funciones, forman una capa de información biológica que se encuentra en la interfaz de la genética y el medio ambiente. Los estudios reflejaron una amplia gama de subdisciplinas epigenéticas, siendo la más común la metilación del ADN, seguida del efecto del parente de origen o la impronta genómica, la expresión o actividad de las enzimas modificadoras epigenéticas y las modificaciones de las histonas. Los estudios epidemiológicos que demostraron una transmisión paterna excesiva proporcionaron la evidencia más temprana de desregulación epigenética en la enfermedad psoriásica; sin embargo, pocos estudios han examinado sus mecanismos moleculares. Los estudios de metilación evolucionaron rápidamente desde análisis globales de baja resolución hasta análisis específicos de locus de susceptibilidad a la enfermedad psoriásica conocidos, como HLA-C*0602. La explosión de estudios de asociación de todo el epigenoma nos ha brindado nuevos conocimientos sobre la patogénesis de la psoriasis y el mecanismo de acción de las terapias con UVB, metotrexato y anti-TNF, así como las firmas moleculares de la psoriasis que pueden tener relevancia clínica. Finalmente, estudios recientes de inhibidores farmacológicos de enzimas modificadoras epigenéticas demuestran su aplicación potencial como nuevas modalidades de tratamiento para la psoriasis (Pollock y col., 2017).

La psoriasis es una enfermedad multifactorial compleja y la etiología exacta es en gran parte desconocida. Los estudios basados en la familia han indicado una predisposición genética; sin embargo, no pueden explicar completamente la patogenia de la enfermedad. Además de la susceptibilidad genética, también se encontraron asociados factores ambientales, relacionados con el género y la edad. Se han indicado que los desequilibrios en las redes epigenéticas son elementos causantes de la psoriasis.

Aquí se examina el conocimiento actual de la participación epigenética, principalmente la metilación del ADN, las modificaciones de la cromatina y la desregulación de miARN. Un enfoque integrado que considere las anomalías genéticas y epigenéticas a la luz de la red inmunológica puede explorar la patogenia de la psoriasis (Chandra y col., 2015).

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel caracterizada por una proliferación excesiva de queratinocitos. El inicio de la psoriasis está relacionado con factores genéticos, inmuno-lógicos y ambientales. El medio ambiente puede interactuar con el genoma a través de modificaciones epigenéticas, incluida la metilación del ADN, y esta modificación está involucrada en la patogenia de la psoriasis. Además de una enfermedad de la piel, la psoriasis también se considera una enfermedad sistémica. Se revisó la literatura actual sobre la metilación del ADN psoriásico para estudios de varios aspectos sobre los patrones de distribución de la metilación del ADN en diferentes tejidos, polimorfismos de un solo nucleótido y genes de enfermedades candidatos y se identificaron genes diana regulados por la metilación del ADN que han sido validados (Luo y col., 2021).

Numerosos factores ambientales diferentes juegan un rol en los pacientes genéticamente predispuestos y esto provoca alteraciones epigenéticas que pueden ser parte eslabonada en todo el proceso. La presencia de HLA-Cw6 es común y también se observa un fuerte vínculo entre su presencia y la aparición de la psoriasis. Las principales alteraciones son la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas y el papel del microARN. La reacción excesiva no está presente sin un factor desencadenante. Se valoran mayoritariamente los factores ambientales, como drogas, estilo de vida y hábitos (tabaquismo, alcohol), alimentación, traumatismos físicos, estrés, microorganismos e infecciones. La correlación entre la patogenia de la psoriasis y los factores de riesgo ambientales, junto con las alteraciones epigenéticas aún requieren mayor investigación (Roszkiewicz y col., 2020).

La incidencia observada de psoriasis ha ido aumentando gradualmente con el tiempo, pero los factores patogénicos subyacentes siguen sin estar claros. Estudios recientes sugieren la importancia de la modificación epigenética en la patogenia de la psoriasis. En la piel psoriásica se observan patrones epigenéticos aberrantes que incluyen cambios en la metilación del ADN, modificaciones de histonas y expresión de ARN no codificante. La reversión de estos mecanismos epigenéticos ha mostrado una mejora en los fenotipos psoriásicos, lo que convierte a la terapia epigenética en una vía potencial para el tratamiento de la psoriasis (Zeng y col., 2021).

9.19. Epigenética del vitílico

La melanogénesis es el proceso que conduce a la síntesis de melanina, la sustancia principal que influye en el color de la piel y juega un papel fundamental contra el daño de los rayos UV. La melanogénesis alterada se observa en varios trastornos de la pigmentación. La melanogénesis ocurre en células especializadas llamadas melanocitos, relacionadas física y funcionalmente por medio de interacciones autocrinas y paracrinas con otros tipos de células de la piel. Varios factores externos e internos controlan la biosíntesis de melanina y operan a través de diferentes vías de señalización intracelular, lo que finalmente conduce a la regulación del factor de transcripción asociado a la microftalmia (*MITF*), el factor de transcripción clave involucrado en la melanogénesis y la expresión de las principales enzimas melanogénicas, incluidas *TYR*, *TYRP-1* y *TYRP-2*. Los factores epigenéticos, incluidos los microARN (miARN), están involucrados en la regulación de la melanogénesis. Los miARN son ARN pequeños, monocatenarios, no codificantes, de aproximadamente 22 nucleótidos de longitud, que controlan el comportamiento celular mediante la regulación de la expresión génica, principalmente al unirse a la región 3' no traducida (3'-UTR) de los ARNm diana. Sacar a la luz la función biológica de los miARN podría conducir a una comprensión más amplia de la regulación de la melanogénesis epigenética y su desregulación (Hushcha y col., 2021) (fig. 9.31).

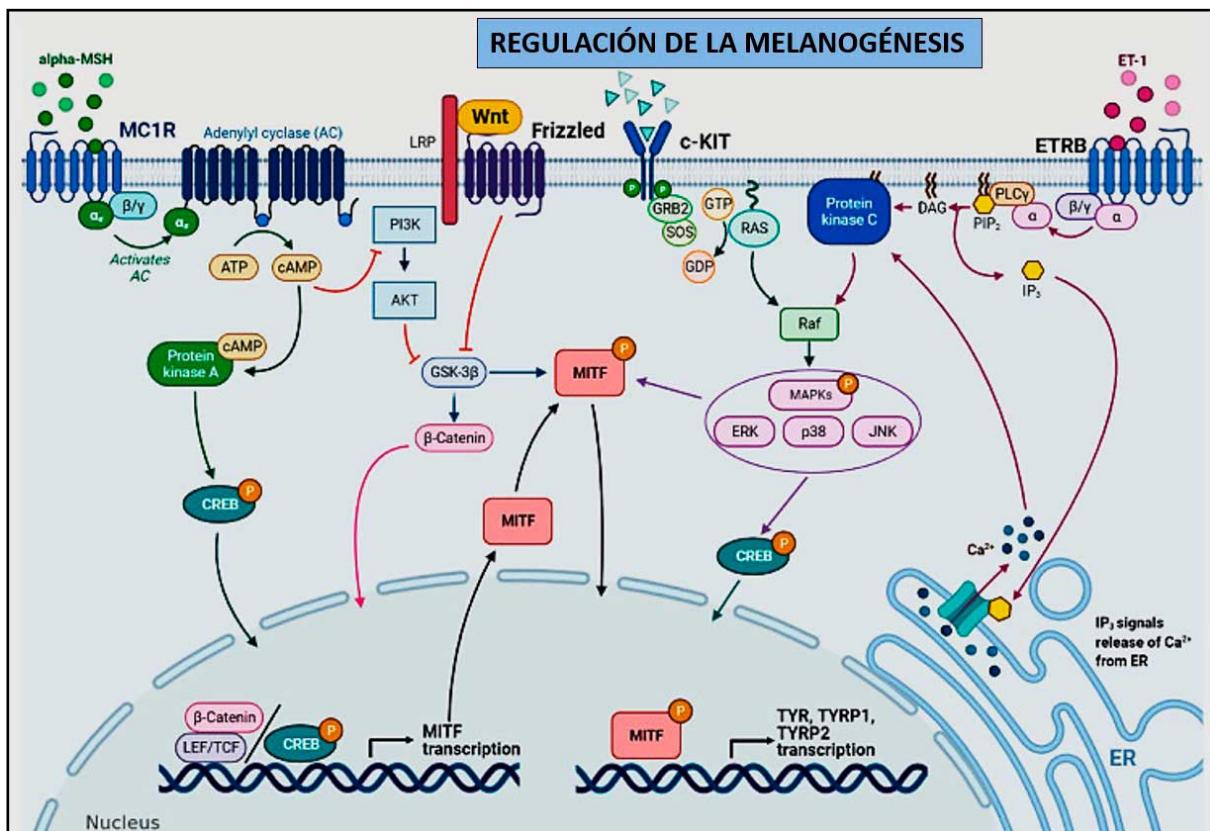


Fig. 9.31. Vías de señalización implicadas en la melanogénesis (Hushcha y col.).

La hormona estimulante de melanocitos α (α -MSH) se une al receptor de melanocortina 1 (MC1R), lo que aumenta los niveles de cAMP, activando la vía PKA y PI3K/AKT. El primero fosforila la proteína CREB, promoviendo la transcripción de *MITF*; este último interactúa con la vía Wnt/ β -catenina mediante la fosforilación de GSK-3 β , que, a su vez, libera β -catenina para promover la transcripción de *MITF*. El factor de células madre (SCF) se une al receptor c-KIT, activando la vía MAPK y fosforilando CREB. El péptido endotelina 1 (ET-1) se une a su receptor, ETRB, activando PKC y estimulando la transcripción de *MITF* que se fosforila a nivel post-transcripcional para promover la transcripción de las enzimas melanogénicas.

Se midieron los niveles séricos de miR-21-5p en 40 pacientes afectados por vitílico no segmentario y 40 controles sanos emparejados por sexo y edad. Se transfecaron melanocitos humanos normales con miR-21-5p para estudiar los efectos de este microARN, que se dirigía a algunas proteínas invo-

lucradas en la vía de la melanogénesis como SOX5, beta-catenina, quinasa dependiente de ciclina 2 (CDK2) y MITF. La expresión de miR-21-5p en pacientes con vitíligo fue de 3,6 a 4454,4 veces mayor que en los controles. La expresión relativa de miR-21-5p se correlacionó directa y significativamente con la gravedad de la enfermedad, definida por la puntuación VASI (Vitiligo Area and Severity Index). En la segunda parte del estudio, se observó una reducción significativa de la expresión de la proteína SOX5, beta-catenina y CDK2 y un aumento de la expresión de la proteína MITF en melanocitos cultivados después de 24 h de transfección con miR-21-5p. Los resultados sugieren que el conocimiento actual de la patogenia del vitíligo es probablemente incompleto. Las manifestaciones clínicas podrían resultar de un equilibrio alterado entre las vías metabólicas con efectos contrastantes. Desde este punto de vista, la regulación positiva de miR-21-5p podría ser un mecanismo de compensación (Aguenouz y col., 2021).

El vitíligo es un trastorno de la pigmentación causado por una variedad de factores patógenos. Sus principales condiciones fisiopatológicas incluyen estrés oxidativo, activación inmune y antecedentes genéticos. Además, la metilación del ADN a menudo se asocia con la patogenia del vitíligo, sin embargo, el mecanismo subyacente sigue siendo desconocido. Se utilizó la plataforma BeadChip 850K de metilación humana para detectar cambios en la metilación del ADN en los melanocitos con vitíligo. Luego se integraron los resultados con los datos del transcriptoma de melanocitos y lesiones de vitíligo para analizar la correlación entre los niveles diferencialmente metilados y los genes expresados. Los resultados mostraron una correlación negativa significativa entre los niveles de metilación y los genes expresados de modo diferencial. Además, se construyó una red PPI de MDEG y excavamos 3 módulos epigenéticos funcionales que involucran un total de 12 (BCL2L1, CDK1, ECT2, HELLS, HSP90AA1, KIF23, MC1R, MLANA, PBK, PTGS2, SOX10 y TYRP1) genes. Estos genes afectan la melanogénesis, el estrés oxidativo celular y otros procesos biológicos importantes. Los resultados de nuestro análisis integral respaldan la contribución significativa del estado de la modificación de la metilación del ADN al vitíligo, lo que nos ayudará a comprender mejor el mecanismo molecular del vitíligo y explorar nuevas estrategias terapéuticas (Pu y col., 2021) (fig. 9.32).

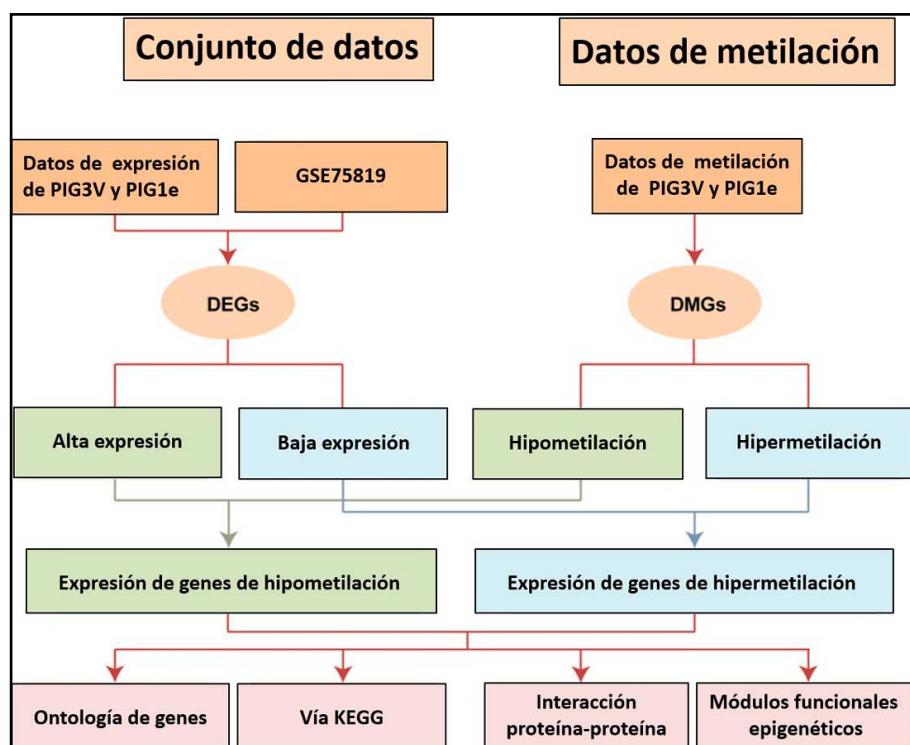


Fig. 9.32. Diagrama de flujo del análisis bioinformático (Pu y col.).

DMG, genes diferencialmente metilados; DEG, genes expresados diferencialmente; PIG1, melanocito humano normal; PIG3V, melanocito de vitíligo humano.

El vitíligo es un trastorno de la pigmentación causado por una variedad de factores patógenos; sus principales condiciones fisiopatológicas incluyen estrés oxidativo, activación inmune y antecedentes genéticos. Además, la metilación del ADN a menudo se asocia con la patogenia del vitíligo; sin embargo, el mecanismo subyacente sigue siendo desconocido. Se estudiaron los cambios en la metilación del ADN en los melanocitos con vitíligo. Luego se integraron los resultados con los datos del transcriptoma de melanocitos y lesiones de vitíligo para analizar la correlación entre los niveles diferencialmente metilados y los genes expresados diferencialmente. Los resultados mostraron que había una correlación negativa entre los niveles de metilación y los genes expresados de modo diferencial. Después, se enriquecieron GO y KEGG con base en genes expresados diferencialmente metilados (MDEG). Los resultados estuvieron estrechamente relacionados con la patogénesis del vitíligo. Además, también se construyó una red PPI de MDEG y se excavaron 3 módulos epigenéticos funcionales importantes, que involucran un total de 12 (BCL2L1, CDK1, ECT2, HELLs, HSP90AA1, KIF23, MC1R, MLANA, PBK, PTGS2, SOX10 y TYRP1) genes. Estos genes afectan la melanogénesis, el estrés oxidativo celular y otros procesos biológicos. Los resultados respaldaron la contribución significativa del estado de la modificación de la metilación del ADN al vitíligo, lo que ayudará a comprender mejor el mecanismo molecular y explorar nuevas estrategias terapéuticas (Pu de Yihuan y col., 2021).

9.20. Epigenética de la hepatitis autoinmune (HAI)

El riesgo genético de la hepatitis autoinmune (HAI) es insuficiente para explicar el riesgo observado y los cambios epigenéticos pueden explicar las disparidades en la aparición de la enfermedad. La activación de genes proinflamatorios en la enfermedad autoinmune se asocia con la hipometilación del ADN y la modificación de las histonas dentro de la cromatina. Los miARN específicos de órganos pueden silenciar los genes al marcar los ARNm para su degradación, promoviendo actividad inflamatoria o inmunosupresión. Se han demostrado altos niveles circulantes de los miARN 21 y 122 en la HAI y pueden aumentar la producción de citoquinas proinflamatorias. Los miARN también son esenciales para mantener los LT reguladores. Las drogas, los contaminantes, las infecciones, la dieta y el envejecimiento pueden inducir cambios epigenéticos hereditarios que favorecen la autoinmunidad. La reversión es factible mediante la manipulación de enzimas, factores de transcripción, moléculas silenciadoras de genes y exposiciones tóxicas o mediante la administración de donantes de metilo y la corrección de la deficiencia de vitamina D. Concluyen que los cambios epigenéticos potencialmente reversibles pueden afectar la aparición y el resultado de la HAI (Czaja, 2018).

La HAI es una enfermedad hepática crónica que no se resuelve caracterizada por hipergammaglobulinemia difusa, presencia de autoanticuerpos y hallazgos histológicos característicos. La patogenia de la HAI permanece oscura y la hipótesis principal apoya su desarrollo en individuos genéticamente predisuestos después de haber estado expuestos a ciertos desencadenantes ambientales. La predisposición genética está ligada a la presencia de determinados alelos HLA, principalmente HLA-DR3 y HLA-DR4. Sin embargo, una gran cantidad de epítopenos no HLA también se han asociado con la enfermedad. Es probable que las alteraciones epigenéticas también desempeñen un papel crucial en la patogenia de la enfermedad, aunque aún no se han estudiado de forma exhaustiva (Zachou y col., 2021).

Poco se sabe sobre el impacto de las modificaciones de la metilación del ADN en la patogenia y la respuesta terapéutica de la HAI. Se investigaron las posibles alteraciones de la metilación del ADN en los linfocitos periféricos de HAI en el momento del diagnóstico y la remisión. Se observó reducción de TET1 y aumento de los niveles de ARNm de DNMT3A caracterizaron a los CD19+ y CD4+ de AIH-tp1. En HAI-tp1, la expresión de CD4+ DNMT3A se correlacionó negativamente con

la IgG sérica. En remisión, DNMT3A disminuyó en las células CD19+ y CD4+ en comparación con HAI-tp1. En células CD4+ de pacientes con HAI se confirmó modificaciones importantes en genes implicados en respuestas inmunes (HLA-DP, TNF, lncRNAs y CD86). Se concluye que las expresiones alteradas de TET1 y DNMT3A caracterizan a los linfocitos periféricos en la HAI. DNMT3A se asoció con la actividad de la enfermedad y disminuyó después de la remisión. Las modificaciones de la metilación del ADN afectan las vías inmunológicas que pueden desempeñar un papel importante en la patogénesis de la HAI (Zachou y col., 2022).

9.21. Epigenética de la enfermedad hepática crónica (EHC)

La EHC representa un problema de salud mundial, lo que explica la gran carga de discapacidad y el aumento de la utilización de la atención médica. Las alteraciones del epigenoma juegan un papel importante en su aparición y progresión. Las modificaciones de histonas, que incluyen acetilación, metilación y fosforilación, representan una parte esencial de las modificaciones epigenéticas que afectan la actividad transcripcional de los genes. A diferencia de las mutaciones genéticas, las modificaciones de histonas son reversibles. Pueden modularse farmacológicamente sin cambiar la secuencia de ADN. Por lo tanto, podría haber posibilidades de establecer soluciones de intervención al enfocarse en modificaciones de histonas para revertirlas. Se resumen los roles de las modificaciones de histonas en el contexto de la enfermedad hepática alcohólica (ALD), enfermedad metabólica del hígado graso asociado (MAFLD), hepatitis viral, enfermedad hepática autoinmune, lesión hepática inducida por fármacos (DILI) y fibrosis o cirrosis hepática. También se investigaron los objetivos potenciales de las modificaciones de histonas para su traducción en tratamientos. En perspectiva, se requieren fármacos de alta eficacia y baja toxicidad que se dirijan selectivamente a las modificaciones de las histonas para revertir y prevenir el desarrollo de cirrosis hepática y malignidad (Cai y col., 2021) (figs. 9.33-9.34).

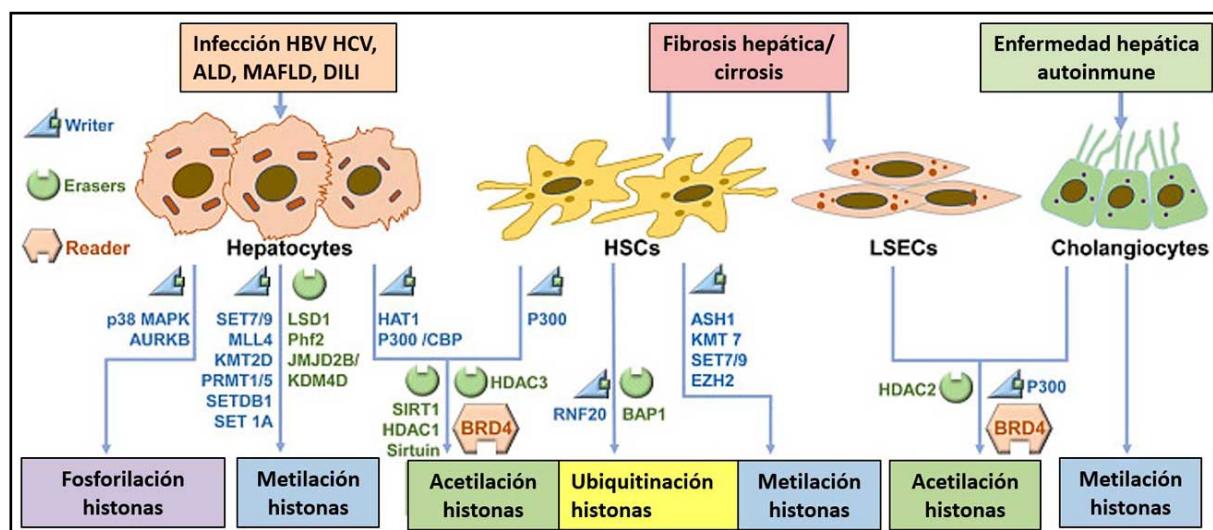


Fig. 9.33. Regulaciones de señalización de modificación de histonas en EHCs (Cai y col.).

En la enfermedad hepática crónica (EHC), los hepatocitos, las HSC, las LSEC y los colangiocitos sufren modificaciones de histonas a través de la regulación de escritores (writers), borradores (erasers) y lectores (readers) que reconocen estas modificaciones. EHA: hepatopatía alcohólica; MAFLD: enfermedad del hígado graso asociado al metabolismo; DILI: lesión hepática inducida por fármacos; HSC: célula estrellada hepática; LSEC: célula endotelial sinusoidal hepática.

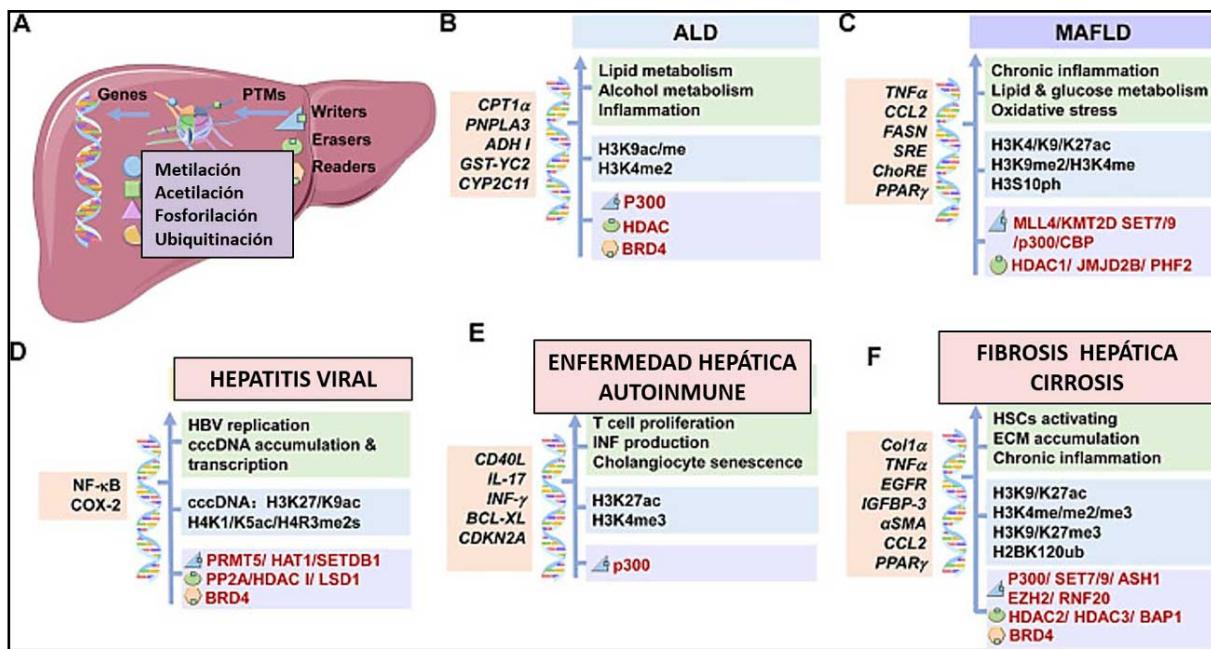


Fig. 9.34. Mecanismos subyacentes de las modificaciones de histonas en EHC (Cai y col.).

(A) Las modificaciones de las histonas están mediadas por escritores, borradores y lectores. Estas modificaciones funcionan cambiando la expresión de los genes correspondientes.

(B) En ALD, p300, HDAC y BRD4 median las modificaciones de histonas en genes específicos, que regulan el metabolismo de lípidos y alcohol y la reacción inflamatoria.

(C) En MAFLD, p300/CBP, HDAC1, SET7/9 median las modificaciones de las histonas en genes específicos, que promueven la inflamación crónica, el metabolismo de los lípidos y la glucosa y el estrés oxidativo.

(D) En la hepatitis viral, PRMT5, HDAC1, BRD4 median las modificaciones de histonas en genes específicos, que regulan la replicación del VHB, la acumulación y la transcripción del cccDNA.

(E) En la enfermedad hepática autoinmune, p300 y otras proteínas median las modificaciones de histonas en genes específicos, que promueven la proliferación de células T, la producción de INF y la senescencia de los colangiocitos.

(F) En fibrosis/cirrosis hepática, p300, SET7/9, HDAC 3 median las modificaciones de histonas en genes específicos, que promueven la activación de HSC, la acumulación de ECM y la inflamación crónica.

EHA: hepatopatía alcohólica; MAFLD: enfermedad del hígado graso asociado al metabolismo; HSC: célula estrellada hepática; IFN: interferón; MEC: matriz extracelular.

9.22. Epigenética de la colangitis esclerosante primaria (CEP)

Los colangiocitos son un subconjunto importante de células hepáticas. Participan activamente en la modificación del volumen y la composición de la bilis, se activan mediante interacciones con estímulos endógenos y exógenos (microorganismos, fármacos) y participan en la lesión y reparación del hígado. El término colangiopatías se refiere a una categoría de enfermedades hepáticas crónicas que comparten un objetivo central: el colangiocito. Las colangiopatías representan una morbilidad y mortalidad sustancial dada su naturaleza progresiva, los desafíos asociados con el manejo clínico y la falta de terapias médicas efectivas. Por lo tanto, las colangiopatías dan como resultado una enfermedad hepática en etapa terminal que requiere un trasplante de hígado para prolongar la supervivencia. Aproximadamente el 16 % de todos los trasplantes de hígado realizados en los EEUU entre 1988 y 2014 fueron por colangiopatías. Por todo ello, las colangiopatías suponen una carga económica para los pacientes, sus familias y la sociedad. Las 6 colangiopatías más comunes son: cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, fibrosis quística hepática, atresia biliar, enfermedad hepática poliquística y colangiocarcinoma. Los eventos locales asociados a los colangiocitos, las variantes genéticas, los mecanismos epigenéticos y los fenómenos postranscripcionales (incluyendo la influencia del microARN sobre la expresión de la proteína) y

los colangiocitos reactivos también pueden influir en la progresión de la colangiopatía. El conocimiento actual está limitado por el hecho de que los factores genéticos involucrados son complejos y los factores ambientales en gran parte se desconocen. Por otra parte, cada colangiopatía tiene una patogénesis heterogénea, una historia natural variable y una respuesta al tratamiento diferente. En última instancia, llegar a conocer la arquitectura genética y epigenética individual de las colangiopatías y la influencia del microbioma intestinal y el metaboloma hepático sobre las colangiopatías puede brindar un nuevo panorama sobre la patogénesis y potenciales objetivos terapéuticos (Lazaridis y LaRusso, 2015).

Referencias

- Aguennouz M et al. Niveles séricos de miRNA-21-5p en pacientes con vitílico y efectos de miRNA-21-5p en la expresión de proteínas SOX5, beta-catenina, CDK2 y MITF en melanocitos humanos normales. *J Dermatol Sci* 101(1):22-29, 2021.
- Alonso Mesonero MD. Universidad de Cantabria. Tesis Doctoral. Lupus eritematoso sistémico, 2017.
- Annese V. Genética y epigenética de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII). *Pharmacol Res* 159:104892, 2020.
- Arroyo Jousse V et al. La metilación global del ADN y los niveles de homocisteína son más bajos en pacientes con diabetes tipo 1. *Rev Med Chil* 143(5):562-8, 2015.
- Aslanis et al. Modificaciones Epigenéticas y Terapia en Esclerosis Múltiple. *Medicina Neuromolecular* 19(1):11-23, 2017.
- Bao XZ et al. La inactivación epigenética de ERF reactiva la expresión de γ -globina en β -talasemia. *Am J Hum Genet* 108(4):709-721, 2021.
- Bao YZ et al. Patrones de metilación del ADN del grupo de globina β en pacientes con talasemia β . *Clin Epigenética* 12(1):187, 2020.
- Bascuñán Gamboa et al. MicroARNs, mecanismo epigenético para estudiar la enfermedad celíaca. *Rev Esp Enferm Dig* 106(5):325-333, 2014.
- Bordron A et al. Epigenética en el Síndrome de Sjögren Primario. *Adv Exp Med Biol* 1253:285-308, 2020.
- Cai QY et al. Mecanismo y oportunidades terapéuticas de las modificaciones de histonas en la enfermedad hepática crónica. *Front Farmacol* 12:784591, 2021.
- Carvajal Garcés P. Tesis Doctotal, 2017.
- Chandra A et al. Bases genéticas y epigenéticas de la patogenia de la psoriasis. *Mol Immunol* 64(2):313-23, 2015.
- Ciavatta DJ et al. Base epigenética para la regulación positiva aberrante de genes de autoantígenos en humanos con vasculitis ANCA. *J Clin Invest* 120:3209-3219, 2010.
- Coit P et al. Una actualización sobre el papel de la epigenética en la vasculitis sistémica. *Curr Opin Rheumatol* 30(1):4-15, 2018.
- Colegio de Farmacéuticos. Esclerodermia, 2017.
- Coppedè F. Epigenética y enfermedades tiroideas autoinmunes. *Front Endocrinol (Lausana)* 8:149, 2017.
- Croci S et al. Marcadores de microARN de inflamación y remodelación en arterias temporales de pacientes con arteritis de células gigantes. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:1527-1533, 2016.
- Czaja AJ. Cambios epigenéticos y sus implicaciones en la hepatitis autoinmune. *Eur J Clin Invest* 48(4), 2018.
- De Simone J et al. Talasemias: del gen a la terapia. *Mol Aspectos Med* 84:101028, 2022.
- Dopytalska K et al. El papel de los factores epigenéticos en la psoriasis. *Int J Mol Sci* 22(17):9294, 2021.
- Elboudwarej E et al. Hipometilación dentro de regiones promotoras de genes y diabetes tipo 1 en gemelos monocigóticos discordantes. *J Autoimmun* 68:23-9, 2016.
- Garman L et al. Avances recientes en la genómica de la sarcoidosis: epigenética, expresión génica y estudios de interacción gen por medio ambiente (G \times E). *Curr Opinión Pulm Med* 26(5):544-553, 2020.
- Gómez LM et al. Epigenética y epigenómica de la artritis reumatoide. *Rev Med* 14(1):48-60, 2006.
- Gong Y et al. Una mutación natural de DNMT1 eleva el nivel de hemoglobina fetal a través de la desrepresión epigenética del gen de la globina γ en la talasemia β . *Blood* 137(12):1652-1657, 2021.
- Hassan ML. Consenso sobre esclerodermia: actualización, 2015.
- Hushcha Y et al. microRNAs en la regulación de la melanogénesis. *Int J Mol Sci* 22(11):6104, 2021.
- Imgenberg-Kreuz J et al. Genética y epigenética en el síndrome de Sjögren primario. *Reumatología (Oxford)* 60(5):2085-2098, 2021.

- Iridoy Zulet M et al. Cambios epigenéticos en neurología: metilación del ADN en la esclerosis múltiple. Neurología 32(7):463-468, 2017.
- Jones BE et al. Los cambios en la metilación del ADN específicos de genes predicen la remisión en pacientes con vasculitis asociada a ANCA. J Am Soc Nephrol 28:1175–1187, 2017.
- Jouve de la Barreda N. Epigenética. Mecanismo y significado en la regulación génica. Cuad Bioet 31(103):405-419, 2020.
- Karagianni P et al. Alteraciones epigenéticas en la saliva de pacientes con síndrome de Sjögren. Clin Exp Immunol 202 (2):137-143, 2020.
- Kiefer CM et al. Epigenética de la regulación del gen de la beta-globina. Mutat Res 647(1-2):68-76, 2008.
- Konigsberg IR, Maier LA. Epigenética y sarcoidosis. Eur Respir Rev 30(160): 210076, 2021.
- Konsta A. et al. Modificaciones epigenéticas en glándulas salivales de pacientes con síndrome de Sjögren afectan la expresión de citoqueratina 19. Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol 53(1):e0, 2016.
- Ladra AK er al. La anemia por deficiencia de hierro en la vida temprana programa el panorama epigenómico del hipocampo. Nutrientes 13(11):3857, 2021.
- Lahtela E et al. La secuenciación del exoma identifica locus de susceptibilidad para el pronóstico de la sarcoidosis. Front Inmunol 10:2964, 2019.
- Lazaridis KN, LaRusso NF. The cholangiopathies. Mayo Clin Proc. 2015 May 6. pii: S0025-6196, 2015.
- Liu Y et al. Los niveles elevados de MicroRNA-326 regulan el eje celular IL-23/IL-23R/Th17 en la tiroiditis de Hashimoto al dirigirse a una desintegrina y metaloproteasa 17. Tiroides 30(9):1327-1337, 2020.
- Luo S et al. Modificaciones aberrantes de histonas en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con púrpura de Henoch-Schonlein. Clin Immunol 146:165–175, 2013.
- Luo Y et al. Epigenética en psoriasis: perspectiva de la metilación del ADN. Genomica Mol Genet 296(5):1027-1040, 2021.
- McDermott E et al. El perfil de metilación del ADN en la enfermedad inflamatoria intestinal proporciona nuevos conocimientos sobre la patogénesis de la enfermedad. Estudio comparativo 10(1):77-86, 2016.
- Moret-Tatay I et al. Firmas específicas de microARN en plasma para predecir y confirmar la recurrencia de la enfermedad de Crohn: papel e implicaciones patogénicas. Clin Transl Gastroenterol 12(10):e00416, 2021.
- Murphy ZC et al. La regulación de la actividad de la ARN polimerasa II es esencial para la maduración eritroide terminal. Blood 138(18):1740-1756, 2021.
- Ningning Cao et al. Caracterización de cambios epigenéticos dinámicos integrales durante la progresión del síndrome de Sjögren primario humano. Ann Transl Med 9(13):1044, 2021.
- Ondarza Vidaurreta RN. Lupus eritematoso sistémico. Rev Educ Bioquímica (REB) 36(1):21-27, 2017.
- Pérez Sánchez C et al. Identificación de perfiles de metilación aberrante en monocitos de pacientes con síndrome antifosfolípido primario asociados con su fenotipo aterotrombótico. Reumatol Clin 16:76, 2020.
- Pollock R et al. Epigenética de la enfermedad psoriásica: una revisión sistemática y una evaluación crítica. J Autoinmun 78:29-38, 2017.
- Pu Y et al. El transcriptoma y el análisis de integración de metilación diferencial identificaron importantes genes de anotación de metilación diferencial y módulos epigenéticos funcionales relacionados con el vitíligo. Front Immunol 12:587440, 2021.
- Rakyan VK et al. Identificación de posiciones variables de metilación del ADN asociadas a la diabetes tipo 1 que preceden al diagnóstico de la enfermedad. PLoS Genet 7(9):e1002300, 2011.
- Roszkiewicz M et al. Factores de riesgo ambientales y alteraciones epigenéticas en la psoriasis. Ann Agric Medio Ambiente Med 27(3):335-342, 2020.
- Sánchez-Pernaute O. Las terapias epigenéticas, más allá de los biológicos en el tratamiento de la artritis reumatoide. Reumatol Clínica 6(6):306-310, 2010.
- Sau-Fong Chan V. Epigenética en la Esclerosis Múltiple. Adv Exp Med Biol 1253:309-374, 2020.
- Shao S et al. Epigenética de la psoriasis. Adv Exp Med Biol 1253:209-221, 2020.

- Starlard-Davenport A et al. Exploración de enfoques epigenéticos y de microARN para la regulación del gen de la globina γ . *Exp Biol Med (Maywood)* 246(22):2347-2357, 2021.
- Tejedor-Santamaría L et al. Modulación epigenética de la vía Gremlin-1/NOTCH en la glomerulonefritis medialuna experimental mediada por inmunidad. *Productos farmacéuticos (Basilea)* 15(2):121, 2022.
- Ventham NT et al. Más allá del descubrimiento de genes en la enfermedad inflamatoria intestinal: el papel emergente de la epigenética. *Gastroenterología* 145(2):293-308, 2013.
- Wang B et al. El papel emergente de la epigenética en las enfermedades tiroideas autoinmunes. *Front Inmunol* 8:396, 2017.
- Wells M, Steiner L. Control epigenético y transcripcional de la eritropoyesis. *Front Genet* 13:805265, 2022.
- Yang IV et al. Los cambios en la metilación del ADN en las células inmunitarias pulmonares están asociados con la enfermedad pulmonar granulomatosa. *Am J Respir Cell Mol Biol* 60(1):96-105, 2019.
- Yang J et al. Firma de modificación de histonas en mieloperoxidasa y proteinasa 3 en pacientes con vasculitis asociada a autoanticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. *Clin Epigenética* 8:85, 2016.
- Yang YY et al. Avances en marcadores epigenéticos de dermatomiositis/polimiositis. *Pekín Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 51(2):374-377, 2019.
- Yihuan P et al. El transcriptoma y el análisis de integración de metilación diferencial identificaron importantes genes de anotación de metilación diferencial y módulos epigenéticos funcionales relacionados con el vitílico. *Front Inmunol* 12:587440, 2021.
- Zachou K et al. Impacto de los factores genéticos y ambientales en la hepatitis autoinmune. *J Transl Autoimmunity* 4:100125, 2021.
- Zachou K et al. El patrón alterado de metilación del ADN caracteriza las células inmunitarias periféricas de pacientes con hepatitis autoinmune. *Int Liver*, 2022.
- Zeng C et al. Modificaciones epigenéticas desreguladas en la psoriasis. *Exp Dermatol* 30(8):1156-1166, 2021.

La presente obra integra aspectos embriológicos, histológicos, histopatológicos, inmunológicos, epidemiológicos, clínicos, terapéuticos, genéticos y epigenéticos de las enfermedades autoinmunes. Para ello, se han reunido trabajos de embriólogos, patólogos, inmunólogos, epidemiólogos y clínicos involucrados en su diagnóstico y tratamiento.

La autora se ha desempeñado en diversas especialidades: Embriología, Patología, Inmunología e Histología-Embriología. Ha sido docente por más de cinco décadas alcanzando el cargo de Profesora Titular, dedicación exclusiva de la Cátedra de Citología, Histología y Embriología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP).

También ha desarrollado actividades de Investigación en el área de Neuroendocrinología en la UNLP y en la Comisión de Investigaciones Científicas Bs. As. (CICBA). En la actualidad es Profesora Extraordinaria Categoría Consulta.

Ha publicado varios libros:

- Atlas de Histología.
- Glándula hipofisaria: morfología normal y patológica.
- Embriología molecular de las cardiopatías congénitas.
- Enfermedades moleculares: embriogénesis, genética y epigenética.
- Enfermedades por virus y priones.
- Neuroendocrinología hipofisaria.

La obra está dirigida a estudiantes y profesionales de la salud, que deseen actualizar lo relativo a las enfermedades autoinmunes.

Gloria M. Cónsole-Avegliano:

Médica. Doctora en Medicina.

Especialidades: Anatomía Patológica y Docencia Universitaria.

Médica Patóloga del Hospital San Juan de Dios y del Hospital de Niños Sor María Ludovica de La Plata.

Médica del Laboratorio de Inmunopatología. H.I.A.C. San Juan de Dios. La Plata.

Médica del Laboratorio de Inmunología e Histocompatibilidad. H.I.G.A. Gral. San Martín. La Plata.

Carrera del Investigador Científico en la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Bs. As. (CICBA).

Línea de investigación: Neuroendocrinología del eje hipotálamo-hipofisario.

Programa de Incentivos a Docentes investigadores: Neuroendocrinología y terapia génica. Facultad de Ciencias Médicas. UNLP. Ministerio de Educación de la Nación.

Docencia: más de cinco décadas como docente en las Cátedras de Histología, Embriología y Patología. Facultad de Ciencias Médicas. UNLP.

Profesora Titular, dedicación exclusiva. Cátedra B de Citología, Histología y Embriología. Facultad de Ciencias Médicas. UNLP.

Profesora Extraordinaria Categoría Consulta. Facultad de Ciencias Médicas. UNLP.

