



¿Es la alergia un proceso autoinmune?

Is allergy an autoimmune process?

ALICIA ARMENTIA MEDINA

Académica de número de la Real Academia de Valladolid.

Hospital Universitario Río Hortega. Universidad de Valladolid. España.

Servicio de Alergia, Hospital Universitario Río Hortega, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Calle Dulzaina, 2, 47012 Valladolid, España.

aarmentiamc@saludcastillayleon.es

<https://orcid.org/0000-0002-4165-4305>

Armentia Medina, Alicia (2022). *Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid*, 57: 221-242. DOI: <https://doi.org/10.24197/aramcv.57.2022.221-242>

Artículo de acceso abierto distribuido bajo una [Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional \(CC-BY 4.0\)](#). / Open access article under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License \(CC-BY 4.0\)](#).

Resumen: La patología alérgica sigue en aumento como demuestran los múltiples estudios epidemiológicos publicados. La clínica alérgica más importante por su elevada incidencia es la respiratorio (rinitis, sinusitis, asma) seguida de los síntomas cutáneos y sistémicos. La especialidad dispone de cada vez más métodos diagnósticos y terapéuticos, dirigidos de una parte a la identificación del o de los alérgenos responsables (pruebas cutáneas, de provocación, de determinación de anticuerpos específicos, de análisis molecular...) entre los que hay que incluir medicamentos (Alergia medicamentosa) y de otra la desensibilización (inmunoterapia con alérgenos ambientales y/o alimentos) o eliminación de los alérgenos implicados.

Pero lo que todavía no sabemos es por qué una persona que nace informada por su madre de todos los alérgenos con los que ella tuvo contacto, y por lo tanto debiera tolerarlos, en un momento determinado de su vida, pasa a no reconocerlos y considerarlos patógenos y su sistema inmunológico desencadena una respuesta agresiva contra sí mismo, lo que se conoce como "Hipersensibilidad" que en definitiva tiene una definición similar a la autoinmunidad: el daño a tejidos propios. Un tipo de hipersensibilidad son las enfermedades autoinmunes, que afectan al 5% de la población y entre las que se encuadran síndromes tan conocidos como la artritis reumatoide, la psoriasis y el lupus.

¿Por qué algo tan inofensivo y natural como un polen desencadena una respuesta tan agresiva en los pulmones de un paciente atópico que previamente los había inhalado sin problemas? ¿Por qué un alimento o un fármaco previamente tolerado provoca una anafilaxia o ya no toleras a la mascota que ha vivido contigo tantos años? ¿Por qué se producen las enfermedades autoinmunes? Para tratar de responder a este enigma es necesario tener claros algunos conceptos y mecanismos de la respuesta inmunológica que vamos a resumir.

Palabras clave: Autoinmunidad, alergia, alérgenos, anticuerpos.

Abstract: Allergy diseases continue to increase as demonstrated by the multiple epidemiological studies published. The most important allergic symptoms are respiratory (rhinitis, sinusitis, asthma), followed by cutaneous and systemic symptoms. More and more diagnostic and therapeutic methods developed, aimed on the one hand at identifying the responsible allergens (Skin test, specific challenges, specific antibodies determinations, molecular analysis...

But what we still do not know is why a person who is informed by his mother of all the allergens with which she had contact, and therefore should tolerate them, at a certain moment in his life, begins to not recognize them and consider the pathogens, and your immune system triggers an aggressive response against itself, what is known as "hypersensitivity", which ultimately has a similar definition to "autoimmunity": damage to your own tissues.

One type of hypersensitivity is autoimmune diseases, which affect 5% of the population and include well-known syndromes such as rheumatoid arthritis, psoriasis and lupus.

Why does something as harmless and natural as pollen trigger such an aggressive response in the lungs of an atopic patient who had previously inhaled them without problems? Why does a previously tolerated food or drug cause anaphylaxis or why do you no longer tolerate the pet that has lived with you for so many years? Why do autoimmune diseases occur? To try to answer this enigma, it is necessary to be clear about some concepts and mechanisms of the immune response that we are going to summarize.

Key words. Autoimmunity, allergy, allergens, antibodies.

INTRODUCCIÓN

1. CONCEPTO DE ALERGIA. NOMENCLATURA DE LAS ENFERMEDADES INMUNOLÓGICAS POR HIPERSENSIBILIDAD

En la patología inmunitaria hay que distinguir los procesos por déficit de su función de respuesta (**Inmunodeficiencias**) de los debidos a alteraciones de su respuesta de defensa. Pueden ser **Inmunodeficiencias primarias**, debidas a defectos genéticos que determinan la falta de función de uno o varios componentes del sistema. Se tratan de enfermedades muy graves que impiden una vida normal, como la inmunodeficiencia combinada grave, cuya única solución es el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Sin embargo, otras son alteraciones leves, a veces muy frecuentes en la población, como el déficit de IgA. Otras veces las inmunodeficiencias son secundarias a una causa no genética, como una infección viral, y se llaman

Inmunodeficiencias secundarias (como el sida por VIH) o por tratamientos inmunosupresores.

Autoinmunidad

El sistema inmunológico defiende nuestro cuerpo contra agentes patógenos, pero en algunos casos ataca por error a células, tejidos y órganos sanos, y provoca una enfermedad autoinmune. Existen más de 80 enfermedades autoinmunes y tiene tendencia genética.

Se define la autoinmunidad como enfermedades caracterizadas por una respuesta patológica a antígenos propios. Los trastornos producidos pueden ser generalizados como el lupus, vasculitis... u órgano-específicos como la tiroiditis, la esclerosis múltiple. Pueden ser agudos o crónicos. La respuesta aberrante se realiza **contra un componente normal** de nuestro organismo (autoantígeno).

En la alergia la respuesta anómala se realiza también contra un **componente normal o natural** de nuestro entorno, como un polen o un alimento.

La autoinmunidad sigue los mismos mecanismos de la respuesta inmunológica normal a un patógeno, dividida en dos categorías

Inmunidad innata: Respuesta inmediata, rápida y no específica (infección, trauma o estrés)

Inmunidad específica: Es adaptativa, lenta e involucra producción de células B y T específicas. Tiene memoria. En este tipo de respuesta estaría encuadrada la respuesta autoinmune a un autoantígeno, en la que **se viola la función de tolerancia** que tiene nuestra respuesta a elementos propios. **En la alergia, se pierde la tolerancia** a elementos que respiramos, tocamos o ingerimos, y que previamente habíamos tolerado.

Alergia:

Es una reacción de hipersensibilidad iniciada por mecanismos inmunológicos. Puede ser mediada por IgE o no mediada por IgE. Hay alergia mediada por inmunidad celular como la alveolitis alérgica, dermatitis de contacto, dermatitis atópica y enfermedad celiaca. Mientras que las enfermedades autoinmunes suelen ser crónicas, la alergia puede desaparecer.

Intolerancia

Se diferencia de la alergia en que el sistema inmunológico no está implicado. El ejemplo más común es la intolerancia a la lactosa. La reacción suele limitarse al tracto digestivo, con síntomas de diarrea y náuseas, pero no son graves. No suele causar una respuesta inmediata como la alergia, se puede consumir pequeñas cantidades del alimento responsable, pero en el alérgico una dosis pequeña daría lugar a una reacción fatal. Para ser alérgico hay que tener una tendencia genética, la Atopia.

Atopia

Es una tendencia personal o familiar a producir anticuerpos IgE en respuesta a baja dosis de alérgenos y a desarrollar síntomas típicos como asma, rinoconjuntivitis y eccema o dermatitis. Si no hay clínica se denomina IgE-sensibilización (IgE mediated hypersensitivity). Pese a este carácter genético hay parejas de gemelos que desarrollan diferentes formas de enfermedad según el entorno en que viven, por lo que también hay factores ambientales.

2. HIPERSENSIBILIDAD

El término hipersensibilidad hace referencia a aquellas reacciones del sistema Inmunitario en las que la respuesta al inmunógeno ocasiona además daños a los tejidos propios. La base es un fallo del mecanismo de autotolerancia y respuestas excesivas o incontroladas frente a antígenos extraños, como son los microbios y antígenos ambientales o alimentarios no infecciosos. La hipersensibilidad causa síntomas o signos objetivamente reproducibles, iniciado por exposición a un estímulo en dosis toleradas por otras personas. Incluye las reacciones por **infección**, **autoinmunidad** o **tóxicos**. Un ejemplo es la respuesta al virus SARS-COV2, que sigue la misma respuesta mediada por linfocitos Th2 de la respuesta a un alérgeno.

La autoinmunidad provoca una serie de enfermedades derivadas del reconocimiento anómalo de “lo propio”, siendo algunas

órgano-específicas (diabetes mellitus insulino-dependiente, tiroiditis de Hasimoto, miastenia gravis, esclerosis múltiple, etc). Pero la mayoría de ellas son sistémicas o no organoespecíficas, localizándose el proceso en varios órganos o tejidos (artritis reumatoide, esclerodermia, lupus eritematoso, etc). Su etiología es desconocida y se cree que algunos microorganismos (bacterias o virus) o medicamentos pueden desencadenar cambios tisulares que confunden al sistema inmunológico.

La expresión de la hipersensibilidad depende de si el descontrol se debe a la respuesta innata o adquirida. Si falla la inmunidad innata se provoca una enfermedad auto-inflamatoria (como la fiebre mediterránea) pero si se debe al brazo adquirido derivaría a enfermedad autoinmune.

En ocasiones una misma persona puede padecer más de una enfermedad autoinmune y más de un tipo de hipersensibilidad a la vez.

3. TIPOS DE REACCIONES POR HIPERSENSIBILIDAD

En 1963 Coombs y Gell trataron de definir 4 formas de respuesta:

Ver tabla 1

Hipersensibilidad tipo I o hipersensibilidad inmediata

El antígeno es normal pero el anticuerpo que se forma contra él es anómalo, se llama reagina y es de clase IgE.

Tras un primer contacto se produce IgE específica como respuesta al inmunógeno. Esta IgE se fija a la membrana de mastocitos y basófilos a través de receptores de alta afinidad FcεRI.

Una 2ª exposición al alérgeno da lugar a la interacción de la IgE con el antígeno, produciéndose la agregación de los FcεRI correspondientes, lo que origina activación de estas células y liberación de mediadores productores de los síntomas. Los mediadores se clasifican en preformados o primarios y

secundarios o de novo. Causan vasodilatación, contracción del músculo liso, agregación de plaquetas, infiltrado inflamatorio de eosinófilos, secreción de moco y estímulo de los nervios sensitivos.

En la piel se produce eritema, habones, angioedema y prurito, broncoespasmo, aumento de la secreción bronquial, rinoconjuntivitis, diarrea y vómitos en el tracto digestivo. La afectación sistémica o anafilaxia se produce cuando los mediadores actúan de forma generalizada afectando a dos o más órganos.

La reacción se manifiesta a los pocos minutos o inmediata. Posteriormente se produce un infiltrado inflamatorio con presencia de eosinófilos que pueden provocar una fase tardía de 2-8 h.



FIGURA.1-Pruebas en prick para detectar hipersensibilidad inmediata mediada por Inmunoglobulina E

Hipersensibilidad tipo II o citotóxica:

Es la autoinmunidad. En esta forma de alergia el anticuerpo es normal, pero el antígeno es un constituyente del propio organismo, jugando en ella un papel decisivo el complemento.

Se producen anticuerpos tipo IgG o IgM contra antígenos situados en la superficie celular o de la matriz extracelular de los tejidos propios. Los antígenos pueden ser propios o haptenos exógenos (normalmente fármacos) acoplados a proteínas endógenas.

Según Kay este tipo de hipersensibilidad se subdivide en 2 subtipos

IIa:

Se caracteriza por reacciones citotóxicas mediante:

- a) **activación del complemento** por la vía clásica, la IgM y 3 isotipos de IgG: IgG1, IgG2 e IgG3), que tras interactuar con el antígeno son capaces de activar el complemento y producir lisis celular mediante el complejo de ataque de membrana.
- b) **Opsonización y fagocitosis** tras interactuar el antígeno recubierto por anticuerpos y el complemento con receptores de las células fagocíticas.
- c) **Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos** en la que se produce la lisis de células recubiertas por anticuerpos IgG por parte de células citotóxicas, como las células NK o los macrófagos.
- d) Estas reacciones son las responsables de muchas enfermedades autoinmunes como el síndrome de GoodPasture, la eritroblastosis fetal, las reacciones transfusionales, la anemia hemolítica autoinmunitaria, la púrpura trombopénica autoinmunitaria y algunas dermatitis ampollosas.

IIb

El mecanismo patogénico es la **interferencia con la función de los receptores**, estimulando o inhibiendo la función de dichos receptores de la superficie celular. Por ejemplo, en la enfermedad de Graves, se producen anticuerpos contra el receptor de la TSH

que se comportan como la TSH estimulando el receptor y provocando un hipertiroidismo. En otras ocasiones el anticuerpo actúa como antagonista del receptor, como ocurre en la miastenia gravis en la que se producen anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina en la placa neuromuscular.

Hipersensibilidad tipo III:

Aunque el antígeno y el anticuerpo son normales, las proporciones entre ambos no lo son. Los complejos Ag-Ac no consiguen formar redes adecuadas y no son fagocitados, y forman inmunocomplejos.

Esta reacción está mediada por depósito de inmunocomplejos. Los antígenos circulantes pueden inducir la unión de anticuerpos de tipo IgM o isotipos de la IgG (IgG1, IgG2, IgG3) capaces de activar el complemento por la vía clásica, dando lugar a la formación de inmunocomplejos, que se vuelven patógenos si la producción de los mismos es excesiva o faltan los mecanismos de eliminación. Hay dos variantes clínicas

- a) variedad tipo fenómeno de Arthus. Al inocular localmente un antígeno en un paciente con una **gran cantidad de anticuerpo** frente al mismo, se producen inmunocomplejos que precipitan y producen inflamación local de forma rápida en 4-6 h. Un ejemplo es las alveolitis alérgica extrínseca
- b) Variedad tipo enfermedad del suero, en la que se forman **inmunocomplejos circulantes que se depositan a distancia**, principalmente en vasos, glomérulo renal y membrana sinovial de articulaciones. Dependiendo del lugar donde se depositen pueden dar fiebre, artritis, urticaria, glomerulonefritis y miocarditis. La reacción tiene un tiempo de latencia de horas a días. Siguen este modelo de la enfermedad del suero enfermedades autoinmunitarias, como el lupus, la glomerulonefritis postestreptocócica y muchas vasculitis.

Hipersensibilidad tipo IV o retardada:

Es celular y no está mediada por Ac ni por complemento. Participan los linfocitos y las más características son la tuberculina y la dermatitis de contacto.

Este tipo de reacciones tardan en desarrollarse más de 12 horas tras la exposición al antígeno y en ellas están implicados mecanismos de inmunidad celular (linfocitos T)

La sensibilización se produce tras la penetración del antígeno (por vía cutánea, inhalación o ingesta), que es capturado por las CPA (Células presentadoras de antígenos) y presentado unido a moléculas HLA-I o HLA-II a los linfocitos T vírgenes (naive) en los ganglios regionales. Los antígenos presentados junto al HLA-II activan los linfocitos CD4 y los expresados con el HLA-I a los CD8. Tras la activación linfocitaria se produce expansión del clon y producción de linfocitos T de memoria. Entre los linfocitos T existen dos fenotipos según el tipo de citocinas que produzcan, tipo 1 (Th1 para CD4 y TC2 para CD8) y tipo 2 (Th2 y TC2).

Las reacciones de tipo IV se clasifican en cuatro subtipos

- a) Tipo IVa: está mediado por células Th1CD4+ y causa las clásicas reacciones de hipersensibilidad retardada como la dermatitis alérgica de contacto o la reacción tuberculínica.
- b) Tipo IVa2: está mediada por linfocitos Th2CD4+ y tiene como consecuencia la hipersensibilidad eosinofílica mediada por células, como en el caso del asma
- c) Tipo IVb1: mediado por células citotóxicas CD8+, como es el rechazo de órganos trasplantados o el síndrome de Stevens-Johnson
- d) Tipo IVb2: están mediadas por linfocitos T citotóxicos CD8+ que producen IL-5 y resultan en hipersensibilidad eosinofílica mediado por células, habitualmente en asociación con infección viral de mucosas.

El problema de esta división radica en que un mismo paciente puede tener a la vez una hipersensibilidad tipo I y III, o III y IV.



FIGURA 2.- La prueba de tuberculina es un tipo de hipersensibilidad retardada tipo IV

Tabla 1: TIPO DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Tipo	Nombre	Mecanismo	Mediadores
I	Inmediata	IgE	Mastocitos y sus mediadores
II	Citotóxica	IgG o IgM	Opsonización y fagocitosis
IIa	Citotóxica	IgG o IgM	Histolisis

IIb	Citotóxica	IgG o IgM	Estimulación indirecta
III	Inmunocomplejos	IgG	Complemento y leucocitos
IVa	Retardada	Linfocitos Th	Citocinas
IVb	Retardada	Linfocitos Tc	Citotoxicidad

4. ALERGI A Y SUBPOBLACIONES DE CD4 o Th:

Los linfocitos T pueden ser inductores o helper (Th o CD4+) y T citotóxicos (Tc o CD8+).

El INFgamma, IL1 o IL12 son producidos por CD4 o Th1 y se les denominó linfocinasTh1

Las IL4, IL5 o IL13 se producen en otra subpoblación de linfocitos CD4 llamados Th2.

Las citocinas Th1 y Th2 tienen distintas funciones y se inhiben entre sí de forma que el predominio de una u otra estirpe celular dará un desequilibrio y puede desarrollar atopia. El predominio Th1 da una reacción de tipo celular retardado. Es una defensa muy útil contra antígenos intracelulares. Por el contrario, las células Th2 provocan la maduración y la activación de linfocitos B y el resultado final es la síntesis de anticuerpos. Es útil en la defensa contra antígenos extracelulares.

El equilibrio Th1/Th2 está muy ajustado y se rompe en ciertas situaciones, En el feto hay predominio Th2 y parte de los abortos idiopáticos pueden deberse a una actividad desproporcionada de linfocitos Th1.

El recién nacido presenta un periodo de inmadurez con predominio Th2 que se corrige paulatinamente. En la atopia, a la base genética se suma un predominio Th2 que podría ser secundario a una

inmadurez transitoria o a la consecuencia de ciertas infecciones víricas.

Células T reguladoras (Treg):

Son una población de linfocitos CD4* de las que sólo representan un 5-10%. Su desarrollo ocurre en el timo y depende de la expresión de un gen llamado FOXP3 del cromosoma X. La TGFb es la citocina que participa de forma más específica en la génesis y maduración de las células Treg. Las funciones de estas células están relacionadas con la tolerancia frente a los antígenos propios y con el equilibrio inmunitario u homeostasis. Las citocinas sintetizadas por las Treg son TGFb y la IL10, con efecto inmunosupresor y antiaterogénico. Su defecto facilita las respuestas autoinmunes, isquémicas y tumoral.

Con respecto a la alergia, las células Treg controlan la activación exagerada de las células Th2 y se ha identificado su papel protector en la hipersensibilidad a la leche de vaca y a inhalantes. En ratones las Treg producen tolerancia funcional y aumenta el riesgo de tumores.

5. CITOCINAS RELACIONADAS CON LA ALERGIA

Las que tienen relación directa con la patogenia alérgica son:

IL-4: Promueve la diferenciación hacia Th2 y la síntesis de IgE. Favorece la diferenciación de los linfocitos vírgenes hacia CD4+Th2 y el crecimiento autocrino de estas células una vez diferenciadas. Inhibe a los linfocitos Th1 y al INF γ . Algunas de sus funciones son compartidas y potenciadas por la **IL13**.

IL-5: Producida por los linfocitos CD4+Th2 y por los mastocitos activados. Promociona la maduración y el crecimiento de los eosinófilos. Los eosinófilos expresan receptores para IgG e IgA, útiles en la defensa frente a helmintos. Estimula la síntesis de IgA y actúa en la defensa de mucosas.

IL-10: Es un inhibidor de macrófagos y células dendríticas, frenando las reacciones innatas celulares. Se produce en macrófagos y linfocitos T Th1 reguladores. Inhibe la síntesis de IL-12 y la expresión celular de moléculas HLA de tipo II y moléculas imprescindibles para el entendimiento intercelular.

IL-12: Es una citocina que interviene precozmente en la inmunidad innata y adquirida. Se origina en las células dendríticas y macrófagos activados. La IL-12 potencia las funciones citotóxicas de los linfocitos NK y CD8, además promueve la diferenciación de los linfocitos Th1 productores de IFgamma INF γ .

IL-13: Procede de los linfocitos T y B sobre todo, pero también de mastocitos, eosinófilos y células NK. Participa en las funciones atópicas e inflamatorias que tienen las células Th2 y comparte con la IL-4 parte de sus acciones. Provoca proliferación de linfocitos B, estimulando la síntesis de IgE y atrae y activa eosinófilos. Es importante en el asma causando hiperreactividad bronquial y moco, favoreciendo la fibrosis y reparación. Actúa en las reacciones tardías.

Interferon gamma INF γ o IF de tipo II: Se produce en los linfocitos T CD8+, CD4+ y NK, siendo la IL2 en la respuesta innata y la IL2 e IL13 en la adquirida los principales estímulos para su síntesis. La intervención asociada de IL12 e INF γ es fundamental para la inmunidad celular contra los microorganismos fagocitados, activando a los macrófagos. Favorece la diferenciación de linfocitos CD4 vírgenes hacia Th1 e inhibe la síntesis de la de los Th2, lo que protege de la alergia mediada por IgE.

Relación entre la alergia y los linfocitos Th2.

La atopia se acompaña de una función excesiva de los linfocitos Th2 caracterizada por la liberación de IL4, IL13 e IL5. Esto puede deberse a alta actividad Th2 o a un defecto de Th1, formadoras de IL1 e IL12 y de INF γ . Este último es sintetizado en las células Th1 y su principal estímulo es la IL-12 formada en las células

dendríticas. La deficiencia en INF γ puede radicar en las propias células Th1 o en un fallo en su regulación, como deficiencia de IL12. La higiene provocaría una disminución de estímulo para los linfocitos Th1.

Control de la síntesis de Inmunoglobulina E, (IgE)

La producción de anticuerpos de clase IgE está regulada por dos sistemas. Una señal la causa la **IL4** induciendo el switch o cambio de isotipo IgM a anticuerpos de clase IgE en lugar de IgG. En sentido contrario otras linfocinas frenan la producción de IgE como el **INF γ** que a su vez es liberado por la **IL12**. Se cree que una deficiente producción de esta pareja de citocinas es fundamental para una respuesta atópica mediada por IgE.

Una 2ª señal radica en el íntimo contacto entre linfocitos B y T a través del receptor CD40. Sobre esta 2ª señal intervienen factores IgE facilitadores como el virus de Epstein Barr o la hidrocortisona. Todos los esteroides naturales aumentan la producción de IgE, pero no la tiroxina, epinefrina, glucagón, ACTH y TSH. Además, participan los mastocitos que sintetizan IL4, induciendo la expresión e CD40 y con ello la síntesis de IgE.

Control de la IgE en el recién nacido:

El predominio de la función Th2 sobre la Th1 está presente desde los primeros momentos de la vida, condicionado genéticamente, aunque hay factores periuterinos que también influyen. En la unidad fetoplacentaria predomina la función Th2 que también la presentan las células maternas durante el embarazo. Este desequilibrio es útil para el mantenimiento del embarazo, y se sabe que la activación de Th1 por infecciones ocasiona abortos. El predominio fetal de la **IL4** y **la IL10** sobre la IL12 e IF γ favorece el curso del embarazo.

Es posible la sensibilización de linfocitos fetales contra alérgenos llegados de la madre.

Tras el nacimiento perdura el desequilibrio a favor de la respuesta Th2, pero más en niños con antecedentes atópicos. El desequilibrio radica más en las células dendríticas, su maduración funcional a nivel respiratorio no se alcanza hasta los 5 años. En este periodo se generan células Th2 de memoria contra alérgenos. Las infecciones víricas serían necesarias para estimular la respuesta Th1 liberando los virus IF. Sin embargo, como excepción, el sincitial respiratorio estimula la respuesta Th2 con síntesis de IgE e IgA. Las infecciones tempranas parecen disminuir la alergia posterior.

La IgE de cordón solo aumenta si está afectada la madre, pero si el padre también es atópico aumenta más.

Tabla 2: MEDIADORES MASTOCITARIOS

Primarios

Histamina

Proteoglicanos: heparina, condroitinsulfato

Proteasas: triptasa, quimasa

Secundarios

Naturaleza lipídica

Derivados del Ac. Araquidónico

Leucotrienos LTB4, LTC4, LTE4

Prostaglandinas PG2

Derivados de la fosfatidil colina

PAF

Naturaleza proteínica

Citocinas: IL1, IL4, IL6, TNF alfa, GM-CSF

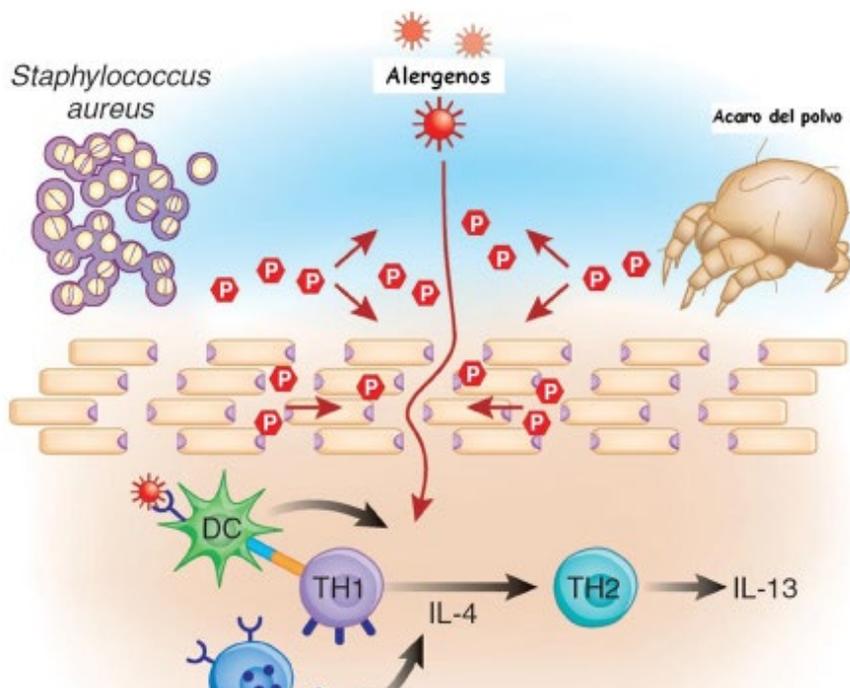


FIGURA 3.-La dermatitis atópica está en el límite entre una enfermedad alérgica y autoinmune

6. DIFICULTADES DIAGNÓSTICAS DE UNA RESPUESTA AUTOINMUNE

Autoinmunidad analítica

Se van a poder encontrar autoanticuerpos, pero esto no es suficiente, ya que hay personas que no están enfermas y son detectables. Hay tendencia hereditaria.

Reconocimiento de autoanticuerpos y antígenos diana: Pueden aparecer de forma natural en el transcurso de una infección, cáncer

o trauma. Son generalmente IgM y pueden tener efectos protectores durante el proceso inflamatorio. Un antígeno de nuestro organismo puede ser específico de un tejido o restringido a un tejido. Hay autoanticuerpos tiroideos que no son patogénicos, están implicados en mecanismos de tolerancia.

Neutrófilos atrapados pueden incitar la producción de ciertos anticuerpos como los anticitrulinados que se asocian a artritis reumatoide y vasculitis.

Los anticuerpos antinucleares (ANA) están dirigidos contra antígenos nucleares o citoplasmáticos, pero no son específicos, pues se encuentran en población sana (20%).

Autoinmunidad clínica.

Los datos analíticos pueden preceder muchos años antes la aparición de los síntomas, como en el lupus, la artritis reumatoide, el síndrome antifosfolípido y la diabetes mellitus tipo 1.

Susceptibilidad genética

Están ligadas a genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y a otros 100 genes identificados.

Evidencia directa: Una enfermedad autoinmune se puede transferir del humano a un modelo animal (se reprodujo un pénfigo en un ratón transfiriendo el suero del paciente, igual que la transferencia pasiva (PK) en la alergia: En 1921 Carl Prausnitz logró transferirse la sensibilidad al pescado mediante la autoinoculación del suero de Heinz Küstner, alérgico al pescado. La inyección intradérmica del suero se acompañó de una fuerte reacción de roncha y eritema 24 horas más tarde. Durante mucho tiempo, la reacción de Prausnitz-Küstner fue el único método para detectar y medir la actividad "reagínica" del suero. En modelos animales, la técnica se denominó anafilaxia cutánea pasiva.

Transferencia transplacental humano a humano: Se ha documentado en caso de Graves, miastenia gravis, bloqueo cardiaco completo, lupus y Sjogren maternal.

Evidencia indirecta: manipulando el sistema inmune en modelos animales.

Inmunización con autoantígeno: Hay dos ejemplos ilustrativos, el modelo autoinmune de tiroiditis (en el que la tiroglobulina es la diana de la producción de autoanticuerpos), y la miocarditis que se puede reproducir mediante la inmunización de ratones susceptibles con miosina murina. Encefalomiелitis experimental: Se puede lograr inmunizando con proteína básica de la mielina o con la glicoproteína de los oligodendrocitos. También se ha logrado modelos de LES en ratón y diabetes no obesa.

Otra manipulación genética se ha hecho en modelos en enfermedad inflamatoria intestinal descrita en animales en los que se ha eliminado la IL2 y la IL10.

Son posibles alteraciones postgenómicas epigenéticas en la secuencia del DNA, como se ha comprobado en gemelos monocigóticos que no tienen idéntica respuesta inmune. Son más frecuentes en mujeres por alteraciones de genes en cromosomas X.

7. MECANISMOS QUE INDUCEN UNA ENFERMEDAD AUTOINMUNE

Puede ser provocada por antígenos autólogos o externos. En ocasiones los antígenos son muy similares a antígenos humanos (hipótesis del mimetismo molecular), como en la artritis reumatoide y mecanismos infeccioso.

Cambios en la composición de la microbiota intestinal (disbiosis) pueden asociarse a autoinmunidad con el incremento del

Ruminococcus gnavus del intestino causa nefritis lúpica en humanos y en *enterococcus gallinarum* en lupus.

Células B autoreactivas pueden ser eliminadas en los checkpoints por delección, anergia o tolerancia inmunológica, activando un segundo gen que reemplaza el reactivo. En el lupus se ha descrito alteración de estos checkpoints.

Por anticuerpos antireceptores estimuladores como en el Graves o inhibidores como en la miastenia. Los Ac anti enzimas P450 causan hepatitis y cirrosis biliar primaria.

Por inmunocomplejos: Entre autoanticuerpos y sus correspondientes autoantígenos (IC antiDNA con DNA depositados en el riñón provocan la nefritis lúpica). Existen sensores que detectan ácidos nucleicos en el interior de las células debido a la infección de virus y se producen anticuerpos anti-DNA o anti-RNA.

También hay células T hiperreactivas que general linfocinas citotóxicas la presentación autotímica de antígenos autólogos cuya función puede estar defectuosa de una fosfatasa de células T (la variante 1858T de la PTn22).

Hay mecanismos de la Inmunidad Innata que reconocen patrones de receptores, como los toll-like, como en la infección por Epstein-Barr que se ha relacionado con esclerosis múltiple y LES.

8. MECANISMOS PATOGENÉTICOS DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Se produce un desbalance entre factores patogénicos generados por células B y T autoreactivas y las que controlan y regulan la respuesta inmune. En casos en que exista una inflamación crónica pero no existe una respuesta innata adaptativa se producen las enfermedades autoinflamatorias.

La tolerancia se realiza en el timo para las células T y en la médula osea para las B. Existe un gen regulador autoinmune (AIRE) que es autosómico recesivo que se encarga de la presentación tímica de antígenos autólogos cuya función puede alterarse. Las mutaciones del AIRE causan enfermedades autoinmunes endocrinas o candidiasis mucocutánea crónica.

Defectos en la regulación activa y autorreactividad: Las células T reguladoras (Tregs). Algunas de ellas ejercen efectos supresores por contacto celular con otras células mediante linfocinas supresoras solubles como la IL10. Si disminuyen se provoca la enfermedad autoinmune. Las células T que expresan el receptor natural killer también regulan estas enfermedades.

En el humano las respuestas mediadas por linfocitos T se asocian a T helper Th1 y las que utilizan anticuerpos a las Th2. Algunas respuestas autoinmunes pueden beneficiar un shift de respuesta Th2 a Th1 que puede ser mediada terapéuticamente, como en la inmunoterapia con alérgenos.

Las células T productoras de IL17 y las Treg pueden determinar el final de una enfermedad autoinmune.

9. CONCLUSIONES

Aún estamos lejos de saber por qué se produce una enfermedad alérgica o una autoinmune. Ambas causan daño en tejidos propios. En la alérgica se debe a una intolerancia a elementos naturales de nuestro entorno, que respiramos o ingerimos. En la autoinmunidad dejamos de reconocer células y proteínas de nuestro organismo. Posiblemente la causa de las dos enfermedades se deba a una modificación de estos antígenos (del entorno o propios) debido a factores como infecciones, tóxicos o productos contaminantes que de alguna manera los alteran, comportándose entonces como patógenos y despertando la respuesta de nuestra inmunidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rose. Autoinmunidad. Uptodate marzo 2007.
2. Bermas, Schur. Patogenia del SAF. Uptodate marzo 2007.
3. Shepshelovich D, Shoenfeld Y. Lupus 2006;15:183-190
4. Molina V, Shoenfeld Y. Autoimmunity 2005; 38:235-245.
5. Amital H, Shoenfeld Y. Seminars in Arthritis and Rheumatism 2006;35:341-343.
6. Bizzaro, Shoenfeld. Arthritis Rheum 2007; 56:1736-44
7. Ablin J, Shoenfeld Y. Journal of Autoimmunity 2006; 145-52
8. Katzaw A, Shoenfeld Y. Arthritis Rheum 2007;56:938-948
9. Shoenfeld Y. Journal of Autoimmunity 2007;28:165-69
10. Harel M, Shoenfeld Y. Immunobiology 2005;210:743-7
11. Ramos Casals. Lupus 2004;13:777-83
12. Blank M, Shoenfeld Y. Journal of Autoimmunity 2007;28:62-8.
13. Shoenfeld Y: 5º Congreso Internacional de Autoinmunidad. Sorrento, 2006.

14. Kobayashi Y. *J Lipid Research* 2003;44:716-26.
15. Shoenfeld Y. *Circulation* 2004;110:2552-58.
16. Limburg PC, Bijl M. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1669-1670.
17. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1698-1702.
18. Kravitz MS, Shoenfeld Y. *Journal of Clinical Immunology* 2005;25:582-591.
19. M Wahren-Herlenius, T Dorner. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet* 2013; 382: 819–31