

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA. INSTITUTO NACIONAL DE ENDOCRINOLOGIA
Y METABOLISMO*

Inmunología y trastornos endocrinos*

Por el Dr.:

ERNESTO ALAVEZ**

Alavez, E. *Inmunología y trastornos endocrinos*. Rev Cub Med 21: 4, 1982

Se revisan los diferentes tipos de reacciones inmunológicas, así como su participación en la génesis de algunas enfermedades endocrinas tales como: bocio tóxico difuso, enfermedad de Hashimoto, insuficiencia adrenal crónica, hipofisitis, diabetes mellitus, etc. La repercusión o acción del sistema endocrino sobre la respuesta inmunológica puede producirse por: a) sus acciones sobre el sistema inmunitario como tal; b) su influencia sobre las reacciones alérgicas o inmunológicas secundarias a la administración de hormonas.

Durante el proceso de evolución del organismo vivo se desarrollan complejos mecanismos de defensa contra la acción nociva de diferentes factores del medio externo. Entre éstos, ocupan un lugar muy importante aquéllos conocidos bajo la denominación de mecanismos inmunológicos. aunque de ellos existe uno que paradójicamente lucha contra la integridad del propio organismo, provocando daño y a veces la muerte; me refiero a la autoinmunización.

Estos diferentes mecanismos inmunológicos dan lugar a los siguientes tipos de reacciones inmunes.

Tipo I, reacción anafiláctica y atópica: son iniciadas por antígenos que reaccionan con anticuerpos IgE, que tienen una gran afinidad por células basófilas y *mast cells*.

Tipo II, con reacción citotóxica: se presentan cuando el anticuerpo reacciona con un antígeno que forma parte o está íntimamente relacionado con las células u otros elementos tisulares.

Tipo III, reacción de Arthus: se presentan cuando el antígeno se une con el anticuerpo (IgG) en el espacio extracelular vascular formando complejos,

* Trabajo presentado en Curso de Endocrinología. Universidad Autónoma de Puebla, México, 1979.

** Especialista en Endocrinología del Instituto Nacional de Endocrinología y Metabolismo. Profesor del Instituto Superior de Ciencias Médicas. Habana, Cuba.

y que, al depositarse sobre un determinado tejido, conduce a su destrucción.

Tipo IV, reacción tipo tuberculina o mediada por célula.

Tipo V, reacción estimulante: se presenta cuando el anticuerpo tiene una acción estimuladora sobre el funcionamiento celular (TSI).

Tipo VI, reacción de citotoxicidad: se presenta cuando el linfocito K actúa sobre la célula después de reaccionar con un complejo antígeno- anticuerpo.

En estos mecanismos defensivos tienen una función importantísima, los linfocitos. A finales de la década del 60 se pudo establecer que existían por lo menos dos poblaciones de linfocitos (linfocitos T y B) y recientemente se ha añadido otra población (linfocito K), con características funcionales y estructuras diferentes.

La célula matriz inmunológicamente competente está ubicada fundamentalmente en la médula ósea e hígado y produce tres líneas linfocíticas:

1) los linfocitos T, llamados así son procesados al nivel del timo, es decir, que es a este nivel donde adquieren su capacidad de reaccionar frente a antígenos, posiblemente por la acción de la timosina, y son responsables de aquellas reacciones conocidas con el nombre de inmunidad celular, como son la hipersensibilidad retardada, los fenómenos de rechazo de trasplante, la defensa contra el crecimiento de tumores, la resistencia contra determinadas especies de virus, micosis, bacterias y parásitos, así como también de los procesos autoinmunológicos. La reacción autoinmune que son capaces de determinar es del tipo IV; 2) otra población linfocítica adquiere su capacidad inmunológica en estructuras linfoides no tímicas, son los linfocitos B, denominados así pues adquieren su capacidad inmunológica en un órgano linfoides bien definido en las aves, *la bursa de Fábbicius*. En el hombre no existe estructura similar y se piensa que los órganos linfoides que intervienen en este proceso estén ubicados en el intestino (placas de Peyer). Los linfocitos B después de una serie de transformaciones dan lugar a las células plasmáticas productoras de anticuerpos y de ahí su participación en la inmunidad de tipo humoral (I, II, III, V) y 3); existe otro grupo de linfocitos K (*killers*), que no son procesados por el timo ni por los órganos linfoides y que carecen de especificidad inmunológica. Su acción la efectúan mediante su unión a receptores propios al fragmento Fe del anticuerpo que resultan activados al unirse al antígeno, formando un complejo. Estos complejos pueden estar sobre las células o pueden estar libres en la circulación, pudiendo acoplarse con las células que poseen el antígeno. Tanto en una situación como en otra el resultado final es la destrucción celular. La tiroglobulina (Tg) y el anticuerpo anti-Tg en relación con la célula tiroidea en la enfermedad de Hashimoto¹ es un ejemplo.

La respuesta de los linfocitos B frente a un antígeno puede requerir la participación de los linfocitos T, por lo que estos últimos son denominados también "células cooperantes".

Como hemos señalado anteriormente, las reacciones inmunes tienen lugar como un mecanismo de defensa frente a los antígenos, tanto si éstos proceden del exterior como si se producen en el interior del ser humano. En este último caso tiene lugar un proceso de autoagresión.

En la actualidad está establecido que en determinadas circunstancias los componentes histicos y celulares pueden provocar una autosensibilización, que desde el punto de vista de la inmunidad tipo humoral, se traduce por la producción de autoanticuerpos y del de la inmunidad tipo celular por la sensibilización de linfocitos T inmunocompetentes contra el autoantígeno correspondiente. Estos mecanismos, al rechazar a los componentes propios del organismo, provocan la enfermedad.

¿Por qué en un momento dado el organismo deja de reconocer como normales determinadas sustancias, considerándolas como ajenas, es decir como antígenos, y por lo tanto trata de rechazarlas?

Existen varias hipótesis que tratan de explicar este fenómeno:

1) *Witebsky, F. et al.*² plantean que algunas sustancias del organismo no circulan por la sangre, y por lo tanto están aisladas del sistema inmunológico y no existe para ellas tolerancia inmunológica, como si fueran sustancias ajenas al organismo. Si por cualquier razón (infecciones, traumas) estas sustancias entran en circulación, se convierten en autoantígenos.

2) *Gear J?* señala la necesidad de un cambio previo en las propiedades antigénicas de las células y tejidos del organismo por influencia de distintos factores externos. Autores como *Moullies et al.*⁴ consideran que las enfermedades autoinmunes no se presentan espontáneamente, sino después de la lesión de un órgano, especialmente de tipo crónica, que permite la liberación persistente de un autoantígeno con reactivación inmunológica mantenida e instalación de lesiones progresivas. Partiendo de estas ideas se ha desarrollado la hipótesis sobre los "virus lentos", que en esencia consiste en aceptar la penetración de un virus en el interior de determinadas células, originando cambios en la producción de sustancias proteicas que actuarían como antígenos. Esta hipótesis requiere una doble alteración genética: a) una mayor susceptibilidad de determinadas personas y células del organismo para permitir la entrada del virus y su desarrollo como "virus lento" y b) una respuesta inmunitaria celular incapaz de señalar las células contaminadas por el virus a fin de proceder a su destrucción.

3) *Dameske, W. et al.*,¹ teniendo en cuenta la teoría de selección clonal de *Burnet*, plantearon la idea de que las reacciones autoinmunes están condicionadas a la producción anormal de anticuerpos a componentes normales de células y tejidos, en relación con los cuales existe en condiciones normales un estado de tolerancia inmunológica. De acuerdo con la teoría de selección clonal en el período embrionario temprano se forma un número de clones de células linfoides. Cada clon tiene la capacidad de reaccionar con uno de los 5 000-50 000 determinantes antigénicos que se supo-

nen existen en la naturaleza. En una etapa más tardía del desarrollo embrionario se destruyen todos aquellos clones capaces de producir anticuerpos contra sustancias normales del organismo, quedando solamente aquéllas capaces de sensibilizarse con sustancias ajenas al organismo. Si por cualquier causa estos clones reprimidos o prohibidos se reactivan, reaparecen y no son destruidos por los linfocitos T supresores, entonces se producirá una reacción autoinmunitaria entre ellos y las sustancias endógenas portadoras de los determinantes correspondientes.

La aparición de clones de células inmunológicamente activas contra los antígenos autólogos puede ser consecuencia de mutación somática debido a la influencia de factores exógenos como ejemplo: radiaciones ionizantes.

La observación de enfermedades consideradas como autoinmunes en varios miembros de una familia o incluso la presencia de autoanticuerpos en aquéllos que no presentan manifestaciones clínicas de enfermedad, hacen pensar independientemente de la hipótesis, que sobre el mecanismo que desencadena la autoinmunidad se acepte, éste tiene una base genética. Es decir, que el fenómeno de la autoinmunidad se transmite genéticamente.

Ahora bien, ¿qué es lo transmitido?

La idea que más se acepta en la actualidad es que se transmite un defecto en la vigilancia inmunológica.

En el presente se acepta la existencia de la interacción entre la endocrinología e inmunología, constituyendo ésta un amplio campo de estudio en el que participan un gran número de investigadores.

Esta relación se puso en evidencia por vez primera al comprobarse la presencia de precipitinas contra la tiroglobulina en el suero de pacientes con la enfermedad de Hashimoto. En el decursar de los años la función de la inmunología en la génesis de las endocrinopatías se ha incrementado tanto, que en la actualidad no existe glándula endocrina que no se considere afectada por este proceso. Por otra parte es necesario tener presente que el sistema endocrino influye sobre la respuesta inmunológica por sus acciones: a) sobre el sistema inmunitario como tal; b) por su influencia sobre las reacciones alérgicas e inmunológicas y c) sobre las reacciones alérgicas e inmunológicas secundarias a la administración de hormona.

Acción de las hormonas sobre el sistema inmunitario

Resulta lógico pensar que aquellas hormonas que tienen acciones sobre el crecimiento y metabolismo celular pudieran ejercer un efecto no específico sobre los factores involucrados en la inmunidad mediada por células y en la producción de anticuerpos. Las investigaciones realizadas hasta el presente no han permitido confirmar que las hormonas anabólicas, tales como la hormona de crecimiento y los andrógenos, (nortestosterona), participen o regulen los factores que intervienen en la inmunidad celular o humo-

ral en el ser humano. Los glucocorticoides (hormonas catabólicas) tampoco tienen acciones inmunológicas en lo referente a la producción y a la interacción antígeno-anticuerpo, aunque disminuyen el tamaño del timo y producen linfopenia en el niño. La hipertrofia tímica y de ganglios linfáticos, así como la esplenomegalia presentes en el bocio tóxico difuso, pueden estar relacionadas más con la causa de esta enfermedad que con el exceso de hormona tiroidea.

Acción de las hormonas sobre las reacciones alérgicas e inmunológicas

Las hormonas que pueden modificar las reacciones alérgicas e inmunológicas son la adrenalina y los glucocorticoides.

La adrenalina interfiere con las reacciones tisulares que caracterizan al proceso inmunológico tipo I. Su efecto tiene lugar mediante las siguientes acciones: a) antagonismo a la histamina, sustancia anafiláctica de acción lenta (SRS-A) y al factor quemotáxico eosinofílico; b) vasoconstrictora (acción alfa) y broncodilatadora (acción beta) y c) inhibe la liberación de histamina y SRS-A por antígenos (acción beta).

Los glucocorticoides interfieren con las reacciones tisulares que caracterizan a los procesos inmunológicos tipo I, III, IV.

Su participación en la reacción tipo I está dada por las acciones siguientes: 1) disminución del contenido tisular de histamina; 2) inhibición de la síntesis de histamina por los *mast cells* y 3) vasoconstricción e inhibición de la permeabilidad vascular.

Su participación en la reacción tipo III está dada por su acción; 1) estabilizador de la membrana de los lisosomas de los leucocitos y 2) reductora de la acumulación de macrófagos y polimorfonucleares en los sitios de inflamación.

Su participación en la reacción tipo IV está dada por sus acciones antiinflamatorias señaladas, así por la supresión del metabolismo al nivel de los linfocitos (disminuye la acción mitogénica de la fitohemaglutinina). *Reacciones alérgicas en inmunológicas secundarias a la administración de hormonas*

En general todas las hormonas polipeptídicas pueden ocasionar reacciones alérgicas e inmunológicas. El tipo I de reacción inmune se presenta generalmente por algún contaminante proteico del preparado.

Entre los preparados hormonales capaces de producir reacciones alérgicas podemos citar: la insulina, ACTH, TSH y el polvo de hipófisis posterior — este último es capaz de producir la reacción tipo III.

Probablemente todas las personas que reciben insulina producen anticuerpos del tipo IgG. Cuando la producción de anticuerpos es marcada puede presentarse resistencia a la insulina, aumentando la producción de anticuerpos a medida que se incrementa la dosis de insulina con el objetivo de lograr el control del paciente. A fin de evitar la producción de anticuer-

El hallazgo de enfermedades tiroideas o títulos elevados de anticuerpos antitiroideos en pacientes con disgenesia gonadal o de síndrome de Down n en sus familiares hizo que numerosos investigadores se dieran a la tarea de verificar si entre ellas existían relaciones de causa-efecto.^{18,19}

Los estudios realizados hasta el presente permiten aceptar los siguientes puntos que parecen confirmar dicha relación:

- a) La no disyunción cromosómica puede ocurrir más frecuentemente en familias con predisposición genética a la autoinmunidad.
- b) La función intrínseca del tejido linfático y por ende de los mecanismos inmunológicos, está relacionada con el control mitótico^{20,21}
- c) Si lo anterior es cierto, no resulta irrazonable plantear qué mecanismos inmunológicos anormales promueven mitosis anormales, determinando aberraciones cromosómicas.

SUMMARY

Alavez, E. *Immunology and endocrine disorders. Rev Cub Med* 21: 4, 1982.

Different types of immunological reactions are reviewed, as well as their participation in the genesis of some endocrine diseases such as: diffuse toxic goiter, Hashimoto's disease, chronic adrenal dysfunction, hypophysitis, diabetes mellitus and so forth. Endocrine system action or repercussion over immunological response may be caused by: a) its action over the immunologic system as much; b) its influences on allergic or secondary immunological reactions to hormone administration.

RÉSUMÉ

Alavez, E. *Immunologie et troubles endocriniens. Rev Cub Med* 21: 4, 1982.

Une revue est faite des différents types de réactions immunologiques, ainsi que de leur participation dans la genèse de certaines maladies endocriniennes. telles que: goitre toxique diffus, maladie de Hashimoto, insuffisance surrénale chronique, hypophysite, diabetes mellitus, etc. La répercussion ou action du système endocrinien sur la réponse immunologique peut se produire par: a) ses actions sur le système immunitaire lui-même; b) son influence sur les réactions allergiques ou immunologiques secondaires à l'administration d'hormones.

PISEME AjiiBapec, 3. tFMMyROJionw anjioKpaHHie nepxajota. R^v Cub M^c 211 k, 1982.

OicYsnarT0Ji thhu HMMYHOJioratiecKRx pea *KnzU*, a rarase-
RX F'i aCTHQ B BO3HOKHOB0HRO, KaK nOOTOBCTOHHRka, D8 3H-
JIOKDHHHHX 3aóJT0BaH02, TaKZX K8K: E0<M|Y3HHÍ TOKCK'TeCKR# 30(3.
3aooji9BaHze XamMOTO, xpoi nneCKaH aupeKajiBHaa HeaocTaTo^Hocri
rarro^HSHT, caxapmtíí ¿HadeT 0 tbk *nanee*. OrpazeRae hjds *peü.or* - B0e
3HEOKpOHOfí COCTOMH Ha OMMYHOJIOrHHOCICM OTB0T MOXeT ÍUTB BH3BaHO: a)
¿iegcTB0eM Ha 0?,wyHRT9THyri cacTewy KaK TaK0Byn; 6) eé BJIRKH20 Ha
a^iepr0^eCK09 peaiCOEZ 0J12 BT0p0^tHHO HMM7HRT9T - HK0 peaKHHa nocjie
bb9E9hrh rapMOHOB.

RCM

JÜUU- AGOSTO, 1982

BIBLIOGRAFIA

1. *Calder, E. A.*: In vitro tests for cell mediated Immunity in thyroid disease. Proc R Soc Med 67: 502, 1974.
2. *Witebsky, E. et al.*: Chronic thyroiditis and autimmunization. NY Acad Sci 69: 669, 1957.
3. *Gear, J.*: Autoantibodies and hyper-reactive state in the pathogenesis of disease. Acta Med Scand 152: 306, 1955.
4. *Moullies, R. et al.*: Autoimmunité et endocrinologie. Rev Franc Allerg Immun Clin 14: 259, 1974.
5. *Dameske, W. et al.*: Current concepts for autoimmunization: a Interpretative review. Blood 17: 775, 1961.
6. *Federlin, K.*: Immunopathology of insulin. New York. Springer. Verlag. 1971.
7. *Gless, K. G. et al.* Hypercorticism In rabbits immunized against corticosteroids. Acta Endocrinol 75: 342, 1974.
8. *Hume, R.; G. Roberts*: Hypophysitis and hypopituitarism. Br Med J 1: 548, 1967.
9. *Engelberth, O.; L. Jezkova*: Autoantibodies In Sheehan's syndrome. Lancet 1: 130, 1965.
10. *Vesterhus, D.; D. Aarskog*: Sheehan's syndrome and autoimmune thyroiditis. J Pediat 83: 237, 1973.
11. *Beall, G. N. et al.*: The effects on rabbits of immunization with bovine thyroid — stimulating hormone and its subunits. J Clin Invest 52: 2986, 1973.
12. *Irvine, W. J.*: Autoimmune ovarian failure. In Reproductive Endocrinology. Edited by Irvine, W. J. Ed. Levingstone. P. 106, 1970.
13. *Irvine, W. J. et al.* Thyroid and gastric autoimmunity in patients with diabetes mellitus. Lancet 2: 163, 1970.
14. *Nerup, J.; C. Binder*: Thyroid, gastric and adrenal autoimmunity in diabetes mellitus. Acta Endocrinol 72: 279, 1973.
15. *Gepts, W.*: Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. Diabetes 14: 619, 1965.
16. *Le Compte P. M.; M. A. Legg*. Insulinitis (lymphocytic infiltraron of pancreatic islets) in late-onset diabetes. Diabetes 21: 762, 1972.
17. *Cantrell, J. W. et al.*: Insulin and IgG complexes: an immunological bypass for complement activation. Diabetes 21: 872, 1972.
18. *Mellon, J. B. et al.*: Mongollism and thyroid autoantibodies. J Ment Defic Res 7: 731, 1963.
19. *Davls, T. E. et al.*: Thyroid function in patients with aspermiogenesis and testicular tubular sclerosis. N Engl J Med 268, 178, 1963.
20. *Burch, P. R. J.*: Autoimmunity: some aetiological aspects. Lancet 1: 1353, 1963.
21. *Burch, P. R. J.*: Autoimmunity and chromosomal aberratlons. Lancet 1: 720, 1964.

Recibido: 3 de junio de 1981.

Aprobado: 15 de octubre de 1981.

Dr. *Ernesto Alavez*
INEM, Hospital "Comandante Manuel Fajardo"
Zapata y D, Vedado,
Ciudad de La Habana.