

TEMAS SELECTOS EN LA INMUNOLOGÍA ACTUAL

ÁNGEL CHÚ LEE / ROBERTO AGUIRRE FERNÁNDEZ / JORGE OLIVEROS ALVEAR



Editorial
UTMACH

REDES 2017
COLECCIÓN EDITORIAL



Temas selectos en la inmunología actual

Ángel Chú Lee
Roberto Aguirre Fernández
Jorge Oliveros Alvear
Coordinadores



Primera edición en español, 2018

Este texto ha sido sometido a un proceso de evaluación por pares externos con base en la normativa editorial de la UTMACH

Ediciones UTMACH

Gestión de proyectos editoriales universitarios

301 pag; 22X19cm - (Colección REDES 2017)

Título: Temas selectos en la inmunología actual. / Ángel Chú Lee / Roberto Aguirre Fernández / Jorge Oliveros Alvear (Coordinadores)

ISBN: 978-9942-24-121-4

Publicación digital

Título del libro: Temas selectos en la inmunología actual.

ISBN: 978-9942-24-121-4

Comentarios y sugerencias: editorial@utmachala.edu.ec

Diseño de portada: MZ Diseño Editorial

Diagramación: MZ Diseño Editorial

Diseño y comunicación digital: Jorge Maza Córdova, Ms.

© Editorial UTMACH, 2018

© Ángel Chú Lee / Roberto Aguirre / Jorge Oliveros, por la coordinación

D.R. © UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA, 2018

Km. 5 1/2 Vía Machala Pasaje

www.utmachala.edu.ec

Machala - Ecuador

Advertencia: "Se prohíbe la reproducción, el registro o la transmisión parcial o total de esta obra por cualquier sistema de recuperación de información, sea mecánico, fotoquímico, electrónico, magnético, electro-óptico, por fotocopia o cualquier otro, existente o por existir, sin el permiso previo por escrito del titular de los derechos correspondientes".



César Quezada Abad, Ph.D

Rector

Amarilis Borja Herrera, Ph.D

Vicerrectora Académica

Jhonny Pérez Rodríguez, Ph.D

Vicerrector Administrativo

COORDINACIÓN EDITORIAL

Tomás Fontaines-Ruiz, Ph.D

Director de investigación

Karina Lozano Zambrano, Ing.

Jefe Editor

Elida Rivero Rodríguez, Ph.D

Roberto Aguirre Fernández, Ph.D

Eduardo Tusa Jumbo, Msc.

Irán Rodríguez Delgado, Ms.

Sandy Soto Armijos, M.Sc.

Raquel Tinóco Egas, Msc.

Gissela León García, Mgs.

Sixto Chilibiquinga Villacis, Mgs.

Consejo Editorial

Jorge Maza Córdova, Ms.

Fernanda Tusa Jumbo, Ph.D

Karla Ibañez Bustos, Ing.

Comisión de apoyo editorial

Índice

Capítulo I

Introducción y clasificación actual de las enfermedades autoinmunes 11

Ángel Chú Lee; Sylvana Cuenca Buele; Gabriela Riofrío Mora

Capítulo II

Enfermedades reumáticas autoinmunes 36

Mario Moreno Álvarez; Rafael López Martínez; Kevin Zapata Castillo

Capítulo III

Enfermedades hematológicas autoinmunes102

Jorge Oliveros Alvear; Luis Layedra Bardi; Karla Oliveros Sandoval

Capítulo IV

Enfermedades endócrinas autoinmunes156

Noemí Bautista Litardo; Enrique López; Ximena Maldonado Riofrío

Capítulo V

Enfermedades renales autoinmunes 188

Alexander Ojeda Crespo; Luis Serrano Figueroa; Alexander Ojeda Cedillo

Capítulo VI

Enfermedades cardiovasculares autoinmunes225

Fabrizio Reyes Quezada; Jorge Castro Daúl; Claudia González Vega

Capítulo VII

La biotecnología en la terapéutica inmunológica actual253

Roberto Aguirre Fernández.; Luis Gamboa; Roberto Aguirre Posada

Capítulo VIII

Enfermedades odontológicas autoinmunes.....269

Daniella Yulee Salazar; Ibrahim Rodríguez Requena; José Chú Lee

Capítulo IX

Sistema inmune y acupuntura.....281

Ángel Chú Lee; José Chú Lee; Rosa Chulde Matute

Dedicatoria

A todos los pacientes que sufren de enfermedades con componente inmunológico y que están esperanzados en obtener beneficios de los nuevos avances científicos técnicos.

A los estudiantes de medicina que en su formación necesitan de actualizaciones que permitan explicar las conductas de enfermedades en cuya etiología existen evidencias científicas de la participación del sistema inmunológico.

Al colectivo de profesores de la carrera de Medicina de la Universidad Técnica de Machala que se encuentran con un alto espíritu de superación y de entrega para la consecución de mejores resultados docentes e investigativos para alcanzar la excelencia universitaria.

Introducción

La inmunología ha tenido una transformación constante desde que se iniciaron los primeros estudios a través de la inoculación de fluidos provenientes de una pústula de la viruela en un niño en el siglo XVIII originando inmunidad. Ya en el siglo XIX el profesor Luis Pasteur obtuvo la primera vacuna de microorganismos vivos. Melchnikov en 1883 postula la teoría de los fagocitos creando las bases iniciales teóricas de la inmunidad celular y Emil Van Bering en 1890 demuestra la presencia de antitoxinas en el suero capaces de defender de enfermedades introduciendo los primeros postulados de la inmunología humoral. Kraus en 1897 visualiza por primera vez la reacción antígeno-anticuerpo. En 1902 se describe por Karl Landsteiner la reacción de aglutinación del sistema de antígenos naturales en eritrocitos humanos. A pesar de haberse realizado con éxito transfusiones de sangre y de tejidos de la medula ósea, no es hasta el descubrimiento del Sistema Principal de Histocompatibilidad (HLA), que permite un desarrollo acelerado de la trasplantología. La aparición de anticuerpos monoclonales en la década de 1970 abrió una ventana para el de enfermedades como el cáncer y enfermedades crónicas no transmisibles, lo que le permitió la obtención del premio nobel de medicina a los doctores Niels K. Jener, George J. F. Köhler y César Milstein.

Cada vez existen mayor número de microorganismos resistentes a los antimicrobianos, la inmunología está dando pasos agigantados para dar solución a enfermedades infecciosas utilizando anticuerpos marcados genéticamente para hacer frente a diferentes bacterias. Rosenberg y sus colegas revisan las pruebas que sugieren que las células T que se dirigen a los neoantígenos tumorales que surgen de las mutaciones cancerosas son los principales mediadores de muchas inmunoterapias eficaces contra el cáncer en los seres humanos.

Nos encontramos en una época donde los últimos brotes epidemiológicos de virus de alta patogenicidad como el Zika, Chikungunya y Ébola, están siendo estudiados y su tratamiento en ensayos clínicos avanzados se basan en la creación de vacunas que puedan curar a estos enfermos y prevenir esas enfermedades, lo que permite afirmar que la inmunología dará respuestas al tratamiento de muchas enfermedades hasta el momento incurables como son las enfermedades reumáticas y del sistema nervioso central y periférico.

04 Capítulo Enfermedades endócrinas autoinmunes

Noemí Bautista Litardo; Enrique López; Ximena Maldonado Riofrío

Patogénesis de los trastornos endocrinos autoinmunes

El papel de los autoanticuerpos (aAB) en la patogénesis de los desórdenes autoinmunes (AID) aún no está claro a pesar de muchos años de estudio. Mientras está establecido que algunos aAB han demostrado causar daño tisular, y otros, parecen no tener ningún efecto aunque se detectan en condiciones de muy alta concentración en el suero de pacientes con AID, y son de importancia diagnóstica. Los aAB más dañinos son del tipo destructivo, ya que conducen a la muerte celular causando la lisis, mientras que otros, particularmente los dirigidos contra los receptores hormonales de la superficie celular endocrina, tienen una acción estimulante de tipo hormonal o pueden bloquear el acceso de una hormona trófica, causando anomalías funcionales.

Noemí Bautista Litardo: Doctora en Medicina y Cirugía. Universidad de Guayaquil. Especialista en Endocrinología. Universidad de Buenos Aires Argentina. Magister en Gerencia y Administración de Salud. Universidad de Guayaquil

Enrique Lopez: Doctor en Medicina y Cirugía. Universidad de Guayaquil. Especialista en Endocrinología y nutrición. Universidad Autónoma de Madrid. Subespecialidad en metabolismo fosforal. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Ximena Maldonado Riofrío: Internado Rotativo - Ciencias Médicas – Universidad Técnica de Machala.

Immunoglobulinas (Igs), y estructura de los anticuerpos

Hay cinco clases principales de Ig, IgG, IgM, IgA, IgD e IgE que difieren en la composición de su cadena pesada pero no en su cadena ligera

Mecanismo de acción de los anticuerpos

El daño tisular en los desórdenes autoinmunes está mediado por eventos celulares y hormonales que involucra la cooperación del complejo de linfocitos B-T, el procesamiento de antígenos por macrófagos y otras células de tejido, y la secreción de un gran número de factores solubles.

En general, los aAB causan daño a células o tejidos objetivo por:

- 1) Formación de complejos con antígeno que pueden fijar el complemento y así iniciar procesos inflamatorios
- 2) Un efecto citotóxico sobre células diana en una reacción incorporando células asesinas (K), conocida como Citotoxicidad mediada por células anticuerpo dependiente
- 3) Estimulación o bloqueo de los receptores hormonales que producen hiper o hipofunción celular.
- 4) Estimulación, o bloqueo del crecimiento celular.

Diabetes y autoinmunidad

La diabetes es una enfermedad crónica y compleja que requiere de la atención médica continua con estrategias multifactoriales de reducción del riesgo para prevenir las complicaciones agudas y reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo.

Muchas y diferentes causas, que son impulsadas por diversos factores ambientales, dan como resultado la pérdida de la masa de células Beta y / o su función lo que se manifiesta clínicamente como hiperglucemia. Una vez que esta se produce, las personas con todas las formas de

diabetes están en riesgo de desarrollar las mismas complicaciones aunque las tasas de progresión pueden ser diferentes.

La diabetes puede ser clasificada en las siguientes categorías:

1. Diabetes tipo 1 (debido a la destrucción autoinmune de células Beta, que suele conducir a Deficiencia de insulina)

2. Diabetes tipo 2 (debido a una pérdida progresiva de la secreción de insulina de las células beta, tiene como causa principal la resistencia a la insulina)

3. La diabetes mellitus gestacional, que es diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo.

4. Tipos específicos de diabetes debido a otras causas, como los síndromes monogénicos de diabetes, como la diabetes neonatal, enfermedades del páncreas exocrino (tales como la fibrosis quística), la diabetes inducida por productos químicos (como el uso de glucocorticoides, en enfermedades como VIH / SIDA, o después de trasplante de órganos).

Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*. 15 December 2016

Diabetes tipo 1

Dentro del grupo de las enfermedades metabólicas, la que puede representar la gran complejidad de los trastornos inmunológicos en el área de la endocrinología es la Diabetes tipo 1.

Tres cuartas partes de todos los casos de diabetes tipo 1 se diagnostican en individuos, de menos de 18 años de edad (aunque los datos recientes que usan el score de riesgo genético sugerirían que más del 40% de los pacientes con diabetes autoinmune se diagnostican en individuos de más de 30 años. No importa que el régimen de tratamiento médico sea el mejor, este sólo puede ser eficaz si la familia y/o afectados son capaces de implementarlo. La par-

ticipación familiar es un componente vital del óptimo y global cuidado de la diabetes durante la infancia y la adolescencia.

Una meta de Hemoglobina Glicosilada menor de 7,5% (58 mmol / mol) se recomienda en todos los grupos de edad.

La diabetes tipo 1 puede asociarse con efectos adversos sobre la cognición durante la niñez y adolescencia. Los factores que contribuyen a los efectos adversos en el desarrollo y función cerebral incluyen la edad de inicio de la diabetes, la cetoacidosis diabética reiterada, la hipoglucemia grave en menores de 6 años de edad y la hiperglucemia crónica.

Es importante la determinación de otras condiciones autoinmunes asociadas a la diabetes tipo 1 como son las enfermedades tiroideas y la enfermedad celiaca. Estas podrán ser investigadas a lo largo de la enfermedad, aun sin que se detecte sintomatología, en especial para la patología tiroidea.

Autoanticuerpos asociados con diabetes tipo 1

Muchos estudios han demostrado anomalías de la inmunidad celular y hormonal, en pacientes con Diabetes tipo I. Las anomalías inmunológicas incluyen Complejos autoinmunes circulantes, las respuestas inmunes mediadas por células para los antígenos pancreáticos, la respuesta proliferativa deprimida para la fitohemaglutinina reducción de la actividad supresora de las células, y una fuerte asociación con HLADR3.

Autoinmunidad

La diabetes Tipo 1 es una enfermedad crónica en la que la predisposición genética, las influencias ambientales predominantemente tempranas en la vida, induce a la autoinmunidad pancreática de células beta eventualmente resultando en la pérdida de la función y la destrucción celular.

La etiología de la autoinmunidad de las células beta aún no está clara. Una vez que se ha establecido la autoinmuni-

dad de las células beta, la progresión hacia la diabetes tipo 1 clínica se puede clasificar en tres etapas:

- 1.- Autoinmunidad beta celular asintomática con normoglucesmia
- 2.- Autoinmunidad asintomática de células beta con disglucemia
- 3.- Diabetes tipo 1 sintomática.

Etapas 1: autoinmunidad de células beta asintomática

La aparición de autoanticuerpos de células beta representa actualmente el signo más precoz de autoinmunidad dirigido hacia las células beta de los islotes pancreáticos. Cuatro tipos primarios de autoanticuerpos de islotes son detectados como marcadores de la autoinmunidad de células beta: aquellos contra GAD 65, insulina, antígeno- de insulinoma y transportador de zinc (que tiene arginina, glutamina y triptófano como variantes). En los estudios longitudinales de los niños genéticamente en riesgo seguido desde el nacimiento, los autoanticuerpos de células beta raramente se han detectado antes de la edad de 6 meses. La incidencia máxima de la aparición de un primer autoanticuerpo de islote fue a los 9- 4 meses para IAA y aproximadamente 6 meses para GADA. IA- A y ZnT A rara vez apareció como un primer autoanticuerpo y tendió a ocurrir más tarde. La presencia de múltiples autoanticuerpos aumenta en gran medida la probabilidad de diabetes tipo 1 : el 70% de los individuos diabéticos tienen tres o cuatro autoanticuerpos, mientras que sólo el 10% tienen autoanticuerpos únicos .Alrededor del 96% de los individuos son positivos para al menos uno de estos cuatro autoanticuerpos.

La duración de la etapa 1, puede variar de unos pocos meses a décadas. Una edad más avanzada en la aparición de la autoinmunidad contra los islotes, implica la progresión más lenta de uno a múltiples autoanticuerpos de células beta y títulos más bajos de IAA lo cual puede a su vez predecir un inicio clínico retrasado. La pérdida de reactividad

IAA en niños con varios autoanticuerpos se asoció con la progresión mas lenta del inicio clinico de la enfermedad.

Etapas 2: autoinmunidad asintomática de células beta con disglucemia

En esta etapa, se ha perdido suficiente masa funcional de células beta, por lo que las pruebas bioquímicas pueden revelar tolerancia a la glucosa alterada. Hasta el momento, no se presentan síntomas. Los Test de tolerancia oral a la glucosa, longitudinales repetidos en personas que progresan hacia el inicio clínico muestran un patrón de alteración de la secreción de insulina y de péptido-C y reducción del aclaramiento de la glucosa a medida que disminuye la masa de las células beta. Un signo temprano de la falla de las células beta es una reducción de la respuesta de insulina en fase temprana durante un Test de tolerancia oral a la glucosa. La disminución de la tolerancia a la

glucosa es a menudo reflejada por una HbA1C gradualmente creciente dentro del rango de referencia. El aumento de HbA1C puede ser utilizado como un marcador de alta especificidad, pero la sensibilidad es pobre para el inicio clínico.

Etapas 3: Diabetes tipo 1 con sintomatología.

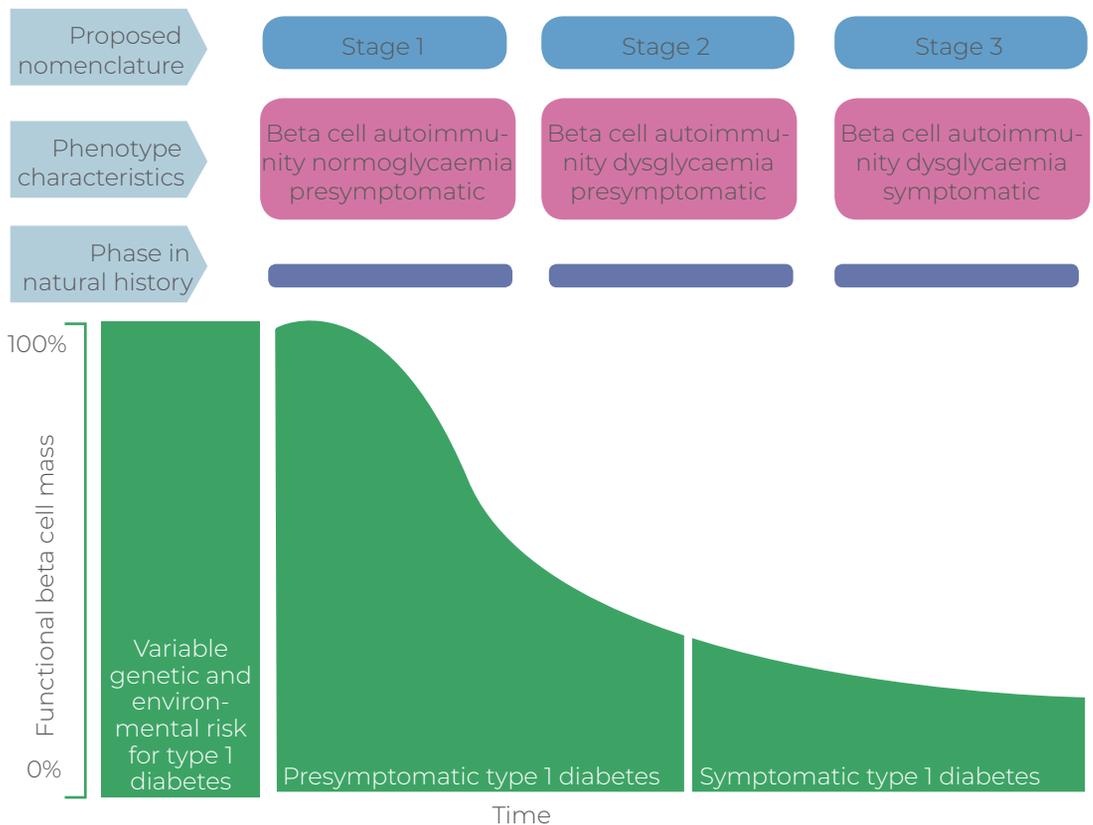
En el inicio clínico de la diabetes tipo 1, las células beta restantes producen insulina insuficiente para prevenir la hiperglucemia persistente, con sus síntomas clásicos de poliuria, polidipsia y polifagia.

Después del inicio del tratamiento con insulina, aproximadamente el 80% de los niños y adolescentes experimentan remisión parcial, con requerimientos reducidos de insulina. Esto se atribuye a la secreción de insulina transitoriamente mejorada y sensibilidad a la insulina periférica. Se cree que el tratamiento de la hiperglucemia revierte el agotamiento de las células beta. En el DCCT (Control de Diabetes y Complicaciones Trial), el tratamiento agresivo de la hiperglucemia se asoció con la función de las células beta mejor conservadas. Por el contrario, un estudio

más reciente no pudo demostrar la función conservada de las células beta en individuos recién diagnosticados que recibieron tratamiento antihiper glucémico intensificado en comparación con los que recibían los estándares actuales de tratamiento insulínico.

La secuencia de eventos de la autoinmunidad a la disglucemia y luego a la diabetes abierta es predecible, pero la duración de cada fase puede variar ampliamente entre los individuos.

Imagen 1.1 Proposed staging of type 1 diabetes



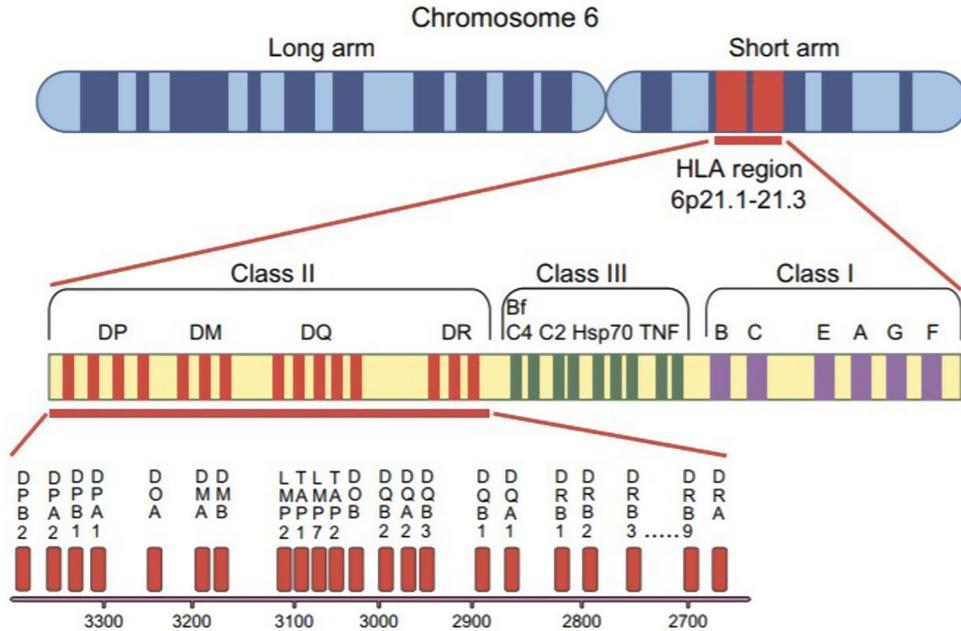
La diabetes tipo 1 tiene un fondo genético complejo y carece de patrón claro de herencia. La enfermedad se agrupa en algunas familias, sin embargo, sólo alrededor del 13% de los pacientes tienen un pariente de primer grado con diabetes tipo 1. El riesgo de diabetes tipo 1 depende de quienes son los miembros de la familia afectados: 3% si es la madre, 5% si el padre y el 8% si un hermano tiene diabetes tipo 1.

Tener múltiples familiares de primer grado con diabetes tipo 1 aumenta el riesgo. Sólo alrededor de la mitad de gemelos monocigóticos son concordantes para la diabetes tipo 1, lo que sugiere la influencia del medio ambiente y / o influencias epigenéticas.

La región HLA en la etiología y patogénesis de la diabetes tipo 1

La región HLA en el cromosoma 6p21 es esencial para el sistema inmune adaptativo. Comprende la región de clase I en el límite telomérico, la región de clase II en el centro y la región de clase III entre ellos (figura 2). El HLA de la región contiene más de 250 genes, que abarcan unos 4 Mbp, y es la parte más polimórfica del genoma. De hecho, el polimorfismo y pronunciado desequilibrio de ligamiento en el HLA de la región han presentado desafíos significativos en la identificación de entre las variantes de HLA y la primera aparición de un autoanticuerpo en la célula beta.

Figura 2. Map of the HLA DR-DQDP complex region on human chromosome 6



Fuente: Diabetologia; 27 March 2017

Las moléculas HLA de clase II típicamente presentan antígenos exógenos para los linfocitos T y constan de heterodímeros codificados por genes en los sitios HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP (Figura 2). Ciertas variantes en los tres loci pueden influir en el riesgo para la aparición de un primer autoanticuerpo de células beta.

Las combinaciones particulares de alelos HLA-DRB1, -DQA1 y -DQB1 pueden aumentar fuertemente o disminuir el riesgo de diabetes tipo 1. Una vez que la reacción autoinmune contra la célula beta se establece la patogénesis incluye propagación de la autoinmunidad a autoantígenos adicionales.

La diabetes tipo 1, o autoinmunitaria, se debe a una lesión selectiva, mediada por linfocitos T, de las células beta del islote pancreático, que se inicia con una infiltración lin-

fomonocitaria conocida como insulinitis. Los principales marcadores de esta destrucción inmune son diferentes autoanticuerpos que pueden detectarse en el suero, entre los que destacan los dirigidos contra potenciales antígenos del citoplasma de las células de los islotes (ICA), la insulina (AAI), la proteína glutamato descarboxilasa (GADA), y 2 frente a moléculas de tirosinofosfatasa (IA2A/IA2B). Al menos uno de los 4 mencionados está presente en la mayoría de los casos cuando se diagnostica la enfermedad.

Como una enfermedad autoinmune, la diabetes tipo 1 se define por la presencia de uno o más autoanticuerpos de células de islotes conocidos, en adición a glucosa en sangre elevada por encima del umbral determinado para el diagnóstico. La Asociación Americana de Diabetes también avala que estos autoanticuerpos son detectables para algunos en un período variable de tiempo antes del inicio clínico de la diabetes. El número de autoanticuerpos detectados está relacionado para el riesgo de inicio clínico, con el mayor aumento del riesgo asociado con la presencia de dos o más autoanticuerpos, por lo tanto, es natural pensar que el inicio del proceso de la enfermedad comienza con un único autoanticuerpo seguido de una interacción intermolecular que se extiende a múltiples autoanticuerpos, pérdida de la secreción de insulina resultante de una combinación de destrucción e inhibición de la función células beta, lo que lleva finalmente la diabetes.

De acuerdo con lo publicado en el estudio TEDDY: La incidencia a 6 años de Diabetes asociada a autoanticuerpos en niños genéticamente de alto riesgo, se menciona que la detección de autoanticuerpos de islotes en niños muy pequeños ha registrado un pico entre 9 meses y 2 años de edad, sin seroconversión ocurriendo a los 3 ó 6 meses de edad en niños nacidos de una madre o padre con diabetes tipo 1. En un estudio más amplio de niños con riesgo genético conferido por HLA, el pico en la incidencia de positividad de conversión en autoanticuerpos ocurrió a la edad 1-2 años con autoanticuerpos de islote a la insulina (IAA) que aparece primero más comúnmente.

En este trabajo se observó en subconjunto predominante, para la primera aparición de los IAA solamente, y luego los autoanticuerpos de descarboxilasa de ácido glutámico (GADA) o del antígeno de insulinoma-2A (IA-2A), así como cualquier combinación de los tres.

Se menciona además en el estudio que el orden de aparición se relacionó con los genotipos HLA-DR-DQ y, en esa medida, conllevan riesgos diferentes para la aparición de Diabetes 1. La diferencia de edad en la aparición de GADA y IAA fue bastante dramática, en relación con la opinión generalmente sostenida de que IAA aparece primero. La aparición de IAA afectaría sólo una fracción de los muy jóvenes ya que la incidencia cayó precipitadamente. Sin embargo, la aparición de IAA y GADA sugieren un Fenotipo intermedio con marcado aumento del riesgo de diabetes tipo 1.

La cronología de presentación de los autoanticuerpos es variable; mientras que los IA2 se detectan en suero sólo unos meses antes de la aparición de las manifestaciones

clínicas, los GADA pueden hacerlo con varios años de antelación. La diabetes tipo 1 aparece en personas genéticamente predispuestas y muestra una fuerte asociación con los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) DQA y DQB; los alelos HLA-DR/DQ pueden desempeñar un papel tanto predisponente al desarrollo de la enfermedad como protector frente a ésta.

Con etiología similar, la diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) es una forma lenta y progresiva, caracterizada por la positividad de autoanticuerpos asociados con la diabetes y la necesidad de requerimientos de insulina. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la incluye en el grupo de DM1, como un tipo especial de progresión lenta. Se postula que los pacientes LADA con múltiples autoanticuerpos positivos y/o niveles altos de éstos tienen un fenotipo similar a los pacientes con diabetes tipo 1, mientras que, aquellos con niveles bajos de GADA, tienen características clínicas similares a pacientes con diabetes tipo 2, siendo inde-

pendientes de la insulina durante varios años. Por tanto, los autoanticuerpos servirían para diferenciar a los pacientes LADA de los pacientes con diabetes tipo 2.

Factores ambientales y autoinmunidad en diabetes

Los factores ambientales pueden desencadenar la autoinmunidad de las células beta y la aparición de un primer autoanticuerpo o la progresión para la aparición clínica de la diabetes tipo 1. Hay gran variación geográfica en la diabetes tipo 1 y los migrantes tienden a establecer una incidencia de diabetes similar a la de la población nativa. Finlandia tiene la incidencia nacional más alta de la diabetes tipo 1 (por ejemplo, cien veces más que la de China). En países con una menor incidencia de diabetes tipo 1, el aumento en la incidencia ha sido más marcada, mientras que en países de alta prevalencia, esta se puede haber desacelerado. En paralelo a una prevalencia mundial aumentada, la proporción de los individuos con diabetes tipo 1 con alto riesgo de manifestar el genotipo HLADR3/4-DQ2/8, ha disminuido.

Los agentes infecciosos están entre los más ampliamente estudiados de los desencadenantes ambientales posibles. Los estudios epidemiológicos, serológicos e histológicos, también en animales de experimentación, apoyan la participación de infecciones virales en la etiología de la diabetes tipo 1. Los mecanismos propuestos incluyen la reactividad cruzada de las células T entre los virus y los autoantígenos de los islotes o la exposición de los autoantígenos de las células beta a la inflamación cercana.

Los enterovirus y el virus de la rubéola son comúnmente estudiados, aunque el vínculo entre las infecciones congénitas por rubéola y la diabetes tipo 1 es controvertido. Coxsackie infección durante el embarazo puede inducir la auto-inmunidad de células beta en la madre y puede aumentar el riesgo de diabetes tipo 1 en la primavera. Los estudios de virus deben estar relacionados con la estandarización de la diabetes tipo 1.

Algunos componentes nutricionales se han sugerido capaces de modular el riesgo de diabetes tipo 1. La leche de vaca se ha asociado con el desarrollo de la autoinmunidad de las células beta y la progresión a la diabetes tipo 1 en niños con autoinmunidad de células beta. Los estudios del riesgo de enfermedad en relación con la duración de la lactancia materna y la introducción de cereales y alimentos sólidos a la dieta en general han dado resultados inconsistentes. La fórmula infantil hidrolizada no impidió la aparición de autoanticuerpos de células beta.

Los factores que aumentan los requerimientos corporales de insulina, como los altos niveles de azúcar, pueden acelerar la progresión a la aparición clínica de la diabetes tipo 1 en personas con autoinmunidad de células beta. En consecuencia, la ingesta de alimentos con alto índice glucémico y azúcar se ha asociado con la progresión al inicio clínico en niños con autoanticuerpos de células beta, pero no con el desarrollo de la autoinmunidad de los islotes per se.

También se ha propuesto que, el crecimiento longitudinal rápido, la pubertad, el trauma, la baja actividad física, el sobrepeso y las infecciones pueden aumentar el estrés de las células beta y así acelerar la progresión al inicio clínico de la diabetes tipo 1 en niños con autoinmunidad de células beta. El estrés psicológico puede incrementar la probabilidad tanto de autoinmunidad como de diabetes tipo 1, posiblemente a través del aumento del cortisol, lo que aumentaría la resistencia a la insulina y modulará directamente el sistema inmunológico. En general, a pesar de que muchos desencadenantes ambientales están implicados en la patogénesis de la autoinmunidad de las células beta y la diabetes tipo 1, gran parte de la investigación parece estar en conflicto. Se están realizando grandes estudios prospectivos de determinantes ambientales relacionados con la diabetes tipo 1, y esfuerzos para traducir sus hallazgos en intervenciones preventivas.

Las interacciones genética y ambiental modifican el riesgo de autoinmunidad relacionada con la diabetes tipo 1.

El estudio TEDDY (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young) evaluó los determinantes Ambientales de la Diabetes en los Jóvenes, buscando las causas de la diabetes mellitus tipo 1 (T1DM). Es un estudio prospectivo de cohorte financiado por los Institutos Nacionales de Salud con el objetivo principal de identificar causas de la diabetes tipo 1. Incluye seis centros de investigación clínica: tres En los Estados Unidos (Colorado, Georgia / Florida, y Washington) y tres en Europa (Finlandia, Alemania y Suecia).

Se enrolaron 8,503 niños, en quienes se investigaron los anticuerpos IAA, GADA, o la combinación de ambos y los anticuerpos para el antígeno IA-2A. Los infantes tenían el genotipo de riesgo HLA-DR (DR3/4, DR4/4, DR4/8 and DR3/3) y se siguieron prospectivamente con evaluaciones de autoanticuerpos trimestrales a lo largo de los primeros 4 años de vida y luego semestralmente.

TEDDY es quizás el estudio más grande realizado hasta la fecha para detectar y enrolar a los bebés genéticamente más vulnerables de las familias de la población general (GP) (9%) y de las familias con familiares de primerv grado (FDR) con diabetes tipo 1(11%). Estas proporciones reflejan datos epidemiológicos que indican que sólo el 13-15% de los niños con diabetes tipo recién diagnosticada tienen un FDR con la enfermedad .El tamaño de la cohorte de estudio TEDDY y el enfoque estandarizado para la evaluación de autoanticuerpos dan lugar a un alto nivel de precisión al estimar la incidencia y los factores de riesgo asociados. Los autoanticuerpos relacionados con la diabetes que no son de origen materno pueden encontrarse posiblemente a los 3 meses de edad y con un número creciente de niños a los 6 meses de edad, lo que sugiere una estrecha ventana de exposición posible que puede afectar el inicio de IA.

En el estudio se observó que los autoanticuerpos de islotes persistentes relacionados con la diabetes aparecieron por primera vez solos como IAA, apareciendo solamente a una edad más temprana que GADA. Los autoanticuerpos pueden aparecer a los 3 meses de edad. El orden de aparición se relacionó con los genotipos HLA-DR-DQ y en esa medida llevan riesgos diferenciales para la diabetes tipo 1. Además, la aparición de múltiples autoanticuerpos como los anticuerpos GADA fue más tardía que la aparición de IAA. La diferencia de edad en la incidencia relativa de GADA y IAA fue bastante dramática, consistente con la opinión generalmente aceptada de que IAA aparece en primer lugar. La aparición de IAA marcaría sólo una fracción de los muy jóvenes a medida que la incidencia disminuyera precipitadamente. Sin embargo, la aparición simultánea de IAA y GADA sugiere un fenotipo intermedio con marcado aumento del riesgo de diabetes tipo 1.

El estudio TEDDY identificó a diez niños que tenían autoanticuerpos de islotes persistentes confirmados a partir de los 3 meses de edad y un adicional de 21 niños que los tenían a los 6 meses de edad. Estos niños pueden señalar diferentes factores de riesgo, limitados a la genética y las exposiciones prenatales o perinatales, lo que puede sugerir una vía etiológica diferente para IA y diabetes tipo 1 que las exposiciones que se producen más tarde en la vida. Aunque se trata de un estudio muy amplio de niños con mayor riesgo genético de la GP o que son FDR de un individuo con diabetes tipo 1, el seguimiento en curso debería ser útil para describir completamente la relación entre el orden de aparición de autoanticuerpos y el riesgo De la diabetes tipo 1.

Nuevos biomarcadores con potencial para permitir pronósticos tempranos

Las nuevas tecnologías emergentes proporcionan oportunidades para descubrir biomarcadores que pueden predecir la autoinmunidad de las células beta y la diabetes tipo 1. Estos incluyen transcriptómica, proteómica, metabo-

lómica, secuenciación del ADN del microbioma intestinal y proteínas derivadas de células beta y ácidos nucleicos. Además de los biomarcadores para la predicción de la diabetes tipo 1, se están investigando predictores de complicaciones angiopáticas y neuropáticas de la enfermedad.

Los estudios de los patrones de expresión génica han demostrado posibilidades para la estratificación de riesgo de autoanticuerpo positivos de los individuos. Se ha informado de que una forma proinflamatoria de la expresión génica está presente tanto en individuos con diabetes tipo 1 de reciente aparición como en individuos de alto riesgo que posteriormente progresan a la diabetes. En el último grupo, la forma de expresión génica precedió a la aparición de autoanticuerpos. Estos estudios apuntan hacia la desregulación del sistema inmune innato que tiene potencial como predictor temprano de autoinmunidad adaptativa de células beta.

Los estudios proteómicos también han sugerido que los patrones de desregulación inmune caracterizan la diabetes tipo 1. Sin embargo, los estudios son pocos y aún queda mucho por hacer antes de que se establezcan indicadores proteómicos predictivos de la autoinmunidad de las células beta y la diabetes tipo 1.

Las técnicas de metabolómica han demostrado que las personas que progresan a la diabetes tienen diferentes niveles de ciertos lípidos en comparación con las personas que siguen siendo no diabéticos. Hay evidencia de que estas diferencias existen ya en el útero; El contenido alterado de lípidos del cordón umbilical puede reflejar un embarazo patógeno y una mayor probabilidad de desarrollar diabetes tipo 1 a una edad más temprana. Las fosfatidilcolinas y fosfatidiletanolaminas de la sangre del cordón umbilical disminuyeron significativamente en los niños diagnosticados con diabetes tipo 1 antes de los 4 años de edad.

El microbioma del intestino humano ha cambiado significativamente durante el siglo pasado en respuesta a los cambios en la nutrición y el uso de antibióticos, entre otros factores ambientales. Los estudios hasta ahora sugieren que la diversidad de la flora bacteriana intestinal se reduce en las personas positivas a autoanticuerpos que progresan a la diabetes tipo 1. Las alteraciones del microbioma todavía no se han demostrado antes de la aparición de autoanticuerpos. Por lo tanto, la evidencia actual sugiere que el microbioma puede reflejar el desarrollo de la enfermedad clínica en personas con autoinmunidad demostrable, pero no el inicio de la autoinmunidad. Mecanicamente, se ha sugerido que el microbioma afecta a la inmunidad innata y puede estar vinculado a las formas de suero inflamatorio. Los estudios sobre el papel del microbioma en la diabetes tipo 1 se encuentran todavía en una fase temprana de desarrollo y hasta la fecha han sido observacionales. Los marcadores de la activación de células T y la destrucción de células beta (como el ADN, el ARN y las proteínas específicos de células beta) se han estudiado como indicadores del aumento del riesgo de diabetes y de la diabetes. Las nanopartículas se han utilizado en la RM para visualizar la insulitis en los individuos con diabetes tipo 1 de reciente aparición.

Las técnicas de “Omics” y otros nuevos biomarcadores todavía están en fases muy tempranas para predecir las etapas de la diabetes tipo 1. Se necesitan estudios de validación a través de cortes múltiples y mas grandes. La identificación de las personas en etapas que preceden a la autoinmunidad de las células beta y la comprensión de los mecanismos de las primeras etapas pueden ofrecer nuevas oportunidades para intervenciones preventivas.

Enfermedades relacionadas con autoinmunidad y diabetes

Enfermedad tiroidea

La enfermedad tiroidea autoinmune es el trastorno autoinmune más común asociado con la diabetes tipo 1, que ocu-

re en entre el 17-30% de los pacientes con diabetes tipo 1. En el momento del diagnóstico, alrededor del 25% de los niños con diabetes tipo 1 tienen autoanticuerpos tiroideos.

Su presencia es predictiva de disfunción tiroidea más comúnmente el hipotiroidismo, aunque el hipertiroidismo ocurre en el 0,5% de los pacientes con diabetes tipo 1. Las pruebas de función tiroidea pueden no ser confiables

si se realiza en momento del diagnóstico debido al efecto de hiperglucemia previa, cetosis o cetoacidosis, pérdida de peso, etc. Por lo tanto, estas deben realizarse poco después de un período de estabilidad metabólico y buen control glucémico. Hipotiroidismo Subclínico puede estar asociado con el aumento del riesgo de hipoglucemia sintomática y con un crecimiento lineal reducido. El hipertiroidismo altera el metabolismo de la glucosa y generalmente causa deterioro del control glucémico.

Recomendaciones

- Considere medir en individuos con Diabetes tipo 1, los anticuerpos Antiperoxidasa tiroidea y los anticuerpos antitiroglobulina poco después del diagnóstico.
- Medir la hormona estimulante de la tiroides poco después del diagnóstico de la diabetes tipo 1 y después de haber establecido un buen control de la glucosa
- Si estos son normales, considere revalorar cada 1o 2 años, o antes si el paciente desarrolla síntomas sugestivos de disfunción tiroidea, tiromegalia, crecimiento inadecuado o mal control glucémico inexplicable.

Enfermedad celiaca.

La enfermedad celiaca es un desorden inmunomediado, que ocurre con alta frecuencia en individuos con Diabetes tipo 1, (1.6–16.4% de individuos con diabetes 1, comparado con 0.3–1% en la población general).

El screening de la enfermedad de la enfermedad celiaca se realiza con la medición de los siguientes anticuerpos:

Anticuerpos con gran especificidad:

Anticuerpos anti endomisio (EMA), la especificidad de estos anticuerpos, está entre el 98 y el 100%.

Anticuerpos anti transglutaminasa tipo 2 (anti-TG2), su especificidad está condicionada por el título detectado.

Anticuerpos relativamente específicos:

Anticuerpos anti péptidos de gliadina deaminada (anti-DGP): aunque su sensibilidad es mayor que la de EMA o anti-TG2 en pacientes menores de dos años su baja especificidad por encima de esta edad no ayuda en el diagnóstico.

Recomendaciones

- Considere el screening para la enfermedad celíaca en personas con Diabetes tipo 1, midiendo la transglutaminasa tisular o los anticuerpos deaminados de gliadina (anti-DGP), con documentación de niveles normales de IgA sérica, inmediatamente después del diagnóstico de diabetes.
- Considere examinar a las personas que tienen un pariente de primer grado con enfermedad celíaca, insuficiencia de crecimiento, pérdida de peso, pérdida de peso, diarrea, flatulencia, abdominal dolor o signos de malabsorción o en individuos con frecuencia inexplicable de hipoglucemia o deterioro en el control glucémico.

Funcion tiroidea y autoinmunidad

La glándula tiroides desempeña un papel fundamental en la homeostasis metabólica. La enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto tomadas en conjunto tienen una prevalencia del 2 %, haciendo que la autoinmunidad en la glándula tiroides sea la enfermedad autoinmune más común que afecta a los seres humanos. Estas enfermedades surgen debido a la pérdida de toleran-

cia a antígenos tiroideos en individuos genéticamente susceptibles en asociación con factores ambientales. Se han realizado progresos considerables en la determinación de los genes responsables de la enfermedad autoinmune tiroidea. Por otra parte, los procesos implicados en la degradación de la tolerancia a los antígenos tiroideos progresivamente se está dilucidando.

Los principios inmunológicos subyacentes a la tolerancia se establecieron originalmente como los “autoantígenos”, tales como la lisozima de huevo de gallina, en ratones transgénicos. Más recientemente, estos principios se han aplicado a la insulina, uno de los autoantígenos en la diabetes tipo 1.

Actualmente no hay evidencia de que la enfermedad de Graves, ocurra espontáneamente en especies que no sean seres humanos, mientras que la tiroiditis autoinmune se produce espontáneamente en varios mamíferos y aves. La comprensión de la tolerancia a los autoantígenos tiroideos y la descomposición que conduce a la autoinmunidad tiroidea puede provenir de examinar las siguientes preguntas tanto en la enfermedad espontánea como en la enfermedad inducida en animales de experimentación:

¿Qué autoantígenos están dirigidos a la autoinmunidad tiroidea que se desarrolla espontáneamente en humanos y otros animales?

¿Qué enfoques se pueden utilizar para inducir la autoinmunidad tiroidea en mamíferos no humanos?

¿Por qué se desarrolla la autoinmunidad tiroidea en algunos seres humanos tratados por otras enfermedades?

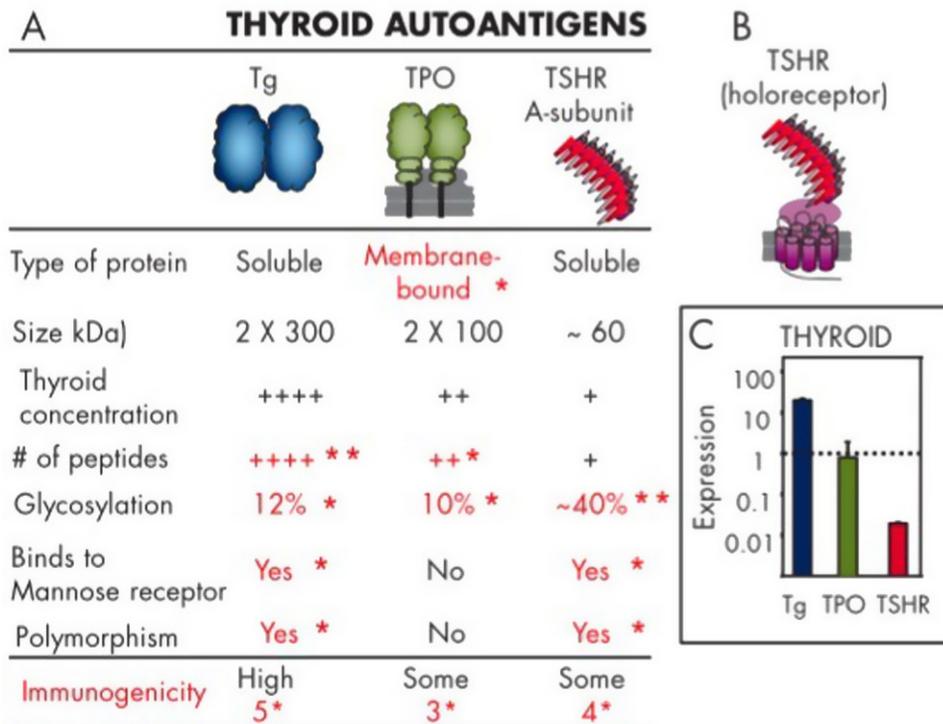
¿Se puede bloquear experimentalmente la autoinmunidad tiroidea inducida?

Toda esta información es importante ya que, en el espectro de enfermedades autoinmunes, la autoinmunidad tiroidea es una de las pocas afecciones para las que los autoantígenos han sido inequívocamente identificados y se sabe que juegan un papel en la patogénesis de la enfermedad.

Autoantígenos tiroideos

La Tiroglobulina (Tg) Anti tiroperoxidasa, (TPO), and el receptor de la Hormona Tiroestimulante (TSHR),son moléculas glicosiladas complejas (Figura 2). Las tres proteínas experimentan modificaciones postraduccionales que son necesarias para sus funciones en la función tiroidea y / o afectan en gran medida su capacidad para estimular el sistema inmune.

Figura 2. Autoantígenos tiroideos.



Fuente: Breaking Tolerance to Thyroid Antigens: Changing Concepts in Thyroid Autoimmunity

Tiroglobulina

La tiroglobulina Tg es el mayor y más abundante autoanticuerpo tiroideo en la tiroides Es una molécula soluble

compuesta por dos monómeros de 300 kDa sometidos a yodación. La yodación es crítica para la función de la Tg como una prohormona de T₄ y T₃. Sin embargo, la presencia de yodo no es necesaria para el reconocimiento por autoanticuerpos humanos.

Peroxidasa tiroidea

La peroxidasa tiroidea (TPO) es la principal enzima implicada en la síntesis hormonal tiroidea. Es un homodímero unido a membrana de dos subunidades de 07 kDa (con un grupo prostético, este es esencial para la actividad enzimática, pero no participa en el reconocimiento de autoanticuerpos de TPO. Otra modificación postraduccional de la TPO es la eliminación por escisión del extremo N-terminal .

Receptor de TSH

El TSHR es un miembro de la familia rhodopsina, son receptores acoplados a la proteína G, tiene siete dominios transmembrana. La porción extracelular comprende un dominio de repetición rico en leucina.

Autoinmunidad tiroidea en humanos

Los anticuerpos estimulantes de la tiroides (TSAbs) que activan la TSHR son la causa directa del hipertiroidismo de Graves (4) (revisado en la Ref.). En un pequeño número de individuos, el hipotiroidismo y la atrofia tiroidea son causados por anticuerpos bloqueadores de la TSH (TBAbs) que son inhibidores competitivos para la activación del ligando del TSHR. Son neutrales, ni estimulantes ni bloqueantes, los anticuerpos TSHR pueden contribuir al hipertiroidismo de Graves, así como a la oftalmopatía de Graves. Los anticuerpos TSHR y probablemente también células T específicas de TSHR y citoquinas juegan un papel en la oftalmopatía y dermatopatía de Graves . En el extremo opuesto del espectro, la autoinmunidad a TPO y / o Tg está asociada con infiltración linfocítica de la tiroides y a veces con hipotiroidismo. Las respuestas autoinmunes

humorales fueron observadas por primera vez para los autoanticuerpos contra la Tg y el autoanticuerpo micro-sómico tiroideo, antes de que este último se identificara como TPO inmunológicamente.

Interacciones celulares que conducen a respuesta inmune

Las respuestas autoinmunes, como las de las proteínas exógenas, son complejas. En pocas palabras, las proteínas tomadas por APCs, (Antigen-Presenting Cell) a saber, los macrófagos, las células dendríticas (DC), ya veces las células B, se procesan en péptidos que se unen a las moléculas de MHC (Major Histocompatibility Complex) para su presentación al receptor de células T. Además del reconocimiento por receptores de células T de péptidos unidos a MHC, la activación de células T requiere un proceso de “coestimulación” que implica varias otras moléculas críticas.

- Las APC expresan constitutivamente CD40, y las células T expresan de forma constitutiva CD en su superficie.
- La interacción entre el receptor de células T y el péptido MHC conduce a la inducción en células T del ligando CD40.
- La unión de CD40 al ligando CD40 induce la expresión de B7- / en la APC.
- La unión de B7 / a CD en células T completa la costimulación e inicia la activación de células T.

Control genético de la autoinmunidad tiroidea en humanos y animales.

La susceptibilidad a la enfermedad tiroidea autoinmune humana incluye genes que codifican moléculas que juegan un papel en la función inmune, así como genes específicos de la tiroides.

Genes relacionados con el receptor de TSH

Los polimorfismos en el gen TSHR contribuyen a la susceptibilidad a la enfermedad de Graves en los seres humanos. Un único polimorfismo de nucleótidos en el intrón del gen TSHR está asociado con variantes de empalme de ARN. Estas variantes polimórficas podrían contribuir a la autoinmunidad tiroidea al incrementar el “nivel de subunidad A potencialmente autoantigénica.

Aire.

Las mutaciones en Aire, como las de los pacientes APECED, (autoimmune polyendocrinopathy candidiasis-ectodermal dystrophy) no son por sí mismas genes de susceptibilidad para la enfermedad tiroidea autoinmune. Sin embargo, el 50% de los pacientes APECED en el sur de Italia tenían anticuerpos contra la Tg, y en particular contra la TPO, así como sobre el hipotiroidismo en algunos pacientes (94). Una variedad de sustituciones de un solo nucleótido, pequeñas inserciones y deleciones en la secuencia codificante del gen Aire son responsables del mal funcionamiento de este gen en pacientes APECED.

Genes que regulan las respuestas inmunitarias

Además de los MHC (major histocompatibility complex) clase I y clase II, es probable que varios genes de susceptibilidad para la enfermedad tiroidea autoinmune incluyendo, CD40, CTLA4, (cytotoxic T lymphocyte-associated factor) y CD 5, regulen las respuestas periféricas en los seres humanos. Intrigantes estudios funcionales se han realizado para explorar el mecanismo (s) por el que estos genes influyen en las respuestas autoinmunes. Consideraremos los genes reguladores de la inmunidad que pueden afectar la tolerancia central, así como controlar las respuestas a los autoantígenos tiroideos.

Receptor de IL- (CD 25) y FoxP 3

Ambos genes marcadores podrían desempeñar un papel en la tolerancia central y / o en las respuestas inmunes periféricas. CD25 es un marcador para el receptor de IL- una cadena presente predominantemente en células T CD25 positivas (y en algunas células efectoras), y es un locus de susceptibilidad para la enfermedad de Graves.

El factor 4 asociado a linfocitos T ytotóxicos (CTLA4)

CTLA4 fue la primera asociación no HLA identificada para la enfermedad de Graves. Es uno de los 10 locis confirmados de la enfermedad de Graves (6, 7) y también está asociado con otras enfermedades autoinmunes. Debido a que CTLA4 funciona bloqueando o reduciendo las interacciones entre las células T y APC, es probable que ejerza sus efectos tanto intratímicamente como en la periferia.

PTPN22

La proteína fosfatasa- está asociada con la autoinmunidad tiroidea incluyendo la enfermedad de Graves. En las enfermedades autoinmunes en general, los estudios funcionales de las variantes PTPN proporcionan datos contradictorios. En un estudio, la sustitución se asoció con niveles aumentados de autoanticuerpos de receptor de acetilcolina en pacientes con miastenia gravis.

CD40

Este gen regulador inmune, un miembro de la superfamilia de TNF, también se expresa en células no inmunes tales como células foliculares tiroideas. El genotipo CD40 asociado con la susceptibilidad a la enfermedad de Graves aumenta la expresión de la proteína CD40. En un modelo inducido de la enfermedad de Graves, los ratones trans-

génicos que expresan CD40 en el tiroides tenían respuestas de anticuerpos TSHR mejoradas y un hipertiroidismo más severo que los controles. Estos estudios confirman un papel importante para la expresión de CD40 intratiroidea en las respuestas inmunes que conducen a la enfermedad de Graves. Sin embargo, no se sabe si la expresión de CD40 está implicada en (por ejemplo) la reducción de la eficacia de la supresión de células T autorreactivas en el timo.

Otros genes y mecanismos

El embarazo es bien sabido tiene influencia en la autoinmunidad tiroidea tanto antes como después del parto de un lactante. Sin embargo, el embarazo no puede ser un factor crítico en la ruptura de la auto-tolerancia a los autoantígenos tiroideos porque la autoinmunidad tiroidea está presente en muchas mujeres antes del embarazo, así como en las mujeres que no quedan embarazadas y en los hombres. Como es bien sabido, la autoinmunidad tiroidea es más común en mujeres que en hombres. Sin embargo, el sexo femenino por sí solo no puede ser un determinante primario para romper la tolerancia porque la autoinmunidad tiroidea ocurre en hombres y mujeres. Otros mecanismos que pueden contribuir a la base genética de la enfermedad autoinmune tiroidea incluyen la inactivación cromosómica X sesgada y el microquimerismo fetal.

Tiroiditis de hashimoto

La tiroiditis de Hashimoto (HT) es una enfermedad autoinmune específica del órgano caracterizada por infiltración linfocítica dentro de las glándulas tiroideas. HT es una enfermedad autoinmune de la tiroides, y ambas células asesinas naturales (NK) y linfocitos T podrían estar implicadas en su patogénesis. Debido a que los receptores similares a inmunoglobulinas (KIR) se expresan tanto

por las células NK como por subconjuntos de células T, puede haber una predisposición genética al desarrollo de HT. La función de las células NK está controlada por un equilibrio entre los receptores de superficie activadores e inhibidores; Los KIR son una de las familias más importantes de estos receptores. Los KIR genes se encuentran en el cromosoma 9q .4 y se caracterizan por un alto grado de polimorfismo.

La enfermedad de Hashimoto, también conocida como tiroiditis de Hashimoto, es una enfermedad autoinmune. Es la causa más común de hipotiroidismo.

La verdadera incidencia de la tiroiditis de Hashimoto es desconocida, pero es aproximadamente la misma que la enfermedad de Graves 0.3-1.5 casos por 1,000 habitantes por año. Probablemente está subdiagnosticada y su frecuencia parece estar aumentando. La enfermedad es 15- 20 veces más frecuente en mujeres que en hombres. Se produce especialmente durante las décadas de los 30 a 50 años, pero puede ser visto en cualquier grupo de edad, incluidos los niños. En niños, la edad más común en la presentación es la adolescencia, pero la enfermedad puede ocurrir en cualquier momento, rara vez incluso en niños menores de año de edad.

Puede cursar con síntomas como: aumento del volumen de la glándula tiroides o bocio y disminución de su volumen con el paso del tiempo.

- Trastornos con la deglución.
- Intolerancia al frío.
- Aumento leve de peso
- Fatiga
- Estreñimiento
- Piel seca

- Pérdida de cabello
- Menstruaciones irregulares
- Menor capacidad de concentración.

Para el diagnóstico se requiere el dosaje de TSH , Anti cuerpos , anti-tiro-peroxidase (anti-TPO) , anti-thyroglobulin (anti-Tg) y la ecografía tiroidea.

Referencia bibliografica

1. Aad G, Abbott B. Evidence for the Higgs-boson Yukawa coupling to tau leptons with the ATLAS detector, JHEP. 2015;2-10.
2. Roldan MB, Alonso M. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Diabetes Nutr Metab 1999; 12:27–31.
3. Triolo T, Armstrong T. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. Diabetes Care 2011; 34:1211–1213.
4. Kordonouri O, Deiss D, Danne T. Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabet Med 2002;19: 518–521.
5. Dost A, Rohrer TR. DPV Initiative and the German Competence Network Diabetes Mellitus. Hyperthyroidism in 276 children and adolescents with type 1 diabetes from Germany and Austria. Horm Res Paediatr 2015; 84:190–198.
6. Mohn A, Di Michele S. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Diabet Med 2002;19:70–73.
7. Holmes GKT. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. Arch Dis Child 2002;87:495–498.
8. Rewers M, Liu E, Simmons J. Celiac disease associated with type 1 diabetes mellitus. Endocrinol Metab Clin North Am 2004; 33:197–214.
9. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G. Screening for celiac disease in type 1 diabetes: a systematic review. Pediatrics. 2015;136(1):170-6.

10. Castano L, Eisenbarth GS. Type-1 diabetes: a chronic autoimmune disease of human, mouse, and rat. *Annu Rev Immunol*. 1990;8:647-79.
11. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia* 2015(58):980–987.
12. Gupta B, Hawkins RD. Epigenomics of autoimmune. *Diseases Immunol Cell Biol* 2015(93):271–276.
13. Simon E, Regnell. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. *Diabetologia* 2017 (60): 1370–1381.
14. Pociot F, Lernmark A. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 2016(387):2331–2339.
15. Hamaï A, Laine AP. Patterns of β -cell autoantibody appearance and genetic associations during the first years of life. *Diabetes* 2013 (62):3636–3640.
16. Delli AJ, Lindblad B. Type 1 diabetes patients born to immigrants to Sweden increase their native diabetes risk and differ from Swedish patients in HLA types and islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes* 2010 (11):513–520.
17. Salvi M, Fukazawa H. Role of Autoantibodies in the Pathogenesis and Association of Endocrine Autoimmune Disorders”. *Endocrine Reviews*. 1988;(4):450-66.
18. Jeffrey P, Krischer, Kristian F. Genetic and Environmental Interactions Modify the Risk of Diabetes-Related Autoimmunity by 6 Years of Age: The TEDDY Study. *Diabetes Care* 2017;(40):1194–1202.

19. Dahlquist G, Blom L, Holmgren G. The epidemiology of diabetes in Swedish children 0-14 years a six-year prospective study. *Diabetologia* 1985(28):802–808.
20. La Torre D, Seppanen Laakso T, Larsson H. Decreased cord blood phospholipids in young age-at-onset type 1 diabetes. *Diabetes* 2013 (62):3951–3956.
21. Oresic M, Gopalacharyulu P. Cord serum lipidome in prediction of islet autoimmunity and type 1 diabetes. *Diabetes* 2013(62):3268–3274.
22. Knip M, Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2016 (12):154–167.
23. Bonifacio E, Hummel M, Walter M. IDDM1 and multiple family history of type 1 diabetes combine to identify neonates at high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004 (27):2695–2700.
24. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;(87):489 – 499.

25. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun.* 2009;(32):231–239.
26. McLachlan and Rapoport Tolerance and Thyroid Autoimmunity .*Endocrine Reviews*, February 2014 35(1):59–105.

Temas selectos en la inmunología actual

Edición digital 2017 - 2018.

www.utmachala.edu.ec

Redes

Redes es la materialización del diálogo académico y propositivo entre investigadores de la UTMACH y de otras universidades iberoamericanas, que busca ofrecer respuestas glocalizadas a los requerimientos sociales y científicos. Los diversos textos de esta colección, tienen un espíritu crítico, constructivo y colaborativo. Ellos plasman alternativas novedosas para resignificar la pertinencia de nuestra investigación. Desde las ciencias experimentales hasta las artes y humanidades, Redes sintetiza policromías conceptuales que nos recuerdan, de forma empeñosa, la complejidad de los objetos construidos y la creatividad de sus autores para tratar temas de acalorada actualidad y de demanda creciente; por ello, cada interrogante y respuesta que se encierra en estas líneas, forman una trama que, sin lugar a dudas, inervará su sistema cognitivo, convirtiéndolo en un nodo de esta urdimbre de saberes.



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA
Editorial UTMACH
Km. 5 1/2 Vía Machala Pasaje

www.investigacion.utmachala.edu.ec / www.utmachala.edu.ec

ISBN: 978-9942-24-121-4

