

Psiconeuroinmunoendocrinología en enfermedades autoinmunes (LES)

Psychoneuroimmunoendocrinology in autoimmune diseases (SLE).

Dres. Kumiko Eiguchi⁽¹⁾ y Sebastián G. Soneira⁽²⁾

Resumen

A lo largo de los últimos años se han hallado numerosas evidencias que fundamentan un campo común de estudio como el de la Psiconeuroinmunoendocrinología. En el espectro de las enfermedades autoinmunes esta forma de comprender la patología cobra especial importancia dado que en la misma enfermedad pueden manifestarse síntomas de compromiso de múltiples aparatos y sistemas. En el presente trabajo nos centramos en el lupus eritematoso sistémico (LES) como enfermedad autoinmune paradigmática y buscamos relacionar los últimos hallazgos de alteraciones en el sistema endocrino y el sistema inmunológico con las diferentes manifestaciones de la enfermedad, haciendo hincapié en los trastornos neuropsiquiátricos y en como aspecto psicológico del paciente influye en su enfermedad. Así veremos como alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal producen trastornos en la inmunidad y alteraciones psiquiátricas en los pacientes lúpicos. En una época en la cual la medicina se encuentra dividida en múltiples subespecialidades, creemos que, a la luz de la gran cantidad de avances en la investigación de los diversos mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades autoinmunes, el enfoque psiconeuroinmunoendocrinológico del paciente y su enfermedad constituye uno de los desafíos más apasionantes con los que se encontrará la práctica médica futura.

Palabras clave: psiconeuroinmunoendocrinología, lupus eritematoso sistémico, prolactina, estrógenos, apoptosis, glucocorticoides, citoquinas

Abstract

In the last few years there have been found many evidences that support the creation of the new research field of Psychoneuroimmunoendocrinology.

This is specially relevant in the field of autoimmune diseases because of the wide range of manifestations found in this type of diseases. In the present review we are centered in describing the latest advances in the many immunologic, endocrinologic and psychiatric disturbances found in the Systemic Lupus Erythematosus (SLE). We are focused in relating the several different pathways involved in the genesis of the manifestations.

In a time in which the medical practice is subdivided in many specialties we believe that, under the light of the recent advances in the field of the autoimmune diseases, the psychoneuroimmunoendocrinology represents a new challenging way of viewing and understanding the autoimmune disease.

Keywords: psychoceuroimmunoendocrinology, systemic lupus erythematosus, prolactin, estrogens, apoptosis, glucocorticosteroids, cytokines.

Introducción

Cuando en 1990 escribimos por primera vez la palabra Psiconeuroinmunoendocrinología⁽¹⁾ como título de un artículo que tenía como objetivo abordar la interrelación del sistema inmune con el sistema endocrino, los neurotransmisores y los principales hallazgos en el campo de la Psicología, rápidamente entusiasmo a los médicos clínicos e inmunólogos que entrevieron la posibilidad de la existencia de una base molecular a las observaciones que a diario hacían en sus consultorios.

La primera relación del sistema endocrino con el inmunológico fue comunicada por Calzolari en 1898, quien observó en conejos castrados el aumento del timo, confirmado por Chillido en 1940; posteriormente Solomon⁽²⁾ en 1964 escribe sobre la integración entre inmunidad, enfermedad y cómo podrían influir los estados emocionales. Ader⁽³⁾ en 1975 escribe sobre la conducta y estados emocionales que pueden llevar a la inmunosupresión y Farrar⁽⁴⁾ en 1987 publica un interesante artículo sobre la relación del sistema inmune y el nervioso. Es precisamente en la década del 80 cuando aparecen los principales ar-

1) Prof Tit. Bioquímica e Inmunología U. del Salvador. Prof Tit. Inmunología U. Austral. keiguchi@intramed.net.ar

2) Hospital Neuropsiquiátrico de Mujeres Dr. Braulio A. Moyano.

títulos sobre Neuroendocrinología, Inmunoendocrinología, Neuroinmunología y Psiconeuroinmunología que plantean una nueva forma de ver al hombre como un todo y a la enfermedad como resultado de un desequilibrio en la intrincada red de mensajes, señales y respuestas en la que moléculas como las citoquinas, las hormonas, los neurotransmisores y otras sustancias juegan un rol capital al aumentar o disminuir ante estímulos emocionales o electrofisiológicos.

La autoinmunidad ha sido vista como la pérdida de la tolerancia. El sistema inmune pierde el reconocimiento de lo propio para determinados antígenos. ¿Qué ocurre en ciertos individuos cuando se enfrentan a situaciones emocionalmente difíciles de tolerar?

Las enfermedades autoinmunes son enfermedades que se producen por autoagresión, ya sea por células citotóxicas o por anticuerpos. En Medicina Psicosomática se ha hablado muchas veces de la autoagresión como manifestación de situaciones psicopatológicas subyacentes. También se han podido observar síntomas de depresión cuando un individuo se enfrenta a situaciones dolorosas, o a pérdidas que no puede "tolerar" y se han descrito en esas situaciones distintos tipos de inmunosupresión.

¿Cómo se relacionan estos sistemas o ejes? Al momento actual no se ha podido demostrar una red completa de interacciones, pero nuevos datos siguen mostrando pequeñas piezas de este rompecabezas, quizá más complejo que el estudio del genoma, por la cantidad de variables que influyen en cada sujeto, relacionado a su vez con su entorno familiar, social y ecológico.

Interacciones inmuno-neuroendocrinas

Numerosos trabajos han arrojado resultados que pueden aceptarse como evidencia de una integración funcional entre el sistema inmune y el neuroendocrino que comparten una serie de mediadores tanto a nivel endógeno como exógeno. Existe un control hipotalámico sobre el sistema inmune. La electrotermocoagulación de la región medial del hipotálamo en ratas provoca una marcada y permanente disminución de la actividad

La integración de estos sistemas se da a diferentes niveles, los cuales pueden resumirse de la siguiente forma: 1) las hormonas clásicas y neurotransmisores se unen a receptores específicos de las células del sistema inmune, regulando su actividad; 2) productos clásicos del sistema inmune como son las citoquinas pueden actuar sobre las células del sistema neuroendocrino, alterando su funcionalidad, 3) hormonas liberadas por el hipotálamo, así como estímulos inmunes, pueden actuar sobre linfocitos favoreciendo la liberación de neuropéptidos, los cuales podrían modificar la actividad del sistema neuroendocrino, y 4) algunas células del sistema nervioso producen cito-

quinas o péptidos semejantes a las citoquinas, las que son capaces de modular la función de las células del sistema inmunitario.

Algunos investigadores describen un origen común entre ambos sistemas, mientras que otros sostienen la teoría de una evolución independiente.

El eje hipotálamo-hipofisario-adrenal interviene fundamentalmente en el stress y existen evidencias de acciones bidireccionales, hallándose CRH símil (hormona liberadora de corticotrofina) en leucocitos. Diferentes estudios han demostrado la estimulación por IL-1 sobre este eje, encontrando que produce un aumento de los niveles plasmáticos de ACTH (corticotrofina u hormona adrenocorticotrófica), vía hipotálamo, con liberación del CRH-41, por un mecanismo que involucraría la activación del metabolismo del ácido araquidónico y síntesis de prostaglandinas. La IL-2 aumenta la secreción de ACTH en pacientes neoplásicos, fenómeno no encontrado en experiencias con animales donde se demostró que estimula la liberación de CRH en hipotálamo de ratas. A su vez la ACTH puede inhibir la producción de INF gamma por interferir con la unión T helper; tendría un importante rol regulador en las funciones de los linfocitos B y sería estimulador de la migración de monocitos por quimiotaxis. Dosis fisiológicas de ACTH pueden interferir en la respuesta celular. Por otra parte, los linfocitos producen ACTH y betaE símil cit1.

La hormona melanocito estimulante (-MSH) inhibe la producción y acción de citoquinas pro-inflamatorias y quimioquinas (por ejemplo IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8), inhibe la síntesis de óxido nítrico y neopterin en macrófagos, inhibe la migración de neutrófilos y la síntesis de PG en fibroblastos e incrementa la producción de IL-10 en monocitos⁽⁵⁾.

La prolactina (PRL), otra hormona adenohipofisaria, puede ser producida por linfocitos de sangre periférica y en el bazo, así como por timocitos. Las células NK y los linfocitos de los órganos linfoides primarios y secundarios, así como las células del microambiente expresan receptores para PRL. Se ha observado que estos receptores aumentan luego de la estimulación "in-vitro" con concaivalina A o Ag específicos. El aumento de PRL se asoció a una disminución de NK en pacientes con hiperprolactinemia y en mujeres embarazadas con aumento fisiológico de PRL. En ratones nude (carentes de timo) los niveles de PRL son significativamente bajos, con niveles de hormona luteinizante (LH) altos. El trasplante de tejido tímico en estos animales provoca la disminución de LH y aumento de PRL a niveles normales, lo que indicaría una interacción recíproca entre timo e hipófisis.

La hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH) sintetizada en hipotálamo y otros sitios es capaz de estimular la blastogénesis de linfocitos en sujetos sa-

nos, pero tiene un efecto inhibitor sobre la actividad NK, la quimiotaxis y migración de los leucocitos de sujetos normales. En el caso de la GH (hormona de crecimiento), la misma puede ser sintetizada por células epiteliales del timo y puede regular distintos parámetros involucrados en la migración y diferenciación de los timocitos. Aparentemente estos efectos serían mediados por la secreción autocrina del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1).

Por otra parte, la expresión de citoquinas y de sus receptores en células del tejido nervioso y endocrino ha sido demostrada claramente, como por ejemplo la expresión del receptor de IL-1 en los islotes pancreáticos de Langerhans. En la adenohipófisis se ha observado que la IL-2 y la IL-6 podrían alterar la proliferación celular, así como la secreción de GH, PRL y de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH)⁽⁶⁾. También la IL-2 induce la secreción de CRH en las neuronas hipotalámicas, con incremento de la liberación de óxido nítrico. Otros estudios han demostrado que la IL-5, IL-7, IL-9 y TGF- β participan en la regulación de la diferenciación neuronal⁽⁷⁾.

Psiconeuroinmunoendocrinología en el lupus eritematoso sistémico (LES)

Síntomas neuropsiquiátricos del LES

El lupus eritematoso sistémico (LES) es la enfermedad autoinmune paradigmática donde predominan los mecanismos lesionales de tipo III de la clasificación de Gell y Coombs. Se da con mayor frecuencia en la mujer y sus crisis se han visto relacionadas a cambios hormonales como la menarca y el embarazo, el estrés, situaciones emocionales de pérdida, exposición a las radiaciones UV y otros factores.

Por otra parte entre los criterios diagnósticos de la ARA (Asociación Americana de Reumatología), figuran los trastornos psiquiátricos.

Se estima que más del 50% de los pacientes con LES tienen algún tipo de trastorno cognitivo o psiquiátrico independientemente de la presencia de enfermedades psiquiátricas asociadas y uso de glucocorticoides. Este porcentaje se respeta aunque el Índice de Actividad de la Enfermedad (ECLAM score) sea de 0 puntos.

Un ECLAM mayor a 10 puntos en el comienzo de la enfermedad y la presencia de vasculitis previas se asocian a un mayor deterioro cognitivo⁽⁹⁾.

De esto se desprende que el deterioro de las funciones cognitivas a lo largo de la enfermedad se asocia con la mayor agresividad de ésta en su presentación y no con la afectación de algún órgano o sistema en particular.

Desde el punto de vista de los tests neuropsicológicos, los trastornos cognitivos reflejan alteraciones en la me-

moria verbal y no verbal a largo plazo, tanto en pacientes lúpicos con síntomas psiquiátricos como sin ellos. Sin embargo, aquellos pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas de la enfermedad evidencian un peor desempeño en las tareas de memoria visuo-espacial a corto plazo. Estos pacientes tienen puntajes más altos en las escalas de ansiedad y depresión, lo que podría explicar en parte las alteraciones cognitivas.

Los síntomas hallados en la forma neuropsiquiátrica del lupus (NPLES) son muy variados, yendo desde la cefalea hasta cuadros psicóticos o maníacos francos.

Recientemente se ha ampliado la lista de criterios diagnósticos para NPLES incluyéndose ahora no solo síntomas agudos, sino también trastornos que tengan un curso crónico en la enfermedad, tales como los trastornos de ansiedad, los desórdenes afectivos, trastornos cognitivos y trastornos neuropsiquiátricos como la corea.

A los fines prácticos podemos dividir a los trastornos psiquiátricos del lupus en los siguientes grupos: 1) alteraciones del estado de conciencia. 2) trastornos esquizofreniformes. 3) trastornos del estado del ánimo. 4) cuadros neurotiformes. 5) trastornos convulsivos o del control de los impulsos.

Lo más frecuente en la práctica clínica son los trastornos del estado de conciencia. Estos se caracterizan por diferentes grados de disminución global del estado de conciencia, hipoprosexia (disminución de la atención), desorientación temporo-espacial y labilidad afectiva. En casos más graves se pueden agregar ilusiones (percepciones erróneas de un objeto real) o alucinaciones (percepciones sin objeto), excitación psicomotriz y disrupción del ritmo sueño-vigilia con sensorio alternante, constituyendo así el llamado delirium. Esto constituye una urgencia psiquiátrica con múltiples etiologías posibles a descartar a la hora de instaurar el tratamiento.

Los síntomas neuropsiquiátricos pueden ser la forma de debut del lupus, manifestándose generalmente como episodios psicóticos o maníacos, estados depresivos, aumento de la impulsividad, convulsiones, etc. Es por esto que el especialista nunca debe dejar de tener en cuenta esta posible etiología de los trastornos psiquiátricos y hacer su diagnóstico basándose en la existencia previa o no de patología psiquiátrica, los antecedentes heredo-familiares, la edad y sexo del paciente y otras enfermedades asociadas.

Para aquellas manifestaciones psiquiátricas que cursen sin una exacerbación de la enfermedad (convulsiones aisladas, cefaleas, depresión, ansiedad), el tratamiento debe estar dirigido a aliviar el síntoma. Aquellos cuadros psiquiátricos que aparezcan en el contexto de una exacerbación del lupus cederán ante el tratamiento de la enfermedad de base con corticoides en altas dosis y otros agentes inmunosupresores.

Los estudios con imágenes han encontrado algunos cambios cerebrales en los pacientes con lupus, como por ejemplo un aumento del cociente líquido cefalorraquídeo/volumen intracraneal. Este cociente es un índice de atrofia cerebral en estado inicial. También se ha visto que aunque no haya lesiones aparentes, la sustancia blanca pierde uniformidad a causa de daño axonal difuso.

Los estudios con PET (tomografía por emisión de positrones) muestran que los pacientes con NPLES tienen una menor utilización de glucosa en la región prefrontal, la región parietal inferior y el cíngulo anterior. Los trastornos funcionales en estas áreas pueden relacionarse directamente con las deficiencias cognitivas y atencionales halladas en estos pacientes.

En modelos experimentales de lupus como los ratones NZB/W F1, las alteraciones del aprendizaje y de la memoria observados se relacionan con una disminución del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, la sustancia P y el neuropéptido Y en el hipocampo. También se registró una disminución de neuropéptido Y en toda la corteza cerebral.

Esto demuestra la multiplicidad de los factores intervinientes en los síntomas neuropsiquiátricos del lupus y refuerza algunos hallazgos realizados en humanos.

Por contrapartida y para confirmar la interrelación de los diferentes sistemas y patologías entre sí, son muy interesantes los aportes de Maes y col⁽¹⁰⁻¹¹⁾, quienes hallaron distintas alteraciones inmunológicas en pacientes con síndromes depresivos, especialmente en melancolía. Ellos y otros grupos han observado el aumento de linfocitos B, anticuerpos antinucleares e inclusive aumento de la actividad antifosfolípida (anticuerpos anticardiolipinas, antifosfatidilserina y antitromboplastina) y aumento significativo de inmunoglobulinas séricas comparado con los controles normales, por lo que postulan que la melancolía o altos grados de depresión tendrían una relación con la autoinmunidad.

A su vez recordemos que muchas enfermedades autoinmunes suelen cursar con episodios importantes de depresión, especialmente en LES, independiente de la medicación con glucocorticoides.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides (GC) juegan un papel muy importante en el desarrollo tímico y en la maduración de linfocitos T y B, aunque algunos trabajos actuales cuestionan este concepto largamente aceptado. Estudios *"in vitro"* demuestran que la acción mediada por el receptor de GC puede producir efectos inhibitorios o estimuladores según la concentración y el tiempo de incubación, de allí es que se encuentran hechos que podrían ser contradictorios. Es sabido que los glucocorticoides inducen la apoptosis e inhibición de las células del sistema inmune; sin embargo,

serían esenciales en la maduración linfocitaria para pasar del estado de timocitos doble negativos a dobles positivos (CD4+, CD8+) y mantener la viabilidad de los mismos. Recordemos que los timocitos con TCR (complejo del receptor T) con alta avidez son seleccionados negativamente, mientras que los de avidez intermedia son seleccionados positivamente; del resultado de este proceso se obtendrán los linfocitos maduros con el repertorio aprendido para reconocer y responder ante los diferentes antígenos o generar autoinmunidad. Sin embargo, existe un número importante de linfocitos con TCR que reconocen los antígenos propios en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad con baja afinidad, pero con avidez biológicamente significativa, los que podrían activarse en determinadas circunstancias (concentración del ligando por ejemplo). Los GC inhiben la activación de todos los timocitos sin importar el grado de avidez. Se ha podido comprobar la síntesis local de GC en las células epiteliales del timo y recientemente en la bursa de las aves⁽¹²⁾, por lo que a pesar de la controversia instalada recientemente, no se puede negar la importancia de los GC en la maduración y selección de los linfocitos T y B.

Por otra parte, los GC forman parte del eje hipotálamo-hipofisario-corticoadrenal (HHCA) y es conocido que su aumento provoca la inhibición de la liberación de CRH y ACTH. Se pensó que los trastornos psiquiátricos que aparecían en pacientes medicados con altas dosis de GC podrían deberse a que superaban un cierto umbral que les permitía actuar sobre el sistema nervioso. Sin embargo, en algunos pacientes lúpicos los síntomas aparecen sin GC y sin la presencia de autoanticuerpos en líquido cefalorraquídeo, por lo que se ha pensado en distintos mecanismos para la producción de síntomas psiquiátricos.

Un hecho interesante a tener en cuenta es que los GC administrados exógenamente, por ejemplo utilizando la vía intravenosa en el tratamiento de una exacerbación lúpica, producen en general cuadros de excitación psicomotriz, delirios o estados confusionales, mientras que el aumento de GC endógenos producido, por ejemplo, durante períodos prolongados de stress psíquico, suelen producir daño neuronal en el hipocampo y consiguientemente cuadros depresivos y alteraciones en la memoria. Es conocido que en el estrés se activa el eje HHCA, con aumento del cortisol, mientras que en el distress, los resultados pueden ser variados. Sobre este eje hemos mencionado que la IL-1 y la IL-6 estimulan la liberación de CRH, con el consiguiente aumento de GC. Fundamentando lo anteriormente dicho se ha encontrado un aumento significativo de IL-6 y cortisol en pacientes con depresión⁽¹⁵⁾. En cerebros murinos se han detectado todas las enzimas necesarias para la síntesis de GC, así como los correspondientes ARNm⁽¹³⁾, lo que implicaría la síntesis local de GC. Se ha sugerido que los GC sintetizados localmente jugarían

un papel tanto en las funciones cognitivas, como en la sobrevivencia de las células nerviosas⁽¹⁴⁾, por lo que un desbalance de los mismos se traduciría en daño por apoptosis y alteraciones psiquiátricas.

Hemos observado en pacientes autoinmunes, especialmente en enfermas con LES que los estados depresivos se asocian con situaciones de estrés o distress previas y preanuncian el brote lúpico. Recordemos que IL6 es proinflamatoria estimula la proliferación B, la formación de anticuerpos y no sólo es producida por Th2, sino que tiene muchos orígenes ectópicos.

Prolactina

La prolactina (PRL), como hemos mencionado, no sólo es producida por la adenohipófisis sino también por células del sistema inmune que también expresan receptores para PRL. Es así cómo esta hormona tiene acciones endocrinas y como las citoquinas acciones paracrinas y autocrinas, utilizando diferentes vías de señalización. Se ha demostrado que la PRL estimula la producción de inmunoglobulinas y autoanticuerpos en los linfocitos de sangre periférica de pacientes con LES y en sujetos sanos.⁽¹⁶⁾

Por otra parte, se ha demostrado un aumento de la prevalencia de autoanticuerpos en pacientes con hiperprolactinemia y aumento de PRL en pacientes con enfermedades autoinmunes, especialmente en LES, con una prevalencia del 2 al 31%. Experiencias en pacientes lúpicos con bromocriptina, un agonista de los receptores dopaminérgicos que reduce el nivel de PRL, produce también la disminución de los brotes lúpicos y reduce las manifestaciones de la forma activa de la enfermedad⁽¹⁷⁾.

En cuanto a los síntomas psiquiátricos, los trabajos de Walker demostraron que las manifestaciones de ansiedad, irritabilidad-hostilidad y el stress de adaptación al medio también mejoraban con el tratamiento con bromocriptina.

Jacobi y col⁽¹⁸⁾ han observado que un tercio de los pacientes con LES tienen hiperprolactinemia, por lo que tratan de estudiar el mecanismo de acción de PRL sobre los linfocitos. Previamente estudiaron la acción de la PRL in vitro sobre los linfocitos de sangre periférica de 11 pacientes con LES y 8 controles sanos, utilizando concentraciones fisiológicas (20ng/ml) y altas concentraciones (100ng/ml) entre los rangos hallados habitualmente en pacientes con LES. Tuvieron como resultado un incremento significativo de la producción de IgG en pacientes con LES con ambas concentraciones, pero el nivel de IgG fue menor con la dosis alta. En los controles no hubo aumento de la producción de IgG, con excepción de uno de ellos con dosis alta de PRL. También estudiaron si había correlación con la actividad de la enfermedad (ECLAM score) y hallaron una correlación positiva con el aumento de IgG estimulada por la PRL, pero no cuan-

do estudiaron el aumento de producción espontánea de IgG de los linfocitos de los pacientes, por lo que sugieren que bajos niveles de PRL indicarían un riesgo bajo de exacerbación de la enfermedad. Los autores se proponen estudiar el mecanismo del aumento de la producción de inmunoglobulinas que podría deberse a la acción directa de la PRL o a través del aumento de la expresión de receptores de IL2 por parte de PRL. El aumento de autoanticuerpos podría ser debido a la inhibición de la apoptosis de células autorreactivas, ya que se ha demostrado que la PRL aumenta la expresión de bax o bcl-2 que inhiben la apoptosis, en una línea de linfoma Nb2, como también impide la acción apoptótica de los glucocorticoides.

Se postula que el aumento de PRL en LES podría ser debido al aumento de la expresión de receptores de PRL por estimulación previa in vivo de los linfocitos o por la presencia de señales adicionales al constituirse una PRL de alto peso molecular por la unión de PRL con un anticuerpo anti-PRL, encontrada en pacientes con LES por otros autores. La existencia de este tipo de inmunocomplejo explicaría la imposibilidad de llegada de la PRL al hipotálamo impidiendo el mecanismo de retroalimentación negativa, lo que permitiría el aumento de PRL.

Es conocido también que la hiperprolactinemia existe en pacientes con trastornos emocionales o psiquiátricos, aunque no se conoce el mecanismo de dicho aumento, ni se han encontrado autoanticuerpos. En los pacientes autoinmunes se sabe que hay una hiperactividad del sistema inmune, pero no se ha investigado el papel de la producción de PRL por parte de las células inmunitarias y su influencia en la hiperprolactinemia.

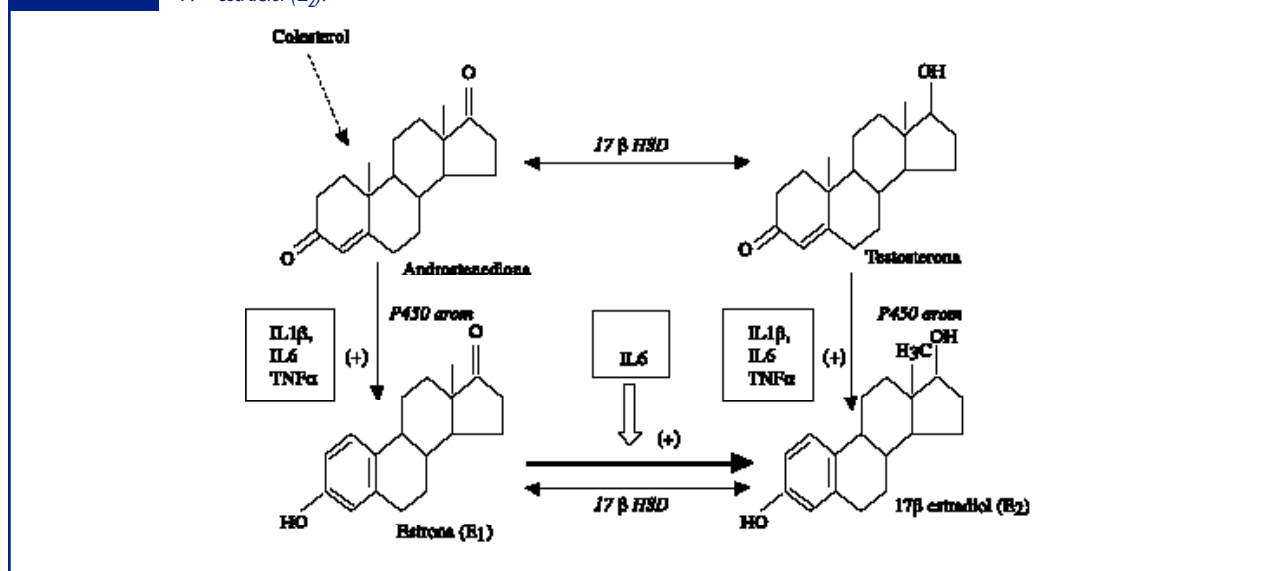
Hormonas sexuales

Existe una interrelación entre las hormonas sexuales y el sistema inmune. Se ha reportado que citoquinas como IL-6, IL-1 y TNF actúan sobre el eje HHC con el consiguiente aumento de glucocorticoides. Los glucocorticoides producen alteraciones en gónadas disminuyendo la producción de testosterona y dehidroepiandrosterona. En enfermedades autoinmunes como el LES, la artritis reumatoidea, la esclerodermia se ha encontrado disminución de testosterona y dehidroepiandrosterona.

Ya hemos mencionado la mayor frecuencia del lupus en el sexo femenino. Estudios recientes han demostrado la presencia de hormonas sexuales en la sinovial en algunas artritis, tanto en artritis reumatoidea como en lupus, observando un desplazamiento hacia la mayor síntesis de estrógenos. Este aumento, especialmente de 17-estradiol sería debido a la acción de la IL-6⁽¹⁹⁾ (Figura 1). Pero no solamente existiría una influencia de citoquinas sobre las hormonas sexuales, sino que, de modo contrario, éstas pueden regular la producción de citoquinas. Ensayos efectuados in vitro sobre monocitos con 10-8 mo-

Figura 1

Hormonas sexuales y citoquinas en tejidos sinoviales. El aumento de IL-1, TNF y especialmente IL-6 producen aumento de 17 estradiol (E₂).



les/l de testosterona produjeron la disminución de la producción de IL-6 e IL-1 beta, mientras que con igual concentración de estrógenos se produjo un aumento del ARNm de TNF y liberación de IL-6, IL-1 y TNF-alfa, por lo que cabría inferir que los estrógenos podrían ser proinflamatorios según la concentración en que se encuentren. Otras acciones de los estrógenos relacionadas con el sistema inmune incluyen aumento de la producción de inmunoglobulinas y autoanticuerpos (LES, artritis reumatoidea), de IL-10 que aumentaría el fenómeno anterior y aumento de IL-4, IL-2 e INF a partir de linfocitos T.

Neurotransmisores

Diferentes neurotransmisores se relacionarían con el sistema inmune a través de su influencia sobre las citoquinas. Estudios efectuados en artritis, pudieron encontrar en la sinovial que la sustancia P provoca un aumento de quemoquinas, IL-1, IL-2 IL-8, TNF, NFK y anión superóxido (O₂⁻). Las fibras nerviosas simpáticas eferentes por acción de la noradrenalina, neuropéptido Y, met-enkefalina y adenosina en altas dosis aumentan el TNF alfa y a baja dosis lo disminuyen.⁽¹⁹⁾ (Figura 2).

Apoptosis

Hemos mencionado la inhibición del mecanismo apoptótico de células autorreactivas. Este tipo de mecanismos o anomalías de la apoptosis es uno de los propuestos como causa de la autoinmunidad. Los glucocorticoides cumplen un papel importante activando la apoptosis en la maduración T y B y a nivel periféri-

co, mecanismo capaz destruir células autorreactivas. Se sabe que CD95 (FAS) es una molécula necesaria en la apoptosis por mecanismo inmunológico, y que la existencia de un defecto genético en la misma en ratones MRL-lpr/lpr, utilizados como modelo para el estudio de LES está asociado a la producción de autoanticuerpos. La forma soluble de CD95 (CD95s) se ha encontrado aumentada en pacientes con LES y, en un estudio realizado en estos pacientes y sus familias⁽²⁰⁾ no se encontraron aumentos significativos entre los familiares de los pacientes en diferente grados, ni los controles, pero sí en los pacientes con LES siendo significativamente más elevado en las formas severas con respecto a las formas leves. CD95s elevado fue hallado especialmente en pacientes con nefritis y trastornos neuropsiquiátricos, descartándose la acción de drogas citotóxicas que pueden aumentar CD95s. Esta molécula en concentraciones elevadas no actuaría sobre el CD95 ligando (CD95-L) normalmente o interferiría con la acción CD95-CD95L impidiendo la apoptosis de células autorreactivas. No se explica el rol que esto podría jugar en los mecanismos de producción de los trastornos neuropsiquiátricos. En los casos de pacientes con estos trastornos, la existencia de los distintos autoanticuerpos antinucleares o antifosfolípidos u otros a nivel del sistema nervioso central podría jugar algún papel en la génesis de dichos trastornos. Sin embargo, no en todos los casos han sido hallados en líquido cefalorraquídeo ni en autopsias a nivel del sistema nervioso.

Figura 2 Neurotransmisores e inmunidad en la sinovia.

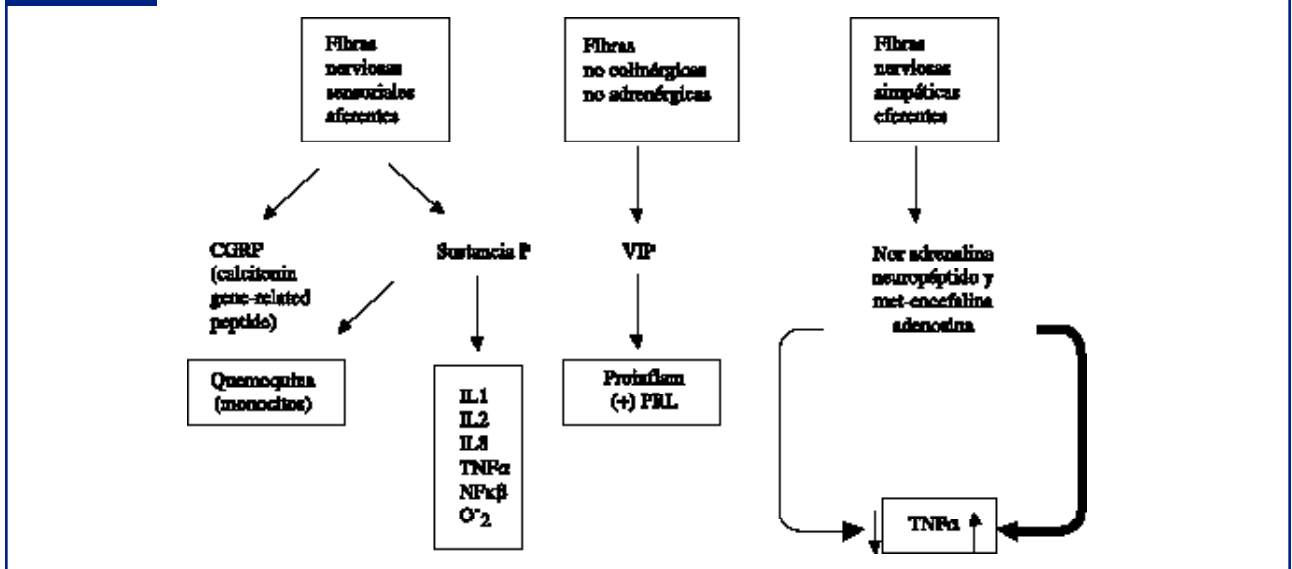
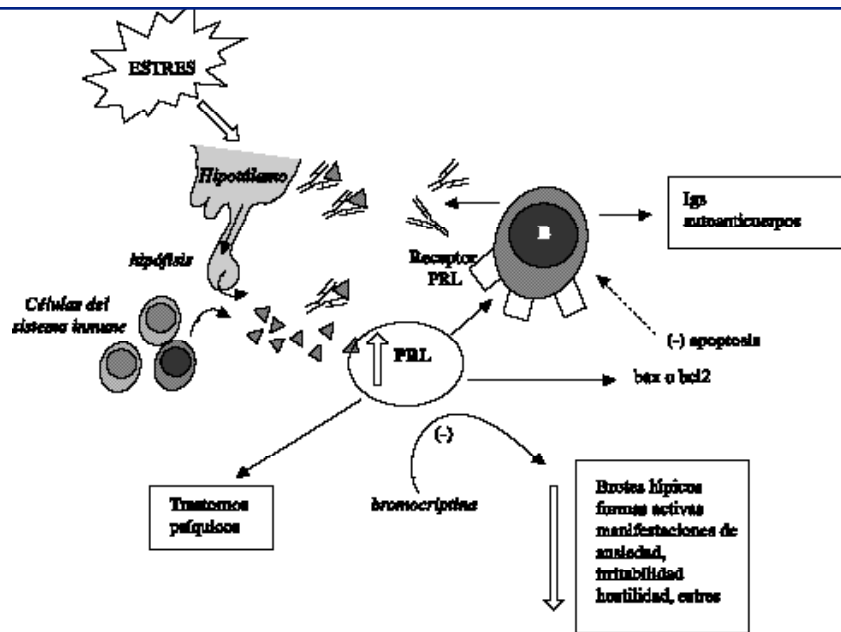


Figura 3

Prolactina (PRL) y sistema inmune: PRL es liberada por la adenohipófisis y células del sistema inmune. Se encuentra aumentada en pacientes autoinmunes, y puede estimular la producción de autoanticuerpos. El mecanismo inhibitorio por feed back estaría alterado por la imposibilidad de llegar al nivel central debido a la formación de complejos PRL-Ac. PRL estaría relacionada con los trastornos psíquicos observados en pacientes lúpicos, ya que los mismos disminuyen ante la inhibición de PRL por bromocriptina.



Conclusiones

A lo largo de los últimos años se han hallado numerosas evidencias que fundamentan un campo común de estudio como sería la Psiconeuroinmunoendocrinología. Muchos hechos podrían ser cocausales y en otros existe una clara relación causa –efecto. Probablemente se trate de una extensa red de comunicaciones interrelacionadas a través de moléculas como los neurotransmisores, las hormonas y las citoquinas. No olvidemos que todas estas moléculas tienen en común la propiedad de ser liberadas ante una señal, actuar sobre receptores específicos y ge-

nerar una señal celular para que se produzca un efecto en la célula u órgano blanco.

Sabemos que la psiquis no es un ente separado del cuerpo, y desde el avance de la Psicobiología, cada vez más se conocen diferentes sustancias involucradas en distintas alteraciones psiquiátricas, por lo tanto no debe extrañar que cualquiera de las moléculas mencionadas anteriormente puedan estar alteradas. El problema radica en poder entender y demostrar las relaciones causa-efecto de dichos mediadores y las enfermedades interrelacionadas.

¿Son los trastornos psíquicos los que desencadenan las

enfermedades autoinmunes en un individuo genéticamente predisuesto?

¿Es la enfermedad autoinmune con sus autoanticuerpos o células citotóxicas la causante de los trastornos psiquiátricos que aparecen en las crisis o es la personalidad de base la que predispone a dichos trastornos?

¿Tienen que ver factores genéticos en la desregulación hormonal o de citoquinas que conlleven a patologías psiquiátricas e inmunológicas?

¿Cómo se relaciona todo esto con el medio ambiente y/o el entorno del sujeto? Ya conocemos que el stress o la luz ultravioleta pueden disparar una crisis lúpica y que también en un sujeto sin enfermedad autoinmune pueden desencadenar alteraciones de la conducta. Fisiológicamente existe un comportamiento distinto según el ritmo circadiano.

La red de interrelaciones nos habla del sujeto como un todo. Las escuelas de Medicina han enseñado por largo tiempo con un criterio reduccionista y tecnicista. El médico, como profesional del arte de curar tuvo un tiempo para ver al paciente como un todo. Los grandes avances científicos y técnicos y del conocimiento obligaron a la superespecialización como expresión máxima de ese reduccionismo enseñado en la carrera médica. Hoy se vuelve necesariamente a la visión holística del hombre como un ser total relacionado con su medio y de allí, la necesidad de trabajar en equipo, con especialistas y con un médico de familia que pueda contener, escuchar y entender la compleja red que puede estar en juego en su enfermedad, para poder efectuar la terapéutica adecuada y evitar ese deambular por años de los pacientes autoinmunes o psiquiátricos que van de especialistas en especialistas, maltratados por la burocracia, por sus propios familiares, y hasta por los propios médicos hasta que llegan a un estado de tal de gravedad como para ser internados y estudiados adecuadamente por el equipo correspondiente.

Referencias

- Eiguchi K, Abalovich M. Psiconeuroinmunoendocrinología. Rev Arg de Endocrinología y Metabolismo. 27(3): 81-92, 1990
- Salomón G. F.; Moos, R.H.: Emotions, immunity, and disease. A speculative theoretical integration. Arch Gen Psychiatry 11: 657, 1964
- Ader, R; Cohen, N Behaviorally conditioned immunosuppression. Psychosom Med 37: 333, 1975
- Farrar, WL; Hill, JM; Harel' Bellan, A; Vinocour M. The immune logical brain, Immunol Rev 100: 361, 1987
- Lipton JM, Catania A. Anti-inflammatory actions of the neuroimmunomodulators alpha-MSH. Immunol Today 1997; 18: 140-145.
- McEwen BS, Biron CA, Brunson KW, Bulloch K, Chambers WH, Dhabhar FS, et al. The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions. Brain Res. Rev.23: 79-133, 1997.
- Eiguchi K, Chassaing A, Schillacci R. Guia de Inmunología Ed Letra y Color (Buenos Aires), pp: , 2000
- Gladman DD, Urowitz MB, Slonim D, Glanz B, Carlen P, Noldy N, Gough J, Pauzner R, Heslegrave R, Darby P, MacKinnon A. Evaluation of predictive factors for neurocognitive dysfunction in patients with inactive systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 27(10):2367-71, 2000.
- Maes M, Lambrechts J, Bosmans E, Jacobs J, Suy E, Vandervorst C, Dejonckheere C, Míner B, Raus J. Evidence for a systemic immune activation during depression: results of leukocyte enumeration by flow cytometry in conjunction with monoclonal antibody staining. Psychol. Med 22: 45-53, 1992
- Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat 19: 11-38, 1995
- Lechner O, Dietrich H, Wieggers GJ, Vacchio M, Wick G. Glucocorticoid production in the chicken bursa and thymus. Inter Immunology 13: 769-776, 2001
- Stromstedt M and Waterman MR. Messenger RNAs encoding steroidogenic enzymes are expressed in rodent brain. Brain Res Mol Brain Res 34: 75, 1995.
- Sapolsky RM. Glucocorticoids, stress and their adverse neurological effects: relevance to aging-MacArthur studies of successful aging. Exp Gerontol 34: 721, 1999
- Dentino AN, Pieper CF, Rao K, Murali K, Currie MS, Harris T et al. Association of Interleukin-6 and other biologic variables with depression in older people living in the community. J Am Geriatrics Society 47: 6-11, 1999.
- Gutiérrez MA, Molina JF, Jara LJ García C, Gutiérrez-Urena S, Cuellar ML et al. Prolactin-induced immunoglobulin and autoantibody production by peripheral blood mononuclear cells from systemic lupus erythematosus and normal individuals. In Arch Allergy Immunol 109: 229-35, 1996
- Alvarez-Nemegyei J, Miranda JM, Jara LAJ. Bromocriptine in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Lupus 7: 387-91, 1998
- Jacobi AM, Rohde W, Volk H-D, Dörner T, Burmester GR, Hiepe F. Prolactin enhances the in vitro production of IgG in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus but not from healthy controls. Amm Rheum Dis 60: 242-247, 2001
- Cutolo M, Straub RH. Recent aspects of gonadal hormone and neurotransmitter interactions with synovial and immune cells: implications in rheumatoid arthritis. Am Rheum Dis 59: 657-661, 2000
- van der Linden MW, van Lopik T, Aarden LA, Westendorp RGJ, Hizinga TWJ. Soluble CD95 concentrations are increased in patients with severe systemic lupus erythematosus, but not in their first degree relatives. Ann Rheum Dis 60: 237-241, 2001

Cuestionario

1. Algunos de los conceptos básicos de las interacciones inmuno-neuroendocrinas podrían incluir, excepto:

- a. Las células del sistema inmune tienen regulada su actividad a través de receptores específicos para hormonas y neurotransmisores.
- b. Las células del sistema neuroendocrino pueden ver alterada su funcionalidad por la presencia de citoquinas.
- c. Algunas hormonas hipotalámicas y los estímulos inmunes pueden favorecer la liberación de neuropéptidos por parte de los linfocitos modificando la actividad del sistema neuroendocrino.
- d. La función de las células del sistema inmune pueden ver modulada su función por citoquinas o péptidos provenientes de células del sistema nervioso.
- e. Ninguna es correcta.

2. Señale la proposición correcta respecto a los síntomas neuropsiquiátricos del lupus eritematoso sistémico (LES):

- a. Los pacientes con LES que tienen algún tipo de trastorno cognitivo o psiquiátrico no alcanzan al 5% del total.
- b. Las alteraciones cognitivas se observan en pacientes con menor tendencia a la ansiedad y depresión.
- c. Los síntomas neuropsiquiátricos del LES son uniformes y poco variados.
- d. Los cuadros psiquiátricos no ceden frente a los tratamientos con glucocorticoides o inmunosupresores.
- e. En los cuadros de depresión se ha observado un aumento de la actividad antifosfolípídica, aumento de los anticuerpos antinucleares y de linfocitos B.

3. Señale la proposición incorrecta respecto a la relación de glucocorticoides (GC), sistema inmune y LES:

- a. Las células epiteliales tímicas no producen GC.
- b. Los GC administrados durante una exacerbación de LES pueden producir cuadros de excitación psicomotriz, delirios o estados confusionales.
- c. Los GC endógenos producidos por periodos prolongados están relacionados con daño neuronal en el hipocampo con cuadros depresivos y alteraciones de la memoria.
- d. El desbalance de los GC tendría implicancias en daños por apoptosis de las células nerviosas que se traducirían en alteraciones psiquiátricas.
- e. Ninguna es correcta.

4. Señale la proposición incorrecta:

- a. Se ha demostrado un aumento de la prevalencia de autoanticuerpos en pacientes con hiperprolactinemia y aumento de la prolactinemia en pacientes con LES.
- b. Bajos niveles de prolactina indicarían bajo riesgo de exacerbación de LES.
- c. Está clara la importancia del sistema inmune en la producción de prolactina por parte de las células inmunitarias.
- d. Los estrógenos podrían actuar como agentes proinflamatorios según la concentración en la que se encuentran.
- e. La forma soluble de CD95 (CD95s) se encuentra aumentada en pacientes con LES y podría tener implicancias relevantes en defectos en la apoptosis.