

Enfermedades sistémicas

Lupus Eritematoso Sistémico

Definición

Es una enfermedad autoinmunitaria en la que los órganos, tejidos y células se dañan por adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunitarios.

Hasta 90% de los casos corresponden a mujeres en edad reproductiva, pero existe predisposición en ambos sexos, en todas las edades y en todos los grupos étnicos.

Factores genéticos.

Partiendo de la premisa de que el 90% de los pacientes con lupus son mujeres, se intentó atribuir a las hormonas femeninas un papel preponderante en el desarrollo de la enfermedad, así como por el contrario las hormonas masculinas y el cromosoma Y proveen un efecto protector. Incluso se han realizado estudios en mujeres menopáusicas que reciben terapia de sustitución hormonal con estrógenos conjugados y progesterona, dejando claro que aumenta el riesgo de padecer la enfermedad.

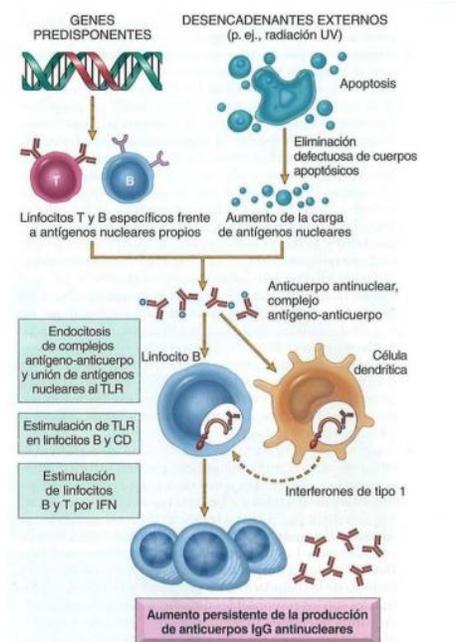
Por otra parte, se sabe que numerosos fármacos son capaces de inducir una variante de lupus llamado lupus farmacológico, principalmente quinidina, procainamida e hidralazina.

La radiación ultravioleta es el factor ambiental más ligado a lupus; y provoca exacerbación en el 70% de los pacientes al incrementar la apoptosis de los queratinocitos y otras células, o al alterar el DNA y las proteínas intracelulares de manera que se tornen antigénicas.

Fisiopatología

Genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) particularmente HLA-A1, B8 y DR3 se han ligado a lupus, la respuesta de los linfocitos T al antígeno es desencadenada cuando el receptor de la molécula en la superficie de la célula T reconoce el complejo formado por el antígeno y el péptido del CMH en la superficie de la célula presentadora de antígeno (CPA). Diferentes tipos de células del sistema inmune actúan como presentadoras de antígeno tales como los linfocitos B, células dendríticas (CD) y macrófagos. El genotipo del CMH determina cuáles moléculas estarán disponibles para los antígenos presentados y consecuentemente serán reconocidas por las células T, por tal motivo determinados genes del CMH se asocian con un riesgo mayor de desencadenar la respuesta inmune contra antígenos propios y padecer enfermedades como lupus

Se ha postulado que diversos mecanismos de apoptosis son los responsables de los fenómenos de reconocimiento de antígenos intracelulares propios. Se han detectado defectos en la depuración de células apoptóticas que contienen ditritos celulares los cuales activan a los macrófagos con la posterior presentación de antígenos a las células T y células B, las cuales modulan finamente los procesos autoinmunes.



Cuadro clínico

Manifestaciones clínicas	Prevalencia en pacientes (%)*
Hematológicas	100
Artritis, artralgia o mialgia	80-90
Cutáneas	85
Fiebre	55-85
Astenia	80-100
Pérdida de peso	60
Renal	50-70
Neuropsiquiátricas	25-35
Pleuritis	45
Pericarditis	25
Digestivas	20
Fenómeno de Raynaud	15-40
Oculares	5-15
Neuropatía periférica	15

Diagnóstico

Manifestaciones clínicas y anticuerpos antinucleares. Son habituales en la mayoría de enfermedades autoinmunes, están generalmente muy elevados.

Tratamiento

- Los corticosteroides, entre los que se incluyen la prednisona, la prednisolona, la metilprednisolona y la hidrocortisona;
- Los antipalúdicos o antimalárico, hidroxicloroquina

Síndrome de Sjögren

Definición

Es una enfermedad crónica, autoinmunitaria, con una progresión lenta. Caracterizada por una infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas.

Epidemiología

Mujeres de mediana edad, proporción 9:1, oscila con una prevalencia de 0.01% 7 0.3% en la población en general.

Fisiopatología

- 1) Infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas
- 2) Hiperestimulación de linfocitos B
- 3) Antígenos nucleares y citoplásmicos (Ro/SS-A, La/SS-B)
- 4) Autoanticuerpos dirigidos contra antígenos inespecíficos de órgano
- 5) Las principales células que infiltran las glándulas exocrinas dañadas linfocitos B y T
- 6) Con una expresión inadecuada los autoantígenos intracelulares se adhieren a Ro/SS-A y La/SS-B en sus membranas, por lo que adquieren la capacidad de proporcionar señales esenciales para la activación linfocítica
- 7) Atraen los linfocitos necesarios para la lesión autoinmunitaria sostenida y permiten la formación de centros germinativos ectópicos llegando a crear incluso un linfoma.
- 8) Moléculas de receptores tipo Toll (TLR) 3, 7 y 9, que pueden explicar el inicio de la reactividad autoinmunitaria.
- 9) Los linfocitos B y T infiltrados presentan una resistencia a la apoptosis.

Cuadro clínico

- Estrés
- Xerostomía
- Queratoconjuntivitis seca
- Xerotráquea poco frecuente
- Disminución de la secreción de las glándulas exocrinas
- del tubo digestivo produce atrofia de la mucosa
- esofágica y gastritis atrófica.
- Dispareunia

Manifestaciones extraglandulares

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	PORCENTAJE	COMENTARIOS
nespecífico		
Fatiga/mialgias	25	Fibromialgia
Artralgias o artritis	60	Casi nunca es erosiva y provoca artropatía de Jaccoud
Fenómeno de Raynaud	37	En 33% de los pacientes precede a las manifestaciones secas
Periepitelial		
Afectación pulmonar	14	Enfermedad de las vías respiratorias de pequeño calibre/neumonitis linfocítica intersticial
Afectación renal	9	La nefropatía intersticial por lo general es asintomática
Afectación hepática	6	Cirrosis biliar primaria de estadio 1
Mediada por complejos inmunitarios		
Vasculitis de vasos de pequeño calibre		Púrpura, lesiones urticariformes
Neuropatía periférica	2	Polineuropatía, ya sea sensitiva o sensitivo-motora
Glomerulonefritis		Membranoproliferativa
Linfoma		
Linfomas	6	Predomina el linfoma glandular MALT ^o

○ Aparecen en 33% de los pacientes.

○ Inusuales en los casos de síndrome de Sjögren asociado a artritis reumatoide.

Los pacientes con síndrome de Sjögren asociado a artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico tienen mayor riesgo cardiovascular.

Los linfomas del síndrome de Sjögren generalmente aparecen en fases avanzadas de la enfermedad.

El aumento de tamaño persistente de las glándulas parótidas, púrpura, leucopenia, crioglobulinemia, concentraciones séricas bajas de complemento C4, autoanticuerpos (anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B) y formación de centros germinativos ectópicos en las glándulas salivales menores son manifestaciones que predicen el desarrollo de linfoma.

Tratamiento

- No consumo de ciertos fármacos (antidepresivos, antihistamínicos, anticolinérgicos).
- Xeroftalmia: lágrimas artificiales con metilcelulosa y alcohol polivinílico.
- Xerostomía: secretagogos discretos (jugo de limón, metilcelulosa)
- Artralgias: AINES, hidroxicloroquina y metotrexato.
- Aumento de parótidas: AINES y corticosteroides.
- Vasculitis visceral: pulsos ciclofosfamida (no más de 6 ciclos y luego Leflunamida, ácido micólico o anti-CD20 Rituximab).

Fibromialgia

Definición

Se caracteriza por dolor e hipersensibilidad musculoesqueléticos, diseminados y crónicos.

Síndrome de fatiga crónica.

Se acompaña de consecuencias negativas importantes para el funcionamiento tanto físico como social.

Epidemiología

Se establece en el 2% de la población, más frecuente en mujeres que en hombres con una proporción de 9:1.

En encuestas mundiales de población, la tasa de prevalencia es de entre 2 y 5%, con una proporción entre varones y mujeres de sólo 2 a 3:1.

Fisiopatología

- 1) Estrés crónico con mala respuesta adaptativa con cambios fenotípicos en los ganglios dorsales de médula espinal acompañado de un comportamiento doloroso
- 2) Hay una hiperactividad simpática según los estudios de la variabilidad de la frecuencia cardíaca muestran alteraciones consientes lo que resulta la multiplicidad de síntomas.
- 3) Multifractibilidad lo que revela una pobre adaptabilidad del sistema nervioso autónomo con decremento de ritmos cardíacos.

Manifestaciones clínicas

Dolor e hipersensibilidad

- Generalizado
- Común
- Difícil de ignorar,
- intenso e incapacitante.
- Mayor parte de los días- 3 meses.
- Alodinia.
- Hiperomotilidad articular y escoliosis
- Mialgias

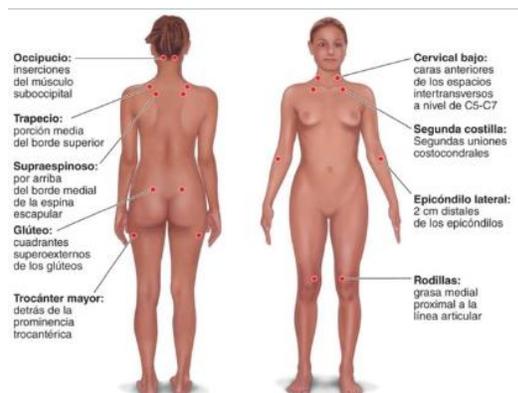
Síntomas neuropsicológicos

- Fatiga
- Rigidez
- Trastornos del sueño
- Ansiedad
- Depresión
- Diferente intensidad.
- Empeoran con actividades no acostumbradas
- Trastornos de ánimo

Superposición de síndrome

- Cefalea
- Dolor facial/mandibular
- Dolor mioaponeurético regional.
- Dolor visceral

Puntos dolorosos



Tratamiento

- Ciclobenzaprina- dosis de 10 a 30 mg al día en dosis divididas
- Amitriptilina-dosis de 12,5 a 50 mg en la noche puede mejorar el dolor y e insomnio

Síndromes antifosfolípidos

Definición

Es una trombofilia adquirida mediada por autoanticuerpos, caracterizada por trombosis arterial o venosa recurrente.

Generalidades

Asociación con Lupus eritematoso sistémico como enfermedad secundaria.

Existe una fase catastrófica de este síndrome, el cual pone en riesgo la vida del paciente dañando a 2 o más órganos, hay detección de anticuerpos contra las proteínas fijadoras de fosfolípidos como la glucoproteína II beta 2 B2GPI y protrombina.

Epidemiología

- 5 casos por 100 000 años-persona.
- Los anticuerpos antifosfolípidos que se unen a proteínas plasmáticas se presentan en 1 a 5% de la población general.
- 33% de los sujetos con lupus eritematoso sistémico poseen tales anticuerpos, en tanto que su prevalencia varía de 5 a 10%.
- Prevalencia en mujeres
- Morbilidad en embarazo

Fisiopatología

- 1) El inicio ocurre cuando se presentan Infecciones, la agresión oxidativa, ciertos esfuerzos físicos importantes como la cirugía y la suspensión del tratamiento con anticoagulantes.
- 2) Desencadenan la inducción de anticuerpos antifosfolípidos, estos se unen a las células epiteliales y dan inicio a una coagulación intravascular formando trombos.
- 3) Surge un incremento de apoptosis de las células endoteliales de los vasos sanguíneos lo cual se hace mas susceptible a la exposición de fosfolípidos
- 4) Estos al unirse con la glucoproteína II Beta 2 crean neoantígenos
- 5) Se activa un complemento de esta unión y crea el síndrome fetal.

Manifestaciones clínicas

Trombosis venosas profundas en las extremidades, que a menudo se complican con tromboembolias pulmonares, seguidas en frecuencia por las trombosis arteriales cerebrales, que se manifiestan en forma de AVC.

Tríada-hipertensión, proteinuria e insuficiencia renal

Trombocitopenia, anemia hemolítica, lesiones valvulares cardíacas, hipertensión pulmonar.

Livedo reticularis, toxemia gravídica y diversas alteraciones neurológicas (mielitis transversa, epilepsia, déficit cognitivo, corea y síndrome de Guillain-Barré)

Cuadro trombótico multisistémico (fundamentalmente con afección renal, pulmonar, cardíaca y neurológica).

Exploraciones complementarias

- Anticuerpos antifosfolípidicos.
- Puede detectarse mediante pruebas coagulométricas (anticoagulante lúpico) o inmunológicas (anticuerpos anticardiolipina y anti- β 2 -glucoproteína I).
- Enzimoinmunoanálisis- contra fosfolípidos de carga negativa, como la cardiolipina.
- Recientemente se ha desarrollado la técnica de detección de anticuerpos dirigidos de forma específica frente al dominio I de la β 2 -glucoproteína I.

Tratamiento

- Después de la primera crisis trombótica- warfarina de modo
- permanente, INR que varía de 2.5 a 3.5, sola o en
- combinación con 80 mg de ácido acetilsalicílico al día.
- Las complicaciones del embarazo se evitan por medio de
- una combinación de heparina con 80 mg de ácido
- acetilsalicílico cada 24 h.
- En la forma catastrófica, además de la anticoagulación
- deben administrarse glucocorticoides y asociarse recambios
- plasmáticos, inmunoglobulinas endovenosas y/o rituximab.

Esclerosis

Es una enfermedad generalizada que se caracteriza por la presencia de un depósito excesivo de los componentes del tejido conectivo, expresado en forma de fibrosis hística, y por alteraciones estructurales del lecho vascular.

Afecta fundamentalmente a la piel, tubo digestivo, pulmón, corazón y riñón.

Compleja y sistémica

Subtipo de esclerosis

RASGO CARACTERÍSTICO	SSc CUTÁNEA LIMITADA	SSc CUTÁNEA DIFUSA
Compromiso cutáneo	Inicio lento. Limitada a dedos, distal a los codos, cara; progresión lenta	Inicio rápido. Difusa: dedos, extremidades, cara, tronco; progresión rápida
Fenómeno de Raynaud	Antecede al compromiso cutáneo, a veces por años; puede relacionarse con isquemia crítica en los dedos	Inicio coincidente con el compromiso cutáneo; la isquemia crítica es menos frecuente
Musculoesquelético	Artralgia leve	Artralgia intensa, síndrome del túnel del carpo, frotos tendinosos; contracturas de articulaciones pequeñas y grandes
Enfermedad pulmonar intersticial	Progresión lenta, casi siempre leve	Frecuente, inicio y progresión tempranos, puede ser grave
Hipertensión arterial pulmonar	Frecuente, tardía, puede ocurrir como complicación aislada	A menudo ocurre en relación con enfermedad pulmonar intersticial
Crisis renal esclerodérmica	Muy rara	Ocurre en 15%, el inicio puede ser fulminante, casi siempre temprana (<4 años del inicio de la enfermedad)
Calcinosis cutánea	Frecuente, prominente	Menos frecuente, leve
Autoanticuerpos característicos	Anti-centrómero	Anti-topoisomerasa I (Scl-70), anti-RNA polimerasa III

Incidencia y prevalencia

- Adquirida esporádicamente
 - Distribución mundial
- 9 a 46 casos por millón por año.
 - Todas las razas
- Predominio en mujeres (4.6:1) más pronunciado en la edad fértil y que declina después de la menopausia.

Factores ambientales y laborales

- Posible participación del parvovirus B19, virus Epstein Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), Rhodotorula glutinis
- Partículas de sílice (cuarzo), cloruro de polivinilo, resinas epóxicas, vapores de soldadura, solventes orgánicos e hidrocarburos aromáticos
- Diluyentes de pintura, tolueno, xileno y tricloroetileno

- Bleomicina, pentazocina y cocaína

Fisiopatología

- 1) Microangiopatía difusa
- 2) Inflamación y autoinmunidad
- 3) Fibrosis visceral y vascular en múltiples órganos

Cuadro clínico

El comienzo es insidioso, en forma de dolores generalizados, rigidez, fatigabilidad y pérdida de peso. En algunos casos, incluso, la enfermedad se presenta sólo como una manifestación visceral, sin alteraciones cutáneas.

Tras los años-fenómeno de Raynaud, a la vez que un progresivo endurecimiento cutáneo, sobre todo de las manos.

- Manifestación clínica más característica
- Piel engrosada
- Adelgazamiento cutáneo
- Se pueden observar áreas de hipopigmentación e hiperpigmentación, telangiectasias en manos, cara, tórax y mucosas y úlceras con cicatrices puntiformes, sobre todo en las puntas de los dedos (en mordedura de rata).
- Progresión es más evidente durante los primeros 3 años

Exploraciones complementarias

- VSG acelerada, anemia multifactorial, FR positivo (25%), hipergammaglobulinemia.
- ANA
- Los anticuerpos anticentrómero, que se encuentran en el 50% del conjunto, son característicos de la forma limitada, donde se hallan presentes en el 70%-80% de los casos.

Tratamiento

- Se puede indicar como tratamiento de fondo, en los pacientes con la forma difusa, y con menos de 3 años de evolución, micofenolato sódico, o de mofetilo, o metotrexato y dosis de glucocorticoides inferiores a 10 mg/día.
- En el fenómeno de Raynaud, aparte de aconsejar protección frente al frío, deben considerarse de cierta utilidad los bloqueadores de los canales del calcio, como el nifedipino (20-30 mg/día) o el diltiazem (180 mg/día) y, en casos de úlceras necróticas, la perfusión con prostaciclina (o sus análogos como el alprostadil) y el bosentán, un antagonista dual de los receptores de la endotelina, a dosis de 125 mg/12 h

Enfermedades centrales

Cefalea y migraña

Definición

Sensación dolorosa de intensidad variable localizada en la bóveda craneal, parte alta del cuello o nuca y mitad superior de la cara (frente).

Es un síntoma muy frecuente en la población constituyendo el motivo de consulta del 20% de la población.

Clasificación

Tabla 1. Clasificación de las cefaleas según la Sociedad Internacional para el Estudio de la Cefaleas (1988)
Primarias <ul style="list-style-type: none">- Migraña- Cefalea tensional- Cefalea en racimos y hemicránea paroxística- Miscelánea de cefaleas no asociadas a lesión estructural
Secundarias
Neurológicas <ul style="list-style-type: none">- Cefalea asociada con traumatismo craneal- Cefalea asociada con trastornos vasculares- Cefalea asociada con trastornos no vasculares
Sistémicas <ul style="list-style-type: none">- Cefalea asociada al uso o supresión de sustancias- Cefalea asociada a infección no cefálica- Cefalea asociada a trastornos metabólicos- Cefalea asociada a alteraciones del cuello, cara o cráneo
<i>Por lesión de nervios craneales y de causa central</i> Neuralgias craneales, dolor de troncos nerviosos y dolor por desaferentización
<i>Cefaleas no clasificables</i>

Fisiopatología

- 1) Aparece como resultado de la inflamación o distorsión (tracción o compresión) de las estructuras encefálicas sensibles al dolor.
- 2) Las más importantes y de mayor significado en la etiología de las cefaleas son:
- 3) Piel, tejido subcutáneo, músculos, arterias y periosteo del cráneo.
- 4) Ojos, oídos, senos y cavidad nasal.
- 5) Senos venosos intracraneales y sus venas tributarias.
- 6) Algunas partes de la duramadre de la base del cráneo y las arterias de la duramadre y la piamadre.
- 7) Trigémino, glosofaríngeo, vago y los tres primeros nervios craneales.

- 8) Tracción o dilatación de las arterias intracraneales o extracraneales.
- 9) Tracción o desplazamiento de las venas intracraneales.
- 10) Comprensión, tracción o inflamación de los nervios craneales o espinales.
- 11) Espasmo de los músculos cervicales
- 12) Irritación meníngea y aumento de la presión intracraneal.
- 13) En las cefaleas migrañosas, el dolor aparece por dilatación de la arteria temporal o sus ramas con edema periarteriolar y estimulación de las estructuras sensibles que rodean estas arterias.

Las cefaleas que acompañan a las alteraciones osteoarticulares vertebrales se deben a enfermedades propias de ligamentos, músculos o espacios apofisarios.

Cuadro clínico

La sintomatología que acompaña al dolor puede ayudar en el diagnóstico de la enfermedad. Así, la presencia de un aura visual en forma de escotoma centelleante minutos antes del inicio del cuadro define a la migraña clásica. El lagrimeo y la rubicundez facial ipsolateral son diagnósticos de cefalea acuminada de Horton. Los datos de depresión (insomnio, anorexia, tristeza) revisten gran importancia para efectuar el diagnóstico de cefalea psicógena. La presencia de fiebre obliga a descartar un cuadro de meningitis, encefalitis o arteritis de la temporal y la existencia de focalidad neurológica, una lesión expansiva intracraneal, migraña acompañada o meningoencefalitis. La pérdida de agudeza visual hará sospechar una arteritis de la temporal. Asimismo, existe una amplísima lista de afecciones extraencefálicas que cursan con cefalgia más o menos acusada.

Diagnóstico

Historia clínica y exploración neurológica

Esclerosis múltiple

Definición

Enfermedad progresiva que cursa con la aparición de lesiones inflamatorias focales (placas) en la sustancia blanca cerebral, en las que lo más llamativo es la pérdida de mielina (desmielinización), con preservación relativa de los axones en la fase precoz, aunque puede estar muy afectada en las fases finales.

Anatomía patológica

Las placas desmielinizadas son lesiones que se caracterizan por una pérdida de mielina, con axones relativamente preservados y cicatrices en los astrocitos. Tienen especial afinidad por los nervios ópticos, la sustancia blanca periventricular del cerebro, cerebelo y de la médula espinal.

Fisiopatología

Se desconoce la secuencia de acontecimientos que provocan el daño de la sustancia blanca, aunque se especula que son varios los factores que la provocan. En las primeras fases se produce una disminución de la densidad y apertura de los canales de Na⁺ internodales, lo que conduce a que en la inflamación provocada por el edema resultante se liberen productos inmunes de la célula - citoquinas y productos de adhesión- y otros productos como el óxido nítrico (NO) enlentezcan la conducción del impulso nervioso a través de los axones, lo que da lugar a la desmielinización y los síntomas propios de la enfermedad.

La recuperación de las funciones cerebrales se hace al principio por la resolución del edema, los cambios del pH y la disminución de la inflamación, mientras que a largo plazo por la recuperación de los canales de Na⁺. De cualquier forma, las nuevas placas de mielina que se producen no son iguales a las originales en cuanto a su estructura, con internodos más cortos y mielina más fina, lo que origina las secuelas de la enfermedad.

AL parecer los CD4⁺ activados se adhieren a la superficie de las células endoteliales de los vasos del SNC y migran hacia el SNC atravesando la barrera hemato-encefálica. Esto se continúa con una amplificación de la respuesta inmune tras el reconocimiento de antígenos específicos en las células presentadoras de antígenos que se acompaña de otros factores como autoanticuerpos o citoquinas. Los anticuerpos contra los antígenos que se encuentran en la sustancia blanca y oligodendrocitos pueden causar la desmielinización directamente por inmunidad celular, bien por la activación del complemento que induciría una citólisis, encontrándose fragmentos de anticuerpos contra la proteína básica de la mielina en los pacientes afectados de EM o bien indirectamente por inmunidad humoral induciendo la activación de macrófagos y células de la microglia que por medio del complejo

trimolecular -formado por receptores de la célula T, antígenos y receptores de la molécula HLA clase II - producirían citoquinas, como el factor α de necrosis tumoral y el interferón γ que generarían reacciones de nitrooxigenación produciendo aminoácidos, componentes del complemento o enzimas proteolíticos y lipolíticos. Otros factores también implicados en la toxicidad de los oligodendrocitos serían productos solubles de las células T, como la perforina, la interacción del antígeno Fas con su ligando, la interacción de CD8+ con el complejo mayor de histocompatibilidad I, la infección viral persistente, siendo de éstas la más frecuente la producida por el herpes virus tipo 6, que incluso en sujetos normales puede dar una clínica que remeda la EM.

Cuadro clínico

El síntoma de comienzo más frecuente es la *alteración de la sensibilidad*, hasta un 40-45% de los pacientes presentan esta forma. Consiste en parestesias o acorchamiento de 1 o más miembros debidos a la alteración del haz espinotalámico. En la exploración existen diversas combinaciones, como la hipoestesia táctil, térmica o dolorosa o disminución de la sensibilidad profunda, como la aparición de Romberg +.

Hasta en un 40% aparece una *alteración motora*, caracterizada por la pérdida de fuerza en 1 o más miembros, especialmente los inferiores, produciendo una marcha en la que apenas se elevan las piernas, como de arrastre. Además pueden aparecer paresias o parálisis francas, hiperreflexias osteotendinosas, Babinsky bilateral.

Otros síntomas menos frecuentes son los producidos como consecuencia de la *dísfunción del tronco cerebral*, como la disartria, disfagia, parálisis facial nuclear o vértigo. Es bastante típica la aparición de un nistagmo horizontal, vertical o rotatorio que puede ser un signo casi patognomónico de EM en jóvenes. Las alteraciones visuales son por afectación del nervio o el quiasma; es frecuente la existencia de un escotoma central con una disminución de la agudeza visual.

Enfermedad celíaca

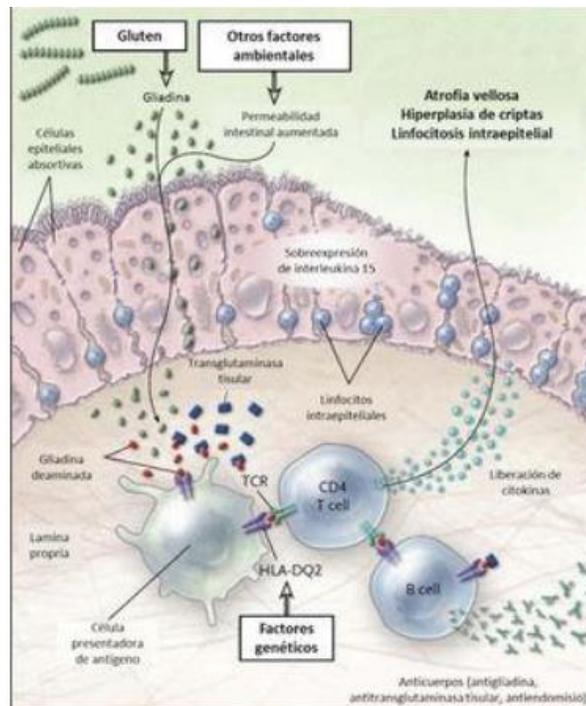
Definición

Es una enfermedad inflamatoria de origen autoinmune que afecta la mucosa del intestino delgado en pacientes genéticamente susceptibles y cuyo desencadenante es la ingesta de gluten.

Fisiopatología

es el resultado de la interacción entre el gluten y factores inmunológicos, genéticos y ambientales. El gluten es un conjunto de proteínas que poseen algunos cereales como el trigo, la cebada y el centeno. En el trigo, el gluten contiene dos tipos de proteínas que son la gliadina y la glutenina, en la cebada las proteínas que causan la enfermedad se denominan hordeínas, y en el centeno, secalinas. Todas estas son proteínas que están relacionadas pues el trigo, la cebada y el centeno tienen un origen evolutivo común. La avena, menos relacionada a estos cereales, raramente desencadena la EC.

Existen alteraciones de las respuestas inmunes innata y adaptativa. La respuesta innata en la EC se caracteriza por una sobre-expresión de interleukina 15 por los enterocitos que determina la activación de linfocitos intra-epiteliales del tipo *natural killer*. Estos linfocitos ejercen su acción citotóxica sobre los enterocitos que expresan complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) tipo I en situaciones de inflamación. La respuesta adaptativa es liderada por linfocitos T CD4+ anti-gliadina que se activan al interactuar con el péptido en el contexto de las células presentadoras de antígenos con complejo mayor de histocompatibilidad HLA-DQ2 o HLA-DQ8, expresando citoquinas pro-inflamatorias, especialmente interferón- γ . Lo anterior genera una cascada inflamatoria con liberación de metaloproteinasas y otros mediadores que inducen hiperplasia de criptas y daño de las vellosidades. Ambos tipos de respuesta inmune determinan el daño de intestino delgado caracterizado por infiltración de células inflamatorias crónicas en lámina propia y epitelio y atrofia vellositaria.



Cuadro clínico

Tienen un espectro bastante amplio, que va desde el síndrome de malabsorción con esteatorrea, desnutrición calórico-proteica, edema y letargia en los casos más extremos hasta la enfermedad asintomática. Sus manifestaciones gastrointestinales pueden ser bastante inespecíficas y se describe que el 20-50% de los pacientes con EC cumple con los criterios de Roma para Síndrome de Intestino Irritable, de hecho, se recomienda descartar EC en aquellos pacientes en los que se sospecha este diagnóstico.

Psoriasis

Definición

Es una enfermedad inflamatoria crónica relativamente común que afecta alrededor del 2-3 % de la población general y se caracteriza por una hiperproliferación de los queratinocitos, secundaria a la activación del sistema inmune.

Clínicamente se caracteriza por la presencia en la piel de placas eritematosas bien definidas, escamosas y de bordes irregulares. Aunque puede afectar las extremidades afecta de manera preferente regiones como los codos, las rodillas, el cuero cabelludo y el tronco.

Fisiopatología

El péptido endógeno antimicrobiano LL37 que se expresa en los queratinocitos, de los que se libera en respuesta a daño o infección, puede combinarse con el ADN propio y activar las células dendríticas plasmacitoides con la subsiguiente producción de IFN α . Esto podría explicar cómo el ADN propio puede estimular autoinmunidad en la psoriasis.

El aumento de la expresión del LL37 parece ser específico de la psoriasis, ya que no se observa en la piel normal ni en otras enfermedades de la piel ni en la piel libre de lesiones de los pacientes con psoriasis.

Existen algunas evidencias que señalan a los queratinocitos como el blanco directo de un grupo de citocinas que pueden regular algunas de sus propiedades biológicas y sus capacidades de diferenciación y migración. Guilloteau y otros identificaron que IL-17A, IL-22, oncostatin M, IL-1 α , y el FNT α pueden actuar de forma sinérgica *in vitro* para generar un modelo inflamatorio de queratinocitos.

La psoriasis es una enfermedad tipo Th1/21 en la que existen niveles elevados de las citocinas de ese patrón, como el IFN γ , el FNT α y la IL-12.

Por otra parte, las citocinas del patrón Th2 (IL-4, IL-5, IL-10) parecen ejercer un efecto protector contra la enfermedad. El uso terapéutico de IL-4 e IL-10 en pacientes con psoriasis produce una reversión del proceso inflamatorio.

La integrina heterodimérica α 1 β 1, que es un receptor para colágeno IV y se expresa en las células T activadas, parece intervenir en el paso de las células T de la dermis hacia la epidermis.

La psoriasis se considera actualmente un paradigma de enfermedad inflamatoria en la que desempeña un papel protagónico la subpoblación Th 17, lo que se conoce como el eje IL-23/ Th17.

Las células T *naive*, bajo la acción del factor de crecimiento transformante beta (FCTb), la IL-6 y la IL-21, se transforman en células que expresan el factor de transcripción específico de linaje único, RORC variante 2 y los receptores de IL-23. Después de la unión con la IL-23, estas células se transforman en células Th17.

Las células Th17 producen las citocinas proinflamatorias IL-17A, IL-17F, IL-22 e IL-26, las cuales activan los queratinocitos, estimulándolos a la hiperproliferación y producción de citocinas proinflamatorias, quimocinas y péptidos antimicrobianos, los que a su vez reclutan y activan otras células inmunes a la piel inflamada. De este modo se amplifica la respuesta inflamatoria que conduce a las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Cuadro clínico

La lesión primaria típica de la psoriasis es una placa eritro-escamosa como un correlato clínico de la inflamación y la hiperqueratosis, respectivamente. Aproximadamente 2 tercios de los pacientes presentan manifestaciones de prurito.

El tipo clínico más frecuente, que afecta al 80 % - 90 % de los pacientes, es la psoriasis vulgar o psoriasis tipo-placa. Los sitios más frecuentemente afectados por las placas son el cuero cabelludo, las superficies extensoras de los codos y las rodillas, la región sacra, y la región perianal. En niños es frecuente la distribución de las lesiones en las regiones facial, genital y anal. Las lesiones pueden durar meses e incluso años, y en sucesivos brotes se van extendiendo al tórax y las extremidades.

Las placas psoriásicas estacionarias son frecuentes en la psoriasis crónica y son distintivas de la psoriasis eruptiva aguda o psoriasis guttata, la que se caracteriza por la presencia de placas pequeñas, similares y numerosas, localizadas preferentemente en el tronco. Frecuentemente esta es la forma de presentación inicial, después de una infección por estreptococo, aunque no todas evolucionan a psoriasis tipo-placa.

La eritrodermia o psoriasis eritrodérmica es una variante rara de la psoriasis vulgar que afecta más del 90 % de la superficie corporal. Se puede acompañar de signos generales como fiebre, leucocitosis, desequilibrio electrolítico y déficit proteico.⁸

En la psoriasis intertriginosa los focos inflamatorios escamosos aparecen en regiones intertriginosas como las axilas y las regiones inguinal, submamaria e interglútea. Estas lesiones pueden coexistir con la psoriasis vulgar o constituir la única manifestación de psoriasis.³

La psoriasis pustulosa se caracteriza por el desarrollo de pústulas, además de los otros signos psoriásicos. Este tipo clínico puede variar desde formas localizadas como la pustulosis palmo-plantar y la acrodermatitis continua o de Hallopeau, en la que las pústulas inflamatorias se concentran en las falanges distales de los dedos de manos, pies o ambos, asociada con frecuencia con anomalías severas de las uñas; hasta la psoriasis pustulosa generalizada (psoriasis de von Zumbusch) que puede coexistir con la psoriasis eritrodérmica.

Las formas agudas de psoriasis, como la psoriasis guttata y la psoriasis pustulosa generalizada suelen estar asociadas con cuadros infecciosos.

Psoriasis de las uñas: en el 30 % de los pacientes el proceso inflamatorio de la psoriasis afecta la matriz de la uña, el lecho ungueal o ambos. De este modo, causa cambios típicos en las uñas que incluyen puntos blanquecinos (leuconiquia) y depresiones puntuales, distrofia de la lámina de la uña, astillamiento, hemorragias y oscurecimiento del lecho ungueal.

Artritis psoriásica: es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones que aparece en el 20 % de los pacientes con psoriasis, generalmente muchos años después de la manifestación cutánea inicial. En raras ocasiones puede aparecer antes de las manifestaciones cutáneas e incluso sin ellas. Afecta a las articulaciones pequeñas de manos y pies, de forma típica las articulaciones interfalángicas (poliartritis, artritis distal interfalángica), aunque en ocasiones también afecta las grandes articulaciones (oligoartritis).

Alrededor del 40 % de los enfermos con artritis psoriásica presentan afectación de la columna vertebral con espondilitis y sacroileitis. Es típica la afectación asimétrica de las articulaciones, por ejemplo: artritis de todas las articulaciones de un dedo, afectando solo una articulación en los dedos vecinos. Otra característica atípica de la artritis psoriásica es la inflamación en los sitios de unión de tendones, ligamentos y cápsulas articulares al hueso, con frecuencia el sitio de unión del tendón de Aquiles.

El diagnóstico temprano de la artritis psoriásica es importante porque puede tratarse muy efectivamente con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (FNTa), lo que evita la progresión de los cambios óseos.

