

Autoinmunidad: Mecanismos patogénicos

DR. JOHN E. SALVAGGIO*

DR. EDUARDO CASTRO MURILLO**

INTRODUCCION

Se habla de autoinmunidad cuando el organismo utiliza sus mecanismos inmunológicos contra sus propios tejidos. Uno de los principios de la inmunología ha sido el de aceptar que el organismo no es capaz de reaccionar contra sus propios tejidos, pero experimentalmente es posible desencadenar esa autoagresión o autoinmunidad en diversos animales. En el hombre este tipo de experimentación no se ha intentado, pero por mucho tiempo se ha creído que la autoinmunidad desempeña un papel esencial o de gran importancia en muchas de las enfermedades de etiología oscura que lo afectan.

Como el término de *inmunidad* implica *protección*, sería preferible utilizar términos tales como *autoagresión* o *autosensibilidad* en vez de *autoinmunidad*. No obstante, usaremos ese término.

Se ha aceptado casi sin reserva que los autoanticuerpos desempeñan un papel exclusivo o dominante en la patogenia de las diversas enfermedades conocidas hasta ahora como autoinmunes. Sin embargo, no existen pruebas definitivas, en la mayoría de los casos, de que haya una relación estrecha entre la cantidad de autoanticuerpos y la severidad del proceso.

La presencia de anticuerpos en los procesos autoinmunes debe hacernos recordar el hecho de que todo anticuerpo es la respuesta a un estímulo antigénico. No existe, por supuesto, la producción espontánea de anticuerpos. Por consiguiente, es necesario aceptar que en el proceso autoinmune existen igualmente antígenos, o sea, autoantígenos. Conviene por lo tanto definir ante todo los conceptos de autoantígeno y autoanticuerpo.

* Inmunología, Departamento de Medicina. Escuela de Medicina Louisiana State University, New Orleans.

** Sección de Medicina, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica.

A U T O A N T I G E N O S

Experimentalmente se ha demostrado que en condiciones normales el organismo no reacciona inmunológicamente contra sus propios tejidos, aunque éstos puedan constituir excelentes antígenos en otras especies. Se ha postulado que esta tolerancia, o falta de respuesta inmunológica se debe al "reconocimiento" que efectúa el aparato inmunológico sobre los diversos tejidos en formación durante la vida fetal. Todos los antígenos que entren en contacto con el aparato inmunológico durante ese período de reconocimiento serán aceptados como "propios" y no provocarán a partir de ese momento ninguna respuesta inmunológica (1-2). La alteración de ese mecanismo podría explicar fácilmente el fenómeno de autoinmunidad, pero quedaría por aclarar cómo se lleva a cabo dicha alteración. Esto podría depender de la naturaleza de los antígenos o bien de alteraciones en el propio aparato inmunológico. En lo que se refiere a los primeros, cabe mencionar las siguientes posibilidades:

1)—Algunos antígenos no existen durante el período de madurez inmunológica y por lo tanto no son reconocidos posteriormente como "propios". La mielina y los espermatozoides pueden ser buenos ejemplos de esta situación (3-4). Cualquier circunstancia que permita que estas sustancias se pongan en contacto con el aparato inmunológico propiciará el desarrollo de la enfermedad autoinmune.

2)—Existen normalmente barreras entre el aparato inmunológico y algunos antígenos, no siendo posible el reconocimiento aún cuando el antígeno aparezca durante la vida fetal. La ruptura de esas barreras conduciría entonces a la autoinmunidad. Los anticuerpos antitiroglobulina son un buen ejemplo. La tiroglobulina se encuentra únicamente dentro de los folículos tiroideos, quedando excluida del reconocimiento inmunológico. Cualquier factor que permita alteraciones de esa barrera daría lugar al desarrollo de la condición autoinmune en el tiroides (5-6-7).

3)—Los tejidos, después de haber sido reconocidos como propios, pueden sufrir cambios, quizás secundarios a reacciones con drogas, virus, productos bacterianos, etc., volviéndose entonces antigénicos. Los anticuerpos formados en respuesta al tejido alterado reaccionarían no sólo contra éste, sino también contra tejidos normales, por el fenómeno de reacción cruzada. Como ejemplo puede tomarse el síndrome post-comisurotomía (8).

4)—Los tejidos pueden tener antígenos comunes a ciertos agentes infecciosos. Los anticuerpos contra esos agentes afectarían tejidos sanos por reacción cruzada. Ejemplo, la fiebre reumática (9-10-11).

Cada uno de estos mecanismos, o quizás varios a la vez, podrían intervenir en la patogenia de determinada enfermedad autoinmune. Sin embargo, cualquiera que sea el mecanismo operante, deben existir dos condiciones para que se produzca el proceso autoinmune:

1)—El antígeno debe quedar accesible al aparato inmunológico después de haber sufrido el proceso de preparación por los macrófagos.

2)—El antígeno debe persistir, pues de lo contrario no se explicaría la naturaleza crónica y recidivante de estos procesos.

En lo que se refiere a alteraciones del aparato inmunológico propiamente dicho, cabe mencionar que el proceso autoinmune puede presentarse en enfermedades que afectan al sistema retículoendotelial y que en estos casos la enfermedad de fondo podría causar alteraciones en la síntesis de anticuerpos, dando lugar a la producción de autoanticuerpos, la cual no estaría relacionada a ninguna alteración o propiedad de los antígenos. Este mecanismo explicaría mejor casos como el de lupus eritematoso, en donde hay producción de diferentes tipos de autoanticuerpos, lo que sería difícil de explicar por la alteración simultánea de varios antígenos. Por otra parte, se ha propuesto que el fenómeno es producido por "clones" de células que han estado "condenados" o "inhibidos" y que en determinado momento se activan (12).

En el caso particular de la autoinmunidad los antígenos pueden ser divididos en dos categorías: una, la de antígenos que corresponden a órganos sólidos y otra, correspondiente a células en suspensión o que forman monoestratos. Organos como el cerebro, tiroides, suprarrenales, etc., son ejemplos de la primera categoría. Es obvio que estos órganos contienen potencialmente numerosos antígenos, los cuales, desde un punto de vista práctico, pueden ser considerados como sustancias extrañas, puesto que no están en contacto directo con el aparato inmunológico. Aunque experimentalmente es posible producir lesiones autoinmunes utilizando tejidos normales, no es posible descartar la posibilidad de que estos tejidos o sustancias sufran alteraciones durante las distintas fases del proceso experimental y se comporten entonces como sustancias extrañas. En la segunda categoría de antígenos, que corresponde a tejidos constituidos por células en suspensión o formando monoestratos, se encuentran los elementos figurados de la sangre, endotelios y membranas basales. Estos elementos normalmente están en contacto con el aparato inmunológico y no provocan nunca la formación de anticuerpos, a menos que sufran alteraciones que los convierta en verdaderos autoantígenos. Los anticuerpos producidos contra esos antígenos pueden ser específicos, como los factores antiplaquetarios o antieritrocitos, o bien, no tener especificidad, como los factores antinucleares.

AUTO ANTICUERPOS

Se conocen tres clases principales de inmunoglobulinas, las cuales tienen una estructura común pero diferentes funciones. Puesto que estas proteínas constituyen un grupo bien definido, se les ha asignado el símbolo "Ig" para indicar su calidad de inmunoglobulinas. Para las tres clases principales se han escogido los símbolos G, A y M. Después de la conferencia de la Organización Mundial de la Salud en que se estableció esa nomenclatura, fueron descritas otras dos inmunoglobulinas, que han sido llamadas Ig D e Ig E (13-14).

Estructuralmente las inmunoglobulinas están formadas de dos pares idénticos de cadenas de aminoácidos, cada uno constituido por una cadena central denominada cadena pesada y una lateral, cadena liviana (15). Cada inmunoglobulina posee un tipo particular de cadena pesada, la cual se designa con la letra griega correspondiente a la mayúscula con que se designa la clase. Son entonces gama, alfa y mu para Ig G, Ig A e Ig M. Las cadenas livianas son catalogadas desde el punto de vista de su antigenicidad en dos tipos, que son kappa y lambda, o bien, K y L.

La respuesta inmunológica primaria está caracterizada en general por la producción de Ig M. La respuesta secundaria, se caracteriza en cambio por la producción de Ig G, variedad a la que corresponden la mayor parte de los anticuerpos. No se conoce bien la naturaleza de la producción de Ig A. Se sabe que aparece en distintas secreciones (saliva, secreciones bronquiales, etc.), encontrándose en estas en mayores concentraciones que en el suero (16). La Ig D sólo se encuentra en muy pequeñas concentraciones en el suero. Finalmente, la Ig E se encuentra asociada a la actividad reagínica, particularmente en pacientes atópicos.

El mejor conocimiento que se tiene en la actualidad sobre las inmunoglobulinas ha permitido también conocer mejor los autoanticuerpos. Se ha comprobado, por ejemplo, que éstos corresponden a las tres clases principales de inmunoglobulinas. Según su reactividad pueden dividirse en dos grupos, uno constituido por autoanticuerpos de especificidad tisular, con actividad dirigida contra órganos sólidos; el otro grupo, constituido por autoanticuerpos sin especificidad tisular, tales como los anticuerpos antinucleares. Los anticuerpos de la primera variedad corresponden, como ya se mencionó, a antígenos que usualmente no están en contacto con el aparato inmunológico. Los de la variedad no específica corresponden a antígenos que se encuentran más diseminados y más accesibles a dicho aparato, como son los elementos figurados de la sangre, proteínas plasmáticas y endotelios. El hallazgo de autoanticuerpos en muy diversas enfermedades, la demostración mediante técnicas fluorescentes de que esos anticuerpos se fijan a los antígenos respectivos en los tejidos y la disminución de complemento que se observa en algunos casos (17), sugieren una continua combinación antígeno anticuerpo in vivo. Sin embargo, estos hechos no implican que los anticuerpos causen daño tisular. Por el contrario, en ciertos casos pueden tener más bien un papel protector, como sucede en las lesiones nerviosas producidas experimentalmente (18). Por otra parte, es bien sabido que los pacientes con agamaglobulinemia pueden sufrir enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso y artritis reumatoide (19). Parece poco probable, por lo tanto, que los anticuerpos circulantes convencionales puedan ser responsables de la enfermedad autoinmune. Experimentalmente los autoanticuerpos pueden producir aglutinación y lisis in vitro de células en suspensión (eritrocitos, plaquetas, etc.) en presencia de complemento. También pueden actuar sobre cultivos de células en monoestratos (epitelio renal, fibroblastos). Sin embargo, cultivos de tejidos sólidos pueden resistir la acción de antiseros que contienen altas concentraciones de anticuerpos y complemento (20-21-22). Además, no ha sido posible, experimentalmente, lograr la transferencia pasiva de autoinmunidad mediante anticuerpos. En resumen, la información disponible al presente no sugiere que los autoanticuerpos jueguen un papel importante en la producción de lesiones, particularmente de tejidos sólidos.

Puesto que la sola presencia de autoanticuerpos no es suficiente para explicar las lesiones autoinmunes, es necesario considerar otros procesos tales como la hipersensibilidad celular o la formación de complejos antígeno-anticuerpo.

HIPERSENSIBILIDAD CELULAR

Existe bastante similitud entre las lesiones de autoinmunidad y las producidas por la hipersensibilidad celular. En la enfermedad experimental autoinmune que afecta tejidos sólidos vascularizados se encuentran lesiones diseminadas, que corresponden en general a las zonas en donde el componente antigénico se encuentra en mayor concentración y consisten de reacciones inflamatorias que se observan usualmente alrededor de pequeños vasos (23). Estos infiltrados son fundamentalmente de mononucleares, aunque puede observarse ocasionalmente reacciones intensas con necrosis e infiltrados polimorfonucleares. Estas alteraciones son semejantes a las de la hipersensibilidad celular a la tuberculina.

En algunas de las enfermedades autoinmunes experimentales se ha observado que no existe ninguna correlación entre el nivel de anticuerpos circulantes y la intensidad del proceso autoinmune. Por el contrario, se ha observado buena correlación con la hipersensibilidad celular al antígeno (24). Por otra parte, las lesiones no pueden ser reproducidas por transferencia pasiva de anticuerpos circulantes, pero sí mediante transferencia de linfocitos de animales que han sido sensibilizados (25-26-27). Estos hechos sugieren que existe franca asociación entre hipersensibilidad celular y producción de lesiones autoinmunes afectando tejidos sólidos. Por supuesto, no se ha podido probar que en el hombre el carácter morfológico de las lesiones sea el mismo, puesto que no hay información suficiente sobre las características de las lesiones tempranas o iniciales.

Las anteriores observaciones sobre autoantígenos, autoanticuerpos e hipersensibilidad celular han conducido a la proposición de los siguientes criterios para establecer el carácter autoinmune de una enfermedad:

- 1.—Demostración directa de autoanticuerpos circulantes o de hipersensibilidad celular contra antígenos autólogos u homólogos.
- 2.—Reconocimiento de un autoantígeno específico.
- 3.—Correlación directa entre la enfermedad y autoanticuerpos o hipersensibilidad contra el antígeno purificado.
- 4.—Producción de lesiones experimentales similares a las lesiones humanas utilizando el antígeno purificado.
- 5.—Transferencia pasiva de la enfermedad experimental.

El análisis de dos enfermedades, tiroiditis y anemia hemolítica permitirá comprender mejor lo anteriormente expuesto en relación al papel patogénico de la hipersensibilidad celular y los autoanticuerpos. El análisis posterior del papel de los complejos antígeno anticuerpo permitirá comprender la patogenia de otros tipos de enfermedades autoinmunes.

TIROIDITIS

La tiroiditis experimental constituye un modelo particularmente significativo a causa de su semejanza con la tiroiditis humana. Esta enfermedad puede ser producida en varias especies animales por medio de inoculación de proteínas

tiroides autólogas, homólogas u heterólogas. La enfermedad se caracteriza por formación de anticuerpos antitiroideos, hipersensibilidad retardada contra la tiroglobulina y desarrollo de lesiones inflamatorias en la glándula (28). La literatura respecto a los autoanticuerpos antitiroideos es confusa, lo cual se debe fundamentalmente a la heterogeneidad e irregularidad de la producción de dichos anticuerpos, tanto en el hombre como experimentalmente (29). Esto puede comprenderse mejor si se considera que las proteínas tiroideas no constituyen en realidad un solo antígeno, sino varios y que la respuesta inmunológica puede caracterizarse por la producción de las tres clases principales de inmunoglobulinas. Otro hecho que también ha llamado la atención y ha confundido es la falta de correlación entre los títulos de anticuerpos y el curso de la enfermedad. La variabilidad de los resultados de las pruebas para autoanticuerpos antitiroideos y la falta de correlación entre sus títulos y la intensidad de las lesiones sugieren que probablemente los anticuerpos no son responsables directos de la enfermedad. Efectivamente, se ha observado que animales que han recibido inyecciones de extractos tiroideos en forma prolongada llegan a producir títulos altos de anticuerpos pero sin desarrollar lesiones parenquimatosas en forma paralela. Por otra parte, la inyección de grandes cantidades de autoanticuerpos en animales sanos no provoca tiroiditis, aun cuando estas inyecciones se hagan directamente en la glándula. La alternativa entonces ha sido la de tratar de demostrar que el mecanismo inmunológico operante en estos casos es el de hipersensibilidad celular, de lo cual se encuentra buena evidencia en los siguientes hechos

- 1.—Buena correlación entre la severidad de la tiroiditis y la intensidad de las pruebas cutáneas de hipersensibilidad celular (30).
- 2.—Correlación morfológica entre las lesiones tempranas de tiroiditis y las de hipersensibilidad celular (31).
- 3.—Correlación entre la alteración funcional de la glándula y el infiltrado celular.
- 4.—Transferencia pasiva de tiroiditis en animales mediante transfusión de linfocitos de animales sensibilizados (25).

En el ser humano se ha observado igualmente que no hay correlación entre la presencia y cantidad de anticuerpos con el grado de lesión de la glándula, lo cual ha sugerido igualmente la posibilidad de que el mecanismo operante sea el de hipersensibilidad celular, hipótesis que se apoya en los siguientes hechos:

- 1.—Usando extractos de tiroides se han obtenido reacciones cutáneas positivas de tipo retardado en pacientes con tiroiditis de Hashimoto.
- 2.—Gran similitud entre las lesiones de tiroiditis en el hombre y las de tiroiditis experimental.
- 3.—La presencia de anticuerpos antitiroideos en personas no afectas de tiroiditis (32).

ANEMIA HEMOLÍTICA

El alcance del papel patogénico de los autoanticuerpos en la anemia hemolítica no está bien establecido. En realidad, la única acción bien conocida es la sensibilización de los eritrocitos, volviéndolos más susceptibles a la destrucción por otros factores. Efectivamente, la mayor parte de los autoanticuerpos

sólo sensibilizan los glóbulos rojos, sin producir hemólisis ni aglutinación. En los individuos sanos estos glóbulos rojos sensibilizados tienen una sobrevivencia normal.

Existen dos tipos de sensibilización, uno debido a proteínas globulínicas y el otro debido a proteínas del complemento (33-34-35). En el primer caso la sensibilización se debe generalmente a Ig G. Los casos de anemia hemolítica autoinmune corresponden a este tipo. No se conoce al presente ningún factor que induzca o favorezca en esos casos la antigenicidad de los eritrocitos. El segundo tipo de sensibilización se observa frecuentemente en la anemia hemolítica que se asocia a enfermedades del colágeno o linfomas. La sensibilización se debe únicamente a proteínas del complemento, sin que participen directamente las inmunoglobulinas. Tampoco en estos casos se conocen factores que alteren la estructura de los glóbulos rojos. Se ha postulado que si los eritrocitos fueran afectados por algún proceso relacionado a la enfermedad de fondo podrían absorber en forma no específica las proteínas del complemento, quedando entonces sensibilizados. Sin embargo, no hay evidencias en ese sentido.

Existen tres situaciones en las cuales el mecanismo de sensibilización es conocido en parte, siendo importante su conocimiento.

1)—En la anemia hemolítica que se presenta ocasionalmente con el uso de grandes dosis de penicilina hay producción de anticuerpos antipenicilina, de tipo Ig G, que sensibilizan a los eritrocitos. En este caso el medicamento se une directamente a la membrana celular a la manera de un hapteno y los anticuerpos producidos reaccionan contra los glóbulos haptinizados (36).

2)—En el caso de la anemia hemolítica por quinina o quinidina, los anticuerpos, que son de tipo Ig M, forman un complejo con la droga, el cual a su vez provoca la activación del complemento y su fijación a la membrana del glóbulo rojo. En la experimentación *in vitro* se ha comprobado que ni el medicamento ni el anticuerpo actúan por separado sobre el glóbulo rojo.

3)—Una situación enteramente distinta se presenta en la anemia hemolítica por alfa-metil-dopa. En este caso los anticuerpos, de tipo Ig G, reaccionan *in vitro* directamente contra los constituyentes del eritrocito, sin necesidad de agregar el medicamento al sistema. En otras palabras, una sustancia exógena es capaz de inducir la formación de un anticuerpo que se comporta como autoanticuerpo (37-38).

En conclusión, en este tipo de padecimiento parece ser más clara la relación entre autoanticuerpos y daño celular, aunque es conveniente señalar que no hay relación obligada entre los títulos de anticuerpos y la severidad del proceso. Algunos casos de anemia hemolítica autoinmune se vuelven asintomáticos y sin embargo mantienen positividad de la reacción de Coombs por largo tiempo.

COMPLEJOS ANTIGENO-ANTICUERPO

En los últimos años se ha puesto considerable atención al papel que pueden desempeñar los complejos antígeno-anticuerpo en la patogenia de las diversas enfermedades que han sido consideradas como autoinmunes. El lupus eritematoso y la artritis reumatoide son dos enfermedades que pueden escogerse como modelos para ilustrar la participación de los complejos antígeno-anticuerpo.

LUPUS ERITEMATOSO

En el lupus eritematoso se ha encontrado un amplio espectro de autoanticuerpos, tales como factores antiplaquetarios, anticuerpos tipo Wasserman, anticitoplásmicos, antinucleares, etc. Estos últimos, por ejemplo, se encuentran distribuidos en las tres clases principales de inmunoglobulinas (39) y son electroforéticamente heterogéneos. Uno de ellos, el antinucleoproteína (anti-DNP) es el responsable del fenómeno L. E. Sin embargo, es muy poco probable que estos factores antinucleares produzcan lesiones de lupus, aunque otros anticuerpos, como los antieritrocitos, puedan tener un papel patogénico directo. Se ha pensado que los múltiples anticuerpos en el lupus quizás representan una función anormal del tejido linfoide, consistente en la aparición de clones mutantes. La observación de una mayor incidencia familiar de las enfermedades del colágeno podría favorecer esta posibilidad. Sin embargo, no se puede afirmar que estos variados anticuerpos representen un funcionamiento anormal del tejido linfoide, por clones mutantes, pues se requeriría una gran cantidad de mutaciones. Por otra parte, el síndrome de anemia hemolítica, nefritis y fenómeno L. E. en ratones N Z B (40) podría constituir una evidencia en favor de factores genéticos en el desarrollo de la enfermedad autoinmune. En esos animales es posible demostrar reacción de Coombs positiva directa y persistente, así como lesiones glomerulares de tipo membranoso, formación de centros germinales en el timo en casi todos los casos y además células L. E. Sin embargo, estos hechos no indican nada acerca de la etiología del padecimiento, siendo perfectamente posible que esa cepa en particular sea susceptible a infección por algún agente desconocido.

Otra posibilidad es la de que esta variedad de anticuerpos aparezca como respuesta a diversos antígenos, como por ejemplo D N A exógeno, o bien endógeno, siendo éste liberado por daño celular causado por algún agente desconocido. También es posible que el D N A se encuentre en mayor cantidad en el suero de pacientes con lupus. Se ha demostrado que normalmente se encuentran pequeñas cantidades de D N A en el suero de casi todos los individuos. De todas maneras, los anticuerpos antinucleares no son patogénicos de por sí. En cambio, hay evidencias sugerentes de que cuando forman complejos con los antígenos respectivos sí pueden serlo (17, 41). Es sabido, por ejemplo, que las lesiones vasculares del lupus contienen inmunoglobulinas y componentes del complemento (42-43). Así mismo, el factor anti D N A ha podido ser extraído por lavado de los glomérulos afectados. Mediante el microscopio electrónico se han demostrado densos depósitos en la membrana basal, los cuales corresponden a los que Dixon (42) ha descrito en los conejos a los que les ha provocado lesiones de glomerulonefritis mediante la administración de complejos antígeno-anticuerpo. Estos hallazgos, tanto en nefritis lúpica como en nefritis experimental, pueden ser el resultado del depósito de complejos antígeno-anticuerpo.

ARTRITIS REUMATOIDE

En esta enfermedad los complejos antígeno-anticuerpo también pueden ocasionar lesiones, como por ejemplo inflamación sinovial (44). De nuevo, como en el caso del lupus, este hecho no indica nada acerca de la etiología o del evento inicial. El factor reumatoide es un anticuerpo antigamaglobulina y se encuentra en la mayor parte de los pacientes con artritis reumatoidea. Usualmente este factor es de tipo Ig M, pero puede ser también Ig A (45-46). También tiene heterogeneidad electroforética como los factores de lupus. Son activos contra las cadenas pesadas y en algunos casos contra las livianas (47).

El factor reumatoideo reacciona con las Ig G in vivo, como se ha demostrado por el hallazgo de los complejos 22 S y complejos intermedios en artritis reumatoide, especialmente en las formas malignas que se manifiestan por vasculitis severa. Estos complejos están compuestos de una molécula Ig M asociada a varias moléculas, cinco o seis, de Ig G. Cerca del 20% de los pacientes con artritis reumatoide tienen anticuerpos anti-nucleares (48-49), los cuales se distribuyen también en las tres clases principales de inmunoglobulinas. El factor reumatoide parece formarse en respuesta a Ig G alterada, la cual se ha vuelto antigénica quizás por un proceso de hiperinmunización prolongada (50).

La importancia de los complejos antígeno-anticuerpo en la patogenia de la artritis reumatoide ha sido bien ilustrada por el trabajo de Hollander y colaboradores (44), quienes han demostrado que los polimorfonucleares del líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide contienen inclusiones citoplásmicas, las cuales contienen Ig G, Ig M y raramente Ig A. También se ha demostrado componentes del complemento y D N A en dichas inclusiones (51). Razonablemente se puede conjeturar que como resultado de la ingestión de esos complejos por los polimorfonucleares, se produce daño de los lisosomas con liberación de sus enzimas, dando lugar a una reacción inflamatoria, produciéndose entonces sinovitis crónica. También es probable que componentes de otros tejidos puedan estar englobados en esas inclusiones (52). Hasta el presente no se ha podido demostrar estructuras que recuerden bacterias o virus (53). Sin embargo, es posible considerar que los eventos iniciales podrían ser desencadenados por tales agentes, no siendo posible demostrarlos posteriormente.

RESUMEN

La hipersensibilidad a componentes de tejidos normales puede tener un papel importante en la patogenia de muchas de las enfermedades crónicas de etiología oscura, tales como las enfermedades autoinmunes. El papel de los autoanticuerpos puede ser secundario en lo que se refiere a lesiones que afectan órganos sólidos, como en el caso de tiroiditis y encefalomiелitis. En otros padecimientos, en donde los tejidos lesionados son células en suspensión, como los glóbulos rojos y plaquetas, o que forman superficies como los endotelios y membranas basales, los anticuerpos, o más probablemente los complejos antígeno-anticuerpo, parecen ser los responsables de las lesiones. El verdadero problema en las enfermedades autoinmunes se refiere al evento inicial, del cual no se cuenta con información al presente. Es posible que en el futuro se pueda demostrar que estas enfermedades son iniciadas por agentes químicos o infecciosos, los cuales desencadenan la respuesta inmunológica del organismo contra sus propios tejidos.

SUMMARY

Hypersensitivity to normal tissue components may play a role in the pathogenesis of many heretofore chronic and obscure medical illnesses, such as autoimmune diseases. The autoantibody itself may be the cart rather than horse with respect to disease affecting solid organs, such as autoimmune thyroiditis and encephalomyelitis. In other diseases affecting cells in suspension such as circulat-

ing erythrocytes and platelets or surface cells such as vascular endothelium and basement membranes, autoantibody or antigen-antibody aggregates may play the major role in the production of tissue abnormalities. The real question in autoimmune disease concerns itself with the initiating event. Virtually no information is presently available in this regard and it is possible that disease currently considered to be autoimmune will in the future be shown to have been initiated by infection or chemical agents.

B I B L I O G R A F I A

- 1.—BILLINGHAM, R. E.; BRENT, L., AND MEDAWAR, P. B.
Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature* 172:603, 1953.
- 2.—BILLINGHAM, R. E.; BRENT, L., AND MEDAWAR, P. B.
Quantitative studies on tissue transplantation immunity. III. Actively acquired tolerance. *Phil. Trans. Roy. Soc.* 239:357, 1956.
- 3.—WAKSMAN, B. H.
Experimental allergic encephalomyelitis and the "auto-allergic" diseases. *Int. Arch. All. Suppl.* 14:1, 1959.
- 4.—WAKSMAN, B. H.
A histologic study of the autoallergic testis lesion in the guinea pig. *J. Exp. Med.* 109:311, 1959.
- 5.—WITEBSKY, E. AND ROSE, N. R.
Studies on organ specificity. VII. Production of antibodies to rabbit thyroid by injection of foreign thyroid extracts. *J. Immunology.* 83:41, 1959.
- 6.—ROSE, N. R. AND WITEBSKY, E.
Studies on organ specificity. V. Changes in the thyroid gland following immunization with rabbit thyroid extracts. *J. Immunology.* 76:417, 1956.
- 7.—WITEBSKY, E.; ROSE, N. R.; TERPLAN, K.; PAINE, J. R. AND EGAN, R. W.
Chronic thyroiditis and autoimmunization. *J.A.M.A.* 164:1439, 1957.
- 8.—KAPLAN, M. H.
The concept of autoantibodies in rheumatic fever and in the post-commisurotomy state. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 86:974, 1966.
- 9.—KAPLAN, M. H. AND SUCHY, M. L.
Immunologic relation of streptococcal and tissue antigens. II. Cross-reaction of antisera to mammalian heart tissue with a cell wall constituent of certain strains of group A streptococci. *J. Exp. Med.* 119:643, 1964.
- 10.—KAPLAN, H. K. AND CRAIG, J. M.
Immunologic studies of heart tissue. VI. Cardiac lesions in rabbits associated with autoantibodies to heart induced by immunization with heterologous heart. *J. of Immunol.* 90:725, 1963.
- 11.—KAPLAN, H. M. AND SVEC, K. H.
Immunologic relation of streptococcal and tissue antigens. *J. of Exp. Med.* 119:651, 1964.
- 12.—MACKAY, I. R. AND BURNET, F. M.
Autoimmune diseases. Thomas, Ch. C. Publishers, Springfield, Illinois, 1963. Systemic Lupus Erythematosus, pag. 70-104.
- 13.—ROWE, D. S. AND FAHEY, J. L.
A new class of human immunoglobulins. I. A unique myeloma protein. *J. of Exp. Med.* 121:171, 1965.

- 14.—ROWE, D. S. AND FAHEY, J. L.
A new class of human immunoglobulins. II. Normal serum Ig D. *J. Exp. Med.* 121:185, 1965.
- 15.—COHEN, S.
The structure of antibody. En "Immunological diseases" Samter, M. (Ed.) Little, Brown & Co., Boston 1965. Pag. 32-51.
- 16.—SOUTH, M. A. AND COOPER, M. D.
The Ig A system. I. Studies of the transport and immunochemistry of Ig A in the saliva. *J. Exp. Med.* 123:615, 1966.
- 17.—MORSE, J. H.; MÜLLER-EBERHARD, H. J. AND KUNKEL, H. G.
Antinuclear factors and serum complement in systemic lupus erythematosus. *Bull. New York Acad. Med.* 38:641, 1962.
- 18.—PETERSON, P. Y.; HARWIN, S. M. AND DIDAKOW, W. C.
Acquired resistance to allergic encephalomyelitis and role of serum factors. *J. Clin. Investig.* 40:1069, 1961.
- 19.—GOOD, R. A.; KELLY, W. D.; ROTSTEIN, J. AND VARCO, R. L.
Immunological deficiency diseases. *Progress in allergy.* 6:187, 1962.
- 20.—PULVERTAFT, R. J. V.; DONIACH, D.; ROIT, I. M. AND HUDSON, R. V.
Cytotoxic effects of Hashimoto serum on human thyroid cells in tissue culture. *Lancet.* 2:214, 1959.
- 21.—WISSLER, R. W. AND FLAX, M. H.
Cytologic effects of antihumor cells. *Annals New York Acad. Sci.* 69:773, 1957.
- 22.—GREEN, H. AND GOLDBERG, B.
The action of antibody and complement on mammalian cells. *Ann. New York Acad. Sci.* 87:352, 1960.
- 23.—WAKSMAN, B. H.
A comparative histopathologic study of delayed hypersensitive reactions. *Ciba Foundation Symposium*, en "Cellular aspects of immunity", Churchill, London. 280-322, 1966.
- 24.—FLAX, M. H.; JANKOVIC, T. AND SELL, S.
Experimental allergic thyroiditis in the guinea pig. I. Relationship of delayed hypersensitivity and circulating antibody to the development of thyroiditis. *Lab. Investig.* 12:119, 1963.
- 25.—FELIX-DAVIS, D. AND WAKSMAN, B. H.
Passive transfer of experimental immune thyroiditis in the guinea pig. *Arthr. and Rheum.* 4:416, 1961, Abstr.
- 26.—HESS, E. V.; ASHWORTH, C. T. AND ZIFF, M.
Transfer of autoimmune nephrosis in rats by means of lymph node cells. *J. Clin. Investig.* 40:1048, 1961, Abstr.
- 27.—PATTERSON, P. Y.
Transfer of allergic encephalomyelitis in rats by means of lymph node cells. *J. Exp. Med.* 111:119, 1960.
- 28.—ROSE, N. R.; KITE, J. H.; DOEBBLER, T. K.; SPIER, R.; SKELTON, F. R. & WITEBSKY, E.
Studies on experimental thyroiditis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 124:201, 1965.
- 29.—GOODMAN, H. C.
Heterogeneity among the immunoglobulins with antithyroglobulin activity in clinical and experimental thyroiditis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 124:231, 1965.

- 30.—FLAX, M. H.
Experimental allergic thyroiditis in the guinea pig. II. Morphologic studies of development of disease. *Lab. Investig.* 12:199, 1963.
- 31.—FLAX, M. H. AND BILLOTE, J. B.
Experimental allergic thyroiditis in the guinea pig. III. Correlation of morphologic and functional changes in early lesions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 124:234, 1965.
- 32.—HACKETT, E.; BEECH, M. AND FORBES, I. J.
Thyroglobulin antibodies in patients without clinical disease of thyroid. *Lancet.* 2:402, 1960.
- 33.—LEDDY, J. P.; HILL, R. W.; SWISHER, S. N. AND VAUGHN, J. H.
Observations on immunochemical nature of red cell auto-sensitization. En "International Symposium on immunopathology". La Jolla, California, 1963. Grune, New York, 1964. Pag. 318-331.
- 34.—SWISHER, S. N.; TRABOLD, W.; LEDDY, J. P. AND VAUGHAN, J. H.
Clinical correlations of direct antiglobulin reaction. *Ann. New York Acad. Sci.* 124:441, 1965.
- 35.—HARBOE, M.; MÜLLER EBERHARD, H. J.; FUDENBERG, H.; POLLEY, M. J. AND MOLLISON, P. L.
Identification of components of complement participating in antiglobulin reaction. *Immunology* 6:412, 1963.
- 36.—SWANSON, M. A.; CHANMOUGAN, D. AND SCHWARTZ, R. J.
Immuno-hemolytic anemia due to anti-penicillin antibodies. *New England J. Med.* 274:178, 1966.
- 37.—CASTAIRS, K. C.; BRECKENRIDGE, A.; DOLLERY, C. T. AND WORLLEDGE, S.
Incidence of positive direct Coombs test in patients on alphanethyl dopa. *Lancet* 2:133, 1966.
- 38.—WORLLEDGE, S.; CASTAIRS, K. C. AND DACIE, J. V.
Autoimmune hemolytic anemia associated with alpha-methyl dopa therapy. *Lancet* 2:135, 1966.
- 39.—BARNETT, E. V.; BAKEMIER, R. F.; LEDDY, J. P. AND VAUGHAN, J. H.
Heterogeneity of antinuclear factors in lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 118:803, 1965.
- 40.—HOLMES, M. C. AND BURNET, F. M.
The natural history of autoimmune disease in NZB mice. A comparison with the pattern of human auto-immune manifestation. *Ann. Int. Med.* 59:265, 1963.
- 41.—DIXON, F. J.
Role of antigen-antibody complexes in disease. *Harvey Lect.* 58:21, 1963.
- 42.—DIXON, F. J.; FELDMAN, J. D. AND VASQUEZ, J. J.
Experimental glomerulonephritis. The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis. *J. Exp. Med.* 113:899, 1961.
- 43.—PARONETTO, F. AND KOFFLER, D.
Immunofluorescent localization of immunoglobulins, complement and fibrinogen in human diseases. I. Systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Investig.* 44:1657, 1965.
- 44.—HOLLANDER, J. L.; MCCARTY, D. J.; ASTORGA, G. AND CASTRO-MURILLO, E.
Studies on pathogenesis of rheumatoid joint inflammation. I. "R. A. Cell", a working hypothesis. *Ann. Int. Med.* 62:271, 1965.
- 45.—HEIMER, R. AND LEVIN, F. M.
Gamma 1 A and Gamma 2 rheumatoid factors. *Arthr. and Rheum.* 7:738, 1964.

- 46.—ALLEN, J. C.
Gamma A antibody with anti-GM specificity in rheumatoid factor. *J. Clin. Investig.* 45:981, 1966.
- 47.—FUDENBERG, H. H. AND KUNKEL, H. G.
Specificity of reaction between rheumatoid factors and gamma globulin. *J. Exp. Med.* 114:257, 1961.
- 48.—BARNETT, E. V.; CONDEMI, J. J.; LEDDY, J. P. AND VAUGHAN, J. H.
Gamma 2, gamma 1 A and gamma 1 M antinuclear factors in human sera. *J. Clin. Investig.* 43:1104, 1964.
- 49.—CONDEMI, J. J.; BARNETT, E. V.; ATWATER, E. C.; JACOX, R. F. AND VAUGHAN, J. H.
Significance of antinuclear factors in rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.* 8:1080, 1965.
- 50.—CHRISTIAN, C. L.
Rheumatoid factors properties of hyperimmune rabbit sera. *J. Exp. Med.* 118:827, 1963.
- 51.—VAUGHAN, J. H.; BARNETT, E. V. AND SOBEL, M. V.
Cytoplasmic inclusions of gamma globulins in rheumatoid arthritis and other diseases. *Arthr. and Rheum.* 9:548, 1966.
- 52.—MALININ, T. I.; PEKIN, T. J.; ZVAIFLER, N. J. AND BAUER, H.
Intracytoplasmic and extracellular particles in rheumatoid synovial fluids. *Arthr. and Rheum.* 7:743, 1964.
- 53.—ZUCKER-FRANKLIN, D.
Phagosomes in rheumatoid synovial fluid leukocytes: light, fluorescence and electron microscopy study. *Arthr. and Rheum.* 9:24, 1966.