



Editorial

La interacción immuno-neuro-endocrina en enfermedades reumáticas autoinmunes: un nuevo desafío para el reumatólogo

Neuroimmunoendocrine interaction in autoimmune rheumatic diseases: a new challenge for the rheumatologist

Luis J. Jara

Dirección de Educación e Investigación, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico La Raza, IMSS. Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Múltiples evidencias acumuladas en las últimas 3 décadas indican que existe una comunicación bidireccional entre los sistemas nervioso central (SNC), endocrino y el sistema inmune desde el desarrollo embrionario y neonatal hasta las etapas finales de la vida. Esta comunicación "immuno-neuro-endocrina" es constantemente evidenciada bajo situaciones de estrés como sucede en infecciones, enfermedades inflamatorias/autoinmunes o trauma, las cuales desencadenan una serie de reacciones que activan el sistema immuno-neuro-endocrino. Este sistema está integrado por los siguientes ejes: 1. hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) que incluye al cortisol, hormona liberadora de corticotropina (CRH) y hormona adrenocorticotrópica (ACTH); 2. hipotálamo-hipófisis-gonadal (HHG), que incluye la hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH), hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), estrógenos, progesterona y andrógenos; 3. hipotálamo-hipófisis-tiroides (HHT) compuesto por hormonas tiroideas (T3 y T4), hormona estimulante de la tiroides (TSH) y hormona liberadora de tirotrópina (TRH) y 4. sistema de prolactina/hormona de crecimiento (PRL/GH). Los mensajeros de esta comunicación bidireccional son las hormonas mencionadas, los neuropéptidos, las citocinas "pro-inflamatorias" y "anti-inflamatorias" así como neurotransmisores que son sintetizados por las células de los 3 sistemas. Estos mensajeros actúan vía receptores, produciendo activación o inhibición de la respuesta inmune innata y adaptativa y del sistema nervioso y endocrino. El sistema nervioso autónomo y la síntesis y liberación de catecolaminas también participan en esta comunicación. La ruptura de este equilibrio homeostático-molecular participa en la patogénesis de diversos procesos inflamatorios, autoinmunes, neoplásicos, infecciosos, cardiovasculares, metabólicos y psiquiátricos¹⁻³.

La síntesis y liberación de los mensajeros tiene ciclos de 24 horas de acción sobre los procesos fisiológicos. A estas variaciones se denomina ritmo circadiano, que influye en las manifestaciones clínicas de diversas enfermedades. Este ritmo circadiano es generado y controlado por el SNC a través del hipotálamo⁴.

La síntesis y secreción de hormonas y citocinas es un proceso dinámico que se lleva a cabo en el microambiente celular. Las células tienen receptores para hormonas, citocinas, y patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP); todos ellos se activan para responder de una manera fisiológica a agentes patógenos⁵.

Cuando ocurre un proceso inflamatorio/inmune local o sistémico, las células del sistema inmune liberan citocinas proinflamatorias: interleucina 1 beta (IL-1 β), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e interleucina 6 (IL-6), las cuales atraviesan la barrera hematoencefálica y llegan al SNC. La ruptura de la barrera hematoencefálica es mediada por lipopolisacáridos y citocinas que activan las funciones del SNC y producen alteraciones conductuales y cognitivas, artritis, fiebre y activación de los sistemas de respuesta al estrés⁶. Desde los años ochenta del siglo xx quedó demostrado que la inyección de IL-1 a los ratones produce una activación del eje HHA con liberación de ACTH y cortisol; hipótesis confirmada posteriormente con la demostración de que la IL-1 activa las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo que contienen la CRH⁷.

Una característica de las enfermedades reumáticas autoinmunes es la pérdida de la tolerancia inmunológica. La tolerancia ocurre cuando las células presentadoras de antígeno procesan y presentan al mismo en el contexto de una expresión disminuida del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) clase II en un microambiente que contiene citocinas y hormonas anti-inflamatorias (IL-4, IL-10, cortisol, progesterona, andrógenos). Si el microambiente es de citocinas y hormonas pro-inflamatorias (IL-1, TNF- α , IL-6, estrógenos, PRL) la respuesta inmune será exacerbada y conducirá a la pérdida de la tolerancia y al desarrollo de una enfermedad autoinmune⁸.

Por lo tanto, las alteraciones en estos procesos de regulación fisiológica pueden convertirse en un factor de riesgo potencial para el desarrollo de las enfermedades reumáticas autoinmunes. De hecho, se ha encontrado una respuesta immuno-neuro-endocrina anormal en pacientes con artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, fibromialgia, etc. Estas alteraciones pueden ser la causa o la consecuencia de anomalías inflamatorias e inmunológicas observadas en estas entidades^{9,10}.

Correo electrónico: reuma2003@Yahoo.Com

Numerosos estudios en modelos animales y en seres humanos han demostrado el efecto del estrés sobre el sistema inmune, el cual es considerado como un factor de riesgo en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes. En efecto, estudios retrospectivos han encontrado que una elevada proporción de pacientes (80%) refieren una situación de estrés antes del inicio de su enfermedad. Adicionalmente, la enfermedad por sí misma causa estrés, formando un círculo vicioso. El estrés psicológico, infecciones, trauma físico, etc. actúan como disparadores de actividad inmuno-neuro-endocrina con liberación de citocinas y hormonas¹¹. Un estudio reciente analizó los sistemas de respuesta al estrés de pacientes con AR y LES sometidos a estrés experimental de corto plazo (psicológico, cognitivo, ejercicios e inducción del dolor) y encontraron alteraciones en la respuesta inmune en comparación con los controles, sin embargo, los resultados fueron inconsistentes en cuanto a la respuesta del sistema nervioso autónomo y del eje HHA¹². Estas alteraciones pueden contribuir al mantenimiento o exacerbación de la respuesta inflamatoria en pacientes con estas enfermedades autoinmunes. Otros estudios han analizado el papel de los factores de estrés en la infancia y su relación con el riesgo de enfermedades, y encontraron que los individuos que informaron 2 o más eventos traumáticos en esta etapa de la vida tienen un incremento de riesgo hasta del 100% de desarrollar una enfermedad reumática comparada con aquellos que no lo informaron¹³. Los mecanismos implicados en estas asociaciones probablemente incluyen alteraciones en el funcionamiento del sistema inmuno-neuro-endocrino.

Los cambios inmuno-neuro-endocrinos antes del desarrollo de una enfermedad autoinmune han sido poco analizados. Un subgrupo de mujeres premenopáusicas que desarrollaron AR antes de los 50 años tenía niveles séricos disminuidos de dehidroepiandrosterona (DHEA), cortisol y testosterona con elevación de IL-1, TNF e IL-6, hasta 12 años antes de desarrollar la enfermedad. Este riesgo se ha relacionado también con la lactancia, que provoca un incremento de PRL y activación inmunológica y con otros factores ambientales como el tabaquismo en el embarazo y la positividad de anticuerpos anticitrulinados y factor reumatoide, entre otros. Aunque es algo controvertido, estos hallazgos sugieren una alteración en el sistema inmuno-neuro-endocrino en una fase pre-sintomática de la AR¹⁴⁻¹⁷. Algunos pacientes han presentado hiperprolactinemia antes del desarrollo de una enfermedad autoinmune como enfermedad de Graves, dermatomiositis, síndrome de Sjögren y LES¹⁸. En concordancia con lo anterior, se ha descrito un subgrupo de pacientes con LES que presenta prolactinomas. Cerca del 50% de estos pacientes presentaron hiperprolactinemia hasta 5 años antes del diagnóstico de LES y desarrollaron manifestaciones clínicas de LES cuando los niveles de PRL se encontraban entre 20-40 ng/ml¹⁹.

Las alteraciones del sistema inmuno-neuro-endocrino en AR y LES han sido motivo de estudio en las últimas décadas. En pacientes con AR, se han encontrado niveles séricos de cortisol similares a sujetos controles, aún en presencia de cantidades elevadas de citocinas pro-inflamatorias, lo que representa una respuesta ineficiente en este medio pro-inflamatorio, incluso desde etapas iniciales de la enfermedad. Estas alteraciones están mediadas por hormonas hipotalámicas, hipofisarias y algunas citocinas pro-inflamatorias, tales como IL-6 y TNF- α ^{20,21}. De hecho, se ha demostrado que la terapia anti-TNF α restaura las alteraciones del eje HHA en pacientes con AR y reduce la fatiga, lo que indica claramente que las citocinas pro-inflamatorias alteran la función del SNC²²⁻²⁴. Un estudio reciente demostró que los pacientes que tuvieron buena respuesta al tratamiento con anti-TNF- α también presentaron incremento en los niveles séricos de cortisol en contraste con los pacientes con pobre respuesta. Este estudio indica que la inflamación inducida por TNF- α interfiere con la integridad del eje HHA y correlaciona con la respuesta al tratamiento. La determinación de cortisol plasmático puede ser un marcador sensible para predecir la respuesta al tratamiento anti-TNF- α ²⁵.

Pacientes con AR tienen concentraciones séricas bajas de andrógenos y sus metabolitos, en tanto los niveles de estrógenos se mantienen normales o incluso elevados²⁶. En líquido sinovial de pacientes con AR se ha documentado un metabolismo hormonal alterado con elevación de los metabolitos 16 α -hidroxiestrone/4-hidroxiestradiol, que desempeñan un papel en la hiperplasia sinovial e interactúan con citocinas pro-inflamatorias (TNF- α , IL-1, e IL-6) y con receptores de estrógenos presentes en las células sinoviales²⁷⁻³⁰. El bloqueo terapéutico del TNF- α ha mostrado efectos benéficos sobre estas alteraciones, incrementando los niveles de dehidroepiandrosterona sulfatada (DHEAS), mejorando la función del eje HHG³¹.

La activación del sistema nervioso simpático y parasimpático en AR ocurre en forma paralela a la activación del eje HHA y a la expresión de citocinas, hormonas y neurotransmisores. Esta hipótesis se basa en modelos experimentales de artritis inducida por colágeno tipo II y estudios en seres humanos³²⁻³⁵.

El LES es el prototipo de enfermedad autoinmune/inflamatoria con claro predominio en el sexo femenino, lo que indica un papel inmunomodulador de los estrógenos y PRL. Existen evidencias en LES murino y en seres humanos de alteraciones en el eje HHA caracterizadas por insuficiencia adrenal y normal funcionamiento de la hipófisis³⁶. En relación con el eje HHG, desde los años ochenta del siglo xx existen evidencias de anomalías en el metabolismo de andrógenos y estrógenos³⁷. Estas alteraciones caracterizadas por un estado hiperestrogénico, con disminución de andrógenos y sus metabolitos participan en la activación de células T y contribuyen a la patogénesis del LES³⁸. Los estrógenos también participan en el proceso de desarrollo y maduración de los linfocitos B³⁹.

La relación entre PRL y sistema inmune ha sido demostrada en las últimas 3 décadas. La PRL es secretada no solo por la hipófisis anterior sino también por muchas células, incluyendo las del sistema inmune. La PRL además de regular el crecimiento y la diferenciación de la glándula mamaria y el ovario, tiene un papel importante en la respuesta inmune innata y adaptativa. Se ha descrito hiperprolactinemia en LES, AR, esclerosis sistémica, artropatía psoriásica entre otras. La PRL incrementa la síntesis de IFN- γ y de IL-2 por los linfocitos y participa en la producción de autoanticuerpos. Estudios experimentales y pocos estudios en seres humanos apoyan la potencial eficacia de los agonistas de la dopamina en LES, incluso durante el embarazo y posparto⁴⁰.

En conclusión: una gran cantidad de evidencias clínicas y experimentales indican que el estrés y las alteraciones en el sistema inmuno-neuro-endocrino son un factor de riesgo para el desarrollo de AR, LES y otras enfermedades autoinmunes, y participan en la patogénesis y expresión clínica de estas enfermedades. Sin embargo, aún falta mucho camino que recorrer. Es necesario confirmar estos hallazgos, investigar cómo interactúan estos sistemas de respuesta al estrés con el sistema inmune y proponer nuevas alternativas terapéuticas capaces de restituir el delicado equilibrio del sistema inmuno-neuro-endocrino en las enfermedades reumáticas autoinmunes. Esto representa un verdadero desafío para el reumatólogo en los siguientes años.

Bibliografía

1. Besedovsky HO, del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev.* 1996;17:64-102.
2. Jara LJ, Navarro C, Medina G, Vera-Lastra O, Blanco F. Immune-neuroendocrine interactions and autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol.* 2006;13:109-23.
3. Tait AS, Butts CL, Sternberg EM. The role of glucocorticoids and progestins in inflammatory, autoimmune, and infectious disease. *J Leukoc Biol.* 2008;84:924-31.
4. Lakatos P, Blumsohn A, Eastell R, Tarjan G, Shinoda H, Stern PH. Circadian rhythm of in vitro bone-resorbing activity in human serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3185-90.
5. O'Connor JC, McCusker RH, Strle K, Johnson RW, Dantzer R, Kelley KW. Regulation of IGF-I function by proinflammatory cytokines: at the interface of immunology and endocrinology. *Cell Immunol.* 2008;252:91-110.

6. Banks WA, Erickson MA. The blood-brain barrier and immune function and dysfunction. *Neurobiol Dis.* 2010;37:26–32.
7. Dantzer R, Kelley KW. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun.* 2007;21:153–60.
8. Straub RH, Besedovsky HO. Integrated evolutionary immunological neuroendocrine framework for the pathogenesis of chronic disabling inflammatory F diseases. *FASEB J.* 2003;17:2176–83.
9. Jafarian-Tehrani M, Sternberg EM. Neuroendocrine-immune modulation of autoimmune/inflammatory diseases. *Front Horm Res.* 2002;29:69–82.
10. Vera-Lastra O, Jara LJ, Medina G, Rojas JL, Velázquez F, Ariza R, et al. Functional hyperprolactinemia and hypophyseal microadenoma in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2006;33:1108–12.
11. Stojanovich L, Marisavljević D. Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* 2008;7:209–13.
12. De Brouwer SJ, Kraaimaat FW, Sweep FC, Creemers MC, Radstake TR, van Laarhoven AI, et al. Experimental stress in inflammatory rheumatic diseases: a review of psychophysiological stress responses. *Arthritis Res Ther.* 2010 May 17;12. R89 Epub.
13. Dube SR, Fairweather D, Pearson WS, Felitti VJ, Anda RF, Croft JB. Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosom Med.* 2009;71:243–50.
14. Masi AT, Aldag JC, Chatterton RT. Sex hormones and risks of rheumatoid arthritis and developmental or environmental influences. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1069:223–35.
15. Brennan P, Silman A. Breast-feeding and the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994;37:808–13.
16. Berglin E, Kokkonen H, Einarsson E, Agren A, Rantapää Dahlqvist S. Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: a case-control study. *Scand J Rheumatol.* 2010;39:454–60.
17. Colebatch AN, Edwards CJ. The influence of early life factors on the risk of developing rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2011;163:11–6.
18. Walker SE, Jacobson JD. Roles of prolactin and gonadotropin-releasing hormone in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26:713–36.
19. Jara Quezada LJ, Saavedra Salinas MA, Vera Lastra O, Alcalá Marquez. Enfermedades endocrinológicas y metabólicas. En: Alarcón Segovia D, Molina J, editores. *Tratado Hispanoamericano de Reumatología.* 1^a ed. Volumen II. Bogotá, Colombia: Schering-Plough; 2007.p. 1285–1299.
20. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Cravioito C, Straub RH. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical and gonadal functions in rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci.* 2003;992:107–17.
21. Straub RH, Paimela L, Peltomaa R, Schölmerich J, Leirisalo-Repo M. Inadequately low serum levels of steroid hormones in relation to IL-6 and TNF in untreated patients with early rheumatoid arthritis and reactive arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:654–62.
22. Herrmann M, Schölmerich J, Straub RH. Influence of cytokines and growth factors on distinct steroidogenic enzymes in vitro: a short tubular data collection. *Ann NY Acad Sci.* 2002;966:166–86.
23. Straub RH, Pongratz G, Schölmerich J, Kees F, Schaible TF, Antoni C, et al. Long-term anti-tumor necrosis factor antibody therapy in rheumatoid arthritis patients sensitizes the pituitary gland and favors adrenal androgen secretion. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1504–12.
24. Daza L, Martín-Jiménez R, de la Torre P, Hernández E, Murillo B. Improvement of ACTH response to insulin tolerance test in female patients with rheumatoid arthritis due to tumor necrosis factor inhibition. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:47–51.
25. Straub RH, Pongratz G, Cutolo M, Wijbrandts CA, Baeten D, Fleck M, et al. Increased cortisol relative to adrenocorticotropic hormone predicts improvement during anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:976–84.
26. Cutolo M, Capellino S, Montagna P, Villaggio B, Sulli A, Serio B, et al. New roles for estrogens in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:687–9.
27. Castagnetta L, Carruba G, Cutolo M, Stefano R, Miele M, Schmidt M, et al. Increased estrogen formation and estrogen to androgen ratio in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30:2597–605.
28. Capellino S, Montagna P, Villaggio B, Soldano S, Straub RH, Cutolo M. Hydroxylated estrogen metabolites influence the proliferation of cultured human monocytes: possible role in synovial tissue hyperplasia. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26:903–9.
29. Cutolo M, Capellino S, Straub RH. Sex hormones, the immune system and autoimmune diseases. En: Walker SE, Jara LJ, editores *Endocrine manifestations of systemic autoimmune diseases Handbook of Systemic Autoimmune Diseases* 1st ed Volume 9 Elsevier B V;D. 2008:13–9.
30. Capellino S, Riepl B, Rauc L, Angele P, Cutolo M, Straub RH. Quantitative determination of steroid hormone receptor positive cells in synovium of RA and OA patients: is there a link to inflammation. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:53–68.
31. Ernestam S, Hafström I, Werner S, Carlström K, Tengstrand B. Increased DHEAS levels in patients with rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor antagonists: evidence for improved adrenal function. *J Rheumatol.* 2007;34:1451–8.
32. Del Rey A, Wolff C, Wildmann J, Randolph A, Hahnel A, Besedovsky HO, Straub RH. Disrupted brain-immune system-joint communication during experimental arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3090–9.
33. Kuis W, de Jong-de Vos van Steenwijk CE, Sinnema G, Kavelaars A, Prakken B, Helder PJ, et al. The autonomic nervous system and the immune system in juvenile rheumatoid arthritis. *Brain Behav Immun.* 1996;10:387–98.
34. Dekkers JC, Geenen R, Godaert GL, Bijlsma JW, van Doornen LJ. Elevated sympathetic nervous system activity in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis with active disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22:63–70.
35. Capellino S, Straub RH. Neuroendocrine immune control mechanisms, their influence on autoimmune diseases. En: Walker SE, Jara LJ, editores *Endocrine manifestations of systemic autoimmune diseases Handbook of Systemic Autoimmune Diseases* 1st ed Volume 9 Elsevier B V; 2008 p3–12.
36. Zietz B, Reber T, Oertel M, Glück T, Schölmerich J, Straub RH. Altered function of the hypothalamic stress axes in patients with moderately active systemic lupus erythematosus II. Dissociation between androstenedione, cortisol, or dehydroepiandrosterone and interleukin 6 or tumor necrosis factor. *J Rheumatol.* 2000;27:911–8.
37. Lahita RG, Bradlow HL, Kunkel HG, Fishman J. Increased 16 alpha-hydroxylation of estradiol in systemic lupus erythematosus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53:174–8.
38. Walters E, Rider V, Abdou NI, Greenwell C, Svojanovsky S, Smith P, et al. Estradiol targets T cell signaling pathways in human systemic lupus. *Clin Immunol.* 2009;133:428–36.
39. Venkatesh J, Peeva E, Xu X, Diamond B, Cutting Edge. Hormonal milieu, not antigenic specificity, determines the mature phenotype of autoreactive B cells. *J Immunol.* 2006;176:3311–4.
40. Jara LJ, Medina G, Saavedra MA, Vera-Lastra O, Navarro C. Prolactin and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;40:50–9.