

SÍNDROMES POLIGLANDULARES AUTOINMUNES

Olga Morán Horna

Licenciada en Medicina y Cirugía

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria

INDICE

INTRODUCCIÓN

- SÍNDROMES POLIGLANDULARES AUTOINMUNES (SPA).
 - o DEFINICION
 - o HIPÓTESIS ETIOLÓGICAS DE SPA.
 - o SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DE SPA.
- INMUNOLOGIA
 - o FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA INMUNE
 - o MECANISMO INMUNOLOGICO EN PATOLOGIAS AUTOINMUNES
- VITAMINA D
 - o METABOLISMO DE LA VITAMINA D
 - o FUNCIONES DE LA VITAMINA D
 - o VITAMINA D E INMUNOLOGÍA..
 - o VITAMINA D Y AUTOINMUNIDAD

TESIS DOCTORAL

- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.
- OBJETIVOS
- MATERIAL Y MÉTODOS
- RESULTADOS
- DISCUSIÓN
- CONCLUSIÓN Y COMENTARIOS
- BIBLIOGRAFIA

SINDROMES POLIGLANDULARES AUTOINMUNES

. Las enfermedades autoinmunes endocrinas pueden presentarse aisladas o asociadas entre sí o con otras patologías de origen autoinmune constituyendo así los **síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA)**.

Los primeros SPA fueron descritos por Schmidt en 1926 quien encontro en varias necropsias la asociación de patología suprarrenal y tiroidea con un patrón anatomopatológico común constituido por una infiltración linfocitaria. Sin embargo no fue hasta 1980 cuando Neufeld introdujo el término de SPA para describir un caso de patología tiroidea, insuficiencia suprarrenal y candidiasis mucocutánea. De esta forma quedan definidos dos síndromes poliglandulares:

- [SPA Tipo 1:](#) o también conocida como APECED por su patología asociada. Se caracteriza por ser una enfermedad rara con herencia autosómica recesiva. Está causado por un defecto en el gen regulador autoinmune (AIRE) situado en el cromosoma 21 y sin vinculación con el HLA (1, 2). La incidencia es igual en ambos sexos y suele debutar en la infancia-adolescencia. Suele cursar con hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal, candidiasis mucocutánea, hepatitis crónica activa y en menor medida, con anemia perniciosa, hipoplasia de esmalte dentario, anomalías hematológicas y diabetes tipo 1 (3)
- [SPA Tipo 2:](#) más frecuente que el anterior, tiene herencia poligénica con diferente penetrancia (afecta a varias generaciones) y con importante predominio femenino.

Está menos definido que el SPA Tipo 1, e incluye enfermedades endocrinas, organoespecíficas no endocrinas y autoinmunes sistémicas. Una característica común del SPA 2 es la fuerte asociación con genes polimórficos del antígeno leucocitario humano (HLA), localizado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p 21.3), influyendo este en la predisposición a la enfermedad aunque también están implicados otros genes no asociados a dicho complejo como se expone en la etiopatogenia (4). La edad de presentación más frecuente oscila entre los 20 y 60 años. Algunos autores subdividen el SPA Tipo 2 acorde a las asociaciones más frecuentes, aunque podrían englobarse en un amplio espectro de la misma enfermedad. A continuación se describen los cuatro subgrupos que englobarían el SPA Tipo 2 (5).

❖ **SPA Tipo 2 (consideración restrictiva):** Enfermedad de Addison (imagen4) -(EA)+ diabetes tipo1 (DM) (imagen3) confluyendo en el mismo paciente la patología tiroidea (TA) (imagen2) en un 70-82 %.

Más frecuente en mujeres en proporción 3/1. La edad media de inicio son los 35 años. Puede asociarse con vitiligo (V), anemia perniciosa (AP), insuficiencia gonadal autoinmune (IG), alopecia areata (AA).

- [SPA Tipo 3](#): Enfermedad autoinmune tiroidea (imagen2) asociada a otra enfermedad autoinmune sistémica u organoespecífica. Con diferencia, es la patología autoinmune más prevalente en la población (6).

En diferentes estudios hasta el 52% de los pacientes con patología tiroidea terminan desarrollando otra patología autoinmune entrando a formar parte de SPA Tipo 3.

Se han realizado subgrupos dependiendo de los sistemas afectados.

Tipo 3A ENDOCRINO: insuficiencia gonadal autoinmune (IG), insuficiencia hipofisiaria (IH) (7).

Imagen 2. Citología tiroidea obtenida por punción aspiración (PAAF) en paciente con tiroiditis autoinmune

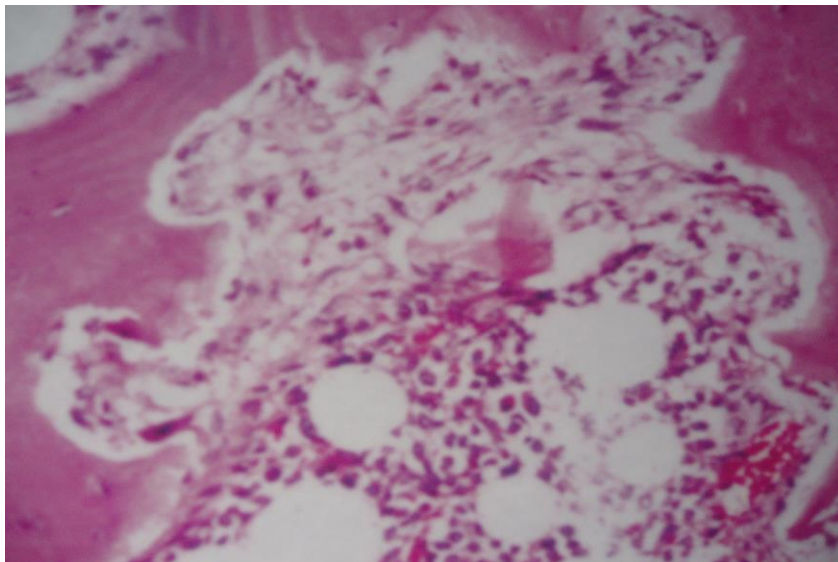


Imagen 3. Paciente con diabetes tipo 1, queratitis y glaucoma secundario a retinopatía diabética



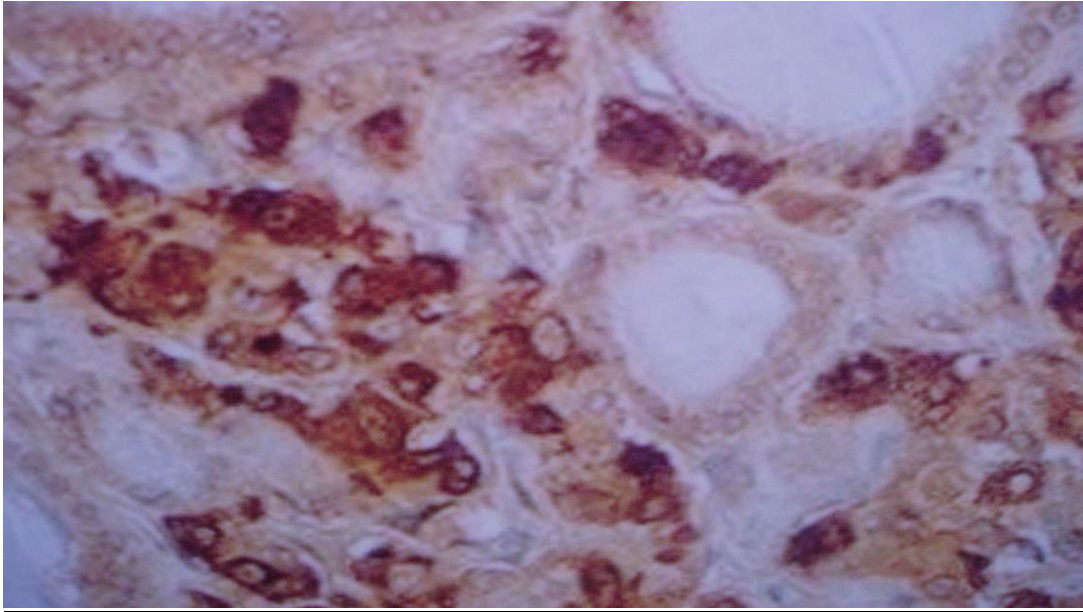
Imagen 4. Paciente con hiperpigmentación enfermedad de Addison





Tipo 3B -DIGESTIVO: enfermedad inflamatoria intestinal (EII), anemia perniciosa (AP), enfermedad celíaca (EC) (imagen 5) , colangitis esclerosante (CE), hepatopatía autoinmune (HCA).

Imagen 5. Atrofia glandular e infiltrado inflamatorio en biopsia intestinal de paciente con enfermedad celíaca



Tipo 3C SISTEMICAS sarcoidosis-imagen 6- vitíligo (V) (imágenes 8), psoriasis (PS) (imagen 9,10), alopecia areata (AA) (imagen 7) esclerosis múltiple (EM), miastenia gravis (MG), síndrome antifosfolípido (SAP), trombopenia y anemia autoinmunes, vestibulitis y retinitis autoinmunes (imagen 11).

Imagen 6. Afectación cutánea en paciente con sarcoidosis



Imagen 7. Paciente con alopecia areata



Imagen 8. Paciente con vitíligo





Imagen 8. Paciente con vitíligo









Imagen 9. Paciente con afectación típica de psoriasis cutánea.





Imagen 10. Paciente con pustulosis palmoplantar de Andrews (variedad de psoriasis)



Tipo 3D - TEJIDO CONECTIVO VASCULITIS: lupus discoide (LD), vasculitis (imagen 12), artritis reumatoide (imagen 13), lupus eritematoso sistémico (LES), esclerodermia.

Imagen 12. Vasculitis leucocitoclástica en diferentes estadios de evolución



Imagen 13. Paciente con artritis reumatoide con deformidad de los dedos en ojal y cuello de cisne.

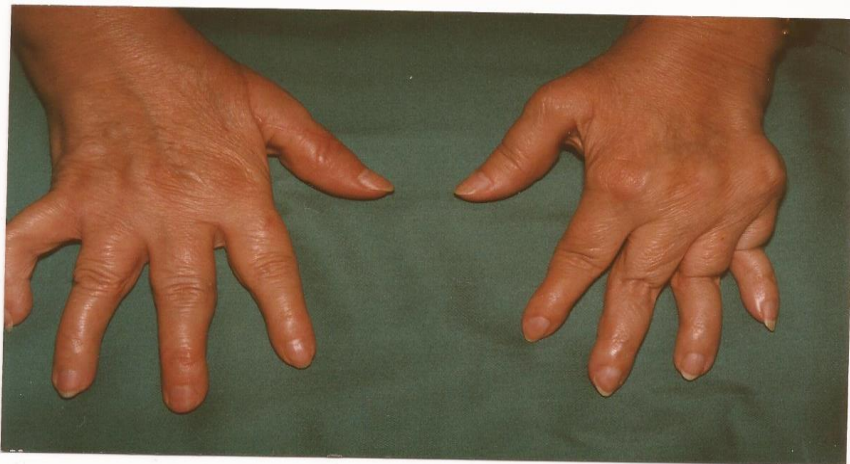
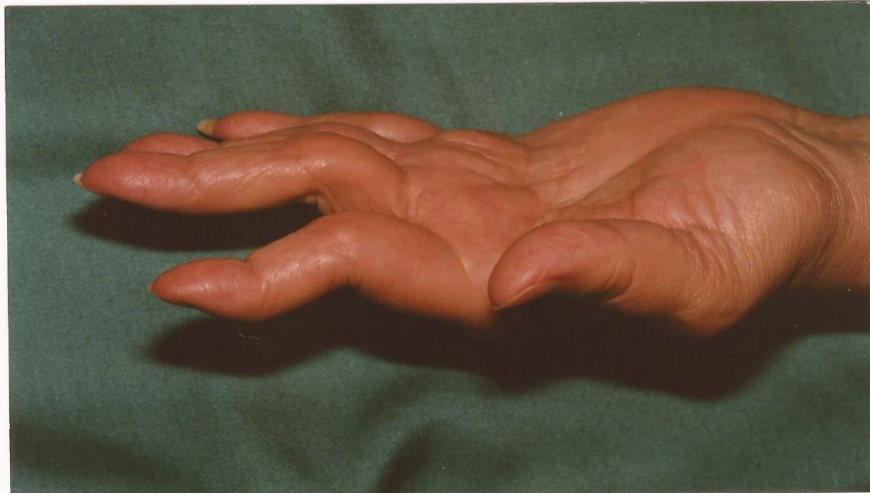
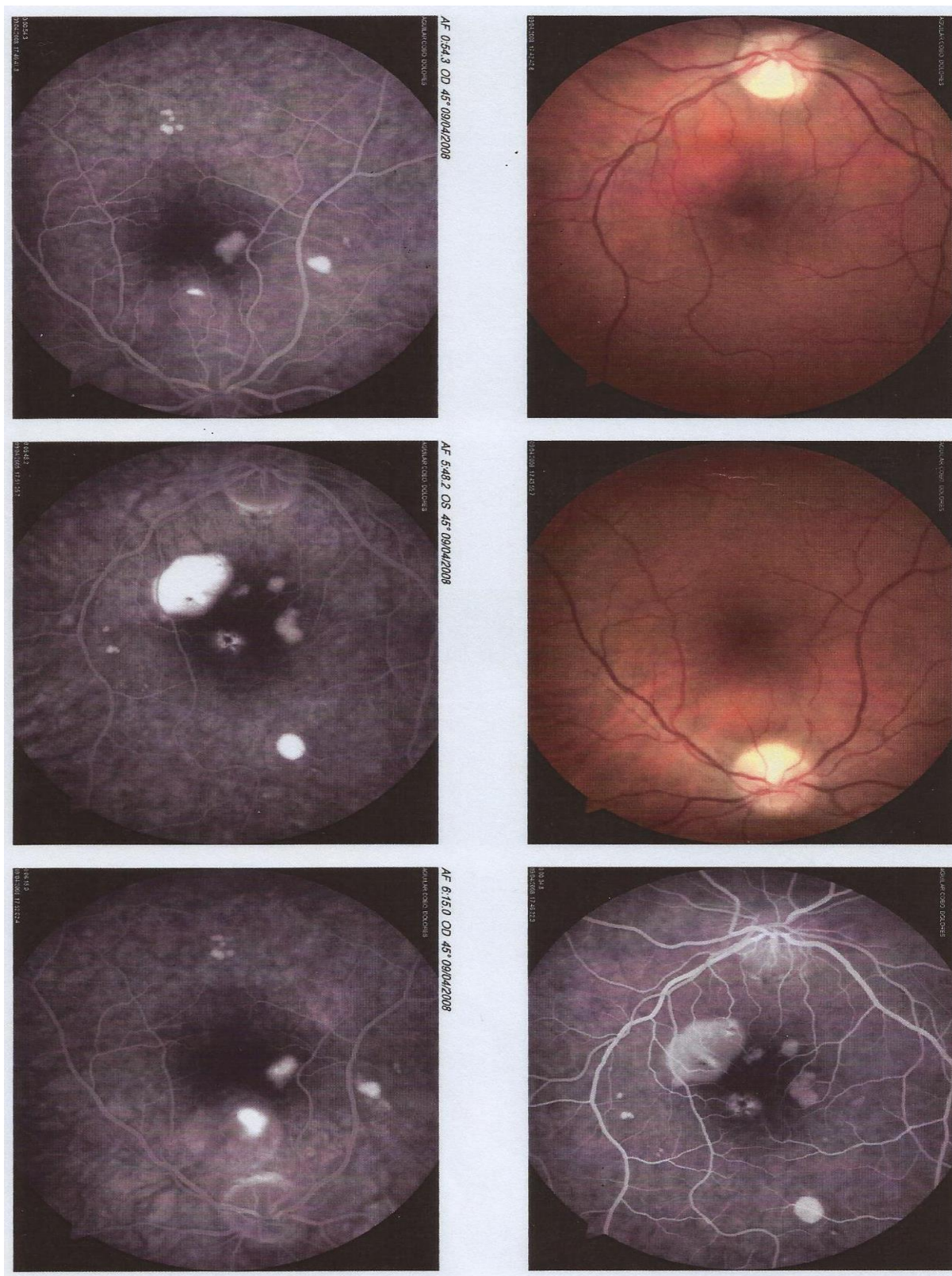


Imagen 11 Fondo de ojo con retinitis autoinmune



[SPA Tipo 4](#): Otras asociaciones de enfermedades autoinmunes que no están incluidas en clasificaciones previas.

HIPOTESIS ETIOPATOGENICAS

Los SPA son un grupo de patologías caracterizadas por la combinación de varias enfermedades autoinmunes. Los últimos avances sobre tolerancia inmunológica comentados en el apartado dedicado a inmunología, han ayudado a dilucidar como ciertos pacientes llegan a desarrollar este tipo de patologías.

De ninguna enfermedad autoinmune se conoce los factores etiopatogénicos precisos para la ruptura de la autotolerancia ni los mecanismos íntimos que conllevan a su desarrollo (8).

Estos modelos nos enseñan que para que exista el fenómeno autoinmune es preciso un fallo en la regulación de la respuesta inmune que mantenía la tolerancia y que se explicaría con un mecanismo central defectuoso junto con uno periférico insuficiente.

El SPA Tipo 2 conocido como síndrome de Schmidt es el más frecuente dentro de la inmunidad organoespecífica y posiblemente los pacientes diagnosticados constituyan la punta del iceberg (se estima que uno de cada cuatro familiares de un paciente también padecería una enfermedad autoinmune no diagnosticada siendo la patología tiroidea la más frecuente). En un mismo individuo pueden aparecer diferentes enfermedades con un decalaje temporal de años incluso décadas.

Respecto a la patogenia existen muchas hipótesis (teorías de la higiene, genética, agentes externos como infecciones, mimetismo molecular, neuropéptidos, hormonas y la última de todas, la del rayo de sol, que implica a la vitamina D).

Posiblemente sea la mezcla de todas ellas lo que nos ayude a esclarecer el mecanismo del desarrollo de la autoinmunidad, facilitando su diagnóstico y las nuevas vías terapéuticas.

HIPÓTESIS GENÉTICA.

Hasta hace poco tiempo se pensaba que el SPA tenía exclusivamente una herencia autosómica dominante con diferente penetrancia, de predominio femenino, y que por tanto puede afectar a individuos de diferentes generaciones. Ahora hay evidencias de que tiene una herencia poligénica pudiendo implicar dos tipos de genes: aquellos relacionados con el sistema HLA y aquellos que no.

- COMPLEJO HLA Y AUTOINMUNIDAD

El complejo HLA se sitúa en el cromosoma 6 y se divide en tres clases -dentro de la clase 2, los alelos HLA-DQ y HLA-DR estarían relacionados con la predisposición a desarrollar SPA y codificarían las proteínas HLA existentes en las células presentadoras de antígeno (CPA) como las células dendríticas, macrófagos y células B) (9) .

Por ejemplo el haplotipo DR3-4-DQ2-8 predispondría en un 30% a los individuos portadores a desarrollar insuficiencia suprarrenal (10).

Además existen polimorfismos genéticos de tal manera que dentro del grupo mencionado previamente el subgrupo portador de de HLA-DR4 -.DRB1.0404 tendría un riesgo del 95% de desarrollar esta enfermedad (11).

A continuación se describen asociaciones de haplotipos de HLA con el riesgo relativo de desarrollo de patologías autoinmunes: tiroiditis autoinmune con DQA10301-0302-DQB10301 (RR9) (12,13), diabetes con DQA10301. DQB10302-DQA10301.0302.DQB10301 (RR9) (14), enfermedad celiaca con DQA10501 (RR12), DQB10201 (RR42), DRB10301 y DR3, DR7 (RR20) (15).

Otro ejemplo sería que el haplotipo DQA1.0501,DQB1.0201 aumentaría el riesgo de desarrollar insuficiencia suprarrenal junto con diabetes mellitus y enfermedad celiaca, y así múltiples combinaciones como por ejemplo si un paciente diabético es portador de DRB1.0404 tiene cien veces más de posibilidades de desarrollar insuficiencia suprarrenal que otro que presentara otra combinación.

Por otra parte, se ha visto que el DR2 constituye un factor de protección frente al SPA2 y más concretamente en la diabetes (13).

- GENES NO RELACIONADOS CON HLA Y AUTOINMUNIDAD

Los genes no relacionados con el HLA que contribuirían a la pérdida de tolerancia sería el MICA5.1 y el PTPN22 junto a sus polimorfismos de nucleótidos que darían lugar a múltiples alelos que intervendrían en mayor o menor grado en la predisposición para una enfermedad autoinmune concreta (algunos autores los han denominado alelos de alto riesgo).

El MICA5.1 (MHC Class 1 chain-related A) interviene en la maduración de linfocitos T pudiendo estar implicado en una deficiente tolerancia a nivel central, lo que facilitaría el escape de linfocitos autorreactivos hacia la periferia (16).

La CTLA4 (proteína de los linfocitos citotóxicos), actuaría como inhibidor de la activación de los linfocitos T uniéndose con CD28 en las células presentadoras de antígeno realizando una regulación a la baja en la activación, proliferación y diferenciación de las células T; dependiendo del polimorfismo de la CTLA4 se ejercería mayor o menor regulación a la baja facilitando o protegiendo de enfermedades autoinmunes como la diabetes y tiroiditis (17,18).

El PTPN22 (protein tyrosine phosphatase) actúa como regulador de las señales de los receptores de los linfocitos T de tal forma que si disminuye habría más riesgo de autoinmunidad (20).

La DNasa 1 (enzima deoxiribonucleasa 1) es una glucoproteína está en la mayoría de los tejidos regula la apoptosis. Cataliza la hidrólisis de la doble cadena de DNA. En pacientes SPA estaría disminuida su actividad por lo que existirían fragmentos de ADN que actuarían como antígenos estimulantes de la inmunidad innata (21).

No obstante la concordancia de patología autoinmune es únicamente del 70%, en gemelos dicigóticos lo que nos hace pensar que existen otros factores no genéticos que influyen en su desarrollo.

HIPÓTESIS DE AGENTES INFECCIOSOS.

Entre los agentes ambientales más relacionados estarían los agentes infecciosos y son varios los mecanismos por los que actuarían éstos. En primer lugar podrían comportarse como superantígenos mediante la activación policlonal de linfocitos T y/o B implicando gran liberación de citoquinas (CK) que rescatasen clones que estaban en anergia funcional.

Por otra parte podrían causar modificación en el autoantígeno convirtiéndose en un neoantígeno y provocar así la respuesta inmune (22).

En tercer lugar es posible que la célula infectada por un virus (los que causan rubéola, sarampión, herpangina y varicela que han sido implicados en el desarrollo de la diabetes) expresara proteínas víricas capaces de desencadenar la respuesta (23). Esto provocaría que en individuos predispuestos genéticamente desarrollaran una destrucción celular y una respuesta contra todos los materiales intracelulares antes preservados del sistema inmune. Por otro lado, existen virus que afectan a las propias células inmunes y que pudieran alterar sus funciones reguladoras. Un estudio reciente corrobora esta teoría con la implicación del virus de Epstein –Barr causante de mononucleosis infecciosa (24).

HIPÓTESIS DEL MIMETISMO MOLECULAR.

Enlazando con la teoría antes expuesta, los anticuerpos producidos contra el agente infeccioso (como yersinia) pueden tener reacción cruzada con antígenos del huésped al presentar estos epítomos comunes con bacterias conociéndose este fenómeno como mimetismo molecular.

Otros antígenos bacterianos y las proteínas de la leche de vaca también pudieran presentar reacción cruzada haciendo que el sistema inmune ataque tanto a lo propio como a lo ajeno.

Una forma sutil de mimetismo molecular es que los anticuerpos contra el germen pueden inducir una respuesta contra su idiotipo y es posible que estos anticuerpos anti-idiotipo al constituir una imagen interna del antígeno microbiano se unan a las mismas zonas a las que se adhiere el germen para infectar al organismo.

Uno de los primeros ejemplos de mimetismo molecular se describió en la fiebre reumática en la que los anticuerpos contra los antígenos de los estreptococos actuarían también contra el tejido cardíaco. Actualmente se conocen más de 50 proteínas de agentes infecciosos que comparten epítomo con los autoantígenos (25).

Un grupo de proteínas filogenéticamente muy conservadas (como las presentes en el núcleo celular) serían las denominadas proteínas de estrés o de choque térmico y son consideradas como las dianas de una respuesta autoinmune por el mecanismo de mimetismo molecular. Son proteínas ubicuas desde las bacterias al ser humano, que se emplean frente a estímulos de estrés ante situaciones adversas concediendo protección a las células sometidas a estrés (25). Estas proteínas tienen muchas similitudes entre diferentes especies y se unen temporalmente a otras proteínas formando macro-complejos con capacidad de translocarse a cualquier compartimento celular durante los momentos de estrés, lo que les conllevaría a ser candidatas como diana de los fenómenos autoinmunes. Esto último se corrobora con la existencia de anticuerpos contra estas proteínas en pacientes con lupus, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, y en modelos animales infectados con micobacterias que desarrollan antiHSP5 (una proteína de estrés) antes de debutar con DM (26).

HIPÓTESIS DE LA HIGIENE.

El sistema inmune debe madurar a lo largo de la vida con múltiples estímulos externos (para coger experiencia y rodaje). Actualmente debido a las medidas higiénicas y a evitar contactos con alérgenos, el sistema inmune comienza a actuar de manera inmadura y errática contra el propio organismo pudiendo

explicar esta teoría el aumento importante de casos de asma y alergias alimentarias en la población infantil (26).

HIPÓTESIS DE TOXICIDAD Y SUSTANCIAS QUÍMICAS.

Está demostrado que algunos medicamentos tóxicos contribuyen al desarrollo de enfermedades autoinmunes, como en el caso de los binomios que se señalan a continuación: hidralacina y procainamida –lupus-, alfametildopa anemia hemolítica y anestésicos (halotano) - hepatopatía autoinmune, tóxicos (mercurio) - nefritis por inmunocomplejos. Se cree que el mecanismo de acción sería que la sustancia química modificaría un antígeno propio y este neoantígeno desencadenaría una respuesta contra el autoantígeno.

HIPÓTESIS DE “SUN LIGHT” O RAYO DE SOL.

Considera a la VD como un inmunorregulador y su déficit conllevaría al desarrollo del fenómeno autoinmune como se detallará en el apartado dedicado a esta hormona (27, 28, 29).

HIPÓTESIS DE NEUROPEPTIDOS.

Es llamativo que tras un síndrome ansioso depresivo o un largo período de estrés mantenido aparezcan enfermedades autoinmunes. Esto podría explicarse por un desequilibrio en el eje hipotálamo hipofisiario que implicaría a diferentes neuropéptidos (30); Entre estos últimos se encontrarían el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y la cortistatina (derivado de la somatostatina). Estas T reguladoras (Treg) que inhiben los Tautorreactivos efectores que aparecerían una vez puesta en marcha la cascada autoinmune.

Los neuropéptidos regulan el balance de los factores pro y antiinflamatorios y facilitan las Treg con actividad inmunosupresora en contraposición a los Th.

El VIP es un aminoácido de la familia del glucagón producido por Treg, Th2, T8. Sus funciones son múltiples: en el aparato gastrointestinal actúa como vasodilatador, en el sistema nervioso central y periférico ejerce funciones de neurotransmisor, en el sistema cardiorrespiratorio es broncodilatador y en el sistema inmune actúa como inmunorregulador con propiedades antiinflamatorias a través de receptores -VPAC1, VPAC2, PAC1-presentes en los macrófagos, neutrófilos, células dendríticas y monocitos.

Como resumen el VIP inhibe la actividad fagocítica, inhibe la migración de los macrófagos, aumenta la producción de IL10, regula el balance Th1-Th2 al inhibir la producción de Th1 asociado a IL12 y la consiguiente producción de

IL2, TNF y IFNG; aumenta los Th2 la eosinofilia IL4, IL5, IgE y por último aumenta la tolerancia de las células dendríticas (se remite al capítulo de inmunología).

En el SPA existen menos Treg y menor producción de VIP lo que podría suponer una alteración en los procesos de sinapsis interneuronal con la consiguiente aparición de trastornos de ánimo y ansiedad tan frecuentes patologías autoinmunes, más de los explicables por el déficit hormonal y vitamínico inherente a las mismas.

OTRAS HIPÓTESIS.

Dado que las enfermedades autoinmunes predominan claramente en mujeres M/V, lupus 9/1, tiroiditis 50/1, hepatitis autoinmunes 50/1, enfermedad de Graves 9/1, diabetes y artritis reumatoide 4/1, se podría suponer que las hormonas sexuales femeninas (aunque sin demostración en el plano molecular) jugarían un papel en el desarrollo de enfermedades autoinmunes considerando que la mayoría de éstas se diagnostican en la etapa fértil; por otra parte los hombres con hipogonadismo son mas susceptibles de desarrollar enfermedades autoinmunes y estas tambien se pueden desencadenar tras la administración de estrógenos como es el caso del lupus (26).

Por otra parte, una vez terminado el mecanismo de tolerancia del embarazo el período postparto con los cambios hormonales correspondientes es terreno abonado para la aparición de enfermedades autoinmunes (principalmente tiroiditis) y el agravamiento de las preexistentes que mejoraron durante la gestación.

Enlazando la hipótesis de la infección y la de la vitamina D, la Fundación Americana de seguimiento de patología autoinmune estipula que una infección crónica causada por un microorganismo intracelular ocasiona una disregulación del metabolismo de la vitamina D a través de un daño en el receptor VDR; de donde se desprende que la enfermedad sería reversible si se elimina dicha infección o en caso de que se modificara la afinidad del receptor (como se detalla en el metabolismo de VD más adelante).

SEGUIMIENTO y TRATAMIENTO.

Como se menciona en la descripción de SPA tipo 2 no existe un consenso sobre seguimiento, determinaciones analíticas y periodicidad en este tipo de pacientes.

Como las enfermedades autoinmunes no se suelen presentar aisladas, y en base a que las más frecuentes son la patología tiroidea, anemia perniciosa e insuficiencia suprarrenal (todas se presentan con una clínica insidiosa e inespecífica), la mayoría de los autores consideran, valorando el

coste/beneficio, que sería razonable en todo paciente con una patología autoinmune, añadir a su analítica anual de rutina, iones, TSH, VB12 y VD (28, 32). Respecto a los familiares de estos pacientes, dependerá del presupuesto económico disponible.

Las diferentes opiniones se explican con más detenimiento en el apartado de discusión.

Hasta la actualidad, el único diagnóstico se realiza por clínica, bioquímica y autoanticuerpos (aunque la agresión directa es a través de los linfocitos T). Respecto a estos últimos, para algunos autores como Bizzaro (35), su utilidad es meramente diagnóstica, pero no predictores del desarrollo de la enfermedad (dado que en la mayoría de las enfermedades la destrucción celular no es lineal, el ataque es autolimitado cursando en brotes, el amplio espacio temporal de desarrollo de la enfermedad en caso de que esta se presente).

Sin embargo, Betterle (33) considera que actúan como predictores del desarrollo de la enfermedad, que deben de realizarse cuando existe previamente otra enfermedad autoinmune e incluso, a los familiares de los mismos. Todas estas consideraciones, se tratarán más a fondo en el apartado de discusión.

Es razonable que aquellos pacientes con una patología autoinmune que sean portadores de autoanticuerpos para otras, se realicen el control anual añadiendo las pruebas analíticas pertinentes a la enfermedad de la que portan anticuerpos, y ser informados de la clínica de la misma, ya que tienen más riesgo que los no portadores. Pero dejarles claro que el ser portador de autoanticuerpos no es sinónimo de desarrollar obligatoriamente la enfermedad, bien porque el decalaje temporal no de tiempo a desarrollarla o bien por causas que todavía desconocemos.

Hasta el momento como se explicará en la justificación del estudio, el tratamiento consiste en dar la hormona o la vitamina que producía el órgano destruido, es decir, tratamiento sustitutivo (31).

Además, conviene destacar que existen otros tratamientos no generalizados conforme se detallan con posterioridad en la discusión.

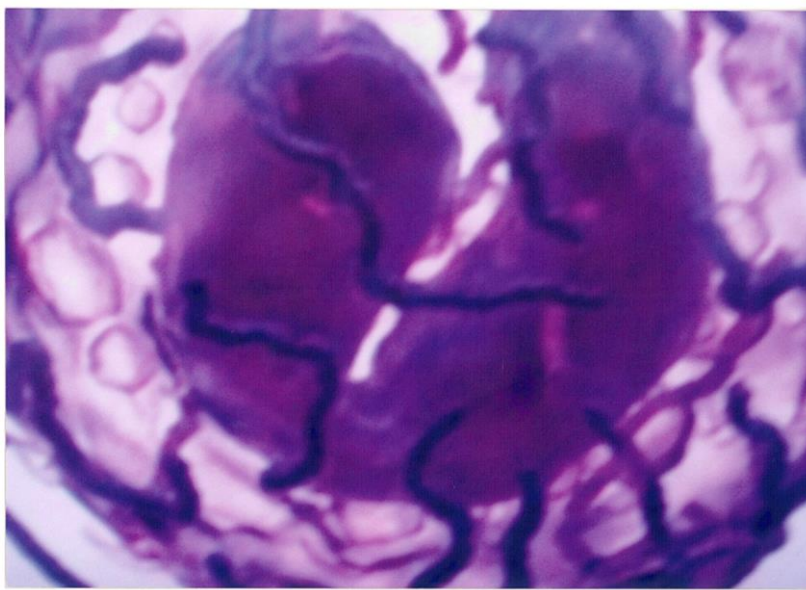
Respecto a la suplementación con VD, dada su implicación en la patología autoinmune y objeto de este trabajo, de nuevo existen múltiples opiniones, remitiéndome al apartado de discusión.

La opinión más generalizada, es suministrar 800-1.000 U/D VD de colicalciferol o la dosis precisa para conseguir concentraciones de 25(OH)VD superiores a 30 ng/ml.

INMUNOLOGIA

La poliendocrinopatía autoinmune es consecuencia de la pérdida de inmunotolerancia frente a las propias proteínas antigénicas. La razón por la que en un determinado periodo de la vida se pierde la inmunotolerancia no es del todo bien conocida postulándose varias hipótesis etiológicas y posiblemente, aunque hacen falta más estudios, sea la confluencia de todas las hipótesis que se mencionaran posteriormente lo que mejor explicaría la etiopatogenia compleja de SPA

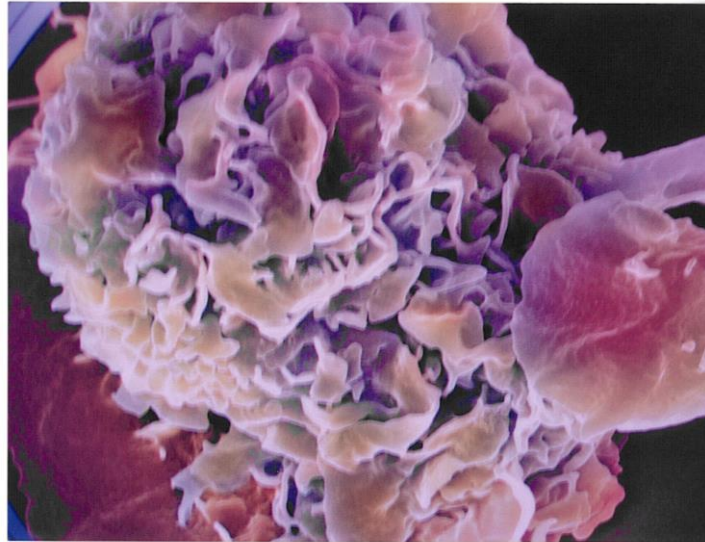
Imagen 14 Linfocito B productor de anticuerpos



Aunque se explica ampliamente en la teoría inmunológica, a continuación se hace un breve comentario a fin de entender mejor el mecanismo inmune (39). El primer paso de la respuesta autoinmune consiste en la apropiación y reelaboración de un antígeno por la APC (generalmente macrófagos, células dendríticas y linfocitos B) (imagen14). Este antígeno reelaborado es presentado en superficie del macrófago con una molécula de clase II del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA), y de esta forma es reconocido por los linfocitos T colaboradores (helper o Th) (imagen 15).

La activación de los macrófagos y su interacción con los linfocitos T colaboradores favorece la liberación de citoquinas y la activación de los linfocitos C citotóxicos y B (estos últimos producirían autoanticuerpos) con lo que se amplifica la respuesta autoinmune inicial. Por otra parte, las inmunoglobulinas específicas producidas por los linfocitos B son capaces de estimular o inhibir la secreción endocrina o de minimizar o bloquear su acción sobre el tejido diana de la función hormonal. Por otra parte, la activación de los linfocitos T y la participación de los macrófagos serían los responsables del proceso de destrucción directa de la glándula endocrina.

Imagen 15. Linfocito T



Sin embargo, no existe acuerdo unánime ya que para algunos autores lo determinante sería que la propia célula endocrina se comportase como una célula presentadora del antígeno y no el macrófago, mientras que para otros la llave residiría en la sensibilidad de ciertas células endocrinas a ciertas citoquinas (principalmente IL1) de tal forma que causarían su destrucción.

Como siempre ambas teorías confluyen para explicar que, un estímulo determinado mediado por citoquinas podría favorecer la presentación de antígeno junto a las proteínas de HLA; sólo en el caso de que se produjera la doble presentación (autoantígeno y expresión anómala de HLA) se desencadenaría el proceso autoinmune siendo razonable considerar la existencia de diversos autoantígenos implicados en la agresión inmune del SPA.

Recientes trabajos han demostrado la posibilidad de que algunos autoanticuerpos sean capaces de reaccionar con los antígenos de diversas glándulas, debido a la existencia de un epitopo común en las distintas células endocrinas o en una secuencia antigénica constante en las distintas moléculas expresadas en la membrana plasmática, capaz de desencadenar la respuesta autoinmune.

Dentro de las respuestas inmunes podemos señalar dos tipos:

- La inmunidad INNATA, reconoce un patrón molecular a través de un reconocimiento de receptores, como “tool like”, actuando de forma precisa sobre los lipopolisacáridos externos bacterianos o internos como ARN viral capsulares, interiorizándolos e iniciando la cascada de la inflamación con la secreción de citoquinas proinflamatorias como radicales libres (40,41). También recluta células inflamatorias en el sitio de la infección y contribuye a la lisis de células infectadas del huésped por las natural killer (NK) (42). La poseen la mayoría de los leucocitos, es considerada rápida inespecífica y sin memoria. La respuesta adaptativa depende de la innata a través de las células dendríticas que tienen como función estimular a los linfocitos T al actuar como presentadoras de antígeno (APC) y son capaces de captar, trocear y presentar fragmentos antigénicos (Ag) a los linfocitos T de los que dependen a su vez los linfocitos B
- La inmunidad ADAPTATIVA es considerada como específica, lenta y con memoria (43).

Tanto la innata como la adaptativa controlan la respuesta inflamatoria para que no se desborde, ya que la excesiva inflamación causa daño colateral en tejido adyacente como en el caso del distrés respiratorio que se produce en la gripe aviar o la gripe A. Ejercen un control intrínseco de linfocitos (selección clonal) de linfocitos autorreactivos en timo por apoptosis de células inmaduras o activación de la muerte de células maduras, aumentando las Treg que mantienen la tolerancia periférica. La respuesta adaptativa depende de la innata por las células dendríticas (CD) que tienen como función la estimulación de los linfocitos T para ejercer como APC. Una vez troceado y reelaborado es presentado a través de una molécula HLA-2 siendo reconocido por los linfocitos Th, encargados de la inmunidad celular.

La activación de los macrófagos con los Th favorece la liberación de citoquinas y la activación de los linfocitos citotóxicos y los linfocitos B productores de anticuerpos, encargados de la inmunidad celular. Además de las CD actúan como presentadoras de antígeno también los macrófagos y linfocitos B (gráfico1).

GRAFICO 1

INMUNIDAD INNATA Y ADAPTATIVA

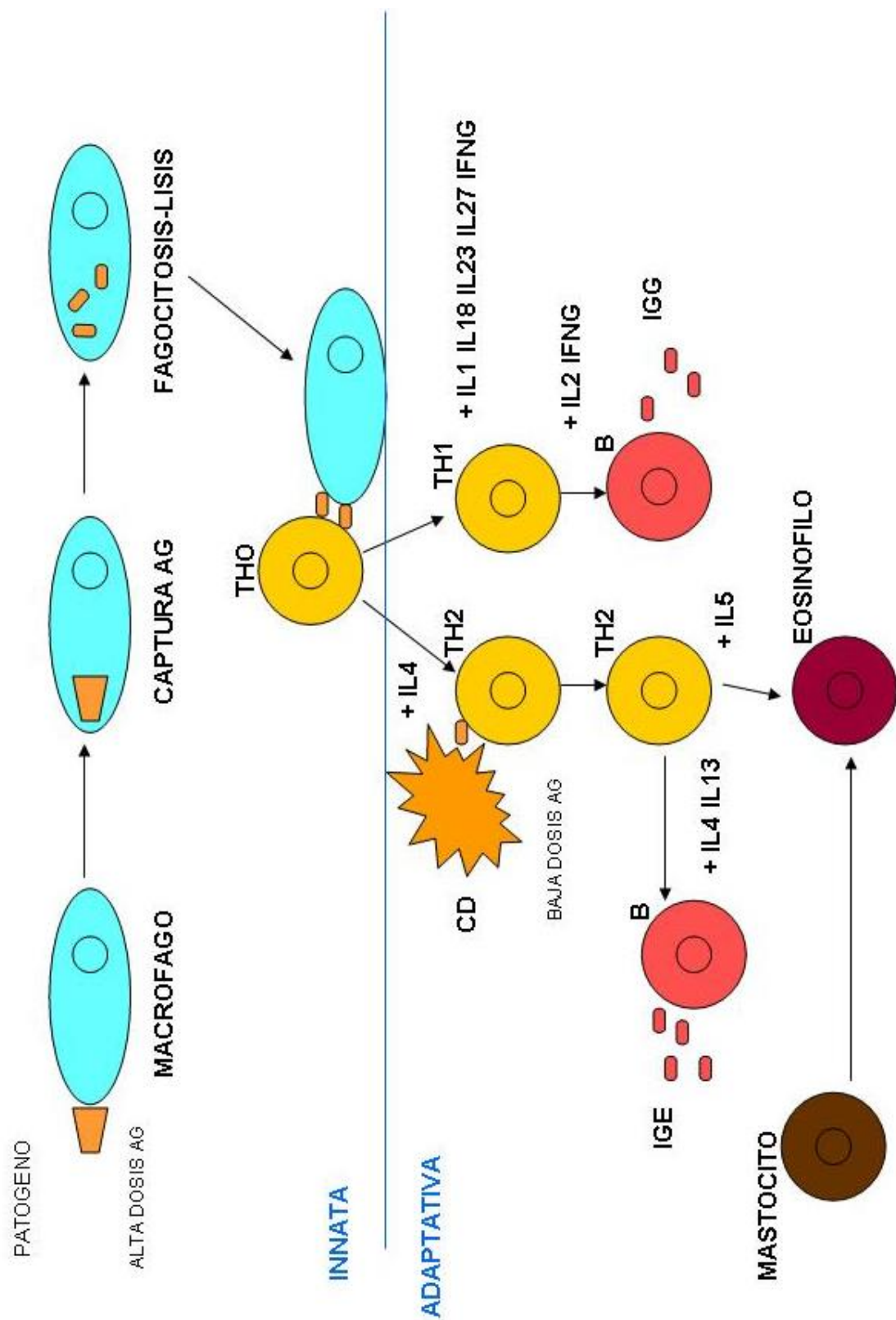
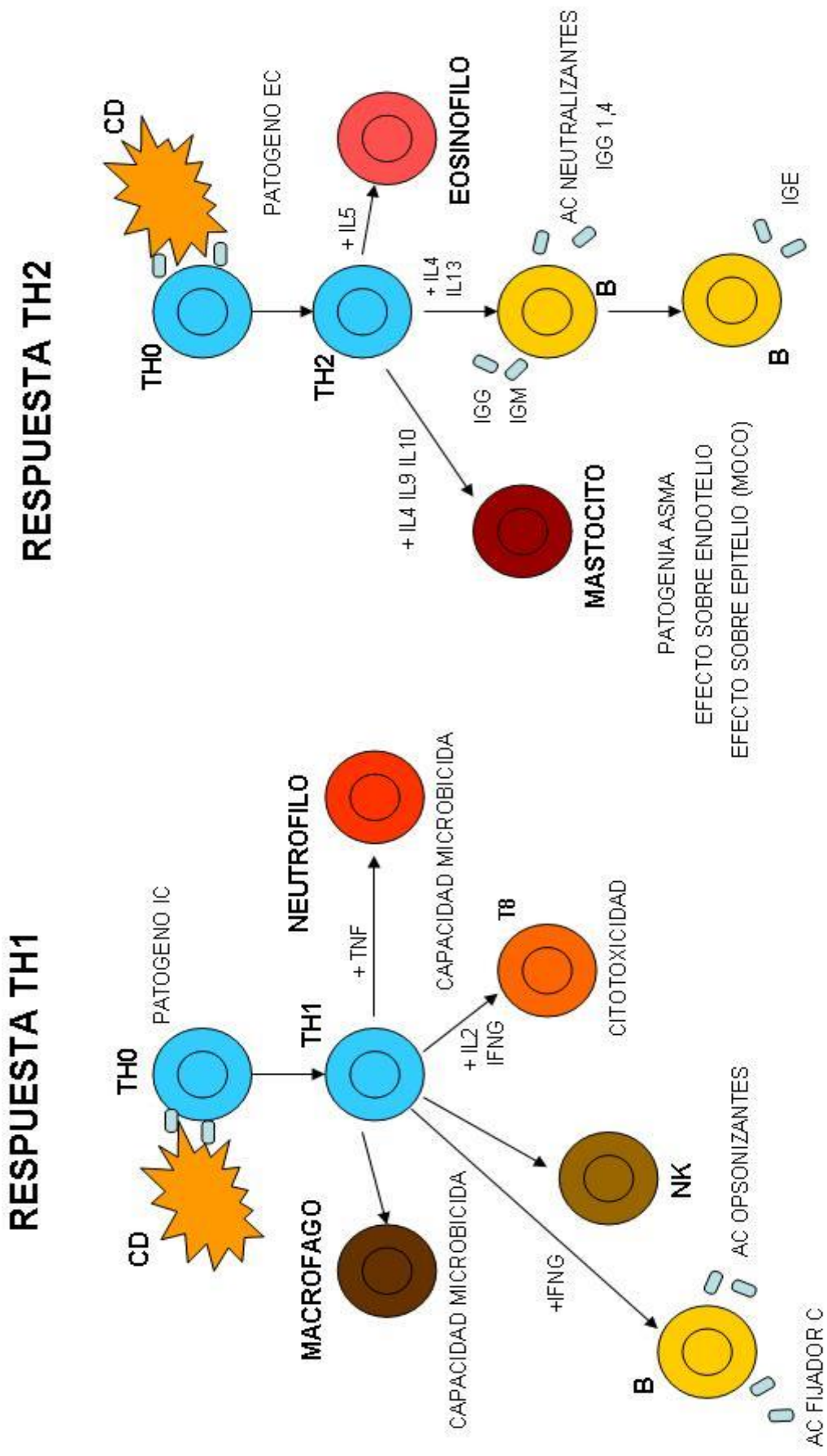


GRAFICO 2



RESPUESTA TH1

RESPUESTA TH2

RESPUESTA HUMORAL

RESPUESTA CELULAR

Los Th pueden diferenciarse en otras subpoblaciones de las que nos interesan tres conocidas como Th1, Th2 y Th17. Los Th1 son los responsables de las reacciones de hipersensibilidad retardada y de los patógenos intracelulares; los Th2 son responsables de las reacciones mediadas por IgE y eosinófilos así como la inmunidad celular (44), mientras que los Th17 se encargan de patógenos extracelulares y hongos, y como veremos seguidamente, junto con los Th1 intervienen en la génesis de las enfermedades autoinmunes (45).

En individuos sanos se pensó que debería de existir un equilibrio entre Th1-Th2 (gráfico 2) para mantener la tolerancia, pero desde el descubrimiento de la subpoblación de Th17 se cree que su mantenimiento es más complejo.

Las enfermedades autoinmunes son, por tanto, la consecuencia patológica de una alteración en los mecanismos de tolerancia. Esto significa que en todos los individuos existen linfocitos capaces de reconocer los antígenos propios y ajenos, si bien estas clonas de linfocitos se encuentran bajo control.

Este control entra de lleno en el concepto de TOLERANCIA o capacidad para atacar lo ajeno y no a lo propio, y depende de dos mecanismos: el de delección clonal o eliminación física y el de anergia clonal o inactivación funcional. La falta de respuesta a ciertos autoantígenos puede deberse a la ignorancia clonal, es decir que los antígenos estaban en sitios inaccesibles para el sistema inmune.

La alteración de la tolerancia conllevaría a un estado de autoinmunidad patológica desarrollándose así las enfermedades autoinmunes.

Existen dos tipos de tolerancia.

- La tolerancia CENTRAL ocurre en el timo con células T maduras que pueden evolucionar a varios tipos: en primer lugar hacia T efectoras necesarias para la agresión contra agentes externos, y en segundo lugar, hacia Treg que inhiben la respuesta del sistema inmune (46) y en tercer y último hacia Tautorreactivas que atacan las proteínas del propio individuo.

La tolerancia central puede inclinarse hacia dos sentidos: una selección positiva que produce T efectoras y Treg que entran en circulación y una selección negativa que controla los T con mayor afinidad para los antígenos propios.

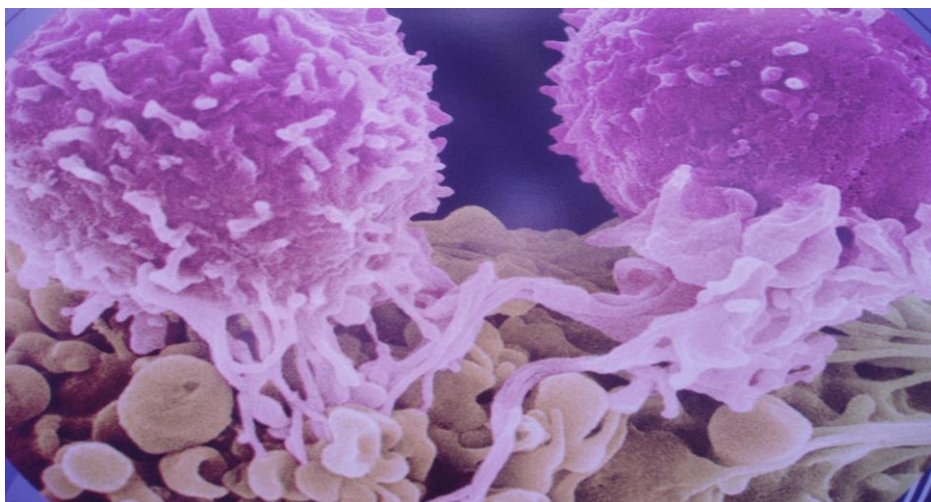
- La tolerancia PERIFERICA ocurre fuera del timo y actúa como guardián contra los T autorreactivos que se habían escapado de la selección central negativa.

Ambas tolerancias, central y periférica evitarían la expansión y activación de las T autorreactivas y otorgarían protección frente a los procesos autoinmunes.

Cuando alguno de los mecanismos de tolerancia se ve alterado (el de delección clonal o el de inactivación funcional) aparecen linfocitos capaces de conocer los autoantígenos como ajenos, lo que constituye la base de la patología autoinmune.

Como se mencionaba previamente en los últimos años se ha implicado una nueva subpoblación de linfocitos Th17 que en la actualidad se consideran los principales efectores del fenómeno de autoinmunidad. Los Th (Imagen 16) se diferencian hacia Th17 por la acción conjunta de IL6 y TGF B. Este último es producido por las células Treg sobre las que ejerce un feedback positivo y una inhibición de diferenciación hacia Th1 y Th2, que a su vez IL17, IL25 e IL23. Mientras, por el contrario, las IL12, IL27, IL4, IFNG son producidas por las CD y macrófagos, e inhibirían su diferenciación y proliferación.

Imagen 16. Linfocito T Helper.

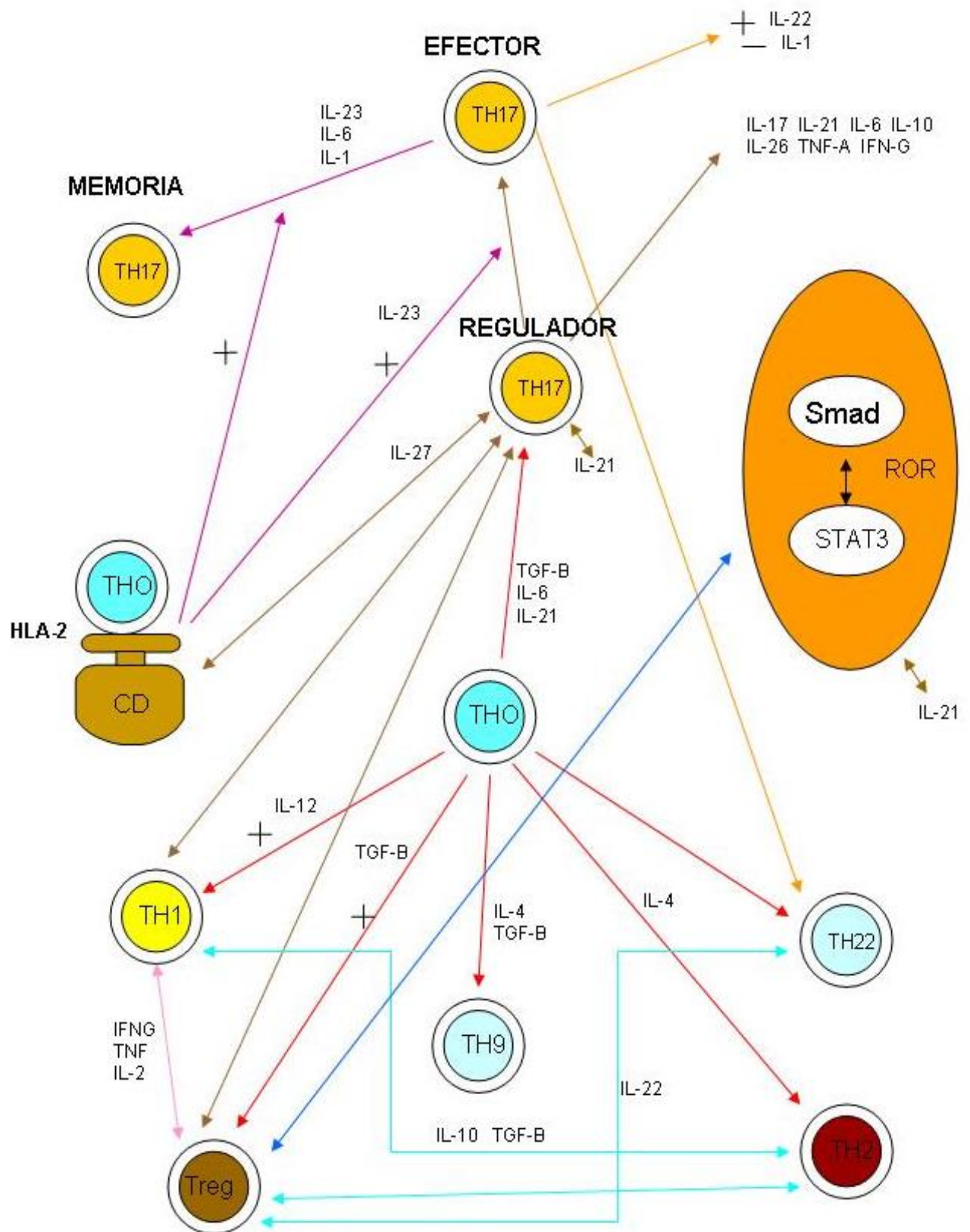


Los Th17 (gráfico 3) son mediadores potentes de inflamación debido a su expresión ubicua de sus receptores de citoquinas influyendo en asma, EII, psoriasis y AR. Los factores de diferenciación de Th17 incluyen citoquinas TGF-B más IL6-IL21, factores de transcripción STAT3, IRF4, ROR-A, ROR-G y por último factores de supervivencia-maduración IL23. Treg y Th17 se regulan dependiendo de la vía de inducción de los factores de transcripción respectivamente Foxp3 o ROR-G, ambos con niveles bajos o altos de IL6. Otras citoquinas relacionadas con los Th17: IL17 (activa el reclutamiento y activación de los polimorfonucleares); IL21 (activa a la vez a los propios Th17 a los linfocitos B y la producción de inmunoglobulinas); IL22 (protege contra el daño hepático y activa la inflamación de piel y mucosas).

Tras esta explicación podríamos concluir que los Th17 son más patógenos que las Th1 por tres razones:

- Los Th17 migrarían más rápido hacia los órganos diana (como se demuestra en la ruptura de la barrera intestinal en EII y como los primeros efectores del daño de la membrana sinovial en AR) relegando así a los Th1 a meros ayudantes en la destrucción, explicándose de esta forma la función proinflamatoria de la inmunidad celular.
- Los Th17 serían los principales reclutadores de polimorfonucleares y monocitos.
- La IL17 promueve la diferenciación de los linfocitos B y aumenta los niveles de IgE explicándose de este modo la facilitación de la inmunidad humoral y el desarrollo de enfermedades como asma extrínseco y la dermatitis atópica que muy frecuentemente acompañan a las enfermedades de SPA

MECANISMO DE ACCIÓN DE LINFOCITOS T



Los Th junto con otros grupos celulares producen una serie de glucoproteínas conocidas como citoquinas codificadas en su mayoría por genes ubicados en el cromosoma 5 siendo los agentes infecciosos el estímulo más potente para su secreción aunque también se puede inducir ésta por tóxicos alérgenos o autoantígenos. Pueden ejercer un efecto “feedback” positivo o negativo en varios niveles diferentes: autocrino -sobre los propios linfocitos- paracrino-en un entorno próximo- y endocrino-a distancia-.

Funcionalmente las citoquinas son pleiotrópicas y redundantes, es decir tienen múltiples efectos sobre distintos tipos celulares. A la vez que las citoquinas contribuyen al desarrollo de una función, el reciente conocimiento de los receptores de éstas ha revelado que son cadenas polipeptídicas que en ocasiones son comunes para varias citoquinas, y sirven para transmitir las señales al núcleo. Esta característica junto con la amplia distribución en tejidos, explicaría el efecto pleiotrópico. Los mecanismos moleculares conducidos por las citoquinas consisten en la inducción de factores de transcripción stat1, stat3, stat6 GATA3 y la 1-25(OH)2VD. Este último no sólo se une a su receptor induciendo a estos últimos sino que actúa como un factor de transcripción por sí mismo. Las acciones de las citoquinas están integradas en un sistema funcional que está sujeto a un “feedback” positivo o negativo entre ellas y la expresión de sus receptores participando en la generación de respuestas inmunológicas, angiogénesis, reacciones alérgicas, remodelación tisular y oncogénesis.

Los Th1 producen IL2, TNF-B, IFN-G, los Th2 producen IL10, IL4, IL6, IL9, IL5, IL13, y los Th17 hacen lo mismo con IL17.

La IL2 actúa como factor de crecimiento y diferenciación de T4 o Th y T8, estimula la actividad citotóxica de las NK, mediada por linfocitos, teniendo efectos proinflamatorios al realizar un “feedback” positivo para los Th1 y producción de sus citoquinas y uno negativo sobre Th2. La IL2 es utilizada en la clínica por su citotoxicidad en el tratamiento del cáncer renal.

El TNF-B actúa aumentando la permeabilidad capilar, altera el endotelio, se comporta como pirógeno endógeno, facilita la adhesión de polimorfonucleares, aumenta la citotoxicidad, tiene actividad procoagulante (interviene directamente en el shock séptico por bacteriemia) y destruye células tumorales por su citotoxicidad. Los anticuerpos anti-TNF se usan para tratar la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y la enfermedad inflamatoria intestinal

El IFN es considerado uno de los mayores mediadores en el fenómeno autoinmune, tiene efecto antiviral, antiparasitario, aumenta la expresión de HLA2, inhibe la diferenciación de Th2, inclinando la balanza hacia Th1 y estimula los macrófagos. Es empleado como tratamiento en hepatitis víricas aunque desencadene como efecto colateral tiroiditis autoinmune.

La IL4 activa la inmunidad celular facilitando la producción de anticuerpos (Ac) (aumenta la producción de IgG y IgE en detrimento de IgM), tiene un efecto

antiinflamatorio al ejercer “feedback” negativo sobre los Th1. Esta última acción, junto con la producción de IgE, la implica en el desarrollo del asma extrínseca.

La IL6 tiene una labor dual ya que por una parte actúa como factor proinflamatorio facilitando la autoinmunidad (como haría el TNF) y por otra parte, facilitaría la producción de ac por las células plasmáticas.

La IL10 es conocida como la citoquina inmunosupresora y su disminución esta relacionada con el desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal. La IL10 también estimularía la inmunidad humoral e inhibiría la apoptosis.

La IL12 secretada por macrófagos y polimorfonucleares constituiría un estímulo para los Th1.

La IL17 estimula la producción de IL6, IL8 y prostaglandinas facilitando la cascada proinflamatoria.

La IL8 es producida por células del retículo endotelial hepático, astrocitos, fibroblastos y células cancerosas de ovario, pulmón y melanoma. Es conocida como quimiocina por su capacidad para inducir la quimiotaxis de de todas las poblaciones de leucocitos así como inductora de la angiogénesis. Se están empleando actualmente antiIL8 para inhibir la angiogénesis tumoral.

En resumen podemos catalogar en dos grandes grupos las citoquinas: las citoquinas proinflamatorias (TNF-A, IL12, IL6, IL1B) y las citoquinas antiinflamatorias (IL10, IL13, TGF-B, IL 1Ra)

Las NK son las reguladoras precoces y suprimen los Th1 mientras que las Treg, que producen IL10 y TGF-B, inhiben a Th1 y Th2.

Otra de las hipótesis de los SPA sería el desbalance de Th17 y Treg a favor de las primeras, pudiéndose comprobar la disminución de las últimas en pacientes autoinmunes.

Existen varios tipos de Treg:

- En primer lugar las Treg procedentes del timo que constituyen un 5-10% de las T periféricas. Tienen la función de desarrollar respuestas inhibitorias para la expansión clonal de Th.
- En segundo lugar encontramos las Treg inducibles (Tr1, Th3, CD8T). Las Tr1 liberan IL6, TGF-B y las CD8T producen IL10 e inhiben a las APC. Esta respuesta conjunta supresora restaura la homeostasis inhibiendo la actividad de Th1 implicados en la destrucción de tejido en enfermedades autoinmunes. El Ag específico de los linfocitos T se expresa en presencia de IL4 y IL12 y lo convierten en Th1. Las acciones de éstos están reguladas por las Treg y las NK- que producen IL4, IL10 y TGF B - las células dendríticas y macrófagos actuarían presentándoles los Ag

VITAMINA D

METABOLISMO

A continuación se hace un resumen del metabolismo de VD (47).

La vitamina D (calciferol) y sus metabolitos constituyen un grupo de compuestos esteroides (secosteroles) que a través de su metabolito activo, 1-25 dihidroxivitaminaD3 o 1-25(OH)₂VD interviene en el metabolismo fosfocálcico. La vitamina D3 de origen animal (colecalciferol) y la D2 de origen vegetal (ergocalciferol) son absorbidas por el tracto gastrointestinal a partir de los alimentos que las contienen (aceite de hígado de bacalao, huevo, pescados grasos, levaduras, leche enriquecida) mediante el proceso de difusión pasiva que requiere sales biliares.

Posteriormente a través del sistema linfático, ligadas a los quilomicrones, pasan a la circulación general ligadas a una alfa globulina.

En condiciones normales, la fuente más importante de VD es su biogénesis en los estratos basal y espinoso de la epidermis y dermis. En la piel, la luz solar, por las radiaciones ultravioleta B, transforma el 7-dehidrocolesterol (provitamina D3) en 9-10 secosterol (previtamina D3). Esta se transforma lentamente en VD3 que circula unida a la alfa globulina (esta proteína tiene un ligando para los distintos metabolitos a los que se une con diferente afinidad).

La luz solar, además, transforma el 7-dehidrocolesterol en otros productos biológicamente inactivos como el taquisterol y luministerol, causando la fotoisomerización de VD3 a otros compuestos del tipo desuprasterol y 5-6 transVD3. La melanina cutánea actúa disminuyendo la fotosíntesis de VD al competir con la proVD3 por los fotones ultravioleta y, por ello, limitar la producción de VD3 en la piel. Así, en los individuos con fototipo 4-5 la producción de esta vitamina es menor requiriéndose mayor exposición solar que aquellos con fototipo 1 - 2 para la síntesis de una cantidad similar.

En los niños y adultos jóvenes la producción cutánea de VD3 durante los meses de primavera y verano es suficiente para las necesidades anuales, acumulándose principalmente en músculo y tejido adiposo, situación poco factible en los ancianos que requieren suplementos adicionales. Otro cambio en el metabolismo de la VD es el incremento por 4 de la 1-25(OH)₂VD durante la gestación debido al aumento de la DBP permaneciendo estables los niveles de 25(OH)VD.

El 90% de la primera hidroxilación con producción de 25 hidroxí VD3 25 (OH)VD se lleva a cabo en el hígado, realizándose el resto en el riñón e intestino. La 25hidroxilasa (CYP27B1) se encuentra en las mitocondrias y los microsomas del hepatocito y elabora la 25(OH)VD, forma más estable y cien veces menos potente que la forma activa 1-25(OH)₂VD, con una vida media de 2-3 semanas mientras

que la de esta última es de 1-4 horas. Este es el motivo por lo que en la práctica clínica usamos como marcador del estado de VD del individuo la determinación de 25(OH)VD. No existe un feedback estricto de la 25 hidroxilasa por lo que una mayor ingesta o exposición solar conllevaría a un incremento de la producción de 25(OH)VD.

Con respecto a los **niveles** aconsejables de 25(OH)VD, no existe acuerdo tal y como se detalla a continuación a través de varias opiniones, agrupándose éstas según el campo en el que son expertos los distintos autores:

- Grupo de estudio de metabolismo óseo: 30-100 ng/ml- (multiplicar por 2.49 para pasar a nmol/ml) sería el rango adecuado para Heike, Bischoff-Ferrari (48), Cavalier, Fardellone, Heinkendorff, Ish-Shalom, Plebani, Souberbielle y Valcour; 40-100 ng/ml para Hollis; 30-50 ng/ml para Ebeling y Jean; 30-50 ng/ml para Largura.
- Grupo de oncología: rango unánime de 30-100 ng/ml para Gandini y Lappe (49),
- Grupo de estudio cardiovascular: el rango de 30-100 ng/ml es también unánime en Pilz, Gruson, Guerin y Wang, discrepando únicamente Zitterman (50) que considera óptimo el rango de 30-80 ng/ml.
- Grupo de estudio de patología autoinmune: Olsson, Shoenfeld (51), Landenberg, Pierrot-Deseilligny (51) y el Manual de Autoinmunidad de la Clínica Mayo (53), también consideran el rango de 30-100 ng/ml. Priemmel considera suficiencia cifras mayores de 29ng/ml-y un rango ideal 40-60ng/ml

Llama la atención la coincidencia de muchos autores en situar el rango deseable en 30-100 ng/ml (54,55) y por otra parte que la mayoría de los laboratorios españoles sitúan ese rango en 20-50ng/ml con el límite inferior más bajo (considerado por muchos autores como insuficiencia) y el límite superior mucho más restringido (considerado por otros muchos seguro hasta 150 y 300 ng/ml el riesgo de hipercalcemia). Por unanimidad los autores previamente mencionados consideran que no se deberían superar por cautela las cifras de 200ng/ml (55,56).

En lo referente a los rangos de deficiencia, insuficiencia, normalidad y toxicidad no existe consenso, sobre todo, ahora que se implica a esta vitamina en otras funciones que se detallan posteriormente. En la actualidad Holick considera niveles saludables (posiblemente aquellos mayores que para mantener un metabolismo óseo óptimo como se explicara en el apartado de acciones de VD), los superiores a 30-40 ng/ml poniendo como tope máximo 100 ng/ml (57). En lo que se refiere a la separación de deficiencia <10 ng/ml e insuficiencia 10-20 ng/ml son clasificaciones que aparte de indicar la gravedad de déficit y orientar en las dosis de sustitución. En este estudio que versa sobre autoinmunidad se considerarían deficiencia menor de 20 ng/ml y suficiencia o cifras ideales cifras mayores de **30 ng/ml** (58).

En cualquier caso lo único importante de subrayar es que nunca deben de ser inferiores a **30 ng/ml** para un correcto funcionamiento del organismo a todos los niveles (59). Birchow-Ferari y Giovannucci sugieren suplementos de vitamina D hasta conseguir esta cifra (60)

En el riñón la 25(OH)VD pasa a 1-25(OH)2VD por acción de la 1-hidroxilasa en las mitocondrias de los túbulos proximales circulando en concentraciones muy pequeñas del orden de 30 pg/ml. El estímulo más potente para su conversión es la disminución de calcio iónico sérico que provoca un aumento de PTH. En el riñón a través de una 24-hidroxilasa se obtiene 24-25(OH)2VD presente en cantidades mayores de 1-5 ng/ml con una semivida de 6 horas y con función biológica escasa y muy parecida a 25(OH)VD.

La síntesis de 1-25(OH)2VD está estrechamente regulada por la disminución de calcio y fósforo y por la PTH (61). En condiciones de normocalcemia se producen ambos metabolitos (1-25 y 24-25) con predominio de este último mientras que en hipocalcemia aumenta la PTH que estimula la 1 α -hidroxilasa renal produciéndose más cantidad de 1-25 (OH)2VD. La concentración de PTH no es de forma estricta inversamente proporcional a la concentración de 25(OH)VD, de hecho existe variedad interindividual. En nuestro laboratorio los rangos son 15-80 pg/ml y comúnmente se sitúan entre 40-50pg/ml con cifras de 25(OH)VD menores de 20ng/ml, y sin embargo en otros con cifras de 25(OH)VD de 30ng/ml existe riesgo de hiperparatiroidismo secundario (62). Existe también actividad 1 α -hidroxilasa en hueso, intestino, placenta, plaquetas, cartílago y posiblemente en otros órganos. La hipofosfatemia aumenta 1-25(OH)2VD y a su vez disminuye 24-25 (OH)2VD. Aparte de los estímulos mencionados previamente las hormonas sexuales, la de crecimiento y la prolactina durante la gestación aumentan la actividad de 1 α -hidroxilasa.

La 1-25(OH)2VD es metabolizada en hueso, hígado, riñón e intestino formándose compuestos inactivos que se excretan por la bilis, encontrando evidencias de la existencia de una circulación enterohepática de 25(OH)VD y 1-25(OH)2VD.

La forma activa de la VD, la 1-25(OH)2VD, procedente de la circulación penetra a la célula diana uniéndose al receptor citoplasmático de la VD (VDR) para entrar en el núcleo y constituir un heterodímero con el receptor de retinoide X (RXR). Este macroconjunto (1-25(OH)2VD-RXR-VDR) se une a los elementos responsables de la VD (VDRE) localizados en el ADN calculándose que puede controlar la acción de mas de 900 genes que a su vez son responsables de regular la proliferación celular, la apoptosis, la diferenciación y la angiogénesis (63).

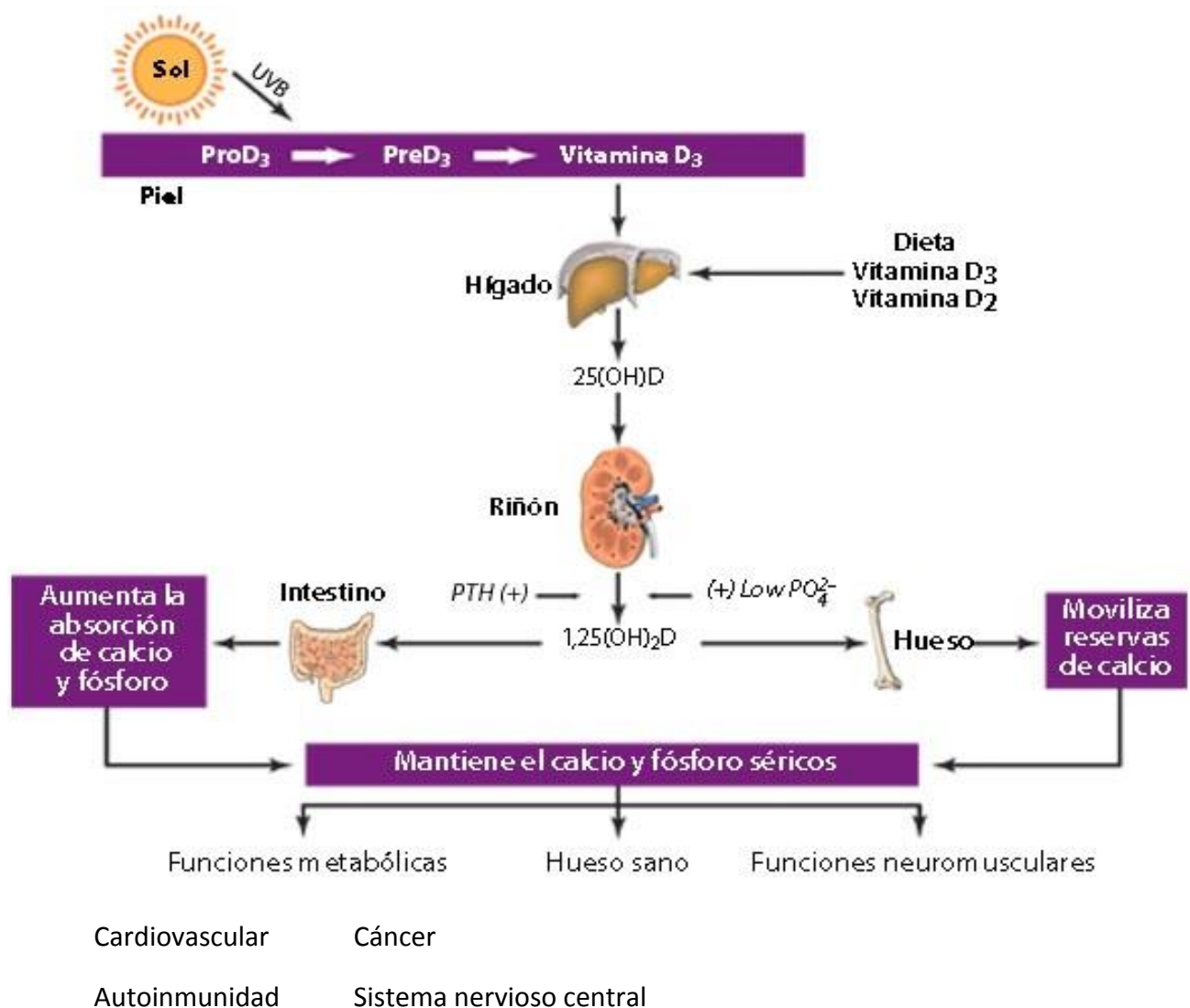
Desde hace una década del descubrimiento de dicho receptor se ha empezado a entender la acción pleiotrópica de dicha vitamina. El VDR junto con la 25hidroxilasa se encuentran ampliamente distribuidos en muchos tejidos como mama, cerebro, colon, próstata y células inmunes. La mayor o menor concentración de estos receptores esta regulada por factores sistémicos locales e intracelulares (43). Entre

estos está la propia 1-25(OH)₂VD, péptidos y factores de crecimiento (bFGF, EGF, IGF), insulina, calcio extracelular y PTH.

El VDR forma parte de la familia de los receptores nucleares entre los que se encuentran el receptor de retinoide X (RXR) receptor de activación de proliferación de peroxisoma –PPAR), receptor X hepático (LXR) y receptor de farsenoide X (FXR). El VDR es un potente regulador de la transcripción molecular y también se modifica a sí mismo –modificaciones transcripcionales-, también actúa sobre la proteína transportadora de VD (DBP), facilita la degradación de 25(OH)VD por parte de la 24 hidroxilasa, y por último a través de su actividad sobre genes modifica los elementos de respuesta a VD (44) (acción importante a la que se hace referencia en el apartado de discusión de este trabajo).

El VDR también se puede unir al ADN para activar la transcripción (ADN binding), y una mutación en esta última es la causante del raquitismo resistente a VD.

Figura 1. Metabolismo de la vitamina D



FUNCIONES DE LA VITAMINA D

El papel de la VD en la homeostasis calcio-fósforo es de sobra conocido. Recientemente se le han atribuido mas funciones interviniendo en patologías crónicas (27), entre las que se incluyen enfermedades cardiovasculares (ictus, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica), infecciones, autoinmunes (esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide), neurológicas (papel en la neuromodulación y plasticidad cerebral relacionándolo con esquizofrenia y depresión) y cáncer (próstata, mama, colon, melanoma) (63).

A continuación se procederá a exponer un breve resumen de dichas atribuciones haciendo mayor hincapié en la autoinmunidad, condición sobre la que versa este trabajo.

EFFECTOS CLÁSICOS:

Sobre el hueso interviene en la cantidad y calidad del mismo, así como en la fuerza y tono muscular. La 1-25(OH)₂VD estimula la maduración de los precursores de osteoclastos facilitando el remodelado óseo y mineralización de la matriz ósea. Sobre el intestino aumenta la absorción de calcio y fósforo en el yeyuno. El calcio es absorbido por doble transporte pasivo y activo, este último a través de los receptores (VDR) que regulan los canales de calcio del enterocito. El complejo formado por VDR-1-25(OH)₂VD es traslocado al núcleo induciendo la acción de ARN mensajero que codifica las proteínas transportadoras de calcio y fósforo denominadas calmodulinas y CaATPasas. Sobre el riñón mediado a través de VDR en túbulos distales facilita la reabsorción de calcio. La expresión de estos receptores está regulada por la hipocalcemia, PTH y la propia 1-25(OH)₂VD.

La falta de VD ocasiona un déficit en la mineralización siendo responsable del raquitismo en niños y de la osteomalacia en adultos influyendo en la aparición a largo plazo de la osteoporosis (64). En el raquitismo infantil son típicos el hiperparatiroidismo secundario, el aumento de fosfatasa alcalina con hipofosforemia y normocalcemia. Su clínica consiste en deformidad varo-valgo de la pierna, quilla costal, craneotabes y rosario costal. En la osteomalacia, el diagnostico verdadero se realiza histológicamente, con variaciones analíticas menos llamativas que en el raquitismo, al igual que la clínica, bastante inespecífica que consiste en debilidad muscular y dolores óseos.

Por otra parte si añadimos a los últimos la hipotonía muscular, está demostrada la miopatía por déficit de VD, constituiría un factor de riesgo de caídas y fracturas principalmente en ancianos, de ahí que el suplemento supondría una doble ventaja para prevenir fracturas y aumentar la fuerza muscular. El nivel de VD se correlaciona positivamente con aumento de fuerza muscular e inversamente con el

riesgo de caída. Los miocitos tienen VDR y la suplementación y altera la composición de las fibras lo que se traduce clínicamente como una mejora en los test de función muscular (65).

Un metaanálisis recoge que el riesgo de fracturas no vertebrales y de cadera se reducían un 18% si se suplementaban con 400 U/D siendo adecuado mantener el nivel de 25(OH)VD alrededor de 30ng/ml (66,67).

Ferrari realiza un estudio doble ciego de donde se desprende una reducción de caídas en un 13% si se suplementa entre 24-36 meses con 200 U/D de VD; este riesgo descendía a un 19% si el suplemento era de 700 U/D. El mismo estudio muestra una disminución de fracturas en un 23% si la concentración de 25(OH)VD es mayor de 24 ng/ml. Si se añade calcio se consigue la mejoría en 5 meses mientras que se conseguiría en 12 meses si se diera sólo VD (68).

Birchoff-Ferrari aporta que si se suplementa con 700 U/D de VD disminuye el riesgo de fractura no vertebral en un 20% y de cadera en un 18%; dosis menores de 200 U/D no disminuirían el riesgo. Si se añaden 800 U/D de VD y Ca 500 mg/D disminuye el riesgo de fractura global de 7-16% (69,70).

Comparando las concentraciones de 25(OH)VD menores de 12 ng/ml con las de 24ng/ml existía una disminución de fractura no vertebral y de cadera de un 31% (71)).

Birchoff-Ferrari estudió la relación entre niveles bajos de 25(OH)VD con aumento de enfermedad periodontal, pérdida de piezas dentarias y anomalías del esmalte.

Se concluye que la concentración de 25(OH)VD mayor de 24 ng/ml es la óptima para disminuir el riesgo de fractura y de caída, como lo avalan los distintos estudios (72, 73, 74, 75, 76).

EFFECTOS SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR:

Con motivo del descubrimiento del VDR y la presencia de 1-hidroxilasa en cardiomiocitos se consideró a la VD como un factor de riesgo cardiovascular. Entre sus funciones se encuentran mejoría del estado endotelial, modificación de la acción de las proteasas, control la secreción de insulina, mejora de la contractibilidad cardíaca, disminución de la resistencia a ésta e intervención en la regulación del sistema renina-angiotensina- aldosterona (disminuyendo la renina) implicado en la hipertensión arterial (77).

Dos meta-análisis demuestran que un suplemento de 800 U/D y 500mg de calcio disminuían la hipertensión sistólica aislada (78). A un grupo de obesos hipertensos diagnosticados de síndrome metabólico se le administró un suplemento de 400 U/D apreciándose que descendían los niveles de triglicéridos, glucosa así como una disminución de cifras tensionales, aunque experimentaron un aumento no

significativo de LDL-Colesterol (80). Diversos autores recomiendan suplementos de calcio y vitamina D en mujeres posmenopáusicas con el objetivo de disminuir el riesgo cardiovascular (79).

En otro estudio se demuestra que las concentraciones de 25(OH)VD son directamente proporcionales a las cifras de tensión arterial (81).

Wang observó que niveles de 25(OH)VD inferiores a 15 ng/ml tenían mayor riesgo de eventos cardiovasculares (82), infarto agudo de miocardio (83, 84), insuficiencia cardíaca congestiva (85), muerte súbita (88), ictus (86,87) que aquellos superiores a 30 ng/ml -RR 2.42, IC 95%.

Kaplan encontró una asociación inversa entre los niveles bajos de 25(OH)VD y aumento de eventos cardiovasculares –ictus, infarto agudo de miocardio, muerte súbita- observando que existía mayor mortalidad en latitudes altas. También reseñó que a menor nivel de 25(OH)VD existía un mayor aumento de hipertensión arterial, diabetes mellitus, lo que conllevaba a un aumento de riesgo cardiovascular.

Giovanucci realizó un estudio prospectivo a lo largo de diez años y concluyó que los niveles bajos de 25(OH)VD son un factor de riesgo cardiovascular independiente, atribuyéndole el mismo peso que a los ya conocidos.

En la prolongación del estudio Framingham durante 5 años se detectó un riesgo doble de patología cardiovascular si los niveles eran inferiores a 15 ng/ml. Respecto a la asociación de calcio con VD o esta última aislada concluyeron que la asociación actuaba de forma sinérgica con una disminución no lineal de todos los factores cardiovasculares.

En el estudio LURIC se demostró una fuerte asociación inversa entre los niveles de esta vitamina y muerte súbita, infarto agudo de miocardio e ictus.

Otro grupo de pacientes de riesgo serían los sometidos a diálisis en los que se ha observado que niveles bajos de 25(OH)VD se asociaban a disfunción endotelial y aterosclerosis incluso constituían un factor independiente para el aumento de mortalidad e incluso los suplementos con 1-25(OH)₂VD disminuían PTH sin modificación de calcemia en hemodializados (89).

EFFECTOS EN ONCOLOGIA

Holick estudió el papel de la VD en el desarrollo, prevención y tratamiento de la patología oncológica, afirmando que cuando el nivel de 25(OH)VD es aproximadamente de 30ng/ml se reduce el riesgo de la mayoría de los tumores más frecuentes. Se cree que la producción local de 1-25(OH)₂VD (en la mama, colon y próstata) regula una variedad de genes que a su vez controlan la proliferación, inhiben la angiogénesis e inducen la diferenciación y apoptosis. También estimula

la expresión de inhibidores del ciclo celular p21 y p27 y de E-cadherina a la vez que inhibe la actividad de b-catenina (90).

El p53 es una proteína conocida como el guardián de genoma y entre sus acciones se encuentran la estimulación de la apoptosis de las células atípicas y restauración del ADN anómalo (en muchas ocasiones causado por las radiaciones ultravioleta), precursores de las lesiones cancerosas. De esta forma la VD podría convertirse en ayudante del p53 y coadyuvante de la quimioterapia, es más el p53 puede unirse al VDR y activar dianas (91).

Una vez que la VD completa su función de mantener un desarrollo celular normal activa la 24hidroxilasa que a su vez actúa en el catabolismo de la 1-25(OH)₂VD convirtiéndola en ácido calcitroico biológicamente inactivo.

La 1-25(OH)₂VD producida localmente no interviene en el metabolismo del calcio ni pasa a la circulación sistémica.

En el caso de tumores de mama y próstata puede existir una mutación del p53 por lo que no podría realizar sus funciones y la quimioterapia sería menos eficaz e incluso podría tener paradójicamente un efecto perjudicial.

Es por este motivo por el que ante la oxidación las células se defienden aumentando el número de VDR. La escasa expresión de VDR en tejido tumoral se corresponde, anatómo-patológicamente, en mayor atipia y escasa diferenciación y clínicamente con mayor agresividad y peor evolución. De hecho, hay estudios que consideran factores de mal pronóstico así como de mala respuesta a la quimioterapia la presencia de p53 mutado (como ocurre en tumores de mama y próstata), la disminución de 125(OH)₂VD, la poca expresión de VDR, sobreexpresión de inhibidores de VDR (92).

En contraposición, niveles adecuados de VD constituirían un factor secundario de buen pronóstico ya que disminuye la migración y aumenta la diferenciación de células tumorales actuando como impedimento en la ruta wnt de la oncogénesis (como ocurre en el cáncer de colon) (93).

Asimismo, estos niveles altos de 125(OH)₂VD actuarían ayudando al p53 en la apoptosis, disminución en la migración celular (metástasis) y aumentando la diferenciación de las células tumorales.

A continuación se exponen estudios en los que se ha estudiado el papel preventivo de la VD (suplementar con VD y seguimiento) y otros en los que una vez desarrollada la patología tumoral valoran el nivel, el suplemento y su evolución.

Numerosos estudios sugieren que niveles bajos de 25(OH)VD se asocian inversamente con el desarrollo de diferentes tipos de cáncer, como mama, próstata, colon, melanoma, pulmón, páncreas, linfoma no Hodgkin (94). Se valoran los beneficios en general de la suplementación con 400 U/D de VD y 1500 mg/D y la disminución de riesgo de padecer cáncer, afirmando que existe una relación lineal

entre las concentraciones de 25(OH)VD y los tumores de mama, próstata y colon (95).

Bertone opina que las mujeres con los niveles de 25(OH)VD mayores de 30 ng/ml tienen un 73% de riesgo menor de desarrollar cáncer de mama que aquellas estudiadas con los niveles más bajos (96). También demuestra que mujeres con 25(OH)VD de 50 ng/ml tenían un 50% menor riesgo que en las que era menor de 13ng/ml.

Un estudio de casos y controles detectó la asociación muy significativa de menor riesgo de cáncer de mama a partir de niveles mayores de 20 ng/ml (97). Sin embargo otros autores consideran que en este estudio no se valoró suficientemente el papel de la obesidad como factor de confusión (considerada aisladamente como un factor de riesgo para tumores como el de mama y a su vez su coincidencia con niveles bajos de VD ya que esta se almacena en el tejido adiposo tal como se ha detallado previamente).

Garland considera que es adecuado añadir suplementos de calcio y VD a la dieta en cualquier edad (98).

Lappe y Gant observaron que suplementando durante cuatro años la dieta de mujeres menopáusicas con 1.100 U/D tenían un 60% menos de riesgo de desarrollar cáncer de mama que las que recibían placebo; sin embargo suplementos de 400 U/D no disminuyeron la incidencia de cáncer de mama y colorrectal considerando estas cifras insuficientes para conseguir el nivel de 25(OH)VD de 30-40 ng/ml estimadas como protectoras (99).

En un metanálisis se recogen estudios que indican que existe menor incidencia de cáncer colorrectal y adenomas con 25(OH)VD > 20ng/ml (100)

Gorman ha encontrado que individuos con ingesta mayor de 1000 U/D o con niveles de 25(OH)VD mayores de 33ng/ml tenían una incidencia de un 50% más baja de cáncer colorrectal.

Lappe observó que el riesgo de cáncer de mama y colon disminuía un 77% si se suplementaba con 1500mg de calcio y 1100 U/D de VD diarios y consiguiendo un aumento de los niveles séricos de 25(OH)VD séricos de 28 a 38.4 ng/ml (101).

Muñoz asocia cáncer de colon y concentración baja de 25(OH)VD (102).

Wactanski concluyó que pacientes con cáncer de colon avanzado tenían mejor pronóstico si recibían suplementos de VD y calcio que aquellos que no los recibían y se estipula como prevención del cáncer de colon suplementos con VD (103).

Rheens valora la vitamina D como prevención del cáncer de colon (104).

Existe mayor respuesta al tratamiento cuando ya se han desarrollado al igual que aumenta la supervivencia como en el caso del cáncer de próstata (105, 106).

También se han encontrado concentraciones bajas de 25(OH)VD en linfoma no Hodgkin (107), adenocarcinoma de páncreas (108) y melanoma (109).

Zhou ha relacionado los niveles bajos de 25(OH)VD con menor supervivencia en el cancer de pulmon epidermoide (110).

No existen estudios concluyentes de causalidad de VD-cáncer pero si podemos contar con estudios que demuestran que suplementos de VD actuarían como factor secundario en la disminución de su incidencia.

En la actualidad se realizan ensayos con análogos de VDR como tratamiento conjunto con la terapia clásica aunque son precisos más estudios con mayor seguimiento en el tiempo.

EFFECTOS EN INFECCIONES

La VD es un factor modificable inmunomodulador que actúa sobre los macrófagos, células dendríticas, linfocitos B y T. Todas las células del sistema inmune poseen VDR, 1 α -hidroxilasa y 24 hidroxilasa siendo capaces de producir 1-25(OH)₂VD.

A grandes rasgos se podría decir que la VD regula al alta la inmunidad innata mientras lo hace a la baja a la adaptativa. La VD estimula la producción de péptidos antimicrobianos (catelicidinas, péptidos, LL3 y LL3) y facilitan la apoptosis (111).

Cantorna comprobó que los macrófagos infectados en la tuberculosis producían 1-25(OH)₂VD que a su vez facilitaba la producción de catelicidinas que erradicaban a la micobacteria (112).

Adams notificó que las mujeres con osteoporosis y a la vez tuberculosis necesitaban dosis más altas de VD para la patología ósea que aquellas que no padecían tuberculosis.

Hay estudios que demuestran que la hipovitaminosis D se asocia con un aumento de infecciones: respiratorias altas y bajas (113), gripe (114) y bacterianas (115). El hecho de tener unos niveles de 25(OH)VD mayores de 30 ng/ml reducían en un 50% el riesgo de infecciones respiratorias y en un 7% el riesgo de sepsis

Otros autores encuentran que los pacientes tratados en las unidades de cuidados intensivos y aquellos con HIV evolucionaban peor si sus niveles de 25 OHVD eran bajos.

Lang realizó un estudio prospectivo del que se concluyó que aquellos individuos que recibieron VD tenían menos infecciones en general que aquellos que no la recibieron (116).

Ferrari opina que existe un menor número de caries con concentraciones de 25(OH)VD mayores de 30 ng/ml (117).

EFFECTOS EN INMUNOLOGÍA

Tras el detalle del mecanismo inmunológico, a continuación se expondrá el papel que juega la VD en el sistema inmune a nivel triple (autocrino, paracrino y endocrino). Todas las células del sistema inmune expresan de forma constitutiva o tras estimulación 1α -hidroxilasa que conlleva a la formación de $1-25(\text{OH})_2\text{VD}$ que se unirá a VDR distribuidos prácticamente en la mayoría de los tejidos del organismo a través de los cuales ejerce importantes acciones inmunomoduladoras importantes tanto en la respuesta inmune adaptativa, como en la innata (grafico 5) (118).

VD y el sistema innato: la exposición de células epiteliales, monocitos, macrófagos, polimorfonucleares y de células epidermis, vagina, intestino, bronquios, pulmones etc. a infecciones activan la expresión de TLR2.1 (receptor transmembrana para el reconocimiento de antígenos patógenos infecciosos -VDR, CYP27B1) que en presencia de concentraciones de VD adecuadas induce la síntesis de péptidos antimicrobianos (catelicidina, CAMP18.LL37) que asociado o no a especies reactivas de oxígeno tienen actividad bactericida (119,120). Se ha descrito un aumento de sensibilidad a infecciones con niveles bajos de VD aunque su etiología es multifactorial y la evidencia no es aún suficientemente consistente (121).

VD y el sistema adquirido: hay 2 tipos de efectos (122, 123):

- **EFFECTOS DIRECTOS:** Inhibe la diferenciación de Th1 con la consiguiente disminución de las citoquinas proinflamatorias (IL2, IFNG) inhibe la acción de los macrófagos, la diferenciación de Th1, inhibe la IL12 y IL10, y por tanto, la respuesta mediada por estos.
- **EFFECTOS INDIRECTOS:** Activa el factor de transcripción foxp3 que a la vez estimula a las Treg. La VD estaría vinculada a la disminución de la respuesta mediada por Th1 y por lo tanto protegería de fenómenos autoinmunes pero surgiría la pregunta si esto implicaría mayor susceptibilidad ante agresiones externas. Esto se ha estudiado con infecciones por candidas y tuberculosis, y se ha encontrado, paradójicamente, que los niveles altos de VD no sólo no aumentaban la progresión sino que la frenaban, incluso los granulomas de la tuberculosis poseían 1α -hidroxilasa.

In vitro, la VD inhibe la diferenciación y la maduración –down regulation- de las células dendríticas (124), inhibe la producción de IL12 y TNF A e induce la maduración de las células precursoras de macrófagos In vivo actúa como el mayor inhibidor de TNF, suprime la maduración de las células presentadoras de

antígeno haciendo fallar la principal respuesta de Th1. Las T-reg también son objeto de la VD activándolas indirectamente –up regulation-.

La 1-25(OH)₂VD ejerce efecto inhibitor sobre el sistema inmune adquirido, frena la proliferación y producción de inmunoglobulinas (125), retrasa la diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas, también inhibe la proliferación de linfocitos T principalmente Th1 capaces de producir IFNG IL2 y activar macrófagos. Esas acciones previenen la posterior presentación de antígeno y reclutamiento de linfocitos T mediado por IFNG y la proliferación de los mismos mediada por IL2. Por el contrario la producción linfocitaria de IL4, IL5, IL10 podrían ser promovidas por 1-25(OH)₂VD cambiando el balance a favor de Th2. También la 1-25(OH)₂VD aumentaría los T reguladores .CD4-CD25-mediante la expresión de Fox P3 y producción de IL10 siendo esta la principal vía por la que se bloquean los Th1 y se estimula a los Th17.

Parte de estas acciones sobre la proliferación y diferenciación de linfocitos se deben a la intervención de 1-25(OH)₂VD sobre las células dendríticas al reducir su capacidad de presentación de antígeno y disminución de la expresión de moléculas HLA2. La 1-25(OH)₂VD es un potente inhibidor de la maduración de las células dendríticas a células presentadoras de antígeno y de la expresión de HLA y a proteínas copresentadoras de antígeno.

El impacto de 1-25(OH)₂VD sobre los Th17 ha sido descrito más recientemente considerándose estos últimos los mayores responsables de la autoinmunidad de tal forma que análogos de la vitamina han demostrado su capacidad para reducir en modelos animales enfermedades autoinmunes como la EII, DM, LES, AR y nefritis (92). En resumen la VD disminuye la acción de los Th1 con el descenso de IL-2, IL12, facilita la acción de los Th2 con el aumento de IL5, IL10 disminuyendo de la acción de los Th17 con la inhibición de IL17, disminuye otras citoquinas inflamatorias y aumenta la fagocitosis (126).

EFFECTOS EN REGULACION HORMONAL

La VD inhibe la síntesis y secreción de PTH ya que existe un “feedback” en el que la PTH estimula la producción de 1-25(OH)₂VD en el riñón.

Por otra parte estimula la secreción de insulina aunque el mecanismo no está completamente claro. Hay VDR y calbindin-D en las células beta pancreáticas y parece que la VD puede a través del calcio intracelular modular la liberación de insulina y proteger frente a la destrucción por citoquinas a dichas células (127) (no obstante el papel que toma en la DM tipo 1 se describe en el capítulo que versa sobre autoinmunidad).

Respecto a la DM tipo 2 Anastassios ha encontrado una vinculación con el déficit de VD aunque los detractores de su estudio opinan que la mayoría de sus pacientes

diabéticos padecían síndrome metabólico, lo que asocia la obesidad, y es conocida la hipovitaminosis D en pacientes obesos por su acúmulo en el tejido adiposo.

Un estudio prospectivo a lo largo de diez años publicado en Diabetes concluye que los niveles bajos de VD son un factor predictivo de la resistencia periférica a la insulina y también asocia una disfunción de las células beta atribuyéndole doble papel en el desarrollo de la DM tipo 2 (128). Se ha constatado una disminución de niveles de 25(OH)VD en el síndrome de ovario poliquístico, aunque estaría el factor de confusión de obesidad de estas pacientes. No obstante la administración de 3500 U/D de VD durante tres meses disminuía los niveles de testosterona y androstendiona así como mejoraba la regularidad menstrual.

EFFECTOS EN AUTOINMUNIDAD

Recientemente se ha demostrado que la VD regula la función inmune, como se menciona en la hipótesis de “Sun Light”, y su carencia estaría vinculada al desarrollo de enfermedades autoinmunes mediadas por Th1 como esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, y la enfermedad inflamatoria intestinal. De hecho es conocido el aumento de éstas en países con pocas horas de sol, así como el debut de las mismas más frecuentemente en los meses de invierno (129).

En modelos animales se ha demostrado que la VD es un potente modulador de la diferenciación, proliferación y secreción en el mecanismo autoinmunitario y que suplementos de dicha vitamina podrían prevenir o retrasar el desarrollo de enfermedades autoinmunes (130). En un estudio finlandés que incluía el seguimiento de 10.000 niños durante 31 años a los que se había suplementado la dieta con 2.000 U/D durante el primer año se asoció una disminución de riesgo del 78% de desarrollar diabetes tipo 1 en este tiempo comparado con aquellos que no recibieron dichos suplementos o los recibieron en menores dosis. (130).

Los niños con raquitismo multiplican por tres el riesgo de desarrollar DM 1. Un aporte adecuado de VD puede disminuir el riesgo (si se toma aceite de hígado de bacalao disminuye un 26%, si se dan 2000 U/D desciende un 26%, si el suplemento es mayor que este último caería hasta un 86%) (131). Aunque lo se puede establecer por el momento el umbral óptimo de niveles de 25(OH)VD preventivos para el desarrollo de DM, los que viven en el paralelo 37N tienen un riesgo de 100% que si viven en el 35 donde el riesgo disminuye al 50% (132).

Zela descifra el mecanismo bioquímico en la inmunogénesis de la diabetes.

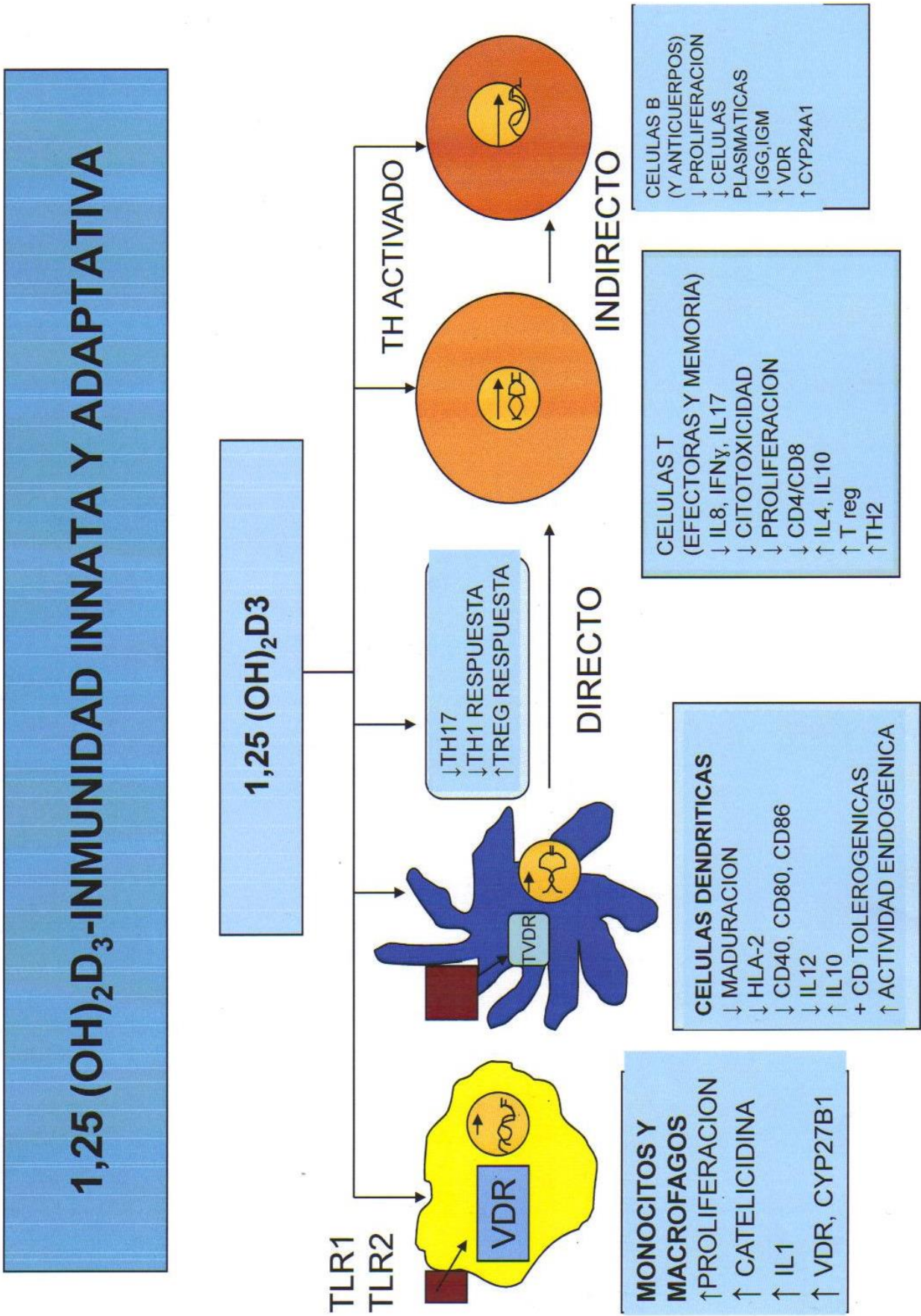
Respecto a los alimentos enriquecidos con suplementos de vitamina D existe controversia ya que parte de dicha vitamina puede quedar impregnando los recipientes contenedores (“bricks”, biberones, etc.) con lo que realmente no se sabría la cantidad ingerida como se señaló en el Congreso Americano de Vitamina D de 2009. En los países escandinavos donde existe una mayor prevalencia de

niveles bajos de dicha vitamina y de enfermedades autoinmunes se prefiere incorporar esta vitamina aisladamente (píldora de aceite de hígado de arenque, de salmón o de bacalao).

Otros estudios han demostrado que dando dosis altas pero seguras de 280.000 U/semana disminuía el número de exacerbaciones en pacientes afectados de esclerosis múltiple, así como la remisión del brote (133). También han asociado niveles bajos de VD con riesgo de esclerosis múltiple. Realmente la irradiación UVAB es un pobre predictor del estatus corporal de 25(OH)VD y esa relación es poco consistente aunque se ha visto que mujeres que toman suplementos de 400 U/D reducen el riesgo de desarrollar EM en 40% (134). En un estudio casos–controles se puso de manifiesto que los niveles de 25(OH)VD mayores de 40 ng/ml disminuían el riesgo de EM en 62% comparados con aquellos con niveles inferiores a 25 ng/ml (135).

Recientemente se ha publicado la influencia de niveles bajos de VD con la actividad de la artritis reumatoide, así como el efecto de la VD en los brotes (136, 137, 138). Amital ha publicado un efecto similar en el lupus eritematoso sistémico (139), y Cantorna lo describe en la enfermedad inflamatoria intestinal (129).

GRAFICO 5



SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO 2

JUSTIFICACIÓN:

No hay ningún estudio realizado hasta el momento y como posibles causas de esto:

- Ser una patología rara con dificultad de seguimiento por la agrupación familiar en diferentes generaciones (difícil agrupamiento) y el decalaje temporal de desarrollo de las diferentes patologías en el mismo individuo (meses – años) existen pocos estudios de seguimiento.
- Las diversas teorías en algunos casos contradictorias sobre el papel de los autoanticuerpos en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes así como la falta de consenso en el seguimiento de los pacientes portadores de los mismos. Al desconocerse la etiopatogenia de estas enfermedades (posiblemente influyan múltiples factores como se detalla más adelante) sólo se emplea el tratamiento sustitutivo con las hormonas o vitamina deficitarias que es barato, fisiológico y carente de efectos secundarios en dosificación correcta.

Aunque existe tratamiento inmunosupresor -azatioprina, ciclosporina, corticoides- por los efectos secundarios y por los motivos expuestos previamente nos decantamos por el tratamiento sustitutivo. Se están realizando estudios con tratamientos biológicos ya probados en enfermedades autoinmunes sistémicas que irían dirigidos al mecanismo de base que participa en el desarrollo de estas patologías aunque todavía son necesarios mas estudios al respecto.

- La pertenencia a diferentes especialidades de las patologías organoespecíficas que coexisten en un mismo paciente (cada especialidad sólo trata lo que le concierne sin pensar que pueden desarrollar además otras especialidades).
- Dado que es una patología heterogénea y multifactorial seria interesante investigar aquellos factores sobre los que se podría incidir y en algunos casos modificar el curso de la enfermedad. En este apartado se incluiría el papel que juega la vitamina D en el desarrollo de la patología autoinmune.

Aunque en el trabajo se hagan alusiones a mecanismos moleculares, inmunológicos y determinaciones bioquímicas, este trabajo pretende ser claramente **clínico y pragmático**.

OBJETIVOS:

OBJETIVO PRINCIPAL

- Valorar la relación de los niveles de 25(OH)VD y desarrollo de patologías autoinmunes. Valorar si la deficiencia de VD pudiera estar relacionada con el desarrollo de enfermedades autoinmunes así como su papel en el curso natural del SPA tipo2.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Seguimiento de los pacientes diagnosticados de SPA tipo 2 portadores de autoanticuerpos órgano-específicos y observar el desarrollo de enfermedades autoinmunes relacionados en éstos.
- Valorar los factores que influyen en la aparición de la enfermedad autoinmune en individuos predispuestos genéticamente.
- Encontrar asociaciones de otras patologías con las descritas en el SPA.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Definición de caso de SPA 2: Paciente con una o más enfermedades autoinmunes especificadas en el apartado correspondiente) y uno o más familiares con una/s enfermedades autoinmunes diferentes a la del paciente.

Durante el periodo de 12 años (1998- 2010) se reclutaron 115 pacientes pertenecientes a 37 familias. Se recogieron las SPA 2 con los siguientes datos: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), genograma, procedencia geográfica enfermedades autoinmunes descritas (fecha de diagnóstico y de inclusión en el estudio) presencia de otras patologías (asma, enfermedad de Paget ósea, tumores, patología cardiovascular, ginecológica e infecciones).

Así mismo, se realizó anualmente analítica que incluía los parámetros que se especifican a continuación: TSH rango (0.3-4.6) mU/l, Cortisol matinal (5-24) mcg/100ml, 25(OH)VD rango (20-50) ng/ml, V B12 rango (240-900) pg/ml empleando para todos ellos la técnica de quimioluminiscencia.

Dentro del estudio de autoinmunidad se determinaron: Ac Anticélulas parietales (ACP) positivo >1/80 técnica inmunofluorescencia indirecta (IFI), Ac antiadrenales (ACA) positivo > 1/10 técnica IFI, no se realizaron las subfracciones anti 21,17 OHhidroxilasas y p450 por no estar la técnica disponible en el laboratorio, AC antitransglutaminasa (ATGM) positivo >15 técnica ELISA cuantitativa AC antimicrosomales (ATPO) positivo >100 técnica quimioluminiscencia AC antitiroglobulina (ATG) positivo >130 técnica quimioluminiscencia ,los AC antigliadina (IgAe, IgG) no se determinaron por estar en claro desuso siendo sustituidos por su mayor especificidad y sensibilidad de los Ac IgA antitransglutaminasa (ATGM) y en un futuro por los antipeptidodeaminado de gliadina, Ac antiglutamicoacidodecarboxilasa (GAD) técnica ELISA semicuantitativa positivo o negativo, no se realizó el IA2 ni los Ac antiinsulina por no estar disponible en todos los laboratorios de referencia y por ausencia de presupuesto, Ac antinuceares (ANA) cuya positividad se discute mas adelante técnica IFI Los anticuerpos citosólicos como ACA y ACP pueden dar reacción cruzada entre sí y con los antimitocondriales. Se cuantificó IgA por la asociación de déficit de la misma con enfermedades autoinmunes órgano-específicas.

La medición de la 25(OH)VD se realizó durante el periodo estival para evitar el sesgo estacional.

Asimismo, se determinaron los niveles de esta vitamina durante el mismo periodo a 43 pacientes considerados grupo control (aquellos que no cumplían criterios de SPA2 y que no recibían suplementos externos de VD). Dichos controles no presentaron diferencias en sexo y edad con respecto al grupo de enfermos con patología autoinmune y su selección fue sistemática (1 de cada 5 pacientes) entre los que acudieron a la consulta durante el periodo mencionado previamente.

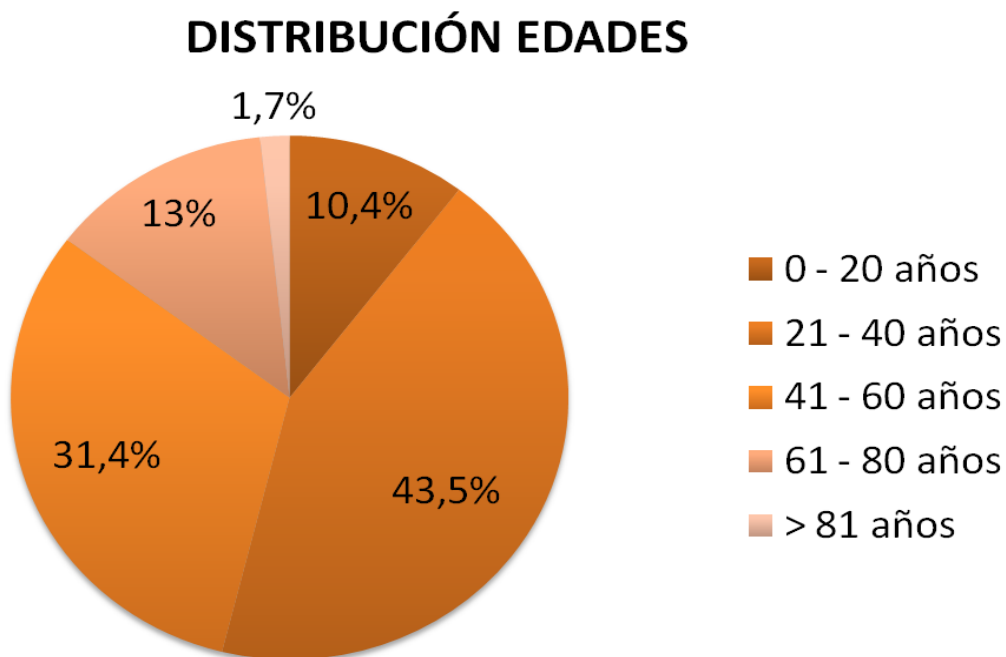
Con todos los datos y el seguimiento se vio la evolución, el desarrollo de las enfermedades autoinmunes para las que eran positivos los anticuerpos así como factores relacionados (infecciones en los seis meses previos al diagnóstico, tóxicos, trastornos del ánimo, patología oncológica, cardiovascular, respiratoria, obstétrica-ginecológica, gestacional y osteomuscular) que pudieran influir o estar asociados.

Análisis estadístico en entorno SPSS con aplicación de Chi cuadrado, ANOVA, test exacto de Fisher, así como estudio epidemiológico con programa Epidat.

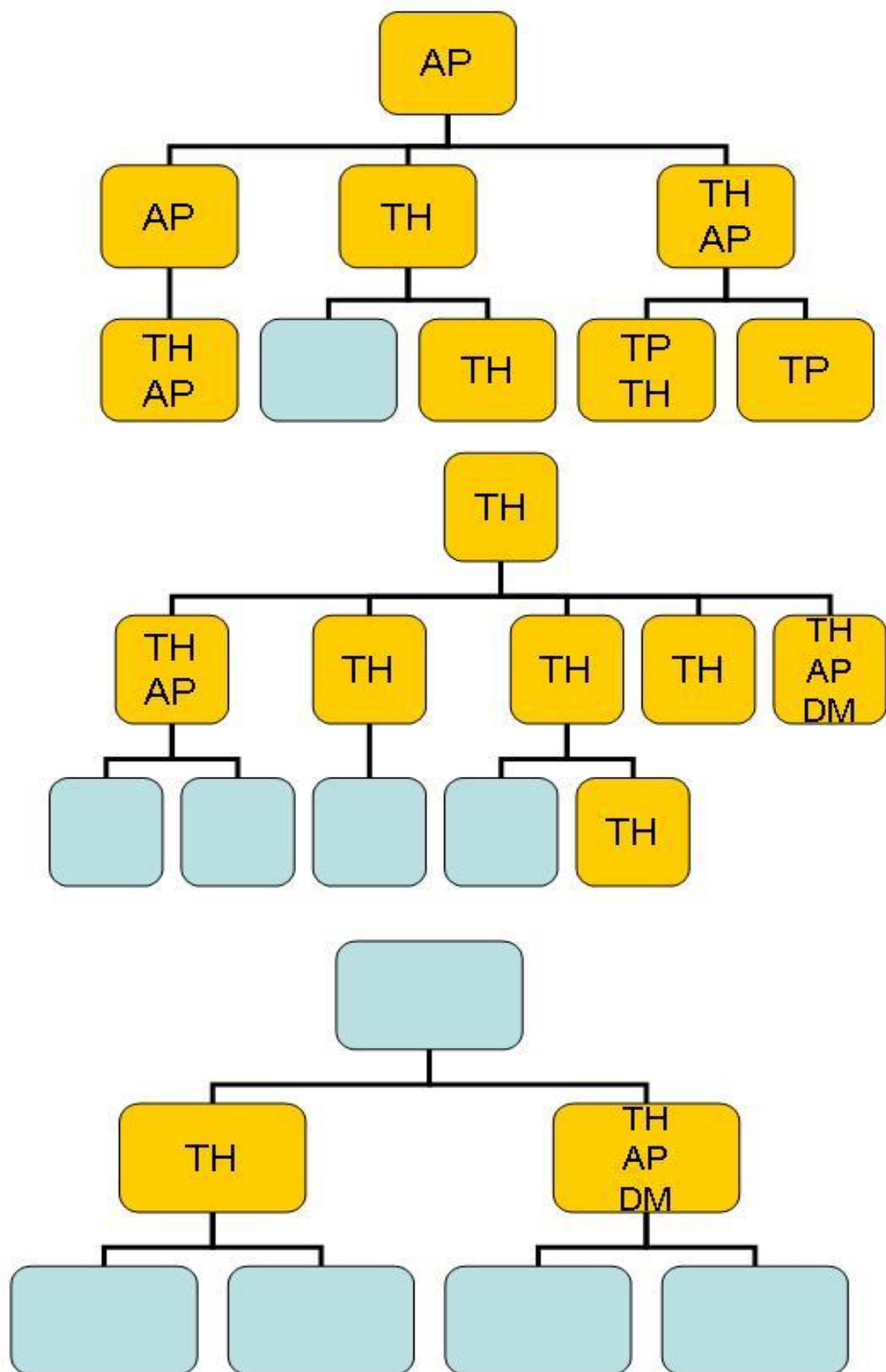
RESULTADOS :

- **Prevalencia** 15/10.000; por **sexo** había 94 mujeres y 11 varones (proporción 9/1 como en la mayoría de las enfermedades autoinmunes. Todos presentaban un IMC menor de 25kg/m².
- **Distribución por edad:** 10.4% 0-20 años, 31.4% 21-40 años, 43.5% 41-60 años, 13% de 61-80 años y 1.7% mayor de 81 años; media 41.4 años; DS 17.1 años, rango 2-82 años. Cabe destacar que más de las tres cuartas partes de la patología se desarrollaron entre los 20 y 60 años (gráfica 1)

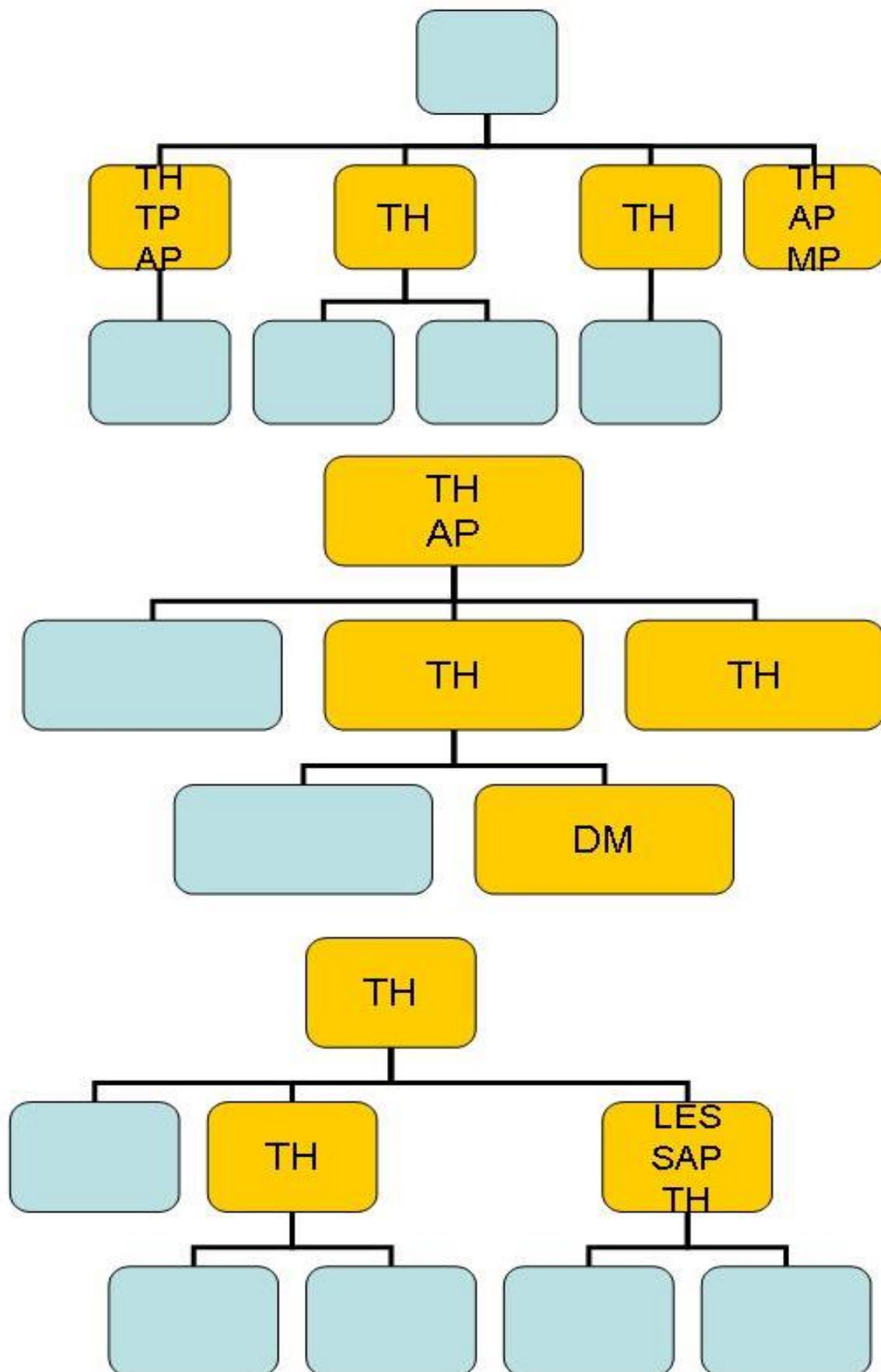
GRAFICA 1



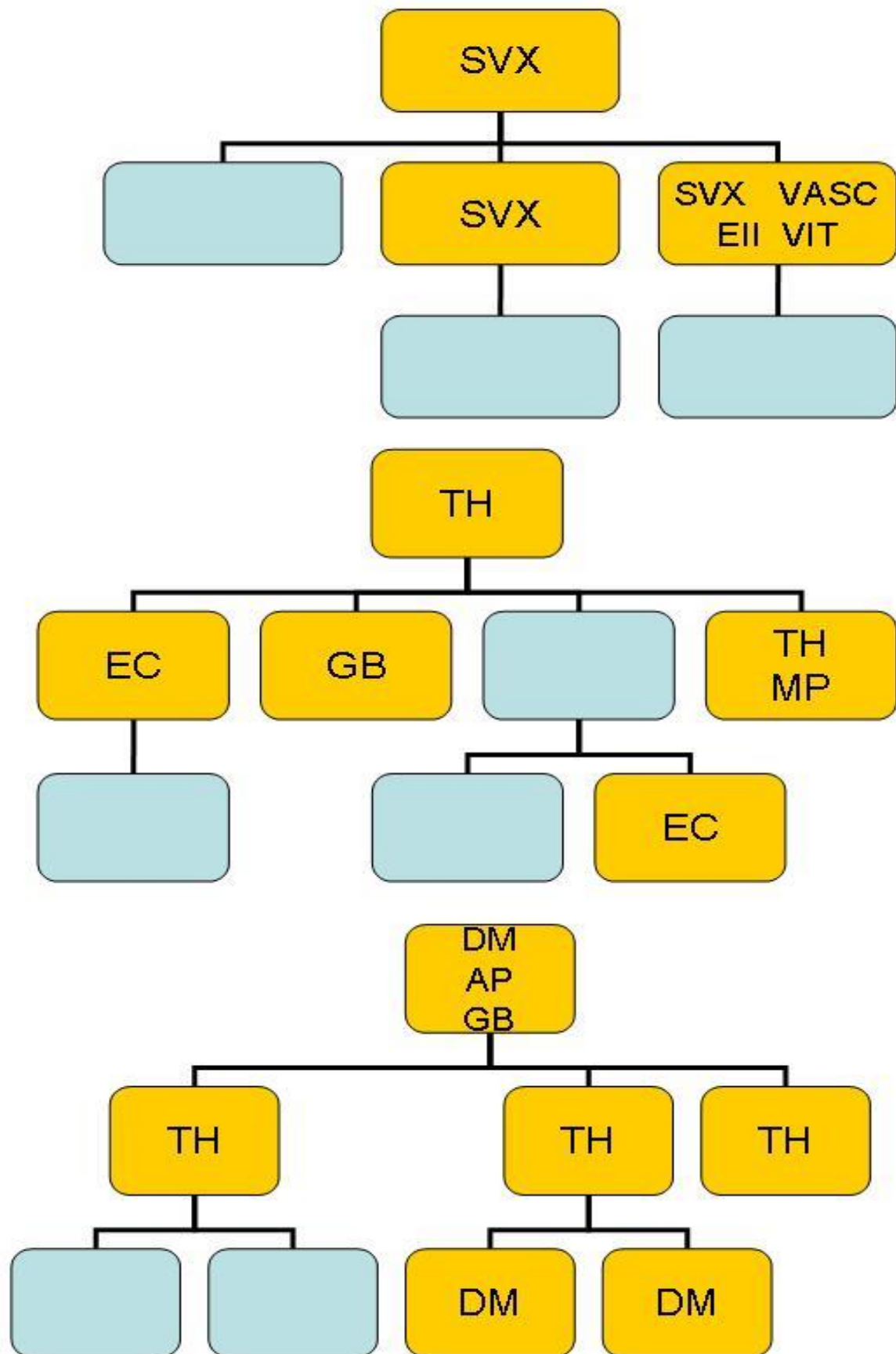
AGREGACION FAMILIAR DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES (1)



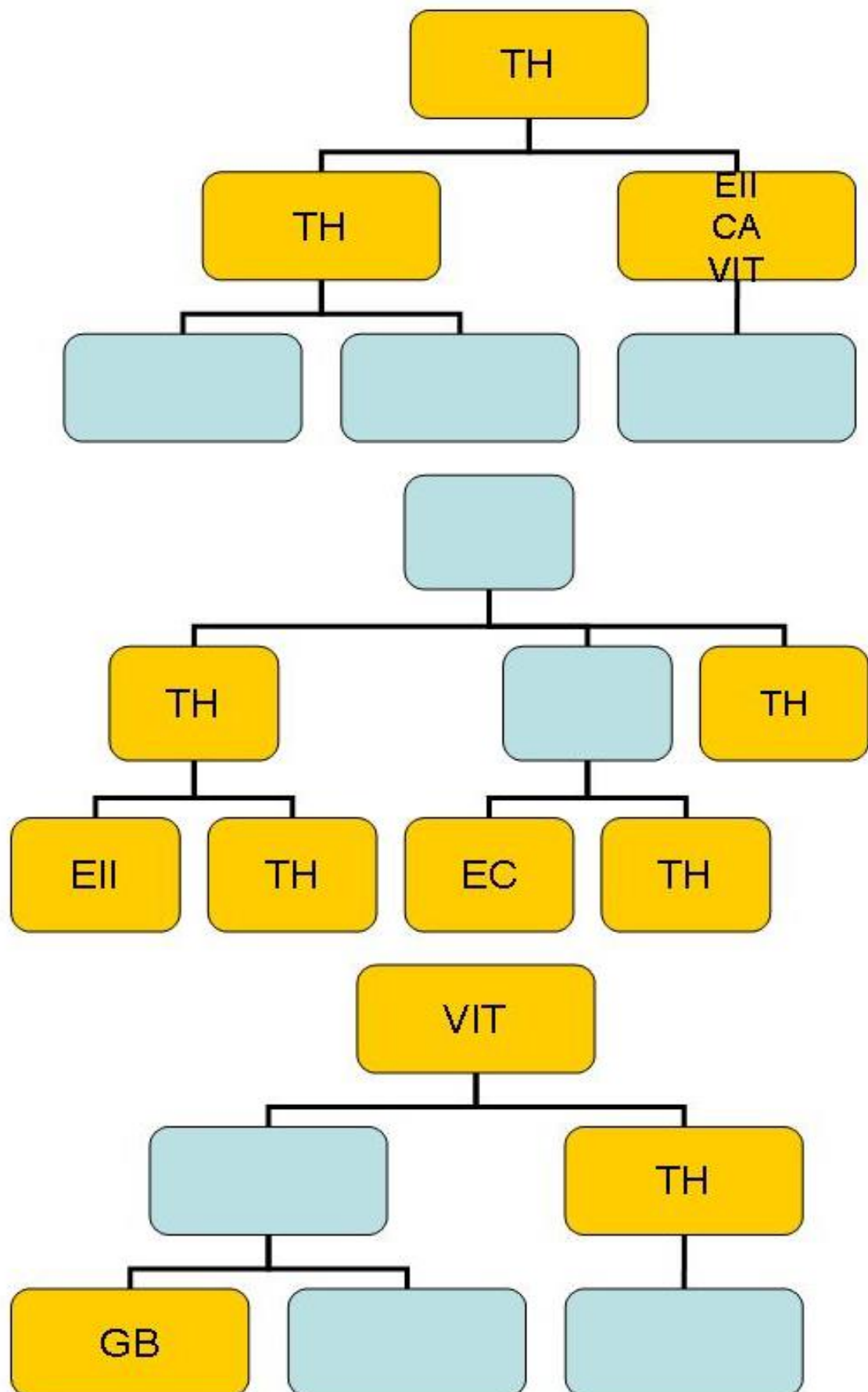
AGREGACION FAMILIAR DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES (2)



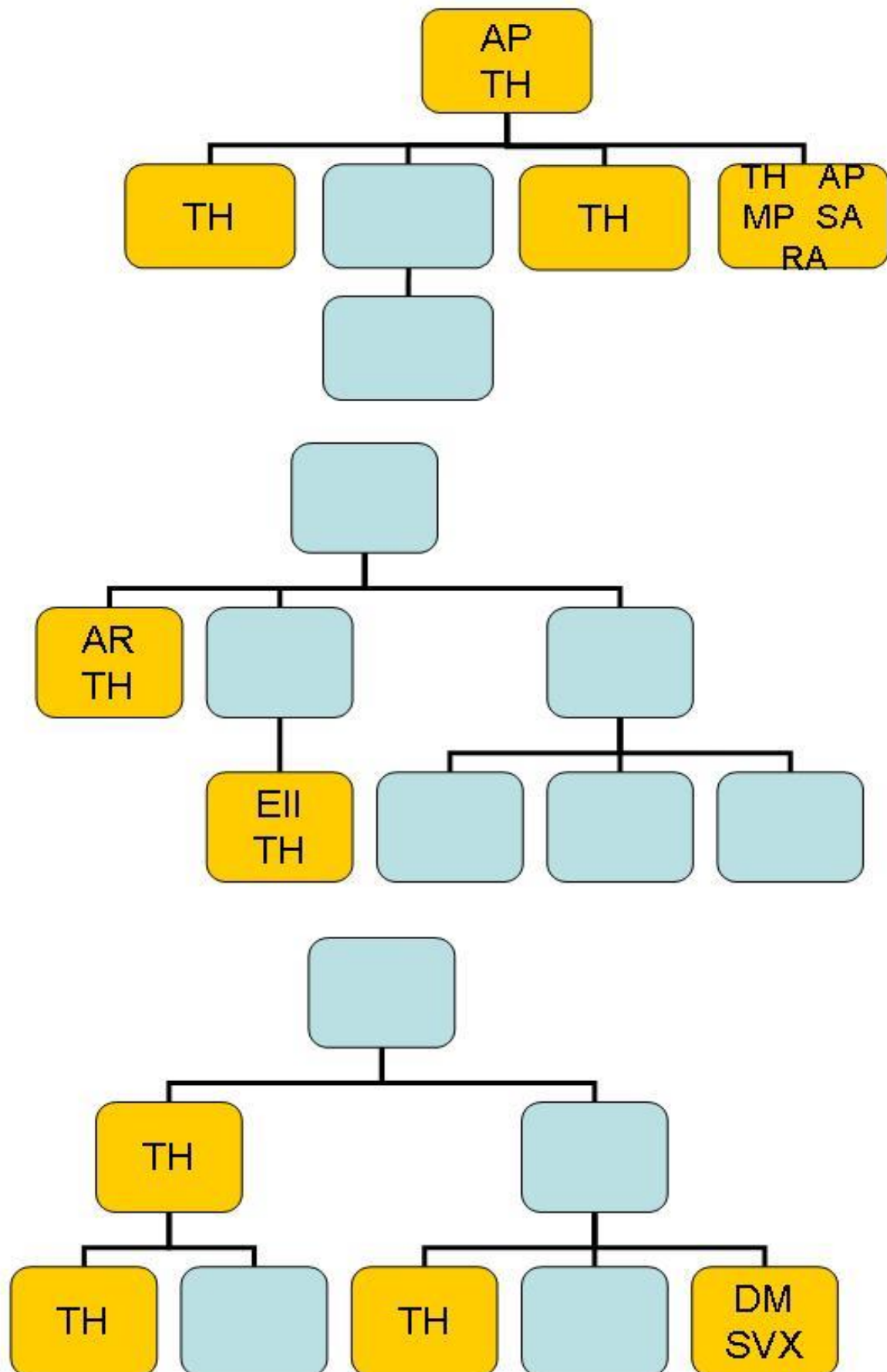
AGREGACION FAMILIAR DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES (3)



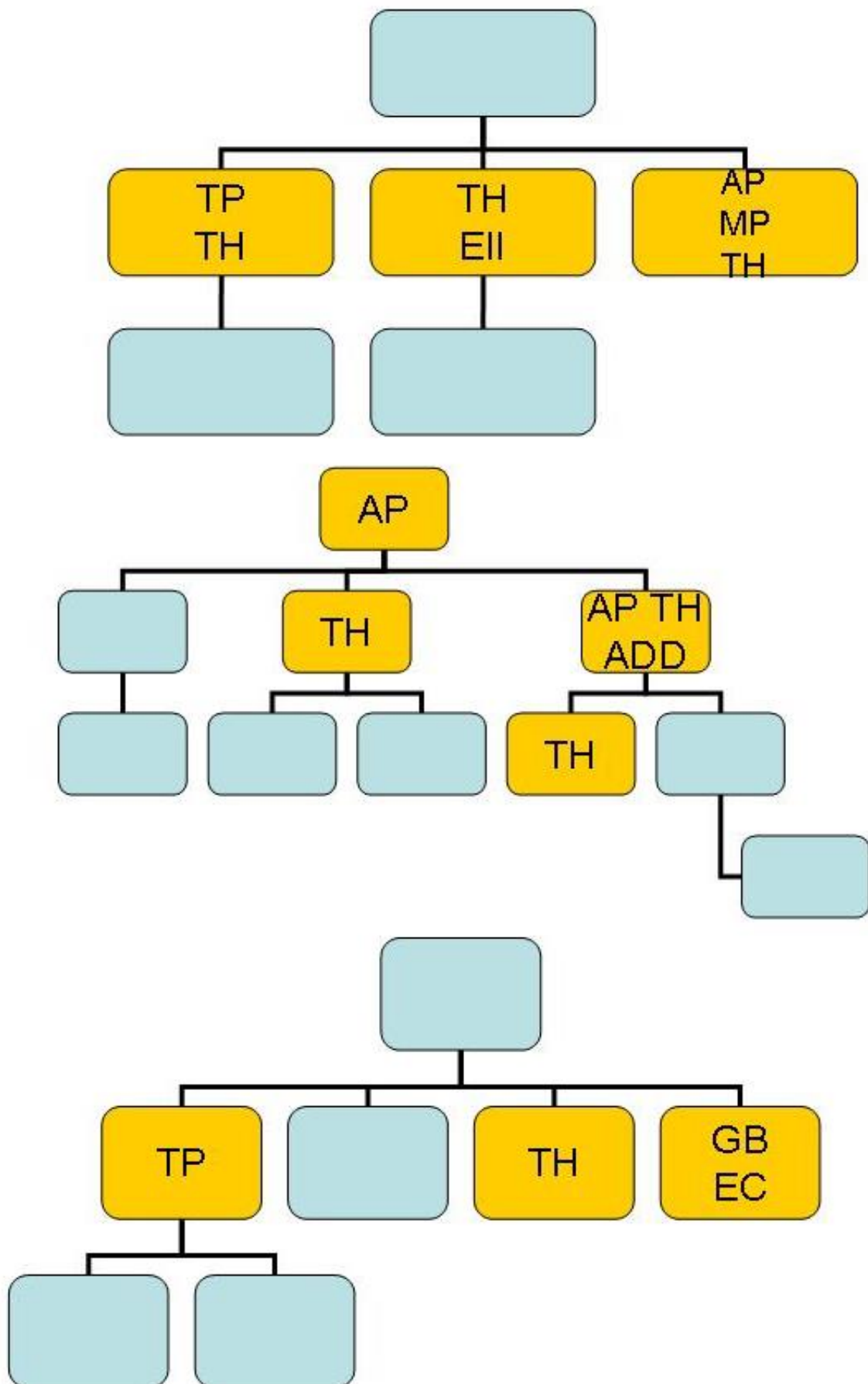
AGREGACION FAMILIAR DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES (4)



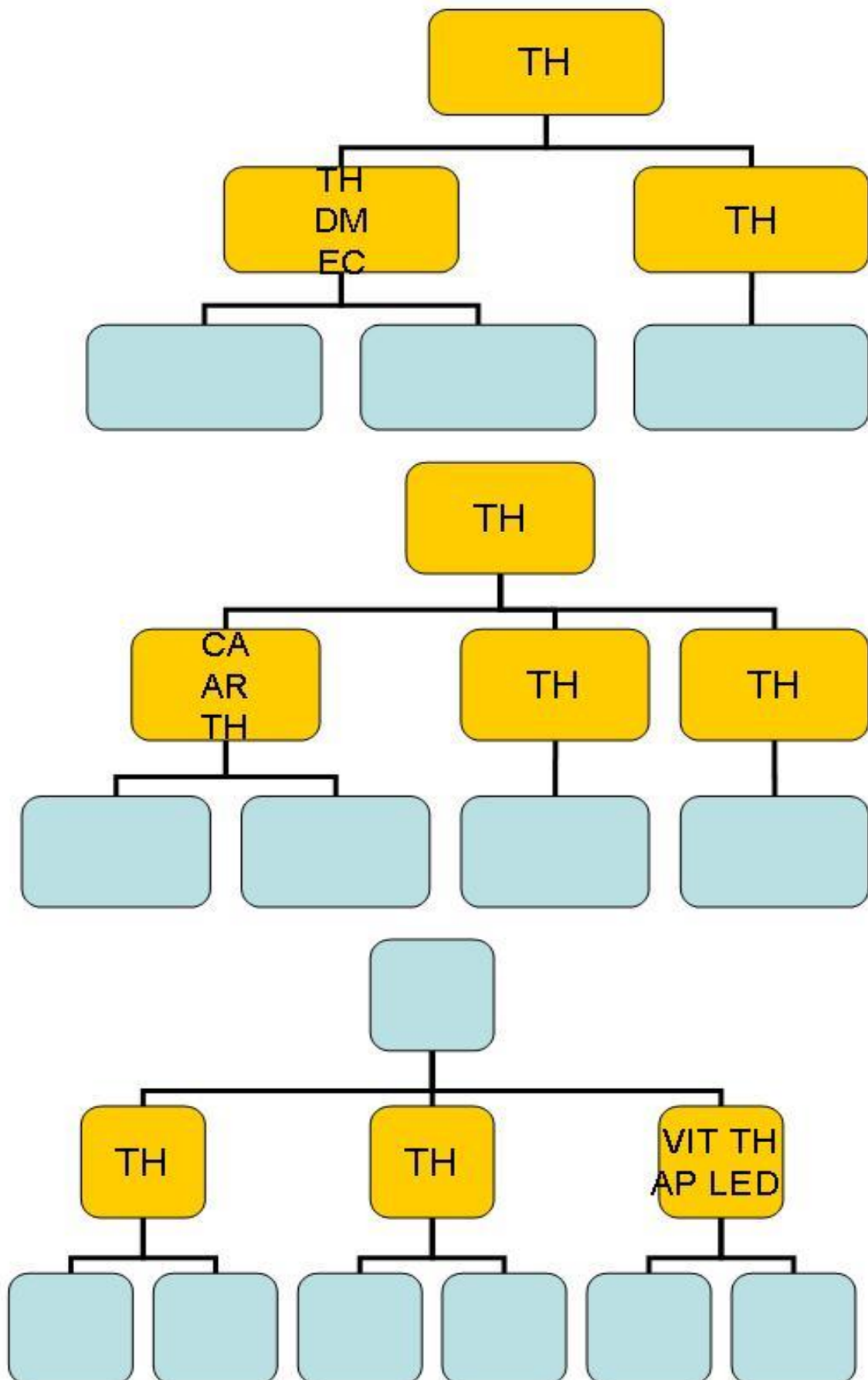
AGREGACION FAMILIAR DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES (5)



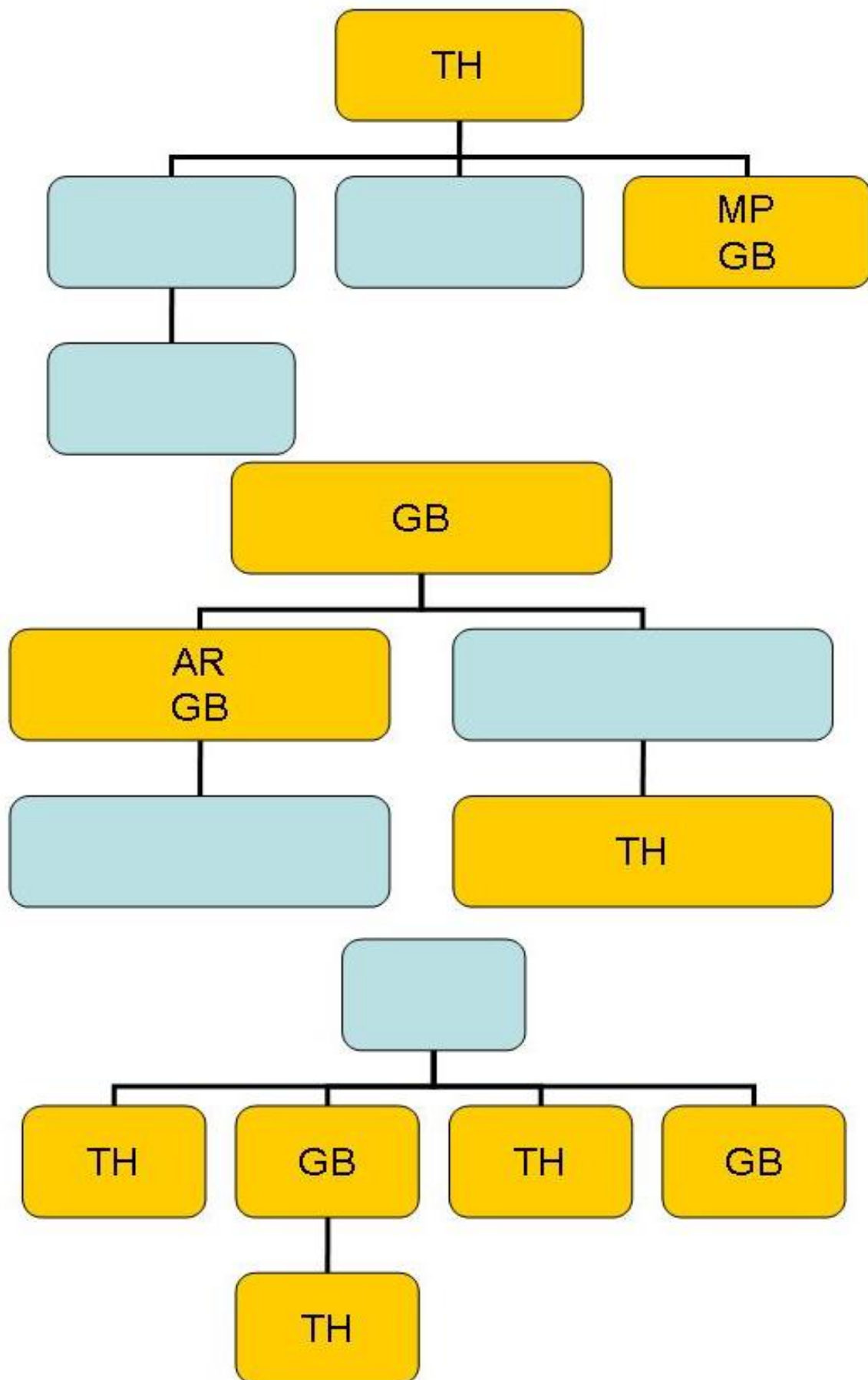
AGREGACION FAMILIAR DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES (6)



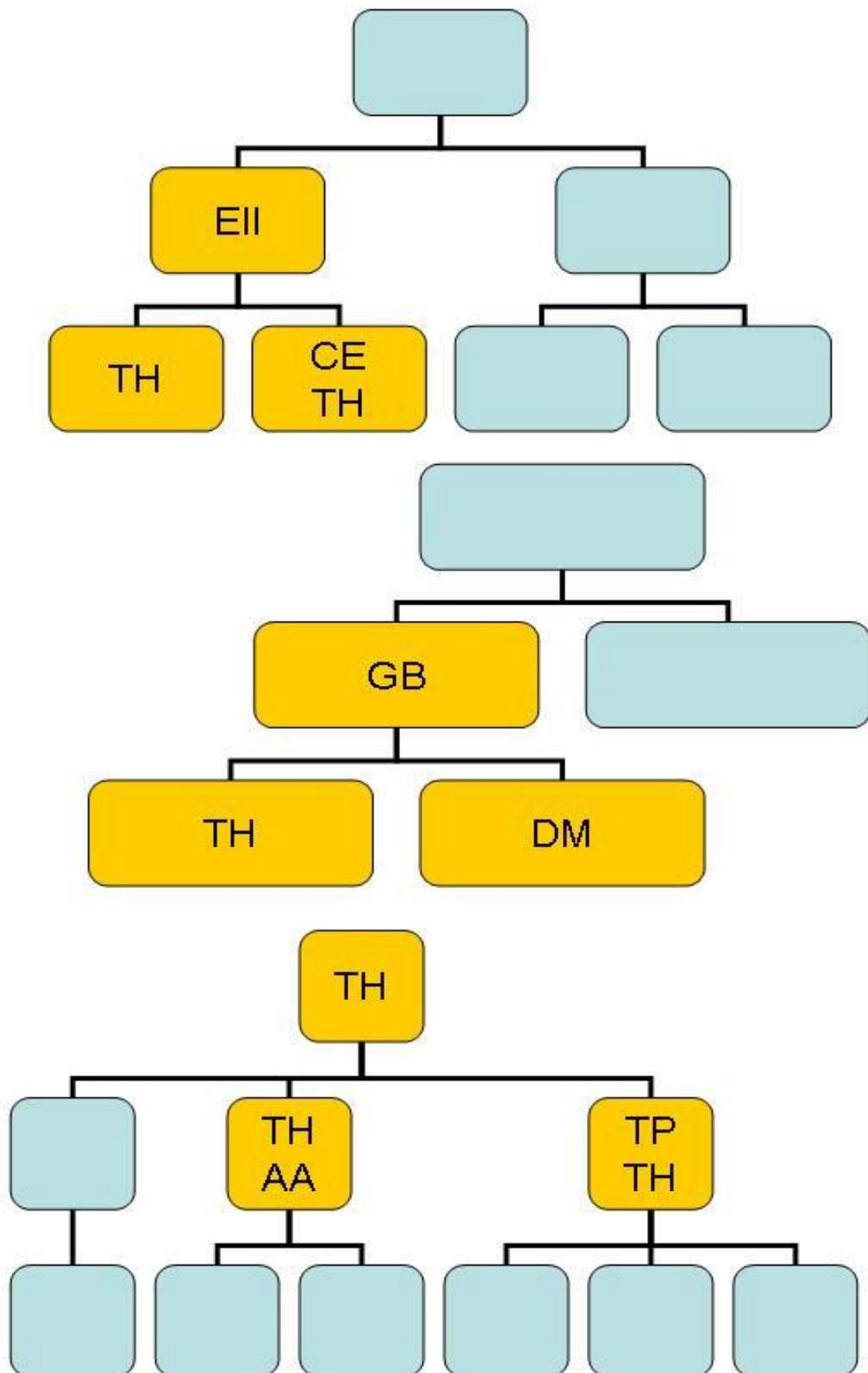
AGREGACION FAMILIAR DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES (7)



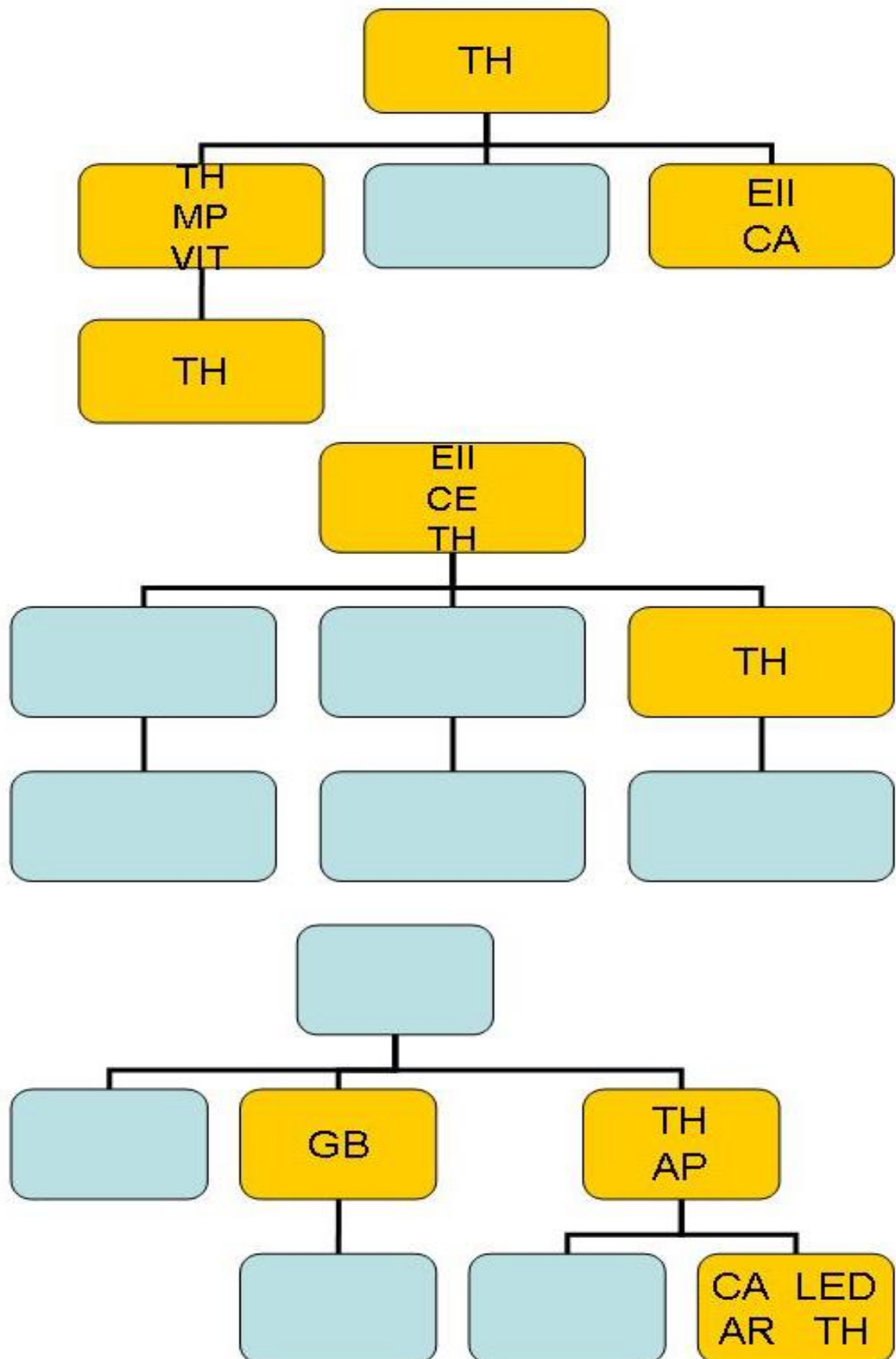
AGREGACION FAMILIAR DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES (8)



AGREGACION FAMILIAR DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES (9)

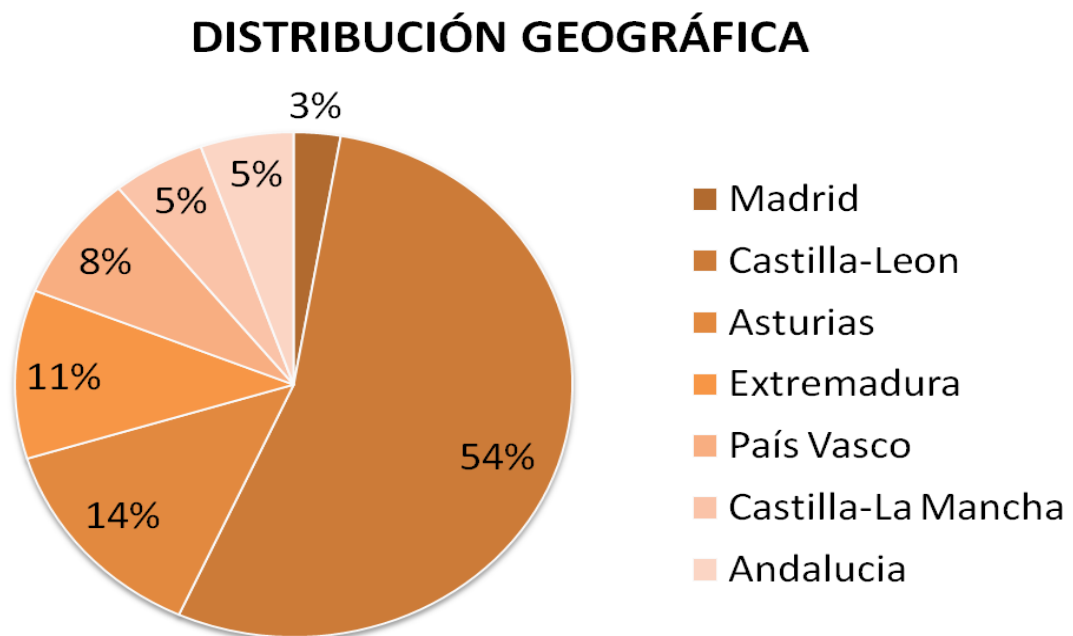


AGREGACION FAMILIAR DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES (10)



- **Distribución geográfica:** en sólo dos comunidades (Asturias y CastillaLeón) se distribuían el 68% de los pacientes. En un estudio realizado de enfermedades endocrinas autoinmunes en dichas comunidades se calcula una prevalencia de 4-7/1.000 muy próxima a la de los países escandinavos donde se estima en 7-10/1.000; esto podría explicarse por los movimientos migratorios de población eslava en siglos anteriores al norte de España aunque para corroborar dicha teoría se precisaría un estudio genético. No se detectaron variaciones fenotípicas en la observación (gráfica 2).

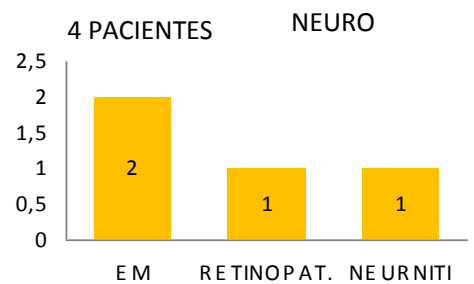
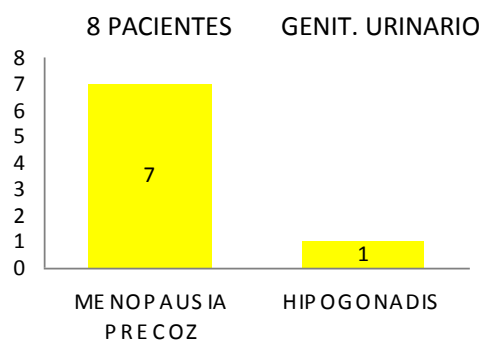
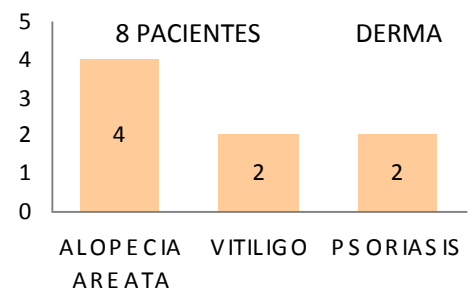
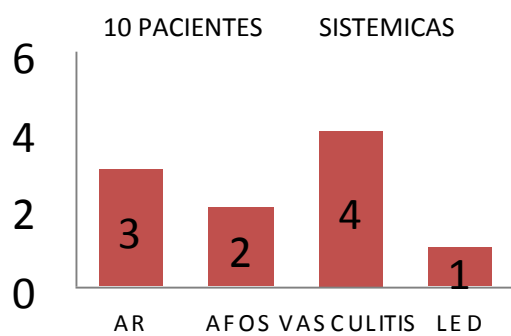
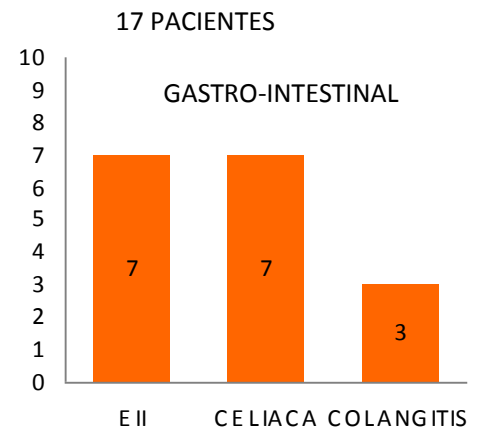
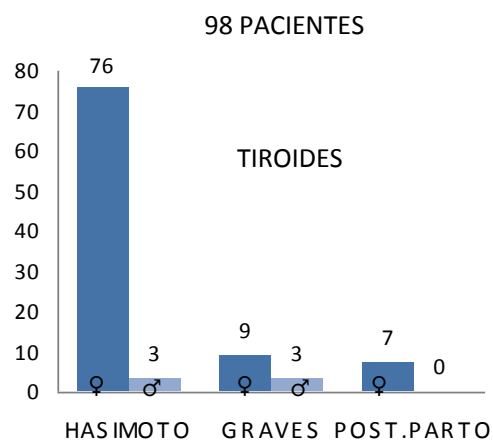
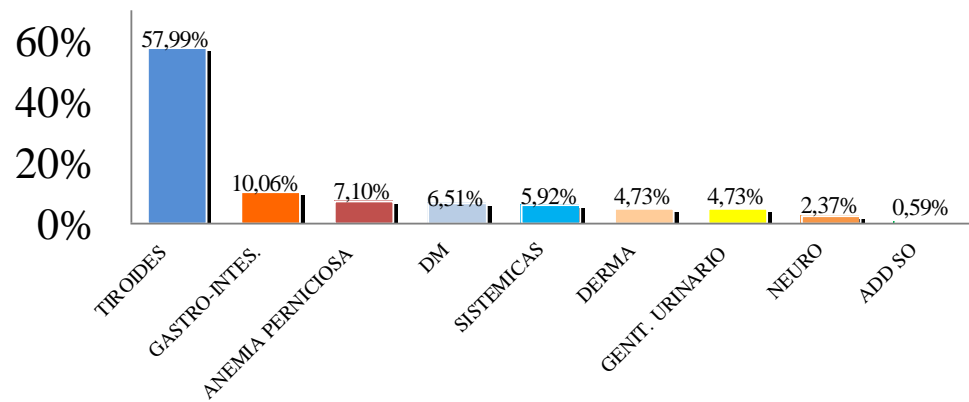
GRAFICA 2



- **Patologías autoinmunes** (gráfica 3). Las más relevantes fueron:
 - **ENDOCRINAS:** patología tiroidea (79 tiroiditis de Hashimoto, 12 enfermedad de Graves-Basedow, 7 tiroiditis postparto de las que evolucionaron 4 a hipotiroidismo incluyéndose en el primer apartado de tiroiditis), 11 diabetes tipo 1, 1 adrenalitis autoinmune.
 - **DIGESTIVAS:** 7 enfermedad celiaca, 12 anemia perniciosa, 7 enfermedad inflamatoria intestinal (chron, colitis ulcerosa), 3 colangitis autoinmunes.
 - **NEUROLOGICAS:** 3 esclerosis múltiple, 1 laberintitis y retinitis autoinmunes.
 - **GENITOURINARIAS:** 1 insuficiencia gonadal primaria, 7 fallo ovárico primario o menopausia precoz.
 - **DERMATOLOGICAS:** 2 vitíligo, 2 psoriasis, 4 alopecia areata.
 - **AUTOINMUNES SISTEMICAS:** 3 artritis reumatoide, 3 lupus sistémico, 1 lupus discoide, 2 síndrome antifosfolípido, 4 vasculitis asociadas a síndrome X coronario.

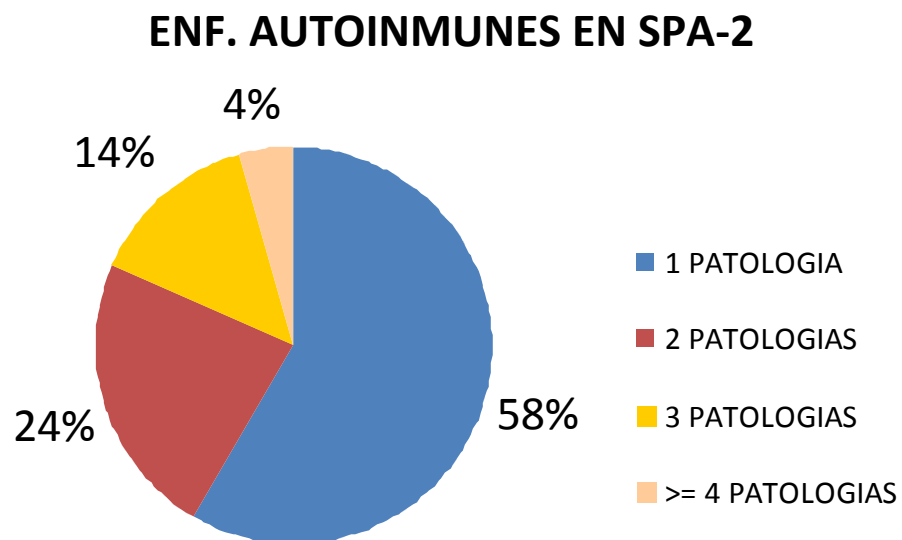
GRAFICA 3

ENF. AUTOINMUNES EN SPA-2

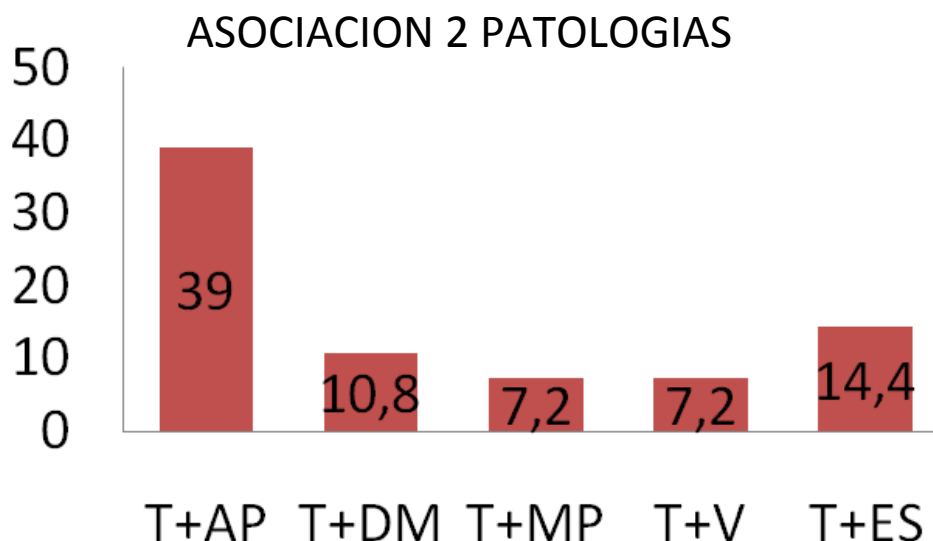


- **Asociación de patologías autoinmunes** (gráfica 4): En un 58% se presentaba una única enfermedad clínica junto con anticuerpos para otras enfermedades autoinmunes sin el desarrollo de las mismas. En 9 pacientes se realizó el diagnóstico de dos enfermedades autoinmunes simultáneamente. En el resto de los pacientes en el momento de su inclusión en el estudio se presentan asociadas varias patologías según se detalla a continuación:
 - 24% tenían dos enfermedades entre ellas: la más frecuentes patología tiroidea con anemia perniciosa (39%); patología tiroidea con diabetes (10.8%); patología tiroidea con menopausia precoz (7.2%); patología tiroidea con vitiligo (7.2 %), patología tiroidea con enfermedades sistémicas autoinmunes (4%) (gráfica 5)
 - 14% tenían tres enfermedades cuyas combinaciones más frecuentes serían: patología tiroidea con anemia perniciosa y menopausia precoz (12.4%); seguida de las dos primeras con diabetes (6.2%); y por último, las dos primeras con enfermedad sistémica autoinmune (3.5%) (gráfica 6).
 - 4% tenían 4 o más patologías combinándose las previas mencionadas entre sí. En una paciente coexistían tiroiditis, enfermedad celíaca, anemia perniciosa, menopausia precoz, alopecia areata, retinitis y laberintitis autoinmune.

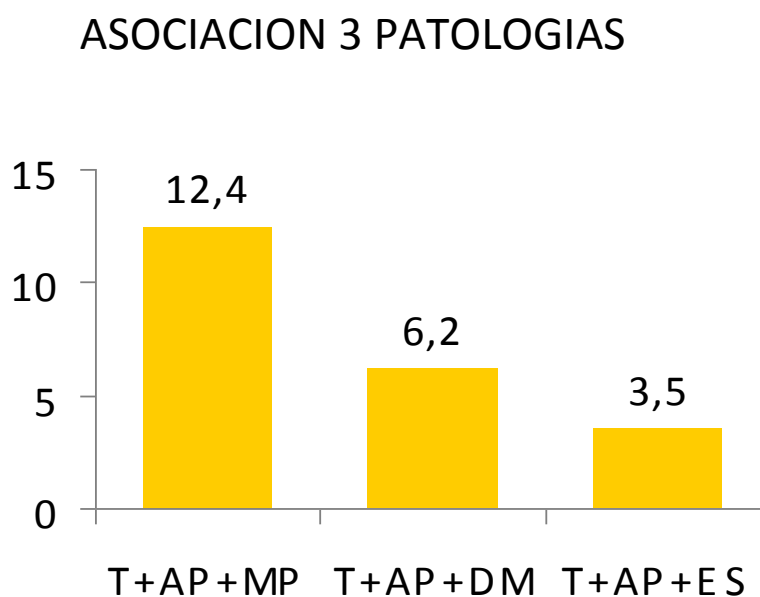
GRAFICA 4



GRAFICA 5



GRÁFICA 6



- **El seguimiento** fue de 12 años (1998-2010) a lo largo de los cuales fueron incorporándose pacientes con criterios de SPA2 procedentes de otras especialidades; no se perdió ningún caso.

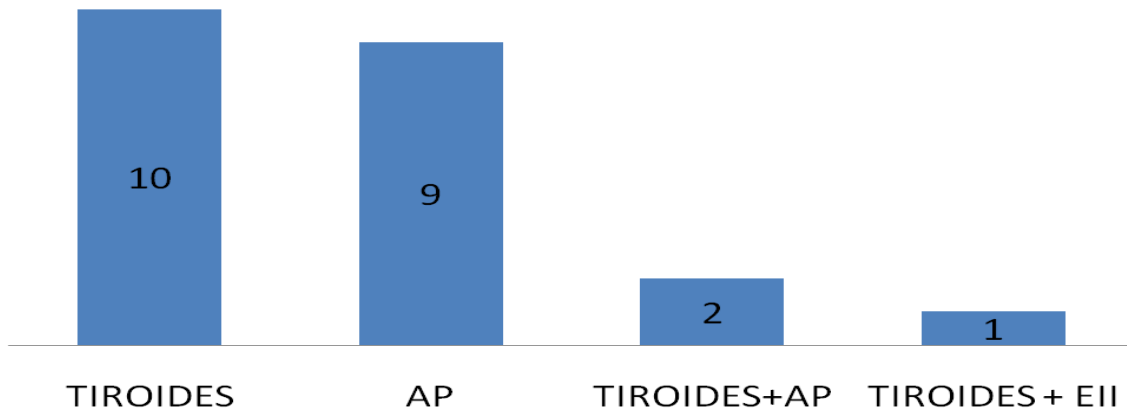
La duración del seguimiento fue máxima (durante 12 años) en un 49.6%; mientras que fue mínima (1 año) en 11.3 %; media 7.3 años DS 4.4 años.

La duración máxima de la primera enfermedad fue 58 años y la mínima de 1año (en ambos casos tiroiditis de Hashimoto), siendo la media de duración de la enfermedad autoinmune de 16 años con DS 7.3 años.

GRAFICA 7

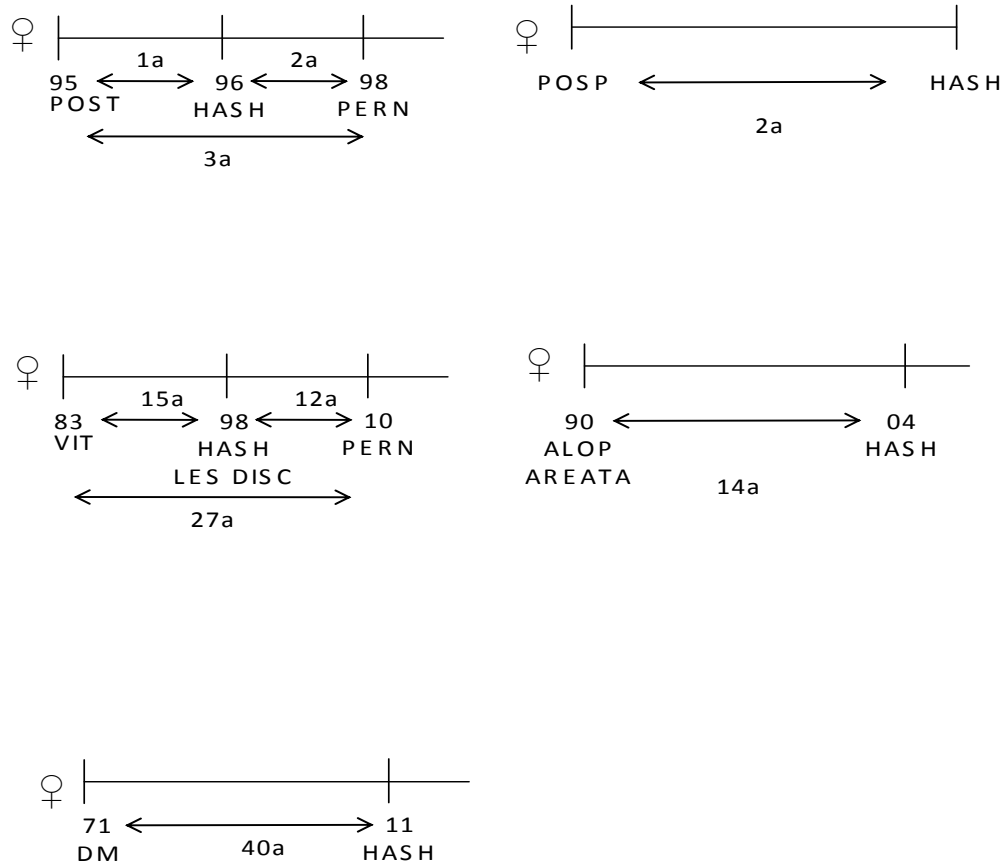
DESARROLLO SPA-II EN SEGUIMIENTO

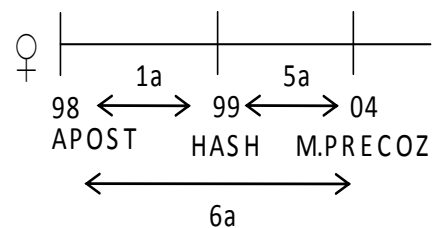
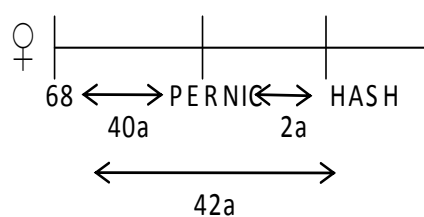
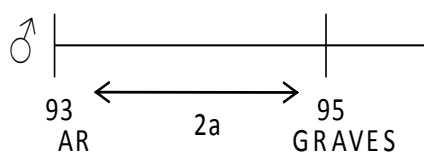
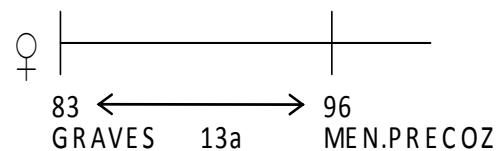
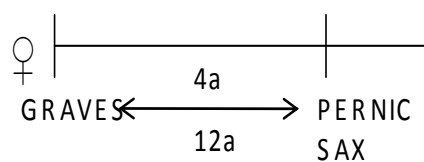
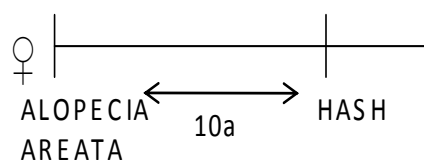
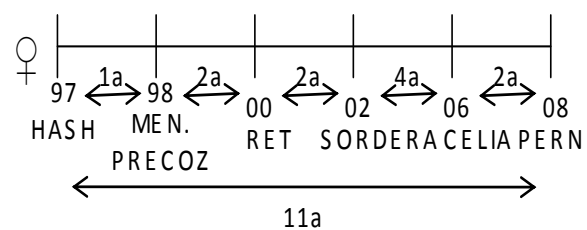
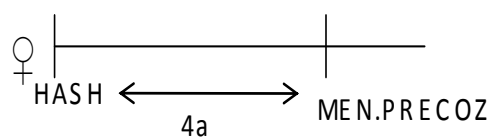
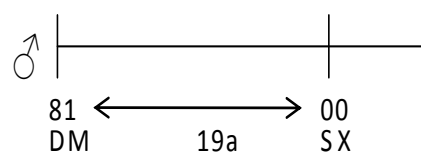
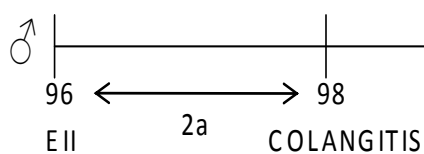
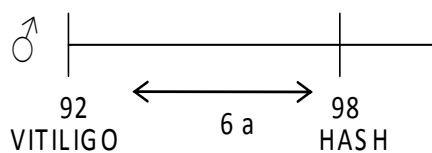
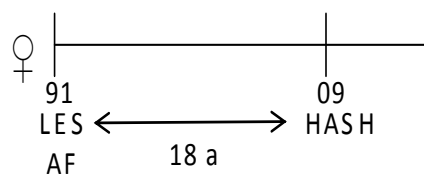
22 PACIENTES



En el caso de la diabetes tipo 1, ésta siempre fue la primera enfermedad en debutar siendo seguida por enfermedades celiaca, tiroiditis y anemia perniciosa con una media de 19,40 años y 42 años respectivamente de la aparición de las sucesivas enfermedades.

DESARROLLO SUCESIVO DE ENFERMEDADES





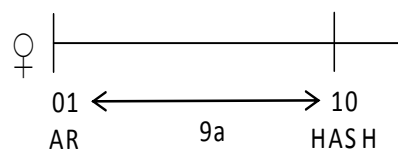
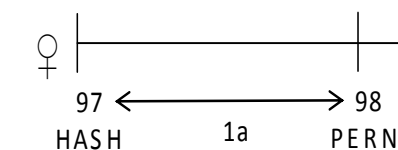
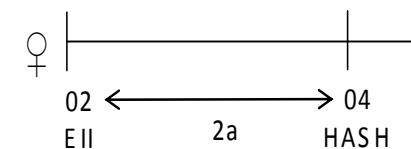
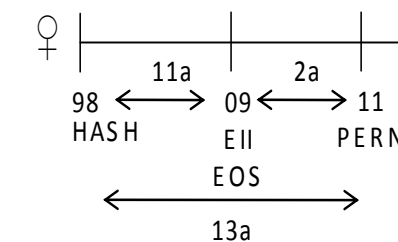
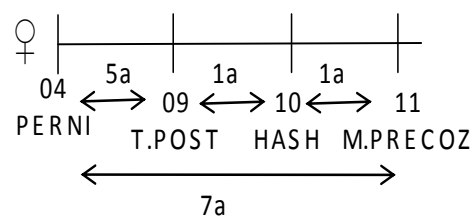
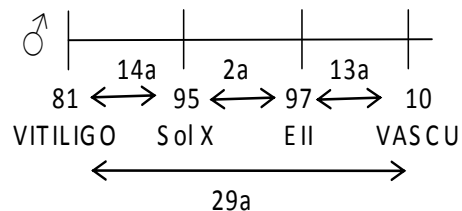
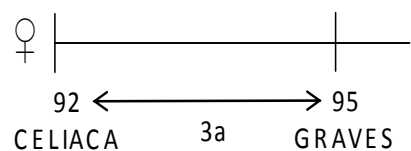
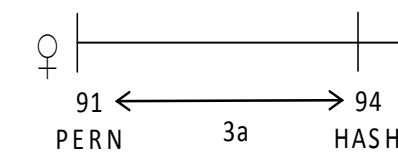
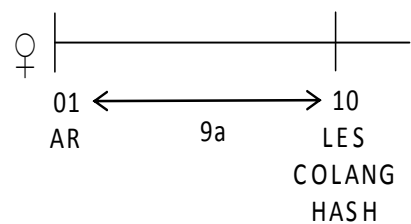
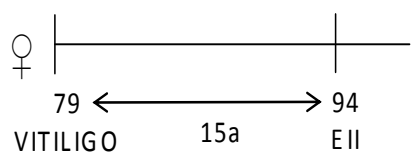
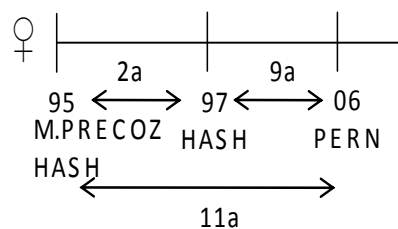


Diagram illustrating the male sex determination pathway in *Arabidopsis thaliana*. The pathway is represented by a horizontal line with three vertical lines indicating the positions of genes: 85 (VITIL), 96 (EII), and 97 (HIPOGONAD). The interactions between these genes are shown by double-headed arrows: 11a between 85 and 96, 1a between 96 and 97, and 12a between 85 and 97.



Durante el seguimiento, 10 pacientes desarrollaron patología tiroidea, 9 anemia perniciosa, 2 ambas, y uno tiroiditis y enfermedad inflamatoria intestinal. Tanto en la tiroiditis como en la anemia perniciosa eran portadores de autoanticuerpos.

- **Autoanticuerpos:** en el estudio no se ha encontrado asociación entre el título de autoanticuerpos ni el tiempo que el paciente permaneció como portador y el desarrollo de la enfermedad. Baste como ejemplo el caso de pacientes con títulos altos de ACP ya ATPO durante más de 10 años y todavía no han desarrollado la enfermedad durante el seguimiento; mientras otros con títulos bajos y menos de 2 años como portadores han desarrollado la enfermedad.

A continuación se expondrán los datos obtenidos en este trabajo de cada autoanticuerpo individualmente, comparándolos con otros estudios realizados. Llama la atención, nuevamente, la disparidad de los resultados de cada estudio.

Sólo se detectaron portadores (presencia de autoanticuerpos sin desarrollo de enfermedad) en caso de ACA (45%), TPO (9,8%), TG (9%) y ACP (84%); no se constataron portadores en el caso de GAD y TGM ya que todos habían desarrollado las patologías correspondientes.

Es importante reseñar que los autoanticuerpos se midieron exclusivamente en pacientes diagnosticados de SPA tipo2 y no en familiares en los que pueden aparecer autoanticuerpos en un porcentaje mayor que en la población general.

Respecto a la permanencia de los autoanticuerpos, tanto en los portadores como en los pacientes permanecieron positivos (la enfermedad de mayor evolución fue una tiroiditis en la que los aTPO persisten durante 52años) salvo en dos diabéticos en los que desaparecieron los GAD al cabo de trece y quince años respectivamente, en comparación con otros estudios en los que pueden negativizarse conforme avanza la lesión glandular siendo los anticuerpos antitiroideos los mas persistentes a pesar de la destrucción casi completa del órgano diana.

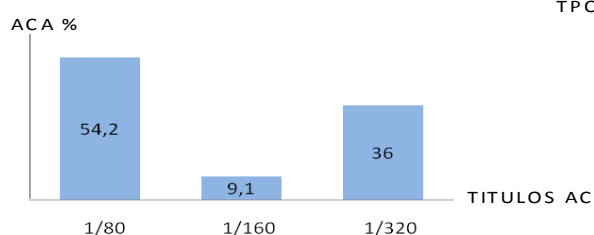
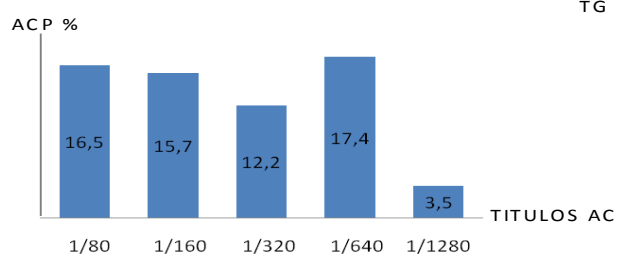
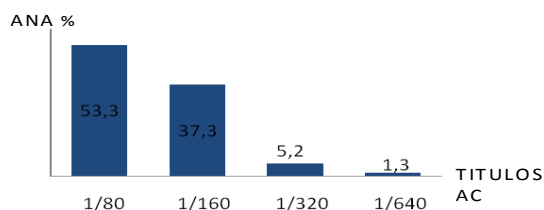
En la siguiente tabla aparecen el porcentaje de pacientes en los que estaban presentes los autoanticuerpos –tanto portadores y con enfermedad- y las respectivas diluciones.

GRAFICA 8

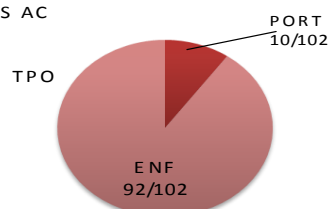
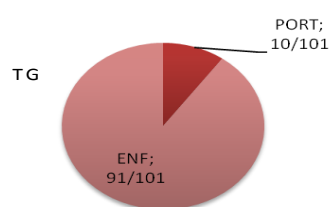
PORTADORES AUTOANTICUERPOS

| | ANA | ACP | TG | TPO | ACA |
|--------|-------|--------|------|------|-------|
| MAX | 1/640 | 1/1280 | 3870 | 8593 | 1/320 |
| MIN | 1/80 | 1/80 | 30 | 148 | 1/80 |
| Nº PAC | 75 | 75 | 101 | 102 | 11 |

AUTOANTICUERPOS



A. ANTITIROIDEOS



○ ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS:

Los anticuerpos antitiroideos aumentan con la edad y sexo femenino pudiéndose detectar en población normal en niños 5% frente a 40% en ancianas. La prevalencia total en población sana total es 7% aumentando al 10-13% dependiendo de los estudios cuando coexisten con otra enfermedad autoinmune (124).

Durante el seguimiento (12 años) ocho pacientes desarrollaron hipotiroidismo debido a tiroiditis de Hashimoto y dos por tiroiditis postparto coincidiendo en los 2-6 meses previos con el padecimiento de varicela, herpangina y dos casos de síndrome depresivo. No se relaciona con el nivel de autoanticuerpos-es decir no hay asociación significativa entre niveles altos y enfermedad-ni con el tiempo que permanecieron como portadores.

Se detectaron TPO en 102 pacientes y TG en 101 (de los que eran portadores en 9.8% TPO y 9% ATG. TPO: media 664 rango 148—8543 con DS 548. TG: media 258 rango 30—3870 con DS 548 (Gráfica 8).

En el estudio sobre el que versa el trabajo se calculó para los TPO una E 54%, S100%, VPP 9%, VPN100%, mientras que para los TG E59%, S100%, VPP90%, VPN100%.

En la siguiente tabla se detalla el porcentaje de pacientes con autoanticuerpos tiroideos dependiendo del rango cuantitativo de los mismos.

| | TG | | TPO | |
|-------|-----------------|-------|-----------------|-------|
| Bajo | 30-300 | 53.4% | 100-300 | 13.7% |
| Medio | 301-1000 | 36.6% | 301-1000 | 58.9% |
| Alto | >1000 | 10% | >1000 | 27.4% |

○ **ANTICUERPOS ANTICELULAS PARIETALES:**

No se pudieron determinar los anticuerpos antifactor intrínseco por no realizarse dicha determinación en el centro de referencia. Estaban presentes en 75 pacientes con las siguientes titulaciones y distribución: 1/80 (16.5%), 1/160 (15.7%), 1/320 (12.2%), 1/640 (17.4%) y 1/1.280 (3.5%); media 1/320, rango 1/80-1/1280 con DS 1/311.

En el 84% de los pacientes no se detectó anemia perniciosa considerándose portadores (autoanticuerpos positivos con niveles de VB12 normales). En este trabajo los ACP tienen E26%, S100%, VPP13%, VPN100%. Excepto en el último caso (portadores) a todos se les realizó gastroscopia en el diagnóstico. El grado de afectación gástrica así como los niveles de VB12 fueron independientes del título de autoanticuerpos y del tiempo de positividad de los mismos.

Respecto a la gastroscopia en ningún caso se detectó infección por *Helicobacter Pilory* y en las biopsias los hallazgos anatomopatológicos fueron: 10% gastritis crónica atrófica fúndica (o tipo A), 85% gastritis crónica con metaplasia intestinal completa, 5% con otros tipos de metaplasia y/o pangrastritis. En todos los casos existía importante infiltrado linfóide, no se encontró ningún caso de displasia, carcinoides ni adenocarcinoma.

La periodicidad de revisión endoscópica se individualiza dependiendo de los hallazgos, no existiendo consenso unánime. En todos los pacientes se detectó hipergastrinemia -determinaciones comprendidas entre 700-1785 pg/ml con media 1239 pg/ml siendo el rango de normalidad 10-30 pg/ml.

En este estudio se encontró que junto con la patología tiroidea la anemia perniciosa es la patología más prevalente del síndrome poliglandular coexistiendo en un mismo paciente en un 58%, no encontrando diferencias significativas en el orden de aparición, dado que el comienzo de ambos es insidioso (síntomas inespecíficos). Por su alta coincidencia podríamos incluir en pacientes con patología tiroidea el cribado de gastritis atrófica y viceversa. No se dispone de estudios previos en los que se detalle el porcentaje de portadores de anticuerpos anticélulas parietales.

- **ANTICUERPOS ANTIADRENALES:**

En 11 pacientes fueron positivos –media 1/80 rango 1/80—1/320 con DS 1/177 de los cuales uno presentó insuficiencia suprarrenal, cinco fallo ovarico primario y cinco se encontraron asintomáticos.

La distribución por títulos fue 1/80 (54.2%), 1/160 (9%), 1/360 (36%). Para los ACA en este trabajo se calculó una E 91%, S100%, VPP 9%, VPN100%. De nuevo no hay asociación entre enfermedad y titulo de anticuerpos.

La prevalencia de estos autoanticuerpos en los pacientes con anemia perniciosa y patología tiroidea es de 1-3%, mientras que en la población general es de 0-7%.

- **AUTOANTICUERPOS Y PANCREAS.**

En este estudio sólo se determinaron los antiGAD en todos los pacientes y en algunos de ellos, dependiendo de la disponibilidad de los laboratorios, se pudieron determinar los antiislote (ICA) y los antiinsulina (AII). Los ICA son citoplasmáticos fijadores de complemento que aparecen meses o incluso años previos al debut de la enfermedad permaneciendo tiempo después del comienzo y tienden a desaparecer.

En nuestro caso no encontramos ningún portador (todos los que tenían GAD habían desarrollado la enfermedad). Al igual que con otros anticuerpos no se determinaron en familiares de los pacientes, solo en

un paciente con mas de 40 años de evolución se negativizaron. Respecto a los IAA son más específicos aunque aparecen en menor número de casos (16-32%) y se han descrito en las fases preclínica y precoz de un 50% de los pacientes diabéticos. En este trabajo para los GAD se calculó E, S, VPP, y PN del 100% respectivamente.

- **ANTICUERPOS Y ENFERMEDAD CELIACA:**

En mi estudio para la EC, como en el caso de la diabetes, no existían portadores ya que todos los positivos habían desarrollado la enfermedad confirmado por biopsia. Tras excluir el gluten de la dieta 3 negativizaron ATG definitivamente, 2 presentaron fluctuaciones de la positividad de los autoanticuerpos y el resto permanecieron positivos. Por otra parte es frecuente que ambas coincidan en el mismo paciente sobre todo varón joven (todos los que tenían autoanticuerpos habían desarrollado la enfermedad). Tampoco se determinaron en familiares que según otros trabajos pueden ser el 3% portadores. En este estudio, para los ATG se calculó E, S, VPP y VPN de 100% respectivamente.

- **ANTICUERPOS ANTINUCLEARES:**

En el estudio aparecieron en 81%, media 1/80, rango 1/80-1/640 con DS 1/132. Al no ser organoespecífico únicamente se mencionará que en la mayoría de las patologías previamente se encuentran en títulos bajos por el mero hecho de existir inflamación, incluso pueden existir en 3-7% de población general (porcentaje que aumenta con sexo femenino y la edad), pudiendo ser positivos hasta en un 50-70% de patología tiroidea. Únicamente los títulos son altos con un patrón concreto cuando coexisten con patología autoinmune sistémica como artritis reumatoide y lupus, considerando algunos autores cifras significativas con títulos superiores a 1/160. En este estudio los ANA tenían una E 24%, S 100%, VPP 9% y VPN 100%.

Asociaciones no autoinmunes: respecto a las asociaciones con otras patologías:

- **Enfermedad de Paget ósea:** En este estudio se detectaron 6 casos de enfermedad de Paget ósea polioestótica de inicio más precoz, de mayor extensión y severidad que el curso habitual de esta enfermedad.
- **Asma:** Otra patología con la que existe asociación es el asma, encontrándose en nuestro estudio una prevalencia de 17%..
- **Patología obstétrica:** También se encontró una asociación significativa entre SPA2 y patología obstétrica – $p < 0.001$ – como la colestasis intrahepática del embarazo y la preeclampsia. Según la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) (137), la prevalencia de ambas patologías para la población española en un mismo rango de edad se situaría en 0.3% y 10% respectivamente, mientras que en este estudio se sitúa en 5% y 15%.

En mi estudio no se encontraron pacientes portadores de anticuerpos antitiroideos o enfermedad tiroidea abierta y abortos de repetición. También hay que destacar un aumento de gestantes a igualdad de edad, antecedentes y peso, de un aumento de intolerancia hidrocarbonada (test de O'Sullivan positivo) en pacientes con patología autoinmune, lo que podría explicarse por el estado inflamatorio que conlleva dicha patología aunque el embarazo es una condición de tolerancia inmunológica fisiológica.

- **Patología oncológica y cardiovascular:** No se encontró una asociación significativa entre SPA y patología cardiovascular, ni tampoco con la oncológica.

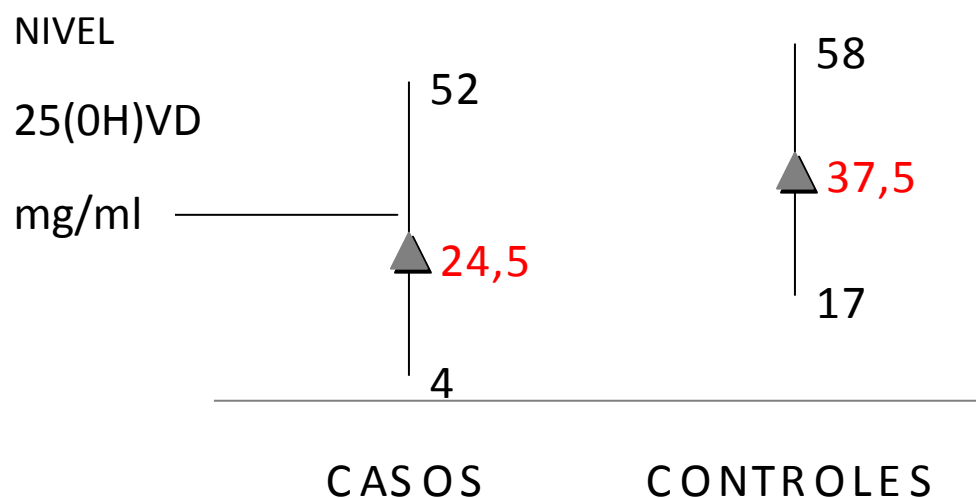
AUTOINMUNIDAD Y VITAMINA D:

Respecto a los niveles de 25(OH)VD en los controles se situaban entre 17 y 58ng/ml, media 37.8 ng/ml con DS11.8 ng/ml, estando únicamente un 5% por debajo del límite inferior del rango tradicional (20ng/ml) y un 17% si consideramos el nuevo límite deseable (30ng/ml).

En los pacientes con SPA2 estos niveles se situaron entre 4 y 52ng/ml, media de 24.5 ng/ml con DS 12.04 ng/ml con un 23%; inferior a 20ng/ml aumentando a un 56% (si se considera inferior a 30ng/ml) siendo una diferencia claramente significativa ($p<0.001$) si comparamos los niveles de 25(OH)VD entre casos y controles (Gráfica 9). Ambos grupos presentaban un índice corporal menor de 25 por lo que los niveles bajos no pueden atribuirse a la obesidad (la VD es liposoluble y se acumularía en grasa, disminuyendo sus niveles plasmáticos).

GRAFICA 9

NIVELES 25(OH)VD EN CASOS Y CONTROLES



Durante el seguimiento, 22 pacientes SPA2 desarrollaron una nueva enfermedad autoinmune (10 tiroiditis, 9 anemia perniciosa, 2 tiroiditis y anemia perniciosa y 1 enfermedad inflamatoria intestinal y tiroiditis). Estas nuevas patologías aparecieron con un decalaje temporal con respecto a las previas diagnosticadas con un máximo de 12años y un mínimo de 1año, con una media de 5.7años (40, % en menos de 5años, 36.3% entre 5-10años y 22.7 % en más de 10 años).

Todos los pacientes que desarrollaron sucesivas patologías autoinmunes durante el seguimiento eran portadores de autoanticuerpos medibles para las mismas.

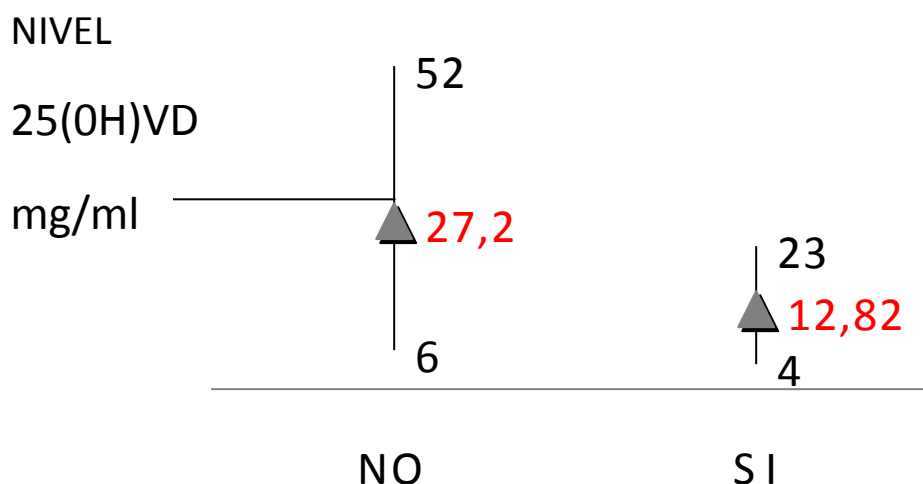
No se encontraron diferencias significativas en edad sexo y peso entre los pacientes que desarrollaron patología autoinmune durante el seguimiento y los que no.

No se encontró asociación significativa entre el tiempo de portador el título de autoanticuerpos y el desarrollo y la gravedad de la enfermedad. Es importante reseñar que en el periodo de 2 y 6 meses previos al debut de la enfermedad, dos pacientes habían padecido sarampión, varicela, uno herpangina y tres síndrome ansioso depresivo.

Dentro de los niveles de 25(OH)VD todos ellos, excepto uno, presentaban niveles inferiores a 20ng/ml encontrándose entre 4 y 23 ng/ml con una media de 12.8 ng/ml y DS 6.3 ng/ml, destacando que 12 de los pacientes que desarrollaron nueva patología autoinmune presentaban los niveles más bajos de los 115 pacientes con SPA2 apreciándose una evidente asociación ($p<0.001$) de los niveles de 25(OH)VD y el desarrollo de nuevas enfermedades autoinmunes (Gráfica 10).

GRAFICA 10

NIVELES 25OHVD/ DESARROLLO SPA



Tanto a los deficitarios diagnosticados de SPA como a los controles se les administró vía oral 400 U/D de VD durante 3 meses, determinándose la 25(OH)VD mensualmente. Se calculó que en los controles aumentaban 10ng/ml mensualmente (un incremento en los niveles de 25(OH)VD plasmáticos de 3ng/ml por 100 U/d) mientras que en los pacientes con patología autoinmune apenas llegaba el incremento a una media 1ng/ml (un aumento de 0.3ng/ml por cada 100 U/d).

Esto hace pensar que, por una parte, a igualdad de déficit de VD para restituir los niveles sería necesario en pacientes con enfermedades autoinmunes mayor dosis de VD y más aun, si consideramos que los niveles de 25(OH)VD se situarían entre 30-40 ng/ml y, por otra parte, que los pacientes autoinmunes desarrollan más fácilmente enfermedades si tienen niveles bajos de VD.

DISCUSION

Ante todo tengo que aclarar que en toda la bibliografía revisada no se ha encontrado ningún estudio que verse sobre el conjunto de esta tesis por lo que no se puede realizar una comparación de resultados estrictamente paralela. Si existen artículos a los que se hace referencia en los que se estudian enfermedades autoinmunes aisladas con ítems concretos

HIPOTESIS ETIOPÀTOGENICAS DE SPA TIPO 2

Respecto a las hipótesis etiopatogénicas, quizá sea una mezcla de todas la que explicaría mejor la etiología del SPA tipo 2. Sobre una base de predisposición genética actuarían factores (infecciones, neurotransmisores, tóxicos, hormonas) que causarían un cambio del sistema inmune con una direccionalidad hacia la destrucción del propio organismo.

Ninguna por sí misma, demostraría el desarrollo de la patología autoinmune como el caso de genotipos idénticos, uno de los cuales enferma y el otro permanecería sano (5, 8).

No se determinó en este estudio HLA y otros genes por falta de presupuesto, disponibilidad de técnica y el carácter principalmente clínico del mismo.

Respecto a la hipótesis hormonal la coincidencia del aumento de patologías autoinmunes en mujeres en edad fértil, por intervención de las hormonas sexuales (26) y la tiroiditis postparto cuando se suspende el mecanismo de inmunotolerancia en la gestación.

Es interesante mencionar el haber padecido herpangina y sarampión 2-6 meses antes del desarrollo lo que lo relaciona con la hipótesis infecciosa (23, 24, 42).

El estudio también encuentra asociación de la patología autoinmune y el padecimiento del síndrome ansioso-depresivo, lo que iría parejo con la hipótesis de los neurotransmisores.

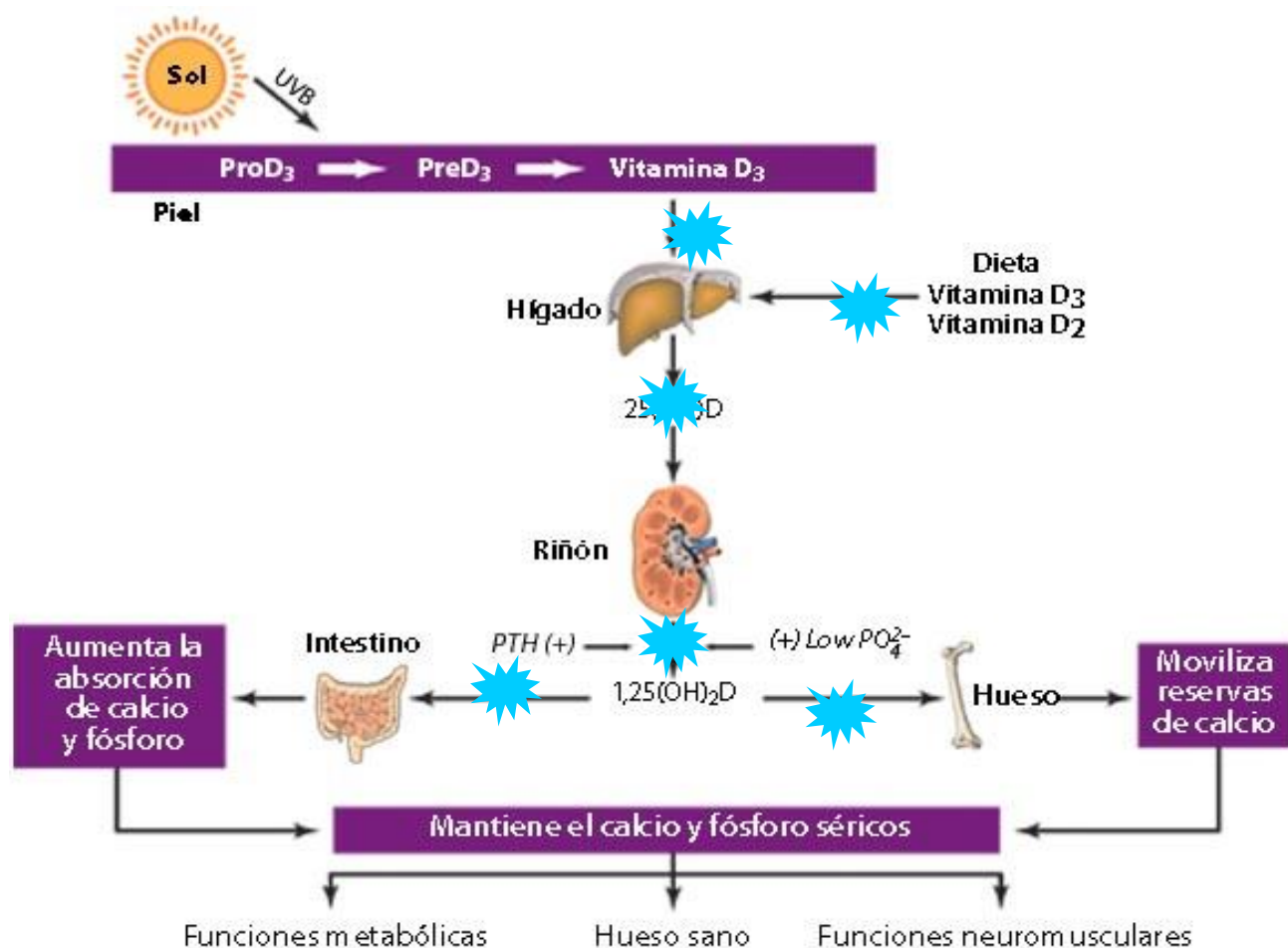
Respecto a la hipótesis de Rayo de sol se ha considerado conveniente la mención en otro apartado del presente estudio.

VITAMINA D Y AUTOINMUNIDAD

En el SPA estarían alterados tanto el funcionamiento del sistema inmune como el metabolismo de la VD, mostrando la interrelación de ambos, y el posible papel de dicha hormona como el regulador inmunológico, aunque serían necesarios más estudios a nivel clínico.^{166,167}

Para explicar la diferencia de rango alcanzado de 25(OH)VD con la misma dosificación entre casos y controles recurriré a los diferentes pasos del metabolismo de la VD (gráfica 11).

GRAFICA 11



La primera medición se realizó en verano para descartar el sesgo estacional. Tanto casos como controles no presentaron diferencia significativa en fenotipo, edad, sexo, estilos de vida, alimentación y

IMC. Respecto a la obtención exógena de VD, a igualdad de dieta, excluyendo aquellos casos que presentaban mala absorción (enfermedad celiaca y enfermedad inflamatoria intestinal), el resto de los casos no presentaban alteración en los niveles de las otras vitaminas liposolubles, semejantes a los controles, y al no existir transportador específico transluminal podríamos pensar que la diferencia no se encuentra a este nivel.

La segunda manera y principal de obtención de VD a través de la piel, entre casos y controles no existía diferencia entre el tiempo de exposición solar ni en la distribución de diferentes fototipos de ambos grupos. Respecto al transporte de la VD la encargada es una α globulina (proteína transportadora de VD o DBP), que podría presentar diferente afinidad por su ligando.

En un estudio realizado en mujeres con osteoporosis, se observó que con niveles bajos de 25(OH)VD existían diferencias en la afinidad de la DBP que tendían a desaparecer e incluso igualarse, cuando los niveles de 25(OH)VD eran mayores (168).

En este trabajo se ha observado que los pacientes con SPA tipo 2 mantienen niveles de 25(OH)VD más bajos a pesar de aumentar la dosis de VD administrada, lo que sugiere que en nuestro caso la DBP no parece ser la causa.

Panni y Frankfurt estudiaron el polimorfismo del gen de DBP en la enfermedad de Graves, pero no en la de Hashimoto, y los alelos diferentes que conferirían diferente afinidad por la vitamina D. Estudiaron los polimorfismos (TAAA/N) en el intron8, Styl y Haell en el exon11, demostrando un desequilibrio de transmisión ($p < 0,03$) en intron8, pero no en exón11 (169).

Por otra parte se ha comprobado que a pesar de enfermedad hepática o renal existe actividad de las hidroxilasas presentes en otros tejidos como se ha mencionado previamente.

La siguiente etapa sería la primera hidroxilación en el hígado lo que podría conducirnos a una menor actividad de la 25hidroxilasa o a una mayor actividad catabólica de la 24 hidroxilasa, lo que explicaría los niveles inferiores de 25(OH)VD. Esta teoría podría comprobarse midiendo los metabolitos procedentes de la actividad de la 24hidroxilasa (mayor catabolismo) cuantificando la actividad de la 25hidroxilasas (menor formación).

Zwermann aboga por el polimorfismo del promotor del gen CYP27B1 y su asociación al SPA, comprobando que el polimorfismo (-1260 C/A) sí se

asociaba al síndrome, mientras que el polimorfismo 2838 C/T sólo se asocia con tiroiditis (170,171).

Panni y Frankfurt también observaron un polimorfismo en la hidroxilasa renal CYP1 α reguladora tisular de los niveles de 1-25(OH) $_2$ VD que predispondría a desarrollar enfermedad tiroidea. Este polimorfismo en el intrón6 en el cromosoma 12q.13.1-13.3 conllevaría a un desequilibrio de transmisión con el alelo HLA-DQ2 TDT con predisposición genética para el desarrollo de patología inmune (172).

Otro paso sería la interacción de VDR con 1-25(OH) $_2$ VD más difícil de estudiar por su actividad nuclear, los cambios de configuración y la interacción con genes. Panni y Seiler genotiparon los polimorfismos de VDR a 95 paciente. Los genes fueron FokI, BsmI, ApaI y TaqI y encontraron asociaciones estadísticamente significativas de ff OR 2,75 con el tt OR 2,42 de los pacientes autoinmunes versus controles (173).

Una hipótesis de este tándem receptor-vitamina sería la afinidad del receptor por el ligando y en la búsqueda de análogos del receptor con más potencia y menos efectos secundarios que las dosis altas de VD, como ha demostrado Adorini (170) en recientes estudios, y quizás constituya la línea fundamental, en mi opinión, de la implicación de vitamina D y enfermedades autoinmunes.

SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO

La manifestación clínica de síndromes poliendocrinos suelen ocurrir de forma escalonada. Habitualmente se manifiesta una enfermedad endocrina y al cabo de meses o años se suceden las siguientes, pudiéndose asociarse con otras enfermedades autoinmunes no endocrinas.

Sin embargo, frente a la manifestación clínica de una enfermedad autoinmune debe sospecharse un SPA (los pacientes con Addison tienen un 50% de riesgo de desarrollar a lo largo de su vida diabetes tipo 1 o enfermedad tiroidea al igual que ocurre con los diabéticos y la enfermedad celiaca). Por ello, debe efectuarse una anamnesis para descartar otras enfermedades endocrinas con el fin de establecerse el diagnóstico en las fases iniciales, cuando aún el déficit hormonal no es absoluto y la clínica es insidiosa y no manifiesta (31,32).

Aunque el periodo de cribaje no está establecido y no existe un claro consenso algunos autores consideran adecuado la determinación de TSH y VB $_12$ —dada la elevada asociación en un mismo paciente— en aquellos pacientes que padezcan patología tiroidea autoinmune o bien anemia perniciosa. La periodicidad, como aconsejan Dittmar y Kahaly, sería anual o

bianual según recursos aunque podría espaciarse más dado el desarrollo lento de estas patologías autoinmunes(36).

Respecto a la determinación de autoanticuerpos todavía es más difícil definir cuando hacerlos. Algunos autores aconsejan realizarlos a los pacientes que han desarrollado una enfermedad autoinmune ya que es más frecuente que estos desarrollen más patologías a lo largo de la vida considerando mayores candidatos a desarrollarlas si son portadores.

En contraposición hay otros, como Bizzaro, que defienden su utilidad exclusivamente diagnóstica por su elevado precio y por no considerar sinónimo de desarrollo de enfermedad con el estado de portador y que en el caso de desarrollarla podría ser tras un largo periodo de tiempo con el consiguiente incremento económico de seguimiento (35).

Otras opiniones, como la de Betterle, se inclinan no solo a la determinación de autoanticuerpos sino a la determinación de hormonas basales y con estímulo en los portadores y en la determinación de autoanticuerpos a familiares por un mayor porcentaje de portadores entre los mismos (33,34)

Los marcadores más precoces del SPA son los anticuerpos frente al tejido endocrino, los productos de secreción glandulares y/o proteínas transportadoras. Las determinaciones hormonales que en las fases asintomáticas deben de practicarse en algunos casos no solo en condiciones basales, sino tras el estímulo liberador hormonal ya que en ocasiones en la fase preclínica la secreción basal puede ser normal y presentar escasa respuesta frente al estímulo.

La presencia de autoanticuerpos no es siempre sinónimo de enfermedad, según Bizzaro, o de que ésta vaya a producirse en un espacio de tiempo. Algunos autoanticuerpos son fluctuantes y su presencia es temporal, lo que sugiere una agresión autolimitada.

Por otra parte, algunas enfermedades autoinmunes cursan en brotes (períodos de actividad autoagresiva y otros silentes), lo que puede coincidir con presencia o no de autoanticuerpos en suero. Es posible, que en el estado preclínico no exista una pérdida lineal de células, sino pérdidas puntuales sin expresión clínica que se manifestarían con la presencia o ausencia de anticuerpos circulantes

Por todo ello, la detección de autoanticuerpos (que en ningún caso es sinónimo de desarrollo de enfermedad) requiere un estudio individual para establecer el diagnóstico de certeza de enfermedad endocrina autoinmune en estadio preclínico y se debe ser prudentes: por un lado, debe de considerarse la posibilidad de SPA ante una enfermedad autoinmune con una detección temprana cuando todavía aún no hay alteraciones importantes en homeostasis hormonal, metabólica e hidroelectrolítica y, por

otra parte, no debe transmitirse al paciente un diagnóstico precipitado de SPA con autoanticuerpos circulantes, ya que pudiera ocurrir que nunca desarrollara la enfermedad -ello es debido a la destrucción lenta ,en ocasiones un largo periodo de latencia. Por lo que pudiera decirse que los anticuerpos no son un marcador definitivo de diagnóstico de enfermedad como se detalla el apartado dedicado a los mismos.

Hasta el momento como se explicará en la justificación del estudio, el tratamiento consiste en dar la hormona o la vitamina que producía el órgano destruido, es decir, tratamiento sustitutivo (31).

En algunos estudios se postuló la posibilidad de usar tratamiento con inmunosupresores sistémicos -ciclosporina, azatioprina, corticoides- pero dados los efectos secundarios y baremando riesgo-beneficio esta opción ha sido desestimada.

Recientemente con los avances de inmunología se ha desarrollado el tratamiento biológico, aunque todavía no es aplicable en la práctica clínica. Entre los no específicos de antígeno están los dirigidos directamente contra los linfocitos T -.anticuerpos monoclonales anti-CD3, globulina antitimocito - y contra linfocitos B-anticuerpos monoclonales anti-CD-20-- . Los específicos de antígeno estarían constituidos por agentes que facilitarían la tolerancia frente a células concretas como las beta de los islotes pancreáticos y un ejemplo de ellas serían las vacunas con GAD, la cadena B de la insulina u otros péptidos (37).

En relación con las hipótesis de los neuropéptidos, se han sintetizado derivados de los mismos. Sin embargo no se pueden utilizar en la práctica clínica ya que son proteínas muy inestables, y por otra parte no se sabe con certeza el nivel a partir del que desequilibrarían in vivo la balanza hacia el efecto antiinflamatorio inhibidor de la respuesta inmune (30).

Respecto a la intervención sobre el metabolismo de la vitamina D, se ha sintetizado el receptor de la vitamina D, pero no se puede utilizar como diana terapéutica por los continuos cambios de configuración en el desarrollo de su función (28).

Nuevas vías de investigación están abiertas en torno a los análogos de VD. Entre los que cabe destacar el maxicalcitol, paracalcitol, doxercalciferol y falecalcitriol, con menor afinidad por VDR, por lo que tendrán menos efecto hipercalcemiante que el calcitriol e igual freno sobre la PTH. En la actualidad se utiliza el paracalcitol en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario de la insuficiencia renal crónica, y el alfacalcidol y el seocalcitol, en ensayos clínicos de oncología, sin haber encontrado en la literatura revisada su uso en patología autoinmune (38,176).

Como se menciona en la descripción de SPA tipo 2 no existe un consenso sobre seguimiento, determinaciones analíticas y periodicidad en este tipo de pacientes.

En mi opinión, como las enfermedades autoinmunes no se suelen presentar aisladas, y en base a que las más frecuentes son la patología tiroidea, anemia perniciosa e insuficiencia suprarrenal (todas se presentan con una clínica insidiosa e inespecífica) considero, valorando el coste/beneficio, que sería razonable en todo paciente con una patología autoinmune, añadir a su analítica anual de rutina, iones, TSH, VB12 y VD. Respecto a los familiares de estos pacientes, dependerá del presupuesto económico disponible.

También es razonable que aquellos pacientes con una patología autoinmune que sean portadores de autoanticuerpos para otras, se realicen el control anual añadiendo las pruebas analíticas pertinentes a la enfermedad de la que portan anticuerpos, y ser informados de la clínica de la misma, ya que tienen más riesgo que los no portadores. Pero dejarles claro que el ser portador de autoanticuerpos no es sinónimo de desarrollar obligatoriamente la enfermedad, bien porque el decalaje temporal no de tiempo a desarrollarla o bien por causas que todavía desconocemos.

A pesar de haber incluido estudios inmunológicos y bioquímicos, quiero destacar que este estudio es fundamentalmente clínico y que buscaba en su concepción conclusiones eminentemente prácticas.

Dada la tendencia a la confluencia de varias patologías en el mismo individuo y siendo la mas frecuentes la enfermedad tiroidea y la anemia perniciosa, se aconseja la realización de TSH y VB12 como cribado si se padece alguna de estas patologías debido al comienzo insidioso y los síntomas inespecíficos que a menudo pasan desapercibidos. No existe una periodicidad definida para dicha analítica pero creo que sería razonable que fuera con carácter anual o bianual (10).

Dado que es el único factor externo modificable asociado al desarrollo de patología autoinmune, también se recomendaría la determinación de los niveles de 25(OH)VD, junto con las mencionadas previamente; en el caso de ser bajos sería plausible el suplementar hasta conseguir estar en el rango de 30-40 ng/ml. (81) por una serie de razones que se exponen a continuación:

- La VD es reconocida como hormona y como tal tiene efectos fisiológicos (no es un nuevo fármaco que precise más ensayos para ver eficacia, farmacocinética y efectos adversos).
- Los niveles adecuados y los tóxicos están muy separados (82) (es muy difícil llegar a la intoxicación por hipercalcemia).
- A todo esto se añade su bajo coste y su fácil dosificación (diario, semanal, mensual o anual).

El siguiente paso sería ver la influencia tras administración de VD hasta conseguir los niveles deseables en el curso de la enfermedad autoinmune (las que cursan por brotes, disminución de los mismos, y en aquellas con una evolución progresiva ver su estancamiento).

Respecto al estado de los niveles de 25(OH)VD, Birchoff-Ferrari aconseja un screening anual, coincidiendo con la analítica de iones, TSH y V B12 (54). Una vez valoradas las cifras de 25(OH)VD Birchoff y Holick se plantean los riesgos/beneficios de la suplementación (48, 54, 60, 164).

En la guía elaborada por Holick, valoran que la suplementación es aconsejable con cifras de 25(OH)VD de 20-30 ng/ml y obligatoria cuando son menores de 20 ng/ml. (58).

Respecto al rango de intoxicación, se considerarían seguras cifras de 25(OH)VD menores de 100 ng/ml., aunque el riesgo de hipercalcemia se distanciaría a cuando éstas fueran superiores a 200 ng/ml.

Por su parte, con respecto a la suplementación, existen diferentes opiniones, llegándose al consenso de que 800-1.000 U/D VD o las dosis precisas hasta alcanzar niveles de 25(OH)VD mayores de 30 ng/ml., como así consta en los estudios de patología cardiovascular (80, 83, 85), patología osteomuscular (66, 69, 70, 71, 74,75), cáncer (49,100, 103, 104), autoinmunidad (131, 133, 135).

AUTOANTICUERPOS

Betterle ha descrito que las enfermedades autoinmunes van precedidas de una fase preclínica larga en la que lo único detectable son los autoanticuerpos (145), Por otra parte siempre nos preguntamos el significado de la presencia de los mismos ya que no todos sus portadores desarrollan la enfermedad bien porque se requieren décadas para la destrucción del órgano o bien porque aunque exista más probabilidad de desarrollo de patologías autoinmunes en los portadores que en los individuos que no lo son, resultan necesarios la implicación de otros mecanismos para poner en marcha la enfermedad.

Existe una amplia diversidad de opiniones sobre el significado de los autoanticuerpos, como se detalla a continuación. Betterle los considera la fase inicial o cero en el desarrollo de la autoinmunidad o como predictores de una enfermedad autoinmune (siendo el pistoletazo de salida en el inicio de la destrucción de la glándula), aunque en algunos casos esta fase es reversible. Por su parte, Bizarro da prioridad a la clínica considerándolos espectadores en la carrera de inmunidad.

Como se mencionó previamente, de lo que nadie duda es que hay mayor posibilidad de desarrollar una enfermedad autoinmune si se tienen autoanticuerpos. Así mismo se comprueba que la mayoría de los que la han desarrollado poseen autoanticuerpos, aunque posteriormente puedan desaparecer y de ahí surge la duda de qué significado hay que dar a los autoanticuerpos, como describe Shoenfeld, y, lo que es más importante, la actitud a tomar en su seguimiento y a la hora de informar al paciente (140).

En un futuro se podrán realizar un estudio conjunto con kits de autoanticuerpos y es importante para su interpretación que tengan estos tests alta especificidad y un alto valor predictivo positivo.

Anticuerpos antitiroideos.

El mecanismo patogénico que conlleva a la destrucción de la glándula está mediado por anticuerpos que reaccionan con antígeno de membrana (de hecho se comportan como citotóxicos tanto TPO como TG) y la consecuente activación del complemento, así como por células con actividad citotóxica dependientes de anticuerpos. Estos autoanticuerpos citoplasmáticos (TPO y TG) están presentes en el 98.9% y 93% de las tiroiditis de Hashimoto y en el 95% y 96% para la enfermedad de Graves–Basedow respectivamente (141).

Existe otro que estimula el tiroides en el 90% de los casos denominado antirreceptor de la hormona tiroestimulante (TSI) y se desarrollan a partir de una población de células B restringida pudiendo promover el crecimiento celular con el consiguiente aumento de la glándula. La responsabilidad de los TSI en la producción del hipertiroidismo se demuestra por la clínica que aparece en recién nacidos de madres con Graves que desaparece cuando se catabolizan los anticuerpos pasados por la madre.

Los anticuerpos antitiroideos aumentan con la edad y sexo femenino pudiéndose detectar en población normal en niños 5% frente a 40% en ancianas. La prevalencia total en población sana total es 7% aumentando al 10-13% dependiendo de los estudios cuando coexisten con otra enfermedad autoinmune (124).

En el estudio sobre el que versa el trabajo se calculó para los TPO una E 54%, S100%, VPP 9%, VPN100%, mientras que para los TG E59%, S100%, VPP90%, VPN100%.

Por su parte, Roitt atribuye un 95% y 97% para tiroiditis de Hashimoto y 50% y 70% para la enfermedad Graves–Basedow. Mientras que Rodríguez Sánchez estima su presencia en 95% y 90% para la tiroiditis de Hashimoto y de 25% y 50% para la enfermedad de Graves- Basedow (en este autor llama la atención el porcentaje bajo de positividad de autoanticuerpos en la enfermedad de Graves Basedow) (146).

Un estudio realizado por Pederson en Inglaterra midió los TPO y TG en 2.779 adultos con un seguimiento de 20 años. La odds ratio –OR-de desarrollar hipotiroidismo al cabo de ese tiempo fue 8 en mujeres y 44 en varones cuando existía al inicio una TSH > 6 (hipotiroidismo subclínico y autoanticuerpos negativos). Cuando ambos autoanticuerpos eran positivos

la OR fue 8 para mujeres y 25 para varones mientras cuando existía un hipotiroidismo subclínico con autoanticuerpos positivos la OR fue 38 en mujeres y 137 en varones. También destaca que a mayor cifra de autoanticuerpos mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo (147)

Un estudio danés encuentra que, de aquellas pacientes con TPO positivos durante la gestación (un 9.1% de las gestantes totales), más de la mitad (55%) desarrollaban tiroiditis postparto, e incluso detallan que si el título de TPO es bajo esta tiroiditis tiene una corta fase hipertiroidea pudiendo regresar a eutiroidismo mientras que si los títulos son altos es más probable una evolución con fase hiper-normo-hipotiroidea quedando en la mayoría un hipotiroidismo residual clínicamente compatible con una tiroiditis de Hashimoto; concluyendo que los TPO para la tiroiditis postparto tienen una especificidad de 100%, sensibilidad de 62%, y un valor predictivo de 48% (125). También se asociaron con mayor riesgo de aborto (148,149).

Anticuerpos anticélulas parietales.

No se pudieron determinar los anticuerpos antifactor intrínseco por no realizarse dicha determinación en el centro de referencia. Estaban presentes en 75 pacientes con las siguientes titulaciones y distribución: 1/80 (16.5%), 1/160 (15.7%), 1/320 (12.2%), 1/640 (17.4%) y 1/1.280 (3.5%); media 1/320, rango 1/80-1/1280 con DS 1/311.

En los estudios de Roitt se describe que la anemia perniciosa se encuentra en un 60%, asociada a otras patologías autoinmunes organo-específicas, siendo las enfermedades tiroideas las más frecuentes (146).

Anticuerpos antiadrenales.

Existen las sub-fracciones anti-21 hidroxilasa, 17 hidroxilasa y anti citocromo p450 siendo más específicos los primeros para la enfermedad de Addison y los otros para el fallo ovárico; aunque no se descartan otros anticuerpos frente a otras proteínas de la cápsula suprarrenal. Dichas sub-fracciones no se pudieron realizar al no estar disponibles en el laboratorio de seguimiento, por lo que se registraron los ACA totales.

En 11 pacientes fueron positivos –media 1/80 rango 1/80—1/320 con DS 1/177 de los cuales uno presentó insuficiencia suprarrenal, cinco fallo ovárico primario y cinco se encontraron asintomáticos.

Roitt describe la presencia de ACA tipo IgG en títulos bajos en pacientes con enfermedad de Addison aislada y en SPA1 38-79%, mientras que en

SPA2 se encontraron en 7% de los pacientes en los que la insuficiencia suprarrenal no tiene que aparecer necesariamente (146).

La prevalencia de estos autoanticuerpos en los pacientes con anemia perniciosa y patología tiroidea es de 1-3%, mientras que en la población general es de 0-7%.

Betterle, por su parte, realiza una clasificación evolutiva del desarrollo de la insuficiencia suprarrenal destacando cuatro fases (33, 34, 145): 1) portadores de autoanticuerpos, 2) alteración de eje renina-aldosterona, 3) aumento de ACTH con cortisol normal o fase subclínica y 4) desarrollo completo de insuficiencia con cortisol bajo respectivamente. Las dos primeras pueden ser reversibles no siendo así una vez alcanzada la fase subclínica. En su estudio también detalla con el cruce de variables una estimación anual de desarrollo de enfermedad de Addison (el riesgo más alto es en los pacientes de SPA1 que desarrollan toda la enfermedad al cabo de 10 años, mientras que el menor riesgo es para los pacientes con SPA2, concretamente las mujeres de mediana edad con patología tiroidea tienen un 3% de riesgo anual de desarrollar la enfermedad encontrándose una meseta a partir de la primera década de seguimiento. También encuentra una asociación entre títulos altos y mayor probabilidad de desarrollo.

No podemos comparar los resultados del estudio de Betterle con los resultados de este trabajo, ya que en el primero considera ambos tipos de SPA y determina las sub-fracciones de los ACA mientras que este estudio se centra en SPA2 y determina los ACA totales.

Autoanticuerpos y páncreas.

En este estudio sólo se determinaron los antiGAD en todos los pacientes y en algunos de ellos, dependiendo de la disponibilidad de los laboratorios, se pudieron determinar los antiislote (ICA) y los antiinsulina (AII). Los ICA son citoplasmáticos fijadores de complemento que aparecen meses o incluso años previos al debut de la enfermedad permaneciendo tiempo después del comienzo y tienden a desaparecer.

Roitt estima que aparecen en 70-80 % de los pacientes con DM1, en 3-10% de los familiares de estos y en 0.4 % de la población general (146).

Kulmala estudió un grupo de 755 niños portadores de autoanticuerpos y vio que 32 desarrollaron diabetes durante un seguimiento medio de 7 años. Los VPP para ICA, IA2, GAD y AII fueron 43%, 55%, 42% y 39% respectivamente y las correspondientes sensibilidades 81%, 69%, 69%,

25% el riesgo de desarrollar diabetes teniendo 4, 3, 2 y 1 autoanticuerpo positivo fue 70%, 25%, 2% y 0.8% respectivamente (150).

Aunque el 90% de casos de DM no tiene antecedentes familiares, Schlosser estudió un grupo de 63.337 niños de los que un 2.86% eran portadores para algún anticuerpo mencionado (151); en el seguimiento vio que el tener los alelos HLA-DQB1,*02:02 así como tener títulos altos de un autoanticuerpo o múltiples de los mencionados previamente aumenta el riesgo de desarrollo de DM así como en los familiares portadores de ese HLA.

La Asociación americana de diabetes tipo 1 realizó un estudio de 162 niños portadores de ICA y observaron que en un 31% se negativizaban durante períodos y en algunos definitivamente, mientras que en el resto invariablemente permanecían positivos. En el primer caso ninguno desarrolló diabetes mientras que en el segundo al cabo de 4 años la habían desarrollado el 53%

En general, de estos estudios se desprende una sensibilidad y especificidad para los GAD de 90%, y la probabilidad de desarrollo de diabetes aumenta si se acompaña de otros autoanticuerpos (152).

En nuestro caso no encontramos ningún portador (todos los que tenían GAD habían desarrollado la enfermedad). Al igual que con otros anticuerpos no se determinaron en familiares de los pacientes, solo en un paciente con mas de 40 años de evolución se negativizaron. Respecto a los IAA son más específicos aunque aparecen en menor número de casos (16-32%) y se han descrito en las fases preclínica y precoz de un 50% de los pacientes diabéticos. En este trabajo para los GAD se calculó E, S, VPP, y PN del 100% respectivamente.

[Autoanticuerpos y enfermedad celíaca.](#)

Aunque existen múltiples como los antirreticulina, antiendomiso, antigliadina IgG IgA (estos últimos en desuso y otros en un futuro prometedores, como el antipéptido deaminado de gliadina de uso todavía no generalizado en nuestros pacientes), se realizó la determinación de antitransglutaminasa (ATG) con mayor especificidad (153).

En un estudio de Maki se realizó el seguimiento de 3.654 niños finlandeses de los que eran portadores de ATG un 1.5% durante siete años y desarrollaron la enfermedad la mitad de los niños confirmándose diagnóstico por biopsia intestinal, sólo en un 34% de los pacientes se negativizaron los autoanticuerpos al eliminar el gluten de la dieta (154).

Lerner tipificó el alelo HLA-DR3-DQB10201 en 22.346 recién nacidos siendo positivos 987 niños a los que siguió durante siete años con la medición de ATG. Al final del estudio 50 presentaban ATG positivos de los que sólo 10 habían desarrollado la enfermedad. (155)

En Finlandia donde la prevalencia de EC es alta como la de todas las enfermedades organoespecíficas en general, se realizan múltiples estudios entre los que destaca el seguimiento de 35 niños portadores de ATG durante 8 años de los que negativizaron dicho autoanticuerpo 18 niños (51%), sin modificación dietética y 13 desarrollaron EC confirmada con biopsia, calculándose un VPP para los ATG de 50-60%. En este caso las fluctuaciones de positividad sí constituían un factor de riesgo para el desarrollo de EC (156, 157).

En mi estudio para la EC, como en el caso de la diabetes, no existían portadores ya que todos los positivos habían desarrollado la enfermedad confirmado por biopsia. Tras excluir el gluten de la dieta 3 negativizaron ATG definitivamente, 2 presentaron fluctuaciones de la positividad de los autoanticuerpos y el resto permanecieron positivos. Por otra parte es frecuente que ambas coincidan en el mismo paciente sobre todo varón joven (todos los que tenían autoanticuerpos habían desarrollado la enfermedad). Tampoco se determinaron en familiares que según otros trabajos pueden ser el 3% portadores. En este estudio, para los ATG se calculó E, S, VPP y VPN de 100% respectivamente.

ENFERMEDADES NO AUTOINMUNES ASOCIADAS

- [Enfermedad de Paget ósea](#): No se dispone de bibliografía que asocie a ambas entidades aunque sí se ha descrito coexistencia en el mismo paciente de hipoparatiroidismo y tiroiditis (157,158).

Esto podría atribuirse por ser ambas enfermedades más frecuentes en Castilla-León y Asturias -explicándose por la migración del Norte de Europa ya que las prevalencias de ambas patologías son muy parecidas a las de Irlanda, Escocia y península escandinava (1-7,%), que si las comparamos con el resto de la Península. Por otra parte, aunque la etiopatogenia de la osteitis deformante no está clara se baraja la posibilidad de la acción de virus lentos sobre un sistema inmune alterado con células dendríticas y osteoclastos portadores de exceso de núcleos. Ultimamente se asocia una alteración en el mecanismo de actuación de IL-6, implicando al sistema inmune en su patogenia. No obstante, serían necesarios más estudios para poder interrelacionar estas patologías (159,160).

- [Asma](#): Otra patología con la que existe asociación es el asma, encontrándose en nuestro estudio una prevalencia de 17%, mientras

que para la Sociedad Española de Neumología (SEPAR) (160) se encuentra en un 1-7%. Dada la etiopatogenia inmune de ambas enfermedades, puede entenderse esta asociación remitiéndose al párrafo donde se explica el desequilibrio Th1/ Th2 y la implicación de los Th17. También se remite a la hipótesis de la higiene.

- **Patología obstétrica:** También se encontró una asociación significativa entre SPA2 y patología obstétrica $-p<0.001$ - como la colestasis intrahepática del embarazo y la preeclampsia. Según la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) (161), la prevalencia de ambas patologías para la población española en un mismo rango de edad se situaría en 0.3% y 10% respectivamente, mientras que en este estudio se sitúa en 5% y 15%.

Respecto a la preeclampsia el aumento de pacientes podría explicarse mediante la hipótesis etiológica de una reacción inmune materna contra el estímulo antigénico (provocaría una reacción inflamatoria con IL-6, IL-4, IL-18), que supone el embrión (portador de genes paternos y por tanto ajenos a la madre) y una mala implantación de la placenta. Además en las pacientes con SPA ya hemos descrito las particularidades por las que el sistema inmune estaría hiperactivo frente a estímulos antigénicos (163).

En el caso de colestasis intrahepática, aparte de existir una anomalía genética en los transportadores de sales biliares que se saturarían con la sobrecarga hormonal que conlleva el embarazo, existiría una anomalía en los receptores de VD, FX-farsenoide X- PX cuya interrelación jugaría un papel importante en el metabolismo de ácidos biliares como sugiere la hipótesis de Adorini donde se pone en relevancia las características comunes en la etiopatogenia de la cirrosis biliar primaria y la colestasis intrahepática del embarazo (78, 79). Además Wikstrom relaciona CIP con meses de invierno y niveles bajos de 25(OH)VD sin asociar la mala absorción de dicha vitamina liposoluble por la alteración basal del metabolismo de las sales biliares en dicha patología (164,165).

En mi estudio no se encontraron pacientes portadores de anticuerpos antitiroideos o enfermedad tiroidea abierta y abortos de repetición. También hay que destacar un aumento de gestantes a igualdad de edad, antecedentes y peso, de un aumento de intolerancia hidrocarbonada (test de O'Sullivan positivo) en pacientes con patología autoinmune, lo que podría explicarse por el estado inflamatorio que conlleva dicha patología aunque el embarazo es una condición de tolerancia inmunológica fisiológica.

- **Patología oncológica y cardiovascular:** No se encontró una asociación significativa entre SPA y patología cardiovascular, ni tampoco con la oncológica comparando los datos con los de la

población general, posiblemente porque dichas patologías necesiten mayor periodo de tiempo en su desarrollo.

CONCLUSIONES.

- Los niveles bajos de 25(OH)VD se asocian con el desarrollo de SPA en individuos genéticamente predispuestos.
- Los niveles más bajos de 25(OH)VD se asocian con el mayor riesgo de desarrollar SPA.
- A igualdad de suplementación con VD, los controles consiguen niveles más altos de 25(OH)VD que los casos. Los casos precisan 2,1 veces más de dosis de suplementación para conseguir iguales niveles de 25(OH)VD que los controles.
- El título de autoanticuerpos así como el tiempo de portador de los mismos es independiente del riesgo de desarrollo de la enfermedad autoinmune.
- Las patologías asociadas a SPA 2 son enfermedad de Paget ósea, asma, abortos de repetición, colestasis intrahepática del embarazo y preeclampsia.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Kumar PG Population and function of autoimmune regulator- AIRE_ Endocrinol Metabolic Clin North Am. 2002, 321-338.
- 2.-Meyer G Screening for an AIRE-1 mutation with Addison Disease, diabetes type 1, Graves disease and Hashimoto thyroiditis as well as in APECED syndrom,. Clin Endocrinol 2001, 54, 335-338.
- 3.-Michael WA. Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndroms. Nat Ren Endocrinol, 2010, 6, 270-277.
- 4.-Betterle C, Greggio NA, Volpato M, Autoimmune polyglandular syndroms. Journal Clin Metabol 98, 93, 1049-1055.
- 5.-Eisenbarth G, Gottlieb P. Autoimmune poliglandular syndroms. N Engl J Med , 2004, 350, 2068-2079
- 6.-Jenkins RC, Weterman AC. Disease associations with autoimmune thyroid disease. Thyroid 2002, 12, 977-988
- 7.-Anderson MS. Autoimmune endocrine diseases Current Opinion Immunol 2002, 14, 760-764
- 8.-Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndroms. Eur J Endocrinol 2009 jul, 161, 11-20
- 9.-Eisenbarth GS, Ward F The polyglandular failure syndrom: disease inheritance HLA type and immune function. Ann Interna Med 91 , 528-533.
- 10.-Ten S, McLaren N. .Addison disease. Journal Clin Endocrinol Metabol. 2000, 86, 2909 - 2922
- 11.-Mc Laren N, Riley W. Inherited susceptibility to autoimmune Addison disease is linked to DR3 and DR4. J Clin Endocrinol Metabol 1986, 62, 455-459.
- 12.-Dittmar M, Kahali GJ. Genetic of SPA type 3 variant. Thyroid, 2010 jul 20, 7, 737-743.
- 13- Tandon N, Zhang L, Weetman AP. HLA associations with Hashimoto thyroiditis. Clin Endocrinol 1991, 34, 383-386
- 14.-Undhen DE, Lie B. HLA complex genes in type 1 diabetes and other autoimmune disease. The genes are involved. Trends Genet, 2001, 17 93-100
- 15.-Wallaschofski H, Meyer A. HLA-DQA1*0301 associated susceptibility for SPA 2 and 3. Hormone Metabol Research 2003, 35, 120-129

- 16.-GambelungheG,GhaderiM,FalorniA.Association of MHC Class 1 chain related-MIC-A- gene polymorphism with type1 diabetes.Diabetology 2000,43,507-514
- 17.-Veda H. Association of the T susceptibility of cell regulatory gen CTLA4 with autoimmune disease. Nature 2003, 423, 506-51
- 18.-OstrovDA,ShiW,Structure LTLA-4 and its role in modulate Tcell responsiveness Science 2000,290,816-819
- 19.-KahalyGJ, DittmarM.SPA failure.Harrison online updates.NY.McGraw Hill 2004
- 20.-Summenovich KA,PTPN22 and autoimmune disease.Natur Genet 2004, 36, 1248 -1249
- 21.-DittmarinM,BirchoffC, Impaired deoxiribonuclease activity in SPA.Exp Clin Endocrinol and Diabetes 2007,115,387-391.
- 22.-GianniniR,SarvecnickN,Viruses, cytokines, antigens and autoimmunity.PNAS 1996,115,387-391
- 23.-Zypres A. TLR activation synergies with Kelham virus injection to induced diabetes. J Immunol 2005, 174, 131-142
- 24.-Stenberg Z. Autonomic disfunctionin in multiple sclerosis theory linking VD and Epstein-Barr virus . Autoimmunity. Rev 2012, 12, 250-259.
- 25.- Moryama M. Induction and acceleration of insulitis- polycytidijec acid and an insulin self peptid. Proc Natl Acad SA USA 2002, 99, 5539-5544
- 26.- Mammie MD. Autoimmunity and ashma: the dert of the hygienic hypotesis. Self 2010 AP, 1, 123-128.
- 27.-Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med, 2007, 357, 266-281.
- 28.-Zhang ITL, Wu J Role of vitamin D in inmune system and autoimmune disease. Neurosc Bull. 2010. Dec 26, 6, 445-454.
- 29.- Schwalfenderberg GK. A review of clinical role of vitamin D in the functioning of immune system and clinical implications of vitamin D deficiency. Mal Nutr Food Res 2011, 96, 108-133
- 30.-Gonzalez Rey E, Delgado M. Autiinflammatory neuropeptide receptors: New therapeutic targets for immune disorders Pharmacol Sci 2007
- 31.-Betterle, C. , Lazzaretto, F. SPA: The type of iceberg. Clin Exp Immunol 2004, 13, 225-233 .
- 32.-Weinstock C, Matheus N, Barrias. Autoimmune polyglandular Syndroms. Shows the same HLA than pattern of diabetes. Tissue Antigens. Rev 1993, 1 , 19-230

- 33.- Betterle C. The natural history of adrenal function in patients with adrenal autoantibodies. J Endocrinol . 1988. 117. 467-475.
- 34.- Betterle C Autoimmune adrenal insufficiency and SPA, autoantibodies, autoantigens and their applicability in diagnosis and disease prediction. Endocrin Reviews 2002,23,327-354
- 35.- Bizzaro N. The management of a patient with autoantibodies. Autoimmunity Rev 2007, 6, 347-353.
- 36.- Dawkins O, Martinez E, Freitas P, Hallensworth P Diagnosis of autoimmune disease. The autoimmune disease. Academic Press San Diego 1998, 821-831.
- 37.- Owen CS, Cheetham TD. Diagnosis and management of polyendocrinopathy syndrome. Endocrinol Metabol Clin North Am 2009 Jun 38, 2 419-436.
- 38.- Dittmar, M. , Kahaly GJ. SPA: immunogenetics and long term follow up. Journal of Clin. Endocrinol Metab. 2003 88 2983-2992.
- 39.- Rahim MM, Tu MM. Adaptive and innate immunity and paradigms. Front Immunol 2014,4,145
- 40.- Tridandare G, Sher A Cooperation of Toll like receptor signals in innate immunodeficiency. Nat Rev Immunol 2007, 7 179-190.
- 41.- Ramanathan B, Daves EG, Ross CR. Cathelicidin and microbicidal activity. Infect 2002, 4, 361-372.
- 42.- Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of immune response. Nature 2007, 449, 819-826.
- 43.- Salou M. Adaptive immunity and pathophysiology of autoimmunity. Ren Med Intern 2013,3, ahead of print
- 44.- Zhu J., Paul WE: CD4 T cells: fates, functions and faults. Blood 2008 112 1557-1569.
- 45.- Martínez GJ, Nurieva RI. Regulation and function of proinflammatory Th17 cells. Ann NY Acad Sci 2008 1143 188-211.
- 46.- Li RY, Ansary AA. Regulatory T cells: development function and role. Autoimmunity Reviews. 2005 4 351-363.
- 47.- De Lucas HF. The functional mechanism and molecular biology of vitamin D. Bone Mineral Metabol 2009, 7, 20-41.
- 48.- Birchoff-Ferrari HA, Shac A, Dawson Hughes B, Holbrook J, Giovannucci E Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. Osteoporosis 10, 2007, 198, 1119-1123.

- 49.-Lappe JM, Travers D. Vitamin D and calcium supplementalm reduce cancer risk. Result of rendomizad trial . Am J clin 2007, 85, 1586-1591.
- 50.- Zitterman A. Fresch S, Berthold H N. Viatmin S supplementalism enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. Am J Clin Nutr 2009, 89, 1321-1327.
- 51.-Shoenfeld N Amital I T, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity. New aethological and therapeutic considerations.Amm Rheum Di 2007, 66, 1137-1142.
- 52.- SouberbielleJC.VD commendations for clinical practisce.Autoimmunity 2010,709-715
- 53.-Thatcher T, Clarke B, vitamin D insufficiency Mayo Clinic. Proc 2011, 86, 50-60.
- 54.- Holick MF, Binkley NC, Bischoff- Ferrari HQA, Gordon DM, Hanley DA. Controversy in clinical endocrinology: guidelines for preventing and treating insufficiency revisited. J Clin Endocrinol Metal 2012, 97, 1153-1158.
- 55.-Janes G. Pharmacocinetics of vitamin D. Toxicity. Am J Clin Nutr 2005, 99, 582-586.
- 56..- Kautkic P, Clin TC, Holick MH . Vitamin D intoxication associated with an over the counter supplement. N Engl J Med 2001, 345, 66-67.
- 57.- Vielh R. Viatmin D supplementation, 250OHVD concentrations and safety Am J Clin 9, 69, 842-856.
- 58.-Malaban A, Veronucus IE, Holick MF. Redefinig vitamin D insufficiency Lancet 1998, 351, 805-806
- 59.-Holick MF, Binkley NC, Bischoff- Ferrari HQA, Gordon DM, Hanley DA. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency a endocrinology guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011, 96, 1911-1930.
- 60.-Birchoff-Ferrari HA Vitamin D when the supplementation is necessary. Best Res Rheumatol 2009, 23.
- 61.-Valcour A, Blacki F, Hawkins DM effects osf age and serum 25OHVD on serum parathyroid hormone levels. J Clin Endocrinol Metal 2012 97 (11) 3989-3995.
- 62.-Holick MF. The Datatable parathyroid hormone plateau. Am J Med 2011, 124 (12), 1095-1096.
- 63.-Wacker M, Holick MF. Vitamin D effects on skeletal and extraskkeletal health Nutrients 2013, 5 (1) 111-148.
- 64.-Pzuemel M, Von Domarus C, Klatte TO, Kessler S, Schue J. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency. J Bone Miner Res 2010, 25 (2) , 305-312

- 65.- Reymark L: Effects of vitamin D on muscle function and performance The Adu Chronic D 2011, 2 (1) 25-37.
- 66.-Boonem S, Lyps P, Boullon R, Birchhoff-Ferrari HA, Xanderschueren O. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with VD: evidence from a comparative metaanalysis randomized controlled trials. J Clin Endocrinolo Metabol 2007, 92 (4) 1415-1423
- 67.-Murad IFM, Elamin KB, Abu Elnaur NO. The effect of VD on falls: a systematic review and meta-analysis. J Clin. Endocrinol Metab 2011, 96 (10) 2997-3006.
- 68.-Birchoff-Ferrari HA Willet MC, Orav E, A poold analysis of VD requirements for fracture prevention. N Engl J Med 2012, 367 (1), 40-49.
69. Birchhoff HA, Stahelen HB, Dukw, Akos M. Effects of VD supplementation on falls: a randomized control. J BoneMiner Res 2003, 18 (2), 343-345.
- 70.-Birchoff-Ferrari HA, Willit WC, Wong JB Astuer AE. Prevention of nonvertebral fractures with oral VD and dose dependence. Arch Intern Med 2009, 169 (6) 551-561.
- 71.- El-Hajj Fulehan G, Nabulse M, H Tanner. Effect of VD replacement on musculoskeletal parameters in controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 2006, 91 (2) 405-412.
- 72.-Pjeyer M, Begeraw B, Minne H, Suppank Effects of long term VD and calcium supplementalism on falls in community older individuals Osteoporos Int 2009, 20, 315-322
- 73.-Sato Y, Iwamdos J, Kando T. Satoh K, Low dose VD movent muscular atrophy and reduces falls and hip fracture: a randomized controlled trial. Cerebrovasc Dis. 2005, 20, 187-192.
- 74.-Brunner RL, Cochrane B, Jackson RD, Larson J, Lewis C. Women´s health initiative investigators: calcium, VD supplementation in woman´s healh initiative. I Am Dict Assoc 2008, 108(9) 1472-1479
- 75.-Tang BM, eslick GD, Nowson C, Smith C. Use of calcium or calcium in combination with VD supplementation bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis Lancet 2007, 370, 657-666.
- 76.-Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK. Prevalence of VD inadequacy among postmenopausal osteoporosis therapy J. Clin Endocrinol. Metab 2005, 90 (6) 3215-3224.
- 77.- Li YC, Kong J, Wer M, Clin ZF, 1-25OHVD is a negative endocrine regulators of serum angiotensin system. J Clin Invest 2002, 110, 229-238.

- 78.-Witham MD, Nador MA, Struthers AD. Effects of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis J Hypertens, 2009, 27 (10) 1948-1954.
- 79.-Margolis KL , Ray RM, Van Horn L. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure, women health initiative Hypertension 2008, 52 847-855.
- 80.- Pjeter M, Begerow B, Minne CHW. Effects of a short term VD and calcium supplementation on blood pressure. J Clin Metab 2001, 86, 1633-1637.
- 81.- Pile S, Tomaschutz A, Ritz E, Piller TR. Vitamin D status and arterial hypertension, a systematic review. Nat Rev Cardiol 2009, 6, 621, 630.
- 82.- Wang L, Song Y, Manson JE, Piller S. Circulating 25 OHVD and risk of cardiovascular disease a metaanalysis studies. Circ Qual Outcomes 2012, 1, 819-829.
- 83.-Giovannucci E, Liu Y, Holles BW, 25ohhvd and risk of myocardial infarction in men a prospective study. Arch Intern Med 2008, 168, 1174-1180.
- 84.-Pelr S, Tomaschutz A, Drechler C. VD deficiency and myocardial disease. Mal Nutr Food Res 2010, 54 (8), 1103-1113.
- 85.-Chleethoff SS, Zitterman A, Tonderrich G, VD supplementation improve congestive heart failure, a double blind randomized placebo control. Am J. Clin Nut 2006, 83, 754, 759.
- 86.-Piltz S, Marz W. Low level of VD predict stroke 2008, 39, 2611.
- 87.-Bodum-Jacobsen P, Nordestgaard BG 25OHVD and symptomatic ischemic stroke Amm Neurol. 2013, 73, 38-47.
- 88.- Pilz S, Tomaschutz A, Mart W, Drechsler C , Ritz E, Zittermann VD, cardiovascular disease and mortality. Clin Endocrinol 2011, 75 (5) 575-584.
- 89.-Barreto DV, Barreto FC, Liabey S, Temmar M. VD affects survival independently of vascular calcification in chronic kidney insufficiency. Clin J Am Soc Nephrol. 2009, 4, 1128-1135.
- 90.-Ordóñez Morán P. VD and cancer, and update of in vivo and in vitro. Front Beasa, 2005, 10, 2723-2749.
- 91.-Van LecwenJ, Van Driel M, Felman D, Muñoz A. Cancer and diferentation VD, vol 2 1591-1624.
- 92.-Fleet JC. Molecular VD contributing to cancer prevention Mol Aspect Med 2008, 29, 388-396
93. -Holick MF, VD, ist role in cancer, prevention and treatment. Prog Biophys Md Biol, 2006, 92 (9) 149-159.

- 94.-Holick MF. Evolution and function of VD Cancer Res 2003, 164, 3-28.
- 95.-Eldich RF. Scientific documentation of the relationship of VD deficiency and the development of cancer. J Environ pallid Toxicid Oncol 2009, 28, 133-141.
- 96.-Bertone Jonson E VD and breast cancer,. Ann Epidemiol 2009, 19, 462-466.
- 97.-Abbas S, Lonseisen J, Slanger T, Kzoppos. Serum 25OHVD and risk of postmenopausal breast cancer result of longcases-control study..Carcinogenesis, 2008, 29, 93-99.
- 98.-Garland CF, Gohan ED, Mohr SB, Giovannucci EC. VD and prevention of breast cancer- J Steroid Biochem Mol Biol 2007, 103, 708-711
- 99.-Gant MT,GardnerMP.The association of VD with the risk of breast cancer.Cancer 2014,2,25,267-271
- 100.-Chlebowski RT, Johnson KC. Calcium plus VD supplementations and the risk of breast cancer. J Walt Cancer Inst 2008, 100, 1581-1591
- 101-LappeJM,TraversD.VDand calcium supplementation reduced the cancer risk.Am J Clin Nutr 2007,6,1586-1591
- 102-PereiraF,LarribaMJ,MuñozA.VD and colon cancer.Endocr Relat Cancer 2012,3,51-71
- 103.-Wactawski J. Katdiem JM, Anderson GL. Calcium plus VD and risk of colorectal cancer. N England J Med 2006, 354, 684-696.
- 104.-Rheem D, BaylinkD, Olaffson S. Pervation of colorectal cancer with VD. Scam d J Gastroenteral 2010, 45, 775-784.
- 105.-.-Schwartz G. VD and intervention in prostate cancer. Am Epidemiol 2009, 19, 96-102.
- 106.-Tretli S, Hermes E, Beng JD. Association between serum 25OHVD and death from prostate cancer. Br J Cancer 2009, 100, 450-454.
- 107.-Erber E, Lim V, VD and risk of non Hodgking lymphoma : the multiethnic cohort Br J Nut 2010, 103, 581-584.
- 108.-Bao Y. Predicted VD status and pancreatic cancer risk in two prospective cohort studies. Br J cancer 2010, 102, 1422-1427.
- 109.-Calstonk, Fellman D. 1-25(OH)₂ VD and melanoma. The presence of receptors and inhibition of cell growth in culture. Endocrinology 2010, 108, 1083-1086.
- 110.-Zhou W. Lung cancer and VD. Epideol Biomarkers Prev 2005, 223.
- 111.-Etten Van E, Matheu C. Immunoregulation by VD: Basic concepts J Biomark Mol Biol 2005, 97, 93-101.Steroid

- 112.-Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V. VD is a direct induced antimicrobial peptide gene expression J Immunol 2004, 175, 2902-2912.
- 113.-Bermang P N del AC, Hansen S, Rekmars VD supplementation in patients with frequent respiratory tract infection double-blind intervention study. BMJ Open 2012
- 114.-Sabetta JR, De Petrillo P, Cipriani R.J, Smarden J. Serum V and the incidence of viral respiratory flu in adults. PLoS One 2010 5 (6) 11088.
- 115.- Watkins RR, Yams Inclukov AV, Lemonovich TL: the role of VD deficiency in sepsis and potential therapeutic implications J Infect 2011, 63, 321-326.
- 116.-Lang P.O, Samrao N, Aspinall R. How important is VD in preventing infection?. Osteoporosis Int, 2012, 17.
- 117.-Hujoel PP VD and dental caries in trials: systematic review. Nutr Rev 2013, 71, 88-97.
- 118.-Scheafelberg GK. A review of clinical role of VD in functioning of immune system and clinical implications of VD deficiency Med Nut Food Res 2011 Jan, 55, 96, 108-33.
- 119.-Liu PT, Slenger S. Toll-like receptor triggering of VD mediated antimicrobial response. Science 2006, 31, 1773
- 120.- Liu PT, Slenger S, Tang DH. Cutting edge; VD-mediated human antimicrobial activity depends on the induction of cathelicidin
- 121.-Hewison M. VD and innate immunity. Curr Opin Invest Drugs 2008, 9, 485-490
- 122.- Lum JM, Ancher DC. Immunosuppressive actions of VD preferential inhibition Th functions Nutr 1995, 125, 1704-1708.
- 123.-Gombart AF, Sarito T. Exception of a short element provides a highly conserved VD mediated response in human BMC Genomics 2009, 10, 321
- 124.-Penna G, Adorini L: VD differentiation, maturation, activation and survival of dendritic cells. J. Immunol 2000, 164, 205-2411.
- 125.-Chen S, Sims GP. Modulatory effect of VD on B lymphocytes, 179, 1634-1647. differentiation. J Immunol 2007
- 126.- Bettelli E, Korn T Th17 the third member of effector T cell. Curr Opin Immunol 2007. Dec 19, 652-657.
- 127.-Sugden SA, Davis J, Withom MD, Morris AD. VD in endothelial function in patients development of insulin resistance and type 2 diabetes. Curr Diab Rep 20

- 128.-Pelz S, Kienreich K, Rutters F, Jogh R, Role VD in the development of insulin resistance i and type 2 diabetes. *Curr Diab Rev* 2013,13,2,261-270
- 129.-Cantorma M, Mahon BD. Mantening evidence of VD as an affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med* 2004 (19) 652-657.
- 130.-Shoenfeld N, Amital H, Shoenfeld Y. The effects of VD synthesis of an incidence os autoimmune disease. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009 (5) 99-105
- 131Hypoonden E Intake of VD and risk of type 1 diabetes . *Lancet* 2001, 358, 1500-1503.
- 132-Pitt as AG, Lau J, Hu FB, Dawson Hughes B. The role of VD and calcium in type 1 diabetes a systematic review and metaanalysis. *J Curr Endocrinol Metab* 2007, 29, 2017-2019
- 133.-Pierrot C . Clinical implications of a possible role of VD in multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2007 (86) 645-651.
- 134 Munger KL, Levin L. Serum 25OHVD and risk of multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2007, 86, 645-651.
- 135.-Myhr KM. VD treatment in multiple sclerosis J. *Neurol Sci* 2009 (286) 104-108.
- 136.- CutoloM, VD en rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2007 (7) 54-59.
- 137.-Merlino LA, Curlis J. VD intake is i associated with rheumatoid arthritis. *Reum* 2004 (50) 22-27.
- 138.-Cutolo C, Pizzorni C, Sulli A. VD endocrine system invement in autoimmune rheumatic disease. *Autoimmune Rev* 2011 (11) 84-87.
- 139.-Amital H. Serum concentrations of VD in patient with systemic lupus erythematosus are inversely related to disease activity *Ann Rheum Dis* 2010, 69, 1155-1157.
140. -Shoenfeld Y. Tisconi A. Autoantibodies Autoimmunity 38, 2005.
- 141.-Vanderpump MP, Tubndge W, Frechi JM. The incidence of Thyroid disorders in the community, twenty years of follow up *Clin Endocrinol* 1995, 43, 55-68.
- 142.-Bingley PJ, William AJ. Optimised autoantibodiey based risk assessment in family members. *Diabetes Care* 1999, 22, 1796-1801.
- 143.-Hathcock J N, Vielh R. Risk assessment for vitamin D *Am J Clin Nutr* 2007, 85, 6-18
- 144.- Birchhoff-Ferrari HA , Giovannucci E. estimation of timal serum concentrations of 250OHVD for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*, 2006, 84, 18-28.

- 145.- Betterle C. Insufficiency of adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with organo-specific autoimmune disease markers in a low progress to Addison disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:932-938
- 146.- Delves PJ, Roitt IM. The immune system. *N Engl J Med* 2013;369:108-117
- 147.- Pedersen B, Lmaberg I, Knudsen N A. Population study of association between thyroid autoantibodies in serum and abnormalities in thyroid function and structure. *Clin Endocrinol* 2005; 62, 713-720.
- 148.- Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis in women in child-bearing age: recent insight and consequences for antenatal and postnatal care. *Endo Rev* 2001; 22, 605-630.
- 149.- Nardom J, Della M, Satauda MG. Recurrent pregnancy loss and thyroid disease. *Investig* 2005; 28, 49
- 150.- Kumala P, Savala K, Peterson JS. Production of insulin dependent diabetes in sub long a of children with diabetes: a population study. *J Clin Invest* 1998; 101, 327-336.
- 151.- Schlosser M, Strebolau M, The Karsburs atudy type 1 diabetes risk of a normal schoolhood population. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 87, 2254-2261.
- 152.- Barker JM, Barriga K, Yu S. Prediction of autoantibodies positivity and progression of type 1 diabetes Study DAISY. *J. Clin Endocrinol Metabol.* 2004; 89, 3896-3902.
- 153.- Tonutti E, Visentini D, Birzano N. Guidelines for diagnosis of celiac disease. *Int J Lab Med* 2005; 2, 110-122
- 154.- Maki M, Mustalaliti K. Prevalence of celiac disease among children of Finland. *N Engl J Med* 2003; 348
- 155.- Lerner A, Kumar V. Immunological diagnosis in childhood celiac disease: comparison between antigliadin, antireticular and antiendomysial antibodies. *Clin Exp Immunol* 1994; 95, 78-92
- 156.- Tomassini A, Nat T, Kiren V. Mass screening for celiac disease using transglutaminase antibodies. *Arch Dis Child* 2004; 89, 512-515
- 157.- Rallston SH. Pathogenesis of Paget disease of the bone. *Calcif Tissue Int* 2012;91,97-113
- 158.- Gutteridge DH, Gruber HE. 30 cases of concurrent Paget disease and primary hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int* 1999;65,427-435
- 159.- Hoyland JA, Freemont AJ, Sharpe P. IL6, IL6R, IL6 nuclear gene expression in Paget disease. *J Bone Mineral Res* 1994;9,75-80

- 160.-RoodmanD,KuriharaN,OhsakiY .IL6 a potential,endocrine,autocrine and paracrine factor in Paget disease of the bone.J Clin Invest 89,46-52
- 161.-Guias de la Sociedad Española de Alergología y Neumología-SEPAR-2013
- 162.-Guias de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología-SEGO-2013
- 163.Liu NQ,KalanAT.VD and regulation of placental inflammation.J Immunol 2011,15,186-200
- 164.- KazizakiS,TakizawaD.Nuclear receptors CAR-PXR target therapeutic for CIP.Front Biosci 2011,6,17,2998-3005.
- 165.-WikstromE,Marshall HU Decrease VD in CIP Acta Obst Gynecol Scand.2010,11,1492
- 166-Fredereksen BK,KroehIM Association between VD metabolism gene polymorphism and risk of islet autoimmunity and progression to diabetes.Study DAISY.J Clin Endocrinol Metabol 2013,11,18,1845-1851
- 167-LevinGP,RobinsonC,Boer IH.Genetic variant and associated 25OHVD with autoimmune outcomes.JAMA 2012,14,1888-1895
- 168-MoyKA.Genome wide association study of DBP.Am J Clin Nut 201416 ahead of print
- 169-PorterTR,Pani MA.Genetic associations with 25OHVD deficiency and the mapping gc-dbp genes that encodes DBP.Fron Genet 2013,14,234170.-
SteenwenderG,Lindner E.Association between polymorphism of VD metabolism gene CYP27B1.Plus One 2013,4,17-18
- 171.-AlanaA,FernandezO.Identification of a variant in CYP27B1 associated with multiple sclerosis.Genet 2013,1,50,25-33
- 172Pani MA,RegullaK.VDalpha hydroxylase polymorphism in Graves disease ,thyroiditis and DM1.Eur J Endocrinol 2002,776-781
- 173.-MonostoryK.Hormonal regulation of CYP1A1 expression.Drug Metabol Rev 2009 547-572
- 174.-Norman AW. Vitamin D receptor, a new assignment for an already busy receptor. Endocrinology 2006, 147, 2, 652-657
- 175.-Demay MB. Mechanism of VDR. Ann NY Acad Sci 2006, 1068, 204-213
- 176.-LeissensC,VerlindenL.The future of VD analogs.Front Physiol 2014,3,122

AGRADECIMIENTOS

- A mi directora de tesis, Cristina Álvarez Escola del Servicio de Endocrinología del Hospital La Paz, por creer en mi trabajo y por su buen asesoramiento.
- A Garbiñe Roy, inmunóloga del Hospital Ramón y Cajal, por su ayuda en la aplicación de inmunología clínica.
- A Alberto Muñoz y su equipo de investigadores de CSIC en el Centro Alberto Sols, por apoyo científico y logístico sobre la vitamina D tan importante en esta tesis.
- A Luis Sánchez Pulido, Biólogo del Centro de Investigaciones de Oxford, por su ayuda en búsqueda bibliográfica. A Thomas Shanahan por su ayuda en la corrección de la tesis traducida al inglés
- A Jesús Díez del Servicio de Preventiva del Hospital La Paz por la ayuda a la realización del estudio estadístico y epidemiológico.
- A Arancha Martín del Hospital Puerta de Hierro, Mario Feito, y José Carreira, del Centro de Especialidades de Argüelles, por su ayuda en la preparación documental del trabajo.
- A todos los especialistas de los distintos hospitales de Madrid, que me han ayudado a reclutar pacientes.
- A Carlos mi marido por su paciencia, ayuda logística y material, así como su contribución con el “bautismo” del presente estudio.
- A las familias López de Rego, López Tarruella, Arranz Roldán, Martínez Cazenave, Urru, por su apoyo moral y ánimo.

Y sobre todo, agradecer a todos los pacientes participantes ya que sin su colaboración no hubiera sido posible la realización de este estudio.

Dedicado a Marta