

Anemia hemolítica autoinmune: mecanismos de inducción de autoinmunidad e inmunobiología

Autoimmune hemolytic anemia: mechanisms of autoimmunity induction and immunobiology

Gilberto Soler Noda^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1156-2143>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rhematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La patogénesis de la anemia hemolítica autoinmune es un proceso complejo en el que muchos elementos tienen una función esencial que repercuten en la gran heterogeneidad clínica de la enfermedad, pero los mecanismos involucrados en su inducción se desconocen en gran medida.

Objetivo: Explicar los principales mecanismos propuestos en el inicio y aparición de la anemia hemolítica autoinmune y su contribución a la fisiopatología de la enfermedad.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura en los idiomas inglés y español, de artículos publicados en los últimos 10 años sobre mecanismos propuestos en el inicio de la anemia hemolítica autoinmune.

Análisis y síntesis de la información: Los mecanismos propuestos en la inducción de la autoinmunidad contra los eritrocitos incluyen el mimetismo molecular entre antígenos endógenos y antígenos exógenos, el procesamiento desregulado de autoantígenos influenciado por factores adquiridos y la disfunción de los linfocitos B y T.

Conclusiones: Los mecanismos propuestos en la aparición de la anemia hemolítica autoinmune brindan información valiosa para mejorar la comprensión de los mecanismos moleculares involucrados y subrayan la complejidad de los fenómenos involucrados en la pérdida de la tolerancia hacia los eritrocitos autólogos y el delicado equilibrio entre factores genéticos y ambientales.

Palabras clave: anemia hemolítica autoinmune; autoanticuerpos eritrocitarios; autoinmunidad; mimetismo molecular; tolerancia inmunológica.

ABSTRACT

Introduction: The pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia is a complex process in which many elements play an essential role and have an impact on the great clinical heterogeneity of the disease, but the mechanisms involved in its induction are largely unknown.

Objective: To explain the main mechanisms proposed in the initiation and occurrence of autoimmune hemolytic anemia and its contribution to the pathophysiology of the disease.

Methods: A review of the literature, in English and Spanish languages, of articles published in the last 10 years on proposed mechanisms in the initiation of autoimmune hemolytic anemia was carried out.

Analysis and synthesis of information: Proposed mechanisms for the induction of autoimmunity against erythrocytes include molecular mimicry between endogenous and exogenous antigens, deregulated processing of autoantigens influenced by acquired factors, and B and T cells dysfunction.

Conclusions: The proposed mechanisms in the occurrence of autoimmune hemolytic anemia provide valuable information to improve the understanding of the mechanisms involved and underline the complexity of the phenomena involved in the loss of tolerance towards autologous erythrocytes and the delicate balance between genetic and environmental factors.

Keywords: autoimmune hemolytic anemia; erythrocyte autoantibodies; autoimmunity; molecular mimicry; immune tolerance

Recibido: 19/04/2022

Aceptado: 12/10/1022

Introducción

Los trastornos autoinmunes son un espectro de enfermedades que van desde las específicas de órganos, en las que los anticuerpos (Ac) y los linfocitos T reaccionan a los autoantígenos localizados en un tejido específico, hasta las sistémicas, que se caracterizan por la reactividad contra un antígeno o antígenos específicos diseminados por varios tejidos del cuerpo.

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es una enfermedad autoinmune órgano-específica. Se define como el aumento de la destrucción de los eritrocitos en presencia de autoanticuerpos (auto-Ac) con o sin activación del sistema de complemento.

Es una enfermedad poco común pero no rara, con una incidencia anual de 1 a 3 casos por 100 000 habitantes. Los Ac son producidos tanto por los tejidos como por los linfocitos B autorreactivos circulantes, luego de la cooperación con los linfocitos T auxiliares (Th). Un tercer actor clave es el sistema del complemento, que es capaz de inducir lisis osmótica directa de los eritrocitos a través de la activación secuencial del complejo de ataque de membrana (CAM).⁽¹⁾

Los auto-Ac pueden destruir los eritrocitos mediante la citotoxicidad mediada por células dependiente de Ac (ADCC), que está mediada por linfocitos T CD8+ citotóxicas y células asesinas naturales (NK) que transportan receptores de membrana para la porción Fc de la inmunoglobulina G (IgG). Finalmente, los macrófagos activados que llevan receptores Fc pueden reconocer y fagocitar eritrocitos opsonizados por auto-Ac y complemento. Mientras que la lisis directa mediada por el complemento tiene lugar principalmente en las circulaciones y el hígado, la ADCC y la fagocitosis ocurren preferentemente en el bazo y los órganos linfoides (Fig).⁽²⁾

La patogénesis de la AHAI es un proceso complejo en el que muchos elementos tienen una función esencial y que repercuten en la gran heterogeneidad clínica de las AIHA, desde formas compensadas sin anemia hasta enfermedades fulminantes.

De forma común se plantea que la autoinmunidad es el resultado de la interacción de la predisposición genética y los factores ambientales; sin embargo, los mecanismos involucrados en la ruptura de la tolerancia central y periférica en el desarrollo de la AHAI aún se desconocen en gran medida. Este trabajo tuvo como objetivo explicar los principales mecanismos propuestos en el inicio y aparición de la anemia hemolítica autoinmune y su contribución a la fisiopatología de la enfermedad.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura, en los idiomas inglés y español, a través de los sitios web *PubMed*, *Science Direct*, *SciELO* y el motor de búsqueda Google académico de artículos publicados en los últimos 10 años sobre mecanismos de iniciación y ocurrencia de AHAI. Las palabras clave empleadas fueron: anemia hemolítica autoinmune; autoanticuerpos eritrocitarios; autoinmunidad; mimetismo molecular; tolerancia inmunológica. El 68 % de los trabajos seleccionados fueron artículos originales y de revisión publicados entre los años 2017-2022. Se

hizo un análisis y resumen de la bibliografía, seleccionando los aspectos más importantes referidos al tema.

Análisis y síntesis de la información

Antecedentes genéticos en la patogenia de la AHAI

En las enfermedades autoinmunes, el trasfondo genético desempeña una importante influencia. La AHAI se ha asociado con los loci HLA-B8 y BW6, con una configuración particular de la región variable de las cadenas ligeras y pesadas de inmunoglobulina (IGHV e IGKV) y con polimorfismo del gen para el antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (*CTLA-4*).⁽³⁾

Investigaciones recientes informan de mutaciones de los genes *KMT2D* y *CARD11* en el 69 % y el 31 % de los pacientes con síndrome de aglutininas frías.⁽⁴⁾ Además, se informan mutaciones en los genes implicados en las inmunodeficiencias primarias (*TNFRSF6*, *CTLA-4*, *STAT3*, *PIK3CD*, *CBL*, *ADARI*, *LRBA*, *RAG1* y *KRAS*) en aproximadamente el 40 % de los pacientes pediátricos con síndrome de Evans (la asociación de AHAI y trombocitopenia primaria en el mismo paciente).⁽⁵⁾

La relación estrecha entre autoinmunidad e inmunodeficiencias primarias se destaca en el síndrome linfoproliferativo autoinmune (SLPA) y en el síndrome de Kabuki. El primero se caracteriza por organomegalias y por la presencia de mutaciones somáticas o de línea germinal de genes implicados en la apoptosis (*FAS*, *FASL*, *CASP10*, *CASP8*, *NRAS* o *KRAS*). Por su parte, el síndrome de Kabuki se caracteriza por malformaciones y discapacidad intelectual; y es causado por mutaciones en los genes *KDM6A* o *KMT2D*, que están involucrados en la tolerancia y maduración del sistema inmune.^(6,7)

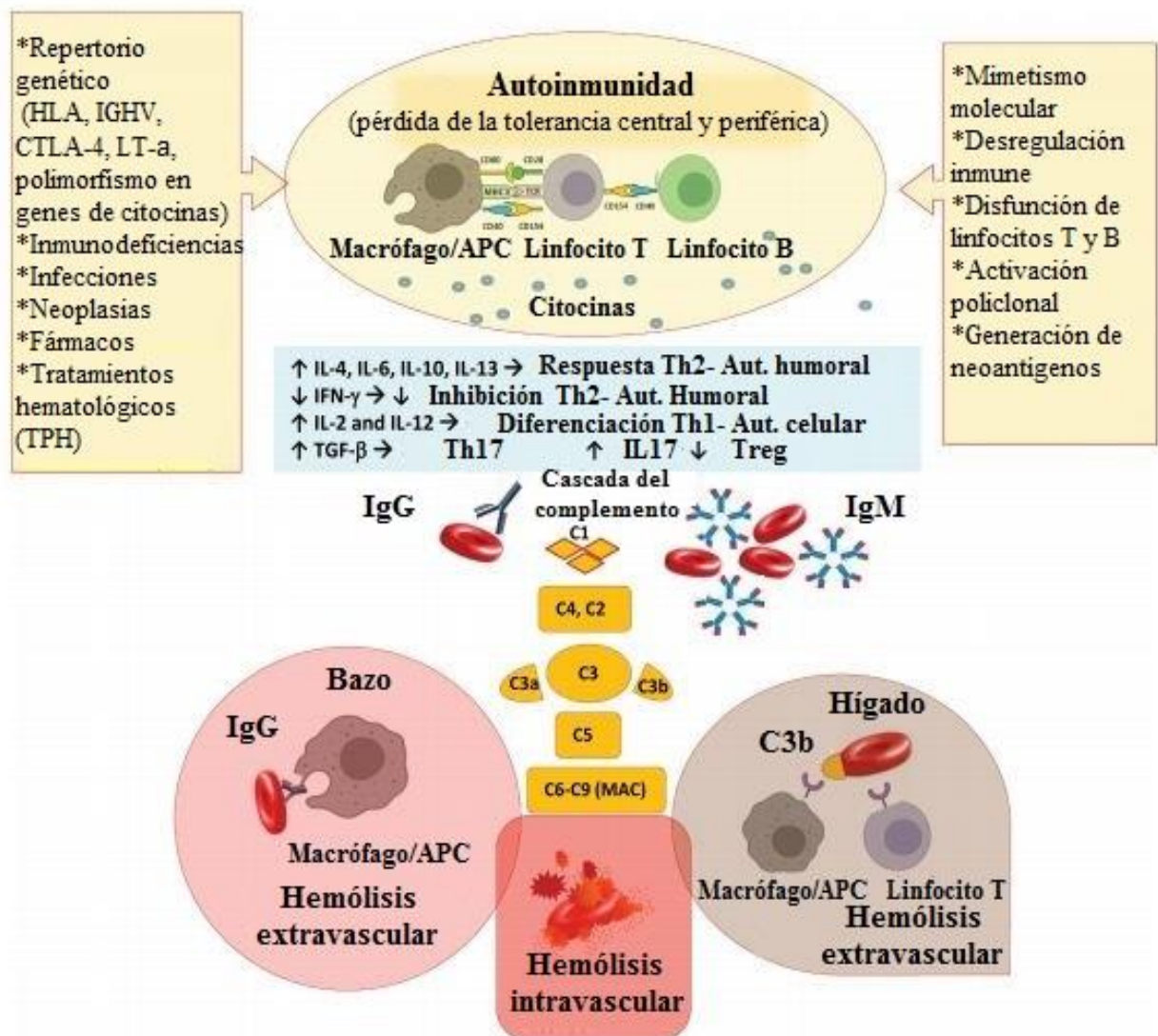
Mecanismos propuestos para explicar la ocurrencia de AHAI

El proceso de producción de auto-Ac en AHAI no se comprende completamente pero sugiere una interacción de múltiples mecanismos complejos (Fig.), que incluyen:⁽⁸⁾

- Mimetismo molecular debido a la reactividad cruzada de eritrocitos endógenos y antígenos exógenos/ambientales que podrían ser de naturaleza heteroinmune como en las infecciones virales o de naturaleza aloinmune como en las reacciones a la transfusión de productos sanguíneos.^(9,10)

- Procesamiento desregulado de autoantígenos influenciado por factores adquiridos (infección, malignidad, fármacos, etc.), con reducción de la autotolerancia.^(9,11,12)

• Disfunción de los linfocitos B y T, incluida la reducción del número de células T reguladoras (Treg) y otras anomalías de las células T,⁽¹³⁾ comunes en pacientes con inmunodeficiencia (como en la inmunodeficiencia común variable (IDVC), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otras infecciones inmunitarias. La desregulación de los linfocitos, incluidos los trastornos linfoproliferativos como la leucemia linfocítica crónica (LLC) y el SLPA, que se conoce que están asociados con un mayor riesgo de positividad en la prueba de antiglobulina directa (DAT) y por consiguiente AIHA.^(14,15)



Fuente: Tomado y modificado de: Fattizzo B, Barcellini W. Autoimmune hemolytic anemia: causes and consequences, Expert Review of Clinical Immunology. 2022;18:7, 731-45 DOI: <https://10.1080/1744666X.2022.2089115>⁽⁸⁾

Fig. – Mecanismos implicados en el desarrollo de la anemia hemolítica autoinmune (AHAI).

El desarrollo de la AHAI involucra varias condiciones, incluidos los antecedentes genéticos, inmunodeficiencias subyacentes, infecciones así como neoplasias sólidas y hematológicas.

Los principales mecanismos responsables de la pérdida de la autotolerancia son: el mimetismo molecular, el procesamiento desregulado de autoantígenos, la disfunción de los linfocitos B y T, la generación de neoantígenos, todos los cuales llevan a la desregulación inmune.

Adicionalmente, los fármacos y los tratamientos hematológicos, incluidos los inhibidores de puntos de control y el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), pueden inducir desregulación inmune y neoantígenos. El resultado de la activación inmunológica involucra células presentadoras de antígenos (APC), linfocitos T y B y citocinas, que conducen a la producción de autoanticuerpos de varias clases.

Los linfocitos B interactúan con los linfocitos T colaboradores (Th) vía CD40 y su ligando. Al mismo tiempo presentan antígenos afines, actuando como una APC. Estas interacciones también contribuyen al cambio de clase de los autoanticuerpos.

En cuanto a las citocinas, los niveles de la interleucina (IL)-4, IL-6 y IL-10 están incrementados, mientras que los del interferón γ (IFN- γ) están disminuidos; lo que favorece una respuesta Th2 y potencia la autoinmunidad humoral, también se incrementan los niveles de IL-2 y 12, contribuyendo a la diferenciación Th1 y la autoinmunidad celular. El factor transformador del crecimiento β (TGF- β) se encuentra elevado, lo que favorece la diferenciación a Th17 y producción de IL-17, con lo que disminuyen la población de células T reguladoras (Treg). Los autoanticuerpos IgG producidos pueden activar débilmente la cascada del complemento y destruir los eritrocitos a través de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC) y la fagocitosis, principalmente, en el bazo. La IgM activa fuertemente el sistema de complemento vía opsonización por el C3b y fagocitosis, principalmente, en el hígado. La IgM también puede conducir a la activación del complejo de ataque a la membrana del sistema de complemento, produciendo la hemólisis intravascular.

Mimetismo molecular

El mimetismo molecular sigue siendo una explicación atractiva para las enfermedades autoinmunes durante varias décadas. Este es uno de los principales mecanismos por los cuales los agentes infecciosos o químicos pueden inducir autoinmunidad. Ocurre cuando las similitudes estructurales entre los péptidos extraños y los propios, favorecen la activación de los linfocitos T o B autorreactivos por un antígeno derivado de un péptido extraño en un individuo susceptible.

Este mecanismo puede generar reacciones cruzadas entre antígenos extraños y antígenos del hospedero y probablemente es el mecanismo predominante de los AHAI secundarios a diversas infecciones bacterianas, por micoplasmas o por virus, debido a la presencia de epítomos antigénicos comunes en las proteínas o carbohidratos de los eritrocitos.⁽¹⁶⁾ Esta reactividad cruzada puede ofrecer altos niveles de secuencias antigénicas particulares o gran avidez por el reconocimiento antigénico, que supera la autotolerancia.^(17,18)

Esta hipótesis, propuesta hace más de 60 años por *Burnet* y basada en la persistencia de clones autorreactivos de linfocitos que deberían haber sido eliminados a través de la inmunotolerancia, ha ganado nuevo interés debido al éxito de la terapia de depleción de linfocitos B en varias enfermedades autoinmunes.^(19,20) Una condición particular está relacionada con la generación de neoantígenos por agentes ambientales o fármacos, como se observa en la AHAI inducida por fármacos, en los que la respuesta autoinmune persiste hasta que los eritrocitos son eliminados.⁽²¹⁾ Sin embargo, es poco probable que el mimetismo molecular sea el único mecanismo subyacente para las respuestas autoinmunes; otros factores, como la ruptura de la tolerancia central, la activación de espectadores no específicos o los estímulos antigénicos persistentes (entre otros), también pueden contribuir al desarrollo de enfermedades autoinmunes. La genética del hospedero, la exposición a la microbiota y los productos químicos ambientales son vínculos adicionales para nuestra comprensión del mimetismo molecular.⁽¹⁷⁾

Por otra parte, existen dificultades inherentes a la evidencia de la infección como causa de la enfermedad autoinmune. El proceso infeccioso puede haberse resuelto mucho antes de que la enfermedad se vuelva clínicamente evidente, lo que dificulta la identificación de una asociación temporal confiable entre un organismo en particular y una enfermedad en particular. Alternativamente, la infección en sí misma puede estar oculta. Por lo tanto, es difícil excluir la posibilidad de que una enfermedad autoinmune particular sea el resultado de una respuesta inmune contra agentes infecciosos persistentes viables o incluso no viables, con el mimetismo como un epifenómeno.⁽²²⁾

El mimetismo también podría surgir como un fenómeno secundario causado por una alteración de los determinantes antigénicos del hospedero a través de la lesión tisular y la creación de neoepítomos; las respuestas de los linfocitos T y los auto-Ac formados posteriormente podrían ser solo la consecuencia de la lesión tisular, no la causa de la misma. La lesión tisular también contribuye al desarrollo de linfocitos T autorreactivos al descubrir epítomos previamente crípticos. Estos mecanismos conducen a una respuesta de células T expandida con el tiempo, conocida como "propagación de epítomos".⁽²³⁾

Aunque existen amplios estudios sobre la homología entre un gran número de péptidos/proteínas microbianos y péptidos/proteínas de tejidos humanos, los detalles por los cuales las proteínas microbianas están involucradas en la etiología de la enfermedad autoinmune siguen siendo enigmáticos. Sin embargo, el hecho de que hasta el 99,7 % de los heptapéptidos bacterianos se compartan entre los microbios y los humanos sugiere que tal identidad molecular entre los microbios y el hospedero humano no puede ser la única etiología de la autoinmunidad.

El equilibrio entre la autoinmunidad y la autotolerancia puede verse afectado por otros factores inherentes al hospedero.⁽²⁴⁾ Además, el desarrollo de la autoinmunidad se asocia con la activación de linfocitos T previamente autorreactivos, que pueden ocurrir en respuesta a antígenos ocultos (es decir, antígenos crípticos). También dada la gran avidéz de los receptores de células T (TCR) para reconocer antígenos extraños, diversas configuraciones de TCR (por ejemplo, heterodímeros u homodímeros de cadenas α y β) pueden desempeñar un papel central en la pérdida de tolerancia.⁽²⁵⁾

Recientemente, la atención se ha centrado en el síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes, que incluye varias enfermedades aún no definidas, como la siliconosis, el síndrome de la Guerra del Golfo, el síndrome del aceite tóxico español, el síndrome de Ardystil y la posvacunación.⁽²²⁾ En donde se produce una pérdida de los mecanismos supresores y la alteración de las células reguladoras y de citocinas implicadas en el control de la autotolerancia.^(26,27)

En vista de estas consideraciones, la evidencia experimental y clínica que pretendía establecer un mecanismo para el mimetismo molecular en la patogenia de las enfermedades autoinmunes necesita ser examinada críticamente, con el reconocimiento de varios principios importantes.

En primer lugar, el mimetismo antigénico por sí solo puede no ser suficiente para la reactividad cruzada tisular patológica (en ausencia de la coestimulación adecuada y las citocinas necesarias).

En segundo lugar, ni la homología de antígenos, ni la proliferación de linfocitos T en respuesta a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y péptidos; pueden considerarse por sí solos un indicador específico de mimetismo patogénico.

En tercer lugar, la demostración de una respuesta de Ac específica de tejido tampoco es, en sí misma, un indicador específico de mimetismo patogénico y puede deberse a una lesión tisular.

Finalmente, el mimetismo antigénico puede provocar tolerancia de la respuesta inmune del hospedero en lugar de autoinmunidad.⁽²⁸⁾

El conocimiento actual de los mecanismos detallados del mimetismo molecular está limitado por los problemas de los períodos prolongados de latencia antes de la aparición de la enfermedad, la falta de poder estadístico suficiente en los estudios epidemiológicos, las limitaciones del papel potencial de la genética en los estudios humanos, la relevancia de modelos murinos endogámicos

versus la diversa población humana y especialmente la tecnología limitada para diseccionar sistemáticamente el repertorio de células T humanas y las respuestas de células B. Sin embargo, los estudios sobre los linfocitos T autorreactivos que se generan secundariamente al mimetismo molecular, la diversidad de los repertorios de receptores de linfocitos T y B autorreactivos, la exposición a antígenos crípticos, la generación de linfocitos B autoinmunes, las respuestas celulares, la interacción de la microbiota y los adyuvantes químicos con el sistema inmunitario del hospedero brindan pistas para avanzar en nuestra comprensión de los mecanismos moleculares involucrados en el concepto en evolución del mimetismo molecular y también pueden ayudar potencialmente en la prevención y el tratamiento de enfermedades autoinmunes.^(17,29,30)

Alteraciones en la presentación efectiva de autoantígenos

Otra hipótesis para explicar el desarrollo de las AHAI es que la enfermedad clínica puede ser disparada por cambios en la forma de presentación de autoantígenos sobre las células diana y superar la autotolerancia.

Normalmente, las células presentadoras de antígenos (APC), incluyendo las células dendríticas (DC) y macrófagos, captan autoantígenos de otras células y los presentan a los linfocitos T autorreactivos para inducir autotolerancia por delección o anergia. Uno de los postulados plantea que las APC permanecen relativamente inmaduras y por tanto toleran más que activan células autorreactivas. Este tipo de maduración de las APC puede ocurrir como consecuencia de señales recibidas de otras células del sistema inmune innato, con la presencia de patógenos conduciendo una presentación de autoantígenos más efectiva a linfocitos T, e inducir una respuesta autoinmune.⁽³¹⁾

Una segunda explicación pudiese ser, que muchos autoepítopes pueden ser ineficientemente procesados y presentados por las APC y resultar en una mínima presentación cruzada, como resultado de células T “*vírgenes*” que permanecen como parte del repertorio de células T periféricas escapadas de la delección tímica.⁽³²⁾ Estos epítopes pueden ser generados como resultado de alteraciones en enzimas endosomales y el subsecuente cambio en la proteólisis de proteínas durante el procesamiento antigénico o unión débil a moléculas del complejo MHC las cuales compiten ineficientemente con otros péptidos para su presentación.⁽³³⁾

Otra explicación es que los autoantígenos correspondientes estén secuestrados o protegidos en sitios privilegiados, en los que no son accesibles para una presentación efectiva a los linfocitos Th.

Aunque esto es plausible para ciertos autoantígenos, como los que se encuentran detrás de la barrera hematoencefálica, no puede ser relevante para las autoproteínas distribuidas más ampliamente, incluidas las que se expresan en los eritrocitos circulantes. En cambio, el concepto se ha desarrollado a nivel molecular, centrándose, no en la accesibilidad de los autoantígenos, sino en la forma en que se manejan después de la absorción por las APC. En particular, se ha propuesto que muchos autoepítomos se ocultan efectivamente de las células Th, o son "crípticos", porque las APC los procesan y los presentan de manera ineficiente a partir del antígeno intacto.⁽³¹⁾ Tales secuencias pueden mostrarse mal, ya sea porque abarcan los sitios de corte de las enzimas de procesamiento de APC y están sujetas a un "procesamiento destructivo", o porque se unen demasiado débilmente a las moléculas MHC disponibles para competir eficazmente con otros péptidos para la presentación.⁽³⁴⁾

Independientemente de la causa, la presentación ineficiente de epítomos particulares permite que las células Th respectivas escapen a la eliminación tímica y permanezcan sin estimular en la periferia, las cuales son potencialmente autoagresivas y pueden causar enfermedad autoinmune si se estimulan. Estas observaciones han dado lugar a propuestas de que la enfermedad humana y animal espontánea también resulta de la activación de tales células Th, provocada por la exposición a péptidos extraños con reacción cruzada o activadores policlonales, incluidos los superantígenos microbianos, o por un cambio en el procesamiento del antígeno que conduce a la presentación de autopéptidos que antes se mostraban mal.^(10,32,33)

Anomalías funcionales en células T y B

Activación policlonal de linfocitos

La regulación mediada por linfocitos T desempeña una importante función en la pérdida de autotolerancia en la AIHA. En los últimos años se ha descrito en la AHAI una mayor respuesta proliferativa "*in vitro*" de las células T y una mayor citotoxicidad de las células NK contra los eritrocitos autólogos.

Una explicación para la respuesta tisular autoagresiva es la activación policlonal, como la inducida por superantígenos o mitógenos, los cuales están asociados a fallos en el control de la linfoproliferación. Esta activación policlonal de linfocitos B ha sido sugerido como posible mecanismo por el cual los virus pueden disparar las enfermedades autoinmunes. La infección por virus y parásitos es seguida por un incremento en la activación policlonal de linfocitos B y la producción de auto-Ac.

De forma similar se reporta una prevalencia de la positividad de la PAD entre los pacientes infectados por el VIH y leishmaniasis visceral del 16,7 y 32,8%, respectivamente, probablemente porque las células B son activadas policlonalmente con gran secreción de inmunoglobulinas que se fijan sobre la superficie de los eritrocitos. De forma interesante la PAD positiva y los inmunoensayos enzimáticos directos (ELISA directa) son correlativas con la presencia de factor reumatoideo e inmunocomplejos circulantes.^(34,35)

En la enfermedad de injerto contra huésped crónica, las células T autorreactivas reconocen los antígenos de histocompatibilidad del hospedero, causa una estimulación selectiva de clones de células B autorreactivas por interacción directa entre células T y B que producen un amplio espectro de autoanticuerpos, incluyendo los anticuerpos contra los eritrocitos.⁽³⁶⁾

Producción de citocinas

La población de células T incluyen distintos subtipos caracterizados por marcadores de superficie de las células T colaboradoras (CD4+, Th) y células T citotóxicas (CD8+).

Las células Th tienen una función importante en el desarrollo de autoinmunidad en modelos animales; y los clones de estas células pueden ser clasificados en diferentes tipos funcionales en base a las citocinas que secretan.

Las células Th1 secretan interleucina-2 (IL-2), interferón γ (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α); promueven la inmunidad celular, la hipersensibilidad retardada, activación de macrófagos y la producción de Ac opsonizantes. En contraste, las células Th2 secretan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, y promueven respuestas humorales y alérgicas.⁽³⁷⁾ La producción de IL-12 por las APC promueve el desarrollo de células Th1 “*in vitro*” e “*in vivo*” y puede inhibir la secreción de IL-4 inducida por la producción de Ac. El IFN- γ amplifica la activación de células Th1 y la producción de IL-12 y suprime la expansión de células Th2, promueve la maduración de células B y la generación de Ac patológicos.⁽³⁸⁾

Los pacientes con AHAI muestran un incremento en los niveles basales de IL-4 y disminución en los niveles de IFN- γ producido por monocitos y macrófagos, comparado con controles sanos. Esto sugiere que la disminución de las citocinas Th1 y la prevalencia de citocinas Th2 conducen a la producción de auto-Ac en la AHAI, lo cual puede ser secundario al desbalance en la producción de IL-10 e IL-12.⁽³⁹⁾

Estas observaciones contrastan con los resultados procedentes de estudios paralelos con monocitos/macrófagos procedentes de pacientes con AHAI, estimulados “*in vitro*” con autoantígenos del sistema de grupo sanguíneo Rh. La proteína RhD causa proliferación de células Th1 las cuales producen IFN- γ y la citocina regulatoria IL-10 pero no producen IL-4. Los análisis

del panel de muestras obtenidas de pacientes con AHAI revelan que una respuesta alta de IL-10, está asociada con una anemia menos grave; soportando la idea del balance entre los subtipos de células Th autoantígenos-específicas, las cuales secretan diferentes patrones de citocinas que es un importante mecanismo para la regulación de la respuesta autoinmune.⁽⁴⁰⁾

En estudios recientes se han identificado a células Th17, que se caracterizan por la secreción de IL-17, como efectores claves en el desarrollo de muchas enfermedades autoinmunes, incluida la AHAI. La frecuencia elevada de células Th17 y el aumento de la secreción de IL-17 se correlacionan estrechamente con la actividad de la enfermedad en pacientes con AHAI, que con la producción de IFN- γ .

El hallazgo más relevante sugiere que IL-17A es la citocina más prominente en la respuesta de las células T contra eritrocitos como fuente de antígenos. También fue confirmado que el autoantígeno específico RhD contiene epítopes que inducen una respuesta Th17. Este resultado plantea la posibilidad de que células autorreactivas Th17 contribuyen a la actividad patogénica de las células Th en la AHAI, y es responsable, al menos, de algunos efectos atribuidos al subtipo Th1.⁽⁴¹⁾

Células Treg

Por varias décadas se postuló que existía un subtipo de células T capaces de suprimir y dirigir varias respuestas inmunes.

Varias piezas de evidencia revelaron que el fenómeno de supresión activa, incluyendo el control de la condición patológica era mediado por las células Treg CD4+. Estas poblaciones se caracterizan por los altos niveles de expresión del receptor de IL-2 (CD25) y relevantemente son CD4+CD25+. Estas células son importantes en la generación y mantenimiento de la tolerancia periférica y se clasifican según su fenotipo de superficie, al perfil de secreción de citocinas y a su origen de aparición, natural o inducible.

El subtipo de células Treg CD4+CD25+ naturales se distinguen por el factor de transcripción FoxP3 y por la expresión de CD25 y representan aproximadamente el 6 % de la población de células T CD4+ en individuos sanos. Estas células son anérgicas a respuestas de proliferación, pero poseen la capacidad de suprimir la proliferación de células T efectoras “*in vitro*”.

Las células Treg inducibles incluye a las células Th3 las cuales se originan a partir de células T “*vírgenes*” y pueden ser CD4+ o CD8+; y el tipo 1 de Treg (Treg1) derivadas de precursores CD4+. Estas células Treg inducibles pueden o expresar FoxP3 y no siempre pueden secretar las citocinas inhibitorias factor transformador del crecimiento β (TGF- β) o IL-10.^(42,43)

Varios estudios han analizado el número y función de las células Treg en las enfermedades autoinmunes humanas y aportan evidencia de que estas enfermedades están asociadas a anomalías cualitativas y cuantitativas de las células Treg comparado con controles sanos. En este contexto se ha visto que los ratones con fenotipo nulo para CD25 desarrollan enfermedades autoinmunes, incluyendo anemia hemolítica.⁽⁴⁴⁾

En estudios de depleción de Ac, utilizando Ac anti-CD25, la incidencia de AHAI en modelos animales se incrementó del 30 al 90 %. La transferencia adoptiva de células Treg purificadas previene la inducción de AHAI. Estos hallazgos establecen la participación esencial de las células Treg para el control de la AHAI.⁽⁴⁵⁾

La sangre periférica de pacientes con AHAI caliente, contiene células Treg específicas para autoantígenos Rh, capaces de inducir una respuesta inhibitoria sobre las células Th1 “*in vitro*” por la secreción de IL-10. Estudios para caracterizar fenotipo, origen y función regulatoria de las células Treg en la AHAI humana, han demostrado que estas células comparten características fenotípicas de células naturales e inducibles y expresan altos niveles de CD25 y del gen de activación linfocítica 3 cuando se expanden de forma no específica, pero luego de activación expresan FoxP3 por el reconocimiento del autoantígeno. En adición, se ha visto que expresan T-bet (factor de transcripción asociado al fenotipo Th1), lo que sugiere que las células Treg también pueden derivar de células Th1, lo que demuestra una vez más la plasticidad de las células T, como resultado de la estimulación de células T efectoras asociadas a respuestas autoinmunes crónicas como la AHAI.^(46,47)

Por otra parte, estudios muy recientes se han enfocado en la función de las células T foliculares regulatorias (Tfr) en la patogénesis de la AHAI. Estas constituyen una subpoblación de células Treg Foxp3+ altamente especializadas, que poseen la habilidad de inhibir la activación de las células T foliculares (Tfh) y la producción de citocinas como IL-10 y TGF- β .⁽⁴⁸⁾ Al considerar la sobreactivación de las células B y la sobreproducción de auto-Ac, se plantea que las células Tfr y Tfh tienen una participación activa en la ocurrencia de las AHAI, pero se necesitan de más estudios al respecto.^(49,50)

En síntesis, los estudios sobre la función de las células T autorreactivas que se generan de forma secundaria al mimetismo molecular, la diversidad de los repertorios de TCR de las células T autorreactivas, la acción de la exposición a antígenos crípticos, la generación de células B autoinmunes, las respuestas celulares, la interacción de la microbiota y los adyuvantes químicos con el sistema inmune del hospedero; brindan información valiosa para mejorar la comprensión de los mecanismos moleculares involucrados en el inicio de la AHAI. Estos mecanismos subrayan la complejidad de los fenómenos involucrados en la pérdida de la tolerancia hacia los eritrocitos autólogos y el delicado equilibrio entre factores genéticos y ambientales.

Referencias bibliográficas

1. Petz LD, Garratty G. Immune Hemolytic Anemias, 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004.
2. Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia? *Blood*. 2021;137(10):1283-94. DOI: <https://10.1182/blood.2019003808>
3. Abdel-Khalik A, Paton L, White AG, Urbaniak S. Human leucocyte antigen A, B, C and DRW in idiopathic warm autoimmune haemolytic anaemia. *Br Med J*, 1980;280:760-1. DOI: <https://10.1136/bmj.280.6216.760>
4. Malecka A, Troen G, Tierens A, Ostlie I, Malecki J, Randen U, *et al*. Frequent somatic mutations of KMT2D (MLL2) and CARD11 genes in primary cold agglutinin disease. *Br J Haematol*. 2018; 183:838-42. DOI: <https://10.1111/bjh.15063>
5. Hadjadj J, Aladjidi N, Fernández H, leverger G, Magérus-Chantinet A, Mazerolles F, *et al*. Members of the French Reference center for pediatric Autoimmune Cytopenia (CEREVANCE). Pediatric Evans syndrome is associated with a high frequency of potentially damaging variants in immune genes. *Blood*. 2019;134:9-21. DOI: <https://10.1182/blood-2018-11-887141>
6. Margot H, Boursier G, Duflos C, Sanchez E, Amiel J, Adrau JC, *et al*. Immunopathological manifestations in Kabuki syndrome: A registry study of 177 individuals. *Genet Med*. 2020;22:181-8. DOI: <https://10.1038/s41436-019-0623-x>
7. Almécija AC, Pérez V, Baro M, Guerra-García P, Vivanco JP. Atypical autoimmune hematologic disorders in patient with kabuki syndrome. *J pediatr Hematol Oncol*. 2019;41:e114-5. DOI: <https://10.1097/MPH.0000000000001182>
8. Fattizzo B, Barcellini W. Autoimmune hemolytic anemia: causes and consequences, *Expert Review of Clinical Immunology*. 2022;18:7, 731-45. DOI: <https://10.1080/1744666X.2022.2089115>
9. Naik R. Warm autoimmune hemolytic anemia. *HematolOncolClin North Am*. 2015;29(3):445-53. DOI: <https://10.1016/j.hoc.2015.01.001>
10. Barker RN, Hall AM, Standen GR, Jones J, Elson CJ. Identification of T-cell epitopes on the rhesus polypeptides in autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 1997;90(7):2701-15. DOI: <https://10.1182/blood.V90.7.2701>
11. Quist E, Koepsell S. Autoimmune hemolytic anemia and red blood cell autoantibodies. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(11):1455-8. DOI: <https://10.5858/arpa.2014-0337-RS>
12. Liebman HA, Weitz IC. Autoimmune hemolytic anemia. *Med Clin North Am*. 2017;101(2):351-9.

13. Ahmad E, Elgohary T, Ibrahim H. Naturally occurring regulatory T cells and interleukins 10 and 12 in the pathogenesis of idiopathic warm autoimmune hemolytic anemia. *J Investig Allergol ClinImmunol*. 2011;21(4):297-304.
14. Fattizzo B, Barcellini W. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia: focus on molecular aspects. *Front Oncol*. 2020;9:1425. DOI: <https://10.3389/fonc.201901435>
15. Timofeeva A, Sedykh S, Nevinsky G. Post-immune antibodies in HIV-1 infection in the context of vaccine development: a variety of biological functions and catalytic activities. *Vaccine (Basel)*. 2022;10(3):384. DOI: <https://10.3390/vaccines10030384>
16. Rojas M, Restrepo-Jiménez P, Monsalve DM, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Ramírez-Santana C, *et al*. Molecular mimicry and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2018;95:10023. DOI: <https://10.1016/j.jaut.2018.10.012>
17. Avni O, Koren O. Molecular (Me)mistry? *Cell Host & Microbe*. 2018;23(5):576-8. DOI: <https://10.1016/j.chom.2018.04.012>
18. Bogdanos DP, Sakkas LI. From microbiome to infectome in autoimmunity, *Curr Opin Rheumatol*. 2017; 29:369-73. DOI: <https://10.1097/BOR.0000000000000394>
19. Burnet FM. *The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity*. Cambridge: Cambridge University Press;1959.
20. Zhang C, Zhang TX, Liu Y, Jia D, Zeng P, Du C, *et al*. B-cell compartmental features and molecular basis for therapy in autoimmune disease. *Neuro Neuroimmunol Neuroinflam*. 2021;8(6): e1070. DOI: <https://10.1212/NXI.0000000000001070>
21. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. British Society for Haematology Guidelines: Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2017;177:208-20. DOI: <https://10.1111/bjh.14654>
22. Varghese SS, Sarojini SB, Mathew P, Mathew JJ. Immunopathological Concepts Behind Autoimmunity. *J Clin Diagnostic Res*. 2018;12(10):ZE01-04. DOI: <https://10.7860/JCDR/2018/36199.12143>
23. Moudgil KD. Viewing autoimmune pathogenesis from the perspective of antigen processing and determinant hierarchy. *Crit Rev Immunol*. 2020;40(4):329-39. DOI: <https://10.1615/CritRevImmunol.202034603>
24. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Al Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2019; 11:762. DOI: <https://10.3390/v11080762>

25. Anaya JM, Restrepo-Jimenez P, Ramirez Santana C. The autoimmune ecology: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30:350-60. DOI: <https://10.1097/BOR.0000000000000498>
26. Alijotas-Reig J. Human adjuvant-related syndrome or autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. Where have we come from? Where are we going? A proposal for new diagnostic criteria. *Lupus*. 2015;24(10):1012-8. DOI: <https://10.1177/0961203315579092>
27. Barcellini W, Giannotta J, Fattizzo B. Autoimmune hemolytic anemia in adults: Primary risk factors and diagnostic procedures. *Expert Rev Hematol*. 2020;13:585–97. DOI: <https://10.1080/17474086.20201754791>
28. Rose NR. Negative selection, epitope mimicry and autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:51-5. DOI: <https://10.1016/j.coi.2017.08.014>
29. Harbige J, Eichmann M, Peakman M. New insights in ton on-conventional epitopes as T cell targets: the missing link for breaking immune tolerance in autoimmune disease? *J Autoimmun*. 2017;84:12–20. DOI: <https://10.1016/j.jaut.2017.08.001>
30. Fleri W, Paul S, Dhanda SK, Mahajan S, Xu X, Peters B, *et al*. The immune epitope database and analysis resource in epitope discovery and synthetic vaccine design. *Front Immunol*. 2017;8:278. DOI: <https://10.3389/fimmu.2017.00278>
31. Howie HL, Hudson KE. Murine models of autoimmune hemolytic anemia. *Curr Opin Hematol*. 2018;25:473-81. DOI: <https://10.1097/MOH.0000000000000459>
32. Barker RN, Vickers MA, Ward FJ. Controlling autoimmunity-Lessons from the study of red blood cells as model antigens. *Immunol Lett*. 2007;108: 20-6. DOI: <https://10.1016/j.imlet.2006.10.005>
33. Bonasia CG, Abdulahad WH, Rutgers A, Heeringa P, Bos NA. B cells activation and escape of tolerance checkpoints: recent insights from studying autorreactive B cells. *Cells*. 2021;10(5):1190. DOI: <https://10.3390/cells10051190>
34. Iwata S, Tanaka Y. association of viral infection with the development and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Front Med*. 2022;9:849120. DOI: <https://10.3389/fmed.2022.849120>
35. Vilela RB, Bordin JO, Chiba AK. RBC-associated IgG in patients with visceral leishmaniasis (kala-azar): A prospective analysis. *Transfusion*. 2002;42:1442-7. DOI: <https://10.1046/j.1537-2995.2002.00232.x>
36. Barros MMO, Blajchman MA, Bordin J. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: Recent Progress in Understanding the Immunobiology and the Treatment. *Transf Med Rev*. 2010;24:195-210. DOI: <https://10.1016/j.tmr.2010.03.002>
37. Ruterbusch M, Pruner KB, Shehata L, Pepper M. In Vivo CD4+ T cell differentiation and function: revisiting the Th1/Th2 paradigm. *Annu Rev Immunol*. 2020;38:705-25. DOI: <https://10.1146/annurev-immunol-103019-085803>

38. Chatzileontiadou DSM, Sloane H, Nguyen AT, Gras S, Grant EJ. The many faces of CD4+ T cells: immunological and structural characteristics. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):73. DOI: <https://10.3390/ijms22010073>
39. Fagiolo E, Toriani-Terenzi C. Th1 and Th2 cytokine modulation by IL-10/IL-12 imbalance in autoimmune haemolytic anaemia (AIHA). *Autoimmunity.* 2002;35:39-44. DOI: <https://10.1080/08916930290005891>
40. Qiantong L, Wing-Cheong L. analysis of Th1/Th2 response pattern with Treg cell Inhibition and stochastic effect. *J Chaos Sol Fract.* 2021;153(1):111472. DOI: <https://10.1016/j.chaos.2021.111472>
41. Hall A, Zamzami O, Whibley N, Hampsey D, Haggart A, Vickers MA, *et al.* Production of the effector cytokine interleukin-17, rather than interferon- γ , is more strongly associated with autoimmune hemolytic anemia. *Haematologica.* 2012;97(10):1494-500. DOI: <https://10.3324/haematol.2011.060822>
42. Kitagawa Y, Ohkura N, Kidani Y, Vandenberg A, Hirota K, Kawakami R, *et al.* Guidance of regulatory T cell development by Satb1-dependent super-enhancer establishment. *Nat Immunol.* 2017;18(2):173–83. DOI: <https://10.1038/ni.3646>
43. Lu L, Barbi J, Pan F. The regulation of immune tolerance by FOXP3. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(11):703–17. DOI: <https://10.1038/nri.2017.75>
44. Mqadmi A, Zheng X, Yazdanbakhsh K. CD4+ CD25+ regulatory T cells control induction of autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2005;105(9):3746-8. DOI: <https://10.1182/sangre-2004-12-4692>
45. Ward FJ, Hall AM, Cairns LS. Clonal regulatory T cells specific for a red blood cell autoantigen in human autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2008; 111(2):680-7. DOI: <https://10.1182/sangre-2007-07-101345>
46. Levine AG, Mendoza A, Hemmers S, Moltedo B, Niec RE, Schizas M, *et al.* Stability and function of regulatory T cells expressing the transcription factor T-bet. *Nature.* 2017;546(7658):421–5. DOI: <https://10.1038/nature22360>
47. Sakaguchi S, Mikami M, Wing JB, Tanaka A, Ichiyama K, Ohkura N. Regulatory T Cells and Human Disease. *Annu Rev Immunol.* 2020.38:541–66. DOI: <https://10.1146/annurev-immunol-042718-041717>
48. Gong Y, Tong J, Wang S. Are Follicular Regulatory T Cells Involved in Autoimmune Diseases? *Front Immunol.* 2017;8:1790. DOI: <https://10.3389/fimmu.2017.01790>
49. Wing JB, Kitagawa Y, Locci M, Sakaguchi S. A distinct subpopulation of CD25(-) T-follicular regulatory cells localizes in the germinal centers. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114:E6400-9. DOI: <https://10.1073/pnas.1705551114>

50. Gao Y, Jin H, Nan D, Yu W, Zhang J, Yang Y, *et al.* the Role of T Follicular Helper Cells and T Follicular Regulatory cells in the pathogenesis of Autoimmune Hemolytic Anemia. *Sci Rep.* 2019;9(1):19767. DOI: <https://10.1038/s41598-019-56365-3>

Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.