

Microbiota intestinal y autoinmunidad tiroidea

CMN 20 de Noviembre
ISSSTE

Dra. Grecia García Rubio
Dr. Juan José Lara Vera

La microbiota intestinal llamó la atención por su efecto pleiotrópico sobre la barrera intestinal, el metabolismo de los nutrientes y el sistema inmunológico desarrollo y funciones. La evidencia reciente señala la posible implicación de una composición alterada de la microbiota intestinal en la patogénesis y progresión de varios trastornos autoinmunes, que ocurren a nivel gastrointestinal o fuera de él.. En los trastornos autoinmunes de la tiroides, el efecto combinado de desencadenantes ambientales y antecedentes genéticos predisponentes, lleva a la pérdida de la autotolerancia y al daño autoagresivo, involucrando redes celulares y humorales del sistema inmunológico.

Realizamos la revisión de este artículo con la finalidad de explorar la posibilidad de la variación en tratamientos complementarios y su impacto en el curso de las enfermedades tiroideas; prestamos especial atención a la manifestación principal oftalmológica: la orbitopatía distiroidea.

Fisiopatología

La secreción de IgA específica, secreción de AMP, producción de IL-22 y la activación de las células T, contribuyen al mismo tiempo a la activación de la defensa inmune innata y a restringir la microbiota. La microbiota y el huésped están separados por una barrera compleja que abarca componentes epiteliales, químicos e inmunológicos. La integridad de esta barrera puede ser superada por variaciones crónicas en la dieta o el uso de medicamentos y enfermedades, causando disbiosis y esta condición es conocida como "intestino permeable" (leaky gut). Esta alteración de las uniones estrechas permite que toxinas, antígenos y fragmentos bacterianos puedan entrar en la circulación sistémica, y produzcan fenómenos autolesivos.

Microbiota y autoinmunidad tiroidea

La enfermedad de Graves (EG), la causa más común de hipertiroidismo, muestra una incidencia anual de 20-50 casos por 100.000 sujetos con un pico de edad entre 30 y 50 años. Los factores de riesgo epigenéticos para el desarrollo de este trastorno se han descrito ampliamente: los genes de susceptibilidad abarcan dos genes específicos de la tiroides, es decir, los de tiroglobulina y los del receptor de TSH, y los genes principales involucrados en la regulación inmune como HLA, CD40, FOXP3, FCRL3, CTLA-4, PTPN22 y CD25. La pérdida de equilibrio entre el medio de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias puede inducir la producción por parte de los linfocitos B de anticuerpos anti-receptor de tirotropina (TRAb) que se unen al receptor de TSH, imitando así la acción de la TSH.

Varios factores endógenos se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar EG, como exceso de yodo, niveles bajos de vitamina D, tabaquismo, medicamentos (interferón a, ipilimumab, alemtuzumab) e infecciones. Además, se ha descrito la implicación de las infecciones por *Yersinia enterocolitica*, *Helicobacter pylori* y el virus de la hepatitis C en la patogénesis de la EG.

Se ha descrito una posible reactividad cruzada debido a la homología del receptor de TSH para algunas especies perteneciente al género *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, abarcando varias especies consideradas como comensales o incluso probióticos. Se ha postulado, entonces, un papel de la microbiota intestinal en el desencadenamiento de la EG y sus características han sido evaluadas recientemente en estos pacientes.

Desde 2018, ocho estudios han examinado la composición de la microflora intestinal de 263 pacientes no tratados con EG, en comparación con 258 pacientes de grupos control emparejados por sexo y edad. Todos los artículos, menos uno, coincidieron en describir una reducción de la diversidad α en pacientes con EG.

Se ha descrito un aumento de la concentración de *Lactobacillus* en cuatro de los ocho artículos, las subespecies de este género, normalmente autóctonas a nivel gastrointestinal, pueden ocasionalmente comportarse como patógenos oportunistas y, desta manera, activar la señalización de la vía NF- κ B.

En cuatro de los ocho estudios, los pacientes con EG exhibieron una concentración reducida del género *Alistipes*, mismo que posee actividad productora de ácidos grasos de cadena corta, por lo que la concentración de estos disminuye; esto, a su vez, puede regular negativamente la producción de IL-10 por parte de las células T, una citocina que normalmente previene respuestas inflamatorias y conduce a la supresión de las células Th17 en el intestino.

Composición de la microbiota intestinal y medicamentos antitiroideos

En un artículo reciente se analizó el efecto del metimazol (MMI) y el propiltiouracilo (PTU), los fármacos antitiroideos más utilizados, sobre la composición de la microbiota intestinal de pacientes con EG. Los autores aleatorizaron a 40 pacientes con EG dividiéndolos en un grupo tratado con MMI y otro tratado con PTU, luego examinaron las diferencias recíprocas en la población microbiana intestinal y compararon sus resultados con los registrados en 50 controles sanos. El análisis de la diversidad comunitaria (PCoA) indicó una diferencia significativa entre el grupo MMI y PTU, lo que indicaría un considerable impacto en la variación de la microbiota de acuerdo al tratamiento elegido, lo que podría repercutir en la evolución de la patología.

Probióticos y enfermedad de Graves

El efecto de la suplementación con probióticos en pacientes con EG se ha analizado en un ensayo aleatorio doble ciego. Los autores concluyeron que el compuesto probiótico LAB4 (dos cepas de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium bifidum* y *Bifidobacterium animalis* var. *lactis*) no modificaba la composición de la microbiota en pacientes con EG, pero sí afectaba el estado inmunológico sistémico al reducir transitoriamente la IgG y la IgA. El número limitado de pacientes impide a los autores sacar conclusiones sobre el efecto de esta suplementación en la progresión de la EG, pero abre la posibilidad de el posible efecto de los probióticos sobre el curso de la enfermedad.

Orbitopatía distiroidea

Representa un trastorno autoinmune que involucra los tejidos relacionados con la órbita, generalmente se asocia con la enfermedad de Graves (hasta 50%), pero en aproximadamente el 10% de los casos puede estar presente en pacientes que muestran diferentes trastornos tiroideos autoinmunes con función tiroidea normal o disminuida.

La etiología de este trastorno es multifactorial e involucra factores genéticos, endógenos y ambientales. A pesar del conocimiento incompleto de su patogénesis, se ha postulado una interacción entre los linfocitos T, infiltrados en los tejidos orbitarios, y los fibrocitos, que puede resultar en inflamación y remodelación del tejido. El efecto neto es el aumento de la masa de grasa orbitaria y la expansión de los músculos extraoculares, con la consiguiente manifestación clínica principal: exoftalmos. Esta fase activa suele ir seguida de una meseta y luego de una fase inactiva.

La creciente atención a la composición microbiana intestinal en la génesis de diversos trastornos autoinmunes lleva a la investigación científica a buscar un posible papel de la microbiota en la patogénesis de la orbitopatía distiroidea. Un artículo reciente de Masetti G et al. demostró que la microbiota intestinal en un modelo murino de orbitopatía de Graves, establecida en diferentes entornos, puede afectar la presentación clínica de la enfermedad.

El primer estudio realizado sobre este tema en humanos comparó la composición de la flora intestinal de 33 pacientes con orbitopatía distiroidea activa y grave con la de 32 controles sanos, de la misma edad, sexo e IMC. Este artículo mostró una riqueza y una diversidad reducidas en la muestra fecal de pacientes con orbitopatía en comparación con la de los controles, con una diversidad comunitaria significativa evaluada.

El artículo más reciente sobre el mismo tema comparó las características de la microbiota intestinal en 30 pacientes con EG y 33 con orbitopatía distiroidea, con 32 controles emparejados por edad, sexo e IMC. Las variaciones se redujeron significativamente en las comunidades microbianas de pacientes con EG y orbitopatía en comparación con el grupo de control.

Las limitaciones de estos resultados provienen del origen de los datos del mismo instituto de investigación, la agrupación geográfica y el número limitado de pacientes inscritos.

Probióticos y tratamiento con levotiroxina

Un interesante estudio describió un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 60 pacientes tratados con levotiroxina sola o asociada con un suplemento simbiótico. El simbiótico es un compuesto definido como una combinación de probióticos y prebióticos (ingredientes alimentarios no digeribles que inducen el crecimiento o la actividad de microorganismos beneficiosos). Los pacientes con hipotiroidismo suplementados con simbiótico durante 8 semanas redujeron significativamente la concentración de TSH, la dosis de LT4, la relación FT3/TSH y aumentaron la FT3 sérica en comparación con los pacientes tratados con levotiroxina sola.

Conclusiones

Se ha demostrado en varios modelos el vínculo entre la autoinmunidad tiroidea y las señales de la microbiota local o sistémica. Se ha proporcionado evidencia de que se producen variaciones en la composición microbiana en pacientes con enfermedad de Graves y orbitopatía distiroidea y pueden correlacionarse con algunos trastornos inmunológicos tiroideos (es decir, TRAb). Incluso el efecto recíproco entre los fármacos antitiroideos y la composición microbiana respalda ese vínculo.

Teniendo en cuenta el efecto significativo sobre casi todos los fármacos estudiados, incluso la interacción de la levotiroxina con la microbiota ha sugerido la necesidad de realizar más investigaciones. De hecho, los estudios sobre la relación de la microbiota con la autoinmunidad tiroidea se encuentran en su fase inicial. No hace falta decir que la amplia experiencia sobre la composición de la microbiota y su función inmunoreguladora en diferentes modelos y enfermedades ha arrojado luz sobre varios aspectos que pueden impulsar el enfoque de la investigación sobre la autoinmunidad tiroidea.

Bibliografía: Virili, C., Stramazzo, I., & Centanni, M. (2021). Gut microbiome and thyroid autoimmunity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 35(3), 101506. doi:10.1016/j.beem.2021.101506.