

CAMBIOS INMUNOLOGICOS EN LA MUJER MENOPAUSICA

DRA. GRACIELA KORTEBANI
INMUNOLOGIA
HOSPITAL DURAND - 2016 -
grakortebani@gmail.com

Climaterio y menopausia

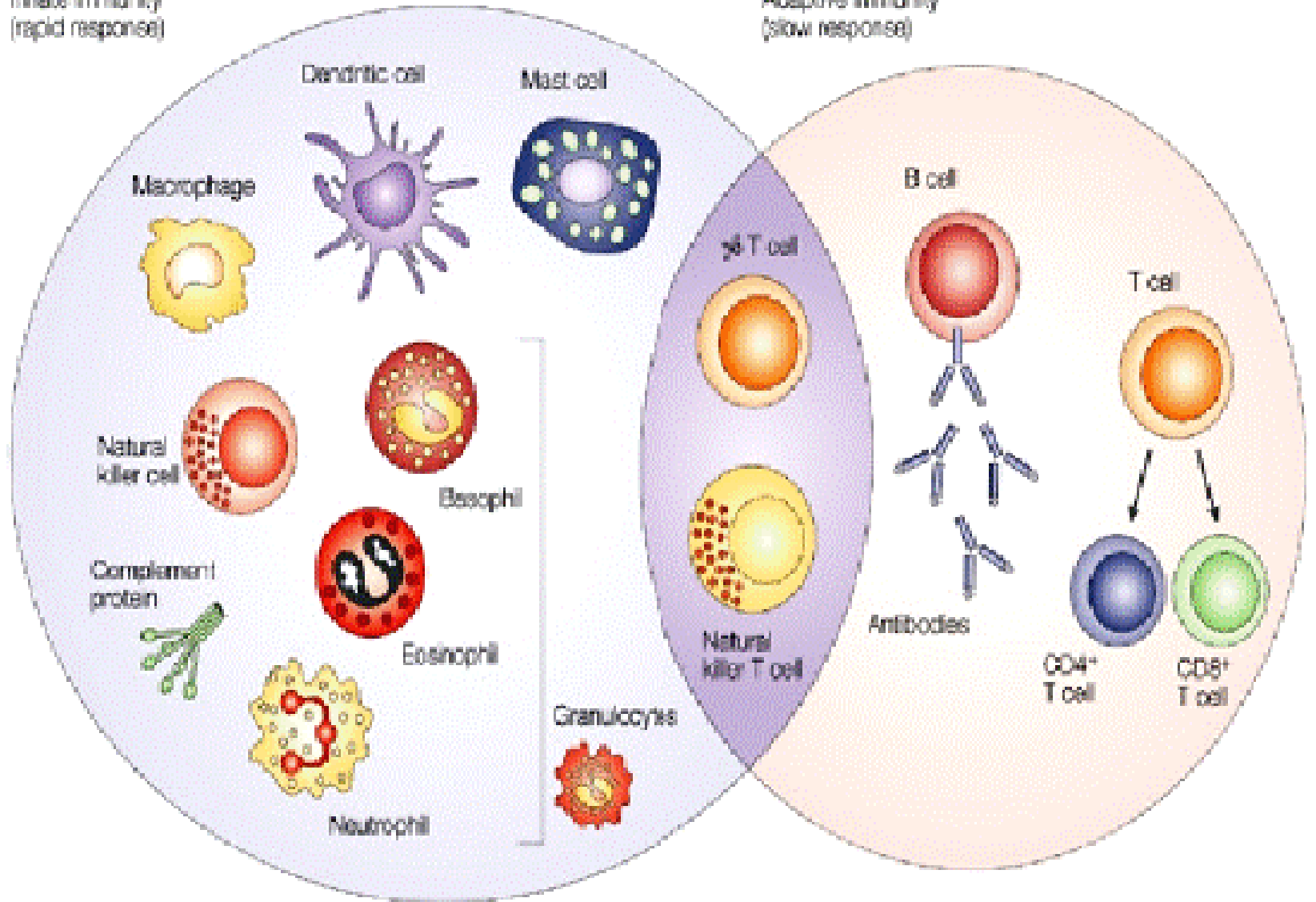
- ▶ Asociados a declinación E2 circulantes
- ▶ Acción sobre:
 - ▶ Capacidad reproductiva
 - ▶ Sistema cardiovascular
 - ▶ Sistema inmunológico
 - ▶ Tejido adiposo
 - ▶ Tejido muscular

INMUNOSENESCENCIA

- ▶ Cambios que ocurren durante el envejecimiento humano normal
- ▶ Disminución progresiva de las funciones inmunes que afectan todas las células y órganos del sistema inmune innato y adaptativo

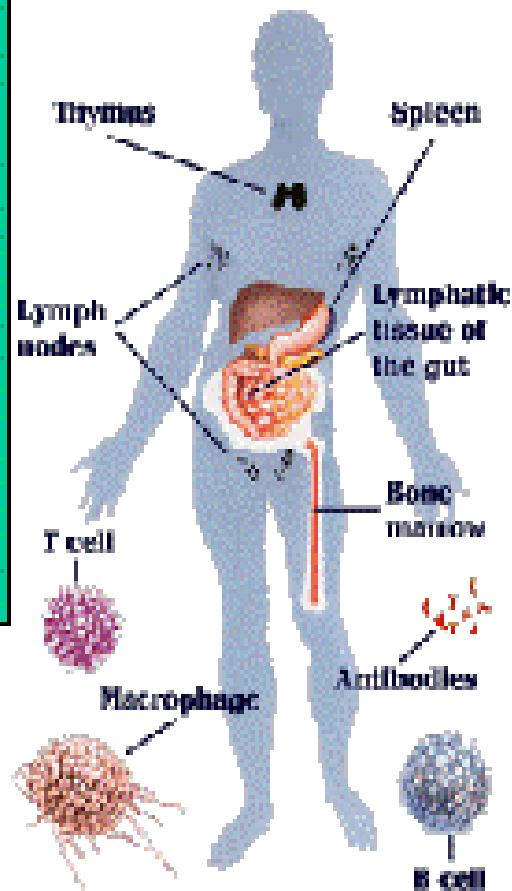
Innate immunity
(rapid response)

Adaptive immunity
(slow response)



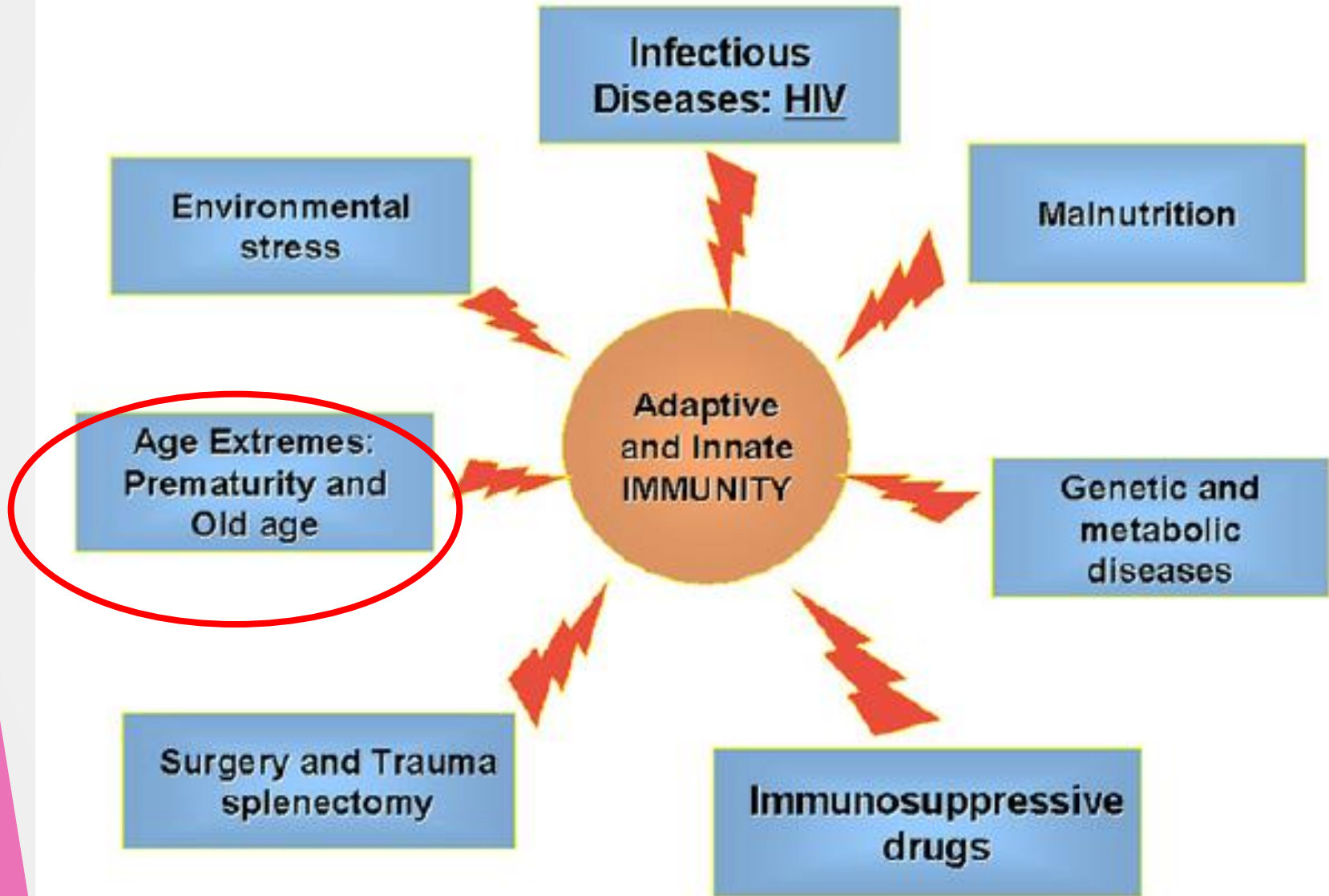
CELULAS INMUNITARIAS:

- **Células linfoides**
 - Linfocitos B
 - Linfocitos T
 - NK (LGL)
- **Fagocitos mononucleares**
 - Monocitos
 - Macrófagos
- **Granulocitos:**
 - Neutrófilos (PMN)
 - Eosinófilos
 - Basófilos
- **Mastocitos**
- **Células dendríticas**



TEJIDOS LINFOIDES:

- **Organos linfoides primarios:**
 - Médula ósea
 - Timo
- **Organos linfoides secundarios:**
 - Nódulos linfáticos
 - Bazo
 - MALT

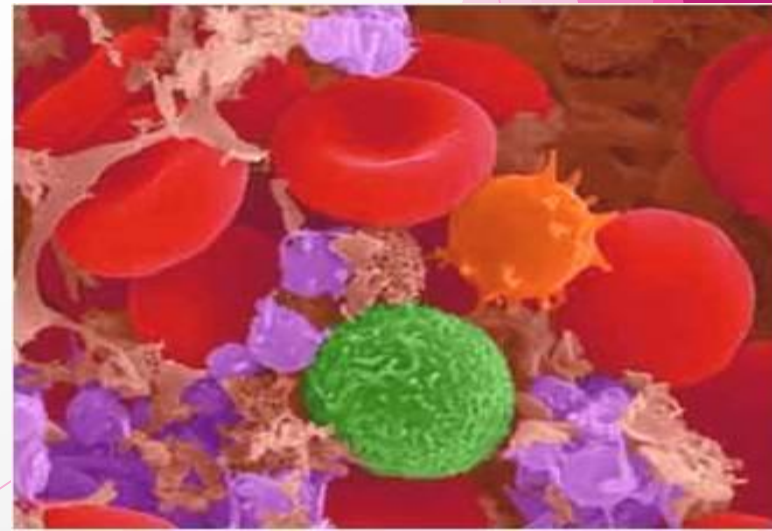


INMUNOSENESCENCIA

- ▶ Incrementa frecuencia de fragilidad y enfermedades crónicas junto con los cambios anatomofisiológicos habituales del envejecimiento per se, aumentan el riesgo de discapacidad y muerte.
- ▶ En la práctica resulta difícil deslindar dónde termina lo fisiológico y comienza lo patológico por la imbricación de las condiciones: envejecimiento, fragilidad, comorbilidad y discapacidad.

INMUNOSENESCENCIA

- ▶ El envejecimiento complejo proceso
- ▶ Impacto negativo sobre sistema inmune
- ▶ Defectos
 - ▶ Médula ósea hematopoyética
 - ▶ Migración de linfocitos periféricos
 - ▶ Maduración y función

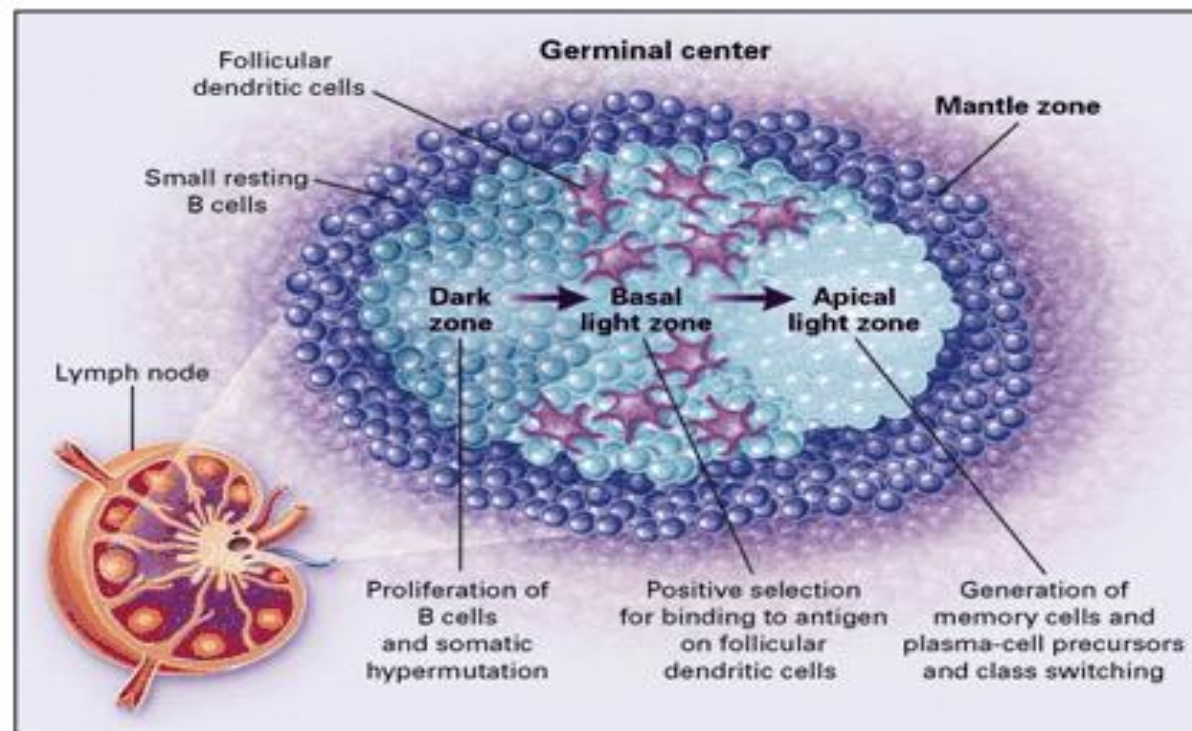


INMUNOSENESCENCIA

- Progresiva involución tímica, alteraciones en el balance y función de células naive, cél. T efectoras y de memoria
- Estado pro-inflamatorio latente “inflammaging”
- Junto con infecciones crónicas, se manifiesta en complicaciones clínicas tales como pobre R.I., disminución en
 - **capacidad para controlar enfermedades infecciosas**
 - **la respuesta a la vacunación**
 - **Aumento tasas morbilidad y mortalidad**

INMUNOSENESCENCIA

- ▶ La capacidad de desempeño de nuestro sistema inmunológico disminuye con la edad.
- ▶ Suceden cambios en todos los niveles, desde la composición química y la comunicación celular entre sí, hasta cambios en los órganos inmunitarios



INMUNOSENESCENCIA EPIGENETICA

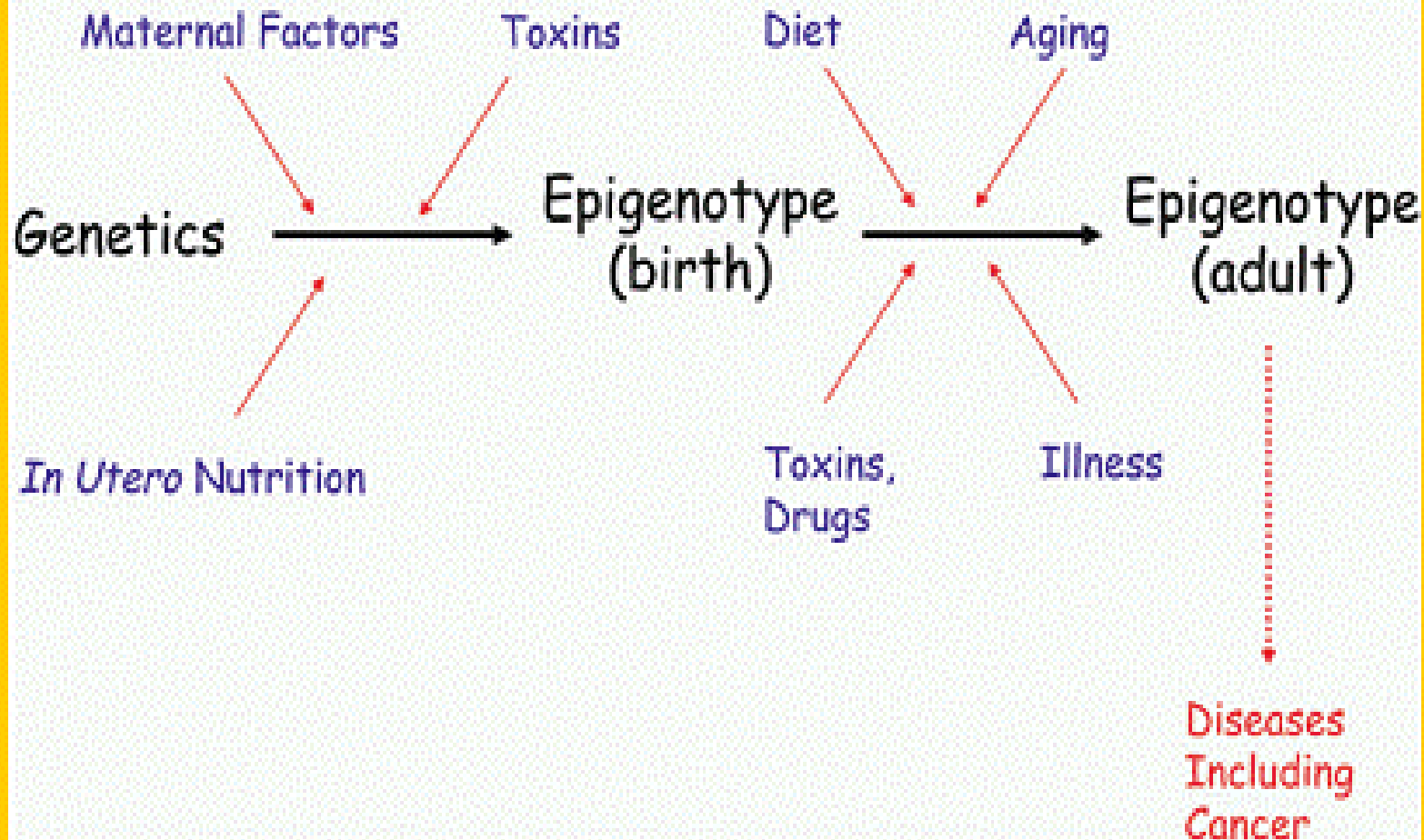
- ▶ La epigenética es el estudio de los cambios heredables que afectan a la función de los genes pero que no implican modificaciones en la secuencia de DNA.
- ▶ Los mecanismos epigenéticos implican modificaciones covalentes del DNA y de las histonas, lo que determina la estructura de la cromatina y consecuentemente la expresión de los genes.
- ▶ Los cambios epigenéticos están implicados en muchas enfermedades como cáncer o también enfermedades congénitas y hereditarias. También estos cambios se relacionan con la patogénesis de enfermedades autoinmunes :LES

Agentes que modifican la metilación del DNA en linfocitos

Table 1 Agents associated with altered DNA methylation.

Category	Agent
Diet or biosynthesis	Folic acid Methionine Choline
Metabolic	S-adenosylhomocysteine
Extracellular-signal-regulated kinase signaling inhibition	Hydralazine U0126 PD08069 Ultraviolet light
c-Jun N-terminal kinase signaling inhibition	SP600125
DNA methyltransferase inhibition	Procainamide 5-Azacytidine
Altered DNA methyltransferase expression	Aging

Environmental Factors Affecting the Epigenome



Teorías del envejecimiento



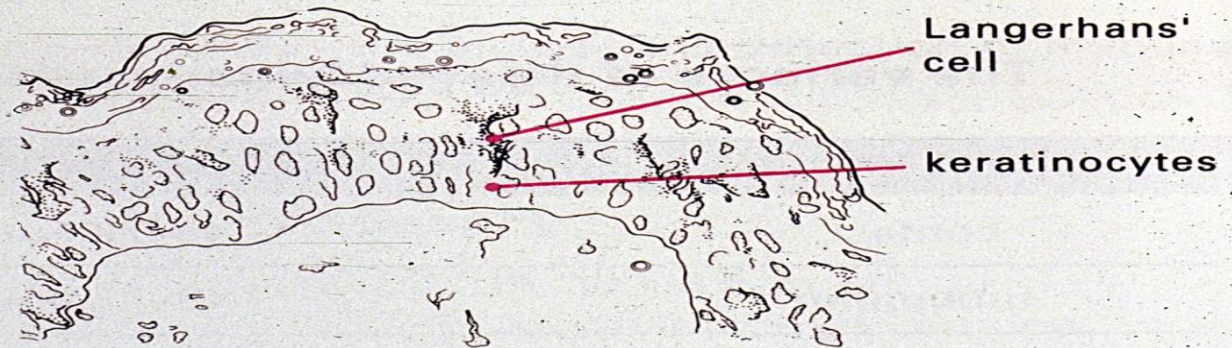
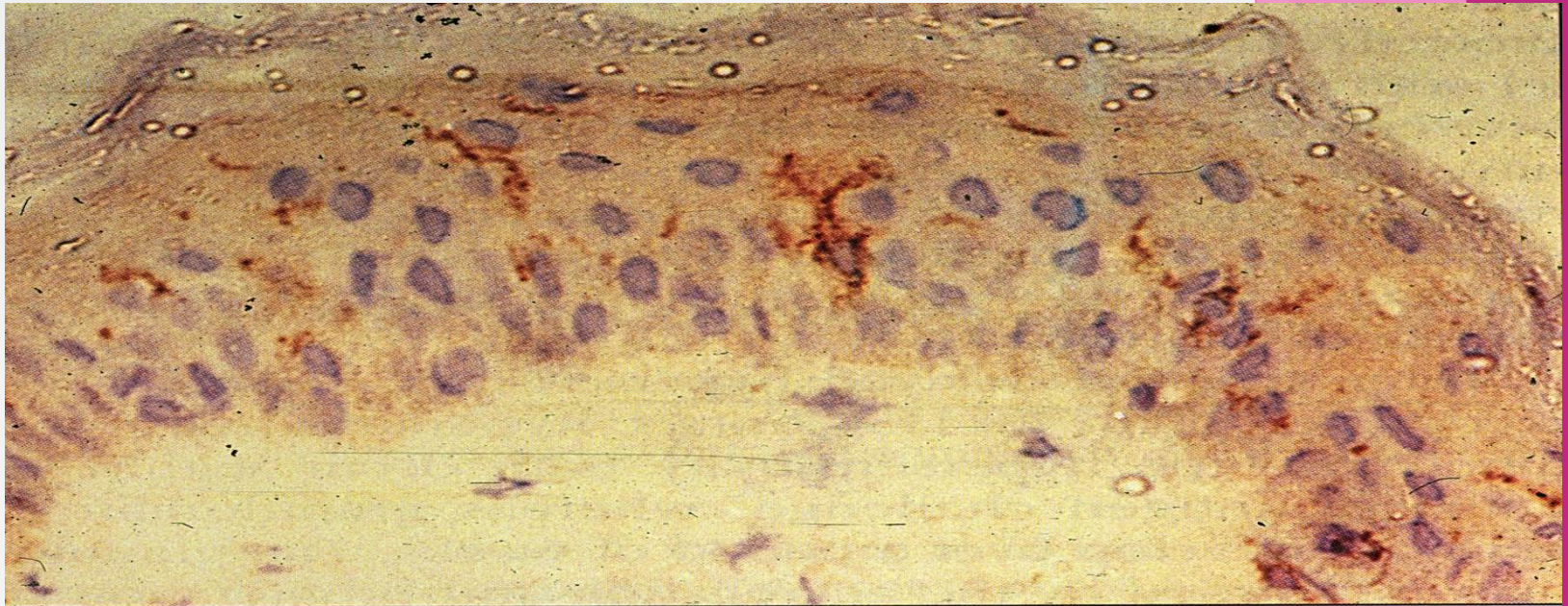


Fig. 22.3 Langerhans' cells seen in a section of normal skin. These dendritic cells constitute 3% of all cells in the epidermis. They express a variety of surface markers which allow them to be visualized. Here they have been revealed using a monoclonal antibody which reacts with the CD1 antigen (counterstained with Mayer's haemalum). $\times 312$.



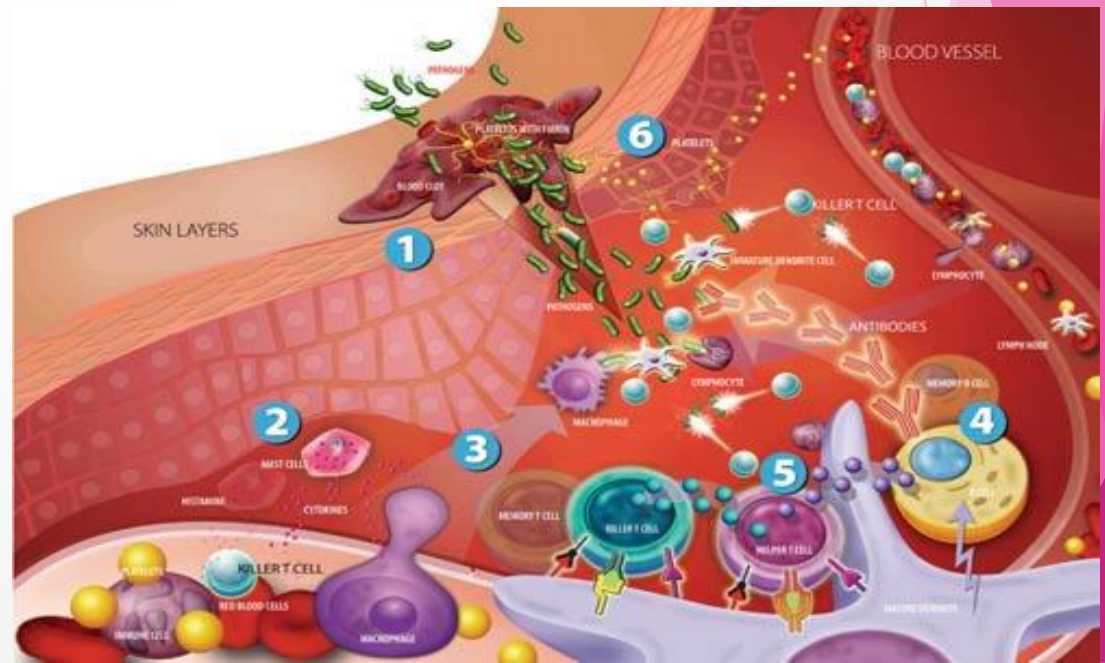
La Piel



- ▶ Primera línea de defensa contra infecciones
- ▶ Señales visibles del envejecimiento de la piel comienzan alrededor de los 25 años, con líneas finas y arrugas presentan en forma natural .
- ▶ Cambio hormonal adelgaza la capa de grasa por debajo de la piel.
- ▶ Se vuelve + vulnerable a lesiones y abrasiones, perdiendo su resistencia y elasticidad.

La Piel

- ▶ Los problemas de la piel que se asocian con el proceso de envejecimiento son relativamente inofensivos e inevitables.
- ▶ Disminuye el N° células de Langerhans
- ▶ Disminuye la producción IL-1
- ▶ Pueden producir dolor, prurito o más severos: cáncer.
- ▶ Incluyen arrugas, sequedad , verrugas , herpes, dermatitis



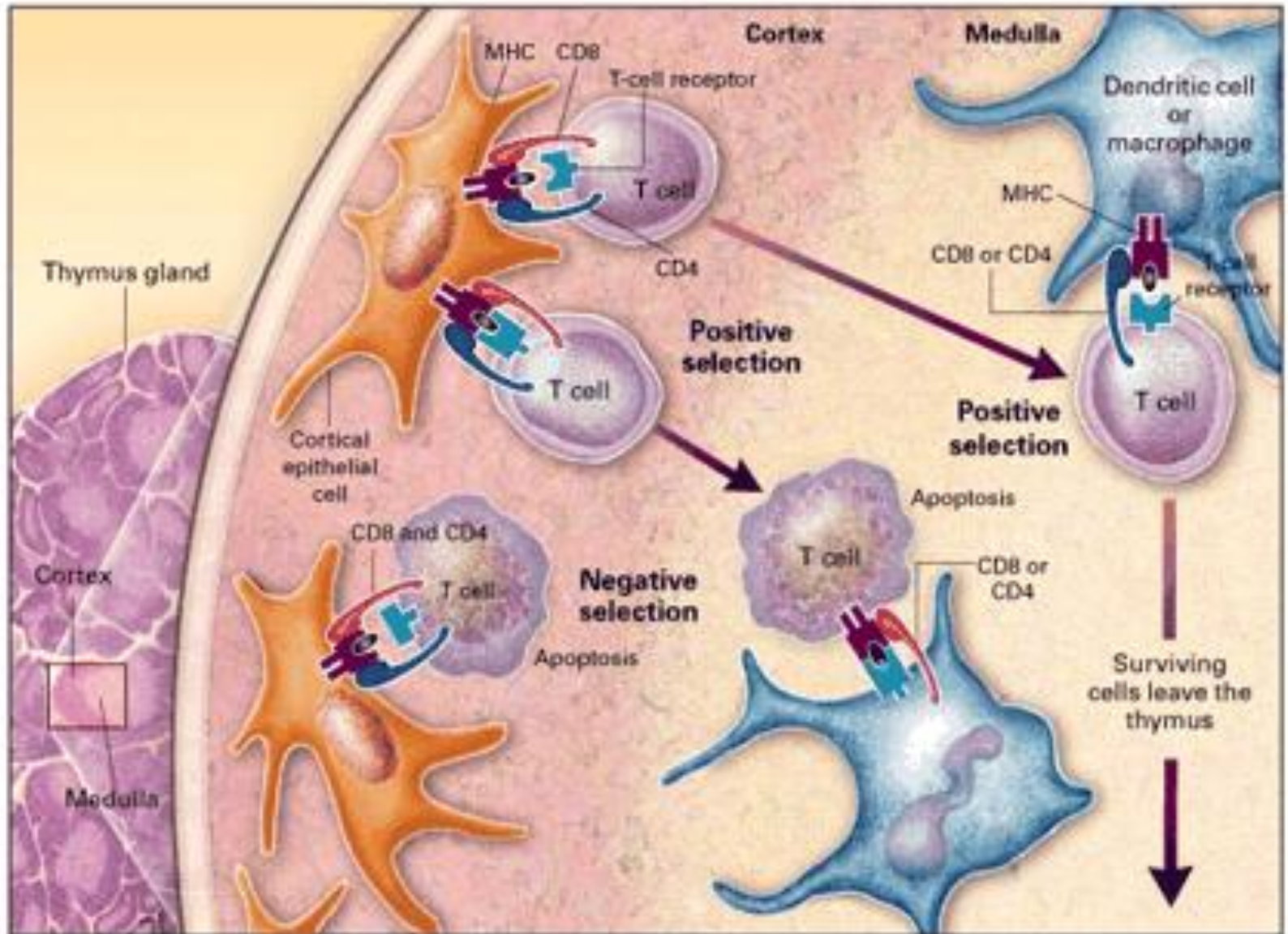
SISTEMA INMUNE Y NEUROENDOCRINO

- ▶ Comunicación bidireccional .
- ▶ Comparten lenguaje bioquímico común:
 - ▶ ligandos y receptores
 - ▶ incluyendo neurotransmisores
 - ▶ neuropéptidos
 - ▶ factores de crecimiento
 - ▶ hormonas neuroendócrinas y citoquinas.
- ▶ Las alteraciones en uno se reflejan en el otro.
- ▶ Hormonas sexuales juegan importante papel como moduladores de las enfermedades autoinmunes, inicio/perpetuación

El Timo

- ▶ Localizado por debajo del esternón y por encima del corazón. Nacimiento es de gran tamaño ocupando casi la totalidad del pecho
- ▶ En la niñez muy activo, produciendo células T y construyendo las defensas inmunes que nos ayudarán a protegernos en etapas posteriores de nuestras vidas.
- ▶ Adolescencia, ha realizado la mayor parte de su labor.
- ▶ Consideradas “inmunológicamente adultas”.
- ▶ Primeros años de la década de los veinte el timo disminuye su tamaño, se vuelve graso
- ▶ Importante en el desarrollo de nuevas células T (también llamadas células T naive (ingenuas), incluyendo las células CD4+ y las CD8+

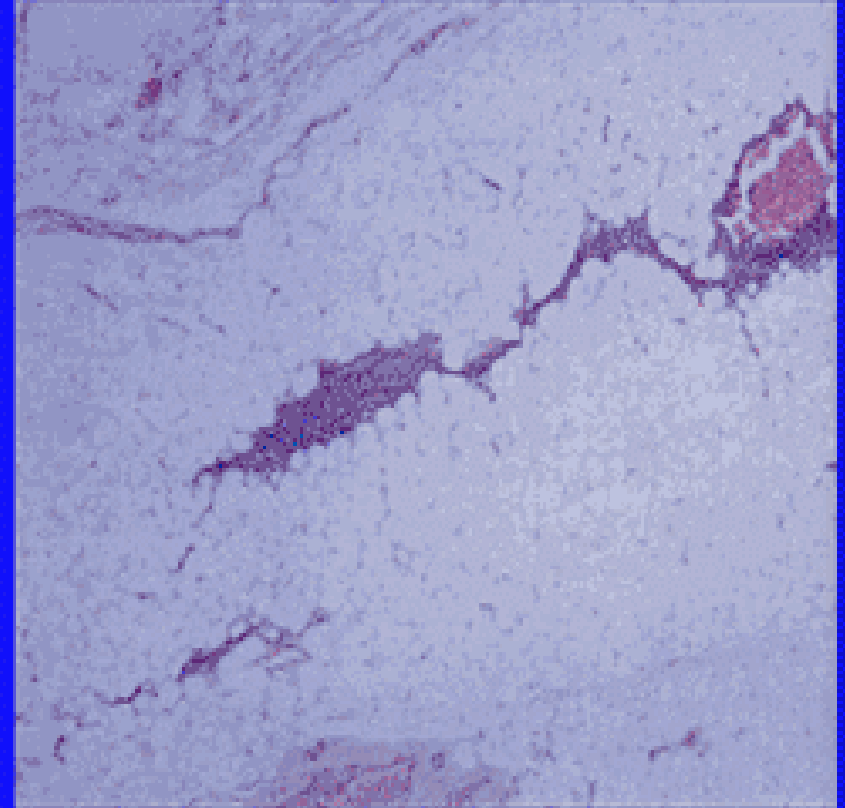
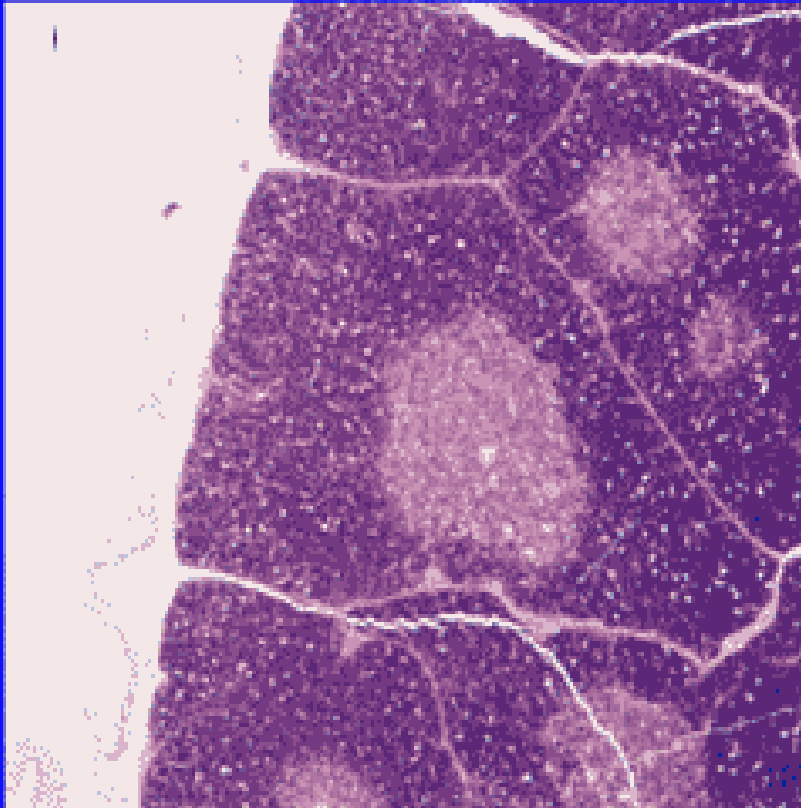
SELECCIÓN POSITIVA Y NEGATIVA EN EL TIMO



Involución tímica

- ▶ Atrofia tímica inducida por la edad produce disminución de las células naive
- ▶ Expansión del espacio perivascular sobre espacio epitelial
 - ▶ 10% a los 70 años
 - ▶ Sin actividad a los 105 años

INVOLUTION OF THE THYMUS

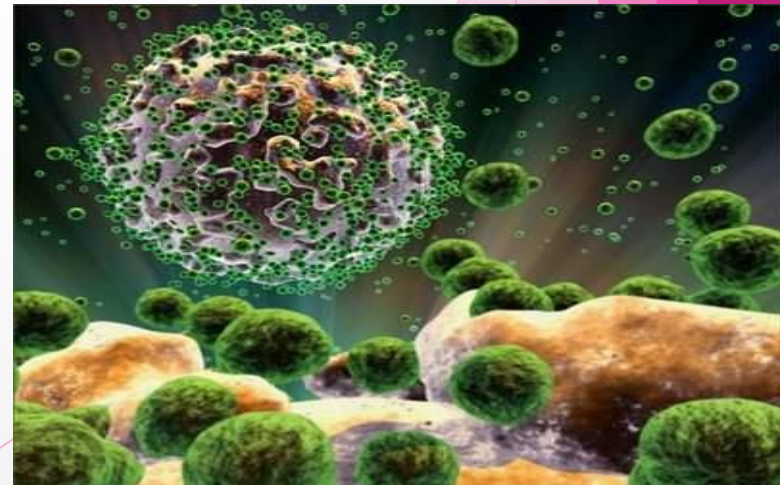


Mecanismos

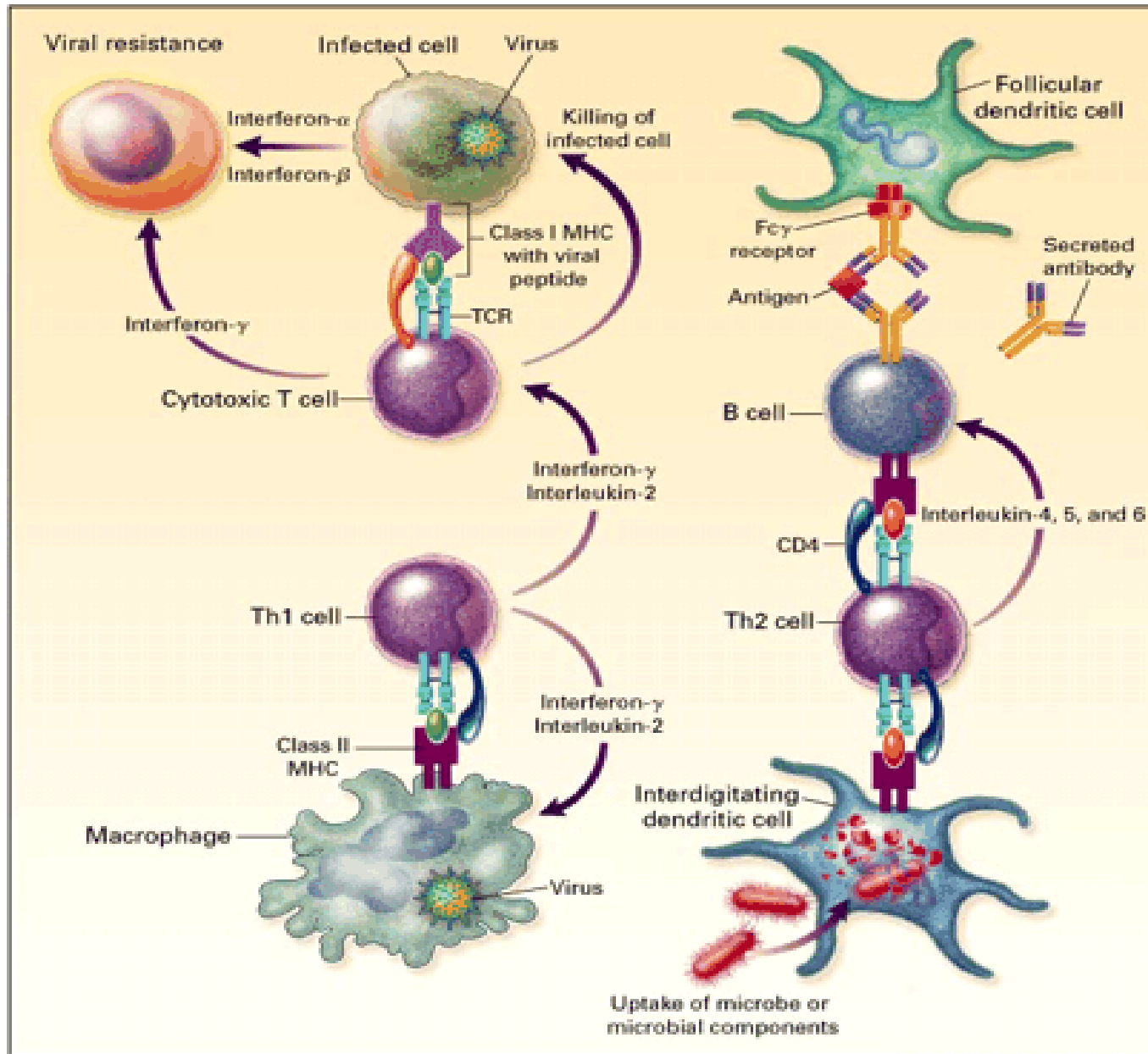
- ▶ Envejecimiento
 - ▶ Población progenitora T
 - ▶ Microambiente, pérd. citoquinas tróficas: IL-7
- ▶ Pérdida expresión Ag. propios epitelio tímico
- ▶ Defectos en rearreglo gen TCRb
- ▶ Upregulation de citoquinas timosupresoras: LIF, IL-6
- ▶ Quimio, irradiación, shock séptico

Alteraciones de inmunidad mediada por células

- Involución tímica
- Disminución Ly naive
- Alteración Ly T memoria
- Aumento en los Ly de memoria periféricos
- Disminución resp. proliferat. a Ag y mitógenos
- Paso de Th1 a Th2
- Aumento genes HLA-DR
- Disminución diversidad repertorio recept. Ly T
- Disminución actividad apoptosis de cél .T mediada por Fas (CD95)


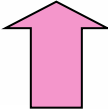


RESPUESTA LINFOCITARIA



Tejidos linfoides periféricos

► Bazo:

►  de vasos arteriales  células estromales

► Peso esplénico  infiltración fibroblastos

► Ganglio:

► Leve  zonas paracortical TM y medular

►  Tejido adiposo

► Menos centros germinales

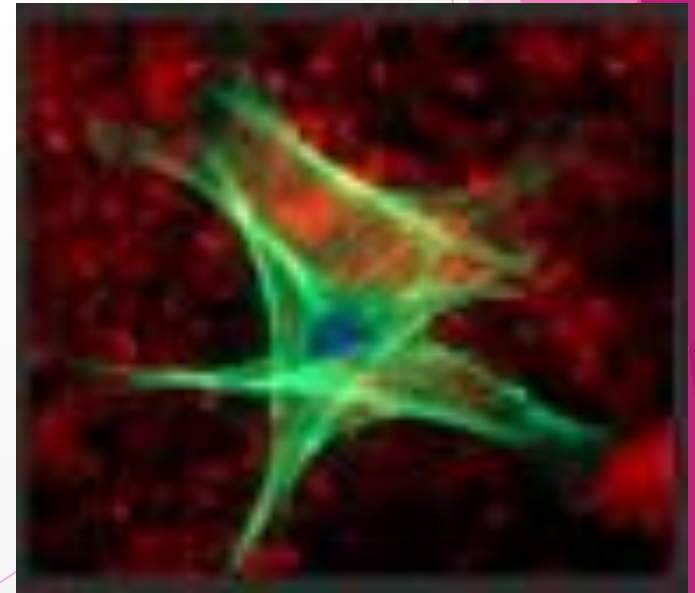
Alteraciones de inmunidad humoral

► Disminución:

- Número Ly B
- Formación centros germinativos
- Repertorio del receptor de Ly B
- Ly B de memoria
- Generación de Ac protectores con alta afinidad para el Ag.

► Aumento:

- IgG
- IgA
- Autoanticuerpos

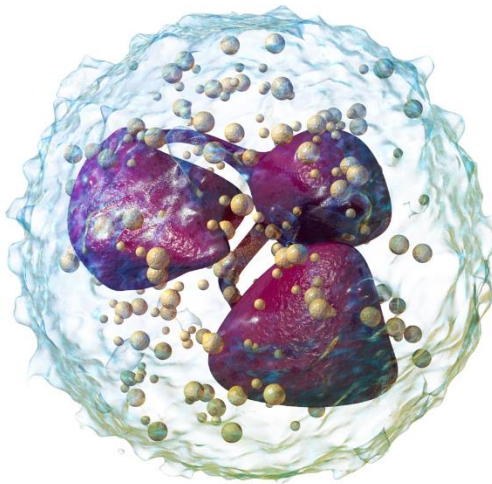


Consecuencias

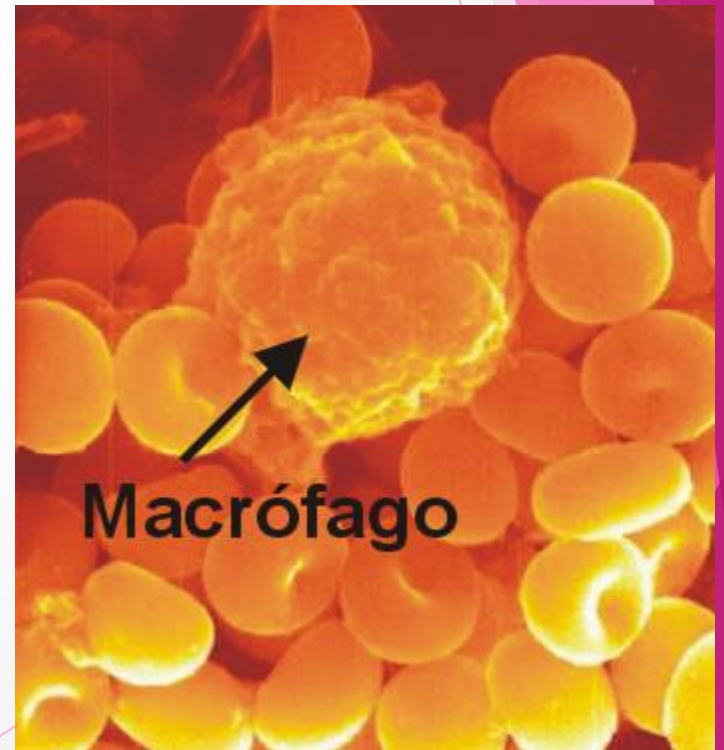
- ▶ **Procesos inflamatorios**
- ▶ **Metabolismo óseo y función vascular ligados a la actividad proinflamatoria**
- ▶ **Susceptibilidad genética o ambiental**
- ▶ **Inicio o progresión :**
 - ▶ **Osteoporosis**
 - ▶ **Enfermedad coronaria**

Alteración de inmunidad innata

- ▶ Disminución función neutrófilos y macrófagos
- ▶ Consecuencia: > susceptibilidad a infecciones



Neutrophil



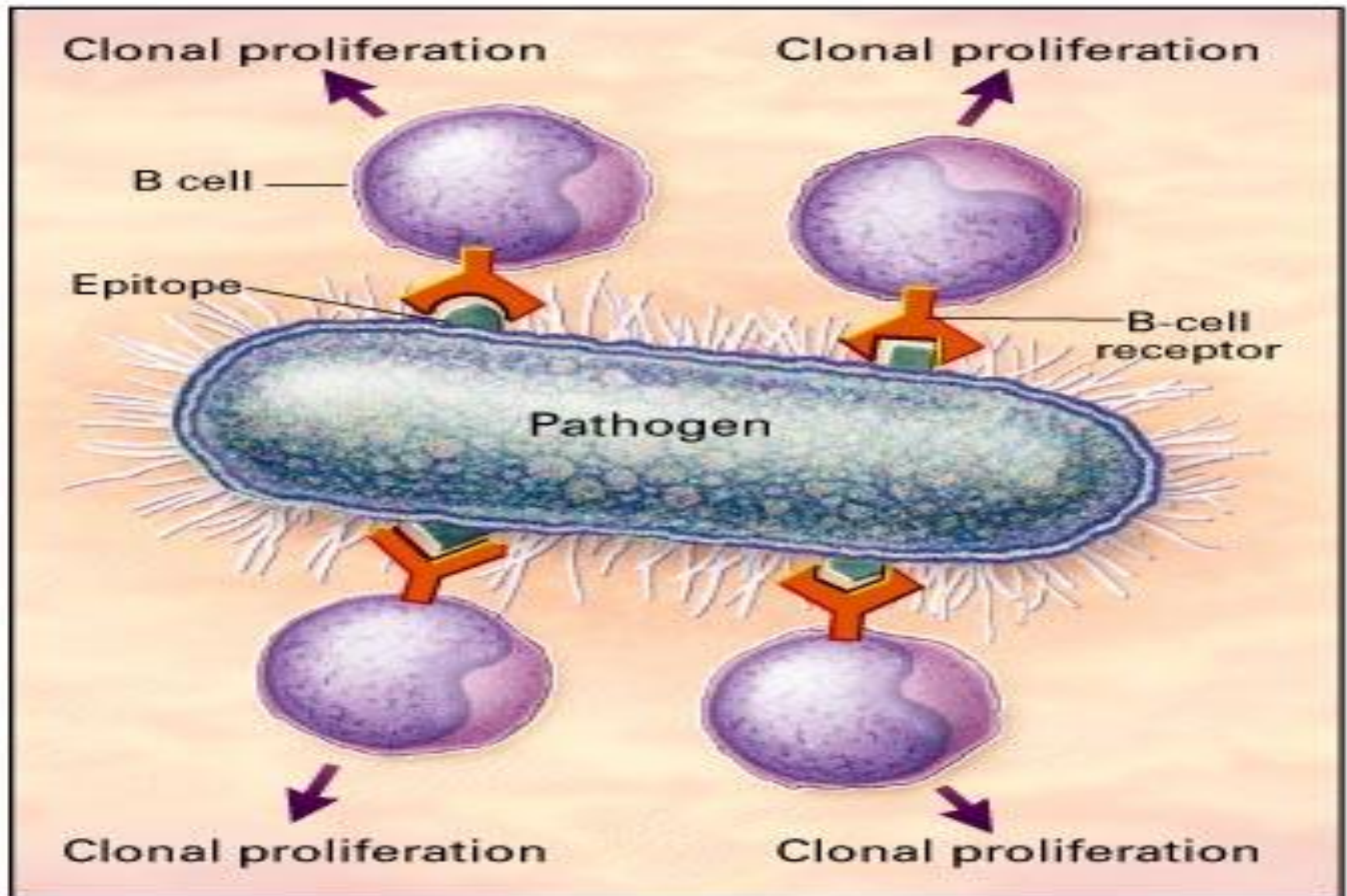
Macrófago

Immunosenescencia de PMN

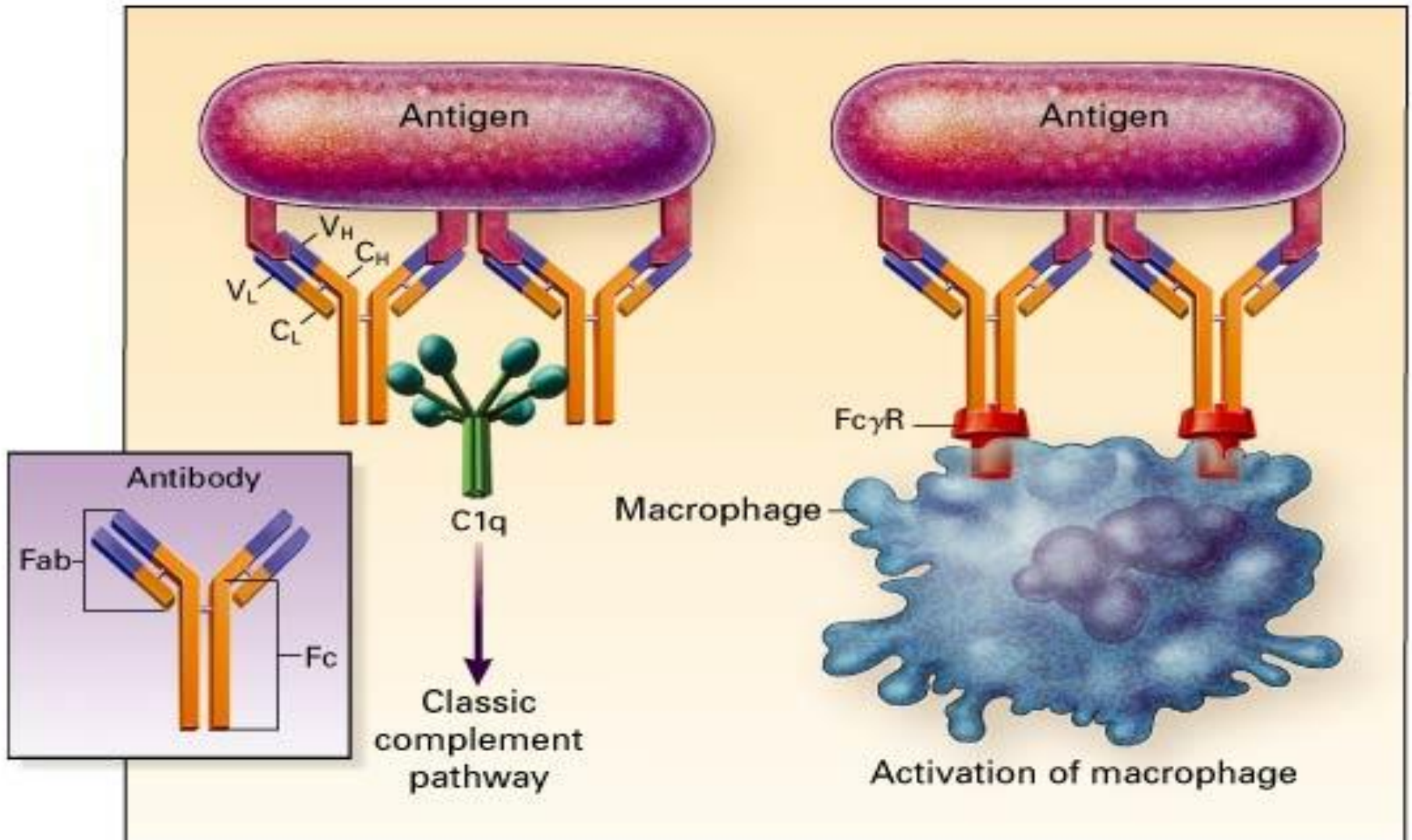
Wessels I, Jansen J, Rink L, Uciechowski P.2010

- ▶ Defectos en PMN y edad es limitado
- ▶ Fagocitosis, capaces de secretar un amplio espectro de moléculas inmunomoduladoras
- ▶ Hallazgos de defectos genéticos, neutropenia, aumentan susceptibilidad a infección
- ▶ Se discute la capacidad de infiltrar tejidos, fagocitosis y estallido oxidativo de PMN donantes añosos
- ▶ Numerosas discrepancias entre resultados in vivo e in vitro así como entre murinos y humanos.
- ▶ **La mayoría reporta cambios funcionales que pueden ser explicados por defectos en las vías de señalización**

Reconocimiento de epitopes por células B



Papel de anticuerpos

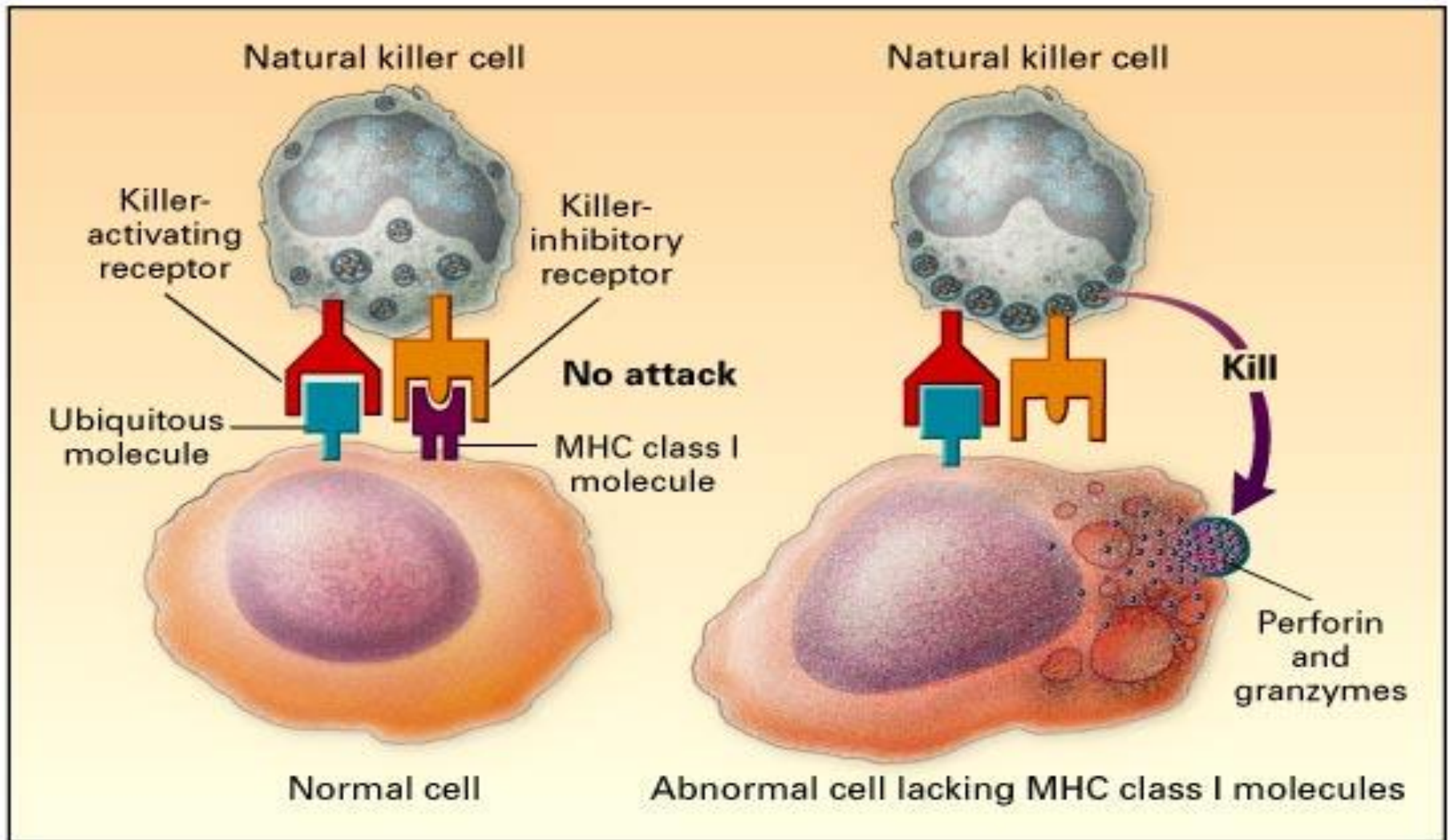


Innate and adaptive immunosenescence

Agarwal S, Busse PJ. 2010

- Edad afecta: respuesta inmune innata y adaptativa.
- Disminución en fagocitosis, alteración migración celular, cambios en poblaciones y número celular
- Disminución en la capacidad para producir anticuerpos específicos
- Clínicamente: aumentan la morbi/mortalidad x aumento tasas de infección, cáncer y autoinmunidad
- **CONCLUSIONES:** varios ensayos terapéuticos en investigación: terapias con citoquinas, reemplazo hormonal, suplementación antioxidante y restricción calórica para atenuar o potencialmente revertir la inmunosenescencia.

Células Natural Killer : reconocimiento células normales y células que han perdido MHC clase I

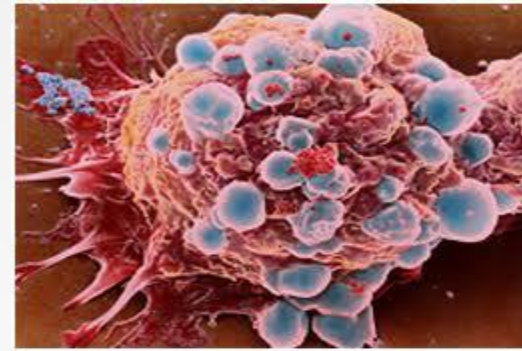


Alteración de inmunidad innata

- ▶ Disminución actividad Natural killer
 - ▶ Antitumoral
 - ▶ Citotoxicidad
- ▶ Consecuencia:
 - ▶ Tumores
 - ▶ Infecciones

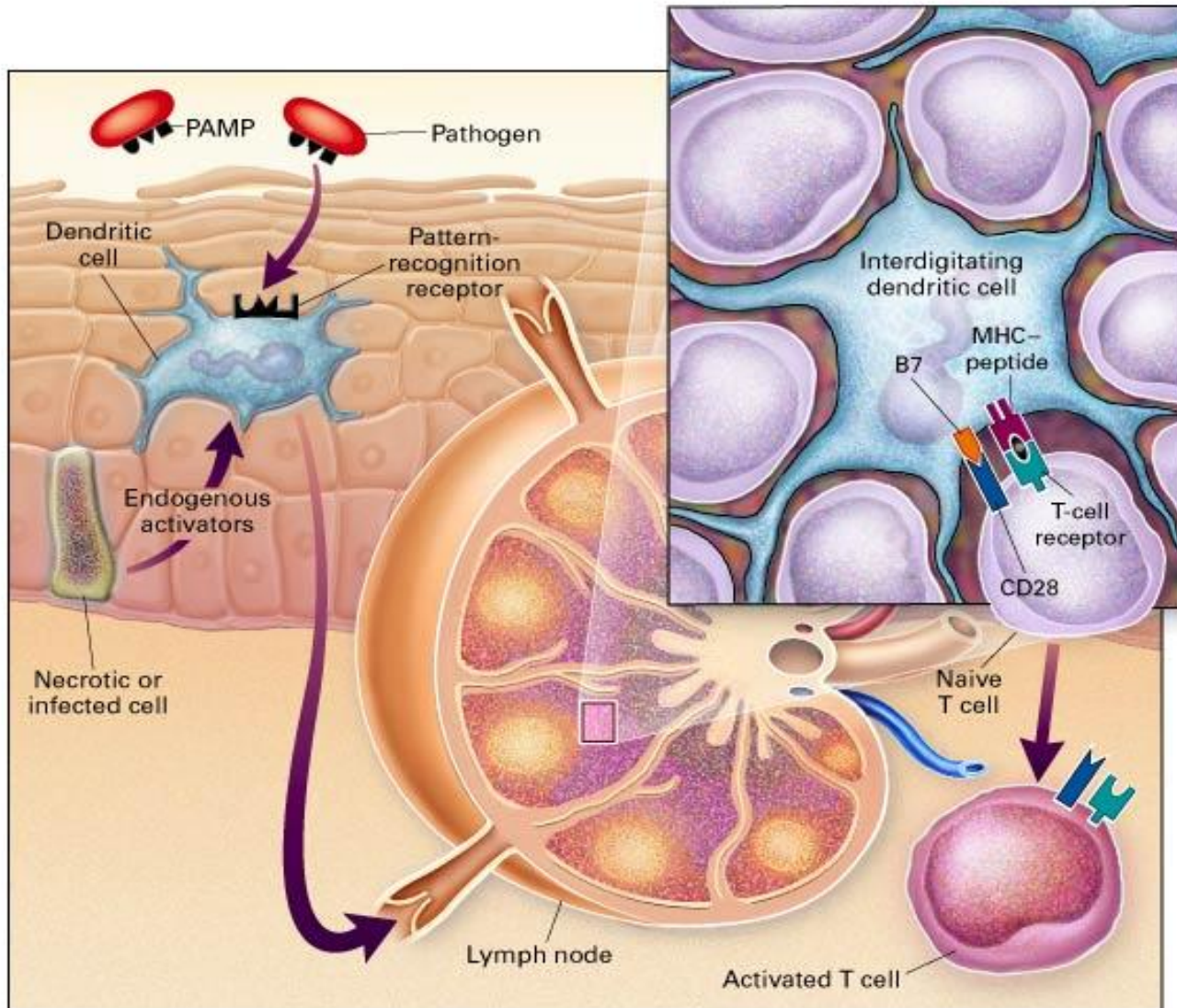
Immunosenescencia de células Natural Killer

Gayoso I, Sanchez-Correa B, Campos C, Alonso C, Pera A, Casado JG, Morgado S, Tarazona R, Solana R .2011.



- ▶ NK son componente clave de la inmunidad innata, involucradas en eliminación viral y células tumorales, además en la regulación de la R.I. produciendo citoquinas y quemoquinas que pueden activar otras células de la respuesta inmune innata y adaptativa.
- ▶ Subsets diferencialmente afectados: CD56(bright) inmaduras, disminuidos en adultos sanos, CD56(dim) está expandido. CD57 (diferenciadas) está aumentado en adultos, proceso de remodelación
- ▶ Disminución gradual → disminución en proliferación y mantenimiento de la citotoxicidad CD-16 dependiente

Células Dendríticas interdigititantes



Efectos de la edad en expresión de citoquinas y moléculas de superficie en cél.dendríticas.

Ciaramella A, Spalletta G, Bizzoni F, Salani F, Caltagirone C, Bossù P.2011

- ▶ Analizaron efectos de la edad sobre CD derivadas de monocitos tratados con LPS
- ▶ Correlación negativa entre la edad y la expresión celular de ICAM-1, CD25 e IL-10 en donantes, confirmado en subgrupo de adultos vs. Jóvenes
- ▶ Correlación positiva entre la edad y la expresión de IL-6 y IL-18 en todos los individuos y apoyado por aumento significativo de las citoquinas pro-inflamatorias en células de adultos
- ▶ Medio proinflamatorio, relevante en inmunosenescencia de las CD humanas, confirmando que sufren cambios funcionales durante la vejez.

Aging of immune system: Immune signature from peripheral blood lymphocyte subsets in 1068 healthy Adults

Ling Qin¹ , Xie Jing¹ , Zhifeng Qiu¹ , Wei Cao^{1,3,4}, Yang Jiao² , Jean-Pierre Routy^{3,4,5}, and Taisheng Li¹ AGING, February 2016, 16

Aging is a major risk factor for several conditions including neurodegenerative, cardiovascular diseases and cancer. Functional impairments in cellular pathways controlling genomic stability, and immune control have been identified. Biomarker of immune senescence is needed to improve vaccine response and to develop therapy to improve immune control. To identify phenotypic signature of circulating immune cells with aging, we enrolled 1068 Chinese healthy volunteers ranging from 18 to 80 years old. The decreased naïve CD4⁺ and CD8⁺ T cells, increased memory CD4⁺ or CD8⁺ T cells, loss of CD28 expression on T cells and reverse trend of CD38 and HLA-DR, were significant for aging of immune system. Conversely, the absolute counts and percentage of NK cells and CD19⁺B cells maintained stable in aging individuals. The Chinese reference ranges of absolute counts and percentage of peripheral lymphocyte in this study might be useful for future clinical evaluation

Manifestaciones clínicas

➤ RI : Suceptibilidad a infecciones

➤ ↓ Menor respuesta a vacunas

➤ ↓ discriminación entre lo propio y lo no propio: **Incidenia Enfermedades Autoinmunes** A. Perniciosa y Tiroiditis Hashimoto

➤ ↓ Inmunovigilancia: **expresión de ciertas neoplasias** Linfomas y LLC

Consecuencias

- ▶ Declinación de efectividad de Ly T
- ▶ Aumento TNF alfa
- ▶ Paradojal aumento de autoinmunidad
- ▶ IDF
- ▶ Incremento infecciones
- ▶ Cáncer
- ▶ Vinculación entre estrés oxidativo, envejecimiento inflamatorio y desregulación de los sistemas inmunitario y neuroendócrino



NOMBRE OBRA
TECNICA
MEDIDAS
AÑO

Síndrome poliglandular autoinmune

Dra. Graciela KORTEBANI
Inmunología

Síndrome poliglandular autoinmune (SPA)

- ▶ Clasificación de los síndromes poliglandulares de acuerdo a Neufeld y Blizzard.:
- ▶ • SPA tipo 1: Candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo primario, insuficiencia adrenal autoinmune.
- ▶ • SPA tipo 2: Insuficiencia adrenal autoinmune, sumado a enfermedad tiroidea autoinmune y/o diabetes mellitus tipo1.
- ▶ • SPA tipo 3: Enfermedad tiroidea autoinmune (tiroiditis de Hashimoto, mixedema primario, enfermedad de Graves, mixedema pretibial y oftalmopatía endocrina), sumado a otra enfermedad autoinmune (excluida insuficiencia adrenal, hipoparatiroidismo y candidiasis crónica).
- ▶ • SPA tipo 4: Combinación de dos o más enfermedades autoinmunes órgano-específicas no incluidas dentro de la categoría de los tipos 1, 2 y 3.

Síndrome poliglandular autoinmune (SPA) tipo 1

- ▶ APECED Enfermedad POLIENDOCRINOPATÍA AUTOINMUNE-CANDIDIASIS- Distrofia ectodérmica es un raro desorden autosómico recesivo
- ▶ Se detecta en el primer decenio de la vida
- ▶ Mujeres más afectadas que hombres
- ▶ Más común entre etnias judías, finlandesas.
- ▶ APECED aparece debido a mutaciones en los llamados genes autoinmunes en los cromosomas 21q22.3
- ▶ Se expresan en el timo, ganglios linfáticos, páncreas, corteza adrenal e hígado fetal

Síndrome poliglandular autoinmune (SPA) tipo I

- ▶ **Mutaciones del gen regulador autoinmune AIRE, el cual es un factor de transcripción humano** localizado en el cromosoma 21q22.3, compuesto de 14 exones y con un peso molecular aproximado de 58 kDa.
- ▶ Gen AIRE es expresado principalmente en las células epiteliales tímicas medulares, aunque también se expresa en menor medida en ganglios linfáticos, bazo, médula ósea, glándulas suprarrenales, hígado, células de sangre periférica.
- ▶ Se postula que dicho gen **juega un papel preponderante en la inducción a la tolerancia de células T**, a través de la expresión de autoantígenos periféricos en las células epiteliales del timo, en la selección negativa hacia dichas células autorreactivas, en la regulación de la transcripción y en el proceso tímico de inducción y mantenimiento de la autotolerancia inmunológica.

Síndrome poliglandular autoinmune (SPA) tipo 1

- ▶ Primeras manifestaciones : candidiasis mucocutánea crónica e hipoparatiroidismo
- ▶ Aparece durante la niñez o en la adolescencia temprana.
- ▶ Hipoparatiroidismo puede o no estar presente, ocurre en asociación de anticuerpos contra el receptor sensible de calcio.
- ▶ La candidiasis involucra la boca. Crónica, recurrente y resistente a la terapia convencional.
- ▶ La insuficiencia adrenal se desarrolla tarde, a la edad de 10 a 15 años, los antígenos blancos son las isoenzimas del citocromo p 450
- ▶ Presencia de autoanticuerpos es alta : 92%



Síndrome poliglandular autoinmune (SPA) tipo 1

- ▶ Hipogonadismo primario ocurre en el 60% de los pacientes.
- ▶ Síndrome de malaabsorción ocurre en el 25%, en donde más del 90% de los autoanticuerpos son contra triptofano hidroxilasa.
- ▶ Solo una tercera parte de los pacientes no tienen estos autoanticuerpos. Aproximadamente 50% desarrollan primero las tres características.
- ▶ DBT tipo I y tiroiditis autoinmune crónica son poco comunes. En una serie de 68 pacientes finlandeses, la incidencia de varias manifestaciones fue diferente a la reportada en series de casos y revisiones de la literatura.
- ▶ Entre las manifestaciones no endocrinas destacan síndromes de malaabsorción 25%, alopecia total o areata 20%, anemia perniciosa 16%, hepatitis crónica activa 9 % y vitíligo 4%.

Síndrome poliglandular autoinmune (SPA) tipo 2

- ▶ Síndrome tipo 2 o SPA2 es más prevalente que el tipo 1.
- ▶ Insuficiencia adrenal primaria es la principal manifestación.
- ▶ Autoanticuerpos contra las enzimas esteroiogénicas están siempre presente en este desorden
- ▶ Tiroiditis autoinmune crónica puede producir enfermedad de Graves y la Diabetes mellitus 1,
- ▶ Aproximadamente la mitad de los casos son familiares.
- ▶ Las mujeres son afectadas 3 veces más que los hombres.

Síndrome poliglandular autoinmune (SPA) tipo 2

- ▶ La mayoría de los casos ocurre entre los 20 y 40 años
- ▶ Se constituye por la coexistencia de dos o más deficiencias glandulares de origen autoinmune, afectadas la glándula suprarrenal y la glándula tiroidea (síndrome de Schmidt) o la glándula suprarrenal y el páncreas (síndrome de Carpenter), esto como componentes mayores
- ▶ La insuficiencia adrenal es la manifestación inicial en el 50% de los pacientes, ocurre simultáneamente con la enfermedad tiroidea autoinmune o la diabetes mellitus en cerca del 20%.
- ▶ Hipogonadismo primario puede ocurrir primero como en el tipo I. la falla ovárica es más frecuente que la falla testicular. Hipopituitarismo es debido a hipofisitis más frecuentemente por deficiencia de ACTH
- ▶ El tratamiento se basa en el manejo de la entidades asociadas, no existe tratamiento curativo.

Síndrome poliendócrino autoinmune (SPA) tipo 3

- ▶ Comienza en la edad adulta
- ▶ Se define como la asociación entre la enfermedad tiroidea autoinmune con otras entidades mediadas por mecanismos autoinmunes
- ▶ Presentación heterogénea
- ▶ Tiroiditis autoinmune junto con cualquier disfunción glandular excluyendo glándula suprarrenal.
- ▶ Se asocia frecuentemente con la disfunción de los islotes pancreáticos, apareciendo diabetes.
- ▶ Es el que se asocia con más frecuencia a enfermedades reumatológicas de tipo autoinmune
- ▶ No es rara su coexistencia con alopecia, vitíligo, o anemia perniciosa.
- ▶ Herencia de tipo dominante, con alta penetrancia
- ▶ Asociación a enfermedad celíaca o sarcoidosis.

Síndrome poliendócrino autoinmune (SPA) tipo 3

- ▶ Reclasificación de Betterle puede subdividirse en:
- ▶ Tipo 3A, enfermedad tiroidea asociada con enfermedades endocrinológicas como la DM1, síndrome de Mirata, hipofisitis linfocitaria, neurohipofisitis o falla ovárica prematura.
- ▶ Tipo 3B, enfermedad tiroidea asociada a enfermedades gastrointestinales o hepáticas como anemia perniciosa o gastritis atrófica, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal crónica, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante.

Síndrome poliendócrino autoinmune (SPA) tipo 3

- ▶ Tipo 3C, enfermedad tiroidea asociada a enfermedad de la piel o neuromuscular como el vitíligo, alopecia, miastenia gravis, esclerosis múltiple, síndrome del hombre rígido, trombocitopenia autoinmune, anemia hemolítica autoinmune y síndrome antifosfolípido.
- ▶ Tipo 3D, enfermedad tiroidea asociada a enfermedades del colágeno y vasculitis como lupus eritematoso sistémico o discoide, artritis reumatoide, artritis reactiva, esclerodermia, síndrome de Sjögren

Síndrome poliendócrino autoinmune (SPA) tipo 4

- ▶ Más raro que los anteriores
- ▶ Asociación de dos o más enfermedades autoinmunes órgano-específicas no incluidas dentro de la categoría de los tipos 1, 2 y 3.
- ▶ Puede incluir la asociación de ISR con los componentes menores de enfermedades autoinmunes como hipogonadismo, vitíligo, alopecia, hepatitis inmunitaria, gastritis atrófica y anemia perniciosa

Tratamiento

- ▶ El tratamiento del síndrome depende de las deficiencias glandulares , algunas de ellas son potencialmente letales si no son reconocidas y tratadas oportunamente.
- ▶ Algunas aclaraciones: en los pacientes con ISR e hipoparatiroidismo concomitante durante el reemplazo esteroideo se puede presentar acentuación de la hipocalcemia, es importante tener en cuenta valores séricos de calcio para ajuste de tratamiento.
- ▶ Tener en cuenta que el reemplazo de la función tiroidea en el hipotiroidismo, debe realizarse descartando previamente ISR no tratada, existe la posibilidad de precipitar crisis adrenal con la restitución de hormonas tiroideas por el aumento del aclaramiento hepático de cortisol.



Definición de Falla Ovárica Precoz FOP

Detención de función ovárica luego de la pubertad, de desarrollar los caracteres sexuales secundarios y antes de los 40 años.

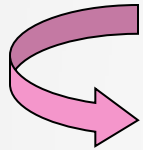
- ▶ Oligomenorrea / Amenorrea de 4- 6 meses
- ▶ Clínica de menopausia
- ▶ Niveles de FSH y LH elevados en dos dosajes separados por un mes.
- ▶ Estradiol bajo
- ▶ Cariotipo normal

FOP- Características

- ▶ Familiar en 4-33%
- ▶ Aberraciones genéticas
- ▶ Daño ovárico autoinmune
- ▶ Iatrogénica luego de cirugía, radioterapia o quimioterapia
- ▶ Infecciones: EPI, parotiditis
- ▶ Factores ambientales : virus, toxinas
- ▶ Metabólicos: galactosemia

Etiología

▶ Idiopática: microdeleciones del X



autoanticuerpos

ac antiovario



ac bloqueantes de FSHr y LHr

restricción de crecimiento
prenatal



hábito de fumar

ETIOLOGIA DE FOP

▶ Disfunción folículo ovárico

- ▶ ***Autoinmunidad***
- ▶ Anomalía gonadotrof y recept.
- ▶ Deficiencias enzimáticas
- ▶ Iatrogénicas
- ▶ Idiopáticas
- ▶ ***Hábito de fumar***

▶ Deplesi3n folículo ovárico

- ▶ Anomalías del cromosoma X
- ▶ Galactosemia
- ▶ Agentes virales
- ▶ Iatrogenia
- ▶ Idiopática

Iatrogenias

- Cirugía pélvica: extirpación quirúrgica: de FOP, se presenta en ♀, por patologías ginecológicas o iatrogenia sufren ooforectomía bilateral con o sin histerectomía. Fertilización asistida.
- ◊- Radioterapia: irradiación ovárica con 800 rads diarios x 3 días, produciría FOP. En enfermedad de Hodgkin, reciben 400 a 500 rads en los ovarios por 4 a 6 semanas, presentando amenorreas permanentes en el 50 % de los casos
- ◊- Quimioterapia: La acción de la ciclofosfamida y otros agentes alquilantes puede producir daño irreversible sobre los folículos.

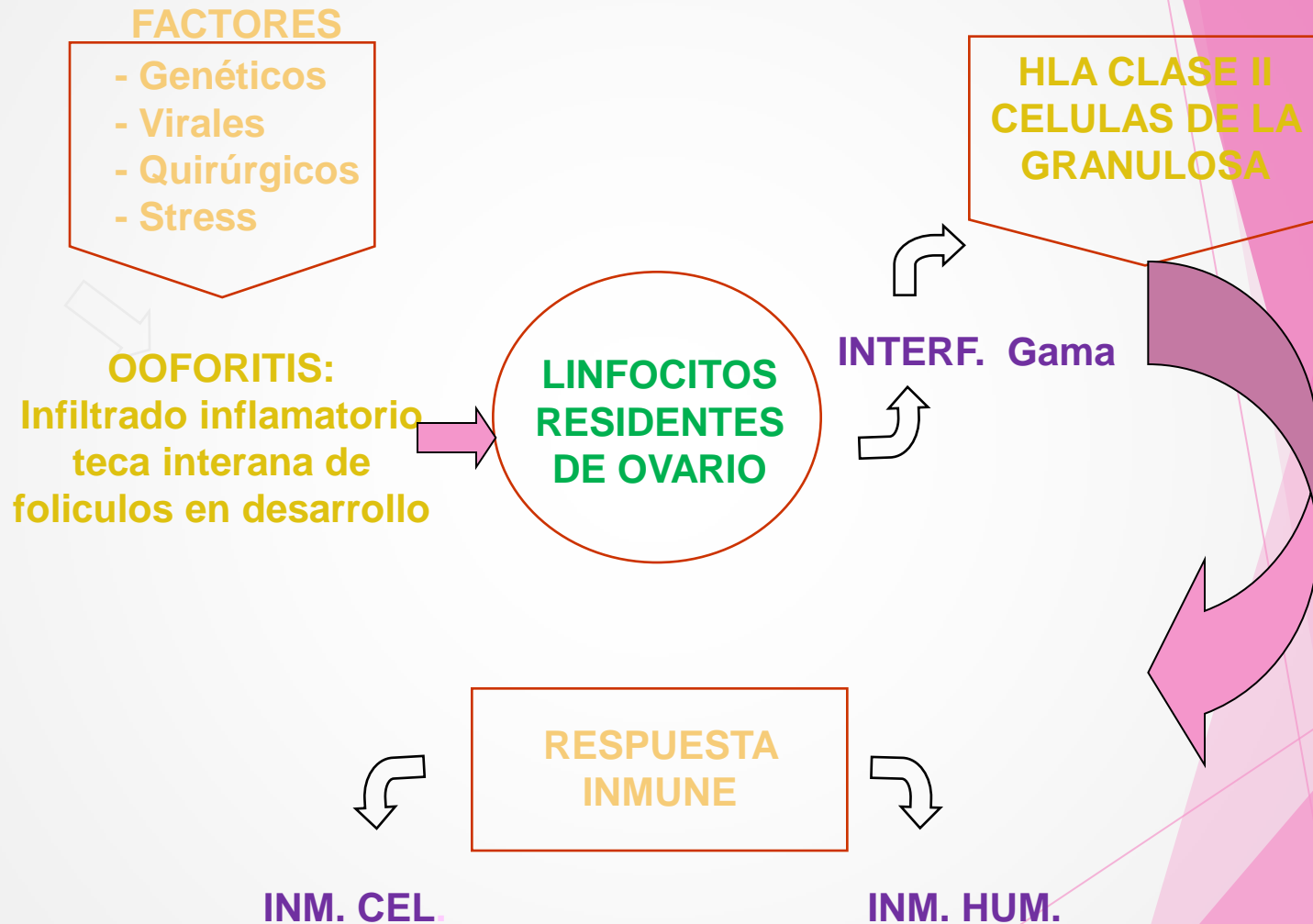
Infecciones

- ▶ - Parotiditis
- ▶ - Enfermedad inflamatoria pélvica complicada
- ▶ *Mujeres con FOP refieren un proceso infeccioso previo, se ha relacionado patogenéticamente a la parotiditis, 2 y el 8 % FOP , comparado con el 25% de varones con orquitis.*
- ▶ *Escasa evidencia de ooforitis destructiva por otros patógenos, en estados inmunocomprometidos se ha implicado en la patogenia de FOP al CMV*

Genética

- ▶ ➤ **DISGENESIA GONADAL:**
- ▶ - **Síndrome de Turner:** *fenotipo humano complejo asociado con monosomía completa o parcial del X. Características principales del S. de Turner: baja estatura, falla ovárica y otras anomalías anatómicas y fisiológicas: cuello alado, linfedema, anomalías cardiovasculares y renales, hipertensión y tiroiditis autoinmune.*

PATOGENIA DE FOP AUTOINMUNE



Autoinmunidad

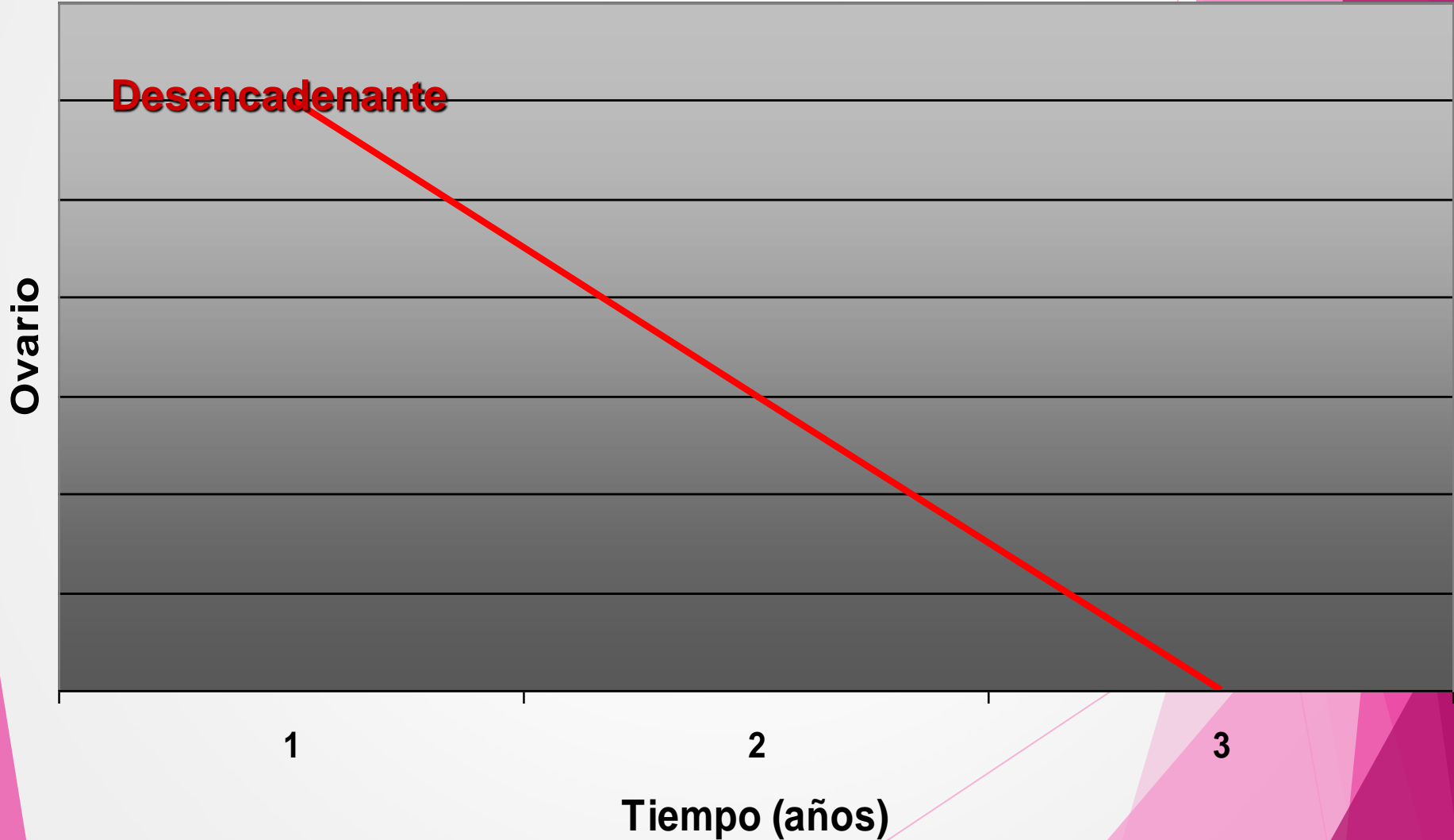
- ▶ *Entre el 10 y 30% de la mujeres con FOP presentan enfermedades autoinmunes concurrentes, la más común: tiroiditis.*
- ▶ *FOP ha sido reportada en asociación con miastenia gravis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea y enfermedad de Crohn.*

Autoinmunidad: estadios de desarrollo

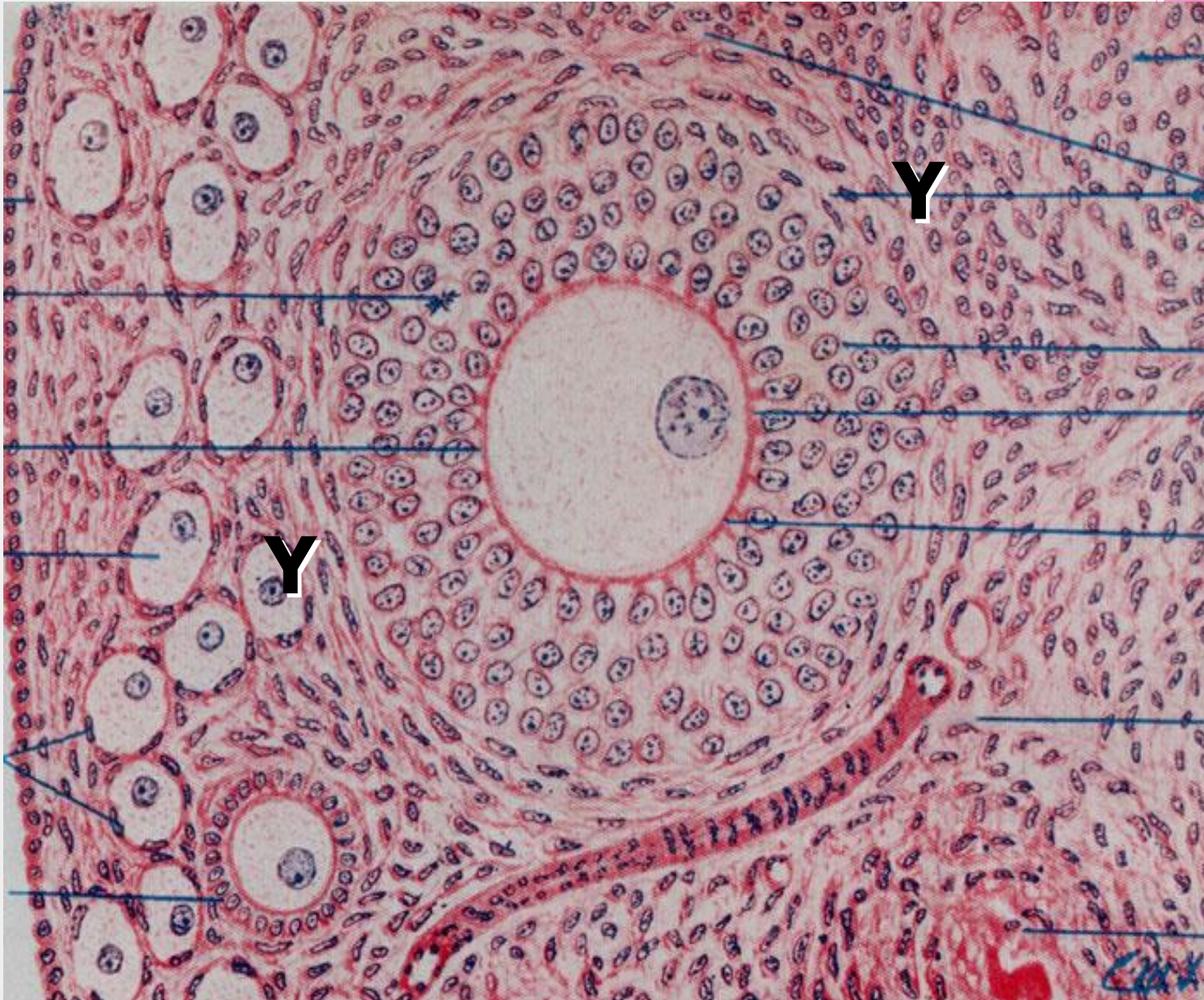
- ▶ *1) Susceptibilidad genética sin autoinmunidad activa*
- ▶ *2) Posible evento desencadenante*
- ▶ *3) Autoinmunidad activa con función endócrina normal y liberación de hormonas*
- ▶ *4) Destrucción celular progresiva*
- ▶ *5) Hipofunción ovárica*
- ▶ *6) Destrucción celular completa sin función ovárica*

AUTOINMUNIDAD

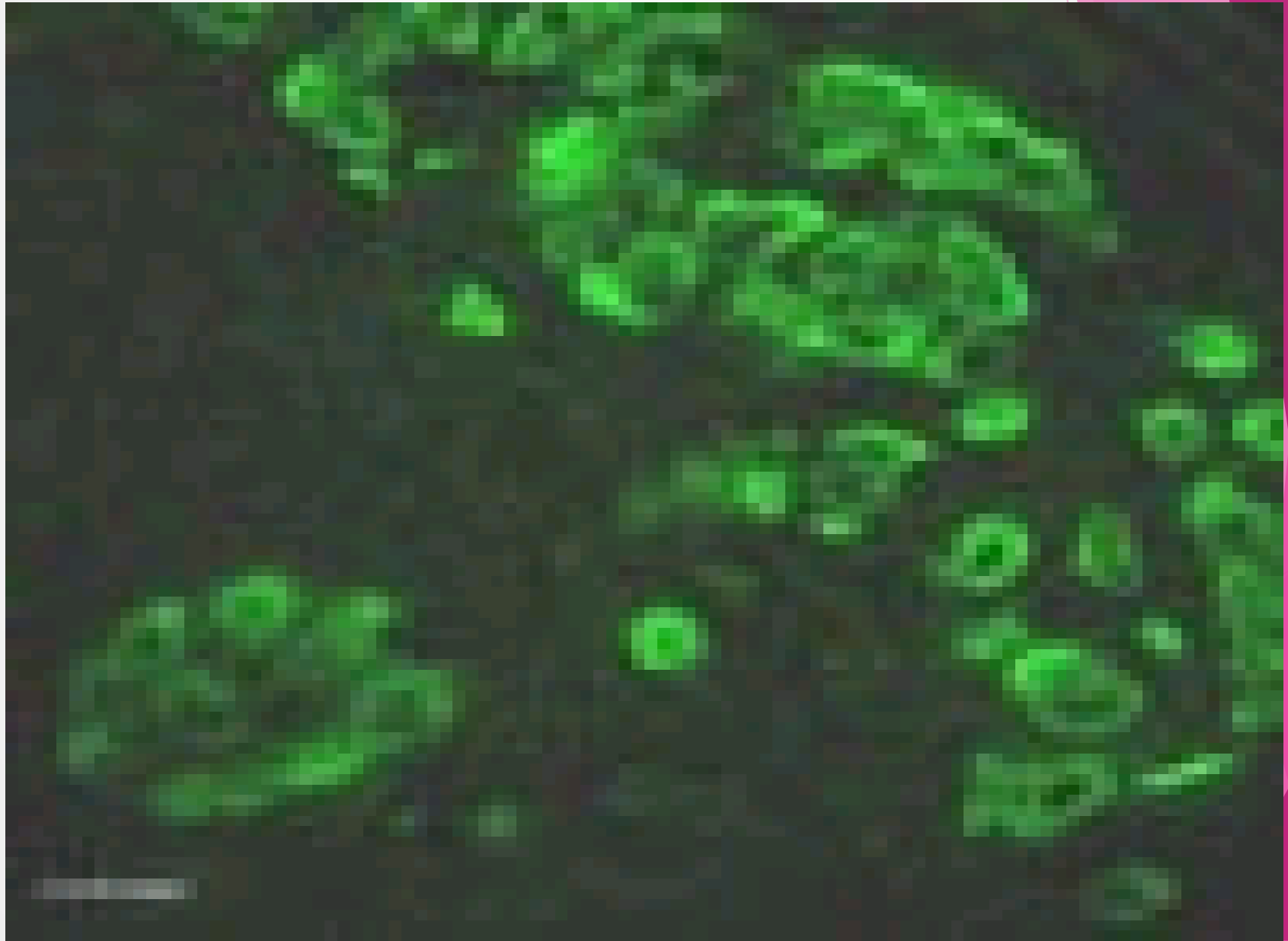
Anticuerpos antiovario



AUTOINMUNIDAD



Anticuerpo antiovario- inmunofluorescencia indirecta



HORMONA ANTIMULLERIANA

- ▶ Hormona antimulleriana (AMH) regula crecimiento folicular
- ▶ En pacientes con amenorrea secundaria por FOP niveles muy bajos o indetectables
- ▶ Pacientes con SOP niveles elevados

INHIBINAS

- ▶ Glicoproteínas producidas en ovarios actuando en la regulación del ciclo menstrual
- ▶ Subunidad alfa glicosilada y dos subunidades beta inhibina A e inhibina B
- ▶ Papel de inhibina A en obstetricia
- ▶ Niveles de inhibina B provee datos de reserva ovárica
- ▶ Inhibina B potencial marcador diagnóstico de FOP
- ▶ Niveles séricos en diagnóstico SOP

Laboratorio

INHIBINA B

(Método: ELISA)

Resultado hallado: 79.0 pg/ml

Valores de referencia:

Hombres: 118-400 pg/ml

Mujeres: Fase folicular temprana: 73-101 pg/ml

Pico ovulatorio: 102-165 pg/ml

Fase lútea: < 20pg/ml

HORMONA ANTI- MULLERIANA (AHM)

(Método): ELISA

RESULTADO : 1.0 ng/ml

VALOR DE REFERENCIA : 0.5 – 7.1ng/ml

Diagnóstico

- ▶ Screening genético: pronóstico para descendencia
- ▶ Puede ser de herencia materna o paterna

Densidad mineral ósea:

- Previa a decidir TRH
- 50% con DMO alterada
- 5% con fracturas atraumáticas

Prevención? - Perspectivas futuras

- ▶ Diagnóstico precoz
- ▶ Normas higiénico dietéticas
- ▶ Criopreservación de tejido ovárico
 - autotransplante
 - maduración in vitro + FIV

Estimulación ovárica en falla ovárica incipiente

- ▶ Ovodonación

Muchas gracias



NOMBRE C
TECNICA
MEDIDAS
AÑO