

FG UD. 6 MECANISMOS DE DEFENSA III. PATOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNE

INTRODUCCIÓN. PATOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNE

I. HIPERSENSIBILIDAD

II. AUTOINMUNIDAD

III. REACCIONES INMUNES

- 1. REACCIÓN DE TIPO I Ó ANAFILAXIA**
- 2. REACCIÓN DE TIPO II Ó CITOLÍTICA-CITOTÓXICA**
- 3. REACCIÓN TIPO III Ó POR INMUNOCOMPLEJOS**
- 4. REACCIÓN TIPO IV Ó CELULAR**

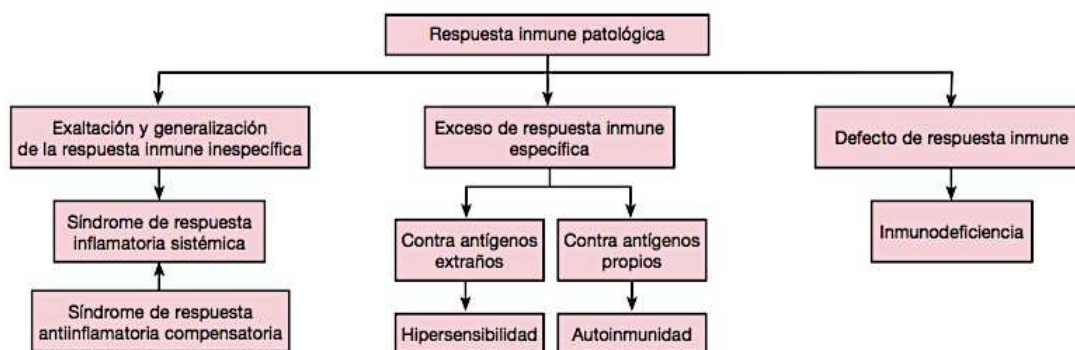
IV. INMUNODEFICIENCIAS

V. NEOPLASIAS

INTRODUCCIÓN. PATOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNE

Una respuesta inmune puede ser patológica tanto por exceso como por defecto.

- La exaltación y generalización de la respuesta inflamatoria constituye el llamado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica ó **SIRS**
- El exceso de respuesta inmune específica se denomina:
 - **HIPERSENSIBILIDAD** si va dirigida contra antígenos extraños, y
 - **AUTOINMUNIDAD** si se dirige contra los propios antígenos del individuo.
- El defecto de la respuesta inmune es lo que se conoce como **INMUNODEFICIENCIA**.



I. HIPERSENSIBILIDAD

Las enfermedades por hipersensibilidad surgen cuando la respuesta inmune específica dirigida contra un antígeno extraño se desarrolla de forma excesiva ó anormal. El término *hipersensibilidad* indica cualquier reacción anormal, cuantitativa o cualitativa, desencadenada por una sustancia extraña y que no aparece en la población general.

Por otro lado, se denomina *alergia* “reaccionar de forma distinta” a una reacción inmunológica adversa que se dirige frente una sustancia extraña y que sólo tiene lugar en una parte de los individuos expuestos de forma natural, que “reaccionan de forma distinta”. Por ello, los términos *alergia* e *hipersensibilidad inmunológica* son sinónimos.

De cualquier forma, ambos conceptos incluyen tres aspectos fundamentales:

- a) el carácter patológico de la respuesta, en contraposición a la respuesta inmune normal;
- b) el desencadenamiento por sustancias exógenas, antígenos que en este contexto se denominan alérgenos ó alérgenos y
- c) la importancia de factores individuales, como una predisposición genética (ya que otras personas expuestas a los mismos antígenos no desarrollan efectos nocivos).

II. AUTOINMUNIDAD

Las enfermedades autoinmunes son el resultado de una respuesta inmune específica inapropiada dirigida contra elementos constituyentes de las propias estructuras del individuo ó *autoantígenos*.

la autoinmunidad traduce la **pérdida de los mecanismos de tolerancia inmunológica** como resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales.

Los factores genéticos más estudiados son los relativos a la vía de presentación antigénica a través de moléculas de clase I o de clase II del sistema HLA, de forma que la presentación de autoantígenos a través de determinados alelos de dicho sistema favorecería la respuesta contra aquéllos. Esto explicaría, por ejemplo, la elevada preva-

lencia de determinadas moléculas HLA en ciertas enfermedades autoinmunes (p. ej., HLA-B27 en la espondilitis anquilosante).

Los factores ambientales (p. ej., **infecciones, medicamentos, tóxicos, estrógenos**) actúan principalmente provocando:

Mimetismo molecular: la estructura molecular de determinados antígenos extraños coincide con la de algunos autoantígenos, lo que desencadena una respuesta inmune frente a éstos; se produce una “**reacción cruzada**”, los Ac producidos frente al Ag extraño reacciona contra el autoantígeno que mimetiza su estructura; un ejemplo clásico es el de la **fiebre reumática**, que está relacionada con la similitud de antígenos del estreptococo beta-hemolítico del grupo A (proteína M) y estructuras propias; los Ac producidos frente al estreptococo en la infección por el microorganismo reaccionan posteriormente (tras un tiempo de latencia de unas semanas, cuando ya no hay infección) contra las estructuras propias que presentan una similitud; la reacción de Ac contra la miosina produce la afectación cardíaca y contra estructuras articulares se relaciona con la afectación articular.

Modificación de autoantígenos ó aparición de neoantígenos: los autoantígenos sufren un cambio estructural que los convierte en nuevos antígenos (**neoantígenos**), extraños para el sistema inmune, por lo éste actúa contra ellos; un ejemplo característico es la transformación de antígenos del hematíe provocada por un antihipertensivo –metildopa, modificaciones por infecciones, tumores...

Liberación de antígenos de tejidos inmunológicamente privilegiados (escasamente relacionados con el sistema inmune): se produce al lesionarse éstos, como ocurre, por ejemplo, en la uveítis autoinmune postraumática

Las enfermedades autoinmunes pueden clasificarse dependiendo del autoantígeno primario en:

➤ **Órgano-específicas:** Son aquellas en las que la respuesta autoinmune va dirigida contra un solo órgano, tejido ó estirpe celular, donde se localizan las lesiones responsables de la sintomatología. Por ej. **Tirotoxicosis autoinmune ó Enfermedad de Graves –Basedow** que afecta al Tiroides; Diabetes tipo I (juvenil) que afecta al páncreas, células beta pancreáticas; **Gastritis autoinmune de la Anemia perniciosa; Pénfigo**, enfermedad que afecta a la epidermis con epidermólisis y ampollas epidérmicas, **Miastenia gravis** que afecta al tejido muscular, **Esclerosis múltiple** que afecta a sustancia blanca del Sistema nervioso central etc.

➤ **No órgano específicas ó sistémicas:** Son enfermedades que afectan a todo el organismo. Las que afectan a articulaciones y tejido conjuntivo también se denominan **conectivopatías ó colagenosis**. Ej. La enfermedad autoinmune sistémica quizás más representativa sería el **Lupus eritematosos sistémico LES**. Otras: **Artritis reumatoide, Esclerodermia, Polimiositis** etc.

III. REACCIONES INMUNES

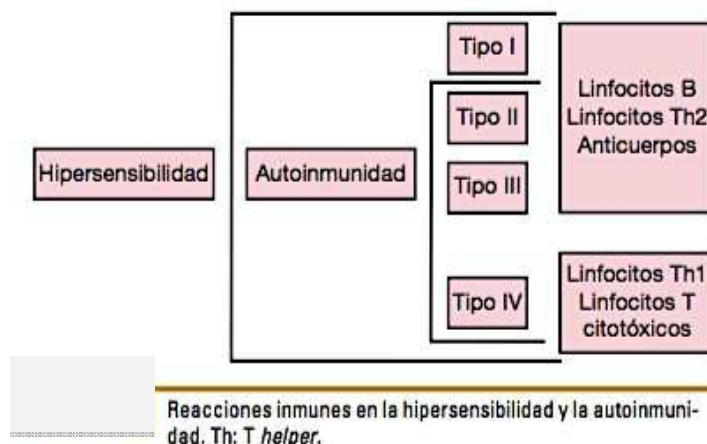
Las reacciones inmunes, llamadas clásicamente de hipersensibilidad, fueron clasificadas por Gell y Coombs que diferencian 4 modalidades: *reacciones de tipo I, II, III y IV*

	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV
Rapidez	Inmediata (minutos)	Rápida (horas)	Rápida (horas)	Lenta (días)
Mecanismo	IgE	IgG e IgM	Inmunocomplejos	Linfocitos T
Mediadores patogénicos	Mediadores de la anafilaxia	Complemento Fagocitos	Complemento Neutrófilos	Linfocitos Macrófagos
Ejemplos clínicos	Anafilaxia Rinitis Asma Urticaria Angioedema	Citopenias por fármacos	Glomerulonefritis Vasculitis	Dermatitis de contacto

Las reacciones de **tipo I, II y III** dependen de linfocitos B y anticuerpos (con la contribución de linfocitos T *helper*, Th 2); la reacción de **tipo IV** depende de linfocitos T, puede estar mediada por linfocitos Th1 o por linfocitos T citotóxicos.

Para referirse a ellas se suele hablar de «reacciones de hipersensibilidad», pero en realidad el concepto adecuado es el de reacciones inmunes, que intervienen en la hipersensibilidad o en la autoinmunidad. Son formas particulares de desarrollarse en condiciones patológicas las formas de respuesta inmune mediadas por linfocitos T o B.

Salvo la reacción de tipo I, el resto puede intervenir tanto en la hipersensibilidad como en la autoinmunidad. Es decir que algunas de estas reacciones también participan en la respuesta excesiva a antígenos endógenos ó autoinmunidad.



1. REACCIÓN DE TIPO I Ó ANAFILÁCTICA

También se la conoce como reacción de **hipersensibilidad inmediata**

La reacción está implicada en la génesis de un grupo concreto de enfermedades de hipersensibilidad muy frecuentes, para cuya denominación global es para la que se usa habitualmente el término **alergia** (vocablo de significado inespecífico como se ha mencionado: «reaccionar de forma distinta»)

Mecanismos y causas

El antígeno extraño recibe el nombre de **alérgeno**. El hecho de que el alérgeno actúe nocivamente se debe a que en determinados individuos la exposición al mismo provoca la síntesis excesiva de anticuerpos **IgE** específicos contra él, también conocidos como **reaginas**, mientras que en un individuo normal el mismo antígeno promueve prioritariamente la producción de IgG e IgM

Los elementos que influyen en la inducción de esta forma de respuesta son de varios tipos:

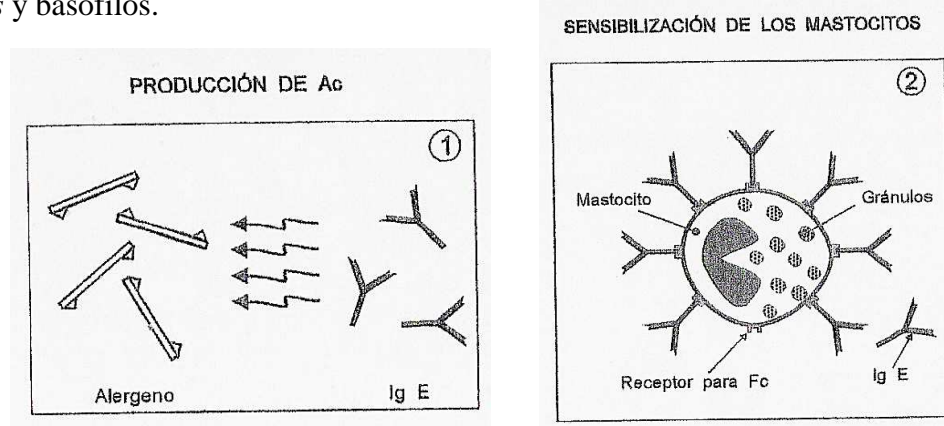
- a) *factores genéticos*: existe una predisposición genética a desarrollar respuestas de tipo IgE, lo que se conoce con el término de atopia. En este sentido, se han identificado polimorfismos de diferentes genes (p. ej., receptor de IgE, IL-4) en pacientes atópicos;
- b) *antígenos específicos*: aunque teóricamente múltiples antígenos pueden desencadenar una respuesta de tipo I, en la práctica los alérgenos son bastante limitados: fármacos, venenos de insectos, alimentos (mariscos, frutos secos...), pólenes o ácaros del polvo doméstico etc.; desde un punto de vista químico, con frecuencia son sustancias de bajo peso molecular e hidrosolubles. El alérgeno puede acceder al individuo por inhalación (la vía más común), como es el caso de los pólenes, el polvo doméstico y ácaros microscópicos; por ingestión (p. ej., alimentos, medicamentos); por inoculación (p. ej., medicamentos administrados por vía parenteral, picadura de insecto), y por contacto con la piel (p. ej., metales, como el níquel) o con las mucosas (p. ej., la conjuntiva para los mismos antígenos que son inhalados).
- c) *modificación de la respuesta inmune*: en personas predispuestas, los alérgenos mencionados inducen una respuesta Th2, (con producción de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13) que da lugar a un cambio de isotipo hacia IgE.

(Existen datos epidemiológicos y experimentales que sugieren la importancia del contacto en los primeros años de la vida con antígenos bacterianos en la prevención de reacciones de tipo I ó hipótesis de la higiene.)

El mecanismo se desarrolla en dos etapas:

Primer contacto con el Ag sensibilizante.

- **Síntesis de IgE:** En un **primer contacto con el alérgeno**, éste es captado por Células dendríticas y por linfocitos B que lo procesan y presentan los péptidos antigénicos junto con moléculas de clase II del sistema HLA a linfocitos T cooperadores y el hecho fundamental es que la activación de las células T cooperadoras secreta citocinas que **activan a los linfocitos B para la síntesis y secreción de IgE específica para el alérgeno**(las células T cooperadoras secretan citocinas de patrón Th2, concretamente *IL-4* e *IL-5*. La *IL-4* determina en los linfocitos B la síntesis y secreción de *IgE específica* para el alérgeno, La *IL-5* estimula la granulopoyesis eosinófila).
- **Sensibilización de mastocitos y basófilos:** Unión la IgE formada a los mastocitos o basófilos a través de receptores para el fragmento Fc de dicha inmunoglobulina. En la respuesta de tipo I tiene especial interés la *fijación de IgE a receptores Fcε* de los *mastocitos* y basófilos.

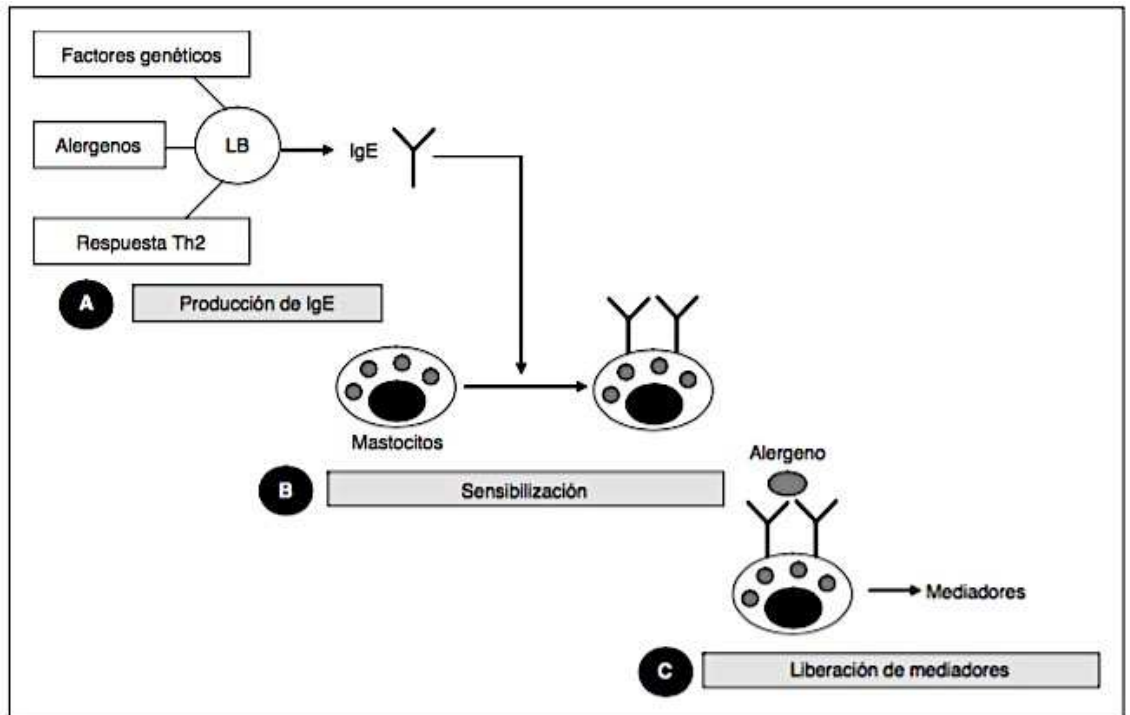
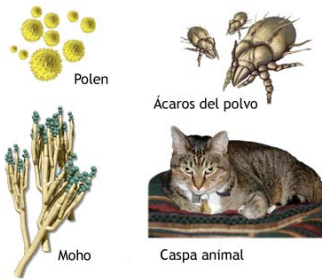


Segundo ó posterior contacto

Cuando se producen **nuevos contactos con el alérgeno**, éste se une con la IgE previamente fijada a la superficie de los basófilos y de los mastocitos, lo que provoca la

- **Activación** de dichas células y la generación en ellas de señales intracelulares que promueven la liberación de mediadores inflamatorios.
- **Degranulación.** Tienen lugar:
 - 1º Exocitosis de *mediadores 1º ó preformados*, mediadores químicos preformados en los gránulos intracitoplasmáticos: el principal es la **histamina**.
 - 2º Síntesis y liberación de *mediadores secundarios* ó de síntesis, mediadores como FAP, Leucotrienos (C₄, D₄, E₄) y Prostaglandinas (PGD₂) así como citocinas proinflamatorias y que atraen hacia la zona de la reacción eosinófilos y neutrófilos (citocinas proinflamatorias IL-1, TNF, además de IL-4 e IL-5)





El perfil temporal de la reacción de tipo I, según la acción de los mediadores y de las células como los eosinófilos, ha permitido diferenciar dos fases:

- Una fase ó respuesta inicial (ya a los pocos minutos de la exposición al alérgeno) con vasodilatación y aumento de permeabilidad vascular con edema, aumento de la secreción mucosa y contracción del músculo liso bronquial e intestinal por histamina, los leucotrienos y el PAF,y
- Una respuesta de fase tardía (comienza a las 3-4 h y es más duradera, persiste hasta 24-48 h) reacción inflamatoria inducida por los mismos mediadores de la anafilaxia, pero predomina la intervención de las citocinas proinflamatorias secretadas por los mastocitos y la intervención de los leucocitos neutrófilos y eosinófilos atraídos al foco. Los eosinófilos intervienen controlando la inflamación pero también se activan por acción de IL-5, liberando sustancias contenidas en sus gránulos (proteína mayor básica, proteínas catiónicas y peroxidasa) lesivas para los tejidos.

(El conocimiento reciente de los fenómenos inflamatorios tardíos pone en tela de juicio la denominación de hipersensibilidad inmediata que se ha usado tradicionalmente para designar la reacción de tipo I, aunque se corresponde con el inicio inmediato de la misma)

Manifestaciones clínicas

El perfil clínico de las respuestas anafilácticas se expresa en forma de paroxismos que surgen cuando el paciente, previamente sensibilizado, establece de nuevo contacto con el antígeno –alérgeno–. La reacción puede localizarse sólo en el tejido con el cual toma contacto el alérgeno, o ser sistémica cuando el alérgeno se halla en la sangre y se distribuye por todas las estructuras corporales. Las manifestaciones son diferentes en la respuesta local y general

Respuesta local: Anafilaxia local (Atopia)

Si el antígeno accede por uno de los conductos naturales y sólo establece contacto con las mucosas, la reacción es localizada y, por lo tanto, también sus manifestaciones. **Las más destacadas:**

Rinitis alérgica: también es conocida como «fiebre del heno»; la provocan los antígenos inhalados y se caracteriza por episodios de estornudos en salvas, rinorrea

(aumento de la secreción de la mucosa nasal), prurito y obstrucción nasal, a lo cual suele asociarse picor ocular y lagrimeo (conjuntivitis alérgica).

Asma bronquial: lo producen antígenos inhalados y se manifiesta por episodios de disnea brusca debida a la obstrucción de las vías aéreas periféricas, primero como consecuencia de la constricción del músculo liso de su pared, edema y de la hipersecreción de moco (fase inicial de la reacción alérgica), y más tarde también a causa de la inflamación de la mucosa (fase tardía de la reacción alérgica). Además, en el asma bronquial es característica la presencia de *hiperreactividad bronquial*, una respuesta broncoconstrictora excesiva de los bronquios frente a estímulos físicos (p. ej., el ejercicio) o químicos (p. ej., histamina, el propio alérgeno).



Dermatitis atópica: puede manifestarse como:

- a) *urticaria*, cuyo dato definitorio son los **habones**, placas cutáneas rojas, pruriginosas y ligeramente elevadas con una zona central más clara, y muy fugaces;
- b) *angioedema*, o hinchazón de la piel con **placas edematosas** (sobre todo de la de la cara) y de las mucosas (es típico el edema de glotis), y
- c) *eccema atópico*, caracterizado por lesiones cutáneas eritematosas (enrojecidas) en cuya superficie se observan pequeñas vesículas de contenido seroso que, al romperse, se cubren de costras.

Mientras que la urticaria y el angioedema reflejan los fenómenos vasculares propios de la fase inicial de la alergia, el eccema es la expresión de una inflamación cutánea (fase tardía) y constituye una lesión más persistente que las anteriores.

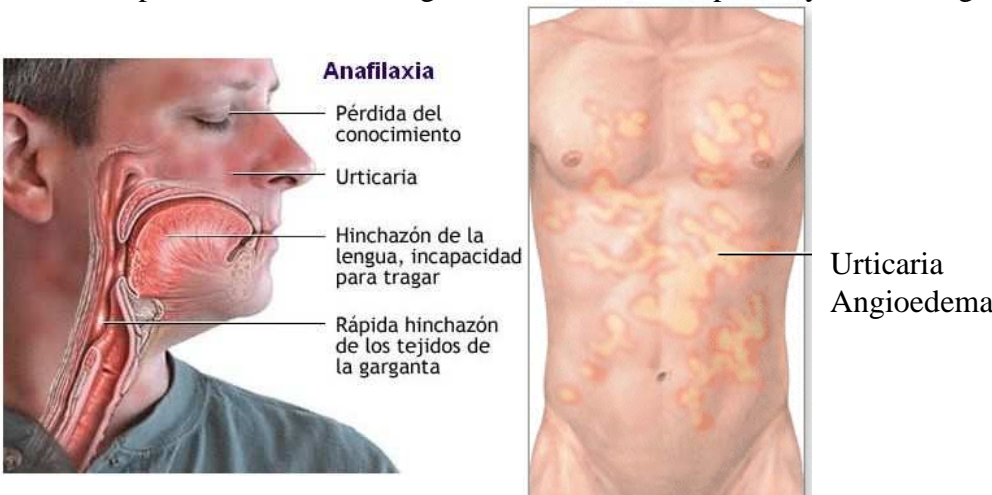
Respuesta general: Anafilaxia general, Shock anafiláctico

En estos casos, el antígeno suele penetrar por vía parenteral (p. ej., al inyectar un antibiótico o sufrir la picadura de una abeja) o ingerido, de tal forma que tiene acceso rápido a todos los tejidos.

Las manifestaciones afectan a múltiples tejidos como:

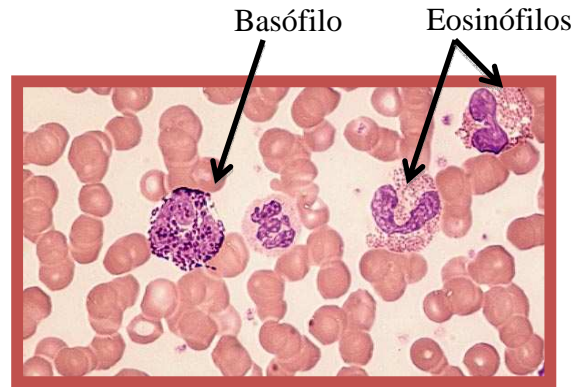
La piel (apareciendo urticaria y angioedema ó placas edematosas), el aparato respiratorio (con broncoespasmo y/o edema laríngeo), el aparato digestivo (náuseas, vómitos) y el sistema circulatorio con insuficiencia circulatoria aguda ó shock, por dilatación y aumento de la permeabilidad de los pequeños vasos. Una **liberación masiva de mediadores** produce una **vasodilatación generalizada** y un cuadro de **hipotensión brusca y shock=Shock anafiláctico**, esto se puede acompañar de reacciones locales, siendo grave el **edema de glotis** por la oclusión de la vía aérea.

Por tanto **la expresión clínica más grave es el shock anafiláctico**; es frecuente la presencia de urticaria generalizada, broncoespasmo y edema de glotis.



Adrenalina auto-inyectable

La reacción de hipersensibilidad de tipo I cursa con **eosinofilia** sanguínea y también abundan los eosinófilos en los focos que pueden incorporarse a las secreciones (p. ej., al esputo). Hay niveles elevados de **IgE total** y de **IgE-alérgeno-específica**.



2. REACCIÓN DE TIPO II, CITOLÍTICA O CITOTÓXICA

Se la conoce clásicamente como **reacción citolítica** o **citotóxica**, porque puede provocar tanto la **lisis de células hemáticas** (hematíes, granulocitos neutrófilos o plaquetas) como la **lesión de un tejido** determinado.

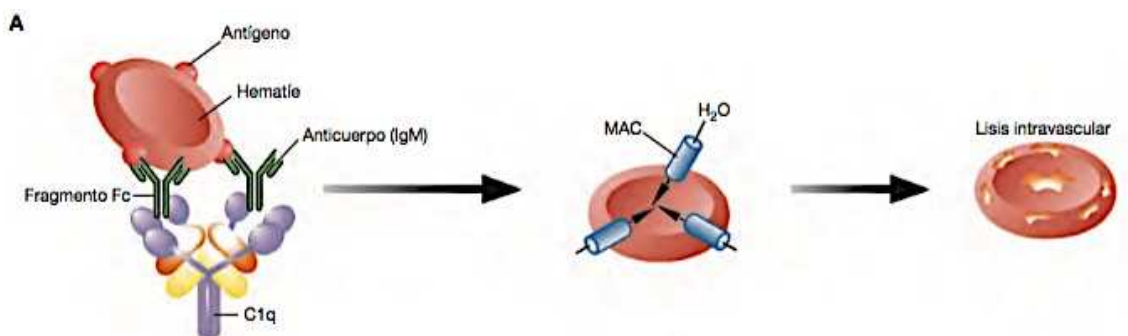
En todos los casos la reacción está mediada por **anticuerpos dirigidos contra antígenos localizados en la membrana celular**.

Actualmente también se incluyen las **reacciones citoestimulante o citoinhibidora**, cuyas consecuencias son la estimulación o inhibición, respectivamente, de la función de una célula.

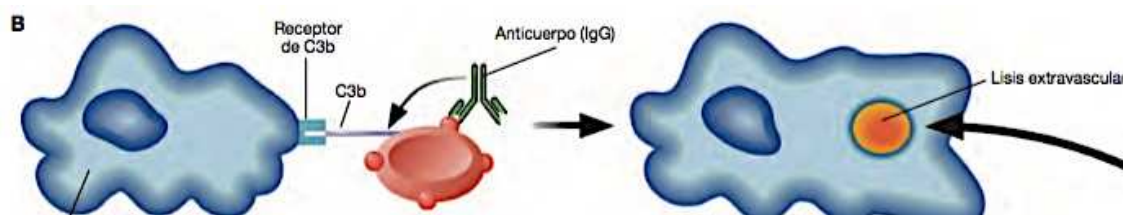
Reacción citolítica

El antígeno puede ser una sustancia extraña depositada sobre la membrana de una célula sanguínea o un antígeno de la propia membrana. Al antígeno se unen anticuerpos de clase IgM o IgG (subclases 1, 2, 3); ambas inmunoglobulinas inducen la **activación del sistema del complemento** por la vía clásica y se produce la destrucción ó lisis de la célula. Se distinguen dos posibilidades:

A. *Activación completa del complemento y lisis intravascular*: se llega a formar el complejo de ataque a la membrana (MAC), que determina la lisis de la célula hemática



B. *Activación incompleta del complemento y lisis extravascular*: sólo se genera el fragmento C3b del sistema del complemento, que actúa como opsonina y se fija, por un lado, a la membrana de la célula hemática y, por otro lado, a su correspondiente receptor localizado en un macrófago. Como resultado el macrófago (preferentemente esplénico) fagocita la célula sanguínea y la lisa en su interior. En este mecanismo actúan habitualmente anticuerpos de clase IgG.



Manifestaciones clínicas

Dependiendo de la célula afectada, las manifestaciones clínicas de la citólisis pueden ser **Anemia hemolítica, Neutropenia o Trombocitopenia inmunes**. Un ejemplo muy característico es el de las citopenias hemáticas –anemia, leucopenia y/o trombopenia– desencadenadas por anticuerpos dirigidos contra fármacos que se han fijado a la superficie de las células sanguíneas.

Reacción citotóxica

Los anticuerpos se dirigen contra **antígenos localizados en un tejido concreto**.

La unión del anticuerpo con el antígeno tisular puede originar lesión a través de:

- Activación del sistema del complemento
- Activación de neutrófilos y macrófagos

y se **desarrolla de un foco inflamatorio**.

Manifestación clínica

Un ejemplo de manifestación clínica es **El síndrome de Goodpasture**, un trastorno autoinmune en el que se desarrollan anticuerpos antimembrana basal, que atacan al colágeno, se afecta la membrana de los alveolos pulmonares y la membrana basal glomerular (algunos de los componentes del colágeno de tipo IV de la membrana basal del glomérulo), en los glomérulos de los riñones. La reacción de tipo II citotóxica interviene de forma característica por tanto en la lesión glomerular y alveolar del síndrome.

Otro ejemplo sería el de la **Fiebre reumática** citado anteriormente, en el que los Ac anti estreptococo reaccionan con antígenos de estructuras cardíacas ó articulares.

Reacción citoestimulante o citoinhibidora

En estas reacciones intervienen anticuerpos dirigidos contra determinados receptores de la membrana celular, y el resultado de la interacción entre ambos determina un trastorno funcional de la célula, pero no su lesión

Un ejemplo de **reacción citoestimulante** es la que producen autoanticuerpos dirigidos contra los receptores de la hormona estimulante del tiroides (TSH), produciendo la misma acción que la TSH, es decir, un aumento de la síntesis de hormonas tiroideas; de ahí que a esos anticuerpos se les conozca como inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (TSI). La patología resultante es una forma de **hipertiroidismo autoinmune que recibe el nombre de enfermedad de Graves-Basedow**

Como ejemplo de **reacción citoinhibidora** destaca la actuación de autoanticuerpos dirigidos contra receptores de acetilcolina del sarcolema, impidiendo así la transmisión del impulso nervioso en la unión neuromuscular; su expresión clínica es la **Miastenia grave**, que cursa con debilidad muscular.

3. REACCIÓN DE TIPO III Ó POR INMUNOCOMPLEJOS

Los inmunocomplejos implicados en la reacción de hipersensibilidad de tipo III están formados por inmunoglobulinas (habitualmente de tipo IgG) y antígenos exógenos (p. ej., fármacos, bacterias o virus...)

Mecanismo y manifestaciones clínicas

El elemento básico de este tipo de reacción es la acumulación de complejos antígeno-anticuerpo (inmunocomplejos). Los dos factores que pueden llevar al exceso de inmunocomplejos son un aumento en su producción y/o una disminución de su eliminación.

Una vez depositados, los inmunocomplejos desencadenan efectos nocivos a través de la activación del sistema del complemento.

Los inmunocomplejos pueden formarse en localizaciones diferentes: en la circulación general (inmunocomplejos circulantes) o en un determinado tejido (inmunocomplejos *in situ*).

➤ **Por Inmunocomplejos constituidos en los tejidos ó formados *in situ***

El ejemplo más característico es el de las *neumonitis por hipersensibilidad*, también conocidas como *alveolitis alérgicas extrínsecas*. En estas entidades tiene lugar inicialmente una sensibilización a antígenos inhalados (p. ej., bacterias, hongos, heces de pájaros). La entrada posterior de estos antígenos lleva a la formación de complejos inmunes en la región alvéolo-intersticial, con activación del complemento y reclutamiento de células hacia el alvéolo y desarrollo de un foco inflamatorio; suele tratarse de antígenos inhalados de forma reiterada por individuos expuestos a los mismos, por motivos profesionales u otros, tales como «pulmón del granjero» ó lesión alveolar debida a la inhalación repetida de esporas de hongos y «pulmón del cuidador de pájaros» ó alveolitis por inhalación reiterada de deyecciones desecadas de aves. Otro ejemplo es de *glomerulonefritis*, afectando al tejido renal; en el capilar glomerular pueden «plantarse» antígenos pertenecientes a determinadas cepas de estreptococo hemolítico del grupo A, tras depositarse, se le une su correspondiente anticuerpo y se constituye así, *in situ*, el inmunocomplejo; es el caso de la *Glomerulonefritis post-estreptocócica* o bien ADN o histonas...

➤ **Por depósito de inmunocomplejos circulantes** en los vasos

Es la modalidad más característica de la reacción de tipo III. Una vez constituidos en la circulación, se desplazan por ella hasta que se produce el **depósito de los inmunocomplejos en la pared vascular**.

Los antígenos pueden ser exógenos o endógenos. Entre los primeros se incluyen fármacos (p. ej., antibióticos, diuréticos), proteínas heterólogas (causantes de la llamada enfermedad del suero) o agentes microbianos (p. ej., virus de la hepatitis B o C). Los endógenos son autoantígenos (p. ej., ADN o histonas) que se liberan a la circulación a partir de células destruidas, y en la sangre se unen con anticuerpos (anti-ADN o antihistonas), o bien antígenos tumorales. Sin embargo, a menudo no se identifica el antígeno que integra el inmunocomplejo circulante.

Tras depositarse en el subendotelio del vaso, la reacción de tipo III se desarrolla siguiendo las mismas vías expuestas al referirse a la reacción citotóxica de tipo II: activación complemento, neutrófilos, macrófagos. Por cualquiera de ellas, la consecuencia final es una **inflamación** y lesión de los vasos y estructuras subyacentes de múltiples tejidos: **vasculitis sistémica**.

Los vasos más afectados son los de **la piel** (se traduce por *púrpura*, hemorragia con petequias ó equimosis, palpable, sobre todo, en los miembros inferiores), los de la **sinovial** (sinovitis y *artritis*) y el **glomérulo** (*glomerulonefritis*).

El arquetipo de enfermedad autoinmune causada por inmunocomplejos circulantes es *el Lupus eritematoso sistémico*.

La púrpura de Schönlein-Henoch, una forma de vasculitis por hipersensibilidad, es también una forma prototípica de lesión por inmunocomplejos circulantes en la que se ven afectados la piel (púrpura palpable), los vasos sinoviales (artritis) y los glomérulos (microhematuria).

4. REACCIÓN DE TIPO IV, CELULAR Ó RETARDADA

Este tipo de reacción se denomina tradicionalmente **hipersensibilidad retardada**, porque sus manifestaciones no aparecen inmediatamente después de exponerse el individuo al agente que las desencadena (48-72 horas ó más).

Mecanismo y manifestaciones clínicas

En este tipo de reacción, el antígeno desencadena una **respuesta mediada por linfocitos T** que ocasiona **lesión** de los tejidos. Por ello, esta reacción se diferencia de la respuesta celular «normal» ya que ésta cursa sin lesiones.

Está involucrada en el desarrollo de las lesiones tisulares que se observan en:

➤ **Infecciones bacterianas resistentes a los mecanismos microbicidas del macrófago:** el principal ejemplo es la infección por *Mycobacterium tuberculosis*;

M. tuberculosis sobrevive en el interior de los macrófagos que lo han fagocitado.

Debido a ello, sus péptidos antigénicos son expresados de forma persistente en la membrana del macrófago y, en consecuencia, se activan permanentemente linfocitos T cooperadores que secretan citocinas activan, a su vez, a macrófagos. Se reclutarán nuevos macrófagos y linfocitos T hacia el foco inflamatorio, lo que da lugar a la formación de un **granuloma**.

(Aunque la infección se erradique, el individuo sigue «sensibilizado» a *Mycobacterium tuberculosis*, como lo demuestra el hecho de que al inyectar por vía intradérmica un extracto de bacilo tuberculoso ó prueba de Mantoux, aparece 24-72 h induración de la piel por fenómenos inflamatorios)

➤ **Dermatitis de contacto:** también denominado *eccema de contacto*, se manifiesta por eritema cutáneo, edema y vesículas; los agentes causantes (p. ej., fármacos, metales como cromo ó níquel, cosméticos) muchos se comportan como haptenos que, al entrar en contacto con la piel, se acoplan con proteínas epidérmicas y se convierten en antígenos completos, desencadenando la reacción de hipersensibilidad, con la particularidad de que, en este caso, los antígenos son presentados a los linfocitos T cooperadores por células dendríticas cutáneas que secretan citocinas proinflamatorias al ser activadas.

➤ **Otras enfermedades granulomatosas:** micosis primarias (p. ej., histoplasmosis), algunas parasitosis, la Sarcoidosis, en la cual se desconoce la naturaleza del antígeno.

➤ **Mediada por linfocitos T citotóxicos.** En el ámbito de la hipersensibilidad sería causante, por ejemplo, de las lesiones tisulares producidas en la infección por virus escasamente citopáticos, como el *virus de la hepatitis B*. Y en el campo de la autoinmunidad, los linfocitos T citotóxicos se han implicado, por ejemplo, en el desarrollo de *diabetes mellitus* de tipo 1.

IV. INMUNODEFICIENCIAS

Son situaciones en las cuales la respuesta inmune, inespecífica o específica, es defectuosa, lo que determina fundamentalmente una mayor predisposición a padecer infecciones y neoplasias.

Manifestaciones: Las consecuencias de la inmunodeficiencia son de tres tipos:

1. Aumento de las infecciones

La principal consecuencia es una susceptibilidad aumentada a las *infecciones*, muchas de ellas producidas por microorganismos que sólo son patógenos en condiciones de inmunodepresión (microorganismos oportunistas)

En las inmunodeficiencias humorales, la predisposición es mayor a las infecciones bacterianas (son habitualmente por bacterias sobre todo capsuladas tanto grampositivas, p. ej., *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*) como gramnegativas, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*; también enterovirus (causantes de meningoencefalitis), virus B de la hepatitis y protozoos como *Giardia lamblia*)

En los casos congénitos, las infecciones aparecen a partir del sexto mes del nacimiento, ya que previamente el niño está protegido por la transferencia de Ig de la madre.

Las infecciones en los pacientes con inmunodeficiencia celular están producidas por

virus (sobre todo *herpesviridae*), hongos (*Candida* sp. y *Pneumocystis jiroveci*), micobacterias y algunos parásitos (p. ej., *Cryptosporidium* sp.).

2. Aumento de la frecuencia de tumores.

Las inmunodeficiencias también cursan con una mayor incidencia de *neoplasias*.

En algunos síndromes de inmunodeficiencia esta constatado que hay neoplasias con mayor frecuencia que en la población normal. Los tipos más frecuentes de neoplasia son los linfomas y los tumores digestivos, y los mecanismos son:

- a) disminución en la defensa antitumoral, por ej. defectuosa actuación del sistema inmune (especialmente las células T) frente a virus oncogénicos.
- b) mayor exposición a antígenos ambientales.

3. Aumento en las enfermedades autoinmunes o por hipersensibilidad.

Por mecanismos poco conocidos, en algunas inmunodeficiencias también son más frecuentes las *enfermedades autoinmunes o por hipersensibilidad*.

Es característico del déficit del inhibidor de C1 la aparición de brotes repetitivos de *angioedema*, similar al que produce la reacción de hipersensibilidad de tipo I;

La Hipersensibilidad se ha justificado como un intento de compensar la ineficacia de los sistemas defensivos.

CLASIFICACIÓN DE INMUNODEFICIENCIAS

Las inmunodeficiencias se califican de:

➤ **INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS:** cuando su causa es un trastorno intrínseco del sistema inmune, generalmente de base genética, se deben a defectos genéticos hereditarios. (Según la OMS hay unas 100 diferentes IDP)

- Poco frecuentes (Frecuencia 1:10,000 nacidos vivos, excluyendo déficit de Isotipos de IgG y Déficit de IgA, Deficiencia IgA = 1 / 500 hab).
- Suele haber historia familiar de la enfermedad (componente hereditario) con antecedentes familiares de infecciones tempranas.
- Se manifiestan desde las primeras etapas de vida (Interés en Pediatría).
- Se clasifican según el mecanismo de respuesta alterado:

Actualmente el progreso en el conocimiento de estas enfermedades es rápido, gracias sobre todo al desarrollo de la biología molecular, por lo que se producen cambios en las clasificaciones.

1. Defectos congénitos del número o función de las células fagocíticas y demás células de respuesta inmune inmediata Se incluyen trastornos cuantitativos de los granulocitos, como *neutropenias congénitas* y *alteraciones funcionales de los fagocitos* (granulocitos y macrófagos),

2. Déficits congénitos del sistema del complemento

Hay variedad. Ej. *Déficit de C3*; Es característico del *déficit del inhibidor de C1* con la aparición de brotes repetitivos de *angioedema*, similar al que produce la reacción de hipersensibilidad de tipo I; se relaciona con un exceso de péptidos vasoactivos por una falta de inhibición de los sistemas de la calicreína y del complemento.

3. Déficit predominantemente de Anticuerpos. Son las *inmunodeficiencias primarias más frecuentes*. Destacan el *déficit selectivo de IgA o de subclases de IgG*. La Inmunodeficiencia por déficit de Subclases de IgG constituye más del 50 % de las inmunodeficiencias primarias

Gammaglobulinas menor a 400 mg/dL = Hipogammaglobulinemia

Gammaglobulinas menor a 200 mg/dL = Agammaglobulinemia

4. Déficit predominantemente de células T

Ej. *Déficit primario de linfocitos T CD4* (VIH neg); *Aplasia tímica congénita* ó *Síndrome de di George*.

5. Inmunodeficiencias combinadas.

Son diversas. Hay una denominada Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) y de ella se han descrito nuevas formas.

La **Inmunodeficiencia combinada grave ó severa (IDCG ó DICS), severe combined immunodeficiency (SCID)** suele tener un comienzo sintomatológico muy temprano, casi siempre antes de los 6 meses de vida y que el signo diagnóstico más útil es una linfopenia persistente. **La deficiencia en la enzima adenosinodesaminasa (ADA)** da lugar a una forma de IDCG extraordinariamente linfopénica y de extrema gravedad (“Niños burbuja”) la provoca la acumulación de adenosina y de sus metabolitos como consecuencia de un déficit de adenosinodesaminasa y hay apoptosis de linfocitos T y B. Se puede realizar tratamiento con Trasplante de células madre. Esta enfermedad ha sido candidata a terapia genética.

6. Inmunodeficiencias asociadas a otras enfermedades congénitas/hereditarias

Junto con la inmunodeficiencia, están presentes otras manifestaciones típicas que configuran un síndrome específico. Ej. en el *síndrome de Di George* (trastorno del desarrollo de los órganos derivados de los arcos faríngeos 3.o y 4.o: timo y paratiroides), además de linfopenia T, los enfermos presentan hipoparatiroidismo (tetania hipocalcémica) y malformaciones faciales y cardíacas.

7. Inmunodeficiencia Transitoria del Recién Nacido.

También llamada Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia. No es de Clasificación de la OMS, pero existe y es reconocida como entidad patológica que puede requerir tratamiento. El R.N. nace con los anticuerpos IgG que atraviesan barrera placentaria que duran algunos meses. Posteriormente tendrá la protección de Ac y células transferidas por Lactancia Materna. Las Infecciones aparecerán en el infante una vez que abandona la lactancia (transferencia Pasiva de Anticuerpos). Es una inmadurez inmunológica del Recién nacido y puede persistir hasta que cumple entre 4 y 10 años de edad. Tratamiento con preparados de Inmunoglobulinas (además de profilaxis antimicrobiana y otras medidas).

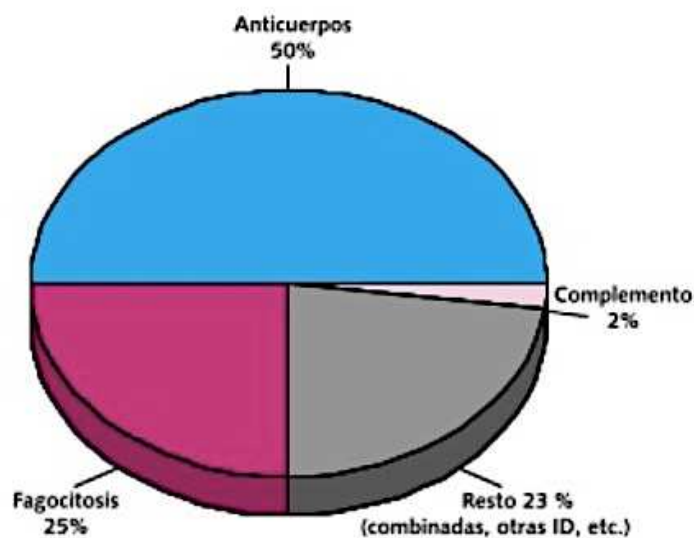


Figura 10. Frecuencia de diferentes inmunodeficiencias primarias.

INMUNODEFICIENCIA SECUNDARIA: cuando el sistema inmune se afecta por causas ajenas al mismo, generalmente **adquiridas**. **Son las ID más frecuentes.**

Clasificación OMS:

1. Administración de fármacos inmunosupresores. Ej. La neutropenia secundaria a fármacos quimioterápicos es una situación clínica muy frecuente.
2. Exposición a radiaciones
3. Infecciones crónicas, infección por VIH
4. Estados de malnutrición y déficit vitamínicos
5. Insuficiencia renal crónica
6. Otras enfermedades metabólicas, ej. Diabetes mellitus
7. Neoplasias malignas
8. Depresión y Estrés

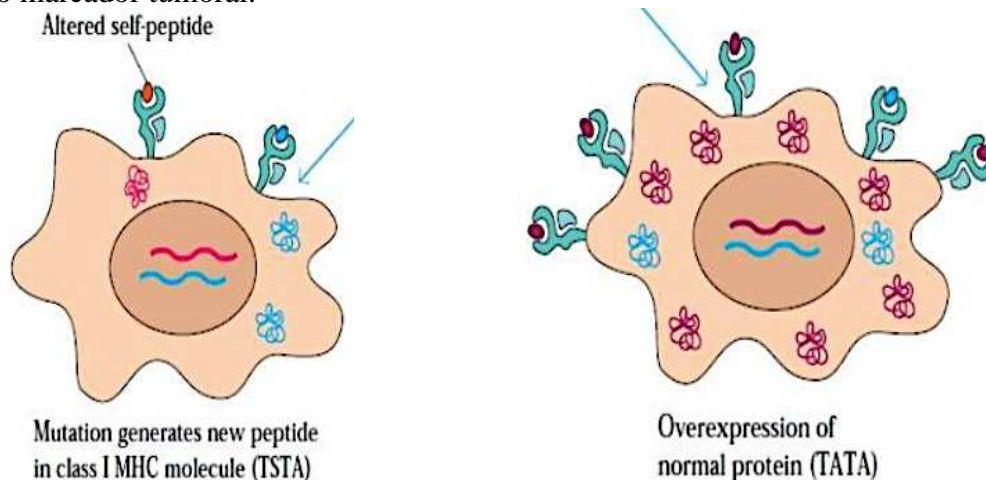
Otras: por fallo de la función esplénica, por alcoholismo etc.

V. NEOPLASIAS

Existe una relación entre las Neoplasias y el sistema inmune.

Hay que tener en cuenta que las células tumorales expresan **Antígenos de Tumor (Tumor Antigens TA)**

- **Ag específicos de Tumor (TSTA Tumor-specific antigens)** solo presentes en células tumorales. Las mutaciones crean nuevos péptidos que son procesados y presentados por CMH clase I
- **Ag asociados a Tumor (TATA Tumor-associated antigens)** no específicos, también en células normales, pero sobre-expresados. Hay diversas formas de estos Ag. Por ej. Algunos son Ag que solo se expresan en células fetales y reaparece su expresión en células tumorales, son Ag oncofetales, como la alfa-fetoproteína, usada como marcador tumoral.



El principal mecanismo de defensa frente a los tumores es la respuesta inmune

Inespecífica, sobre todo células natural killer NK y

Específica, fundamentalmente linfocitos T citotóxicos, Tc ó CTL

Sin embargo se produce un **escape de las neoplasias al sistema inmune**. Los mecanismos por los que las células neoplásicas evitan la destrucción por las células inmunológicas son de varios tipos: selección de subclones celulares neoplásicos menos inmunógenos, enmascaramiento antigénico por mucinas celulares, fallo en la presentación antigénica a Tc al disminuir o alterar la expresión de HLA de clase I. etc.

- **La Inmunoterapia** es una realidad en la terapia antineoplásica: Interferón, Ac monoclonales etc. Se usa potenciar el propio sistema inmune para tratar el cáncer.
- Tener en cuenta que hay Neoplasias que afectan especialmente al SI, es el caso de las **Neoplasias hematológicas**: Linfomas, Leucemias y Mieloma.