

FG UD. 6 MECANISMOS DE DEFENSA III

PATOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNE



INTRODUCCIÓN. PATOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNE

- I. HIPERSENSIBILIDAD
- II. AUTOINMUNIDAD
- III. REACCIONES INMUNES
 - REACCIÓN DE TIPO I Ó ANAFILAXIA
 - REACCIÓN DE TIPO II Ó CITOLÍTICA-CITOTÓXICA
 - REACCIÓN TIPO III Ó POR INMUNOCOMPLEJOS
 - 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 a 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**.

HIPERSENSIBILIDAD

- Ambos conceptos **hipersensibilidad/ alergia** 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 **alergenos 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**.

AUTOINMUNIDAD
FACTORES GENÉTICOS

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

AUTOINMUNIDAD
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.

AUTOINMUNIDAD

- **FIEBRE REUMÁTICA**
- Infección faríngea producida por el estreptococo beta hemolítico del grupo A
- Período de latencia 10 a 20 días (
- Posteriormente reacción inmune y daño tisular

La manifestación clínica más frecuente es la artritis y la más grave la carditis.



Válvula del corazón afectada

AUTOINMUNIDAD
LOS FACTORES AMBIENTALES (p. ej., **infecciones, medicamentos, tóxicos, estrógenos...**) actúan principalmente provocando:

- **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 que 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 (la uveítis acompaña con frecuencia a varias enfermedades autoinmunes, ej. reumáticas)

Uveítis

uveítis describe un proceso de inflamación intraocular. La úvea constituye la capa intermedia de las tres que conforman el globo ocular, situándose entre la esclera (anterior) y la retina (posterior). capa eminentemente vascular en la que distinguen tres zonas anatómica y funcionalmente bien diferenciadas: la úvea anterior formada por el iris, la intermedia o cuerpo ciliar y la posterior o coroides.



Las enfermedades autoinmunes pueden clasificarse dependiendo del autoantígeno primario en:

- **ÓRGANO-ESPECÍFICAS**
- **NO ÓRGANO ESPECÍFICAS Ó SISTÉMICAS**

Según LOCALIZACIÓN AUTO Ag PRIMARIO

Órgano específicas	Sistémicas (no órgano específicas)
ENDÓCRINO - Tiroiditis linfocitaria - DMID ? - Hipertiroidismo - Polineuritis - Polineuritis - Uveítis recurrente GENITAL - Orquitis autoinmune - Complejo pénfigo PIEL - AIHA - AITP SANGRE - Polimiositis - Glomerulonefritis HIGADO - Hepatitis activa crónica	- Lupus eritematoso sistémico (LES) - Poliartitis autoinmunitaria - Lupus eritematoso discoide - Síndrome de Sjögren - Vasculitis inmunitaria - Alergia a la leche ?

Las enfermedades autoinmunes **ÓRGANO-ESPECÍFICAS**

Enfermedades autoinmunes

- 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 Tiroideas;
- **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 epidermolisis 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 **CONNECTIVOPATÍAS Ó COLAGENOSIS**.
- Ej: **la enfermedad autoinmune sistémica quizás más representativa sería el LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO LES**.
- Otras: Artritis reumatoide, Esclerodermia, Polimiositis etc.

Daño en Autoinmunidad	
Local	Sistémico
Uveítis	Lupus eritematoso sistémico
Miastenia gravis	
Dermatomiositis	
Esclerodermia	
Artritis Reumatoide	
Vasculitis sistémica	

III. REACCIONES INMUNES

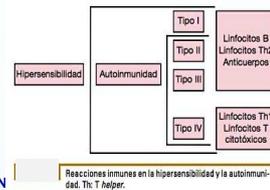
- Las reacciones inmunes, llamadas clásicamente de hipersensibilidad, fueron clasificadas por **Gell y Coombs** que diferencian 4 modalidades: **REACCIONES DE TIPO I, II, III Y IV**

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

REACCIONES INMUNES

- 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
Mecanismos y causas

- 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»)
- El antígeno extraño recibe el nombre de **alergeno**
- 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**

1. REACCIÓN DE TIPO I Ó ANAFILÁCTICA
Mecanismos y causas

- 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

1. REACCIÓN DE TIPO I Ó ANAFILÁCTICA

Mecanismos y causas

- 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).



1. REACCIÓN DE TIPO I Ó ANAFILÁCTICA

Mecanismos y causas

- 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.**

Teoría de la Higiene

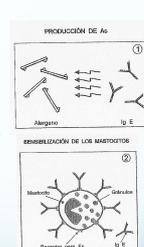
Existen datos epidemiológicos y experimentales que sugieren la importancia del contacto en los primeros años de la vida con antígenos bacterianos en la prevención de reacciones de tipo I ó "hipótesis de la higiene"



1. REACCIÓN DE TIPO I Ó ANAFILÁCTICA

El mecanismo se desarrolla en dos etapas:

- PRIMER CONTACTO CON EL Ag SENSIBILIZANTE.**
- Síntesis de Ig E:** 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**



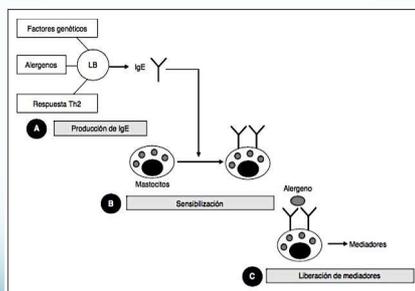
1. REACCIÓN DE TIPO I Ó ANAFILÁCTICA

El mecanismo se desarrolla en dos etapas:

- 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)

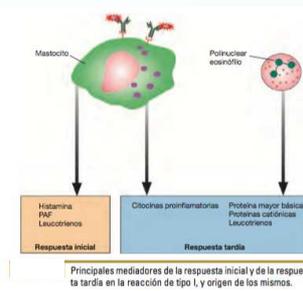


REACCIÓN DE TIPO I Ó ANAFILÁCTICA



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**



Principales mediadores de la respuesta inicial y de la respuesta tardía en la reacción de tipo I, y origen de los mismos.

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)

El perfil temporal de la reacción de tipo I

Principales mediadores de la respuesta inicial y de la respuesta tardía en la reacción de tipo I, y origen de los mismos

REACCIÓN DE TIPO I Ó ANAFILÁCTICA
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 reacción es localizada y, por lo tanto, también sus manifestaciones. Las más destacadas:

- 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).**

Anatomía Normal vs **Rinitis Alérgica** (Inflamación de la mucosa nasal con exudado en la vía aérea).

Conjuntivitis Alérgica (Inflamación de la conjuntiva, esta reacción aparece asociada a la presencia de un alérgeno en la vía aérea superior).

RESPUESTA LOCAL: ANAFILAXIA LOCAL (ATOPIA)

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).

Bronquiolos normales vs **Bronquiolo asmático** (obstrucción por edema y moco).

RESPUESTA LOCAL: ANAFILAXIA LOCAL (ATOPIA)

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) ECZEMA ó ECZEMA 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 eczema es la expresión de una inflamación cutánea (fase tardía) y constituye una lesión más persistente** que las anteriores.

El eccema atópico (o dermatitis atópica) designa las manifestaciones inflamatorias cutáneas recidivantes asociadas a la **atopia**. Se trata de una **dermatosis crónica pruriginosa y inflamatoria** que evoluciona a través de brotes.

Es una enfermedad multifactorial compleja que asocia dos tipos de anomalías:

- una alteración de la **barrera epidérmica** (déficit de **filagrina**) que vuelve la piel seca y anormalmente sensible a cualquier agresión
- una **tendente sensibilización a los alérgenos IgE.**

El eccema atópico es...

Piel atópica: El agua se evapora, Los alérgenos pasan. La piel ya no desempeña su función de protección: deja evaporar demasiada agua, está seca. Deja entrar más fácilmente los alérgenos que pueden desencadenar una **reacción inflamatoria**.

El eccema atópico es...

Piel seca vs **Placas rojas e inflamatorias**

Evolución por brotes: Brotes (Reacción) vs Remisión (Remisión)

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:
 - PIEL** (apareciendo **urticaria y angioedema**)
 - APARATO RESPIRATORIO** (con **broncospaso y/o edema laríngeo**).
 - APARATO DIGESTIVO** (náuseas, vómitos)
 - Y SISTEMA CIRCULATORIO** con **INSUFICIENCIA CIRCULATORIA AGUDA O 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**.

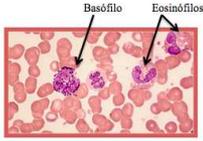
La expresión clínica más grave: **shock anafiláctico**; es frecuente la presencia de urticaria generalizada, broncospaso y edema de glotis

Adrenalina auto-inyectable



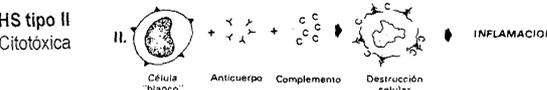
REACCIÓN DE TIPO I Ó ANAFILÁCTICA

- 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**.



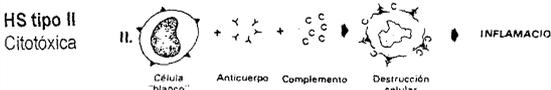

2. REACCIÓN DE TIPO II, CITOLÍTICA O CITOTÓXICA

- Se la conoce clásicamente como **REACCIÓN CITOLÍTICA o CITOTÓXICA**, porque puede provocar tanto
 - la **lisis de células hemáticas (hematias, 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.



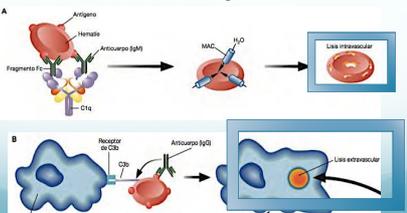
REACCIÓN CITOLÍTICA

- El antígeno puede ser una sustancia extraña depositada sobre la membrana de **UNA CÉLULA SANGÜINEA** 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 o lisis de la célula**. Se distinguen dos posibilidades:
 - A. ACTIVACIÓN COMPLETA DEL COMPLEMENTO Y LISIS INTRAVASCULAR**
 - B. ACTIVACIÓN INCOMPLETA DEL COMPLEMENTO Y LISIS EXTRAVASCULAR**



REACCIÓN CITOLÍTICA

- 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 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 Ac de clase IgG.



REACCIÓN CITOLÍTICA

- Manifestaciones clínicas:**
- Dependiendo de la **célula afectada**, las manifestaciones pueden ser **ANEMIA HEMOLÍTICA, NEUTROPENIA O TROMBOCITOPENIA INMUNES**. Un ej. muy característico es el de las **CITOPENIAS HEMÁTICAS –anemia, leucopenia y/o trombopenia–** desencadenadas por anticuerpos dirigidos contra fármacos que se han fijado es la superficie de las células sanguíneas, ó tras infecciones víricas etc.



ANEMIA HEMOLÍTICA

Anemias hemolíticas por anticuerpos contra hematíes generados en el curso de determinadas infecciones como **Mononucleosis Infecciosa por VEB**, ó en las **infecciones por Mycoplasma**.

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**.

HS tipo II Citotóxica

II. Célula + Anticuerpo + Complemento → Destrucción celular → INFLAMACIÓN

REACCIÓN CRUZADA

Rx cruzada: se refiere a la habilidad de uno o varios Ab de reaccionar con mas de un determinante Ag.

Estas Rx se dan porque los Ag comparten epitopos en común o epitopos con estructuras similares

Reacción cruzada

Reacción cruzada más débil

FIEBRE REUMÁTICA REACCIÓN CRUZADA

respuesta inmune: ganglio linfático, linfocito B, anticuerpo antiestreptococo

estrepococo β-hemolítico

vasos sanguíneos

reacción cruzada

pericarditis fibrinoidea, miocarditis - nódulos de Aschoff, endocarditis verrucosa

Enfermedad reumática cardíaca aguda

VARIEDADES REACCIÓN TIPO II: 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**
- REACCIÓN CITOESTIMULANTE Ej.** 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**
- REACCIÓN CITOINHIBIDORA Ej.** 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.

Respuestas fisiológicas anómalas sin lesión celular o histica

Anticuerpo contra el receptor de TSH

Receptor de TSH

Célula epitelial del tiroides

Hormonas tiroideas

El anticuerpo estimula el receptor sin ligando

Anticuerpo contra el receptor de ACh

Terminación nerviosa

Acetilcolina

Receptor de ACh

Músculo

El anticuerpo inhibe la unión del ligando a su receptor

MIASTENIA GRAVIS

Ptoxis (párpado caído)

En la MG, la debilidad en los miembros suele ser proximal y puede ser asimétrica.

A pesar de la debilidad muscular, los reflejos tendinosos profundos están conservados.

Cuando la debilidad de los músculos de la respiración o de la deglución alcanza un grado suficiente para que sea necesaria la ventilación asistida, se dice que el paciente sufre una crisis.

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)**. Por **dos factores**, 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*)**.

HS tipo III por complejos inmunes

Antígeno + Anticuerpo + Complemento → Complejos inmunitarios → Acumulación de neutrófilos → Lesión tisular → INFLAMACIÓN

3. REACCIÓN DE TIPO III Ó POR INMUNOCOMPLEJOS

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**
 - «**pulmón del granjero**» ó lesión alveolar debida a la inhalación repetida de esporas de hongos
 - «**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 **la Glomerulonefritis post-estreptocócica**
 - o bien **ADN o histonas**

Definición:

- La **neumonitis por hipersensibilidad (HSP)**, o **alveolitis alérgica extrínseca**, es una enfermedad inflamatoria granulomatosa por linfocitos en parénquima pulmonar y bronquiolos causada por inhalaciones repetidas de antígenos ambientales a las que un paciente ha sido previamente sensibilizado. Pueden ser partículas orgánicas (hongos, bacterias) o compuestos químicos.

Etiología

- Defecto en TNF (polimorfismos de la región promotora 5)
- Respuesta Th1 dominante
- Polimorfismos en el MHC
- Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Micobacterias*
- Moho (Faeni rectivirgula, *Thermoactinomyces vulgaris*)
- Aves (plumas, excremento)
- Polvo (*Trichosporon cutaneum*)
- Aire acondicionado (actinomicetos termófilos, especies de *Penicillium*)
- Fármacos (metotrexato)

Clínica

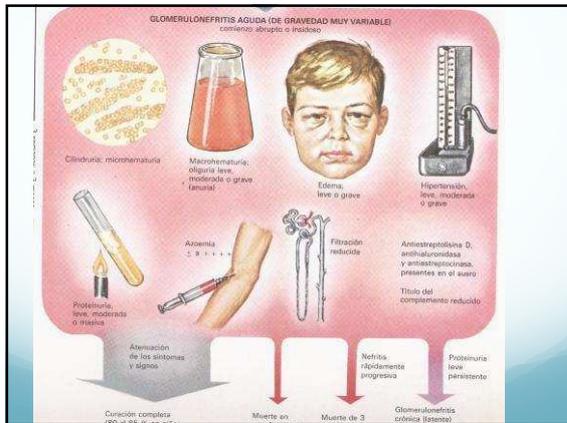
- El dx por clínica es difícil por sus diferentes presentaciones clínicas, pero se debe sospechar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial de causa desconocida.
- Síntomas variables:
 - AGUDA**—disnea, tos, escalofríos y opresión en el pecho 4 a 8 horas después de la exposición al antígeno. Que se autolimita una vez que el paciente no está expuesto al antígeno.
 - CRÓNICA**—la cantidad de antígeno es menor, los síntomas se desarrollan lentamente (meses-años) tos crónica, *meno dificultad respiratoria*

REACCIÓN DE TIPO III Ó POR INMUNOCOMPLEJOS

- Un ejemplo típico es el de la mayoría de las **Glomerulonefritis** (inflamación del glomérulo renal) que se producen en el curso de enfermedades infecciosas como la **Glomerulonefritis post-estreptocócica** también considerada enfermedad metaestreptocócica.

PERIODO DE LATENCIA
10 a 20 días

Infiltración por leucocitos polimorfonucleares, proliferación de celulasendoteliales y mesangiales, los glomerulos con hiper celularidad y disminución de asas capilares.



3. REACCIÓN DE TIPO III Ó POR INMUNOCOMPLEJOS

Por depósito de inmunocomplejos circulantes

- 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 quimosis, palpable, sobre todo, en los miembros inferiores**),
 - los de la sinovial** (sinovitis y **artritis**) y
 - el glomérulo** (**glomerulonefritis**).

REACCIÓN DE TIPO III Ó POR INMUNOCOMPLEJOS

- 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 en afectados **la piel (púrpura palpable), los vasos sinoviales (artritis) y los glomérulos (microhematuria)**.

Púrpura: Es la aparición de múltiples hemorragias cutáneas o mucosas en forma de petequias, equimosis o ambas. Es típica de alteraciones vasculares o plaquetarias.

PÚRPURA EQUIMÓTICO-PETEQUIAL **PÚRPURA PETEQUIAL**

VASCULOPATÍAS ADQUIRIDAS

PÚRPURA INMUNOLÓGICA O PÚRPURA DE SCHONLEIN-HENOCH

- Es una **VASCULITIS ALÉRGICA** por hipersensibilidad producida por **DEPÓSITO EN LOS VASOS DE COMPLEJOS INMUNES DE AG- AC** (se activa el complemento y se desarrolla un foco inflamatorio). La vasculitis es secundaria a una **REACCIÓN ALÉRGICA DE HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO III Ó MEDIADA POR INMUNOCOMPLEJOS**, en respuesta a **MEDICAMENTOS, ALIMENTOS, INFECCIONES, etc.**
- Las lesiones que aparecen son:
 - Púrpura cutánea, dolor en articulaciones, dolor abdominal y hematuria por lesión renal.**
 - Esto está en relación con las zonas preferentes de depósito de inmunocomplejos: **piel, articulación, riñón...**

Enfermedades Vasculares

Púrpura de Henoch-Schönlein

Púrpura de Henoch-Schönlein

Aparición brusca de las lesiones con o sin complicaciones

53

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.

HS tipo IV Tardía

Antígeno + Linfocito T sensibilizado → Linfocinas → Acumulación de células mononucleares → Lesión tisular → INFLAMACIÓN

REACCIÓN DE TIPO IV, CELULAR Ó RETARDADA

- 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)

Se puede contraer la tuberculosis pulmonar mediante inhalación de gotitas provenientes de la tos o estornudos de una persona infectada

Granuloma en el tejido pulmonar

#ADAM

Mecanismos indirectos de daño tisular por agentes patógenos		
Complejos inmunitarios	Anticuerpos anti-tuberculop	Inmunidad mediada por células

INTRADERMORREACCIÓN DE MANTOUX Ó PRUEBA DE LA TUBERCULINA

- Las reacciones deben leerse midiendo el diámetro transverso de la zona de induración a las 48-72 horas.
- En España, un Comité Nacional de Expertos ha recomendado que la prueba se considere **positiva a partir de 5 mm.**

Positive skin test: This means the person's body was infected with TB bacteria. Additional tests are needed to determine if the person has latent TB infection or TB disease. A health care worker will then provide treatment as needed.

Negative skin test: This means the person's body did not react to the test, and that latent TB infection or TB disease is not likely. If a person does not have TB disease, but has TB bacteria in the body, then latent TB infection is diagnosed. The decision about treatment for latent TB infection will be based on a person's chances of developing TB disease.

Tuberculosis: Infection vs Disease	
TB Infection	TB disease in lungs
MTB present	MTB present
Tuberculin skin test positive	Tuberculin skin test positive
Chest X-ray normal	Chest X-ray usually reveals lesion
Sputum smears and cultures negative	Sputum smears and cultures positive
No symptoms	Symptoms such as cough, fever, weight loss

- Un resultado positivo a una prueba cutánea de la tuberculosis o a una prueba de sangre solo indica que la persona está infectada por las bacterias de la tuberculosis.
- No indica si la persona tiene infección de tuberculosis latente (ITBL) o si ya ha aparecido la enfermedad de tuberculosis.
- Para determinar si la persona ha enfermado de tuberculosis, es necesario hacer otras pruebas, como una radiografía de tórax o un cultivo de esputo

REACCIÓN DE TIPO IV, CELULAR Ó RETARDADA

- DERMATITIS DE CONTACTO: TAMBIÉN DENOMINADO ECCEMA Ó ECZEMA 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.

Etiologías	
Dermatitis de Contacto Irritativa	Dermatitis Infecciosa
Dermatitis de Contacto Mixta	Dermatitis Alérgica de Contacto
Dermatitis de Contacto Fototóxica	
Dermatitis de Contacto Fotoalérgica (se produce al estar expuesto a la luz solar)	
Dermatitis alérgica	Ecema numular
Dermatitis seborreica	Dermatitis exudativa
Porfiria (disidrosis)	Pitiriasis alba
Erupciones eczematosas endógenas	

REACCIÓN DE TIPO IV, CELULAR Ó RETARDADA

- 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 I**

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
 2. AUMENTO DE LA FRECUENCIA DE TUMORES.
 3. AUMENTO EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES O POR HIPERSENSIBILIDAD.

IV. INMUNODEFICIENCIAS

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 jirovecii*), **MICOBACTERIAS** y algunos **PARÁSITOS** (p. ej., *Cryptosporidium* sp.).

IV. INMUNODEFICIENCIAS

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.**

IV. INMUNODEFICIENCIAS

3. Aumento en las enfermedades autoinmunes o 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

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

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

- Poco frecuentes** (Frecuencia 1:10,000 nacidos vivos, **excluyendo**
 - déficit de Isotipos de IgG**
 - 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**.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS (IDP)

- 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 caliceína y del complemento
 - 3. DÉFICIT PREDOMINANTEMENTE DE ANTICUERPOS.** Son las **inmunodeficiencias primarias más frecuentes** Destacan:
 - Déficit selectivo de IgA** (Deleción del gen para cadenas pesadas alfa, Puede ser asintomática o asociarse a alergia)
 - Déficit de subclases de IgG. La ID por déficit de Subclases de IgG constituye mas del 50 % de las IDP**
- Gammaglobulinas menor a 400 mg/dL = Hipogammaglobulinemia
Gammaglobulinas menor a 200 mg/dL = Agammaglobulinemia

IDP HISTORIAS...

- De pequeño, Joan Carles siempre fue un niño de salud frágil. **Hasta que no tuvo su sistema inmunológico desarrollado, sufrió varios ingresos hospitalarios** sin que ningún médico consiguiera dar con un diagnóstico. A medida que fue creciendo los problemas fueron remitiendo y pese a tener sinusitis crónica, su vida transcurría como la de cualquier joven de su edad.
- Sin embargo, a los 33 años su salud volvió a resquebrajarse de manera grave. Empezó a tener gran número **de infecciones** -entre ellas dos veces varicela- que le dejaron las defensas muy bajas y desencadenaron paradas cardíacas y respiratorias e incluso un cuadro de ictus
- Los médicos no podían determinar qué tenía hasta que, por fin, un neumólogo vio una incidencia en unos análisis de sangre y me mandó hacer una analítica en Inmunología. Así fue como me **DIAGNOSTICARON UNA INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA**.
- "CADA 21 DÍAS DEBO PONERME UN TRATAMIENTO DE INMUNOGLOBULINAS**, pero me considero una persona muy activa. Tengo mis bajones, aunque dentro de casa"



Imagen del laboratorio del Servicio de Inmunología



Paciente con una inmunodeficiencia primaria, recibiendo su tratamiento

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS (IDP)

- 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**.

INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE Ó SEVERA (IDCG Ó DICS), SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY (SCID)

- 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.



David Vetter (1971-1983)

Four months after receiving the bone marrow transfusion from his sister, David died from lymphoma - a cancer later determined to have been introduced into his system by the Epstein-Barr virus. Shortly after his death, the Texas Children's Allergy and Immunology Clinic opened the David Center - dedicated to research, diagnosis and treatment of immune deficiencies.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS (IDP)

- 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 presenta
 - hipoparatiroidismo (tetania hipocalcémica)
 - malformaciones faciales y
 - cardíacas (Cardiopatía congénita leve o grave).



Hipoplasia o aplasia de timo

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS (IDP)

- 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.**



IDP

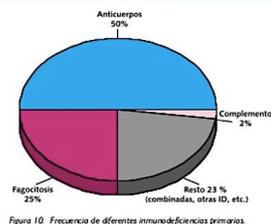


Figura 10. Frecuencia de diferentes inmunodeficiencias primarias

Mitos y Realidades

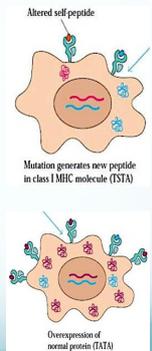
- ¿ Son raras o pasan desapercibidas ?
 - Deficiencia IgA = 1 / 500 hab
 - > 100 diferentes IDP
- En conjunto : (Pediatría)
 - Frec. Comparable a Leucemia
 - Frec. Comparable a Linfomas
 - 4 veces > frecuente que Fibr. quística

INMUNODEFICIENCIA SECUNDARIA:

- 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 sobrepresados. Hay diversas formas de estos Ag.
- 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.



V. NEOPLASIAS

- **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 actual en la terapia antineoplásica: IF, 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 HEMATOLOGICAS: LINFOMAS, LEUCEMIAS Y MIELOMA.**

FIN

- **Y. CUIDADO CON LOS ALÉRGENOS!!**
- Menos mal que aquí tomamos poca mantequilla de cacahuete!!!

