

Inmunología

Índice

TEMA 1. ESTRUCTURA DEL SISTEMA INMUNE.....	1
1.1. Introducción. Inmunidad.	1
1.2. Órganos del sistema inmune.	1
TEMA 2. INMUNOGLOBULINAS Y OTRAS MOLÉCULAS DEL SISTEMA INMUNE.....	2
2.1. Estructura y función de las inmunoglobulinas.	2
2.2. Clases de inmunoglobulinas.	3
2.3. Antígenos, Idiotipos y epitopos.	4
2.4. Cambio de clase de inmunoglobulina.	4
TEMA 3. CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE.	4
3.1. Linfocitos T.	4
3.2. Linfocitos B.	6
3.3. Linfocitos granulares grandes. Células NK.	6
3.4. Células presentadoras de antígeno (CPA).	7
TEMA 4. LA RESPUESTA INMUNE.....	7
4.1. Respuesta inmune.	7
4.2. Respuesta de anticuerpos primaria y secundaria.	7
4.3. Respuestas de las células T. Citotoxicidad.	8
4.4. Alorreactividad.	8
4.5. Tolerancia.	8
TEMA 5. COMPLEMENTO.	9
5.1. Funciones del Complemento.	9
5.2. Vías de activación del complemento.	9
5.3. Vía común.	9
5.4. Regulación del complemento.	9
5.5. Receptores para el complemento.	9
5.6. Solubilización y eliminación de inmunocomplejos.	9
5.7. Complemento e inflamación.	9
5.8. La cascada de las quininas.	10
TEMA 6. EL COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD.	11
6.1. Introducción.	11
6.2. Moléculas CPH de clase I y de clase II.	11
6.3. Genética del sistema HLA.	11
6.4. Polimorfismo HLA y nomenclatura.	12
6.5. CPH y enfermedad.	12
TEMA 7. INMUNOLOGIA CLINICA.	12
7.1. Evaluación de la inmunidad.	12
7.2. Trasplante de órganos.	13
7.3. Reacciones de hipersensibilidad.	14

7.4.	Hipersensibilidad inmediata o alergia atópica.	14
7.5.	Inmunidad tumoral.	16
TEMA 8.	INMUNODEFICIENCIAS.	16
8.1.	Concepto de inmunodeficiencia.	16
8.2.	Clínica de los defectos inmunitarios.	16
8.3.	Inmunodeficiencias primarias.	17
8.4.	Inmunodeficiencias secundarias.	17
8.5.	Inmunodeficiencias humorales.	17
8.6.	Inmunodeficiencias combinadas.	19
8.7.	Defectos de la función fagocítica.	19

TEMA 1. ESTRUCTURA DEL SISTEMA INMUNE.

1.1. Introducción. Inmunidad.

La Immunología es la ciencia encargada del estudio del Sistema Inmune (SI) y las patologías con él relacionadas. El sistema inmune es el encargado de proteger al individuo de las agresiones de otros seres vivos procedentes del medio ambiente exterior (microorganismos, helmintos, etc.) o del propio medio interno (células neoplásicas).

El SI, en vez de ser una estructura integrada por órganos y aparatos, es más bien, una red de células distribuidas por todo el organismo, intercomunicadas y perfectamente coordinadas.

Estas células tienen una gran movilidad y pueden localizarse en la sangre o situarse en órganos, como el ganglio, en tejidos, como la pulpa blanca del bazo, o bien encontrarse dispersas en el seno de tejidos pertenecientes a otros órganos o aparatos, como los linfocitos localizados en el tejido conjuntivo.

Funcionalmente, el sistema inmune está integrado por dos grandes sistemas o mecanismos defensivos frente a los agentes extraños virtualmente patógenos: la inmunidad natural y la adaptativa.

Inmunidad natural o inespecífica.

Sus componentes están siempre presentes y dispuestos para actuar inmediatamente sin requerir tiempo de latencia para el desencadenamiento de las acciones defensivas. La inmunidad natural carece de especificidad y de memoria. En otras palabras, sus respuestas son estereotipadas, con independencia de la naturaleza del antígeno, y no registran un aumento de eficacia en sucesivas exposiciones al mismo. La inmunidad natural está constituida por está formada por:

- **Las barreras epiteliales,**
- **Inmunidad natural celular:** fagocitos (monocitos-macrófagos y leucocitos PMN) y *células agresoras naturales* (células Natural Killer o LGL) (MIR 01-02 F, 205).
- **Inmunidad natural humorales:** lisozima, complemento e interferones.

Inmunidad adaptativa.

Es mucho más compleja que la inespecífica, se caracteriza por: adaptabilidad al antígeno, especificidad y memoria.

Tras la entrada de un germen, por primera vez, en el organismo se desarrolla una respuesta inmune primaria. Dicha respuesta se puede estructurar en tres etapas:

- **Reconocimiento del antígeno.**
- **Período de latencia,** dura varios días, en los que los linfocitos específicos amplifican su número (expansión clonal), a la vez que se diferencian en células efectoras.
- **Respuesta efectora,** consiste en.
 - Secreción de anticuerpos específicos.
 - Desarrollo de actividad citolítica específica.
 - Liberación de factores que activan las células fagocíticas.
 - Adquisición de memoria inmunitaria.

1.2. Órganos del sistema inmune.

Los linfocitos son las principales células responsables de la respuesta inmunitaria, están distribuidos por todo el organismo en órganos bien delimitados, o en forma de acumulaciones difusas; al conjunto de estas estructuras se le denomina sistema linfático y están en intercomunicación continua gracias al tránsito, desde unas a otras, de los linfocitos a través de las circulaciones sanguínea y linfática.

Los órganos linfoides se dividen en dos grandes categorías:

1.2.1. Órganos linfoides primarios (centrales).

Se consideran órganos linfoides primarios aquellos en los que se originan y maduran las células del sistema inmune.

MÉDULA ÓSEA.

Los linfocitos proceden de la célula hematopoyética pluripotencial (CHP), las CHP son de origen mesodérmico y aparecen inicialmente en el saco vitelino del embrión para luego trasladarse al hígado (6ª semana) y más tarde (a partir del 5º mes) a la médula ósea, órgano hematopoyético fundamental para el resto de la vida.

Los linfocitos que maduran (se diferencian) en la médula ósea se denominan linfocitos B (del inglés: Bone marrow) y están especializados en la producción de anticuerpos.

El microambiente de la médula ósea que determina la maduración de los linfocitos B no se conoce con precisión, consiste en la liberación de factores solubles (como la IL-7) y estimulaciones yuxtacrinas que llevan a cabo las células del estroma medular. También es muy importante la interacción de las células inmaduras con proteínas de la matriz extracelular.

TIMO.

Es un órgano linfoepitelial, de forma bilobulada, imprescindible para la adquisición de la inmunocompetencia de los linfocitos T durante los primeros años de la vida. El período clave de este proceso lo constituiría el desarrollo ontogénico, ya que la extirpación del timo a un adulto (o al final de la adolescencia, con el desarrollo del sistema inmunitario completo) no implica un déficit inmunitario.

El órgano deriva de un esbozo epitelial formado a partir de la 3ª y 4ª bolsas faríngeas, y es el primer órgano linfoide que aparece. El tamaño del timo aumenta a lo largo de la vida fetal y postnatal hasta alrededor de la pubertad, momento a partir del cual empieza a involucionar. En el adulto la producción y maduración de los linfocitos T tiene lugar en la médula.

1.2.2. Órganos linfoides secundarios.

Son los órganos donde los linfocitos ya maduros, e inmunológicamente competentes, toman contacto con los antígenos y donde se producen las respuestas inmunitarias frente a los estímulos antígenicos. Básicamente, existen tres tipos de órganos linfoides secundarios, los ganglios linfáticos, el bazo y el tejido linfoide asociado a mucosas (MALT). El funcionamiento de los tres es similar, distinguiéndose básicamente por la procedencia de los antígenos que penetran en ellos y que provienen, respectivamente de:

- 1) Linfa (medio extracelular de los tejidos) en el caso de los ganglios linfáticos.
- 2) Sangre en el caso del bazo
- 3) Luz intestinal en el caso de las placas de Peyer (tejido MALT del intestino).

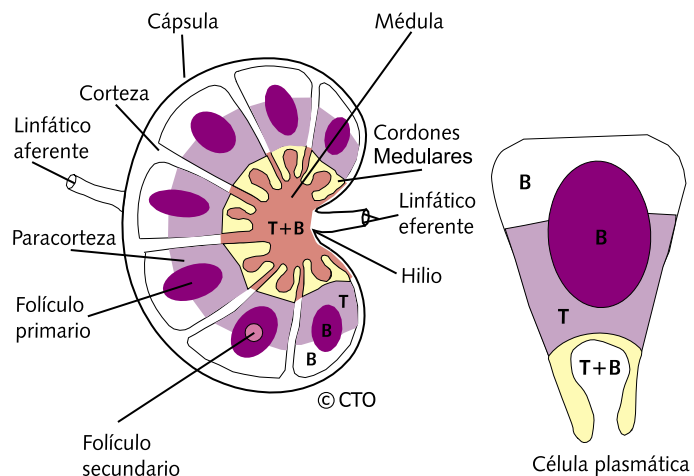


Figura 1. Áreas funcionales del ganglio linfático.

GANGLIOS LINFÁTICOS.

Tienen una forma similar a la del riñón, con una longitud y grosor, respectivamente, inferiores a 1 y 0,5 cm, en condiciones fisiológicas. Cuando se desencadena una respuesta, el tamaño aumenta. Histológicamente se distinguen tres zonas.

- **Corteza,** donde se localizan los linfocitos B formando los folículos linfoides primarios y secundarios (son los que tienen centro germinal).
- **Paracorteza,** poblada por linfocitos T dispuestos de manera difusa.
- **Médula.** Contiene linfocitos B y T. Los **cordones medulares,** que parten de la paracorteza como prolongaciones de tejido linfoide en la médula, contienen la mayor parte de las células plasmáticas que existen en el ganglio.

Los linfocitos T son la población linfocitaria mayoritaria en el ganglio, considerado en conjunto.

TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO A LAS MUCOSAS (MALT).

En la submucosa de los principales puntos de posible entrada de microorganismos, se sitúan agregados de tejido linfoide, difusos en la lámina propia y o en nódulos como las amígdalas y adenoides (en la nasofaringe) o las placas de Peyer (en el intestino).

También existen linfocitos intraepiteliales, situados entre las células del epitelio, por encima de la membrana basal.

El MALT desempeña un papel importante en la respuesta inmunitaria local de la superficie de las mucosas.

BAZO.

El bazo es donde se eliminan los hematíes envejecidos (**pulpa roja**), pero además es un órgano linfoide secundario (**pulpa blanca**), y en situaciones extremas puede producir hematopoyesis extramedular. El tejido linfoide se organiza alrededor de las arteriolas a modo de manguitos (tejido linfoide periarteriolar), contiene áreas de linfocitos T y B, siendo los linfocitos B los mayoritarios. Además de linfocitos, en el bazo existen células de estirpe macrófaga que fagocitan los hematíes viejos y las bacterias que pudieran llegar por la circulación. El bazo carece de vasos linfáticos, por lo que los linfocitos que circulan por él sólo pueden entrar por la arteria esplénica y salir por la vena del mismo a la circulación portal (MIR 95-96F, 94).

TEMA 2. INMUNOGLOBULINAS Y OTRAS MOLÉCULAS DEL SISTEMA INMUNE.

2.1. Estructura y función de las inmunoglobulinas.

Los anticuerpos son glucoproteínas sintetizadas por los linfocitos B y células plasmáticas en respuesta al estímulo antigénico. Su característica fundamental es que tienen la propiedad de *unirse específicamente* al antígeno que indujo su formación. Se les denomina inmunoglobulinas (IG) porque son proteínas formadas por grupos globulares y son capaces de transferir pasivamente la inmunidad al administrarse a otro individuo.

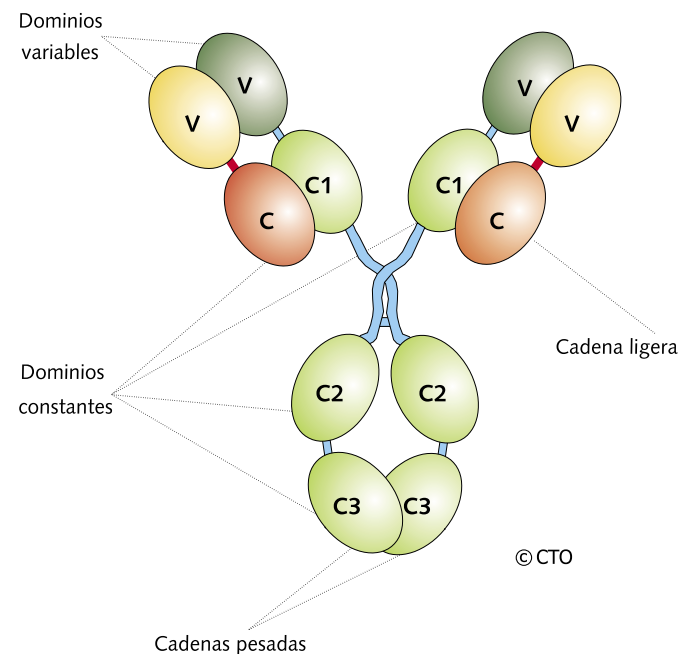


Figura 2. Dominios de las inmunoglobulinas.

Existen cinco *clases básicas o isotipos de IG* que, agrupadas de mayor a menor concentración en el suero de un adulto normal, son: IgG, IgA, IgM, IgD y IgE (palabra nemotécnica GAMDE). La frecuencia de una determinada clase de IG en los mielomas es directamente proporcional a la concentración de dicha IG en suero, es decir, siguen también la regla “GAMDE” y los más frecuentes son los IgG.

La arquitectura molecular de todas las IG obedece a un patrón básico, pero su movilidad electroforética es bastante heterogénea, especialmente la de la IgG.

ESTRUCTURA DE LAS INMUNOGLOBULINAS.

Nos referiremos, como modelo básico, a la molécula de IgG. Luego se verán las diferencias con las otras clases. Se trata de un tetrámero (4 cadenas peptídicas) formado por dos cadenas pesadas H idénticas (de Heavy=pesado en inglés) y dos cadenas ligeras L, también idénticas, que se ensamblan adoptando una configuración espacial en forma de “Y”.

Las cadenas H (pesadas) tienen una longitud mayor (450Aa) que las L (214 Aa), con unos PM de 50.000 y 22.000, respectivamente.

La secuencia de aminoácidos de la *cadena pesada es la que determina la clase y la subclase de la IG*. Existen cinco clases básicas de cadenas pesadas, que se designan con la letra minúscula griega homóloga de la latina con la que se nombra la molécula de IG completa: gamma (IgG), alfa (IgA), mu (IgM), delta (IgD) y épsilon (IgE). A su vez existen cuatro subclases de cadena gamma y dos de alfa.

Sólo existen dos tipos de cadenas ligeras: kappa y lambda, las IG con cadenas ligeras kappa predominan sobre las de tipo lambda, en una proporción aproximada de 2:1. En una inmunoglobulina determinada, las dos cadenas ligeras son siempre idénticas independientemente de las cadenas pesadas a las que estén unidas (MIR 00-01, 204).

Cada cadena ligera está unida a una de las pesadas mediante enlaces disulfuro, y las pesadas también están unidas entre sí por puentes disulfuro, estas uniones son enlaces covalentes que constituyen las “regiones bisagra” de la inmunoglobulina, siendo estas las zonas más sensibles a la degradación enzimática.

Las cadenas de las IG, tanto pesadas como ligeras, presentan una parte o región variable (V) en el extremo aminoterminal y otra constante (C) en la porción carboxiterminal. Se nombran como VL y CL para las cadenas ligeras (L de Ligera) y VH y CH para las cadenas pesadas (H viene de Heavy, pesado en inglés).

DISECCION ENZIMÁTICA DE IG.

Con *papaína* se obtienen 3 fragmentos.

- Dos idénticos llamados **Fab**; cada fragmento Fab contiene la zona de la molécula responsable de la unión al antígeno (Fracción AntiBody) (MIR 99-00,248). Un Fab está constituido por la mitad aminoterminal de una cadena pesada unida a la cadena ligera.
- Un fragmento **Fc** (Fracción Cristalizable), formado por las dos mitades carboxiterminales de las cadenas pesadas.

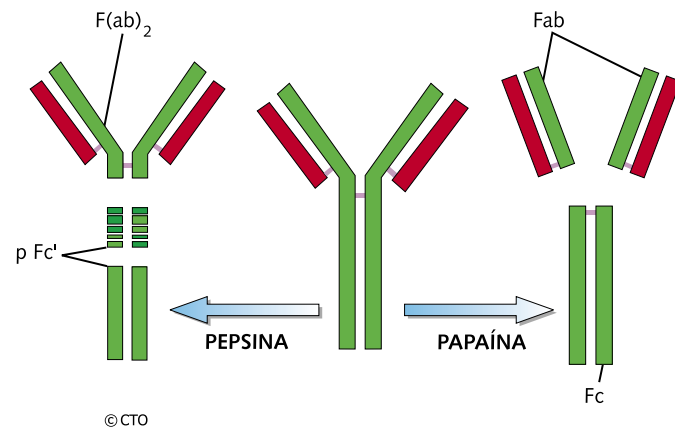


Figura 3. Disección enzimática de inmunoglobulina G.

Con *pepsina* se consigue un fragmento bivalente (que reconoce dos antígenos), llamado F(ab)2 (fracción Fab doble) y dos péptidos grandes llamados pFc’, así como pequeños fragmentos peptídicos que derivan de la zona de la molécula situada entre F(ab)2 y pFc’.

FUNCIONES DE LAS IG.

- 1) **Unión específica con el antígeno.** Reside en el fragmento Fab, en una hendidura que se forma en la conjunción de las regiones VH y VL, es decir, los dominios variables de las cadenas ligera y pesada. El grado de complementariedad para el antígeno (Ag) que presenta esta hendidura es lo que determina la especificidad del anticuerpo. Dentro de las regiones VH y VL existen 3 *regiones hipervariables* (HR 1, 2 y 3), que son las que forman las paredes del sitio de combinación con el antígeno y determinan su complementariedad para éste.

- 2) **Funciones efectoras.** Mediadas por los dominios constantes de las cadenas pesadas, concretamente CH2 y CH3 (región Fc). Las más importantes son:
- Activación del complemento.
 - Unión a los receptores para el Fc de las células fagocíticas, con lo que facilita la fagocitosis.
 - Unión a los receptores para el Fc de los mastocitos, basófilos y eosinófilos.
 - Capacidad de atravesar membranas del organismo, como la placenta (sólo la IgG).

Las distintas clases y subclases de Ig presentan variaciones en su capacidad de desarrollar dichas funciones.

Tabla 1. Clases de inmunoglobulinas.

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Concentración en suero (mg/dl)	1200	200	120	3	0,05
Vida media en suero (días)	23	6	5	3	2
Paso por placenta	+	-	-	-	-
Actividad reagínica	¿?	-	-	-	+++
Actividad antibacteriana	+	+	+++	¿?	¿?
Actividad antivírica	+	+++	+	¿?	¿?
Zona bisagra sensible a enzimas proteolíticos	+++	+++	-	+++	-

2.2. Clases de inmunoglobulinas.

IgG es la IG predominante en el suero y en el espacio extravascular, difunde muy bien a través de las membranas y es también la que predomina en las secreciones internas. Es la única IG que atraviesa la placenta: la IgG procedente de la madre es la principal inmunoglobulina del feto y recién nacido, y persiste en la circulación del niño durante los primeros 6-8 meses de vida (MIR 05-06, 241; MIR 01-02, 241; MIR 95-96F, 137).

Existen 4 subclases, determinadas por pequeños cambios de aa en sus cadenas pesadas denominadas IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, cuya proporción respecto del total de IgG sérica es 70, 20, 6 y 4% respectivamente, es decir, son tanto más abundantes cuanto menor es el número de su subtipo. Es importante recordar que la subclase IgG4 es la única IgG que no fija complemento.

Características de las otras clases de inmunoglobulinas

IgM. La forma secretada es un pentámero de la estructura en "Y" común a todas las IG. También existe como proteína de membrana en los linfocitos B, donde se expresa como monómero, asociada a otras proteínas, en el receptor de la célula B.

Cada uno de los cinco monómeros de la forma secretada se mantienen unidos gracias a puentes disulfuro intermonómeros situados en el dominio CH3. La polimerización está determinada por la cadena J (de "junction"), péptido de 15.000 Dalton que es sintetizado por las propias células secretoras de anticuerpos y que se une covalentemente a través de un puente disulfuro a la cadena μ . El carácter pentamérico confiere a los anticuerpos de clase IgM una gran eficiencia para activar el complemento y para aglutinar los antígenos particulados, que lógicamente son, al menos, cinco veces más potentes que una forma monomérica. Como desventaja, por su gran peso molecular, la IgM no difunde fuera de los vasos, es exclusivamente intravascular. En la cirrosis biliar primaria se encuentran elevados los niveles séricos de IgM monomérica.

Tabla 2. Subclases de inmunoglobulinas G.

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
% de la IgG en el suero	70	20	6	4
Paso de placenta	+++	+	+++	+++
Fijación de complemento	+++	+	+++	-
Unión a Fc de células	+++	+	+++	-
Vida media (días)	23	23	7	23

IgA. Está presente en suero y secreciones. Es la IG predominante en las secreciones externas: tubo digestivo, árbol traqueobronquial, nasofaringe, leche y calostro, saliva, lágrimas, bilis y flujo vaginal, donde actúa localmente neutralizando posibles patógenos.

La *IgA sérica es en su mayor parte monomérica* (más del 80%). Existen dos subclases de IgA: IgA1 e IgA2 (en función de cambios de aminoácidos en su cadena pesada alfa). La IgA2 constituye sólo el 10% de la IgA sérica, mientras que en las secreciones es algo superior al 50%. *La mayor parte de la IgA de las secreciones es dimérica*, está formada por dos moléculas de IgA unidas covalentemente (puente disulfuro) con la cadena J y con un polipéptido conocido por *componente secretor* (CS). Esta última unión generalmente no incluye enlaces covalentes. El CS es sintetizado por las células epiteliales (mientras que la cadena J es fabricada por la célula plasmática) y aparece expuesto en el polo basal de la membrana de éstas, donde actúa como un receptor de gran afinidad para el dímero de IgA. Una vez secretada al líquido intersticial, la IgA dimérica se une al receptor para inmunoglobulinas de la membrana de las células epiteliales, el dímero IgA-receptor es endocitado y transportado hacia la parte apical de la membrana celular, pasa a la luz del epitelio, donde el receptor es escindido quedando un fragmento unido a la IgA, que a partir de ahora se llama *componente secretor*, y el otro en la membrana celular. La unión del CS a la IgA confiere una mayor resistencia al ataque de enzimas proteolíticas presentes en el medio extracelular, al cubrir zonas sensibles a dicho ataque, como la región bisagra, lo que permite que los anticuerpos de clase IgA puedan actuar en las secreciones y proteger las mucosas, impidiendo o bloqueando la adhesión de los microorganismos.

Algunos autores sostienen que la IgA también puede actuar como una barrera contra alérgenos alimentarios.

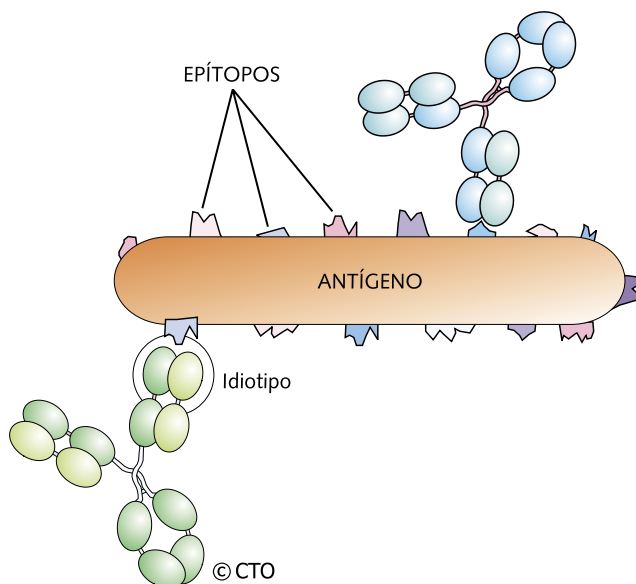


Figura 4. Antígeno y epítomos.

IgD. Su concentración sérica es muy baja en los sujetos normales. Los linfocitos B, cuando alcanzan el estadio de plena madurez

inmunológica, coexpresan IgD de membrana junto con IgM; se sugiere que el papel fisiológico de la IgD reside, sobre todo, en actuar como receptor de los linfocitos B para el antígeno.

IgE. La concentración sérica de IgE es muy pequeña en sujetos normales. Interviene fundamentalmente en la defensa frente a helmintos, gracias a su unión a receptores de membrana específicos para la Fc de la IgE presentes en los eosinófilos, y también genera las reacciones alérgicas por su capacidad para unirse a los basófilos y mastocitos, a través de receptores de gran afinidad que estas células poseen para su extremo Fc. El entrecruzamiento ligado de las moléculas de IgE fijadas a dichos receptores, producido por un antígeno polivalente, transduce una señal que provoca la degranulación inmediata de los basófilos y mastocitos con liberación masiva de sustancias vasoactivas y diversos mediadores inflamatorios y en los eosinófilos produce la liberación de la Proteína Catiónica del Eosinófilo.

2.3. Antígenos, Idiotipos y epitopos.

Antígeno. Es una molécula que, al ser introducida en un individuo, desencadena una respuesta inmune frente a ella. Generalmente un antígeno es, a su vez, inmunógeno, es decir, capaz de despertar “per se” la respuesta inmune frente a él mismo.

Epitopo. Es la región concreta de un antígeno donde se une el anticuerpo (entre 15 y 20 aminoácidos). Un antígeno suele tener varios epitopos distintos. El conjunto de todos los epitopos constituye una fracción muy minoritaria de la estructura del antígeno. A los epitopos también se les llama determinantes antígenicos.

Haptenos. Son sustancias químicamente definidas de poco peso molecular, que por sí solas no son inmunógenas, pero que pueden comportarse como inmunógenas si se unen covalentemente a otra molécula más grande (portador o “carrier”), por lo que algunos autores los denominan antígenos incompletos.

Idiotipo. Es el conjunto de determinantes antígenicos situados en las regiones variables de las cadenas pesada y ligera de una IG, dicho de un modo más simple, es la zona que determina su actividad anticuerpo.

Isotipos son los distintos tipos de inmunoglobulinas frente a los que se pueden formar por combinación de las diferentes cadenas pesadas y ligeras, es decir, las distintas clases (G, M, A, D y E) y subclases (G1, G2, etc.) de inmunoglobulinas.

2.4. Cambio de clase de inmunoglobulina.

Los linfocitos B maduros, que presentan como receptores de membrana IgM e IgD, al diferenciarse, dejan de expresar IgD y las células plasmáticas pasan a sintetizar la misma IgM que antes se expresaba en la membrana pero ahora en forma de molécula de secreción, que presentan como receptores de membrana o soluble (sin la porción de aa transmembrana).

Algunos de los miembros del clon experimentan el *cambio de clase de la Ig* pasando a secretar IgG o IgA en lugar de IgM, pero **conservando la misma región VH-VL propia de dicho clon**, es decir, la misma especificidad de reconocimiento del antígeno.

Este cambio de clase es inducido en el linfocito B por la interacción en la sinapsis inmunológica con el linfocito T de los receptores de membrana CD40, del linfocito B con CD40L (CD154) del linfocito T. El mecanismo genético de base es una reordenación en la que intervienen las regiones S (Switch=Conmutador) que existen delante de cada gen C.

Exclusión isotípica. Una misma célula B y su clon (células derivadas de una misma célula progenitora por división celular) sólo expresan cadenas ligeras kappa o lambda y jamás ambos tipos simultáneamente.

Exclusión alélica. Una célula B sólo expresa los genes de las cadenas pesadas y ligeras de uno de los alelos de los cromosomas homólogos (el materno o el paterno), el otro jamás será expresado por esa célula.

TEMA 3. CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE.

Linfocitos.

Los linfocitos son las células inmunocompetentes, es decir, las que responden con especificidad y memoria frente al estímulo

antigénico. En reposo, son células pequeñas, redondas (diámetro 7-8 µm) de muy escaso citoplasma. Se han identificado tres clases de linfocitos: B, T y NK.

La tasa de renovación linfocitaria es muy elevada: se calcula que cada día se producen 10^9 linfocitos en los órganos linfoides primarios y que diariamente se renueva el 2% de los linfocitos. En un organismo humano normal existen alrededor de 10^{12} células linfoides.

Los linfocitos mejor conocidos son los B y T. Reconocen antígenos específicos, y tras el estímulo antigénico desarrollan una serie de transformaciones (activación) que consisten en un proceso de proliferación (expansión clonal) y diferenciación a células efectoras.

3.1. Linfocitos T.

Se pueden distinguir cuatro rasgos generales que diferencian la biología de los linfocitos T respecto de los otros linfocitos

- **Se desarrollan en el timo**, a partir de los progenitores linfoides derivados de la CHP (célula hematopoyética pluripotencial). Se les denomina T por originarse en Timo (los B lo hacen en la médula ósea).
- **Poseen el receptor de la célula T (RCT)**, es una molécula de reconocimiento específica para cada antígeno, como las inmunoglobulinas, pero sólo está presente en la membrana y no es liberado al medio extracelular en respuesta al antígeno, es decir, no existe como forma soluble (lo veremos luego con más detenimiento).
- **Presentan heterogeneidad funcional.** Existen linfocitos T reguladores, colaboradores y citotóxicos.
- **Están sujetos a la restricción histocompatible.** El RCT sólo reconoce al antígeno cuando éste es “presentado”, formando un complejo con las moléculas del CPH (Complejo Principal de Histocompatibilidad), bien de clase I o de clase II, propias del individuo en cuyo timo se desarrollan; este condicionamiento del reconocimiento del antígeno a su asociación con las moléculas del CPH (moléculas HLA) se conoce como restricción histocompatible o restricción por el CPH (MIR 03-04, 32; MIR 99-00, 250).

Una característica del fenómeno de la restricción por el CPH es la alorreactividad: una gran proporción de los linfocitos T de un individuo son capaces de reconocer las moléculas del CPH de otro individuo de su misma especie (antigénicamente distintas de las suyas) sin que medie inmunización previa. El linfocito nota la diferencia con las moléculas CPH propias, e interpreta que se trata de su propio CPH, que lleva incorporado un péptido antigénico. Este fenómeno es la base del rechazo agudo del trasplante alogénico, como veremos más adelante.

El receptor de la célula T (RCT).

El RCT (TCR en terminología anglosajona) es bastante similar, bioquímica, funcional y genéticamente, a las inmunoglobulinas. Son moléculas que varían en su composición química para adaptarse a antígenos concretos y uniéndose de modo específico, no obstante son moléculas totalmente distintas, codificadas por genes diferentes. El RCT es un heterodímero compuesto por dos cadenas polipeptídicas distintas unidas por un enlace disulfuro; siempre se presenta como una molécula integral de la membrana plasmática del linfocito T (no existen formas solubles), es decir, tiene una porción extracelular, otra transmembrana y una cola intracitoplásmica.

El RCT está compuesto por dos cadenas, que pueden ser alfa y beta, o gamma y delta. El 95 % de los linfocitos T de sangre periférica tienen el RCT tipo 2 (RCT-2), formado por una cadena alfa y otra beta, (linfocitos T alfa beta). Menos del 5% de linfocitos T expresan el RCT-1, formado por cadenas gamma y delta, y se les denomina linfocitos T gamma-delta, estos linfocitos T gamma-delta no tienen CD4 ni CD8, por lo que también se les denomina células “dobles negativas”, no se sabe con exactitud cuál es su función ni cómo funciona el propio receptor. El porcentaje de T gamma-delta es superior en los linfocitos intraepiteliales, por lo que se supone juegan un gran papel en la defensa de mucosas. La estructura molecular y la organización y el reordenamiento de los genes que codifican las cadenas del RCT son bastante similares a los de las IG, las cadenas alfa y gamma son muy parecidas genéticamente a las cadenas li-

geras, sólo tienen genes V y J. Las beta y delta poseen genes V, D y J, como las cadenas pesadas.

El RCT reconoce un fragmento peptídico del antígeno unido a las moléculas del CPH.

Asociado al dímero RCT se encuentra un complejo de moléculas encabezado por CD3, el cual está involucrado en la transmisión de la señal de activación a través de la membrana plasmática (transducción) y es un marcador característico del linfocito T.

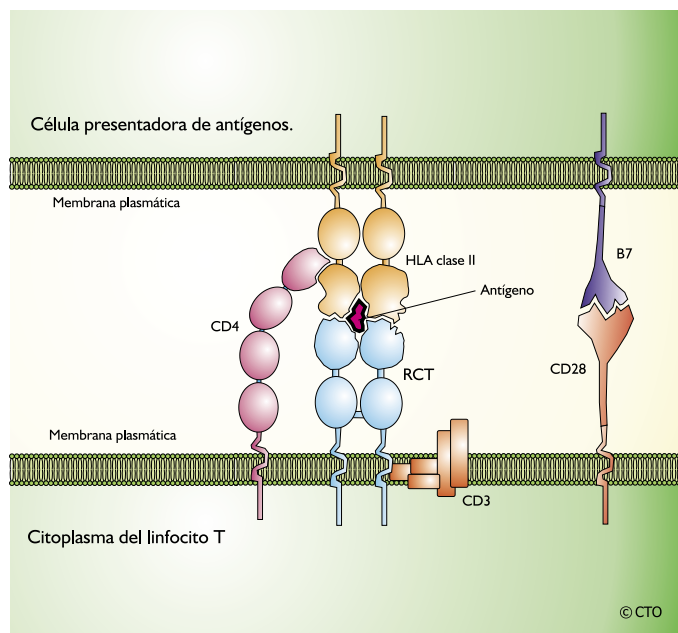


Figura 5. Restricción histocompatible.

SINAPSIS INMUNOLÓGICA.

Se denomina sinapsis inmunológica al conjunto de interacciones que se producen entre el linfocito T y la célula presentadora de antígeno, con la finalidad de producir la activación del linfocito T y poner así, en marcha, la respuesta inmune. Estas interacciones consisten principalmente, en señales recibidas por receptores de membrana.

Secuencia de la sinapsis inmunológica.

En primer término, tiene lugar el reconocimiento específico por el RCT, del antígeno presentado por moléculas del CPH. Tras este reconocimiento antigénico, se produce la transducción de la primera señal de activación mediada por CD3. Sin embargo, para la activación completa del linfocito T es totalmente necesario que se produzca una segunda señal o señal coestimuladora.

La segunda señal (coestimulación antigénica).

Se produce tras la interacción entre el receptor CD28 (linfocito T) y el B7 (CD80 ó CD86) (célula presentadora de antígeno).

Hasta tal punto es totalmente necesaria esta interacción para la activación del LT, que si no sucede se produce el fenómeno de anergia, entrando el linfocito T en apoptosis.

Solo podrá activarse una célula T si ambas señales (TCR-CD3 y CD28) están presentes (MIR 01-02, 245; MIR 01-02, 242).

DIFERENCIACIÓN DE LOS LINFOCITOS T.

La maduración de los linfocitos T se produce en el timo en el niño y adolescente. En el adulto, dicho órgano se va atrofiando y los linfocitos T maduran en médula ósea. Los linfocitos T inmaduros reciben el nombre de timocitos y, según el estadio de diferenciación, se pueden subdividir en tres grandes subpoblaciones cuyo estudio es de gran interés para comprender las leucemias de células T:

- **Pretimocitos.** Son los progenitores linfoides derivados de la CHP de la médula ósea. No expresan CD4 ni CD8 (“dobles negativos”).
- **Timocitos comunes.** Se caracterizan por la expresión de CD4 y CD8 (“dobles positivos”).
- **Timocitos tardíos,** caracterizados por expresar RCT con abundancia y además una u otra de las moléculas CD4 ó CD8 (nunca

dobles positivos o negativos). Sus características funcionales y los marcadores de superficie son indistinguibles de los linfocitos T maduros de la periferia.

SELECCIÓN DE LOS LINFOCITOS T.

Durante la maduración de los linfocitos T en el timo, tienen lugar una serie de procesos encaminados a lograr la tolerancia de los mismos, es decir, impedir que existan linfocitos T autorreactivos. Los procesos de tolerancia que tienen lugar en el timo se denominan procesos de tolerancia “centrales”, entre los cuales destacan los procesos de selección. La selección está determinada por la interacción entre el RCT que adquieren los timocitos en desarrollo y las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) expresadas por las células del estroma tímico:

- **Selección positiva.** Los timocitos con un RCT que reconozcan las moléculas del CPH son seleccionados. El resto son eliminados (apoptosis, muerte celular programada). Los timocitos que no reconocen el CPH tampoco serían capaces de reconocer el sistema HLA-peptido antigénico, por lo que jamás podrían llegar a activarse, es decir, son eliminados porque nunca van a ser útiles al organismo.
- **Selección negativa.** Los timocitos cuyo RCT tiene una muy alta afinidad por las moléculas del CPH que llevan péptidos endógenos (autoantígenos) son eliminados porque, si saliesen del timo, se comportarían como linfocitos autoinmunes.

Los timocitos capaces de interactuar con las moléculas CPH de clase II se convierten en linfocitos T CD4 y los que lo hacen con CPH de clase I en linfocitos T CD8.

La principal diferencia entre los linfocitos T CD4+ y los CD8+ es la clase de CPH que son capaces de reconocer. Existen linfocitos, tanto T CD4 + como T CD8 +, colaboradores, supresores y citotóxicos.

FENOTIPO DE LOS LINFOCITOS T ADULTOS.

Los linfocitos T de la periferia se caracterizan fenotípicamente por expresar las siguientes moléculas de superficie: RCT, CD2 (es la responsable de la formación de rosetas con hematíes de carnero), CD3, receptor para las lectinas fitohemaglutinina y concanavalina A (mitógenos) y además uno de los siguientes (pero no los dos):

- **CD4:** los linfocitos T CD4+ son los que reconocen antígenos presentados junto con el CPH de clase II. Predominan sobre los CD8 en una relación 2:1. La mayor parte de los CD4+ desarrollan funciones colaboradoras (*helper*), tanto para la respuesta de anticuerpos como de inmunidad celular. También existen T CD4+ con actividad citotóxica (el 10%) que participan en reacciones de hipersensibilidad retardada (MIR 01-02, 203).
- **CD8:** los linfocitos T CD8+ reconocen antígenos presentados junto con el CPH de clase I. La mayoría son citotóxicos, pero también existen T8 colaboradores. Los linfocitos T CD8+ Helper 2 colaboran en la respuesta de anticuerpos igual que los CD4 Helper 2. En los pacientes con SIDA existe una cantidad de inmunoglobulinas séricas superior a la de los sujetos normales. Los linfocitos colaboradores que coordinan la elaboración de anticuerpos en los pacientes con SIDA son fundamentalmente CD8+.

ACTIVACIÓN LINFOCITARIA.

Según el grado de activación de los linfocitos T, se clasifican en:

- **Linfocitos T quiescentes:** También llamados “vírgenes” o en reposo, son los que no han tomado contacto todavía con su antígeno.
- **Linfocito T activado** (también llamado efector): es aquel al que le ha sido presentado su antígeno específico y ha recibido, además, las señales de coestimulación de la célula presentadora de antígeno. Tras activarse, los linfocitos activados expresan:
 - Receptor de alta afinidad para IL2 (CD25).
 - CPH de clase II. Todos los linfocitos T tienen CPH de clase I, pero sólo los activados tienen también CPH de clase II.
 - CD 69.

Linfocitos de Memoria. Son los que se activaron durante una respuesta primaria y que, una vez pasada ésta, permanecen en reposo durante mucho tiempo (incluso toda la vida). Están preparadas para cuando se vuelven a encontrar con el antígeno (respuesta

secundaria) responden de un modo más rápido e intenso. Son difíciles de distinguir de los activados T y ambos circulan por sangre y linfáticos. Una característica distintiva es que los de memoria expresan CD45 Ro y carecen de CD62L, mientras que los activados expresan CD45Ra y CD62E.

ACTIVACIÓN LINFOCITARIA POR SUPERANTÍGENOS.

La inmensa mayoría de los antígenos se sitúan en el surco creado entre los extremos de las cadenas alfa y beta del CPH de clase II y son reconocidas, asimismo, por los extremos de las cadenas alfa y beta del receptor de la célula T. Se trata pues de una interacción similar a la del antígeno con el idiotipo de las inmunoglobulinas.

Los superantígenos se unen directamente a una zona lateral de la cadena beta del RCT que es muy poco polimórfica, sin tomar contacto con la zona polimórfica (donde se sitúan los antígenos ordinarios).

Al no ser capaces de discriminar selectivamente los RCT específicos, los superantígenos son capaces de estimular de modo totalmente inespecífico, hasta el 20% de la totalidad de los linfocitos T periféricos que, al activarse, secretarán citoquinas e interleuquinas masivamente. La enorme cantidad de citoquinas actuando sobre sus correspondientes receptores es la responsable del cuadro clínico. Un ejemplo de enfermedad inducida por superantígenos es el shock tóxico estafilocócico (MIR 00-01, 232).

LINFOCITOS COLABORADORES.

Los linfocitos T colaboradores TH (Helper en inglés) modulan la respuesta inmune ofreciendo su colaboración, en forma de citoquinas, a otras células del sistema. Los linfocitos T pueden ser funcionalmente colaboradores, independientemente de que sean CD4+ o CD8+. Los linfocitos T colaboradores se clasifican en tres categorías determinadas por el patrón de citoquinas que son capaces de producir:

- **TH1** producen IL2, IF gamma y TNF. Controlan las reacciones de inmunidad celular, las cuales son especialmente útiles en infecciones por microorganismos de crecimiento intracelular (MIR 03-04, 53).
- **TH2** producen IL4, IL5, IL6 y colaboran en la reacciones de inmunidad humoral, fundamentales para neutralizar toxinas e infecciones por gérmenes de crecimiento extracelular (MIR 03-04, 34).
- **TH3.** Producen IL10 y TGF Beta, tienen funciones reguladoras o supresoras.

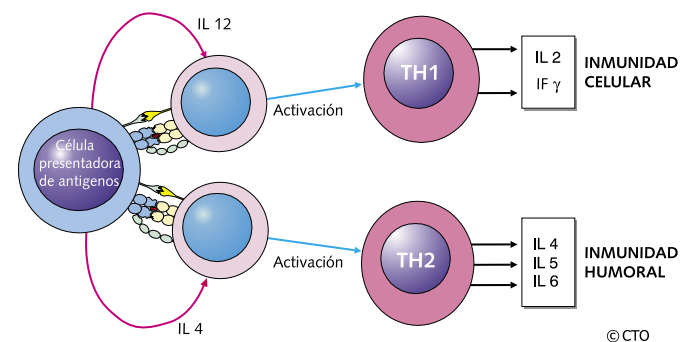


Figura 6. Linfocitos T colaboradores TH1 y TH2. Mecanismo de diferenciación y citoquinas que secretan.

El tipo de respuesta de linfocitos colaboradores que se desarrolle frente a un antígeno concreto es tremendamente importante y puede significar, que el desarrollo de la respuesta concluya en desenlaces tan opuestos como la curación, la aparición de formas severas de enfermedad o, incluso, enfermedades autoinmunes. Como ejemplo citaremos que, en modelos animales, una respuesta TH1 frente a la proteína básica de la mielina (inmunidad celular) significa el desarrollo de un cuadro similar a la esclerosis múltiple, que no aparece si la respuesta frente a ese antígeno es de tipo TH2 (inmunidad humoral).

Que un linfocito virgen se convierta en TH1 o TH2 depende de múltiples factores, tanto genéticos como adquiridos (muchos no están todavía bien caracterizados), el mejor conocido es la citoquina con la que sea coestimulado en el momento de reconocer el antígeno, si es IL12 se convertirá en TH1 y si, por el contrario, es IL4 se convertirá en TH2.

3.2. Linfocitos B.

Los linfocitos B son células especializadas en la producción de anticuerpos. Se desarrollan a partir de la CHP y, una vez maduros, expresan el receptor de la célula B, que consiste en inmunoglobulinas de membrana asociadas a otras moléculas (MIR 00-01, 231).

También tienen receptores para las lectinas pokeweed (sólo presente en linfocitos B) y fitohemaglutinina que, recordemos, también tienen los linfocitos T.

Su denominación como linfocitos B se debe a su origen en médula ósea (Bone marrow, en inglés) (MIR 95-96, 146).

Los linfocitos B maduros circulan por la sangre y el sistema linfático y cuando encuentran al Ag, para el que son específicas sus inmunoglobulinas de membrana, experimentan una serie de cambios madurativos caracterizados por proliferación y diferenciación hacia célula secretora de anticuerpos (célula plasmática), que secreta grandes cantidades de IG con las mismas regiones variables (VH y VL) que las IG que expresaban en la membrana antes de ser estimulados por el antígeno (MIR 95-96, 145).

Los linfocitos B, tanto en reposo como activados, expresan CPH de clase I y también CPH de clase II.

Tabla 3. Marcadores celulares.

TIPO CELULAR	MARCADOR CARACTERÍSTICO
Linfocito B	Ig de superficie, CD 19, CD 20
Linfocito T	CD3, CD2, CD 5, CD 7
NK	CD 16, CD 56
Mieloide	CD 14
Leucocitos	CD 45

RECEPTOR DE LA CÉLULA B.

El receptor típico del linfocito B y el que le da la especificidad para el antígeno es la inmunoglobulina de superficie. Existen dos formas de inmunoglobulinas: las de membrana y las de secreción (o forma soluble); las primeras poseen unos cuantos aminoácidos extras que constituyen la porción transmembrana.

Asociadas a la inmunoglobulina de superficie existe una serie de moléculas cuyo conjunto constituye el receptor de la célula B (RCB). La misión de éste es activar a la célula cuando se fije en él el antígeno.

Las principales moléculas que forman parte del receptor son:

- Inmunoglobulina: generalmente es IgM pero también puede ser IgD.
- CD19, forma un complejo con el CD21 que contiene una tirosín-quinasa.
- CD21, receptor para el fragmento C3d del complemento y virus Epstein Barr.

En el proceso de activación del linfocito B, del mismo modo que en el del T, es necesaria la interacción de otras moléculas de membrana además del propio receptor.

Linfocitos B CD5+. Una subpoblación de los linfocitos B maduros expresa la molécula CD5, que es característica de las células T, y se les denomina linfocitos B-1. La población mayoritaria de linfocitos B (Linfocitos B-2), no expresan en su membrana la molécula CD5. Secretan abundante IgM y algo de IgG e IgA.

3.3. Linfocitos granulares grandes. Células NK.

Los términos LGL y linfocito NK (células agresoras naturales o Natural Killer) son prácticamente sinónimos. Las células denominadas linfocitos granulares grandes (LGL) constituyen el 5-15% de las células mononucleadas de la sangre periférica en personas normales, tienen un tamaño algo superior al de los típicos linfocitos pequeños y una granulación azurófila en su citoplasma.

Los LGL son muy importantes en los primeros momentos de una infección vírica, cuando el virus se está multiplicando y todavía no se ha desarrollado la respuesta de linfocitos T. Su misión, considerada como perteneciente al sistema de inmunidad natural, es destruir células anormales (neoplásicas o infectadas) y contener

la infección hasta que el sistema de linfocitos T se encuentre plenamente operativo.

Una de las principales funciones biológicas de las células NK es el de destruir células que carecen de CPH clase I. Dado que el bloqueo de la expresión del CPH en la célula infectada es una estrategia viral para burlar al sistema inmune, eso les convierte en un mecanismo alternativo de defensa antivírica y, en determinadas ocasiones, de defensa antitumoral, ya que algunas células tumorales también pierden la expresión de CPH clase I y se convierten en dianas de los NK. Los receptores KIR (*Killer Inhibition Receptor*), como el Ly-49, al unirse al CPH de las hipotéticas células diana, apaciguan a las células NK citotóxicas. Si la célula carece de CPH, el receptor KIR dejará de transmitir la señal inhibitoria y la célula NK desencadenará el mecanismo efector citolítico sobre la célula diana.

Así mismo, los linfocitos NK poseen receptores activadores, KAR (Killer Activation Receptor) los cuales reconocen diversos antígenos microbianos. La capacidad de reconocer anticuerpos viene mediada por la presencia, en la mayoría de las células NK, de un receptor para la Fc de los anticuerpos, esta capacidad para reconocer anticuerpos constituye el nexo de unión de la célula NK con la inmunidad adaptativa.

Las células NK no tienen receptor de célula B ni de célula T. Las moléculas que definen a los linfocitos NK son: CD94, CD56 y CD16 (receptor para la Fc de IgG).

3.4. Células presentadoras de antígeno (CPA).

Se denomina Célula Presentadora de Antígeno (CPA) a aquella que es capaz de presentar antígenos de origen externo a través de moléculas CPH de clase II. Estas células son capaces de fagocitar el microorganismo, digerirlo y procesarlo. Se consideran a las células de estirpe monolito-macrofágica, células dendríticas y linfocitos B (MIR 02-03, 129).

No olvidar que estas células, como todas las células nucleadas del organismo, también expresan CPH de clase I.

Los monocitos-macrófagos, al igual que los como los linfocitos NK, tienen CD16, receptor para la región Fc de las inmunoglobulinas. Es importante recordar que se consideran monocitos a las células de esta estirpe que están circulando por el torrente sanguíneo, mientras que cuando se encuentran localizados en tejidos se les llama macrófagos. En algunos casos estos macrófagos reciben nombre propio en función del tejido en el que se ubiquen (células de Kupffer / hígado; osteoclastos / hueso; microglía o células de "del Río Hortega" / sistema nervioso).

Células dendríticas.

Son células presentadoras de antígeno que tienen unas prolongaciones alargadas que les dan un aspecto parecido a las células nerviosas. Existen dos tipos de células dendríticas:

Células dendríticas interdigitantes. Expresan en sus membrana una gran cantidad de CPH de clase II, se localizan intersticialmente en casi todos los órganos (piel, corazón, pulmón, hígado, intestino, etc.). Cuando toman contacto con un Ag, migran a través de los vasos linfáticos hacia la paracorteza de los ganglios linfáticos regionales; allí se transforman en células dendríticas interdigitantes encargadas de presentar antígenos a los linfocitos T Helper. El prototipo de célula dendrítica interdigitante es la célula de Langerhans (células dendríticas de la piel).

Células dendríticas foliculares. Se localizan en los órganos linfoides secundarios (sobretudo bazo y ganglio), en áreas ricas en linfocitos B, como los folículos (de ahí su nombre). No tienen CPH de clase II, pero sí receptores para complemento e inmunoglobulinas y están relacionadas con aclaramiento de inmunocomplejos y el desarrollo de los linfocitos B de memoria.

Las células dendríticas foliculares no funcionan como CPA de los linfocitos T; se cree que son fundamentales para presentar el antígeno a los linfocitos B del folículo y para generar las respuestas secundarias de anticuerpos.

Los monocitos producen IL-1 y otras citoquinas importantes para que los linfocitos T puedan activarse. Los linfocitos B activados también pueden producir IL-1, pero no está claro que lo hagan las células dendríticas.

TEMA 4. LA RESPUESTA INMUNE.

4.1. Respuesta inmune.

La respuesta inmune. Abarca el conjunto de procesos que desarrollan las células del sistema inmune cuando penetra una sustancia inmunogénica en el organismo invadido. En la elaboración de esta respuesta hay una serie de fases:

- **Reconocimiento** del antígeno extraño.
- **Identificación, activación y expansión** de los escasos linfocitos específicos para dicho antígeno formando clones.
- **Diferenciación:** desarrollo del fenotipo efector de las células del Sistema Inmune.
- **Desarrollo de la respuesta:** acción de las células, o sus productos (anticuerpos), sobre el antígeno.

Clásicamente se distinguen dos grandes tipos de respuesta efectora:

- **RESPUESTA HUMORAL**, desarrollada por los linfocitos B y coordinada por los TH2.
- **RESPUESTA CELULAR**, desarrollada, fundamentalmente, por los linfocitos T citotóxicos y coordinada por los TH1; puede ser muy heterogénea.

4.2. Respuesta de anticuerpos primaria y secundaria.

La respuesta de anticuerpos (AC) juega un gran papel en la defensa frente a bacterias, antígenos solubles (toxinas), virus, protozoos y gusanos (IgE).

Puede ser de dos tipos: primaria y secundaria.

- **La respuesta primaria** ocurre cuando es la primera vez que el sistema inmune entra en contacto con el antígeno en cuestión. Se caracteriza porque después de la exposición al antígeno hay:
 - Fase de **latencia** de 5-7 días. En esta fase todavía no aparecen anticuerpos.
 - Fase de **incremento**. La concentración de los anticuerpos séricos aumenta en progresión geométrica hasta alcanzar la:
 - Fase de **meseta**. La secreción se mantiene durante unos días (3-5) y luego desciende lenta, pero progresivamente, en los siguientes 10-15 días.

En la respuesta primaria, los anticuerpos son siempre de la clase IgM y con baja afinidad por el antígeno (MIR 05-06, 242; MIR 95-96, 147).

- **La respuesta secundaria** tiene lugar cuando el sistema inmune encuentra a un antígeno por segunda vez o en subsiguientes ocasiones. Se distingue de la primaria en:
 - a) *Mayor rapidez en instaurarse*, es decir presenta una fase de latencia más corta.
 - b) *Los anticuerpos duran más tiempo* en el suero (fase de meseta más prolongada).
 - b) El título de anticuerpos alcanza un *valor mucho más alto* (mayor potencia).
 - c) Cambio de clase: Los anticuerpos, en vez de IgM son IgG, IgA o IgE (revisar cambio de clase o isotipo del linfocito B).
 - d) La *afinidad* de los anticuerpos por el antígeno *es mayor*. (MIR 00-01F, 202).

Las características de mayor potencia y rapidez de la respuesta secundaria se deben a:

- Un mayor número de linfocitos B y T, seleccionados para el Ag, que en la respuesta primaria (células de memoria). Las estrategias de vacunación se basan en generar linfocitos de memoria por exposición a antígenos atemperados, de modo que, en caso de infección por el patógeno, se pueda establecer rápidamente una respuesta secundaria.
- Las células B memoria generadas han experimentado *hipermutaciones somáticas puntuales* en la zona de unión al antígeno que les confieren mayor afinidad por éste.

ANTÍGENOS T-DEPENDIENTES.

La mayoría de los linfocitos B específicos necesitan la ayuda de linfocitos T colaboradores para activarse, proliferar y diferenciarse hacia células secretoras de anticuerpos. Estos linfocitos B produc-

tores de la respuesta de anticuerpos T-dependiente (timo-dependiente) se localizan en los folículos linfoides de los ganglios y en médula ósea.

La cooperación T-B se establece merced al papel de los *linfocitos B como células presentadoras de Ag* (CPA). Los linfocitos B, específicos para un epitopo, tras reconocer el Ag con su IG de superficie, endocitan todo el antígeno, lo procesan (degradación y desnaturación) y pasan a expresar péptidos del antígeno en su membrana unidos a las moléculas CPH de clase II.

Los linfocitos T Helper 2, con un RCT capaz de reconocer el antígeno unido al CPH de clase II, se unen a él y se activan, transmitiendo a su vez señales de activación al linfocito B:

- IL4 promueve la proliferación de los linfocitos B activados, así como la diferenciación de los linfocitos B que están proliferando.
- IL6 actúa promoviendo la diferenciación.
- Interacción CD40 (célula B) con CD40L (CD154) de la célula T helper.

Como resultado final de la respuesta T dependiente se genera un gran número células secretoras de anticuerpos específicos que permitirán la respuesta secundaria tras subsiguientes contactos con el mismo antígeno.

ANTÍGENOS T-INDEPENDIENTES.

Hay un pequeño número de sustancias, conocidas como antígenos T-independientes, que son capaces de inducir la respuesta de anticuerpos sin necesidad de la cooperación de los linfocitos T, entre ellos están.

- Lipopolisacárido (LPS) de la endotoxina bacteriana de Gram (-).
- Flagelina polimérica microbiana.
- Polisacáridos: dextrano, levano, etc.
- Polímeros de D-aminoácidos.

Se caracterizan por ser **estructuras poliméricas** en las que los determinantes antigénicos se repiten muchas veces y por ser **resistentes a la degradación** metabólica. Es posible incrementar la inmunogenicidad de los antígenos polisacáridos conjugándose con un carrier proteico de modo que se consiga una respuesta T-dependiente, esta estrategia es la que siguen las nuevas vacunas contra los meningococos (MIR 03-04, 35). Frente a estos antígenos, la respuesta siempre tiene características de respuesta primaria, aunque se hayan tenido contactos previos con el antígeno: se producen sólo anticuerpos IgM y no existe memoria inmune (MIR 98-99, 247). La mayor parte de los linfocitos B productores de anticuerpos contra antígenos T independientes se encuentran en el bazo, tras una esplenectomía se producen respuestas deficientes frente a ese tipo de antígenos.

4.3. Respuestas de las células T. Citotoxicidad.

Este tipo de respuestas son esenciales en la defensa contra virus y en la eliminación de otros microorganismos intracelulares: Candida, Pneumocystis, toxoplasma, mycobacterias etc.,

En la respuesta de citotoxicidad específica, los linfocitos T juegan un papel fundamental como células cooperadoras (TH1), la función cooperadora depende, en su mayor parte, de la acción de las interleuquinas (IL2, IF gamma, etc.) que actúan sobre las células efectoras y sobre los macrófagos, dando lugar a las reacciones de hipersensibilidad retardada.

Citotoxicidad celular restringida por las moléculas CPH de clase I. Los linfocitos T citotóxicos (TC) reconocen al antígeno en asociación con las moléculas CPH de clase I en la membrana celular de otras células y, una vez activadas, lisan dichas células (células diana).

El principal papel biológico de los linfocitos TC es intervenir en la eliminación de las células infectadas por virus y células no infectadas, pero que son detectadas como extrañas, tales como las tumorales o las de los órganos trasplantados (MIR 95-96 E, 139). La mayor parte de los linfocitos TC son CD8+, pero también existe cierta proporción de linfocitos T CD4+ citotóxicos con especificidad restringida a moléculas CPH de clase II.

Generación de linfocitos T citotóxicos. Al igual que la respuesta de anticuerpos, obedece a los mismos principios vistos con anterioridad:

- **Selección por el Ag** de los escasos linfocitos específicos existentes antes del estímulo antigénico.
- **Amplificación clonal** de los linfocitos seleccionados mediante un proceso de proliferación selectiva. El número incrementado de linfocitos T CD8+ específicos garantiza que la respuesta secundaria sea más potente y rápida.

La respuesta citotóxica, se desarrolla en tres etapas:

- **Reconocimiento del Ag.** Los linfocitos T CD8 citotóxicos, reconocen al Ag unido a moléculas CPH de clase I propias o bien reconocen exclusivamente moléculas CPH de clase I presentes en células alogénicas.
- **Activación.** Se activan y expresan receptores de IL2. Para que pueden proliferar y manifestar su función citolítica, requieren que otras células los estimulen con IL2 (suelen ser linfocitos TH1 próximos).
- **Destrucción de las células diana.** Como respuesta a la IL2, los linfocitos citotóxicos proliferan y se activan de modo que, cuando entran en contacto con las células diana que expresan el antígeno, las lisan. Una vez han destruido la célula, pueden seguir ejerciendo su efecto citotóxico sobre otras ya que la acción lítica es específica contra la diana y no existe daño contra la propia célula efectora de la respuesta.

MECANISMOS DE CITOTOXICIDAD

Citotoxicidad dependiente de anticuerpos.

La actividad citotóxica K (Killer) requiere la unión de un anticuerpo IgG a la célula diana. La fijación del anticuerpo sobre las células es reconocida por el receptor para la Fc de la IgG de la célula LGL/NK (CD16) (MIR 00-01, 235).

4.4. Alorreactividad.

La alorreactividad (o alorreconocimiento) es el hecho de que una gran proporción de los linfocitos T de un individuo reconocen, sin necesidad de inmunización previa, las moléculas CPH alogénicas (de otro individuo genéticamente distinto de la misma especie), es decir, las variantes polimórficas expresadas por otras personas.

No está de más recordar una vez más, por su importancia, que los linfocitos T CD8+ reconocen a las moléculas CPH de clase I y los linfocitos T CD4+ a las de clase II.

No se conocen los mecanismos exactos del alorreconocimiento, se consideran varias posibilidades de reconocimiento por parte del RCT:

- Las regiones polimórficas de las moléculas CPH alogénicas, no presentes en el individuo receptor, son reconocidas como el CPH propio con un Ag incorporado.
- Péptidos endógenos unidos a dichas moléculas.

La existencia de una gran proporción de linfocitos T alorreactivos determina que la respuesta a estos antígenos tras una estimulación primaria sea ya muy considerable.

4.5. Tolerancia.

Se trata de un estado de ausencia de reactividad específica para antígenos concretos que se adquiere de forma activa. La más importante es la autotolerancia que permite que el sistema inmune de un individuo no ataque a las células de su propio organismo.

Los mecanismos de tolerancia pueden establecerse a nivel central, durante la génesis y diferenciación de las células (timo en células T y médula ósea en células B) y a nivel periférico, sobre células adultas.

La tolerancia establecida a nivel central sobre los linfocitos B en la médula ósea es menos efectiva que la realizada sobre los linfocitos T en timo. Se considera que la presencia de un pequeño número de linfocitos B levemente autorreactivos es normal, no obstante, éstos permanecen inactivos por la falta de colaboración de los linfocitos TH2 (MIR 00-01, 234; MIR 02-03, 139).

Se conocen varios mecanismos para establecer la tolerancia:

1. **Delección clonal.** Se eliminan las células autorreactivas. Es el principal mecanismo de la "tolerancia a nivel central". Gracias a él se garantiza que los linfocitos maduros que dejan los órganos linfoides y van hacia tejidos periféricos no respondan a antígenos propios.

2. **Anergia clonal.** Pérdida de la capacidad de respuesta a su antígeno de células concretas. Se produce cuando la célula presentadora de antígeno confiere estimulación antigénica al linfocito Th (1ª señal) en ausencia de coestimulación antigénica (2ª señal).
3. **Supresión activa.** Inhibición de la actividad celular por interacción con otras células, básicamente mediante secreción de citoquinas inhibitorias como TGF- β e IL-10 (perfil Th3).
4. **Desviación de la respuesta.** Por ejemplo, al cambiar una respuesta de TH1 a TH2.

ENVEJECIMIENTO E INMUNIDAD.

Al iniciarse la vida adulta, comienza una disminución lenta y permanente en la inmunidad. El primer cambio aparece en el timo, órgano que comienza a atrofiarse después de la adolescencia y que en la mitad de la edad adulta sólo tiene un 15% de su tamaño original.

La capacidad de detectar moléculas extrañas se va perdiendo con la edad, lo que conlleva que la incidencia de infecciones y neoplasias se incremente con la edad. Los anticuerpos se elaboran de forma más lenta y menos efectiva, por lo que el efecto protector de vacunas, como la de la gripe, a veces no se produce y los resultados de las campañas de vacunación en la tercera edad no suelen ser los esperados.

En el anciano también es frecuente la aparición de autoanticuerpos a títulos bajos. Sin embargo la mayoría de las veces estos no son patogénicos ni condicionan enfermedad autoinmune, pues hay que recordar que este tipo de enfermedades, con alguna excepción como el pénfigo y el pénfigoide, no son típicas de ancianos (MIR 99-00, 249).

TEMA 5. COMPLEMENTO.

El Sistema del Complemento consiste en una cascada de activación enzimática de un conjunto de proteínas, cuya finalidad principal es la de producir la lisis bacteriana. Fue descrito por primera vez por Erlich en el siglo XIX. Los componentes del Complemento son más de 30 proteínas séricas, la mayoría de ellos se sintetizan en el hepatocito. Se le encuadra dentro de la Inmunidad Innata o Inespecífica, aunque como veremos, posee un nexo de unión con la Inmunidad Específica o Adaptativa gracias a una de sus vías de activación.

5.1. Funciones del Complemento.

- Lisis del microorganismo o célula diana.
- Opsonización.
- Anafilotoxinas en el control de la respuesta inflamatoria.
- Amplificación de la respuesta humoral específica.
- Eliminación de los inmunocomplejos.

5.2. Vías de activación del complemento.

Clásicamente se describían dos vías de activación del Complemento: la Vía Clásica y la Vía Alternativa. Recientemente se ha descrito una tercera vía de activación, la vía de las Lectinas Unidoras de Manosa (en inglés vía de las MBL), que es importante conocer, ya que en la actualidad ya se han caracterizado inmunodeficiencias causadas por alteraciones en proteínas propias de esta vía.

VÍA CLÁSICA

Se inicia por la unión del C1 a la fracción Fc de las inmunoglobulinas, es por lo tanto, esta vía, el nexo de unión del Sistema del Complemento con la inmunidad específica. Necesariamente para que se active esta vía, el anticuerpo debe estar unido específicamente a su antígeno, formando entonces los denominados inmunocomplejos.

VÍA ALTERNATIVA

La ruta alternativa se activa directamente sobre la superficie de muchos microorganismos. Opera varios días antes de que entre en acción la ruta clásica (tiene que esperar a que se hayan producido anticuerpos).

VÍA DE LAS LECTINAS (MBL)

Su mecanismo de activación es, en esencia, equivalente al de la vía alternativa, siendo específicamente manosas los antígenos microbianos reconocidos y siendo lectinas las proteínas del complemento que inician esta vía.

5.3. Vía común.

Independientemente de la vía que inicie la activación, todas convergen en la formación de una C3 convertasa, punto desde el cual, se pone en marcha una ruta común para la formación del Complejo de Ataque a la Membrana, CAM (en inglés MAC).

El CAM se forma por el ensamblaje de las proteínas C5, C6, C7, C8 y C9 sobre la membrana microbiana, formando en ella un poro, cuyo efecto esencial es producir un notable desequilibrio osmótico en el microorganismo que conduce a su lisis.

5.4. Regulación del complemento.

El complemento, por su vía alternativa, sufre una activación basal permanentemente, por lo que necesita unas vías de regulación finas y precisas que eviten la producción de daños tisulares al propio individuo por el estado de inflamación continuo. Existen varias formas de regulación del complemento:

- Labilidad de las proteínas del complemento, es decir, se degradan fácilmente.
- C1Inh, que se une e inactiva C1r y C1s del complejo C1.
- proteínas de control del complemento (CCPs), que inactivan la formación de C3 convertasas.

Tabla 4. Proteínas de regulación del complemento.

- | | |
|--------|--------------|
| • DAF | • CR1 |
| • CD59 | • PROTEÍNA S |

5.5. Receptores para el complemento.

CR1 (=CD35): su ligando es sobre todo el componente C3b, y en menor medida el iC3b, así como C4b. Sus principales funciones son:

- Receptor opsónico en fagocitos, mediante el cual reconocen y engullen mejor microorganismos recubiertos con C3b.
- Los eritrocitos y plaquetas captan inmunocomplejos opsonizados, y los llevan a los fagocitos “carroñeros” del sistema retículo-endotelial.

Su defecto se asocia a pacientes con lupus.

CR2 (=CD21): se une a varios productos de degradación derivados del C3b (como iC3b y C3dg). También puede ligarse con el virus de Epstein-Barr.

5.6. Solubilización y eliminación de inmunocomplejos.

La eliminación de inmunocomplejos circulantes es una función del complemento derivada del reconocimiento de los mismos mediante su vía clásica de activación. La unión de C3b a los inmunocomplejos los degrada a complejos de menor tamaño, que son eliminados del torrente sanguíneo gracias a los macrófagos.

Cuando este sistema no funciona adecuadamente, los complejos Ag-Ac se acumulan en tejidos, dando lugar a enfermedades por hipersensibilidad de tipo III. Las personas con lupus eritematoso sistémico con deficiencias en los componentes C1, C2 y C4, forman inmunocomplejos a los que se une poca C3b, por lo que no pueden ser eliminados, ocasionando ello reacciones hipersensibles de tipo III.

5.7. Complemento e inflamación.

El sistema del complemento interviene de forma decisoria en el desencadenamiento de la inflamación, debido a la actividad quimiotáctica de las anafilotoxinas C3a, C4a y C5a, de ellas la más potente es C5a. De su acción se derivan los siguientes efectos:

- En neutrófilos: aumento de las moléculas de adhesión, potenciación del estadiillo respiratorio (producción de radicales libres).
- En mastocitos: provocan la degranulación, con el consecuente aumento de la permeabilidad.

CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA Y COMPLEMENTO.

Durante el paso de la sangre por circuitos extracorpóreos se produce una notable producción de anafilotoxinas, con las consiguientes secuelas clínicas, el contacto del plasma con las membranas de los aparatos de hemodiálisis produce la activación de la vía alternativa del complemento, lo que causa una granulopenia transitoria duran-

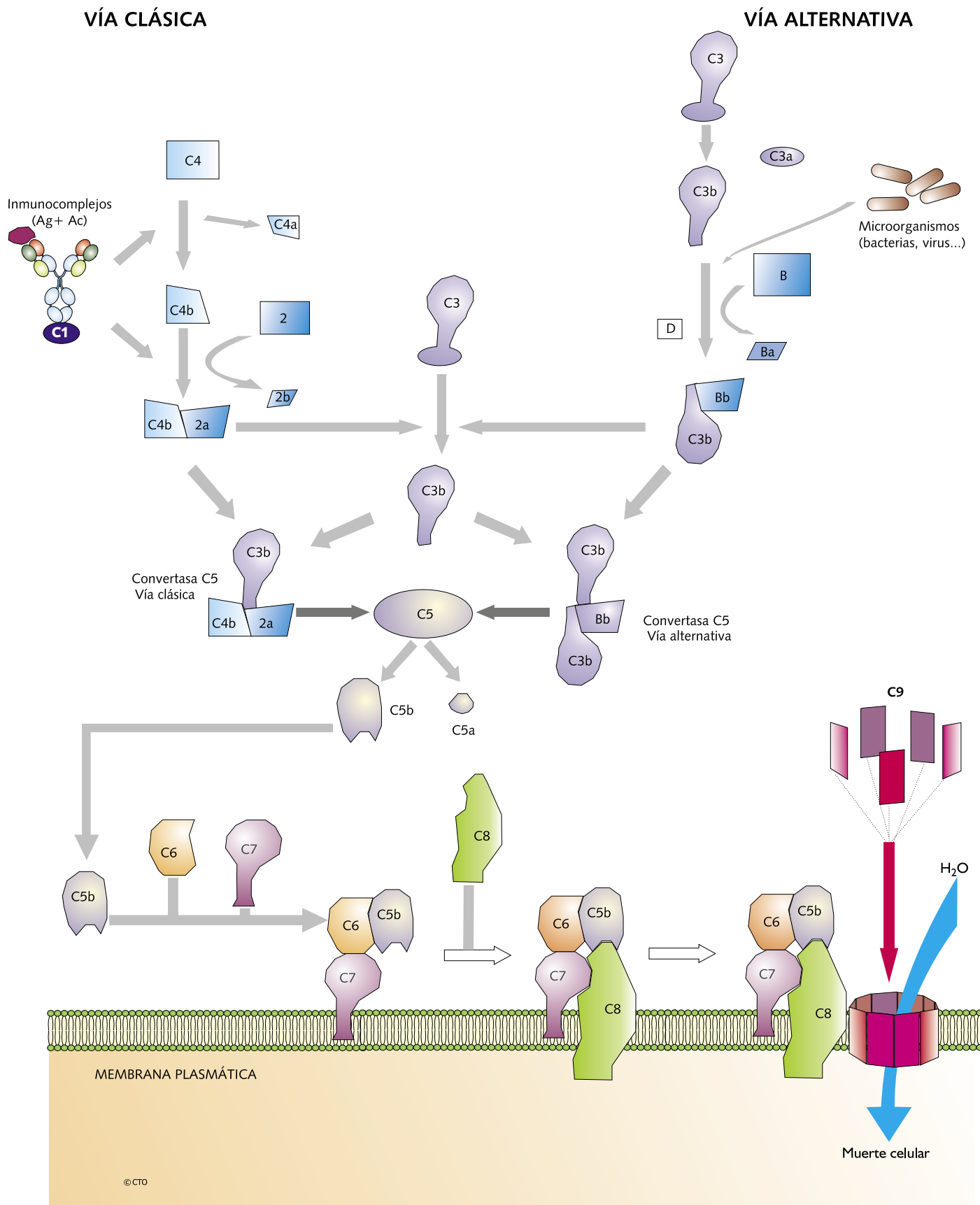


Figura 7. Sistema de activación del complemento.

te los primeros minutos de la diálisis. Unos efectos similares, pero más intensos, ocurren durante el "bypass" cardiopulmonar; en este caso también se activa la vía clásica.

5.8. La cascada de las quininas.

Son el tercer sistema de formación de mediadores en cascada del plasma, los otros son el sistema del complemento y la cascada de la coagulación.

En la vía de las quininas, el C1inh inhibe a la enzima kalikreína, que es la responsable de la conversión del kininógeno en bradiquina, molécula que incrementa notablemente la permeabilidad vascular. En los pacientes con edema angioneurótico familiar está aumentada la actividad de la enzima por falta del C1 inhibidor. La deficiencia de factores de complemento más frecuente en Europa es la de C1 inh.

La cascada de las quininas se dispara al fijarse el factor Hageman sobre una superficie cargada negativamente. El principal producto

final, la bradiquinina, es un nonapéptido que produce hipotensión, vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, activación de la fosfolipasa A2 y contracción de la musculatura lisa.

TEMA 6. EL COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD.

6.1. Introducción.

La discriminación entre lo propio y lo extraño es esencial para que el Sistema Inmune pueda destruir cualquier agente invasor, una vez reconocido como ajeno al organismo.

Los linfocitos T no son capaces de reconocer directamente a los antígenos, sino que les tienen que ser entregados por las llamadas células presentadoras de antígenos. Al entrar sustancias extrañas en el organismo, son endocitadas y procesadas por células del sistema monocito-macrófago y expuestas en la cara externa de su membrana plasmática asociado a unas proteínas de la membrana: el HLA. Este complejo HLA-péptido antigénico puede ser ya identificado por los linfocitos T por medio de su receptor específico (RCT), una vez realizado el reconocimiento del antígeno se desencadena la respuesta inmune (MIR 99-00, 250).

Los antígenos de histocompatibilidad deben su nombre a que fueron descubiertos por su participación en los mecanismos de rechazo de órganos trasplantados entre individuos genéticamente distintos.

Se han descrito antígenos de histocompatibilidad en todos los vertebrados estudiados. En el hombre, inicialmente las moléculas del complejo recibieron el nombre de antígenos HLA, por Human Leucocyte Antigen (antígenos leucocitarios humanos) y todavía se usa como sinónimo de CPH.

El núcleo central del sistema genético que codifica el complejo CPH en el hombre está situado en el brazo corto del cromosoma 6.

6.2. Moléculas CPH de clase I y de clase II.

Las moléculas CPH son glucoproteínas de membrana compuestas de dos cadenas que se clasifican en:

- **CPH de clase I**, se encuentran en la membrana de prácticamente todas las **células nucleadas y plaquetas**, están compuestos por una cadena pesada (alfa) y una cadena ligera constante, la Beta2-microglobulina. No expresan CPH de clase I: hematías, sincitiotrofoblasto y algunos escasos timocitos. Las moléculas CPH de clase I mejor conocidas son HLA-A, HLA-B y HLA-C. El gen de la beta-2-microglobulina es el único que codifica parte del CPH y no se encuentra en el complejo CPH del cromosoma 6 (está en el cromosoma 15).
- **CPH de clase II**, presentes en la superficie de las células presentadoras de antígenos: las del sistema mononuclear fagocítico y los linfocitos B. Están formados por una cadena alfa y otra cadena beta. Las tres clases de moléculas CPH de clase II más conocidas son HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ.

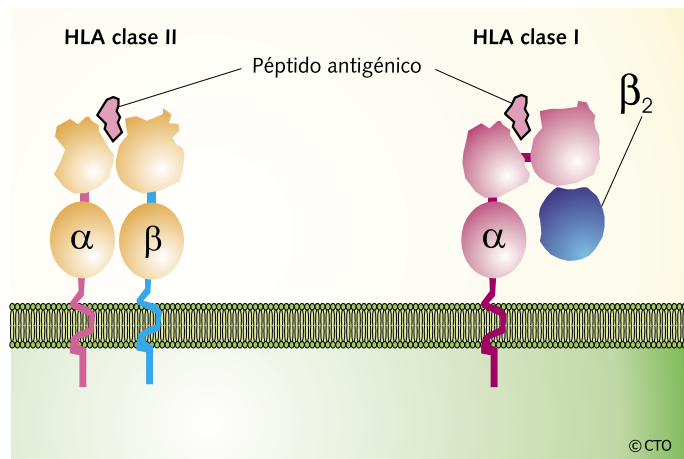


Figura 8. HLA tipo I y II.

Las moléculas CPH forman parte de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Sus aminoácidos se disponen formando dominios

globulares similares a los que forman las IG. Concretamente, cada molécula CPH forma 4 dominios de IG extracelulares, dos externos y dos internos. Los dos dominios externos de las moléculas CPH se encuentran plegados formando una especie de canal, que constituye el sitio de unión de los péptidos naturales. Las diferencias existentes entre los diversos antígenos de histocompatibilidad residen sobre todo en los dominios externos y constituyen la base del polimorfismo HLA.

El hecho de que los linfocitos T no reconozcan al antígeno más que en combinación con moléculas HLA, añade a la fase de reconocimiento inmunitario un grado adicional de complejidad que puede tener repercusiones funcionales. Las moléculas CPH deben poseer la cualidad de poder combinarse con cualquier péptido, aunque la afinidad de esta combinación dependa de la estructura del péptido y de la molécula CPH correspondiente. El hecho de que cada individuo posea varias moléculas de clase I y de clase II puede constituir una ventaja, pues permitirá combinar más eficazmente a un mayor número de péptidos. La colección de moléculas CPH que cada individuo posee le confieren un carácter específico de individualidad para organizar la respuesta inmune.

El CPH de clase I se forma al ensamblarse la cadena alfa y la beta 2 microglobulina sobre un fragmento peptídico (8-10 aminoácidos) presente en el citoplasma celular. Si no se utiliza ese péptido, la molécula no puede ensamblarse. El péptido puede ser un fragmento de una proteína propia o un fragmento vírico (en una célula infectada). **El CPH de clase I expresa antígenos procedentes del interior de la célula.** Las células infectadas por virus serían detectadas mientras que los autoantígenos no desencadenarían ningún tipo de respuesta, al haber sido eliminados los linfocitos T autorreactivos en el timo.

En el CPH de clase II las cadenas alfa y beta se ensamblan independientemente del antígeno. **El CPH de clase II expresa antígenos procedentes de fuera de la célula** tras el procesamiento del antígeno en el fagolisosoma.

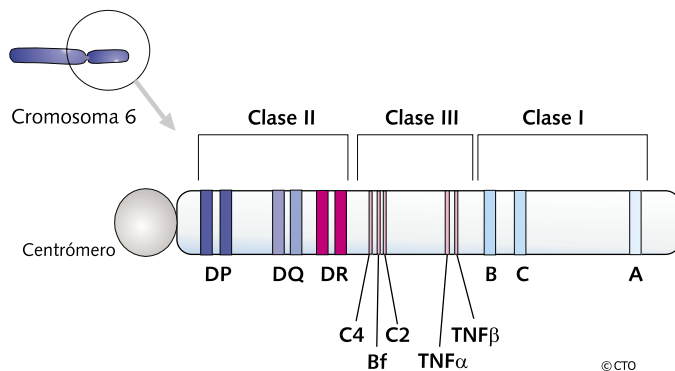


Figura 9. Situación del CPH en el genoma.

6.3. Genética del sistema HLA.

Los genes CPH se localizan en un segmento del brazo corto del cromosoma 6 humano. Entre los genes de clase I (A, B, C) y los de clase II (DR, DP, DQ) se encuentra un grupo de genes que gobierna la síntesis de ciertos productos del sistema del complemento (factor B, C2 y C4) y los genes del citocromo P450 de la 21-hidroxilasa suprarrenal; se les conoce por genes de clase III.

Los antígenos CPH se expresan de forma codominante. El fenotipo CPH es la simple enumeración de los antígenos definidos en un individuo (A3, A29, B7, B44, Cw1, Cw3, DR2, DR7, DPw1, DPw1, DQ1, DQ2). Si se conocen los antígenos que corresponden a cada cromosoma, se puede definir el genotipo. La mitad del genotipo, es decir, lo que corresponde a cada uno de los cromosomas o, lo que es lo mismo, lo que cada individuo hereda de cada progenitor, se denomina haplotipo. En el ejemplo anterior, A3, B7, DR2 conforman un haplotipo y A29, B44, DR7 el otro (hemos considerado solo A, B y DR para más simplicidad).

Desequilibrio de ligamiento: Una característica especial del sistema CPH es la aparición de combinaciones preferentes en un mismo haplotipo. Por ejemplo los antígenos HLA-A1, B8 y DR3 se asocian con mayor frecuencia de lo que cabría esperar de acuerdo con sus respectivas frecuencias antigénicas. El fenómeno se denomina desequilibrio de asociación o de ligamiento (ver genética para más información).

Cada región CPH (el conjunto de genes CPH de un cromosoma) da lugar a varias cadenas pesadas alfa de clase I (HLA-A, B y C), y a las cadenas alfa y beta de las moléculas CPH de clase II (HLA-DR, DQ y DP). La cadena beta para todos los CPH de clase I es la beta 2 microglobulina y no es polimórfica.

6.4. Polimorfismo HLA y nomenclatura.

En cada especie, existe una enorme diversidad de alelos diferentes para cada locus del complejo MHC; de hecho estamos ante el complejo de genes más polimórfico de los vertebrados.

Se han descrito más de 100 alelos diferentes para cada locus polimórfico del MHC. Ello crea precisamente el gran obstáculo a la hora de los trasplantes e injertos entre individuos de la misma especie.

La variación entre alelos distintos de un mismo locus del MHC, a nivel de secuencia de aminoácidos del respectivo producto, es de 5 al 10%, mucho más alta que en un gen "normal", y superior incluso a la diferencia de secuencia entre algunos genes homólogos de especies distintas. La variación se concentra sobre todo en los aminoácidos que se sitúan en la valva de unión del péptido presentado.

6.4.1. Mecanismos de generación de polimorfismos.

1. Conversión génica: una secuencia de un alelo de un locus MHC se ve reemplazada en parte por otra secuencia de un gen homólogo.
2. Mutaciones puntuales.

6.4.2. Determinación de alelos CPH.

- **Serología.** En principio se utilizaban sueros de pacientes sensibilizados frente a diferentes antígenos CPH, aunque en la actualidad se emplean anticuerpos monoclonales, específicos para cada antígeno.
- **Técnicas de genética molecular.** Más sensible y específico. Permite una mayor resolución en el tipaje.

6.4.3. Nomenclatura del sistema CPH.

Los diferentes alelos CPH conocidos se nombran con el tipo de molécula y el número correspondiente, otorgado en congresos internacionales. Aquellos alelos que llevan una "w", como por ejemplo, HLA-Bw4, tienen una nomenclatura provisional.

La casi imposibilidad de encontrar dos individuos no relacionados absolutamente idénticos, permite la aplicación del sistema en los estudios de paternidad dudosa y en la identificación de individuos a partir de restos humanos. Su intervención en los mecanismos de rechazo de los trasplantes obliga a considerar este polimorfismo a veces a la hora de seleccionar la pareja donante-receptor adecuada.

6.5. CPH y enfermedad.

Algunos alelos CPH se encuentran con gran frecuencia entre los pacientes afectados de ciertas enfermedades fundamentalmente autoinmunes. Por ejemplo, el 95% de los individuos con espondilitis anquilopoyética son HLA-B27 positivos, mientras que la frecuencia de este antígeno en la población general es inferior al 10%. La susceptibilidad de ciertos antígenos parecen conferir ante algunas enfermedades puede cuantificarse mediante el cálculo del riesgo relativo (RR). Así, para el caso de la espondilitis anquilopoyética y el B27+ el RR es 97.

No se ha encontrado ninguna asociación absoluta entre una molécula del CPH y ninguna enfermedad, es decir, nunca se ha encontrado un antígeno presente en exclusividad en los enfermos y ausente en la población libre de la enfermedad. La **presencia del alelo HLA asociado sería un factor más de predisposición**. La asociación más fuerte de un HLA con una enfermedad es el DR2 con la narcolepsia (RR 130).

En las enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, se han encontrado condicionantes genéticos de los que el más importante es el fenotipo HLA, no obstante el mecanismo patogénico es complejo por lo que pueden considerarse como enfermedades poligénicas modificadas con factores ambientales (MIR 03-04,

33). El mecanismo de las asociaciones entre CPH y enfermedad es complejo por lo que, para comprenderlo, se debe considerar el papel fisiológico de las moléculas CPH en la respuesta inmune: un combinado HLA-péptido particular puede semejarse espacialmente, y por tanto parecer idéntico, a la combinación formada por otra molécula CPH del mismo individuo y un antígeno propio. Ello explicaría ciertas reacciones autoinmunes.

Tabla 5. Principales asociaciones entre sistema HLA y enfermedad.

ENFERMEDAD	HLA asociado
Narcolepsia	DR2
Espondilitis anquilopoyética	B27
Diabetes tipo I	DR3/DR4
Enfermedad celíaca	DQ2
Hemocromatosis	A3/B14
Psoriasis	Cw6 (C6)

TEMA 7. INMUNOLOGIA CLINICA.

7.1. Evaluación de la inmunidad.

Un diagnóstico correcto de una inmunodeficiencia (ID) comienza con una historia clínica y una serie de analíticas básicas; encabezas por fórmula, recuento y velocidad de sedimentación y cuantificación de inmunoglobulinas. Deben seguir pruebas más específicas, según la clínica del paciente.

VALORACION DE LA INMUNIDAD CELULAR.

Cuantificación de las poblaciones de linfocitos T CD4, T CD8 y NK y el cociente CD4/CD8, mediante citometría de flujo (MIR 05-06, 245). Puede orientarnos hacia un diagnóstico de déficit de inmunidad celular, pero la normalidad en el número y proporción de las células no descarta la existencia de una alteración.

Pruebas funcionales; son mucho más adecuadas para realizar un primer despistaje que la cuantificación de poblaciones celulares. Las más empleadas en la clínica son las:

1. Pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada a antígenos como PPD, candidina estreptoquinasa y estreptodornasa (ADN asa). Al ser reconocida la sustancia como extraña, los monocitos-macrófagos secretan citoquinas que atraen a otras células y desencadenan la típica reacción inflamatoria con induración del área afectada. Un individuo normal, mayor de 3 años, debe responder al menos a uno de estos antígenos, puesto que a lo largo de su vida ha debido sufrir alguna infección por estreptococos o *Candida* y debe tener memoria inmune de los citados antígenos. La tuberculina (PPD) contiene, entre otros, muramildipéptidos que activan a los macrófagos y células de Langerhans.
2. Respuesta proliferativa. Consiste en estimular "in vitro" los linfocitos del paciente con mitógenos tipo lectinas (como fitohemaglutinina o concanavalina A) o estimulando directamente el RCT con un anticuerpo anti CD3. La proliferación obtenida en los linfocitos del paciente problema se comparan con la de las células de personas normales.

VALORACIÓN DE LA INMUNIDAD HUMORAL.

Se deben estudiar los anticuerpos y el complemento, puesto que hay déficit de complemento que tienen sintomatología parecida a algunos déficit de anticuerpos.

Anticuerpos. Las concentraciones de las diferentes clases de IG se alteran, no sólo en los déficit de función humoral, sino también en los de función celular: las inmunodeficiencias primarias de función celular casi siempre se acompañan de alteraciones de las

IG y en el SIDA existe hipergammaglobulinemia policlonal. Ante un caso de sospecha de déficit de inmunidad humoral con niveles de IG normales debemos cuantificar las subclases de IgG y realizar pruebas funcionales para evaluar la respuesta de anticuerpos tras vacunación con toxoide tetánico o virus gripal.

Complemento. Para determinar si existen déficit de complemento se realiza la CH50 y la cuantificación de C3 y C4. El CH50 es un test sencillo que consiste en utilizar el complemento del suero del paciente en un ensayo de hemólisis. Se enfrentan hemáties de carnero y un anticuerpo dirigido contra ellos (solo pueden lisarse en presencia de complemento), luego se añaden diluciones del suero del paciente, aportando complemento en concentraciones decrecientes. La CH50 es la dilución del suero en la que se consigue el 50% de hemólisis. Un déficit o alteración de cualquiera de los elementos de la cascada implicaría una CH50 inferior a la normal y deberíamos ampliar el estudio para identificar el factor concreto que está fallando. En las fases agudas de enfermedades infecciosas o autoinmunes, puede haber cifras bajas de CH50 por el consumo de factores de complemento.

VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN FAGOCÍTICA.

Las dos pruebas más empleadas son el test de reducción de azul de tetrazolio (NBT es una prueba funcional que indica la capacidad de estas células de experimentar la “explosión metabólica”) y el test de inhibición de la migración (MIT).

7.2. Trasplante de órganos.

7.2.1. Generalidades.

Los linfocitos T están preparados para reconocer y responder a los antígenos de histocompatibilidad propios, una vez que son “modificados” por la incorporación de un fragmento de antígeno natural. Cuando los linfocitos T de un individuo se ponen en contacto con antígenos de histocompatibilidad diferentes a los propios, caso de un injerto, responden como si estas diferencias se debieran a la modificación que resulta de la incorporación de un antígeno a las moléculas de histocompatibilidad propias. Esto constituye el fenómeno de la alorreactividad.

En la práctica, antes de realizar un trasplante se debe tener en cuenta tres elementos:

- 1) La compatibilidad entre donante y receptor, en primer lugar el grupo sanguíneo ABO
- 2) El grado de semejanza entre los fenotipos CPH de entre donante y receptor.

La influencia de la compatibilidad CPH entre donante y receptor varía de unos trasplantes a otros, siendo de vital importancia en los de médula ósea. En el otro lado de la balanza se sitúa el trasplante hepático en el cual, por razones aún no muy bien aclaradas, la importancia de la compatibilidad CPH donante-receptor es inferior al del resto de los órganos sólidos.

Una especial peculiaridad la representa el trasplante de córnea, tejido que, por no estar vascularizado, no es accesible para los linfocitos T citotóxicos en condiciones normales, y, por tanto, la compatibilidad CPH carece totalmente de importancia.

Las diferentes series alélicas del CPH parecen tener una diferente importancia en el rechazo de los injertos, atribuyéndose una mayor influencia al DR (MIR 02-03, 133). La gradación de la importancia de la compatibilidad sería en el siguiente orden:

$$DR > B > A > C$$

- 3) La posible existencia de anticuerpos en el receptor que puedan estar dirigidos contra los antígenos CPH del donante (prueba cruzada).

7.2.2. Tipos de trasplantes.

Según la pareja donante/receptor:

- Xenotrasplante. El donante y el receptor son de especies animales distintas.
- Alogénico. Donante y receptor son de la misma especie, pero distintos genéticamente.
- Singénico. Donante y receptor son gemelos idénticos.
- Autólogo. De células o tejidos procedentes del propio receptor.

Según la topología del trasplante:

- Ortotópico. El injerto se coloca en el receptor en su lugar anatómico original.
- Heterotópico. La localización del injerto en el receptor es diferente a su lugar anatómico original.

7.2.3. Tipos de rechazo.

Rechazo hiperagudo. Aparece a las pocas horas del trasplante. Está causado por la existencia de anticuerpos preformados en la sangre del receptor, contra el CPH del donante que fijan complemento sobre las células del injerto destruyéndolas rápida y masivamente (MIR 96-97 F, 242). Es una de las peores complicaciones de un trasplante, pero puede ser prevenida realizando una prueba cruzada con suero del receptor y linfocitos del donante.

Rechazo agudo. Aparece a las pocas semanas del trasplante de un órgano CPH no compatible. La causa es la alorreactividad de los linfocitos T a través de una respuesta primaria de los linfocitos T sensibilizados contra las moléculas CPH de clase I del injerto, así como por la activación de los linfocitos T CD4 contra las moléculas CPH de clase II expresadas por las células dendríticas y monocitos que se hallan presentes en el tejido trasplantado.

Los linfocitos T CD4, además de proporcionar una fuente de IL2 a los linfocitos CD8 para su proliferación, son capaces de causar lesiones al atraer y activar a los monocitos hacia el lugar del injerto, por un mecanismo del tipo de hipersensibilidad retardada. En la actualidad se cree que este papel de los linfocitos T colaboradores puede ser tan importante, o más, que el de los linfocitos T citotóxicos (MIR 05-06, 244).

El *rechazo agudo acelerado*, ocurre unos días después del trasplante y se debe a reactivación de células T sensibilizadas (respuesta secundaria).

Rechazo crónico. Aparece años después del trasplante y se ve bajo la forma de una arteriosclerosis acelerada en el órgano injertado (arteritis obliterante) lo que hace que, por lo general, el envejecimiento de los órganos trasplantados tenga lugar de una forma siete veces más rápida que el que se desencadena de forma natural. La causa está poco clara y no se conocen fármacos para controlarlo (MIR 03-04, 235).

PREVENCIÓN DEL RECHAZO.

El órgano ideal para trasplante es aquel que comparte todas las moléculas CPH presentes en el receptor. Esta situación es extremadamente rara y se debe encontrar la mayor compatibilidad posible.

En trasplante de órganos sólidos la compatibilidad debe establecerse, en primer lugar, a nivel de las moléculas CPH de clase II, especialmente DR, ya que dichas moléculas están directamente implicadas en la activación de la población mayoritaria de los linfocitos T Helper (los CD4+).

7.2.4. Trasplante de médula ósea.

Consiste en administrar al receptor del trasplante la infusión intravenosa de médula ósea aspirada del donante.

Pueden producirse varias complicaciones principales: el rechazo de la médula ósea transplantada y la enfermedad de injerto contra huésped, en ocasiones fatal. Ambos fenómenos se deben a las respectivas diferencias genéticas que puedan existir entre el donante y el receptor. Por ello, la pareja donante-receptor idónea es la formada por dos hermanos HLA-idénticos. A pesar de ello, en estas condiciones también se producen rechazos y, en mayor o menor medida, cuadros de enfermedad de injerto contra huésped, lo que sugiere la existencia de otros sistemas de histocompatibilidad menores.

El mejor test funcional disponible para evidenciar si existe compatibilidad entre donante y receptor es el cultivo mixto de linfocitos, donde se cocultivan linfocitos de ambos. La activación y proliferación de los linfocitos implica que se han reconocido células extrañas y, por tanto, hay incompatibilidad.

En muchas ocasiones, el enfermo que requiere un trasplante de médula ósea no dispone de hermanos HLA-idénticos; en estos casos se puede realizar un trasplante haploidéntico de un hermano o de los padres o un trasplante de médula procedente de donantes voluntarios HLA-idénticos (banco de donantes). Los resultados obtenidos con médula procedente de donantes no relacionados familiarmente, HLA-idénticos, son similares a los obtenidos cuando el donante y el receptor son hermanos.

Los mejores resultados se obtienen en los enfermos afectados de leucemia mieloide crónica y los peores en enfermos con aplasia medular grave. Cuando el receptor presenta diferencias CPH con el donante, el éxito del trasplante es muy inferior.

En leucemias, se ha observado que los trasplantes de médula alógenos dan mejor resultado que los autotrasplantes, porque las recidivas son menos frecuentes. La explicación que se ha dado es que aparece una reacción de injerto contra leucemia (forma leve y beneficiosa de la enfermedad de injerto contra huésped), que reconoce como extrañas las células malignas y las destruye.

7.2.4.1. Enfermedad del injerto contra el huésped (EICH).

Se desarrolla cuando se trasplantan células inmunocompetentes procedentes del donante a un individuo inmunodeprimido HLA-incompatible. Las células T del sujeto trasplantado no pueden reaccionar contra aquellas y rechazarlas (por la inmunodepresión), mientras que las del donante reconocen a las del receptor como extrañas y atacan al endotelio vascular, tejidos y órganos.

Constituye una grave complicación del trasplante alógeno de médula ósea, aunque también puede aparecer en otros injertos (MIR 02-03, 159).

La EICH no aparece exclusivamente en los trasplantes de órganos. También puede presentarse cuando se realizan transfusiones de sangre a un paciente inmunodeprimido o con una inmunodeficiencia primaria grave. Si un paciente presenta un déficit inmunitario severo y precisa una transfusión, la sangre que se le vaya a administrar debe ser previamente irradiada con el fin de impedir que los linfocitos T alorreactivos proliferen y desarrollen la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) son más comunes en pacientes mayores y mimetizan un proceso autoinmune. Las más comunes son las alteraciones cutáneas, hepáticas (colangitis con colestasis), gastrointestinales (malabsorción), artritis y bronquiolitis obliterante.

Dentro de las manifestaciones cutáneas, lo más característico es la presencia de un rash maculopapular. En los casos más graves aparece la necrólisis epidérmica tóxica.

Según el momento de aparición, la EICH se clasifica en:

- Aguda. Se desarrolla dentro de los primeros 3 meses postransplante, (generalmente entre los 15 y 30 primeros días).
- Crónica. Se considerará que existe una EICH crónica si ésta se produce después del tercer mes del trasplante o si una aguda se prolonga más allá de los tres primeros meses. Se considera que a los seis meses de sufrir un trasplante alógeno, al menos el 20 % de los pacientes presentan alguna manifestación de EICH crónica. El pronóstico es peor en los pacientes que sufren inmunodeficiencias. En el resto de los pacientes, si se someten a un adecuado tratamiento inmunosupresor a largo plazo (2-3 años), la enfermedad revierte en la mayor parte de ellos.

7.3. Reacciones de hipersensibilidad.

Existe una reacción de hipersensibilidad cuando se desarrolla una respuesta inmune dirigida contra elementos que no deberían ser considerados como extraños, o hacia elementos patógenos, pero de una forma inadecuada.

Hay cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad, descritos por Gell y Coombs. Aunque es posible que en el futuro se modifique la clasificación, existen propuestas de diversos autores para ampliar la lista, incluso hasta ocho tipos de reacciones. En el momento de escribirse este texto solo están aceptados internacionalmente los cuatro tipos clásicos:

Tipo I. Hipersensibilidad mediada por IgE. Lo veremos con extensión más adelante.

Tipo II. Anticuerpos citotóxicos. Existen anticuerpos circulantes que se unen a células diana. La lisis se produce por fijación del complemento o por citotoxicidad mediada por anticuerpos (NK). Como consecuencia de la activación del complemento, se liberan fragmentos quimiotácticos (como C5a) que provocan la infiltración de polimorfonucleares. Son ejemplos de este mecanismo, la enfermedad hemolítica del recién nacido (por incompatibilidad Rh), y el rechazo hiperagudo de trasplantes.

Tipo III. Patología por depósito de inmunocomplejos. Los inmunocomplejos son agregados de antígeno, anticuerpos y complemento que normalmente son retirados de la circulación por fagocitosis directa o por transporte de los mismos hacia órganos,

como hígado, donde también son fagocitados por los monocitos-macrófagos. En el capítulo de complemento se trata el tema de los inmunocomplejos con más extensión.

Las reacciones de tipo II y tipo III son bastante parecidas, ambas pueden estar causadas por IgG o IgM pero la diferencia fundamental es que el antígeno de las de tipo III es soluble y en las de tipo II se encuentra en la superficie celular.

Tipo IV. Son las reacciones tardías mediadas por células. El prototipo es la reacción de Mantoux: se produce tras la administración de tuberculina a un paciente que previamente esté sensibilizado. La reacción aparece a las 48-72 h como una induración en el área de inyección. Ejemplos de patología mediada por hipersensibilidad de tipo IV son el rechazo agudo de los trasplantes (no confundir con el hiperagudo), los granulomas y la hipersensibilidad por contacto.

7.4. Hipersensibilidad inmediata o alergia atópica.

Todos los individuos desarrollan respuestas de IgE frente a componentes de helmintos; esta respuesta desempeña un papel fundamental en la protección del huésped frente a dichas infestaciones.

Los atópicos tienen una *predisposición genética* a desarrollar respuestas de Ac IgE frente a moléculas antigénicas presentes en material usualmente no infeccioso ni patógeno (pólenes, ácaros, etc), contra los que la mayoría (más del 80%) de la población no presenta tales respuestas.

Las enfermedades alérgicas *mediadas por IgE* están causadas por los mediadores inflamatorios liberados por basófilos y mastocitos.

En la actualidad, es común utilizar el término alergia (reactividad alterada) no sólo para la hipersensibilidad tipo I. Se suele emplear, en un aspecto más general, para designar a los procesos patológicos causados por una respuesta inmune frente a antígenos inocuos, los cuales, en la mayoría de individuos, no desencadenan la citada respuesta.

Los términos *alergia atópica* o *atopia* se usan para designar a todo tipo de reacciones alérgicas *mediadas por IgE*.

Respuesta de IgE.

Para que un linfocito B haga el cambio de clase de inmunoglobulina y se convierta en productor de IgE, es necesario que los linfocitos TH2 le aporte IL4 y le estimulen el receptor CD40.

Los Ac IgE tienen la propiedad de unirse a la membrana de basófilos y mastocitos a través de receptores de alta afinidad para el Fc de la IgE. Si un individuo sensibilizado entra de nuevo en contacto con el mismo alérgeno, éste interaccionará con las IgE fijadas en la membrana de los mastocitos y basófilos. Esta interacción induce en las células un estado de activación que determina la rápida y brusca liberación de mediadores inflamatorios preformados que contienen en sus gránulos (**histamina** y otros) y la síntesis de "novo" de otros mediadores (**prostaglandinas y leucotrienos**). Son ellos los que determinan la sintomatología clínica al inducir en los tejidos a los que acceden:

- Vasodilatación.
- Aumento de la permeabilidad vascular
- Contracción de la musculatura lisa.
- Hipersecreción mucosa
- Acumulación de infiltrados inflamatorios.

La sintomatología aparece de forma brusca en cuestión de 2 a 20 minutos tras la exposición al alérgeno. Las manifestaciones pueden quedar circunscritas a un órgano o territorio (por ej. rinitis) o bien dar lugar a una reacción sistémica (shock anafiláctico).

También se han descrito reacciones alérgicas no mediadas por IgE sino por IgG4.

Alérgenos.

Los antígenos que estimulan la formación de respuestas de Ac IgE causantes de las enfermedades atópicas se denominan alérgenos. Puede tratarse de proteínas o glucoproteínas que forman parte de productos naturales o de sustancias químicas de naturaleza hap-ténica (por ej. la penicilina) que al unirse a una proteína portadora del organismo se convierten en material inmunogénico.

Existen tres tipos de alérgenos, según la vía de contacto con el mismo:

- Inhalables (aeroalérgenos).
- Alérgenos por ingestión (medicamentos, alimentos, etc.).
- Alérgenos por inoculación (fármacos y venenos de picaduras de insectos).

Los aeroalérgenos son los que provocan con mayor frecuencia alergia atópica de las vías respiratorias (asma y rinitis alérgica). Forman parte de la composición del material particulado de la atmósfera normal.

Entre ellos destacan:

- Pólenes.
- Material desprendido o producido por animales (descamación de piel, pelo, etc.).
- Partículas fecales de ácaros microscópicos del polvo doméstico.
- Esporas fúngicas.
- Productos de polvo industrial.

Los distintos materiales alérgicos son mezclas antigénicas complejas. El aislamiento y la identificación bioquímica del componente que actúa como alérgeno es de gran importancia para lograr la máxima fiabilidad en la estandarización de los preparados que se usan en las pruebas diagnósticas y en la inmunoterapia hiposensibilizante.

Factores genéticos y ambientales que controlan la síntesis de IgE.

Cuando los dos padres tienen antecedentes de atopia, hay un 50% de probabilidades de que los hijos desarrollen enfermedades atópicas. Cuando es sólo uno de ellos, la posibilidad baja al 30%.

Existen 2 mecanismos de control genético de la síntesis de IgE, uno relacionado con CPH y otro independiente de HLA.

Ciertas condiciones ambientales actúan como factores promotores de las respuestas de Ac IgE frente a alérgenos en individuos genéticamente predisuestos. Tales condiciones incluyen polutos atmosféricos irritables (tabaco, NO₂, gases de combustión de motores diesel). La exposición a los aeroalérgenos durante la primera infancia y la exposición al alérgeno durante infecciones víricas de las vías respiratorias favorecen el desarrollo de enfermedades respiratorias atópicas.

Basófilos y mastocitos.

MEDIADORES PREFORMADOS CONTENIDOS EN LOS GRÁNULOS. Tanto basófilos como mastocitos comparten las características de presentar abundantes gránulos electrodensos en su citoplasma y expresar, en su superficie, receptores de alta afinidad para el Fc de la IgE. Los basófilos son granulocitos PMN que circulan por la sangre, donde constituyen menos del 0,2% de los leucocitos; los mastocitos (o células cebadas) son células mononucleares, de mayor tamaño, que residen en tejido conjuntivo y mucosas.

Los gránulos citoplásmicos de basófilos y mastocitos contienen numerosos mediadores preformados como aminas vasoactivas, proteoglicanos, proteasas neutras, factores quimiotácticos, hidrolasas ácidas y enzimas oxidativas:

- **Histamina**, es la principal amina vasoactiva en el hombre, en otras especies los gránulos de los mastocitos también contienen **serotonina**, pero esto no ocurre en mastocitos humanos; las plaquetas humanas sí contienen serotonina. La histamina actúa sobre las estructuras hísticas a través de los receptores:
 - **H1** (contracción de la musculatura lisa bronquial y gastrointestinal, vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular).
 - **H2** (secreción de ácido por las células parietales gástricas, permeabilidad incrementada de las barreras epiteliales y aumento de la secreción de moco). Existe un receptor **H3** de la histamina que está implicado, únicamente, en la síntesis y liberación de la misma.
- **Heparina**. Es el principal proteoglicano.
- **Proteasas neutras**. Las más conocidas de los gránulos de los mastocitos humanos son la quimasa y la tripsasa.
 - *Triptasa* tiene actividad proteolítica sobre C3, generando C3b y C3a.
 - *Quimasa*. In vitro, convierte la angiotensina I en angiotensina II y tiene la capacidad de degradar componentes de la membrana basal de las uniones dermoepidérmicas.

- **Los factores quimiotácticos** incluyen al factor quimiotáctico de los eosinófilos de la anafilaxia (ECF-A) y otro factor con actividad quimiotáctica restringida para los neutrófilos (NCF).

FIJACIÓN DE LA IgE A EOSINÓFILOS BASÓFILOS Y MASTOCITOS. La IgE se fija en la membrana de estas células a través de receptores de alta afinidad para el Fc de IgE a los que se denomina de tipo I (FcIgE1) para distinguirlos de los de baja afinidad, o de tipo II, (CD23) presentes en la membrana de linfocitos B, monocitos-macrófagos, eosinófilos, plaquetas y linfocitos T activados. El receptor está compuesto por una cadena alfa, una cadena beta y dos cadenas gamma idénticas. Una sola célula cebada puede unir cientos de moléculas IgE con especificidades distintas.

La unión de la IgE con su receptor en el eosinófilo lleva a una forma especial de citotoxicidad mediada por anticuerpos mediada por la proteína catiónica del eosinófilo que desencadena la muerte de las células del helminto (MIR 03-04, 34).

Activación de basófilos y mastocitos mediada por IgE: liberación de mediadores.

La unión del alérgeno con los anticuerpos IgE fijados en los basófilos y mastocitos desencadena la activación de estas células, lo que conduce a dos tipos de respuesta celular:

- **Degranulación**, al cabo de 30-40 segundos se produce la exocitosis de los gránulos con la liberación de mediadores preformados (histamina); producen los efectos antes mencionados.
- **Productos del metabolismo del ácido araquidónico**. El entrelazamiento de los receptores FcIgE I determina la activación de la enzima fosfolipasa A2, que libera ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos. La metabolización por la vía de la ciclooxigenasa origina prostaglandinas, principalmente PGD2 y tromboxano A2, mientras que su metabolización por la vía de la lipooxigenasa genera leucotrienos (en concreto LTC4) a partir del cual se obtienen otros como LTD4 y LTB4. A los leucotrienos (LTC4 y LTD4) se les llamaba sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A). La acción inflamatoria de estos metabolitos incluye contracción de la musculatura lisa, vasodilatación e hiperpermeabilidad vascular, edema e hipersecreción mucosa, así como un potente efecto quimiotáctico para los neutrófilos (LTB4).
- **Factor activador de plaquetas (PAF)**. Los basófilos y mastocitos activados de diversas especies producen factor activador de plaquetas (PAF), a partir de un precursor almacenado, que causa agregación plaquetaria con formación de microtrombos y secreción de mediadores contenidos (como la serotonina en el caso de las plaquetas humanas). El PAF tiene también propiedades espasmogénicas, que al igual que las de los leucotrienos, son muchos más prolongadas que las de la histamina. Además, los leucocitos atraídos al lugar de la reacción por los factores quimiotácticos liberados por los mastocitos pueden, a su vez, liberar mediadores que refuerzan y prolongan los citados efectos inflamatorios.

ANAFILAXIA GENERALIZADA O SHOCK ANAFILÁCTICO.

Se trata de una reacción sistémica, a menudo incluso de carácter explosivo, que refleja la liberación masiva de mediadores, principalmente histamina y leucotrienos (SRS-A), por basófilos sanguíneos y mastocitos de múltiples territorios. Las manifestaciones clínicas aparecen con gran rapidez tras la exposición al alérgeno en cuestión.

Los primeros síntomas suelen ser angustia y malestar profundos y manifestaciones de rinitis y conjuntivitis aguda (estornudos, rinorrea, congestión nasal, lagrimeo y escozor conjuntival), prurito y eritema generalizados, seguidos de urticaria y angioedema en diversas regiones; es frecuente el edema laríngeo. En los casos más graves aparece broncoespasmo, taquicardia, arritmias e hipotensión.

Los signos de shock pueden constituir la primera manifestación y causar la muerte en los primeros momentos.

Los principales alérgenos implicados son medicamentos, venenos inoculados por insectos, alimentos y, con menor frecuencia, caspas de animales y gas de óxido de etileno en las membranas de hemodiálisis.

Los síntomas suelen desaparecer a las 2 horas, pero pueden reaparecer a las 8 horas, motivo por el cual se debe ingresar a los pacientes durante 24 horas.

7. 5. Inmunidad tumoral.

Inmunovigilancia.

Se conoce desde hace mucho tiempo el fenómeno de la desaparición de algunos tumores malignos de modo espontáneo. A principios del siglo XX, Ehrlich sugirió que las células malignas podían ser detectadas y eliminadas por el sistema Inmune. El principio de la **inmunovigilancia** sostiene que cuando surgen células aberrantes son reconocidas y eliminadas por las células del sistema inmune (fundamentalmente las células T y NK), los fallos en esta respuesta inmune llevarían a la aparición del tumor. Al existir reconocimiento por parte del sistema inmune, implica que deben existir antígenos en las células malignas que no existen en el resto de las células del organismo.

Esta teoría estuvo en vigencia hace unos años, cayendo en el olvido con posterioridad. Últimamente han aparecido una serie de estudios y evidencias que han llevado a replantearse el estudio la Inmunidad Tumoral. Dichas evidencias son, entre otras: la alta incidencia de tumores malignos en los pacientes con inmunodeficiencias primarias (linfomas, carcinoma gástrico), adquiridas (Kaposi, linfomas, etc.) o yatrogénas por inmunosupresores (linfomas, carcinoma gástrico).

Otro acontecimiento reciente es la consecución de remisiones de tumores malignos mediante inmunoterapia, (en tumores como el carcinoma renal y melanoma con resultados equivalentes, incluso a veces superiores, a otras técnicas terapéuticas como quimio o radioterapia).

Sistema inmune y tumor.

Las biopsias y piezas de extracción quirúrgica de tumores sólidos suelen mostrar un infiltrado de células mononucleares entre las células del estroma y del tumor. Estas células son una mezcla de fagocitos, monocitos, linfocitos B, T y NK, y a veces células plasmáticas. El volumen de esas células llega a representar, en algunos casos, más de la mitad del total del tumor.

La reacción del sistema inmune contra los tumores implica que en ellos debe haber antígenos que no se encuentran en tejidos normales.

Los detractores de la teoría de la inmunovigilancia sostienen que el sistema inmune es ineficaz contra las células neoplásicas, basándose en el hecho de que los tumores humanos son heterogéneos en cuanto a la presentación de antígenos debido, sobre todo, a la inestabilidad genética propia de las células malignas. Como consecuencia de dicha inestabilidad, aparecen muchos tipos de expresión antigénica, el sistema inmune destruirá las células que expresen antígenos detectables y dejará intactas a aquellas que no los expresen; en otras palabras, se seleccionará la población que carece del antígeno y a la larga todas las células presentes en el tumor eludirán al sistema inmune.

Mecanismos de escape a la respuesta inmune.

El crecimiento de un tumor implica que las células malignas consiguen eludir la respuesta inmune frente a ellas o, al menos, la modulan para que sea menos intensa que la capacidad proliferativa del tumor. Existen varios mecanismos que utilizan las células malignas para evitar su destrucción (MIR 02-03, 148).

- Modulación antigénica. Los antígenos son modulados por la célula maligna y deja de expresarlos mientras le suponga una desventaja.
- Selección de células que no expresan los antígenos. Ya lo vimos con anterioridad.
- Factores bloqueantes. La secreción de productos inmunosupresores como histamina y citoquinas (TGFB) por parte de las células del tumor.
- Tolerancia forzada, por ejemplo por la ausencia de expresión de moléculas como CD80 (B7).
- Expresión de moléculas protectoras en la superficie celular. Algunos tumores expresan una variedad mutante de la ICAM-1 (proteína de adhesión celular), que tiene una gran homología con las proteínas reguladoras del complemento (pertenecen a la misma superfamilia) y protege a las células de la lisis mediada por complemento.
- Expresión de fas-ligando. Esta molécula induce la apoptosis de los linfocitos que se acercan a intentar destruirlas.

Antígenos oncofetales.

Algunos tumores expresan antígenos que, si bien no son específicos de tumor, no es normal que se expresen en células adultas diferenciadas puesto que sólo lo hacen de modo normal durante el desarrollo embrionario.

Los mejor caracterizados son:

- **Alfa-fetoproteína.** Es la primera globulina en el suero embrionario. Se comienza a producir en el saco vitelino y luego en endodermo e hígado. Tras el nacimiento, cesa su producción y es paulatinamente sustituida por la albúmina. Niveles altos en adulto implican una desdiferenciación del tejido hepático hacia formas embrionarias, características asociadas a la presencia de un hepatocarcinoma o a la regeneración hepática (hepatitis, cirrosis etc.).
- **Antígeno carcinoembrionario.** Es una proteína de superficie presente en la membrana de las células del intestino fetal. Los niveles altos en un adulto se asocian, asimismo, a procesos de desdiferenciación celular en tejidos endodérmicos: tumores y procesos de regeneración tras destrucciones celulares de origen inflamatorio. Aunque no es un marcador tumoral utilizable en diagnóstico, una vez confirmada la existencia del tumor, sirve para valorar la masa tumoral y valorar la evolución postoperatoria (recidivas, metástasis, etc.).

TEMA 8. INMUNODEFICIENCIAS.

8. 1. Concepto de inmunodeficiencia.

Las alteraciones cuantitativas o cualitativas en uno o más de los componentes de la respuesta inmune producen una descoordinación de las respuestas inmunes que se manifiesta a nivel clínico, por lo general, como *una mayor susceptibilidad a las infecciones*. Las anomalías intrínsecas de los componentes del sistema inmune, congénitas o adquiridas, son la causa del grupo de síndromes y enfermedades denominadas **inmunodeficiencias primarias**. Las inmunodeficiencias **secundarias** se producen por agentes o situaciones ajenos al sistema inmune, pero que, al alterarlo, dan lugar a una respuesta inmune deficitaria. Las más frecuentes son las adquiridas, en primer lugar las yatrogénas (inmunosupresores, esplenectomías, etc.) y en segundo lugar, el SIDA.

8. 2. Clínica de los defectos inmunitarios.

Las **infecciones de repetición** suelen ser el motivo que nos hace sospechar que estamos ante una inmunodeficiencia aunque, a veces, otros signos y características del paciente como, por ejemplo, la facies típica del síndrome de Di George, nos orienten hacia el diagnóstico antes de que aparezca el déficit inmune. Además del síndrome infeccioso de repetición, los pacientes con inmunodeficiencias (ID) padecen una mayor incidencia de **neoplasias, enfermedades autoinmunes y atopía**. Estas asociaciones son más frecuentes en las ID primarias que en las secundarias.

Como vimos en capítulos anteriores, cuando la agresión por un germen pone en marcha la respuesta inmune ambas variantes, específica e inespecífica, actúan en estrecha conexión; esta respuesta global y coordinada no es igual para todos los gérmenes, tampoco los diferentes componentes del sistema inmune tienen la misma importancia en la defensa contra un agente infeccioso determinado. Por esta razón, deficiencias en diferentes componentes del sistema inmune producirán una patología infecciosa diferente en cada caso:

- **Déficit de anticuerpos.** Las infecciones y sepsis suelen ser por *Haemophilus*, neumococo y estafilococos. Las de origen fúngico son muy infrecuentes y las infecciones víricas están causadas casi exclusivamente por enterovirus. En niños aparecen infecciones pulmonares, otitis y meningitis; también son frecuentes las diarreas por *Giardia lamblia*. En adolescentes y adultos, son características las neumonías de repetición, bronquitis crónica, sinusitis crónica (enfermedad sino-pulmonar crónica) y otitis media crónica.
- **Déficit de complemento.** Presentan una elevada incidencia de infecciones repetidas por bacterias capsuladas, especialmente por el género *Neisseria* y enfermedades por depósito de inmunocomplejos muy parecidas clínicamente al lupus eritematoso ("lupus-like").

- **Déficit de inmunidad celular.** Presentan infecciones graves y recurrentes por virus latentes como el herpes simplex o varicela zoster. Estos pacientes presentan infecciones por microorganismos que habitualmente no son patógenos como hongos, levaduras y *Pneumocystis carinii*. La candidiasis mucocutánea aparece, prácticamente, en todos ellos.

- **Déficit de células fagocíticas.** Los agentes infecciosos más frecuentes suelen ser bacterias piógenas, en especial *Staphylococcus aureus*, así como bacterias de crecimiento intracelular obligado si los monocitos-macrófagos están afectados. Otras infecciones comunes en estos pacientes son las de origen fúngico.

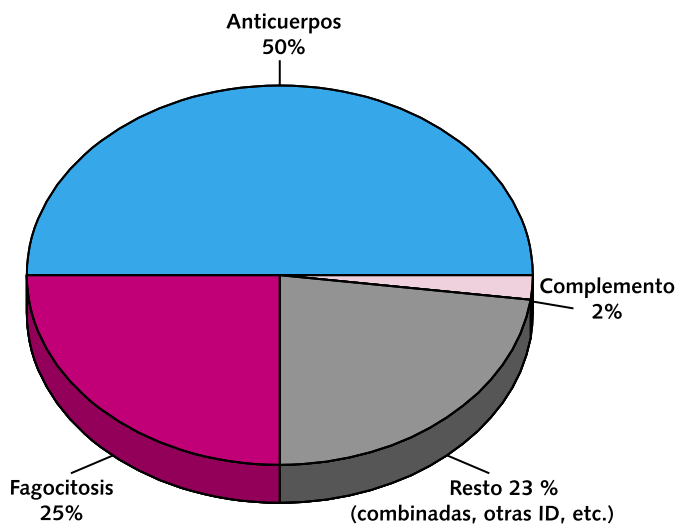


Figura 10. Frecuencia de diferentes inmunodeficiencias primarias.

- **Inmunodeficiencias combinadas.** Afectan tanto a la inmunidad celular (mediada por células T) como a la humoral (anticuerpos), son por lo general las más graves. Cualquier microorganismo, incluidos los no patógenos, puede desarrollar infecciones graves, sobretodo los de crecimiento intracelular obligado. Es tan bajo el nivel de inmunidad de estos enfermos que, si se realiza una transfusión sanguínea, los escasos linfocitos presentes en la sangre del donante pueden desencadenar una enfermedad injerto contra huésped mortal.

8.3. Inmunodeficiencias primarias.

La mayor parte son de origen genético, por lo que su diagnóstico es más frecuente en la **práctica pediátrica**. En la actualidad, se conocen **más de 50 ID primarias**, que son enfermedades **relativamente infrecuentes** (incidencia=1/20.000), con excepción de la deficiencia de IgA (incidencia=1/800).

PATOLOGÍA ASOCIADA.

Síndrome infeccioso de repetición que lleva asociados, a consecuencias del mismo, una serie de síndromes como malnutrición, retraso en el crecimiento, anemia ferropénica, organopatías pulmonares y cuadros diarreicos crónicos. Las ID primarias se asocian con mayor frecuencia de la esperada a:

- **Autoinmunidad.** Las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en las ID que conservan, al menos parcialmente, la formación de anticuerpos, en tanto que su incidencia es menor en las formas combinadas graves. Las enfermedades autoinmunes más frecuentes son aquellas en las que la autoagresión se dirige hacia células sanguíneas: anemias hemolíticas, trombocitopenias y neutropenias. Las **colagenosis** son especialmente frecuentes en las deficiencias del complemento. Algunas de las enfermedades autoinmunes que presentan estos enfermos difieren clínica y/o analíticamente de las que aparecen en individuos sin ID, por lo que se les llama "like" (similar).
- En los pacientes con inmunodeficiencias, además de las enfermedades autoinmunes, también es típica la presencia de **autoanticuerpos** sin significado clínico concreto, los más frecuentes son los dirigidos contra la IgA, cardiolipina, antígeno microsómico tiroideo, factor reumatoide y estructuras del núcleo celular.
- **Neoplasias.** La incidencia de tumores es de 10 a 100 veces mayor de la esperada en grupos de edad similar. Son más frecuentes en las ID asociadas a alteraciones de las células T, por ej. síndrome de Wiskott-Aldrich y ataxia-telangiectasia. Las neoplasias más frecuentes son las de origen linforreticular (linfoma no Hodking), seguidas por el carcinoma gástrico.
- **Atopia.** Las enfermedades de origen atópico son especialmente frecuentes en las deficiencias de IgA. También es frecuente la aparición de dermatitis similar a la de origen atópico en las ID combinadas así como en las deficiencias de la función fagocítica.

8.4. Inmunodeficiencias secundarias.

Son las causadas por agentes que alteran, de forma indirecta, un sistema inmune previamente normal, desencadenando un cuadro de inmunodeficiencia. **Son mucho más frecuentes que las primarias** y, por lo general, más complejas.

Si se soluciona el problema que originó la inmunodeficiencia secundaria, es posible recuperar plenamente la función del sistema inmune. Las más frecuentes son las debidas a malnutrición, diabetes mellitus, uremia, fármacos, e infección HIV.

Las yatrógenas (fármacos) son las más frecuentes en los países desarrollados y la malnutrición en los países en vías de desarrollo.

8.5. Inmunodeficiencias humorales.

Son los ID primarias más frecuentes (50%). Engloba a las entidades cuyo cuadro clínico evidencia un fallo en la formación de anticuerpos específicos. La inmunidad mediada por las células T suele ser normal. La sintomatología más habitual consiste en infecciones de repetición causadas por bacterias piógenas. La localización más frecuente de estas infecciones es el tracto respiratorio (neumonías y bronquitis de repetición), seguido del digestivo (diarreas intermitentes). Otras infecciones frecuentes son sepsis, otitis, sinusitis, meningitis y piodermitis.

Tabla 6. Orientación diagnóstica de las inmunodeficiencias.

DEFICIT INMUNITARIO	CLINICA
Anticuerpos	Infecciones respiratorias: neumonías, otitis y sinusitis de repetición.
Inmunidad celular	Formas graves de enfermedades por virus. Candidiasis.
Fagocitosis	Infecciones por hongos y bacterias saprofitas como estafilococo coagulasa negativo.
Complemento	Síndrome lupus "like". Predisposición a infecciones graves por neisserias.

Tabla 7. Infecciones en inmunodeprimidos.

MICRO-ORGANISMO	TIPO DE DEFICIT INMUNE			
	Anticuerpos	Complemento	Inmunidad celular	Fagocitosis
Estafilococos				
Neumococos				
Haemophilus				
Neisseria				
Virus ADN				
Brotos repetidos virus				
Enterovirus				
Hongos				
Giardia lamblia				

Como enfermedades asociadas destacan las autoinmunes, los eczemas y los tumores, en particular carcinomas gástricos. Las complicaciones más frecuentes son las bronquiectasias, otitis y sinusitis crónicas, así como síndromes malabsortivos.

Agammaglobulinemia ligada al sexo (síndrome de Bruton).

CAUSA.
Se debe a deleciones en el gen de la tirosín kinasa de Bruton (localizado en el cromosoma X) que se expresa en los linfocitos B. Fue la primera inmunodeficiencia primaria que se describió.

CLÍNICA
Las infecciones típicas de los déficit de anticuerpos suelen comenzar entre los seis meses y el año de vida, cuando han desaparecido los anticuerpos maternos. Estos pacientes pueden padecer una artritis reumatoide “like” causada frecuentemente por *Mycoplasma sp.* Otro cuadro que incide en estos enfermos es un síndrome similar a la dermatomiositis, que evoluciona hacia una meningoencefalitis generalmente fatal; es producido por una infección por virus ECHO. Son muy frecuentes las diarreas por *G. lamblia*, pero sólo el 10% de los pacientes desarrollan diarreas crónicas que, dada la edad de los enfermitos, pueden hacer pensar en una enfermedad celíaca.

Aproximadamente el 50% de los pacientes carece de historia familiar.

DIAGNÓSTICO.
Se requieren los siguientes datos: sexo masculino, comienzo en la edad infantil, valores de IgG sérica inferiores a 200 mg/dl, IgA e IgM séricas prácticamente indetectables. Es característica la ausencia de linfocitos B circulantes y de células plasmáticas en los tejidos (como intestino) (MIR 94-95, 100). La inmunidad mediada por células T es normal (MIR 03-04, 169).

El tratamiento de elección, como para la mayoría de las deficiencias de anticuerpos, es la administración periódica de gammaglobulina por vía parenteral (MIR 99-00F, 243).

Inmunodeficiencia variable común.

Es la segunda ID primaria más frecuente. Se considera que en realidad es un síndrome que agrupa varias enfermedades, la mayoría esporádicas, que aparecen después de la infancia y cuya expresión primaria es una producción de anticuerpos alterada (MIR 01-02, 244).

Aparece a partir de la adolescencia, siendo la edad de comienzo más frecuente entre los 20 y los 30 años. Afecta tanto a varones como a mujeres. Los hallazgos inmunológicos son muy variables. Las cifras de IgG son bajas, pueden oscilar entre su ausencia y 500 mg/dl; la IgM e IgA pueden tener valores muy variables, aunque por lo general los niveles de IgM están conservados. Los linfocitos B suelen ser normales en número aunque un pequeño porcentaje de pacientes puede carecer de ellos.

La etiología es, por lo general, desconocida; existe un defecto intrínseco del linfocito B, que es incapaz de madurar a célula plasmática o, si lo hace, las células plasmáticas no segregan las IG que producen.

El cuadro clínico corresponde al reseñado para las deficiencias de anticuerpos (bronquitis y sinusitis crónicas, neumonías de repetición, etc.). Las infecciones más frecuentes son las de senos paranasales y pulmonares, seguidas por las intestinales. La incidencia de enfermedades autoinmunes es alta. Son muy frecuentes la anemia perniciososa y la aclorhidria gástrica que, probablemente, tenga que ver en alta incidencia de carcinomas gástricos en estos enfermos. Son también frecuentes los linfomas (MIR 97-98 F, 1).

El pronóstico, bien tratada, es relativamente bueno, pudiendo llegar a la octava década. Los hijos de enfermas nacen con niveles bajos de inmunoglobulinas que progresivamente van aumentando hasta llegar a igualarse con los de niños nacidos de madres normales.

Síndrome Hiper IgM.

CLÍNICA.
Los pacientes presentan un cuadro clínico de déficit de inmunidad humoral (neumonías, sinusitis, otitis, etc.). También son muy sensibles a las infecciones por *Cryptosporidium*. Los niveles de IgM e IgD están elevados mientras que los de IgG, IgA e IgE están muy bajos.

CAUSA.
Se debe a una expresión deficitaria de la molécula coestimuladora CD154 (CD40L: ligando de CD40) en los linfocitos T, generalmente debida a deleciones en el gen correspondiente localizado en el cromosoma X (herencia ligada al X). La interacción entre CD40 y CD40L es imprescindible para que la célula realice el cambio de clase desde IgM a otra inmunoglobulina de la respuesta secundaria (IgG, IgA e IgE).

Deficiencia de IgA.

DEFINICIÓN.
Un individuo es deficiente de IgA cuando los valores séricos de esta IG son inferiores a 5 mg/dl. La producción, niveles sanguíneos y funcionalidad del resto de inmunoglobulinas así como la inmunidad celular son normales.

Según las publicaciones al uso, la frecuencia es de 1/800 en individuos caucásicos e inferior en japoneses y negros, y es la ID primaria más frecuente. Dichos estudios se suelen referir a USA. En España, al menos en nuestro entorno, parece más rara.

CLÍNICA.
La gran mayoría de los enfermos están asintomáticos pero algunos presentan infecciones respiratorias o digestivas de repetición, de origen generalmente bacteriano; también pueden presentar un cuadro parecido a la enfermedad celíaca. En estos pacientes hay mayor incidencia de trastornos autoinmunes (especialmente diabetes tipo 1), alergia y enfermedad celíaca que en la población general (1 de cada 200 alérgicos es deficiente en IgA).

Aproximadamente el 30% de estos enfermos presentan en el suero anticuerpos anti-IgA, se han descrito reacciones graves mediadas por estos Ac, por ello *se deben evitar las transfusiones sanguíneas y la administración de gammaglobulina*, que puede contener IgA (MIR 03-04, 254).

PRONÓSTICO.
La enfermedad suele pasar desapercibida. Si los pacientes son sintomáticos, el pronóstico depende de las enfermedades asociadas.

TRATAMIENTO.
Las infecciones de repetición se tratarán con antibióticos, no debe emplearse gammaglobulina (puede ocasionar un shock anafiláctico). Las vacunas contra *Haemophilus sp.* y neumococos pueden ser de utilidad en pacientes con síndrome infeccioso de repetición.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.
Debe tenerse en cuenta que algunos anticonvulsivantes como las hidantoínas suprimen la producción de IgA.

Deficiencia selectiva de subclases de IgG.

Se define como la existencia de valores inferiores a los normales de una o más subclases de IgG, con normalidad de la cantidad total de IgG sérica. En los adultos, la deficiencia que se detecta con mayor frecuencia es la de IgG3 y en los niños, la de IgG2 que se acompaña, muy a menudo, de deficiencia de IgA. La IgG1 y la IgG3 reconocen generalmente Ag proteicos, mientras que la IgG2 reconoce Ag polisacáridos. El tratamiento de la deficiencia de IgG2 debe efectuarse con gammaglobulina si existe una clínica infecciosa suficientemente grave.

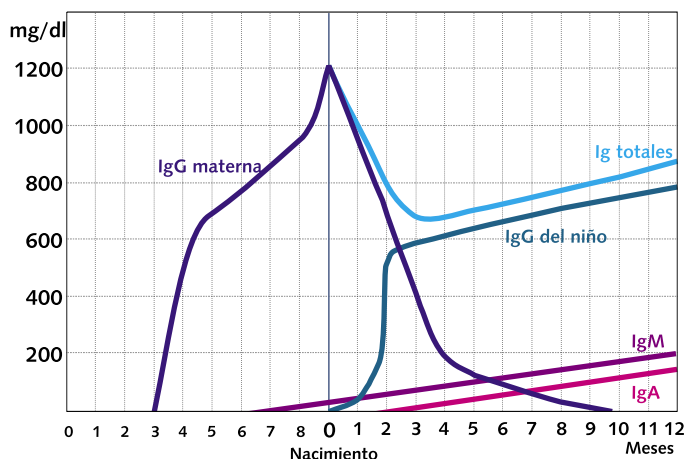


Figura 11. Niveles de Inmunoglobulinas durante el periodo fetal y lactancia.

Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia.

Durante los últimos meses de la gestación, la IgG materna pasa a través de la placenta mediante un mecanismo activo y persisten en la sangre del recién nacido hasta los 6-8 meses de vida. La primera IG que produce el niño es la IgM, seguida por IgG e IgA. La IgG adquirida pasivamente se cataboliza, mientras que el lactante inicia su propia producción de IgG. Como consecuencia, *entre los 3 y 6 meses de vida existe una hipogammaglobulinemia fisiológica*, con valores de IgG bajos, a menudo entre 200 y 400 mg/d. En algunos niños, este déficit fisiológico se prolonga hasta los 3 o 4 años, en cuyo caso se dice que padecen una hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia. El origen de este trastorno no está aclarado.

La hipogammaglobulinemia transitoria produce sintomatología muy raras veces. No está indicado administrar **gammaglobulina**, excepto en los casos extraordinarios en que se producen infecciones muy graves y repetidas.

Ausencia de bazo.

En el bazo radican la mayor parte de los linfocitos B encargados de la respuesta de anticuerpos independiente de células T. La ausencia de este órgano, ya sea congénita o adquirida (esplenectomía), supone un cuadro de deficiencia humoral con una mayor riesgo de infecciones bacterianas serias por bacterias encapsuladas extracelulares (neumococos y *Haemophilus*).

8.6. Inmunodeficiencias combinadas.

Representan cerca del 25% de las ID primarias. **Todas son hereditarias** y están causadas por la ausencia o por una alteración funcional grave de los linfocitos T y B. La ausencia o la alteración grave de la inmunidad mediada por las **células T**, así como la escasa o nula producción de Ac, ocasiona cuadros clínicos de extrema gravedad, que, en ausencia de tratamiento correctivo, suelen conducir al fallecimiento durante la infancia. Aunque estos pacientes sufren todo tipo de **infecciones**, las más frecuentes suelen ser las de origen **vírico**, así como las producidas por **hongos y por bacterias de crecimiento intracelular**.

Los datos que permiten sospechar una ID combinada son:

- Aparición temprana de infecciones graves repetidas y de difícil control.
- Anorexia intensa con paro o retraso en el desarrollo ponderoestructural.
- Candidiasis oral resistente al tratamiento tópico.
- Neumonías intersticiales.
- Historia familiar de fallecimientos tempranos.

Ante la sospecha (tríada: candidiasis, diarreas, neumonías), **debe evitarse la vacunación con gérmenes vivos**. En el caso de tener que transfundirlos, y para evitar la enfermedad del injerto contra el huésped, la sangre o sus derivados deben ser frescos y previamente irradiados con objeto de eliminar la funcionalidad de los linfocitos T. (MIR 94-95, 98).

Inmunodeficiencia combinada severa.

Es un síndrome que agrupa a varias enfermedades congénitas con ausencia virtual tanto de inmunidad mediada por células T como de producción de anticuerpos. La patogenia de este síndrome es múltiple (heterogeneidad genética), aunque recientemente se van identificando muchos de los genes responsables y definiendo, por tanto, entidades clínicas concretas. En la mayoría de los casos, los linfocitos T están ausentes o muy disminuidos. El timo de estos pacientes suele ser de pequeño tamaño y no se visualiza en la radiografía de tórax.

Diagnóstico: Se establece ante una historia clínica sugerente, entre los datos de laboratorio destaca:

- Hipogammaglobulinemia intensa, afecta por lo general a todas las IG (aunque en algún caso la IgM puede estar conservada).
- Linfopenia, más intensa a medida que se deteriora el estado general del paciente.
- Ausencia de linfocitos funcionantes. Pueden carecer de linfocitos T o haberlos en bajo número. Cuando existen linfocitos T, estos presentan incapacidad, prácticamente total, de responder con proliferación a mitógenos como fitohemaglutinina o concanavalina.

TRATAMIENTO.

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA.

Inmunodeficiencia combinada severa ligada al sexo. Es la más frecuente, se debe a mutaciones en el gen de la cadena gamma del receptor de la IL2 (situado en el cromosoma X). Los linfocitos T de sangre periférica están ausentes o en número muy bajo, los linfocitos B suelen estar normales o elevados.

Inmunodeficiencia combinada severa autosómico recesiva. Son un grupo de enfermedades con heterogeneidad genética. La forma más frecuente presenta una deficiencia en la reparación del ADN. Los linfocitos T están muy bajos o ausentes, los linfocitos B pueden ser normales, muy bajos o estar ausentes.

Deficiencia de adenosín desaminasa (ADA).

El cuadro clínico de esta enfermedad es el de la inmunodeficiencia combinada severa. La ausencia de esta enzima del metabolismo de las purinas origina la acumulación, en los linfocitos T y B, de metabolitos (dATP), por lo que se bloquea la síntesis de DNA y los linfocitos pierden su capacidad de proliferar. La entidad se asocia con frecuencia a anomalías en los cartílagos.

Se trata de una enfermedad autosómica recesiva que se debe a delección, o mutaciones puntuales, en el gen que codifica la enzima. Los homocigotos solo presentan ID cuando la actividad de la enzima es inferior al 5% de la normal, los heterocigotos no presentan alteraciones de la respuesta inmune.

Disgenesia reticular.

Es la más infrecuente y grave de las ID combinadas. Estos enfermos presentan pancitopenia: carecen de linfocitos T y B y de células mielomonocíticas, lo que provoca infecciones extraordinariamente graves desde los primeros días de vida. Sin trasplante de médula ósea, fallecen en el primer trimestre.

Síndrome de Di George.

Es una embriopatía causada por microdelecciones en el brazo largo del cromosoma 22, que afecta a los órganos derivados del tercer y cuarto arcos faríngeos. Suele ser esporádica. Los pacientes presentan una amplia gama de anomalías en su fenotipo: *ausencia* total o parcial de la *glándula tímica*, ausencia de *paratiroides*, facies con micrognatia, hipertelorismo e implantación baja de pabellones auriculares. La manifestación clínica más temprana es la *tetania*, debida a la hipocalcemia por ausencia de paratiroides. Otras malformaciones frecuentes son las cardíacas, en particular en la salida de los grandes vasos (MIR 95-96, 125).

Es frecuente que el número de linfocitos T esté disminuido y que éstos presenten características de inmadurez. Las cifras de IG séricas suelen ser normales o discretamente disminuidas; en general la producción de anticuerpos no está abolida, pero sí alterada. El espectro de infecciones depende del grado de afección del sistema inmune de cada paciente y hay casos sin sintomatología infecciosa (MIR 97-98F, 48).

El pronóstico es diferente para cada enfermo. Existen pacientes que, sin recibir tratamiento alguno, han recuperado de forma espontánea su función inmunológica. Por ello, resulta difícil evaluar la eficacia de la terapéutica con timos fetales o con hormonas tímicas.

8.7. Defectos de la función fagocítica.

Constituyen un grupo de enfermedades en las que se alteran uno o varios de los pasos secuenciales de la fagocitosis. Las anomalías del funcionalismo leucocitario pueden afectar a la quimiotaxis, la fagocitosis o a la capacidad bactericida; existen también trastornos de carácter mixto:

- **Trastornos de la quimiotaxis** son el síndrome del leucocito perezoso, el síndrome de Job y la deficiencia de adhesión leucocitaria.
- **Trastornos de la fagocitosis:** el más importante es el déficit de C3, predispone a infecciones de repetición. No se produce C3a ni la convertasa de C5, con lo que tampoco se produce C5a, que son potentes quimiotácticos.
- **Trastornos de la capacidad bactericida:** destacan la deficiencia de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa, la deficiencia de mieloperoxidasa y la enfermedad granulomatosa crónica.

Tabla 8. Principales inmunodeficiencias primarias.

ENFERMEDAD	HERENCIA	TIPO DE DÉFICIT	LINFOCITOS	INMUNO-GLOBULINA
Síndrome de Bruton	X	Anticuerpos.	Ausencia de B.	Todas bajas.
Síndrome hiper IgM	X	Anticuerpos.	Déficit de CD40L en linf. T.	IgM elev. IgA e IgE bajas.
Inmunodeficiencia variable común	¿?	Anticuerpos.		B
Inmunodeficiencia combinada severa	X	Combinada.	Ausencia de T.	B
Inmunodeficiencia combinada severa	AR	Combinada.	Ausencia de T y B.	B
Déficit de ADA (Inmdef. comb. sev.)	AR	Combinada.	Descenso progresivo de T y B.	B
Déficit de HLA de clase II	AR	Combinada.	Normal.	N o B
Síndrome de Wiskott-Aldrich	X	Complejo.	Descenso progresivo de T y B.	IgM baja. IgA e IgE elev.
Síndrome de ataxia-teleangiectasia	AR	Complejo.		IgM elev. IgA e IgE bajas.
Síndrome Di George	¿?	Complejo (celular).	Descenso progresivo de T y B.	N o B
Enf. granulomatosa crónica	AR	Fagocitosis.		
Enf. granulomatosa crónica	X	Fagocitosis.		
Síndrome hiper IgE	AD o ¿?	Fagocitosis.		IgE elev.

Enfermedad granulomatosa crónica.

Consiste en un conjunto de trastornos con base metabólica común, que se caracterizan por falta de capacidad bactericida de los granulocitos por falta producción de radicales libres de oxígeno. La clínica infecciosa suele comenzar durante el primer año y las localizaciones más frecuentes son las pulmonares, hepáticas, genitourinarias, en ganglios linfáticos y óseas. Los gérmenes más frecuentes son los que **habitualmente no son patógenos para personas sanas** estafilococos coagulasa (+) y (-), *E. coli*, *Serratia marcescens* y hongos. Paradójicamente, las bacterias como el neumococo y el estreptococo beta hemolítico rara vez infectan a estos enfermos, ya que producen su propio peróxido de hidrógeno que acabará siendo letal para ellas.

FISIOPATOLOGÍA.

A nivel molecular existe un fallo en la activación del complejo NADPH-oxidasa, enzima formada por cuatro cadenas peptídicas: el citocromo b558 (heterodímero: p91 y p22) y otras dos proteínas. Su función normal es catabolizar el paso de un electrón al oxígeno para formar el anión superóxido; con posterioridad se forma peróxido de hidrógeno. La mieloperoxidasa de la célula utiliza el H₂O₂ para formar el anión hipocloroso que es tremendamente oxidante y microbicida.

En el transcurso del metabolismo microbiano, las bacterias producen peróxido de hidrógeno, aquellas que son **catalasa positivas** lo degradan inmediatamente. Sin embargo, las catalasa-negativas no lo degradan y aportan a la célula enferma el peróxido de hidrógeno que necesitaba para poder activar la maquinaria de destrucción microbiana. Por tanto, no suele haber problemas para eliminar bacterias catalasa negativas.

GENÉTICA.

Es una enfermedad con heterogeneidad genética, el 65% de los casos se deben a alteraciones en el gen de la p91 del citocromo b588, situado en el cromosoma X y por tanto con herencia ligada al sexo, los otros genes del complejo NADPH-oxidasa tienen herencia autosómica recesiva.

DIAGNÓSTICO.

Es suficiente la negatividad repetida de la prueba de reducción del nitro-azul de tetrazolio (NBT). El pronóstico es infausto y los enfermos suelen fallecer a los 5-6 años del diagnóstico.

TRATAMIENTO.

Sintomático. En algunos casos se ha logrado la corrección del defecto mediante trasplante alogénico de médula ósea.

Síndrome de Chediak-Higashi.

Las células fagocíticas presentan gránulos gigantes debido a la fusión anómala de lisosomas. El cuadro clínico se caracteriza por infecciones piógenas, nistagmo, fotofobia y albinismo parcial.

Síndrome Hiper IgE.

Suelen ser casos esporádicos, aunque existe una forma autosómica dominante con penetrancia incompleta. Se caracteriza por dermatitis crónica pruriginosa e infecciones bacterianas sinopulmonares y cutáneas acompañadas de cifras elevadas de IgE y eosinofilia.

La manifestación clínica más típica es la aparición de abscesos cutáneos recidivantes por *Staphylococcus aureus*.