

FIGURA 6-22 Mecanismos de la formación de granulomas. Ilustración esquemática de los fenómenos que dan lugar a la formación de granulomas en las reacciones de hipersensibilidad celular (de tipo IV). Obsérvese la función que tienen las citocinas. Véanse las abreviaturas en el texto.

participan en reacciones contra virus. En una célula infectada por un virus, los péptidos víricos son presentados por las moléculas del CPH de clase I, y el complejo es reconocido por el RLT de los linfocitos T CD8+. La destrucción de las células infectadas lleva a la eliminación de la infección, y es responsable de la lesión celular que acompaña a la infección (p. ej., en la hepatitis vírica). Los antígenos asociados a tumores también se presentan en la superficie celular, y los LTC participan en el rechazo tumoral (v. capítulo 7).

El principal mecanismo de la destrucción de las dianas mediada por los linfocitos T incluye las *perforinas* y las *granzimas*, mediadores preformados contenidos en los granulos similares a lisosomas de los

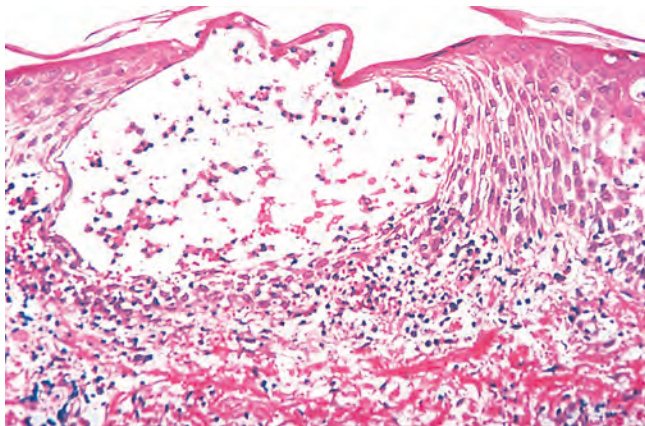


FIGURA 6-23 Dermatitis de contacto. La lesión muestra una ampolla (vesícula) epidérmica con infiltrados mononucleares dérmico y epidérmico. (Por cortesía del Dr. Louis Picker, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

LTC.³⁷ Los LTC que reconocen las células diana secretan un complejo formado por perforina, granzimas y una proteína llamada sergicina, que entra en las células diana mediante endocitosis. En el citoplasma de la célula diana, la perforina facilita la liberación de las granzimas desde el complejo. Las granzimas son proteasas que escinden y activan las caspasas, que inducen la apoptosis de las células diana (v. capítulo 1). Los LTC activados también expresan el ligando de Fas, una molécula con homología con el TNF, que se puede unir al Fas que se expresa sobre las células diana y desencadenar la apoptosis.

Los linfocitos T CD8+ también producen citocinas, fundamentalmente IFN- γ , y participan en reacciones inflamatorias similares a la HSR, especialmente después de infecciones víricas y de la exposición a algunos agentes sensibilizantes de contacto.

ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

Las enfermedades inmunitarias frente a los antígenos propios (*autoinmunidad*) son una causa importante de determinadas enfermedades en los seres humanos, y se estima que afectan al menos al 1-2% de la población estadounidense. Un número creciente de enfermedades se ha atribuido a la autoinmunidad (tabla 6-7). Se pueden encontrar autoanticuerpos en el suero de personas aparentemente normales, particularmente en grupos de mayor edad. Además, también se forman autoanticuerpos inocuos después de la lesión de los tejidos, y pueden tener una función fisiológica para la eliminación de los productos de degradación de los tejidos. Entonces, ¿cómo se define la *autoinmunidad patológica*? De forma ideal, se deben cumplir al menos tres requisitos antes de considerar que un trastorno se debe verdaderamente a autoinmunidad: 1) presencia de una reacción inmunitaria específica para algún antígeno o tejido propio; 2) datos de que dicha reacción no es secundaria a la lesión tisular, sino que tiene un significado patogénico primario, y 3) ausencia de otra causa bien definida de la enfermedad. También se utiliza la

TABLA 6-7 Enfermedades inflamatorias de mecanismo inmunitario

ENFERMEDADES MEDIADAS POR ANTICUERPOS E INMUNOCOMPLEJOS

Enfermedades autoinmunitarias específicas de órgano

- Anemia hemolítica autoinmunitaria
- Trombocitopenia autoinmunitaria
- Miastenia grave
- Enfermedad de Graves
- Síndrome de Goodpasture

Enfermedades autoinmunitarias sistémicas

- Lupus eritematoso sistémico (LES)

Enfermedades producidas por autoinmunidad o por reacciones a antígenos microbianos

- Poliarteritis nudosa

ENFERMEDADES MEDIADAS POR LINFOCITOS T

Enfermedades autoinmunitarias específicas de órgano

- Diabetes mellitus de tipo 1
- Esclerosis múltiple

Enfermedades autoinmunitarias sistémicas

- Artritis reumatoide*
- Esclerosis sistémica*
- Síndrome de Sjögren*

Enfermedades producidas por autoinmunidad o por reacciones a antígenos microbianos

- Enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa)
- Miopatías inflamatorias

*Los anticuerpos también pueden participar en estas enfermedades.

similitud con modelos experimentales de autoinmunidad demostrada para apoyar este mecanismo en enfermedades humanas. Debido a la incertidumbre sobre los antígenos dianas y la contribución de la autoinmunidad «verdadera», estos trastornos con frecuencia se agrupan como *enfermedades inflamatorias de mecanismo inmunitario*. Este término también insiste en la importante contribución de la inflamación crónica a la patogenia de estos procesos.

Las manifestaciones clínicas de los trastornos autoinmunitarios son muy variadas. En un extremo están las enfermedades en las que las respuestas inmunitarias se dirigen frente a un único órgano o tejido, lo que da lugar a *enfermedades específicas de órgano*, y en el otro extremo están enfermedades en las que las reacciones autoinmunitarias se dirigen a antígenos generalizados, lo que da lugar a *enfermedades sistémicas o generalizadas*. Los ejemplos de autoinmunidad específica del órgano son la diabetes mellitus tipo 1, en la que los linfocitos T y los anticuerpos autorreactivos son específicos para las células β de los islotes pancreáticos, y la esclerosis múltiple, en la que los linfocitos T autorreactivos reaccionan con la mielina del sistema nervioso central. El mejor ejemplo de enfermedad autoinmunitaria sistémica es el LES, en el que diversos anticuerpos dirigidos contra el ADN, las plaquetas, los eritrocitos y complejos proteínas-fosfolípido dan lugar a lesiones generalizadas en todo el cuerpo. En el centro del espectro está el síndrome de Goodpasture, en el que anticuerpos contra las membranas basales del pulmón y del riñón inducen lesiones en estos órganos.

Es evidente que la autoinmunidad se debe a la pérdida de la autotolerancia, y se plantea la pregunta de cómo ocurre esto. Antes de buscar las respuestas a esta pregunta, debemos revisar los mecanismos de la tolerancia inmunitaria a los antígenos propios.

Tolerancia inmunitaria

La tolerancia inmunitaria es el fenómeno de ausencia de respuesta a un antígeno como consecuencia de la exposición de los linfocitos al mismo. Autotolerancia se refiere a la ausencia de respuesta a los antígenos propios de un individuo, y subyace a nuestra capacidad de vivir en armonía con nuestras células y tejidos. Constantemente se generan linfocitos con receptores capaces de reconocer los antígenos propios, y se deben eliminar e inactivar estos linfocitos tan pronto como reconocen los antígenos, para evitar que produzcan daños. Los mecanismos de la autotolerancia se pueden clasificar a grandes rasgos en dos grupos: tolerancia central y tolerancia periférica (fig. 6-24).³⁸

⁴⁰ Se considera brevemente cada uno de los dos tipos.

Tolerancia central. En este proceso, los clones de linfocitos T y B autorreactivos inmaduros que reconocen antígenos propios durante su maduración en los órganos linfáticos centrales (o generativos) (el timo para los linfocitos T y la médula ósea para los linfocitos B) son destruidos o se vuelven inofensivos.⁴¹ Los mecanismos de la tolerancia central en los linfocitos T y B tienen algunas similitudes y diferencias.

- En los linfocitos T en desarrollo, reordenamientos génicos somáticos aleatorios generan diversos RLT. Esta generación de RLT independiente de los antígenos produce muchos linfocitos que expresan receptores de elevada afinidad por antígenos propios. Cuando los linfocitos inmaduros entran en contacto con los antígenos en el timo, las células mueren mediante apoptosis. Este proceso, llamado *selección negativa* o *eliminación*, es responsable de la eliminación de muchos linfocitos autorreactivos del reservorio de linfocitos T. Una amplia variedad de antígenos proteicos autólogos, como antígenos que se piensa que están restringidos a los tejidos periféricos, es procesada y presentada por las células presentadoras de antígenos tímicas asociada a moléculas del CPH propio y, por lo tanto, puede

ser reconocida por linfocitos T potencialmente autorreactivos. Una proteína llamada AIRE (regulador autoinmunitario) estimula la expresión en el timo de algunos antígenos propios «restringidos a los tejidos periféricos» y, por lo tanto, es crítica para la eliminación de los linfocitos T inmaduros específicos de dichos antígenos.⁴² Las mutaciones del gen *AIRE* son la causa de una poliendocrinopatía autoinmunitaria (v. capítulo 24). En la línea de los linfocitos T CD4+, algunos de los linfocitos que entran en contacto con antígenos propios en el timo no mueren, sino que se transforman en linfocitos T reguladores (se describe más adelante).

- Cuando los linfocitos B en desarrollo reconocen de forma intensa los antígenos propios en la médula ósea, muchos de ellos reactivan la maquinaria de reordenamiento del gen del receptor antigénico y comienzan a expresar nuevos receptores antigénicos, no específicos de los antígenos propios. Este proceso se denomina *edición del receptor*; se estima que entre la cuarta parte y la mitad de todos los linfocitos B del cuerpo han experimentado edición del receptor durante su maduración.⁴³ Si no se produce edición del receptor, los linfocitos autorreactivos experimentan apoptosis, lo que elimina del reservorio de linfocitos maduros los linfocitos potencialmente peligrosos.

Sin embargo, la tolerancia central dista mucho de ser perfecta. Puede que no todos los antígenos propios estén presentes en el timo y, por lo tanto, los linfocitos T portadores de dichos autoantígenos escapan a la periferia. Hay un «escape» similar en el sistema de los linfocitos B. Los linfocitos autorreactivos que escapan a la selección negativa pueden producir lesiones tisulares, salvo que sean eliminados o silenciados en los tejidos periféricos.

Tolerancia periférica. Varios mecanismos silencian a los linfocitos T y B potencialmente autorreactivos en los tejidos periféricos; estos mecanismos se han definido mejor para los linfocitos T.⁴⁰ Estos mecanismos incluyen los siguientes:

- **Anergia:** se refiere a la inactivación funcional prolongada o irreversible de los linfocitos, inducida por el contacto con antígenos en determinadas condiciones.⁴⁴ Ya hemos señalado que la activación de los linfocitos T específicos de antígeno precisa dos señales: reconocimiento del antígeno peptídico asociado a moléculas del CPH propio en la superficie de las CPA y un conjunto de señales coestimuladoras («segundas señales») procedentes de las CPA. Estas segundas señales proceden de determinadas moléculas asociadas a los linfocitos T, como CD28, que se unen a sus ligandos (los coestimuladores B7-1 y B7-2) sobre las CPA. Si el antígeno es presentado por células que no tienen los coestimuladores, se presenta una señal negativa y la célula se hace anérgica (v. fig. 6-24). Como las moléculas coestimuladoras no se expresan o se expresan débilmente en las células dendríticas en reposo en los tejidos normales, el contacto entre los linfocitos T autorreactivos y sus antígenos propios específicos presentados por estas células dendríticas puede dar lugar a anergia. Se han demostrado dos mecanismos de anergia de los linfocitos T en diversos sistemas experimentales. Primero, las células pierden su capacidad de desencadenar señales bioquímicas desde el complejo del RLT, en parte debido a la activación de las ubicuitina ligasas y por la degradación proteolítica de las proteínas de transducción de señales asociadas al receptor.⁴⁵ Segundo, los linfocitos T que reconocen antígenos propios reciben una señal inhibitoria procedente de receptores que son estructuralmente homólogos a CD28, pero que tienen funciones contrarias. Dos de estos receptores inhibidores son CTLA-4, que (igual que CD28) también se une a moléculas de B7, y PD-1, que se une a dos ligandos que se expresan en una

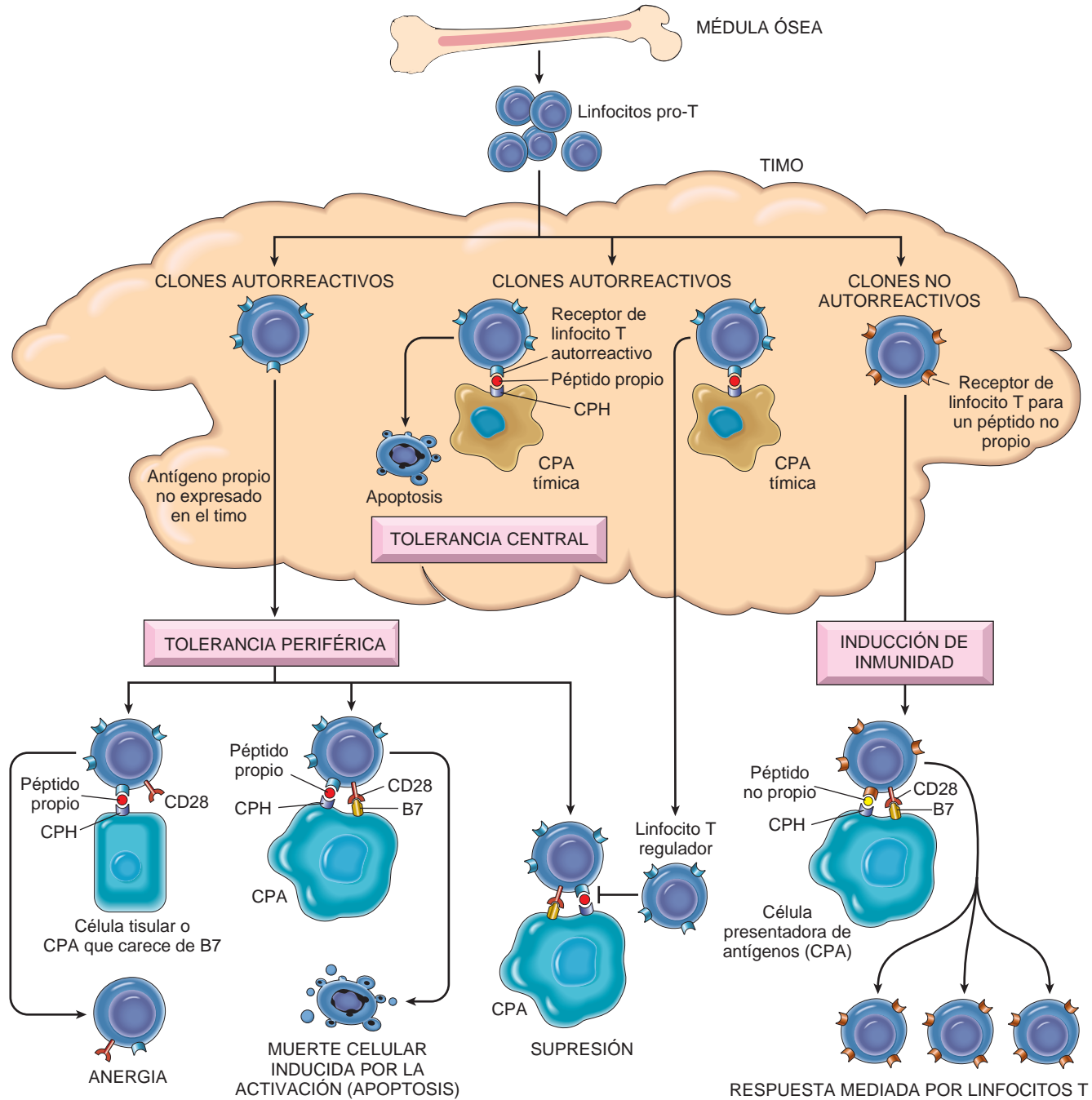


FIGURA 6-24 Mecanismos de la tolerancia inmunitaria. Ilustración esquemática de los mecanismos de la tolerancia central y periférica a los antígenos propios, que se muestran para los linfocitos T CD4+. CPA, célula presentadora de antígenos. Véanse en el texto las demás abreviaturas.

amplia variedad de células.⁴⁶ Cómo los linfocitos T deciden utilizar CD28 para reconocer las moléculas de B7 y activarse, o CTLA-4 para reconocer las mismas moléculas B7 y hacerse anérgicos, es una pregunta intrigante para la cual no hay respuestas claras. Sin embargo, la importancia de estos mecanismos inhibidores se ha establecido por el hallazgo de que ratones en los que se inactiva el gen que codifica CTLA-4 o PD-1 presentan enfermedades autoinmunitarias. Además, los polimorfismos del gen *CTLA4* se asocian a algunas enfermedades endocrinas autoinmunitarias en seres humanos. Es interesante señalar que algunos tumores y virus pueden haber evolucionado para utilizar las mismas vías de regulación inmunitaria para escapar al ataque inmunitario.

La anergia también afecta a los linfocitos B maduros en los tejidos periféricos. Se piensa que si los linfocitos B entran en contacto con un antígeno propio en los tejidos periféricos, especialmente en ausencia de linfocitos T cooperadores específicos, los linfocitos B se hacen incapaces de responder a una estimulación antigénica posterior y pueden quedar excluidos de los folículos linfáticos, lo que lleva a su muerte.

- **Supresión por linfocitos T reguladores:** una población de linfocitos T llamados *linfocitos T reguladores* tiene una función importante en la prevención de las respuestas inmunitarias frente a los antígenos propios.⁴⁷ Los linfocitos T reguladores se desarrollan prin-

principalmente en el timo, como consecuencia del reconocimiento de los antígenos propios (v. fig. 6-24), aunque también se puede inducir su desarrollo en los tejidos linfáticos periféricos. Los linfocitos T reguladores mejor definidos son linfocitos CD4+ que expresan constitutivamente CD25, la cadena α del receptor de la IL-2 y un factor de transcripción de la familia *forkhead* llamado Foxp3. Para el desarrollo y el mantenimiento de linfocitos T reguladores CD4+ funcionales son necesarios tanto la IL-2 como Foxp3.⁴⁸ Las mutaciones de *Foxp3* producen autoinmunidad grave en seres humanos y ratones; en los seres humanos, estas mutaciones son la causa de una enfermedad autoinmunitaria sistémica llamada IPEX (alteración de la regulación inmunitaria, poliendo-crinopatía, enteropatía, ligado a X). En ratones, la inactivación del gen que codifica la IL-2 o la cadena α o β del receptor de la IL-2 también produce una grave autoinmunidad multiorgánica, porque la IL-2 es esencial para el mantenimiento de los linfocitos T reguladores. Recientes estudios de asociación en todo el genoma han mostrado que los polimorfismos del gen *CD25* se asocian a esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunitarias, lo que plantea la posibilidad de que un defecto de los linfocitos T reguladores contribuya a estas enfermedades. No se han definido por completo los mecanismos mediante los cuales los linfocitos T reguladores suprimen las respuestas inmunitarias. La actividad inhibidora de estos linfocitos puede estar mediada por la secreción de citocinas inmunodepresoras, como IL-10 y TGF- β , que inhiben la activación de los linfocitos y sus funciones efectoras.

- **Eliminación mediante muerte celular inducida por la activación:** los linfocitos T CD4+ que reconocen antígenos propios pueden recibir señales que favorecen su muerte mediante apoptosis. Este proceso se ha denominado muerte celular inducida por la activación, porque es una consecuencia de la activación de los linfocitos T. Se han propuesto dos mecanismos de muerte celular inducida por la activación, basados en estudios en ratones.⁴⁹ Se ha propuesto que si los linfocitos T reconocen antígenos propios, pueden expresar un miembro proapoptótico de la familia Bcl, llamado Bim, sin miembros antiapoptóticos de la familia como Bcl-2 y Bcl-x (cuya inducción precisa el conjunto completo de señales para la activación de los linfocitos). La acción de Bim no contrarrestada desencadena la apoptosis por la vía mitocondrial (v. capítulo 1). Un segundo mecanismo de muerte inducida por la activación de los linfocitos T CD4+ y los linfocitos B implica al sistema de Fas-ligando de Fas. Los linfocitos, igual que otros muchos tipos celulares, expresan Fas (CD95), un miembro de la familia del receptor del TNF. FasL, una proteína de membrana que es estructuralmente homóloga a la citocina TNF, se expresa principalmente en los linfocitos T activados. La ocupación de Fas por FasL induce la apoptosis de los linfocitos T activados por la vía del receptor de muerte celular (v. capítulo 1). Se ha propuesto que si los antígenos propios ocupan los receptores antígenicos de los linfocitos T específicos de antígenos propios se coexpresan Fas y FasL, lo que lleva a la eliminación de los linfocitos mediante apoptosis mediada por Fas (v. fig. 6-24). Los linfocitos B autorreactivos también se pueden eliminar por la unión de FasL de los linfocitos T a Fas de los linfocitos B. La importancia de este mecanismo en la eliminación periférica de los linfocitos autorreactivos se manifiesta en dos cepas de ratones que son mutantes naturales de Fas o de FasL. Estas dos cepas de ratones presentan una enfermedad autoinmunitaria que recuerda al LES humano y que se asocia a linfoproliferación generalizada. En los seres humanos, una enfermedad similar está producida por mutaciones del gen *FAS*; se llama síndrome linfoproliferativo autoinmunitario.⁵⁰

Algunos antígenos están ocultos (secuestrados) del sistema inmunitario, porque los tejidos en los que están localizados estos antígenos no se comunican con la sangre ni con la linfa. Por lo tanto, los antígenos propios de estos tejidos no inducen tolerancia, aunque no provocan respuestas inmunitarias y esencialmente son ignorados por el sistema inmunitario. Se piensa que esto es lo que ocurre en los casos del testículo, el ojo y el encéfalo, a los cuales se denomina *zonas de privilegio inmunitario*, porque es difícil inducir respuestas inmunitarias frente a los antígenos que se introducen en estas zonas. Si los antígenos de estos tejidos se liberan, por ejemplo, como consecuencia de un traumatismo o una infección, la consecuencia puede ser una respuesta inmunitaria que da lugar a inflamación y lesión prolongadas de los tejidos. Este es el mecanismo que se ha propuesto para las orquitis y uveítis postraumáticas.

Mecanismos de la autoinmunidad: principios generales

La autoinmunidad se origina por una combinación de herencia de genes de susceptibilidad, que pueden contribuir a la desaparición de la autotolerancia, y desencadenantes ambientales, como infecciones y lesión tisular, que favorecen la activación de linfocitos autorreactivos (fig. 6-25).^{51,52} En general, estas influencias genéticas y ambientales conspiran para crear

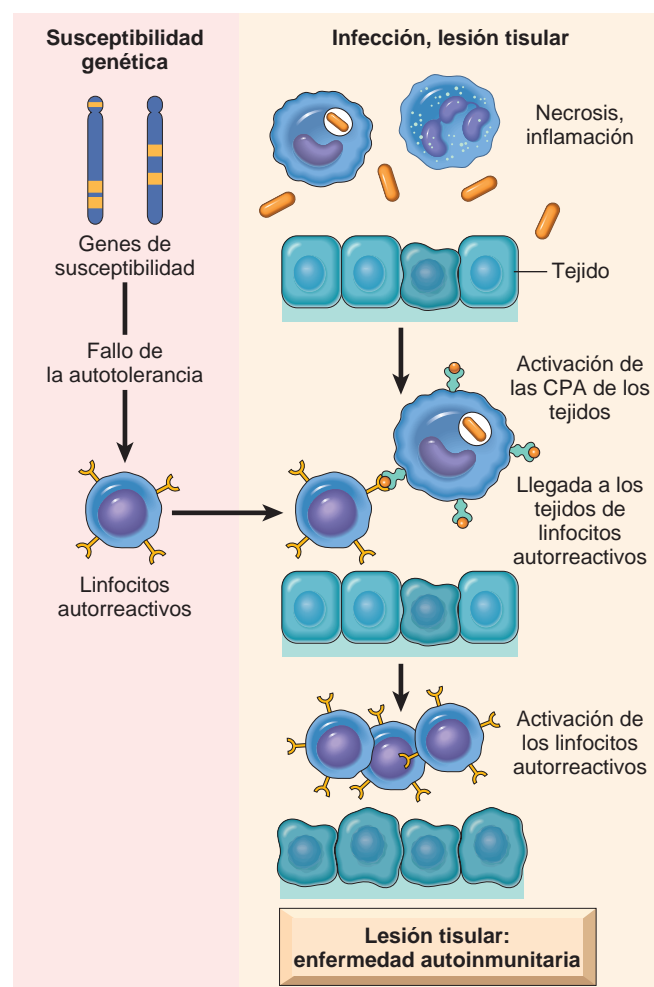


FIGURA 6-25 Patogénesis de la autoinmunidad. La autoinmunidad se debe a múltiples factores, como genes de susceptibilidad que pueden interferir con la tolerancia a lo propio, y desencadenantes ambientales (lesión tisular, inflamación) que favorecen la entrada de los linfocitos en los tejidos, la activación de los linfocitos autorreactivos y la lesión tisular.

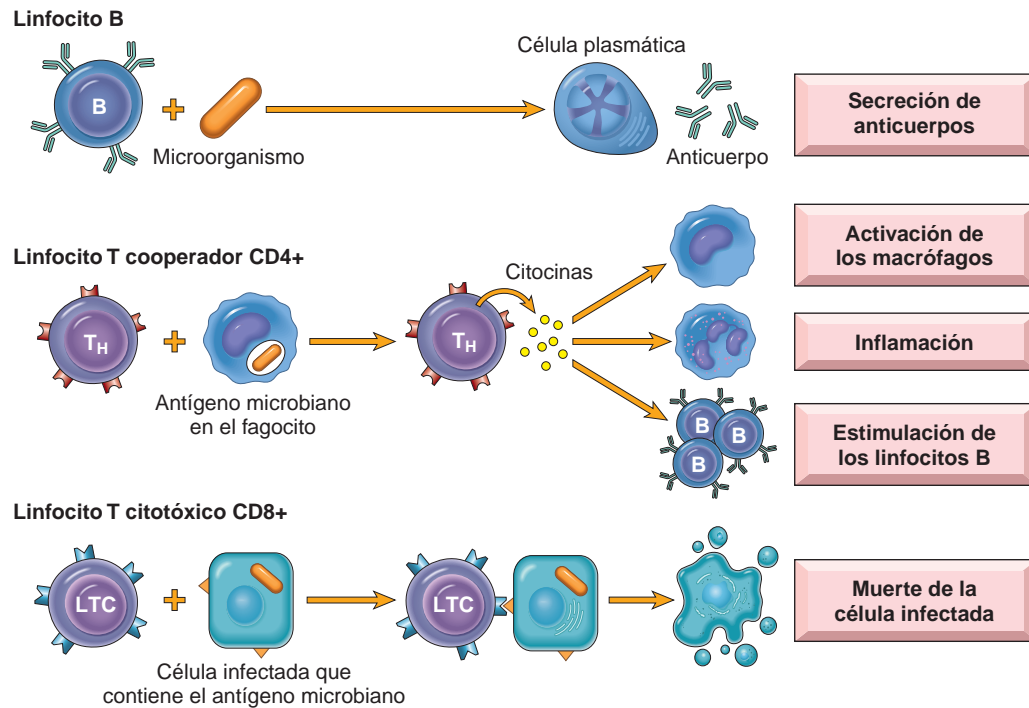


FIGURA 6-1 Principales clases de linfocitos y sus funciones en la inmunidad adaptativa.

del sistema inmunitario innato. Recuérdese que en la inmunidad innata el sistema del complemento es activado por microorganismos que utilizan las vías alternativa y de la lectina; en la inmunidad adaptativa, es activado por anticuerpos que utilizan la vía clásica. Otras proteínas circulantes de la inmunidad innata son la lectina fijadora de manosa y la proteína C reactiva, moléculas ambas que recubren microorganismos para su fagocitosis. El surfactante pulmonar también es un componente de la inmunidad innata, y ofrece protección frente a los microorganismos inhalados.

La respuesta inmunitaria innata temprana no sólo constituye la defensa inicial frente a las infecciones, sino que también participa en la activación de la respuesta inmunitaria adaptativa posterior, que es más potente.

INMUNIDAD ADAPTATIVA

El sistema inmunitario adaptativo está formado por los linfocitos y sus productos, como los anticuerpos. Los receptores de los linfocitos son mucho más variados que los del sistema inmunitario innato, aunque los linfocitos no son específicos de los microorganismos de forma inherente, y son capaces de reconocer un gran conjunto de sustancias extrañas. En el resto de esta sección de introducción vamos a centrarnos en los linfocitos y las reacciones del sistema inmunitario adaptativo.

Hay dos tipos de inmunidad adaptativa: *inmunidad humoral*, que protege frente a los microorganismos extracelulares y sus toxinas, e *inmunidad celular*, que es responsable de la defensa frente a los microorganismos intracelulares. La inmunidad humoral está mediada por linfocitos B (derivados de la médula ósea) y sus productos secretados, los anticuerpos (también llamados inmunoglobulinas, Ig), y la inmunidad celular está mediada por linfocitos T (derivados del timo). Ambas clases de linfocitos expresan receptores muy específicos para una amplia variedad de sustancias, llamadas *antígenos*.

COMPONENTES DEL SISTEMA INMUNITARIO: CÉLULAS, TEJIDOS Y MOLÉCULAS SELECCIONADAS

Antes de describir las respuestas inmunitarias normales y patológicas, es importante resumir las principales características de algunos de los principales participantes en estas respuestas.

Células del sistema inmunitario

Aunque morfológicamente los linfocitos son poco llamativos y parecen similares entre sí, realmente son notablemente heterogéneos y están especializados en cuanto a propiedades moleculares y funciones. Las principales clases de linfocitos y sus funciones en la inmunidad adaptativa se ilustran en la figura 6-1. Los linfocitos y otras células que participan en las respuestas inmunitarias no están fijos en tejidos particulares (como ocurre con las células de la mayoría de los órganos del cuerpo), sino que son capaces de migrar entre los tejidos linfáticos y otros tejidos y entre las circulaciones vascular y linfática. Esta característica permite que los linfocitos migren hacia cualquier foco de infección. En los órganos linfáticos, diferentes clases de linfocitos están separadas anatómicamente, de tal modo que interactúan entre sí sólo cuando son estimulados para hacerlo por su contacto con antígenos y con otros estímulos. Se dice que los linfocitos maduros que no han entrado en contacto con el antígeno para el que son específicos son *vírgenes* (sin experiencia inmunitaria). Después de su activación por el reconocimiento de antígenos y de otras señales que se describen más adelante, los linfocitos se diferencian en *linfocitos efectores*, que realizan la función de eliminar los microorganismos, y *linfocitos de memoria*, que viven en un estado de alerta estimulada y tienen mejor capacidad de combatir al microorganismo en el caso de que vuelva. A continuación se resume el proceso de diferenciación de los linfocitos en linfocitos efectores y de memoria.

un desequilibrio entre los mecanismos de control que normalmente actúan para prevenir la autorreactividad y las vías que llevan a la generación y la activación de linfocitos efectores patogénicos. En el apartado siguiente analizamos cómo factores genéticos y de otro tipo contribuyen a la aparición de autoinmunidad.

Importancia de los genes de susceptibilidad. Durante décadas se ha sabido que la autoinmunidad tiene un componente genético. La incidencia de estas enfermedades es mayor en gemelos de pacientes afectados que en la población general, y es mayor en gemelos monocigotos que en gemelos dicigotos. *La mayoría de las enfermedades autoinmunitarias son trastornos multigénicos complejos.*⁵³⁻⁵⁵ Entre los genes que se sabe que se asocian a autoinmunidad, la mayor contribución es la de los genes del sistema HLA. El concepto de asociación del sistema HLA a las enfermedades ya se ha mencionado (v. tabla 6-1). Aunque esta asociación está bien establecida desde hace muchos años, los mecanismos subyacentes siguen estando oscuros. Se ha propuesto que la presencia de alelos particulares del CPH afecta a la selección negativa de los linfocitos T en el timo o al desarrollo de los linfocitos T reguladores, aunque hay pocos datos a favor de cualquiera de ambas posibilidades. Se debe señalar que muchos individuos normales heredan los alelos del CPH que se asocian a las enfermedades en poblaciones de pacientes, y que las moléculas del CPH normal son capaces de presentar antígenos propios. Por lo tanto, la presencia de determinados alelos del CPH no es en sí misma la causa de la autoinmunidad.

Estudios de asociación en todo el genoma (v. capítulo 5) han mostrado que múltiples genes distintos al CPH se asocian a diversas enfermedades autoinmunitarias. Algunos de estos genes son específicos de enfermedad, aunque muchas de las asociaciones se ven en múltiples trastornos, lo que indica que los productos de estos genes afectan a los mecanismos generales de regulación inmunitaria y autotolerancia. Tres asociaciones genéticas descritas recientemente son especialmente interesantes. Los polimorfismos de un gen llamado *PTPN-22*, que codifica una tirosina fosfatasa de proteínas, se asocian a artritis reumatoide, diabetes de tipo 1 y otras diversas enfermedades autoinmunitarias.⁵⁶ Como estos trastornos tienen una prevalencia bastante elevada (especialmente la artritis reumatoide), se dice que *PTPN-22* es el gen que está implicado con más frecuencia en la autoinmunidad. Se ha propuesto que las variantes asociadas a enfermedad codifican una fosfatasa que es defectuosa funcionalmente y, por lo tanto, es incapaz de controlar por completo la actividad de las tirosina cinasas, que participan en muchas respuestas de los linfocitos. El resultado neto es una activación excesiva de los linfocitos. Los polimorfismos del gen *NOD-2* se asocian a la enfermedad de Crohn, una forma de enfermedad intestinal inflamatoria, especialmente en determinadas poblaciones étnicas.⁵⁷ *NOD-2* es un detector citoplásmico de microorganismos que se expresa en células epiteliales y otros muchos tipos celulares. De acuerdo con esta hipótesis, la variante asociada a la enfermedad es ineficaz en la detección de los microorganismos intestinales, lo que da lugar a la entrada de bacterias comensales que normalmente son bien toleradas y a la generación de respuestas inflamatorias crónicas frente a las mismas. Los genes que codifican las cadenas α del receptor de la *IL-2* (*CD25*) y del receptor de la *IL-7* se asocian a esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunitarias. Estas citocinas pueden controlar el mantenimiento de los linfocitos T reguladores. Aunque estas asociaciones genéticas están empezando a mostrar datos interesantes sobre la patogenia, aún se deben establecer los vínculos entre los genes, las funciones de las proteínas que codifican y las enfermedades.

Ya hemos mencionado que en ratones y seres humanos las inactivaciones y las mutaciones naturales que afectan a varios genes individuales producen autoinmunidad. Estos genes incluyen *AIRE*,

CTLA4, *PD1*, *Fas*, *FasL* e *IL2*, y su receptor *CD25*. Además, los linfocitos B expresan un receptor de Fc que reconoce anticuerpos IgG unidos a antígenos e inactiva la producción adicional de anticuerpos (un mecanismo de retroalimentación negativa normal). La inactivación de este receptor da lugar a autoinmunidad, probablemente porque ya no se puede controlar a los linfocitos B. Estos ejemplos son muy informativos de las vías de la autotolerancia y la regulación inmunitaria, aunque las enfermedades producidas por estas mutaciones de un único gen son infrecuentes y no son representativas de los trastornos autoinmunitarios habituales.

Participación de las infecciones. Muchas enfermedades autoinmunitarias están asociadas a infecciones y los empeoramientos clínicos con frecuencia están precedidos por síndromes infecciosos. Se han propuesto dos mecanismos para explicar la asociación entre las infecciones y la autoinmunidad (fig. 6-26). Primero, las infecciones pueden activar la expresión de coestimuladores en las CPA. Si estas células están presentando antígenos propios, la consecuencia puede ser una desaparición de la anergia y la activación de linfocitos T específicos para los antígenos propios. Segundo, algunos microorganismos pueden expresar antígenos que tienen las mismas secuencias de aminoácidos que los antígenos propios. Las respuestas inmunitarias frente a los antígenos microbianos pueden llevar a la activación de linfocitos autorreactivos. Este fenómeno se llama *mimetismo molecular*. Un ejemplo claro de este mimetismo es la cardiopatía reumática, en la que anticuerpos frente a las proteínas estreptocócicas dan reacción cruzada con proteínas miocárdicas y producen miocarditis (v. capítulo 12). Sin embargo, en las enfermedades autoinmunitarias clásicas también puede estar implicado un mimetismo molecular más sutil.

Los microorganismos pueden inducir otras alteraciones que favorecen las reacciones autoinmunitarias. Algunos virus, como el virus de Epstein-Barr (VEB) y el VIH, producen activación policlonal de los linfocitos B, que puede llevar a la producción de autoanticuerpos. La lesión tisular, que es frecuente en las infecciones, puede liberar antígenos propios y alterar estructuralmente antígenos propios para que puedan activar a los linfocitos T que no son tolerantes a estos nuevos antígenos modificados. Las infecciones pueden inducir la producción de citocinas que atraen linfocitos, incluyendo linfocitos potencialmente autorreactivos, a los focos de producción de autoantígenos.

Aunque se ha prestado mucha atención a la participación de las infecciones en la activación de la autoinmunidad, recientes estudios epidemiológicos indican que la incidencia de las enfermedades autoinmunitarias está aumentando en los países en desarrollo, a medida que se controlan mejor las infecciones. En algunos modelos animales (p. ej., de diabetes de tipo 1), las infecciones reducen mucho la incidencia de la enfermedad. Así, *paradójicamente, las infecciones pueden proteger frente a algunas enfermedades autoinmunitarias.*⁵⁸ No están claros los mecanismos subyacentes; una posibilidad intrigante es que las infecciones favorecen la producción de *IL-2* en concentraciones bajas, lo cual es esencial para mantener los linfocitos T reguladores.

Características generales de las enfermedades autoinmunitarias

Las enfermedades producidas por autoinmunidad comparten algunas características generales importantes.

- Una vez que se ha inducido una enfermedad autoinmunitaria, tiende a ser progresiva, en ocasiones con recaídas y remisiones esporádicas, y la lesión se hace inexorable. Un motivo de esto es que el sistema inmunitario contiene muchos bucles de amplificación intrínsecos que permiten que números pequeños de linfocitos

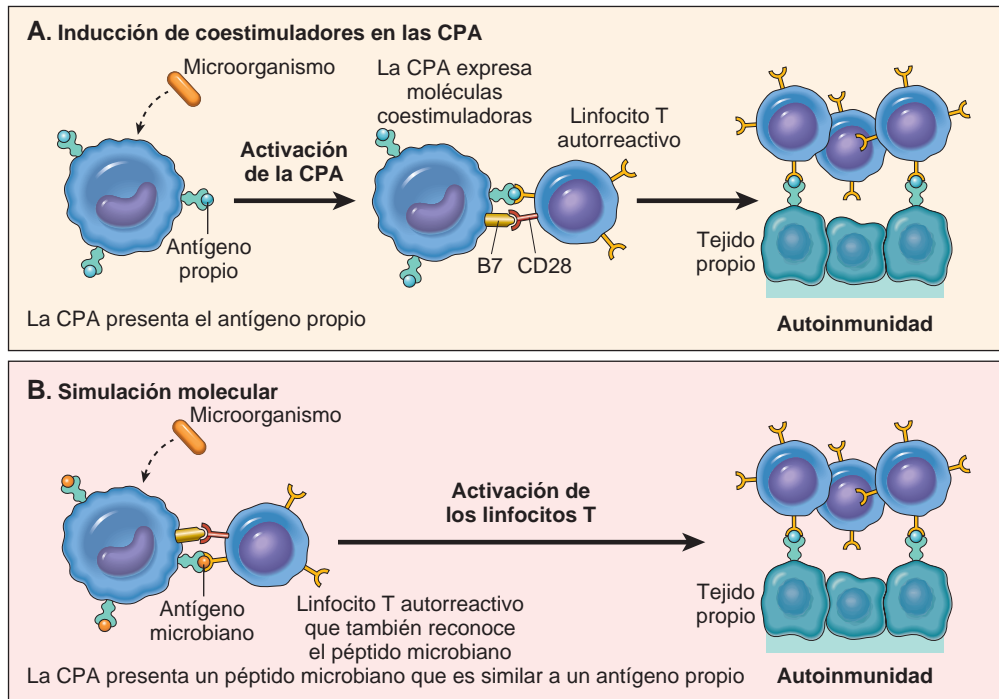


FIGURA 6-26 Posible participación de las infecciones en la autoinmunidad. Las infecciones pueden favorecer la activación de los linfocitos autorreactivos mediante la inducción de la expresión de coestimuladores (A), o los antígenos microbianos pueden simular a los antígenos propios y activar a los linfocitos autorreactivos como reacción cruzada (B).

específicos de antígeno realicen su tarea de erradicar infecciones complejas. Cuando la respuesta se dirige de forma inadecuada contra los tejidos propios, los propios mecanismos de amplificación empeoran la lesión. Otro motivo para la persistencia de la progresión de las enfermedades autoinmunitarias es el fenómeno de *propagación del epítipo*. Las infecciones, e incluso la respuesta autoinmunitaria inicial, pueden lesionar los tejidos, liberar antígenos propios y exponer epítipos de antígenos que normalmente están ocultos al sistema inmunitario. La consecuencia es la activación continua de linfocitos que reconocen estos epítipos previamente ocultos; como estos epítipos no se expresaban normalmente, los linfocitos no se han hecho tolerantes a los mismos. La activación de estos linfocitos T autorreactivos se denomina propagación del epítipo, porque la respuesta inmunitaria «se propaga» a epítipos que inicialmente no se habían reconocido.⁵⁹

- Las manifestaciones clínicas y anatomopatológicas de las enfermedades autoinmunitarias están determinadas por la naturaleza de la respuesta inmunitaria subyacente. Las respuestas de los linfocitos T_H1 se asocian a inflamación destructiva rica en macrófagos y a la producción de anticuerpos que producen lesión tisular mediante la activación del complemento y la unión a los receptores de Fc. Se piensa que las respuestas de los linfocitos T_H17 subyacen a las lesiones inflamatorias dominadas por neutrófilos y monocitos.
- Diferentes enfermedades autoinmunitarias tienen importantes superposiciones clínicas, anatomopatológicas y serológicas. Por este motivo, con frecuencia es difícil una clasificación fenotípica precisa de estos trastornos.

Con esta información general podemos pasar a una discusión de enfermedades autoinmunitarias específicas. La tabla 6-7 enumera trastornos autoinmunitarios tanto sistémicos como específicos de órgano. Las enfermedades sistémicas tienden a afectar a los vasos sanguíneos y los tejidos conjuntivos, y, por lo tanto, con frecuencia se las denomina

enfermedades vasculares del colágeno. Aquí nos vamos a centrar en las enfermedades autoinmunitarias sistémicas prototípicas; los trastornos específicos de órgano se abordan en otros capítulos del libro.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

El LES es el prototipo de una enfermedad multisistémica de origen autoinmunitario y se caracteriza por una gran variedad de anticuerpos, particularmente anticuerpos antinucleares (ANA). *Es una enfermedad de inicio agudo o insidioso, de evolución crónica, con remisiones y recaídas, con frecuencia febril, que se caracteriza principalmente por lesión de la piel, las articulaciones, el riñón y las membranas serosas*. Sin embargo, también se pueden afectar prácticamente todos los demás órganos del cuerpo. Las manifestaciones clínicas del LES son tan variables que el American College of Rheumatology ha establecido un complejo conjunto de criterios para este trastorno (tabla 6-8). El LES es una enfermedad bastante frecuente, con una prevalencia que puede ser tan elevada como 1 de cada 2.500 en algunas poblaciones.⁶⁰ De forma similar a muchas enfermedades autoinmunitarias, el LES afecta predominantemente a mujeres, con una frecuencia de 1 de cada 700 en mujeres en edad fértil y una relación mujeres-hombres de 9:1. En comparación, la relación mujeres-hombres es de sólo 2:1 para la enfermedad que aparece durante la infancia o después de los 65 años de edad. La prevalencia de la enfermedad es 2-3 veces mayor en negros e hispanos que en blancos. Aunque el LES habitualmente comienza en la tercera y la cuarta décadas de la vida, se puede manifestar a cualquier edad, incluso en la primera infancia.

Espectro de autoanticuerpos en el LES

El rasgo definitorio de la enfermedad es la producción de autoanticuerpos. Algunos anticuerpos reconocen diversos componentes nucleares y citoplásmicos de la célula que no son específicos de

TABLA 6-8 Criterios revisados para la clasificación de lupus eritematoso sistémico*

Criterio	Definición
1. Exantema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares, que tiende a respetar los pliegues nasolabiales
2. Exantema discoideo	Parches eritematosos elevados con descamación queratósica adherida y formación de tapones foliculares; puede haber cicatrización atrófica en lesiones antiguas
3. Fotosensibilidad	Exantema como consecuencia de una reacción anormal a la luz solar, por la historia del paciente o la observación del médico
4. Úlceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un médico
5. Artritis	Artritis no erosiva que afecta a dos o más articulaciones periféricas, que se caracteriza por sensibilidad, tumefacción o derrame
6. Serositis	Pleuritis: historia convincente de dolor pleurítico o roce oído por un médico, o datos de derrame pleural, o Pericarditis: documentada mediante electrocardiograma o por frote, o datos de derrame pericárdico
7. Trastorno renal	Proteinuria persistente >0,5 g/dl o >3 si no se realiza la cuantificación, o Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos
8. Trastorno neurológico	Convulsiones: en ausencia de fármacos responsables o de trastornos metabólicos conocidos (p. ej., uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico), o Psicosis: en ausencia de fármacos responsables o de trastornos metabólicos conocidos (p. ej., uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico)
9. Trastorno hematológico	Anemia hemolítica: con reticulocitosis, o Leucopenia: <4 × 10 ⁹ células/l (4.000 células/mm ³) en total en dos o más ocasiones, o Linfopenia: <1,5 × 10 ⁹ células/l (1.500 células/mm ³) en dos o más ocasiones, o Trombocitopenia: <100 × 10 ⁹ células/l (100 × 10 ³ células/mm ³) en ausencia de fármacos responsables
10. Trastorno inmunitario	Anticuerpos anti-ADN frente al ADN nativo a títulos anormales, o Anti-Sm: presencia de anticuerpos frente al antígeno nuclear Sm, o Hallazgo positivo de anticuerpos antifosfolípidicos basado en: 1) concentración sérica anormal de anticuerpos anticardiolipínicos IgG o IgM; 2) una prueba positiva para un anticoagulante lúpico utilizando una prueba estándar, o 3) una prueba serológica falsamente positiva para la sífilis, que se sabe que es positiva durante al menos 6 meses y que se confirma por negatividad de la prueba de inmovilización de <i>Treponema pallidum</i> o de la prueba fluorescente de absorción de anticuerpos treponémicos
11. Anticuerpos antinucleares	Título anormal de anticuerpos antinucleares mediante inmunofluorescencia o un análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de fármacos que se sabe que se asocian a síndrome lúpico inducido por fármacos

*Esta clasificación, que se basa en 11 criterios, se propuso con la finalidad de identificar a pacientes para estudios clínicos. Se dice que una persona tiene lupus eritematoso sistémico si están presentes cuatro o más de los 11 criterios, de forma seriada o simultánea, durante cualquier período de observación. Tomado de Tan EM et al: The revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:1271, 1982; and Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40:1725, 1997.

órgano ni de especie, y otros se dirigen frente a antígenos de la superficie celular de las células de la sangre. Aparte de su utilidad para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con LES, estos anticuerpos tienen una gran importancia patogénica, como, por ejemplo, en la glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos, que es tan típica de esta enfermedad.^{61,62}

Los anticuerpos antinucleares (ANA) se dirigen contra los antígenos nucleares y se pueden dividir en cuatro categorías:⁶³ 1) anticuerpos contra el ADN; 2) anticuerpos contra las histonas; 3) anticuerpos contra las proteínas distintas de las histonas unidas al ARN, y 4) anticuerpos contra los antígenos nucleolares. La tabla 6-9 muestra varios ANA y su asociación con el LES, además de con otras enfermedades autoinmunitarias que se analizarán más adelante. El método más utilizado para detectar ANA es la inmunofluorescencia indirecta, que puede identificar anticuerpos que se unen a diversos antígenos nucleares, como ADN, ARN y proteínas (llamados en conjunto ANA genéricos). El patrón de fluorescencia nuclear indica el tipo de anticuerpo presente en el suero del paciente. Se reconocen cuatro patrones básicos:

- La *tinción nuclear homogénea o difusa* habitualmente refleja anticuerpos contra la cromatina, las histonas y ocasionalmente el ADN bicatenario.
- Los patrones de *tinción anular o periférica* son indicativos la mayoría de las veces de anticuerpos dirigidos contra el ADN bicatenario.
- El *patrón moteado* se refiere a la presencia de puntos de tamaño uniforme o variable. Este es uno de los patrones de fluorescencia que se observan con más frecuencia, por lo que es el menos específico. Refleja la presencia de anticuerpos contra componentes nucleares distintos al ADN. Los ejemplos incluyen el antígeno Sm, la ribonucleoproteína, y los antígenos reactivos SS-A y SS-B (v. tabla 6-9).
- El *patrón nucleolar* se refiere a la presencia de algunos puntos definidos de fluorescencia dentro del núcleo y representa anticuerpos contra el ARN. Este patrón se ha descrito la mayoría de las veces en pacientes con esclerosis sistémica.

Los patrones de fluorescencia no son absolutamente específicos del tipo de anticuerpo, y como puede haber muchos autoanticuerpos, son frecuentes las combinaciones de patrones. *La prueba de*

TABLA 6-9 Anticuerpos antinucleares en diversas enfermedades autoinmunitarias

Naturaleza del antígeno	Sistema de anticuerpos	Enfermedad, % positivos					
		LES	LE inducido por fármacos	Esclerosis sistémica: difusa	Esclerodermia limitada: CREST	Síndrome de Sjögren	Miopatías inflamatorias
Muchos antígenos nucleares (ADN, ARN, proteínas)	ANA genéricos (IF)	>95	>95	70-90	70-90	50-80	40-60
ADN nativo	Anti-ADN bicatenario	40-60	<5	<5	<5	<5	<5
Histonas	Antihistónicos	50-70	>95	<5	<5	<5	<5
Proteínas nucleares de pequeñas partículas de RNP nucleares (antígeno Smith)	Anti-Sm	20-30	<5	<5	<5	<5	<5
RNP (U1RNP)	RNP nuclear	30-40	<5	15	10	<5	<5
RNP	SS-A(Ro)	30-50	<5	<5	<5	70-95	10
RNP	SS-B(La)	10-15	<5	<5	<5	60-90	<5
ADN topoisomerasa I	Scl-70	<5	<5	28-70	10-18	<5	<5
Proteínas centroméricas	Anticentroméricos	<5	<5	22-36	90	<5	<5
Histidil-ARNt sintetasa	Jo-1	<5	<5	<5	<5	<5	25

ANA, anticuerpos antinucleares; IF, inmunofluorescencia; LE, lupus eritematoso; LES, lupus eritematoso sistémico; RNP, ribonucleoproteína.

inmunofluorescencia para detectar ANA es sensible, porque es positiva en prácticamente todos los pacientes con LES, pero no es específica, porque pacientes con otras enfermedades autoinmunitarias también tienen con frecuencia un resultado positivo (v. tabla 6-9). Además, aproximadamente del 5 al 15% de las personas normales tienen títulos bajos de estos anticuerpos, y la incidencia aumenta con la edad. Los anticuerpos contra el ADN bicatenario y el denominado antígeno Smith (Sm) son prácticamente diagnósticos del LES.⁶⁴

Además de los ANA, los pacientes con lupus tienen otros muchos autoanticuerpos, algunos dirigidos contra células de la sangre, como eritrocitos, plaquetas y linfocitos, y otros reaccionan con proteínas que forman complejos con fosfolípidos. En los últimos años ha habido mucho interés en estos denominados anticuerpos antifosfolípidos. Están presentes en el 40 al 50% de los pacientes con lupus. En realidad, se dirigen contra epítopos de proteínas plasmáticas que se manifiestan cuando las proteínas forman complejos con fosfolípidos. Entre esas proteínas se incluyen la protrombina, la aneoxina V, la β_2 -glucoproteína I, la proteína S y la proteína C.⁶⁵ Los anticuerpos contra el complejo fosfolípido- β_2 -glucoproteína también se unen al antígeno cardiolipínico, que se utiliza en la serología de la sífilis, y, por lo tanto, los pacientes con lupus pueden tener un resultado falsamente positivo de la prueba para la sífilis. Algunos de estos anticuerpos interfieren con las pruebas de coagulación *in vitro*, como el tiempo de tromboplastina parcial. Por lo tanto, en ocasiones se denomina a estos anticuerpos anticoagulante lúpico. A pesar de tener un anticoagulante circulante que retrasa la coagulación *in vitro*, estos pacientes tienen complicaciones asociadas a un estado de hipercoagulabilidad.⁶⁶ Tienen trombosis venosas y arteriales, que se pueden asociar a abortos espontáneos recurrentes y a isquemia cerebral u ocular focal. Esta constelación de datos clínicos, asociada al lupus, se denomina síndrome de anticuerpos antifosfolípidos secundario. Se desconoce la patogenia de la trombosis en estos pacientes; los posibles mecanismos se analizan en el capítulo 4. Algunos pacientes presentan estos autoanticuerpos y el síndrome

clínico sin LES asociado. Se considera que tienen síndrome antifosfolípido primario (v. capítulo 4).

Etiología y patogenia del LES

Aún sigue sin conocerse la causa del LES, aunque la existencia en estos pacientes de números aparentemente ilimitados de anticuerpos frente a constituyentes propios indica que el defecto fundamental del LES es el fallo de los mecanismos que mantienen la autotolerancia. Como ocurre en la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias, factores tanto genéticos como ambientales participan en la patogenia del LES.⁶⁷

Factores genéticos. El LES es una enfermedad con contribuciones de los genes del CPH y de genes no asociados a dicho complejo. Muchos conjuntos de datos apoyan una predisposición genética.^{68,69}

- Los familiares de los pacientes tienen un aumento del riesgo de presentar LES. Hasta el 20% de los familiares en primer grado de pacientes con LES que no están afectados clínicamente tiene autoanticuerpos y otras alteraciones de la inmunorregulación.
- Hay una mayor tasa de concordancia (>20%) en gemelos monoigóticos que en gemelos dicigóticos (del 1 al 3%).
- Estudios de las asociaciones con los antígenos HLA confirman la hipótesis de que los genes del CPH regulan la producción de autoanticuerpos particulares. Se ha asociado a alelos específicos del locus HLA-DQ con la producción de anticuerpos anti-ADN bicatenario, anti-Sm y antifosfolípidos, aunque el riesgo relativo es bajo.
- Algunos pacientes con lupus (aproximadamente el 6%) han heredado deficiencias de los primeros componentes del complemento, como C2, C4 o C1q. La ausencia de complemento puede reducir la eliminación de los inmunocomplejos circulantes por el sistema de los fagocitos mononucleares, lo que favorece su depósito en los tejidos. Los ratones con inactivación génica que carecen de los receptores de algunos componentes del complemento también tienen propensión a presentar autoinmunidad de

tipo lúpico. Se han invocado varios mecanismos, como la imposibilidad de eliminar los inmunocomplejos y la pérdida de auto-tolerancia de los linfocitos B. También se ha propuesto que una deficiencia de C1q da lugar a una eliminación defectuosa de las células apoptóticas por los fagocitos.⁷⁰ Muchas células experimentan normalmente apoptosis, y si no se eliminan sus componentes nucleares pueden provocar respuestas inmunitarias.

- En modelos animales del LES, se han identificado varios *loci* de susceptibilidad distintos al CPH. El modelo animal mejor conocido es la cepa de ratón (NZB×NZW)F₁. En diferentes versiones de esta cepa se piensa que hasta 20 *loci* se asocian a la enfermedad.⁷¹

Factores inmunitarios. Estudios recientes en modelos animales y en pacientes han mostrado diversas aberraciones inmunitarias que en conjunto pueden dar lugar a la persistencia y la activación incontrolada de los linfocitos autorreactivos.

- La eliminación defectuosa de linfocitos B autorreactivos en la médula ósea o los defectos de los mecanismos de tolerancia periférica pueden dar lugar a un *fallo de la autotolerancia de los linfocitos B*.⁷²
- En modelos de LES y en algunos pacientes hay datos de que *linfocitos T cooperadores CD4+* específicos de los antígenos nucleosómicos también *escapan a la tolerancia* y contribuyen a la producción de autoanticuerpos patogénicos de elevada afinidad.⁷³
- El ADN y el ARN nucleares que contienen los inmunocomplejos pueden activar a los linfocitos B mediante la ocupación de los TLR, que normalmente tienen como función detectar anticuerpos microbianos, como ácidos nucleicos. Así, linfocitos B específicos de los antígenos nucleares pueden recibir segundas señales de los TLR y se pueden activar, lo que da lugar a un aumento de la producción de autoanticuerpos antinucleares.⁷⁴
- Análisis recientes de pacientes han mostrado una llamativa firma molecular en los linfocitos de la sangre periférica que indica exposición a *interferones de tipo I*.⁷⁵ Estas citocinas son citocinas antiviricas que normalmente son sintetizadas durante las respuestas inmunitarias innatas contra virus. Puede ocurrir que los ácidos nucleicos ocupen los TLR de las células dendríticas y estimulen la producción de interferones. En otras palabras, los ácidos nucleicos propios simulan a sus equivalentes microbianos. Tampoco está clara la participación de los interferones en el LES; estas citocinas pueden activar a las células dendríticas y los linfocitos B, y favorecer las respuestas de los linfocitos T_H1, todo lo cual puede contribuir a la producción de autoanticuerpos patogénicos.
- Otras citocinas que pueden participar en la activación no regulada de los linfocitos B incluyen el miembro de la familia del TNF, BAFF, que favorece la supervivencia de los linfocitos B. En algunos pacientes y modelos animales se ha descrito un aumento de la producción de BAFF, lo que ha llevado a intentar bloquear la citocina o su receptor como tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias.⁷⁶

Factores ambientales. Hay muchos datos de que factores ambientales o no genéticos pueden estar implicados también en la patogenia del LES. La exposición a la *luz ultravioleta (UV)* empeora la enfermedad en muchas personas. La irradiación UV puede inducir la apoptosis de las células y puede alterar el ADN de tal forma que se haga inmunógeno, tal vez debido a un mayor reconocimiento por los TLR.⁷⁷ Además, la luz UV puede modular la respuesta inmunitaria, por ejemplo, estimulando a los queratinocitos para que produzcan IL-1, una citocina que se sabe que favorece la inflamación. Las *hormonas sexuales* parecen ejercer una importante influencia sobre la aparición y las manifestaciones del LES. Durante los años reproductivos, la

frecuencia del LES es 10 veces mayor en mujeres que en hombres en el grupo de edad de 17 a 55 años, y se han observado empeoramientos durante la menstruación normal y la gestación. *Fármacos* como la hidralacina, la procainamida y la D-procainamida pueden inducir una respuesta similar al LES en seres humanos.⁷⁸

Modelo de la patogenia del LES. A partir de este análisis, es evidente que las alteraciones inmunitarias del LES (tanto documentadas como propuestas) son tan variadas y complejas como las manifestaciones clínicas (que se analizan más adelante). Sin embargo, se puede intentar sintetizar los nuevos resultados en un modelo hipotético de patogenia del LES (fig. 6-27). La irradiación UV y otras agresiones ambientales dan lugar a la apoptosis de las células. La eliminación inadecuada de los núcleos de estas células da lugar a una gran cantidad de antígenos nucleares.⁷⁹ Una alteración subyacente de los linfocitos B y T es responsable de una tolerancia defectuosa, debido a la cual los linfocitos autorreactivos sobreviven y siguen siendo funcionales. Estos linfocitos son estimulados por los antígenos nucleares propios, y se producen anticuerpos contra los antígenos.

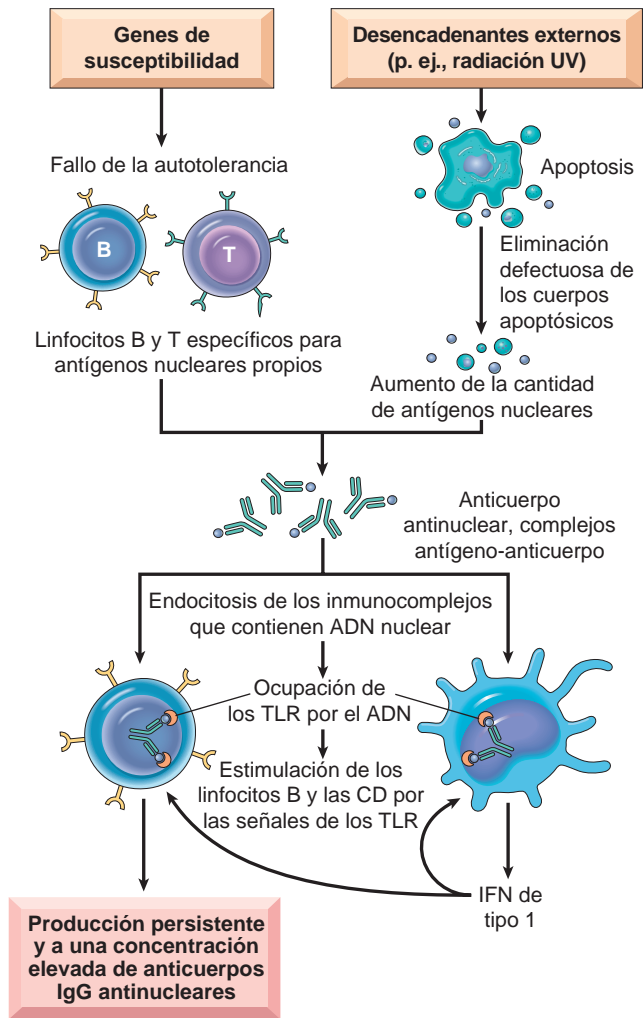


FIGURA 6-27 Modelo de la patogenia del lupus eritematoso sistémico. En este modelo hipotético, los genes de susceptibilidad interfieren con el mantenimiento de la autotolerancia, y los desencadenantes externos dan lugar a la persistencia de los antígenos nucleares. La consecuencia es una respuesta humoral frente a antígenos nucleares propios, que es amplificada por la acción de los ácidos nucleicos sobre las células dendríticas (CD) y los linfocitos B, y por la producción de interferones de tipo 1. TLR, receptores de tipo Toll.

Complejos formados por los antígenos y los anticuerpos se unen a los receptores de Fc de los linfocitos B y las células dendríticas, y se pueden internalizar. Los componentes de los ácidos nucleicos ocupan los TLR y estimulan a los linfocitos B para que produzcan autoanticuerpos, y activan a las células dendríticas para que produzcan interferones y otras citocinas que potencian aún más la respuesta inmunitaria y producen más apoptosis. La consecuencia neta es un ciclo de liberación de antígenos y activación inmunitaria que da lugar a la producción de autoanticuerpos de elevada afinidad.

Mecanismos de la lesión tisular. Independientemente de los mecanismos exactos mediante los cuales se formen los autoanticuerpos, es evidente que son los mediadores de la lesión tisular. *La mayor parte de las lesiones viscerales están producidas por inmunocomplejos (hipersensibilidad de tipo III).* Se pueden detectar complejos ADN-anti-ADN en los glomérulos y en los pequeños vasos sanguíneos. La presencia de concentraciones bajas de complemento sérico (secundario al consumo de proteínas de complemento) y de depósitos granulares de complemento y de inmunoglobulinas en los glomérulos son un apoyo adicional de la naturaleza de la enfermedad mediada por inmunocomplejos. *Autoanticuerpos específicos para los eritrocitos, los leucocitos y las plaquetas opsonizan estas células y favorecen su fagocitosis y lisis.* No hay datos de que los ANA, que participan en la formación de inmunocomplejos, puedan penetrar en células intactas. Sin embargo, si se exponen los núcleos celulares, los ANA se pueden unir a ellos. En los tejidos, los núcleos de las células lesionadas reaccionan con los ANA, pierden su patrón cromatínico y se hacen homogéneos, para producir los denominados cuerpos del LE o cuerpos hematolíticos. Se relaciona con este fenómeno la célula del LE, que se ve fácilmente cuando se agita la sangre *in vitro*. La célula del LE es cualquier leucocito fagocítico (neutrófilo sanguíneo o macrófago) que ha englobado el núcleo desnaturalizado de una célula lesionada. En el pasado se utilizaba la demostración de la presencia de células del LE *in vitro* como prueba para detectar LES. Sin embargo, con las nuevas técnicas para la detección de los ANA, esta prueba tiene actualmente un interés fundamentalmente histórico. En ocasiones se encuentran células del LE en los derrames pericárdicos o pleurales de los pacientes.

En resumen, el LES es un trastorno complejo de origen multifactorial debido a las interacciones entre factores genéticos, inmunitarios y ambientales que actúan de forma concertada para producir la activación de los linfocitos T cooperadores y los linfocitos B, y que dan lugar a la producción de varios tipos de autoanticuerpos patogénicos.

Morfología. Los cambios morfológicos del LES son muy variables, al igual que las manifestaciones clínicas y la evolución de la enfermedad. La constelación de cambios clínicos, serológicos morfológicos es esencial para el diagnóstico (v. tabla 6-8). La frecuencia de afectación de órganos individuales se muestra en la tabla 6-10. Las lesiones más características se deben al depósito de inmunocomplejos en vasos sanguíneos, riñones, tejido conjuntivo y piel.

Puede haber una vasculitis necrosante aguda que afecta a capilares, arterias pequeñas y arteriolas de cualquier tejido.⁸⁰ La arteritis se caracteriza por depósitos fibrinoides en las paredes vasculares. En las fases crónicas, los vasos experimentan engrosamiento fibroso con estenosis luminal.

Riñón. La nefritis lúpica afecta hasta al 50% de los pacientes con LES. El principal mecanismo de lesión es el depósito de inmunocomplejos en los glomérulos, las membranas basales

TABLA 6-10 Manifestaciones clínicas y anatomopatológicas del lupus eritematoso sistémico

Manifestaciones clínicas	Prevalencia en los pacientes (%) [*]
Hematológicas	100
Artritis	80-90
Cutáneas	85
Fiebre	55-85
Astenia	80-100
Pérdida de peso	60
Renales	50-70
Neuropsiquiátricas	25-35
Pleuritis	45
Mialgia	35
Pericarditis	25
Digestivas	20
Fenómeno de Raynaud	15-40
Oculares	15
Neuropatía periférica	15

^{*} Los porcentajes son aproximados y pueden variar con la edad, la etnia y otros factores.

capilares tubulares o peritubulares, y los vasos sanguíneos de mayor tamaño. Otras lesiones pueden incluir trombos en los capilares, arteriolas o arterias glomerulares, que con frecuencia se asocian a anticuerpos antifosfolípidicos.

Todas las lesiones glomerulares que se describen más adelante se deben al depósito de inmunocomplejos, que habitualmente están presentes en el mesangio o a lo largo de toda la membrana basal, y a veces en todo el glomérulo. Los inmunocomplejos están formados por ADN y anticuerpos anti-ADN, aunque también se ha implicado a otros antígenos, como las histonas. Tanto la formación *in situ* como el depósito de inmunocomplejos circulantes preformados pueden contribuir a la lesión, pero todavía se desconoce el motivo del amplio espectro de lesiones histopatológicas (y de manifestaciones clínicas) de la nefritis lúpica.

Se ha demostrado que una clasificación morfológica de la nefritis lúpica es útil en clínica.⁸¹ Se reconocen cinco patrones: mesangial mínima (clase I), proliferativa mesangial (clase II), proliferativa focal (clase III), proliferativa difusa (clase IV) y membranosa (clase V). Ninguno de estos patrones es específico del lupus.

Se ve **glomerulonefritis lúpica mesangial** en el 10 al 25% de los pacientes, y se caracteriza por proliferación de las células mesangiales y depósito de inmunocomplejos sin afectación de los capilares glomerulares. Hay un aumento nulo o ligero (clase I) a moderado (clase II) de la matriz mesangial y del número de células mesangiales. **Siempre hay depósitos mesangiales granulares de inmunoglobulinas y complemento.** La nefritis de las clases III a V, que se describe más adelante, habitualmente está superpuesta a cierto grado de cambios mesangiales.

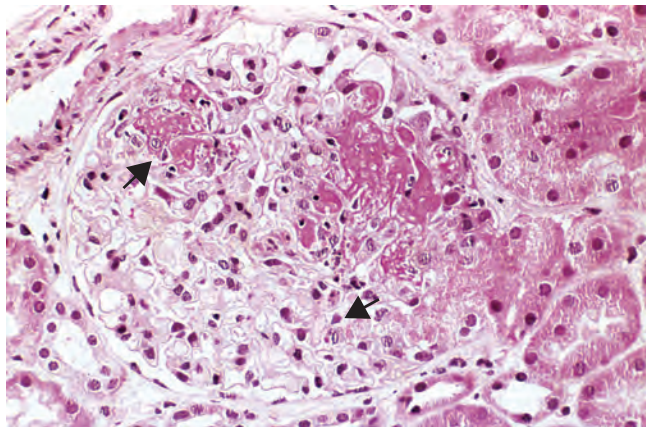


FIGURA 6-28 Nefritis lúpica, de tipo proliferativo focal. Hay dos lesiones necrosantes focales en los glomérulos (*flechas*). (Por cortesía del Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

Se ve **glomerulonefritis proliferativa focal** (clase III) en el 20 al 35% de los pacientes, y se define por una afectación menor del 50% de todos los glomérulos. Las lesiones pueden ser segmentarias (afectan a sólo una porción del glomérulo) o globales (afectan a todo el glomérulo). Los glomérulos afectados pueden mostrar formación de semilunas, necrosis fibrinoide, proliferación de células endoteliales y mesangiales, infiltración leucocítica y depósitos eosinófilos o trombosis intracapilar (fig. 6-28), que con frecuencia se correlacionan con la presencia de hematuria y proteinuria. En algunos pacientes, la enfermedad puede progresar hasta una glomerulonefritis proliferativa difusa. Las lesiones inflamatorias (o proliferativas) activas pueden curar por completo o dar lugar a una cicatrización glomerular global o segmentaria crónica.

La **glomerulonefritis proliferativa difusa** (clase IV) es la forma más grave de nefritis lúpica y aparece en el 35 al 60% de los pacientes. Los cambios anatomopatológicos glomerulares pueden ser idénticos a los de la nefritis lúpica focal (clase III), e incluyen proliferación de células endoteliales, mesangiales y, en ocasiones, epiteliales (fig. 6-29); la

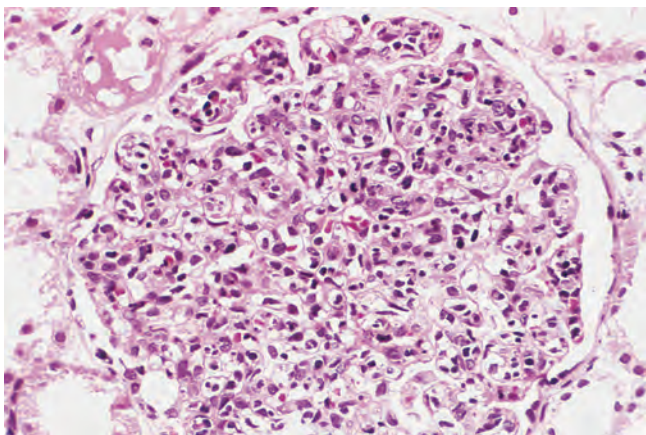


FIGURA 6-29 Nefritis lúpica, de tipo proliferativo difuso. Obsérvese el marcado aumento de la celularidad en todo el glomérulo. (Por cortesía del Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

proliferación de estas últimas da lugar a la formación de semilunas celulares que ocupan el espacio de Bowman (v. capítulo 20). Con frecuencia se afecta todo el glomérulo, aunque también puede haber lesiones segmentarias. Los glomérulos con lesión aguda y con cicatriz crónica en la nefritis lúpica focal o difusa son indistinguibles entre sí desde el punto de vista cualitativo; la distinción se basa únicamente en el porcentaje de afectación glomerular (<50% en la clase III y >50% en la clase IV). Los pacientes con glomerulonefritis difusa habitualmente están sintomáticos y tienen hematuria, además de proteinuria. También es frecuente que haya hipertensión e insuficiencia renal leve a grave.

La **glomerulonefritis membranosa** (clase V) se caracteriza por engrosamiento difuso de las paredes capilares, que es similar a la glomerulonefritis membranosa idiopática que se describe en el capítulo 20. Esta lesión se ve en el 10 al 15% de los pacientes con nefritis lúpica, habitualmente se acompaña de proteinuria grave o síndrome nefrótico y puede aparecer simultáneamente con nefritis lúpica focal o difusa.

Los depósitos granulares de anticuerpos y de complemento se pueden detectar mediante inmunofluorescencia (v. fig. 6-30). La microscopía electrónica muestra depósitos electron-densos que representan inmunocomplejos en las localizaciones mesangial, intramembranosa, subepitelial o subendotelial. Todas las clases muestran cantidades variables de depósitos mesangiales. En la nefritis lúpica membranosa, los depósitos son predominantemente subepiteliales (entre la membrana basal y las células epiteliales viscerales). Se ven depósitos subendoteliales (entre el endotelio y la membrana basal) en los tipos proliferativos (clases III y IV), aunque se pueden encontrar con poca frecuencia en las clases I, II y V de la nefritis lúpica (v. fig. 6-31). Cuando son prominentes, los depósitos subendoteliales crean un engrosamiento difuso de la pared capilar, que se ve en microscopía óptica como una lesión en «asa de alambre» (fig. 6-32). Estas asas de

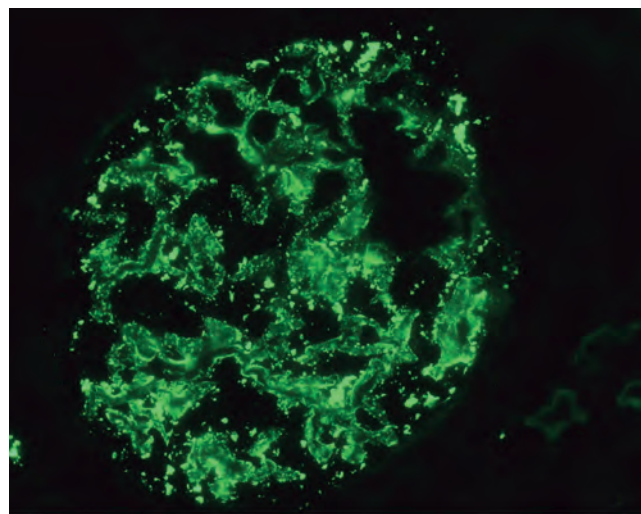


FIGURA 6-30 Depósito de inmunocomplejos en el lupus eritematoso sistémico. Micrografía con inmunofluorescencia de un glomérulo teñido con anti-IgG fluorescente de un paciente con nefritis lúpica proliferativa difusa. Obsérvese los depósitos de IgG mesangiales y en la pared capilar. (Por cortesía del Dr. Jean Olson, Department of Pathology, University of California San Francisco, San Francisco, CA.)

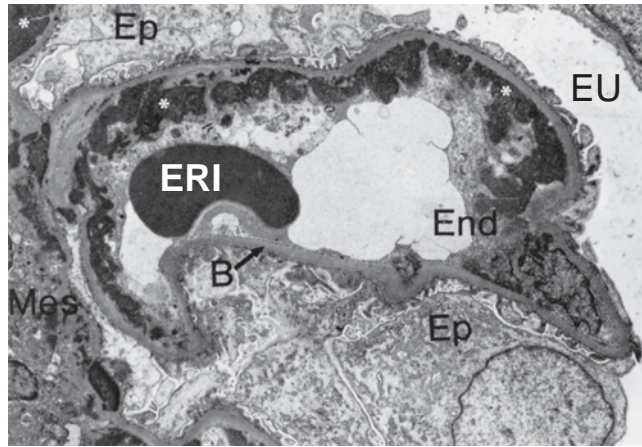


FIGURA 6-31 Depósito de inmunocomplejos en el lupus eritematoso sistémico (LES). La micrografía electrónica de un asa capilar glomerular renal de un paciente con nefritis por LES muestra depósitos subendoteliales densos que corresponden a las «asas de alambre» que se ven en microscopia óptica. También hay depósitos en el mesangio. B, membrana basal; End, endotelio; Ep, epitelio; ERI, eritrocito; EU, espacio urinario; Mes, mesangio. (Por cortesía del Dr. Edwin Eigenbrodt, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

alambre se encuentran con frecuencia en la nefritis lúpica proliferativa, tanto focal como difusa (clases III o IV), y reflejan la presencia de enfermedad activa.

En los pacientes con nefritis lúpica, **con frecuencia hay cambios del intersticio y de los túbulos**. Raras veces las lesiones tubulointersticiales pueden ser la alteración dominante. Hay inmunocomplejos delimitados similares a los de los glomerulos en las membranas basales capilares tubulares o peritubulares en muchos pacientes con nefritis lúpica.

Piel. Un eritema característico afecta al área facial en forma de mariposa (malar) (puente de la nariz y mejillas) aproximadamente en el 50% de los pacientes, aunque también se puede ver un exantema similar en las extremidades y el tronco. También puede haber urticaria, ampollas, lesiones maculopapulares y ulceraciones. **La exposición a la luz solar**

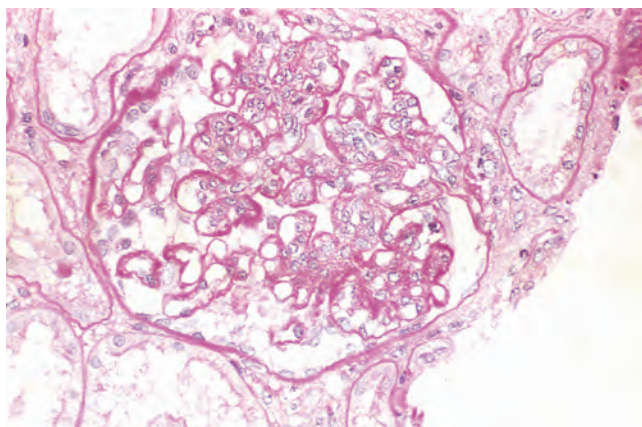


FIGURA 6-32 Nefritis lúpica. Se ve un glomérulo con varias lesiones en «asa de alambre» que representan depósitos subendoteliales extensos de inmunocomplejos. (Tinción de ácido peryódico de Schiff [PAS].) (Por cortesía del Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

provoca o acentúa el eritema. Histológicamente, las zonas afectadas muestran degeneración vacuolar de la capa basal de la epidermis (fig. 6-33A). En la dermis hay edema variable e inflamación perivascular. La vasculitis con necrosis fibrinoide puede ser prominente. La microscopia de inmunofluorescencia muestra el depósito de inmunoglobulinas y complemento a lo largo de la unión dermoepidérmica (fig. 6-33B), que también puede estar presente en la piel no afectada. Este hallazgo no es diagnóstico del LES y, en ocasiones, se ve en la esclerodermia y la dermatomiositis.

Articulaciones. La afectación articular es típicamente una sinovitis no erosiva con poca deformidad, lo que contrasta con la artritis reumatoide.

Sistema nervioso central. No está totalmente clara la base anatomopatológica de los síntomas del sistema nervioso central, aunque se ha implicado a anticuerpos dirigidos contra una proteína de la membrana sináptica.^{82,83} Los síntomas neuropsiquiátricos de LES se han atribuido con frecuencia a una vasculitis aguda, aunque en los estudios histológicos del sistema nervioso de estos pacientes raras veces hay una vasculitis significativa. Por el contrario, en ocasiones se observa oclusión no inflamatoria de los vasos pequeños por

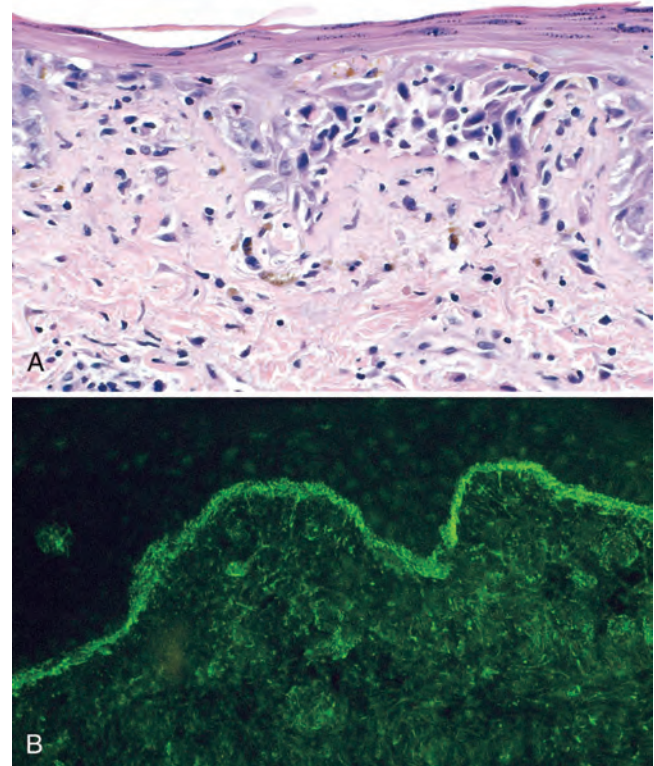


FIGURA 6-33 Lupus eritematoso sistémico que afecta a la piel. **A.** Un corte teñido con H y E muestra degeneración por licuefacción de la capa basal de la epidermis y edema en la unión dermoepidérmica. (Por cortesía del Dr. Jag Bhawan, Boston University School of Medicine, Boston, MA.) **B.** Una micrografía con inmunofluorescencia teñida para detectar IgG muestra depósitos de Ig a lo largo de la unión dermoepidérmica. (Por cortesía del Dr. Richard Sontheimer, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

proliferación de la íntima, que se puede deber a la lesión del endotelio por los anticuerpos antifosfolípidicos.

Pericarditis y afectación de otras cavidades serosas. La afectación de las membranas serosas puede ser aguda, subaguda o crónica. Durante la fase aguda, las superficies mesoteliales están en ocasiones recubiertas por un exudado fibrinoso. Posteriormente se engruesan, se vuelven opacas y están recubiertas por un tejido fibroso desflechado, que puede dar lugar a una obliteración parcial o total de la cavidad serosa.

La afectación del **sistema cardiovascular** se puede manifestar como lesión de cualquier capa del corazón.⁸⁴ Hay afectación sintomática o asintomática del pericardio hasta en el 50% de los pacientes. La miocarditis, o infiltración por células mononucleares, es menos frecuente y puede producir taquicardia en reposo y alteraciones electrocardiográficas. Las alteraciones valvulares, principalmente de las válvulas mitral y aórtica, se manifiestan como engrosamiento difuso de los velos, que se puede asociar a disfunción (estenosis e/o insuficiencia). La endocarditis valvular (denominada de Libman-Sacks) era más frecuente antes del uso generalizado de los corticoesteroides. Esta **endocarditis verrugosa no bacteriana** adopta la forma de depósitos verrucosos únicos o múltiples de 1 a 3 mm en cualquier válvula cardíaca, y de forma distintiva en cualquier superficie de los velos (fig. 6-34). En comparación, las vegetaciones de la endocarditis infecciosa son mucho mayores, y las de la cardiopatía reumática (v. capítulo 12) son menores, y están limitadas a las líneas de cierre de los velos valvulares.

Un número creciente de pacientes tiene datos clínicos de arteriopatía coronaria (angina, infarto de miocardio) por

aterosclerosis coronaria. Esta complicación se observa particularmente en pacientes jóvenes con enfermedad de larga evolución, y especialmente en los pacientes que han sido tratados con corticoesteroides. No está clara la patogenia de la aterosclerosis coronaria acelerada, aunque probablemente sea multifactorial. Los factores de riesgo tradicionales, como hipertensión, obesidad e hiperlipemia, son más frecuentes en pacientes con LES que en los testigos. Además, los inmunocomplejos y los anticuerpos antifosfolípidicos pueden producir lesión endotelial y favorecer la aterosclerosis.

Bazo. La esplenomegalia, el engrosamiento capsular y la hiperplasia folicular son datos frecuentes. Las arterias peniciladas centrales pueden tener hiperplasia concéntrica de la íntima y de las células musculares lisas, dando lugar a las denominadas lesiones en piel de cebolla

Pulmones. La pleuritis y los derrames pleurales son las manifestaciones pulmonares más frecuentes, y afectan a casi el 50% de los pacientes. La lesión alveolar con edema y hemorragia es menos frecuente. En algunos casos, hay fibrosis intersticial crónica e hipertensión pulmonar secundaria. Ninguno de estos cambios es específico del LES.

Otros órganos y tejidos. Los cuerpos del LE, o hematolíticos, en la médula ósea o en otros órganos son muy indicativos de LES. Los ganglios linfáticos pueden estar aumentados de tamaño con folículos hiperplásicos, o incluso mostrar linfadenitis necrosante.

Características clínicas. El LES es una enfermedad multisistémica que tiene unas manifestaciones clínicas muy variables. Típicamente, el paciente es una mujer joven con algunos de los datos siguientes, aunque no necesariamente todos: exantema en mariposa en la cara, fiebre, dolor sin deformidad en una o más articulaciones periféricas (pies, tobillos, rodillas, caderas, dedos de las manos, muñecas, codos, hombros), dolor torácico pleurítico y fotosensibilidad. Sin embargo, en muchos pacientes las manifestaciones iniciales del LES son sutiles y desconcertantes, y adoptan formas como enfermedad febril de origen desconocido, hallazgos urinarios anormales o enfermedad articular que simula una artritis reumatoide o una fiebre reumática. Se encuentran ANA en prácticamente el 100% de los pacientes, aunque se debe recordar que los ANA no son específicos (v. tabla 6-9). Diversos hallazgos clínicos pueden indicar afectación renal, como hematuria, cilindros eritrocíticos, proteinuria y, en algunos casos, síndrome nefrótico clásico (v. capítulo 20). Se ven datos de laboratorio de algún trastorno hematológico en prácticamente todos los casos, aunque en algunos pacientes la anemia o la trombocitopenia puede ser la manifestación inicial, además del problema clínico dominante. En otros casos, las alteraciones mentales, como psicosis o convulsiones, y la arteriopatía coronaria pueden ser los problemas clínicos principales. Los pacientes con LES también son propensos a las infecciones, probablemente debido a su disfunción inmunitaria subyacente y al tratamiento con fármacos inmunodepresores.

La evolución de la enfermedad es variable e impredecible. Los infrecuentes casos agudos se asocian a muerte en un plazo de semanas a meses. La mayoría de las veces con un tratamiento adecuado, la enfermedad se caracteriza por exacerbaciones y remisiones que abarcan un período de años o incluso décadas. Durante los brotes

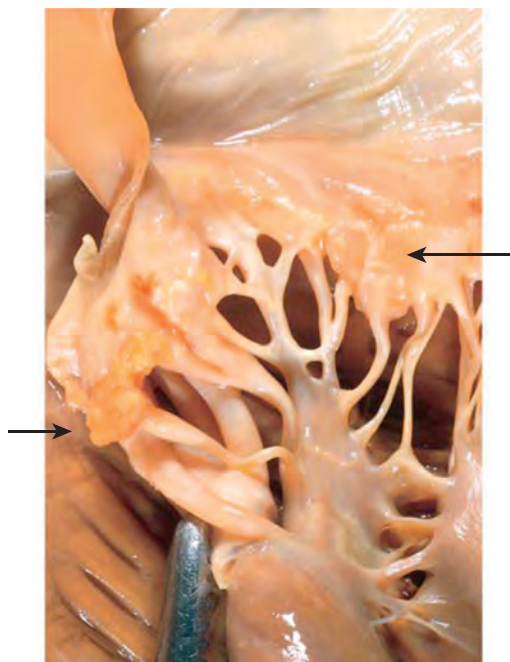


FIGURA 6-34 Endocarditis de Libman-Sacks de la válvula mitral en el lupus eritematoso. Las vegetaciones unidas al borde del velo valvular engrosado están indicadas por flechas. (Por cortesía del Dr. Fred Schoen, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

agudos, el aumento de la formación de inmunocomplejos y la activación acompañante del complemento con frecuencia dan lugar a hipocomplementemia. Las exacerbaciones de la enfermedad habitualmente se tratan con corticoides o con otros fármacos inmunodepresores. Incluso sin tratamiento en algunos pacientes, la enfermedad puede tener una evolución benigna con manifestaciones cutáneas y hematuria leve durante años. La evolución ha mejorado significativamente, y se puede esperar una tasa de supervivencia a los 5 y 10 años del 90 y el 80%, respectivamente. *Las causas más frecuentes de muerte son insuficiencia renal e infecciones intercurrentes.* La arteriopatía coronaria también se está convirtiendo en una causa importante de muerte. Los pacientes tratados con corticoides e inmunodepresores tienen los riesgos habituales asociados a dichos tratamientos.

Como ya se ha mencionado, la afectación de la piel, junto con la enfermedad multisistémica, es bastante frecuente en el LES. Las secciones siguientes describen dos síndromes en los que la afectación cutánea es el dato exclusivo o más importante.

Lupus eritematoso discoide crónico. El lupus eritematoso discoide crónico es una enfermedad en la que las manifestaciones cutáneas pueden simular al LES, aunque las manifestaciones sistémicas son infrecuentes.⁸⁵ Se caracteriza por la presencia de placas cutáneas con grados variables de edema, eritema, descamación, formación de tapones foliculares y atrofia cutánea, rodeados por un borde eritematoso y elevado. Habitualmente se afectan la cara y el cuero cabelludo, aunque en ocasiones hay lesiones diseminadas ampliamente. La enfermedad habitualmente está confinada a la piel, aunque del 5 al 10% de los pacientes con lupus eritematoso discoide tiene manifestaciones multisistémicas después de muchos años. Por el contrario, algunos pacientes con LES pueden tener lesiones discoides prominentes en la piel. Aproximadamente el 35% de los pacientes tienen una prueba de ANA positiva, *aunque raras veces hay anticuerpos contra el ADN bicatenario.* Los estudios con inmunofluorescencia de piezas de biopsia cutánea muestran depósito de inmunoglobulinas y C3 en la unión dermoepidérmica, similares a los del LES.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo. Esta enfermedad también se manifiesta con afectación cutánea predominante y se puede distinguir del lupus eritematoso discoide crónico por varios criterios. El exantema en esta enfermedad tiende a ser generalizado, superficial y sin cicatrización, aunque en algunos pacientes se producen lesiones con cicatrización. La mayoría de los pacientes tienen síntomas sistémicos leves compatibles con LES. Además, hay una intensa asociación con anticuerpos contra el antígeno SS-A y con el genotipo *HLA-DR3*. Por ello, el término *lupus eritematoso cutáneo subagudo* parece definir a un grupo intermedio entre el LES y el lupus eritematoso localizado únicamente en la piel.⁸⁵

Lupus eritematoso inducido por fármacos

Puede producirse un síndrome similar al lupus eritematoso en pacientes que reciben diversos fármacos, como hidralacina, procainamida, isoniácida y D-penicilamina, por nombrar sólo algunos.⁷⁸ Muchos de estos fármacos se asocian a la aparición de ANA, aunque la mayoría de los pacientes no tienen síntomas de lupus eritematoso. Por ejemplo, el 80% de los pacientes que reciben procainamida tienen un resultado positivo de la prueba de ANA, pero sólo un tercio de ellos tienen síntomas clínicos, como artralgias, fiebre y serositis. *Aunque se afectan muchos órganos, la afectación renal y del sistema nervioso central es claramente infrecuente.* Existen también diferencias serológicas y genéticas del clásico LES. Los anticuerpos específicos del ADN bicatenario son infrecuentes, pero hay una

frecuencia muy elevada de anticuerpos específicos contra las histonas. Los pacientes con el alelo *HLA-DR4* tienen mayor riesgo de presentar lupus eritematoso después de la administración de hidralacina. La enfermedad remite después de la retirada del fármaco responsable.

ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente a las articulaciones, aunque puede afectar a tejidos extraarticulares, como piel, vasos sanguíneos, pulmones y corazón. Hay abundantes datos que confirman la naturaleza autoinmunitaria de la enfermedad. Como las principales manifestaciones de la enfermedad se refieren a las articulaciones, se analiza en el capítulo 26.

SÍNDROME DE SJÖGREN

El síndrome de Sjögren es una enfermedad crónica que se caracteriza por sequedad ocular (queratoconjuntivitis seca) y de boca (xerostomía) debidas a una destrucción de mecanismo inmunitario de las glándulas lagrimales y salivales. Aparece como trastorno aislado (forma primaria), también conocido como síndrome seco, o con más frecuencia asociado a otras enfermedades autoinmunitarias (forma secundaria). De los trastornos asociados, la artritis reumatoide es la más frecuente, aunque algunos pacientes tienen LES, polimiositis, esclerodermia, vasculitis, enfermedad mixta del tejido conjuntivo o tiroiditis.

Etiología y patogenia

La disminución característica de las lágrimas y de la saliva (síndrome seco) se debe a la infiltración linfocítica y la fibrosis de las glándulas lagrimales y salivales.^{86,87} El infiltrado contiene predominantemente linfocitos T cooperadores CD4+ activados y algunos linfocitos B, además de células plasmáticas. Aproximadamente el 75% de los pacientes tienen factor reumatoide (un anticuerpo que reacciona con la IgG propia), tengan o no artritis reumatoide simultáneamente. Se detectan ANA en el 50 al 80% de todos los pacientes. También se ha identificado multitud de distintos anticuerpos específicos de órgano o no específicos de órgano. Sin embargo, los más importantes son los anticuerpos dirigidos contra los antígenos ribonucleoproteicos, SS-A (Ro) y SS-B (La) (v. tabla 6-9), que se pueden detectar hasta en el 90% de los pacientes con técnicas sensibles. Por lo tanto, se considera que estos anticuerpos son marcadores serológicos de la enfermedad. Los pacientes con títulos elevados de anticuerpos frente a SS-A tienen mayor probabilidad de tener enfermedad de inicio temprano, mayor duración de la enfermedad y manifestaciones extraglandulares, como vasculitis cutánea y nefritis.⁶² Estos autoanticuerpos también están presentes en un porcentaje menor de pacientes con LES y, por lo tanto, no son diagnósticos de síndrome de Sjögren.

Como en otras enfermedades autoinmunitarias, el síndrome de Sjögren se asocia, aunque débilmente, a determinados alelos HLA. Estudios en blancos y negros indican la asociación de la forma primaria con los loci *HLA-B8*, *HLA-DR3* y *DRW52*, así como con *HLA-DQA1* y *HLA-DQB1*; en pacientes con anticuerpos anti-SS-A o anti-SS-B son frecuentes alelos específicos de *HLA-DQA1* y *HLA-DQB1*. Esto indica que, como en el LES, la herencia de determinadas moléculas de clase II predispone a la aparición de autoanticuerpos particulares.

Linfocitos T

Los linfocitos T se forman a partir de precursores en el timo. Las células maduras se encuentran en la sangre, donde constituyen del 60 al 70% de los linfocitos, y en las zonas de linfocitos T de los órganos linfáticos periféricos (que se describen más adelante). Cada linfocito T reconoce un antígeno específico unido a la célula por medio de un receptor de los linfocitos T (RLT) específico de antígeno.² Aproximadamente en el 95% de los linfocitos T el RLT está formado por un heterodímero unido por enlaces disulfuro y formado por una cadena polipeptídica α y una β (fig. 6-2), cada una de las cuales tiene una región variable (de unión al antígeno) y una región constante. *El RLT $\alpha\beta$ reconoce antígenos peptídicos que son presentados por las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) sobre las superficies de las células presentadoras de antígenos (CPA).* (La función de las proteínas del CPH se describe más adelante.) Al limitar la especificidad de los linfocitos T a los péptidos que presentan las moléculas del CPH de la membrana celular, fenómeno llamado *restricción* por el CPH, el sistema inmunitario se asegura de que los linfocitos T reconozcan únicamente antígenos asociados a células (p. ej., antígenos derivados de microorganismos en el interior de las células).

La diversidad de los RLT está generada por reordenamientos somáticos de los genes que codifican las cadenas α y β de los RLT.³ Todas las células del cuerpo, incluyendo los progenitores de los linfocitos, contienen genes del RLT en la configuración de la línea germinal, que no se puede expresar como proteínas del RLT. Durante el desarrollo de los linfocitos T en el timo, los genes del RLT se reorganizan para

formar muchas combinaciones diferentes que se pueden transcribir y traducir en receptores antigénicos funcionales. La enzima de los linfocitos en desarrollo que media el reordenamiento de los genes de los receptores antigénicos es el producto de *RAG-1* y *RAG-2* (genes de activación de la recombinación); los defectos hereditarios de las proteínas RAG dan lugar a la imposibilidad de generar linfocitos maduros. Aunque cada linfocito T expresa moléculas del RLT de una especificidad, en conjunto la dotación completa de linfocitos T de una persona es capaz de reconocer un número muy grande de antígenos. Es importante señalar que los genes del RLT no reordenados (de la línea germinal) están presentes en todas las células del cuerpo diferentes a los linfocitos T, pero que sólo los linfocitos T contienen los genes del RLT reorganizados. Por lo tanto, la *presencia de genes del RLT reorganizados, que se puede demostrar mediante análisis molecular, es un marcador de los linfocitos de la línea T.* Además, como cada linfocito T y su progenie clonal tienen un reordenamiento único del ADN (y, por lo tanto, un RLT único), es posible distinguir las proliferaciones policlonales (no neoplásicas) de los linfocitos T de las proliferaciones monoclonales (neoplásicas) de los linfocitos T. Así, *el análisis del reordenamiento de los genes del receptor antigénico es un análisis útil para detectar tumores linfocíticos* (v. capítulo 13).

Cada RLT está unido no covalentemente a cinco cadenas polipeptídicas, que forman el complejo CD3 y el dímero de cadenas ζ (v. fig. 6-2).⁴ La molécula CD3 y las proteínas ζ son invariantes (es decir, idénticas) en todos los linfocitos T. Participan en la transducción de señales hacia el linfocito T después de la unión del RLT al antígeno. Junto al RLT, estas proteínas forman el «complejo del RLT».

Una pequeña población de linfocitos T maduros expresa otro tipo de RLT formado por cadenas polipeptídicas γ y δ .⁵ El RLT $\gamma\delta$ reconoce péptidos, lípidos y moléculas pequeñas sin necesidad de su presentación por las moléculas del CPH. Los linfocitos T $\gamma\delta$ tienden a agregarse en las superficies epiteliales, como la piel y la mucosa de los aparatos digestivo y urogenital, lo que indica que estas células son centinelas que protegen frente los microorganismos que intentan entrar a través de los epitelios. Sin embargo, se desconocen las funciones de los linfocitos T $\gamma\delta$. Otra pequeña subpoblación de linfocitos T expresa marcadores que se encuentran en los linfocitos NK; estos linfocitos se llama linfocitos T-NK.⁶ Los linfocitos T-NK expresan una diversidad muy escasa de RLT y reconocen glucolípidos que son presentados por la molécula CD1, similar al CPH. Las funciones de los linfocitos T-NK tampoco están bien definidas.

Además de CD3 y de las proteínas ζ , los linfocitos T expresan otras diversas proteínas que colaboran con el RLT en las respuestas funcionales. Estas incluyen CD4, CD8, CD2, integrinas y CD28.⁷ CD4 y CD8 se expresan en dos subpoblaciones de linfocitos T $\alpha\beta$ mutuamente excluyentes. CD4 se expresa aproximadamente en el 60% de los linfocitos T CD3+ maduros, que actúan como linfocitos cooperadores secretores de citocinas que ayudan a los macrófagos y los linfocitos B a combatir contra las infecciones, mientras que CD8 se expresa aproximadamente en el 30% de los linfocitos, que actúan como linfocitos T citotóxicos (líticos) (LTC) para destruir las células del anfitrión que albergan microorganismos. CD4 y CD8 actúan como «correceptores» en la activación de los linfocitos T, así denominados porque colaboran con el receptor antigénico en las respuestas contra el antígeno. Durante la presentación antigénica, las moléculas CD4 se unen a las moléculas del CPH de clase II que están presentando un antígeno (v. fig. 6-2), y las moléculas CD8 se unen a las moléculas del CPH de clase I. Cuando el receptor antigénico de un linfocito T reconoce el antígeno, el correceptor CD4 o CD8 inicia vías de transducción de señales que son necesarias para la activación de los linfocitos T. Debido a esta necesidad de correceptores, los linfocitos T cooperadores CD4+ pueden reconocer

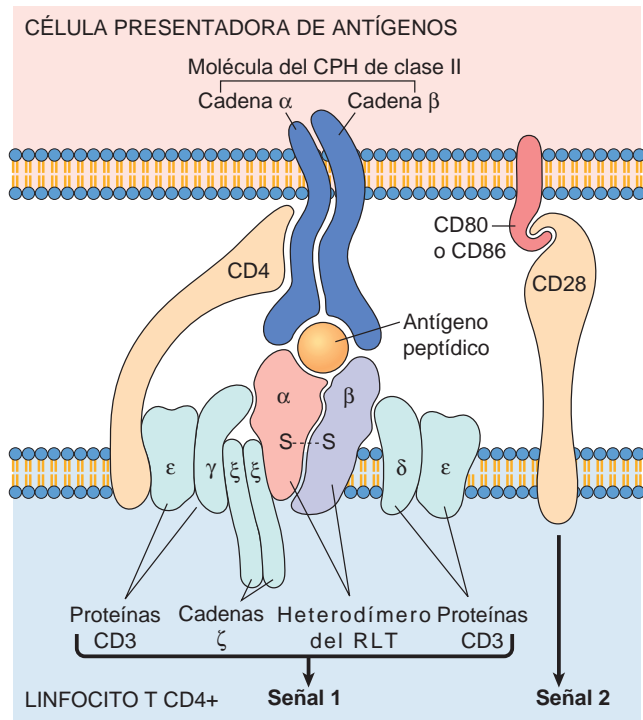


FIGURA 6-2 Complejo del receptor de los linfocitos T (RLT) y otras moléculas implicadas en la activación de los linfocitos T. El heterodímero del RLT, formado por una cadena α y una β , reconoce el antígeno (en forma de complejos péptido-CPH expresado sobre las células presentadoras de antígenos, o CPA), y el complejo CD3 unido y las cadenas ζ inician señales de activación. CD4 y CD28 también participan en la activación de los linfocitos T. (Obsérvese que algunos linfocitos T expresan CD8 y no CD4; estas moléculas tienen funciones análogas.) Los tamaños de las moléculas no están dibujados a escala. CPH, complejo principal de histocompatibilidad.

Aunque la patogenia del síndrome de Sjögren sigue estando oscura, está implicada la activación aberrante de linfocitos tanto T como B. El desencadenante inicial puede ser una infección vírica de las glándulas salivales, que produce muerte celular local y liberación de autoantígenos tisulares. En individuos con susceptibilidad genética, linfocitos T CD4+ y linfocitos B específicos para estos autoantígenos pueden haber escapado a la tolerancia y son capaces de reaccionar. La consecuencia es la inflamación, la lesión tisular y, finalmente, la fibrosis. La naturaleza de los antígenos reconocidos por estos linfocitos sigue siendo misteriosa. Una proteína citoesquelética llamada fodrina- α es un candidato a autoantígeno, aunque todavía no se ha establecido su importancia en la aparición de la enfermedad.⁸⁸ También se desconocen los virus que pueden actuar como estímulo inicial, aunque pueden incluir los responsables perennes de las enfermedades inflamatorias crónicas, virus de Epstein-Barr y virus de la hepatitis C.⁸⁹ Además, una pequeña proporción de pacientes infectados por el retrovirus humano virus linfotrópico de linfocitos T humano de tipo 1 presentan un cuadro clínico y alteraciones anatomopatológicas prácticamente idénticos a los que se ven en el síndrome de Sjögren.

Morfología. Como ya se ha mencionado, las glándulas lagrimales y salivales son los principales órganos afectados por la enfermedad, aunque también pueden estar afectadas otras glándulas exocrinas, como las que revisten los aparatos respiratorio y digestivo y la vagina. El primer hallazgo histológico en las glándulas salivales mayores y menores es **infiltración linfocítica periductal y perivascular**. Finalmente, el infiltrado linfocítico se hace extenso (fig. 6-35), y en las glándulas salivales mayores se pueden ver folículos linfáticos con centros germinales. Las células epiteliales que revisten los conductos pueden mostrar hiperplasia, que obstruye los conductos. Posteriormente hay atrofia, fibrosis y hialinización de los ácinos en fases aún más tardías de la enfermedad se ve atrofia y sustitución del parénquima por grasa. En algunos casos, el infiltrado linfocítico puede ser tan intenso que recuerda a un linfoma. De hecho, estos pacientes tienen riesgo

elevado de presentar linfomas de linfocitos B y pueden ser necesarias evaluaciones moleculares de la clonalidad para distinguir una inflamación crónica reactiva intensa de una afectación temprana por un linfoma.

La ausencia de lágrimas da lugar a desecación del epitelio corneal, que se inflama, erosiona y ulcera la mucosa oral se puede atrofiar, con fisuras inflamatorias y ulceración la sequedad y la formación de costras en la nariz pueden dar lugar a ulceraciones e incluso perforación del tabique nasal.

Características clínicas. El síndrome de Sjögren se produce la mayoría de las veces en mujeres de entre 50 y 60 años de edad. Como cabría esperar, los síntomas se deben a la destrucción inflamatoria de las glándulas exocrinas. La queratoconjuntivitis produce visión borrosa, y se acumulan secreciones espesas en el saco conjuntival. La xerostomía produce dificultad para tragar alimentos sólidos, disminución del sentido del gusto, grietas y fisuras en la boca, y sequedad de la mucosa oral. Hay aumento del tamaño de las células parótidas en la mitad de los pacientes; la sequedad de la mucosa nasal, la epistaxis, las bronquitis recurrentes y la neumonitis son otros síntomas. Se ven manifestaciones de enfermedad extraglandular en un tercio de los pacientes, e incluyen sinovitis, fibrosis pulmonar difusa y neuropatía periférica. Estas complicaciones son más frecuentes en pacientes con títulos elevados de anticuerpos específicos para SS-A. Al contrario del LES, las lesiones glomerulares son muy infrecuentes en el síndrome de Sjögren. Sin embargo, con frecuencia se ven alteraciones de la función tubular, como acidosis tubular renal, uricosuria y fosfaturia, y se asocian histológicamente a nefritis tubulointersticial (v. capítulo 20). Aproximadamente el 60% de los pacientes tienen otro trastorno autoinmunitario acompañante, como artritis reumatoide, y estos pacientes también tienen los síntomas de ese trastorno.

En otro tiempo se llamó *enfermedad de Mikulicz* a la combinación de afectación inflamatoria de las glándulas lagrimales y salivales. Sin embargo, el nombre ha sido sustituido actualmente por *síndrome de Mikulicz*, y se ha ampliado para incluir el aumento de tamaño de las glándulas lagrimales y salivales por cualquier causa, como sarcoidosis,

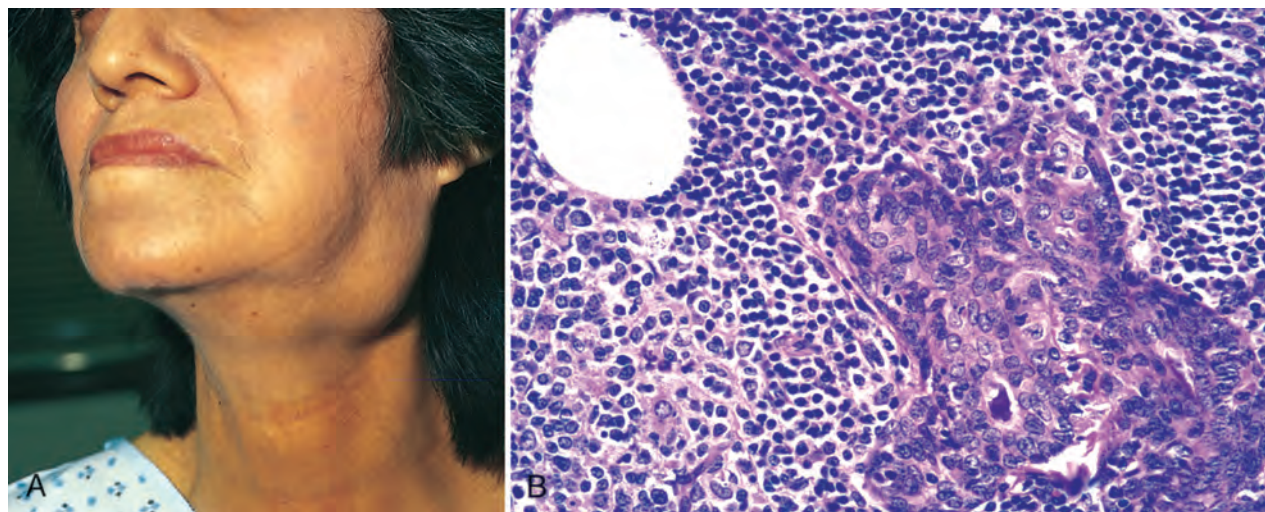


FIGURA 6-35 Síndrome de Sjögren. **A.** Aumento del tamaño de la glándula salival. (Por cortesía del Dr. Richard Sontheimer, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.) **B.** Intenso infiltrado linfocítico y plasmocítico con hiperplasia epitelial ductal en una glándula salival. (Por cortesía del Dr. Dennis Burns, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

leucemia, linfoma y otros tumores. *La biopsia del labio (para estudiar las glándulas salivales menores) es esencial para el diagnóstico del síndrome de Sjögren.*

Los ganglios linfáticos de los pacientes con síndrome de Sjögren con frecuencia están hiperplásicos, aunque la respuesta linfocítica más intensa se ve en los tejidos que son el punto focal de la respuesta autoinmunitaria, en particular las glándulas salivales y lagrimales. En fases tempranas de la enfermedad, este infiltrado inmunitario está formado por una mezcla de linfocitos T y B policlonales. Sin embargo, si la reacción continúa sin oposición, hay una intensa tendencia a lo largo del tiempo a que clones individuales de la población de linfocitos B tengan una ventaja de crecimiento, probablemente debido a la adquisición de mutaciones somáticas. La aparición de un clon dominante de linfocitos B habitualmente es indicativa de la aparición de un linfoma de la zona marginal, un tipo específico de neoplasia maligna de linfocitos B que con frecuencia aparece en el contexto de una inflamación linfocitaria crónica. Aproximadamente el 5% de los pacientes con síndrome de Sjögren presentan linfoma, incidencia que es 40 veces mayor que en la población normal. Otros trastornos autoinmunitarios (p. ej., tiroiditis de Hashimoto) también se asocian a un riesgo elevado de linfoma de la zona marginal (v. capítulo 13).

ESCLEROSIS SISTÉMICA (ESCLERODERMIA)

*La esclerosis sistémica es una enfermedad crónica que se caracteriza por: 1) inflamación crónica que se piensa que se debe a autoinmunidad; 2) lesión generalizada de vasos sanguíneos pequeños, y 3) fibrosis intersticial y perivascular progresiva en la piel y en múltiples órganos.*⁹⁰ Aunque el término *esclerodermia* está arraigado en la medicina clínica, es mejor llamar a esta enfermedad esclerosis sistémica, porque se caracteriza por una fibrosis excesiva en todo el cuerpo. La piel está afectada en la mayoría de los casos, aunque también se afectan con frecuencia el tubo digestivo, los riñones, el corazón, los músculos y los pulmones. En algunos pacientes, la enfermedad parece estar confinada a la piel durante muchos años, aunque en la mayoría progresa hasta afectación visceral con muerte por insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, insuficiencia pulmonar o mala absorción intestinal. La heterogeneidad clínica de la esclerosis sistémica se ha reconocido clasificando la enfermedad en dos categorías principales: *esclerodermia difusa*, que se caracteriza por afectación cutánea generalizada al inicio, con progresión rápida y afectación visceral temprana, y *esclerodermia limitada*, en la que la afectación cutánea con frecuencia está limitada a los dedos de las manos, los antebrazos y la cara. La afectación visceral es tardía; por lo tanto, la evolución clínica es relativamente benigna. Algunos pacientes con enfermedad limitada también presentan una combinación de calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteración de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias, denominada *síndrome CREST*. Otras diversas variantes y enfermedades relacionadas, como la fascitis eosinófila, aparecen con una frecuencia mucho menor y no se describen aquí.

Etiología y patogenia

Se desconoce la causa de la esclerosis sistémica. *Respuestas autoinmunitarias, lesión vascular y depósito de colágeno contribuyen a la lesión tisular final* (fig. 6-36).^{90,91}

Respuestas autoinmunitarias anormales. Se ha propuesto que *linfocitos T CD4+ responden a un antígeno todavía no identificado y se acumulan en la piel, y liberan citocinas que activan a las células inflamatorias y los fibroblastos.*⁹² Aunque los infiltrados inflamatorios

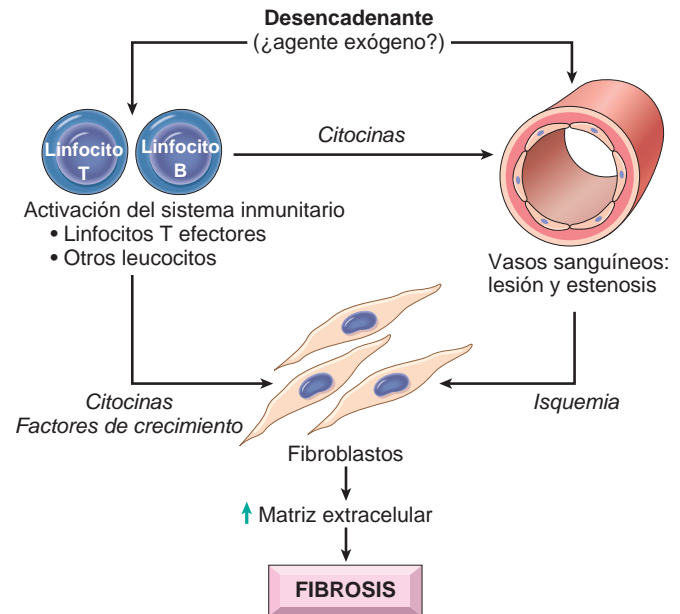


FIGURA 6-36 Posibles mecanismos que dan lugar a la esclerosis sistémica.

típicamente son escasos en la piel de pacientes con esclerosis sistémica, se pueden encontrar linfocitos T CD4+ activados en muchos pacientes, y se han aislado linfocitos T_H2 en la piel. Varias citocinas producidas por estos linfocitos T, como TGF- β e IL-13, pueden estimular la transcripción de genes que codifican el colágeno y otras proteínas la matriz extracelular (p. ej., fibronectina) en los fibroblastos. Otras citocinas atraen leucocitos y propagan la inflamación crónica.

También hay datos de una activación inadecuada de la inmunidad humoral, y la presencia de diversos autoanticuerpos ofrece información diagnóstica y pronóstica.⁹³ Prácticamente todos los pacientes tienen ANA que reaccionan con diversos antígenos nucleares. Se han descrito dos ANA muy asociados a la esclerosis sistémica. Uno de ellos, dirigido contra la *ADN topoisomerasa I* (anti-Scl 70), es muy específico. Dependiendo del grupo étnico y del análisis, está presente en el 10 al 20% de los pacientes con esclerosis sistémica difusa. Los pacientes que tienen este anticuerpo tienen mayor probabilidad de tener fibrosis pulmonar y vasculopatía periférica. El otro, un *anticuerpo anticentromérico*, se encuentra en el 20 al 30% de los pacientes, que tienden a tener el síndrome CREST o esclerosis sistémica cutánea limitada. Raras veces el mismo paciente tiene ambos anticuerpos. No está clara la participación de estos ANA en la patogenia de la enfermedad; se ha propuesto que algunos de estos anticuerpos pueden estimular la fibrosis, aunque los datos a favor de esta idea no son convincentes.

Lesión vascular. *Hay lesión microvascular de forma constante en fases tempranas de la enfermedad de la esclerosis sistémica, y puede ser la lesión inicial.* La proliferación de la íntima es evidente en el 100% de las arterias digitales de los pacientes con esclerosis sistémica. También es frecuente la dilatación capilar con aumento de la permeabilidad, además de la destrucción de los capilares. Los bucles capilares de los lechos ungueales están distorsionados en fases tempranas de la evolución de la enfermedad, y posteriormente desaparecen. Por lo tanto, hay un dato morfológico inequívoco de lesión microvascular. También se han observado signos reveladores de activación y lesión endotelial (p. ej., aumento de la concentración del factor de von Willebrand) y aumento de la activación plaquetaria (aumento del porcentaje de agregados plaquetarios circulantes). Sin

y responder a antígenos presentados únicamente por moléculas del CPH de clase II, mientras que los linfocitos T citotóxicos CD8+ reconocen únicamente antígenos unidos a células asociadas a moléculas del CPH de clase I; esta diferenciación se describe más adelante.

Para responder, los linfocitos T tienen que reconocer no sólo los complejos antígeno-CPH, sino también señales adicionales que ofrecen las CPA. Se describirán estas más adelante, cuando se resuman los pasos de las respuestas inmunitarias celulares.

Linfocitos B

Los linfocitos B se desarrollan a partir de precursores de la médula ósea. Los linfocitos B maduros constituyen del 10 al 20% de la población de linfocitos periféricos circulantes y también están presentes en tejidos linfáticos periféricos, como ganglios linfáticos, bazo y tejidos linfáticos asociados a mucosas. Los linfocitos B reconocen los antígenos mediante el complejo del receptor antígeno de los linfocitos B. Anticuerpos unidos a la membrana llamados IgM e IgD, presentes en

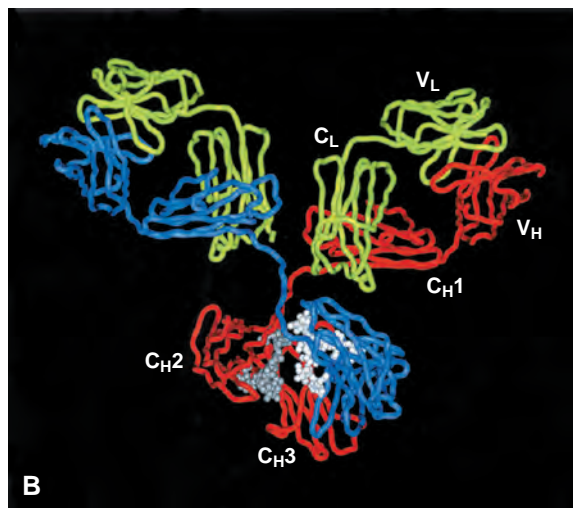
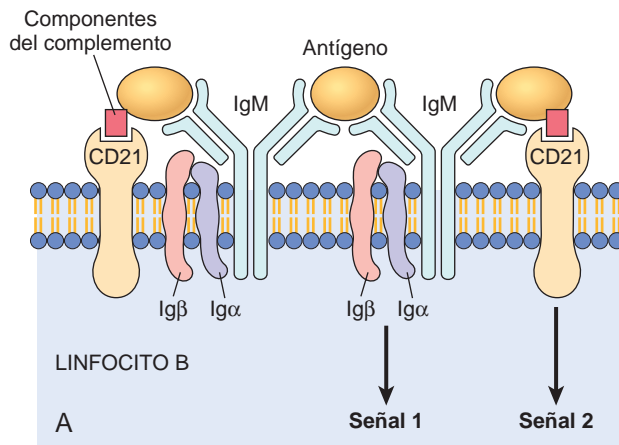


FIGURA 6-3 Estructura de los anticuerpos y del receptor antígeno de los linfocitos B. **A.** El complejo del receptor de los linfocitos B está formado por inmunoglobulinas de membrana M (IgM, o IgD, no se muestra), que reconocen antígenos, y las proteínas de transducción de señales asociadas Igα e Igβ. CD21 es el receptor de un componente del complemento que también favorece la activación de los linfocitos B. **B.** Estructura cristalina de una molécula de IgG secretada, que muestra la disposición de las regiones variable (V) y constante (C) de las cadenas pesadas (H) y ligeras (L). (Por cortesía del Dr. Alex McPherson, University of California, Irvine, CA.)

la superficie de todos los linfocitos B maduros vírgenes, son el componente de unión al antígeno del complejo del receptor de los linfocitos B (fig. 6-3). Como ocurre con los linfocitos T, cada receptor de los linfocitos B tiene una especificidad antigénica única, derivada de reordenamientos de los genes de las Ig mediados por RAG. Así, como ocurre con los linfocitos T, el análisis de los reordenamientos de los genes de las Ig es útil para identificar tumores monoclonales de linfocitos B. Después de la estimulación por un antígeno y por otra señal (que se describe más adelante), los linfocitos B se transforman en células plasmáticas que secretan anticuerpos, los mediadores de la inmunidad celular. Además de las Ig de membrana, el complejo del receptor antígeno de los linfocitos B contiene un heterodímero de dos proteínas invariantes llamadas Igα e Igβ. De forma similar a las proteínas CD3 y ζ del complejo del RLT, Igα e Igβ son esenciales para la transducción de señales mediada por el receptor antígeno. Los linfocitos B también expresan otras diversas moléculas que son esenciales para sus respuestas, y que incluyen receptores para el complemento, receptores para Fc y CD40. El receptor del complemento de tipo 2 (CR2, o CD21) es también el receptor del virus de Epstein-Barr (VEB), por lo que el VEB infecta fácilmente a los linfocitos B.

Células dendríticas

Hay dos tipos de células con morfología dendrítica, que son funcionalmente bastante diferentes. Ambas tienen numerosas prolongaciones citoplásmicas finas similares a dendritas, por las que reciben su nombre. Un tipo se llama células dendríticas interdigitadas, o simplemente células dendríticas (fig. 6-4).⁸ Estas células son las células presentadoras de antígenos (CPA) más importantes para iniciar las principales respuestas de los linfocitos T frente a los antígenos proteicos (se describe más adelante). Varias características de las células dendríticas explican su importante función en la presentación antigénica. Primero, estas células están situadas en el lugar correcto para captar

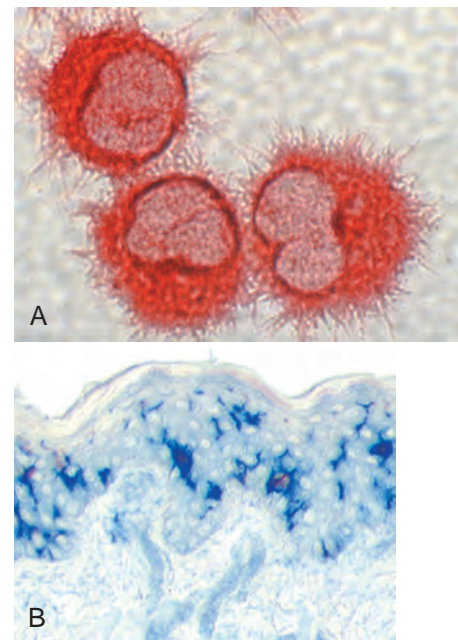


FIGURA 6-4 Células dendríticas. **A.** Células dendríticas cultivadas que muestran las prominentes proyecciones superficiales. **B.** Localización de las células dendríticas (células de Langerhans) en la epidermis (teñidas en azul con un método inmunohistoquímico). (Por cortesía del Dr. Y.-J. Liu, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX.)

antígenos: debajo de los epitelios, el lugar habitual de entrada de los microorganismos y los antígenos extraños, y en los intersticios de los tejidos, donde se pueden producir antígenos. Las células dendríticas inmaduras de la epidermis se llaman *células de Langerhans*. Segundo, las células dendríticas expresan muchos receptores para la captación y la respuesta a microorganismos (y otros antígenos), como TLR y receptores de manosa. Tercero, en respuesta a los microorganismos, las células dendríticas son atraídas hasta las zonas de linfocitos T de los órganos linfáticos, donde están en una localización ideal para presentar antígenos a los linfocitos T. Cuarto, las células dendríticas expresan concentraciones elevadas de las moléculas necesarias para presentar los antígenos a los linfocitos T CD4+ y activarlos.

El otro tipo de célula con morfología dendrítica está en los centros germinales de los folículos linfáticos del bazo y de los ganglios linfáticos, por lo que se llama *célula dendrítica folicular*.⁹ Estas células tienen receptores de Fc para IgG y receptores para C3b, y pueden atrapar antígenos unidos a anticuerpos o a proteínas del complemento. Estas células participan en las respuestas inmunitarias presentando antígenos a los linfocitos B y seleccionando los linfocitos B, que tienen la máxima afinidad por el antígeno, mejorando de esta forma la calidad de los antígenos producidos.

Macrófagos

Los macrófagos forman parte del sistema fagocítico mononuclear; su origen, diferenciación y función en la inflamación se discuten en el capítulo 2. Aquí únicamente se debe insistir en sus importantes funciones en las fases de inducción y efectora de las respuestas inmunitarias adaptativas:

- Los macrófagos que han fagocitado microorganismos y antígenos proteicos procesan los antígenos y presentan fragmentos peptídicos a los linfocitos T. Así, los macrófagos actúan como CPA en la activación de los linfocitos T.
- Los macrófagos son células efectoras fundamentales en algunas formas de inmunidad celular, la reacción que sirve para eliminar los microorganismos intracelulares. En este tipo de respuesta a los linfocitos T, activan a los macrófagos y potencian su capacidad de destruir los microorganismos ingeridos (se discute más adelante).
- Los macrófagos también participan en la fase efectora de la inmunidad celular. Como se discutió en el capítulo 2, los macrófagos fagocitan de forma eficiente y destruyen microorganismos que están opsonizados (recubiertos) por IgG o C3b.

Linfocitos citolíticos naturales

Los linfocitos NK suponen aproximadamente del 10 al 15% de los linfocitos de la sangre periférica. No expresan RLT ni Ig. Morfológicamente, los linfocitos NK son algo mayores que los linfocitos pequeños, y contienen abundantes gránulos azurófilos; debido a estas características, también se los llama *linfocitos granulares grandes*. Los linfocitos NK tienen la capacidad de destruir diversas células infectadas y tumorales, sin exposición previa ni activación por estos microorganismos o tumores. Esta capacidad hace que los linfocitos NK sean una primera línea de defensa frente a las infecciones víricas y, tal vez, frente a algunos tumores. Habitualmente, se utilizan dos moléculas de superficie celular, CD16 y CD56, para identificar a los linfocitos NK. CD16 es un receptor de Fc para la IgG, y confiere a los linfocitos NK la capacidad de destruir células diana recubiertas por IgG. Este fenómeno se conoce como *citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA)*.

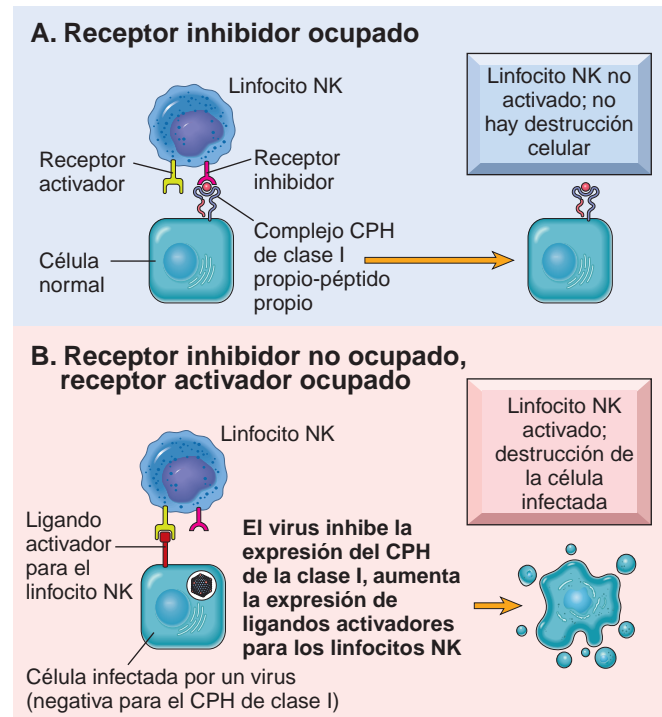


FIGURA 6-5 Receptores activadores e inhibidores de los linfocitos citolíticos naturales (NK). **A.** Las células sanas expresan moléculas del CPH de clase I propios, que son reconocidos por receptores inhibidores, lo que garantiza que los linfocitos NK no ataquen a las células normales. Obsérvese que las células sanas pueden expresar ligandos para receptores activadores (no se muestran) o que pueden no expresar dichos ligandos (como se muestra), aunque no activan a los linfocitos NK, porque se unen a los receptores inhibidores. **B.** En las células infectadas y sometidas a agresión está reducida la expresión del CPH de clase I, de modo que ya no se ocupan los receptores inhibidores, y se expresan ligandos para los receptores activadores. La consecuencia es que se activan los linfocitos NK y se destruyen las células infectadas.

La capacidad funcional de los linfocitos NK está regulada por un equilibrio entre señales de receptores activadores e inhibidores¹⁰ (fig. 6-5). Hay muchos tipos de receptores activadores, de los cuales la familia NKG2D es la mejor caracterizada. Los receptores NKG2D reconocen moléculas de superficie que son inducidas por diversos tipos de agresión, como la infección y el daño del ADN. Los receptores inhibidores de los linfocitos NK reconocen moléculas del CPH de la clase I propios, que se expresan en todas las células sanas. Estos receptores pertenecen a dos familias principales: receptores de tipo Ig de células asesinas naturales y familia CD94 de lectinas (proteínas que reconocen hidratos de carbono). Los receptores inhibidores impiden que los linfocitos NK destruyan células normales. La infección por un virus o la transformación neoplásica con frecuencia inducen la expresión de ligandos para los receptores de activación, y al mismo tiempo reducen la expresión de las moléculas del CPH de clase I. En consecuencia, el equilibrio se desplaza hacia la activación, y se produce la muerte de la célula infectada o de la célula tumoral.

Los linfocitos NK también secretan citocinas, como el interferón- γ (IFN- γ), que activa a los macrófagos para que destruyan los microorganismos ingeridos, y de esta forma los linfocitos NK constituyen una defensa temprana frente a infecciones microbianas intracelulares. La actividad de los linfocitos NK está regulada por muchas citocinas, como las interleucinas IL-2, IL-15 e IL-12. IL-2 e IL-15 estimulan la proliferación de los linfocitos NK, mientras que IL-12 activa la destrucción y la secreción de IFN- γ .

Tejidos del sistema inmunitario

Los tejidos del sistema inmunitario están formados por los órganos linfáticos generadores (también llamados primarios o centrales), en los que los linfocitos T y B maduran y se hacen competentes para responder a los antígenos, y los órganos linfáticos periféricos (o secundarios), en los que se inician las respuestas inmunitarias adaptativas frente a los microorganismos.

Órganos linfáticos generadores

Los principales órganos linfáticos generadores son el timo, en el que se desarrollan los linfocitos T, y la médula ósea, el lugar en el que se producen todas las células de la sangre y en el que maduran los linfocitos B. Estos órganos se describen en el capítulo 13.

Órganos linfáticos periféricos

Los órganos linfáticos periféricos incluyen los ganglios linfáticos, el bazo y los tejidos linfoides mucosos y cutáneos. Estos tejidos están organizados para concentrar los antígenos, las CPA y los linfocitos de tal forma que se optimicen las interacciones entre estas células y la generación de respuestas inmunitarias adaptativas.

Los *ganglios linfáticos* son agregados nodulares de tejido linfático localizados a lo largo de los conductos linfáticos de todo el cuerpo (fig. 6-6). Cuando la linfa atraviesa los ganglios linfáticos, las CPA de los ganglios pueden obtener muestras de los antígenos de los microorganismos que pueden entrar a través de los epitelios hacia los tejidos y que son transportados por la linfa. Además, las células dendríticas captan y transportan antígenos de microorganismos desde los epitelios a través de los vasos linfáticos hasta los ganglios linfáticos. Así, los antígenos de los microorganismos que entran a través de los epitelios o que colonizan los tejidos se concentran en los ganglios linfáticos de drenaje.

El *bazo* es un órgano abdominal que tiene la misma función en las respuestas inmunitarias frente a antígenos transportados por la sangre que los ganglios linfáticos en las respuestas frente a los antígenos transportados por la linfa. La sangre que entra en el bazo fluye a través de una red de sinusoides. Los antígenos transportados por la sangre son atrapados por las células dendríticas y los macrófagos en el bazo.

Los sistemas linfáticos cutáneo y mucoso están localizados debajo de los epitelios de la piel y de los aparatos digestivo y respiratorio, respectivamente. Responden a antígenos que entran a través de aberturas en el epitelio. Las amígdalas faríngeas y las placas de Peyer del intestino son dos tejidos linfáticos mucosos definidos anatómicamente. En cualquier momento, más de la mitad de los linfocitos del cuerpo está en los tejidos mucosos (lo que refleja el gran tamaño de estos tejidos), y muchos de ellos son linfocitos de memoria.

En los *órganos linfáticos periféricos, los linfocitos T y los linfocitos B están separados en regiones diferentes* (v. fig. 6-6). En los ganglios linfáticos, los linfocitos B están concentrados en estructuras delimitadas, llamadas *folículos*, localizadas en la periferia, o corteza, de cada ganglio. Si los linfocitos B de un folículo han respondido recientemente a un antígeno, este folículo puede contener una región central llamada *centro germinativo*. Los linfocitos T se concentran en la zona paracortical, adyacente a los folículos. Los folículos contienen las células dendríticas foliculares que participan en la activación de los linfocitos B, y la zona paracortical contiene las células dendríticas que presentan los antígenos a los linfocitos T. En el bazo, los linfocitos T están concentrados en las vainas linfáticas periarteriolares que rodean a las arteriolas pequeñas, y los linfocitos B residen en los folículos.

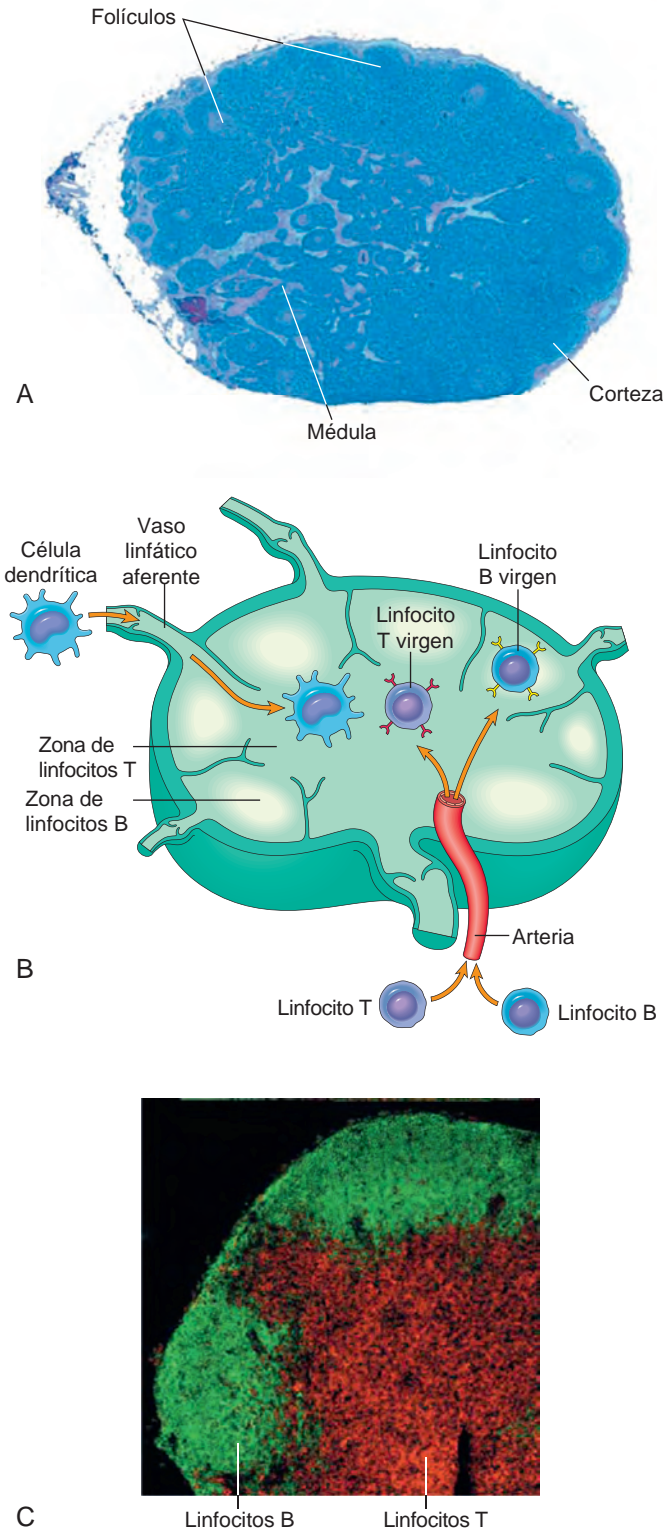


FIGURA 6-6 Morfología de un ganglio linfático. **A.** Histología de un ganglio linfático, con una corteza externa que contiene folículos y una médula interna. **B.** Separación de los linfocitos B y los linfocitos T en diferentes regiones del ganglio linfático, ilustrada esquemáticamente. **C.** Localización de los linfocitos B (teñidos de verde, utilizando una técnica de inmunofluorescencia) y los linfocitos T (teñidos de rojo) en un ganglio linfático. (Por cortesía de las Dras. Kathryn Pape y Jennifer Walter, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis, MN.)

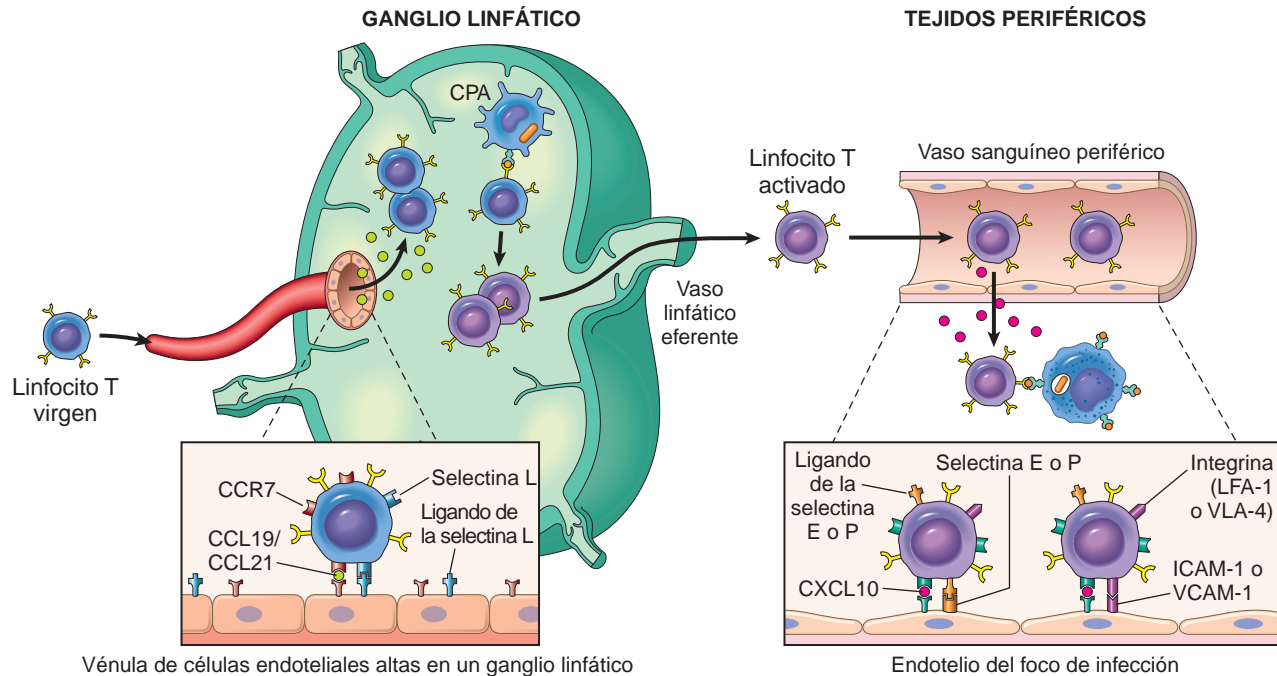


FIGURA 6-7 Migración de linfocitos T vírgenes y efectoras. Los linfocitos T vírgenes se localizan en los ganglios linfáticos como consecuencia de la unión de la selectina-L y la integrina a sus ligandos en las vénulas de células endoteliales altas (VCEA). Las quimiocinas que se expresan en los ganglios linfáticos (llamadas CCL19 y CCL21) se unen a receptores (CCR7) de los linfocitos T vírgenes, potenciando la adhesión dependiente de las integrinas e induciendo la migración de los linfocitos a través de la pared de las VCEA. Los linfocitos T activados, que incluyen linfocitos efectoras y de memoria, se dirigen a los focos de infección de los tejidos periféricos, y esta migración está mediada por la selectina E y la selectina P, las integrinas y las quimiocinas secretadas en los focos inflamatorios (p. ej., CXCL10), que son reconocidas por receptores de quimiocinas (p. ej., CXCR3) que se expresan en los linfocitos T activados. CPA, célula presentadora de antígeno; ICAM-1, molécula de adhesión intercelular 1; VCAM-1, molécula de adhesión a las células vasculares 1.

La organización anatómica de los órganos linfáticos periféricos está regulada estrechamente para permitir que se produzcan respuestas inmunitarias.¹¹⁻¹³ La localización de los linfocitos B y de los linfocitos T en los folículos linfáticos y las áreas paracorticales, respectivamente, está determinada por las citocinas producidas en estas localizaciones anatómicas. Cuando los linfocitos son activados por antígenos, alteran su expresión de receptores de quimiocinas. En consecuencia, los linfocitos B y los linfocitos T salen de sus focos de migración dirigida, migran unos hacia otros y se reúnen en el borde de los folículos, donde los linfocitos T cooperadores interactúan con los linfocitos B y los ayudan a diferenciarse en células productoras de anticuerpos.

Recirculación de los linfocitos

Los linfocitos recirculan constantemente entre los tejidos y migran selectivamente a localizaciones particulares; los linfocitos vírgenes atraviesan los órganos linfáticos periféricos en los que se inician las respuestas inmunitarias, y los linfocitos efectoras migran hasta los focos de infección e inflamación¹⁴ (fig. 6-7). Este proceso de recirculación tiene su máxima importancia para los linfocitos T, porque los linfocitos T efectoras deben localizar y eliminar los microorganismos en cualquier foco de infección. Por el contrario, las células plasmáticas permanecen en los órganos linfáticos y no tienen que migrar a los focos de infección, porque secretan anticuerpos que son transportados hasta tejidos distantes. Por lo tanto, vamos a limitar nuestra discusión de la recirculación de los linfocitos a los linfocitos T.

Los linfocitos T vírgenes que han salido del timo migran hasta los ganglios linfáticos y entran en las zonas de linfocitos T a través de vénulas poscapilares especializadas, llamadas *vénulas de células endoteliales altas* (VCEA) (v. fig. 6-7). En el ganglio linfático, un linfocito T vírgen puede entrar en contacto con un antígeno al que reconoce específicamente

sobre la superficie de una CPA, y es activado. Durante este proceso, los linfocitos alteran su patrón de expresión de moléculas de adhesión y receptores de quimiocinas. En último término, los linfocitos T efectoras diferenciados salen de los ganglios linfáticos, entran en la circulación y migran hasta los tejidos en los que están los microorganismos.

Moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH): sistema de presentación de péptidos de la inmunidad adaptativa

Como las moléculas del CPH son fundamentales para el reconocimiento de los antígenos por los linfocitos T y están asociadas a muchas enfermedades autoinmunitarias, es importante revisar brevemente la estructura y la función de estas moléculas.¹⁵ Las moléculas del CPH se descubrieron como productos de genes que provocan el rechazo de órganos trasplantados, y su nombre deriva del reconocimiento de que son responsables de la compatibilidad tisular entre individuos. *La función fisiológica de las moléculas del CPH es presentar fragmentos peptídicos de proteínas para su reconocimiento por linfocitos T específicos de antígeno.*¹⁶ En los seres humanos, los genes que codifican las principales moléculas de histocompatibilidad están agregados en un pequeño segmento del cromosoma 6, el *complejo principal de histocompatibilidad*, o el complejo de los *antígenos leucocíticos humanos* (HLA) (fig. 6-8), así llamado porque, en los seres humanos, las proteínas codificadas por el CPH se detectaron inicialmente en leucocitos por la unión de anticuerpos. El sistema HLA es muy polimorfo, lo que significa que hay muchos alelos para cada uno de los genes del CPH en la población, y cada individuo hereda un conjunto de estos alelos, que es diferente de los alelos de la mayoría de los demás individuos. Como veremos posteriormente, esto constituye una formidable barrera para el trasplante de órganos.

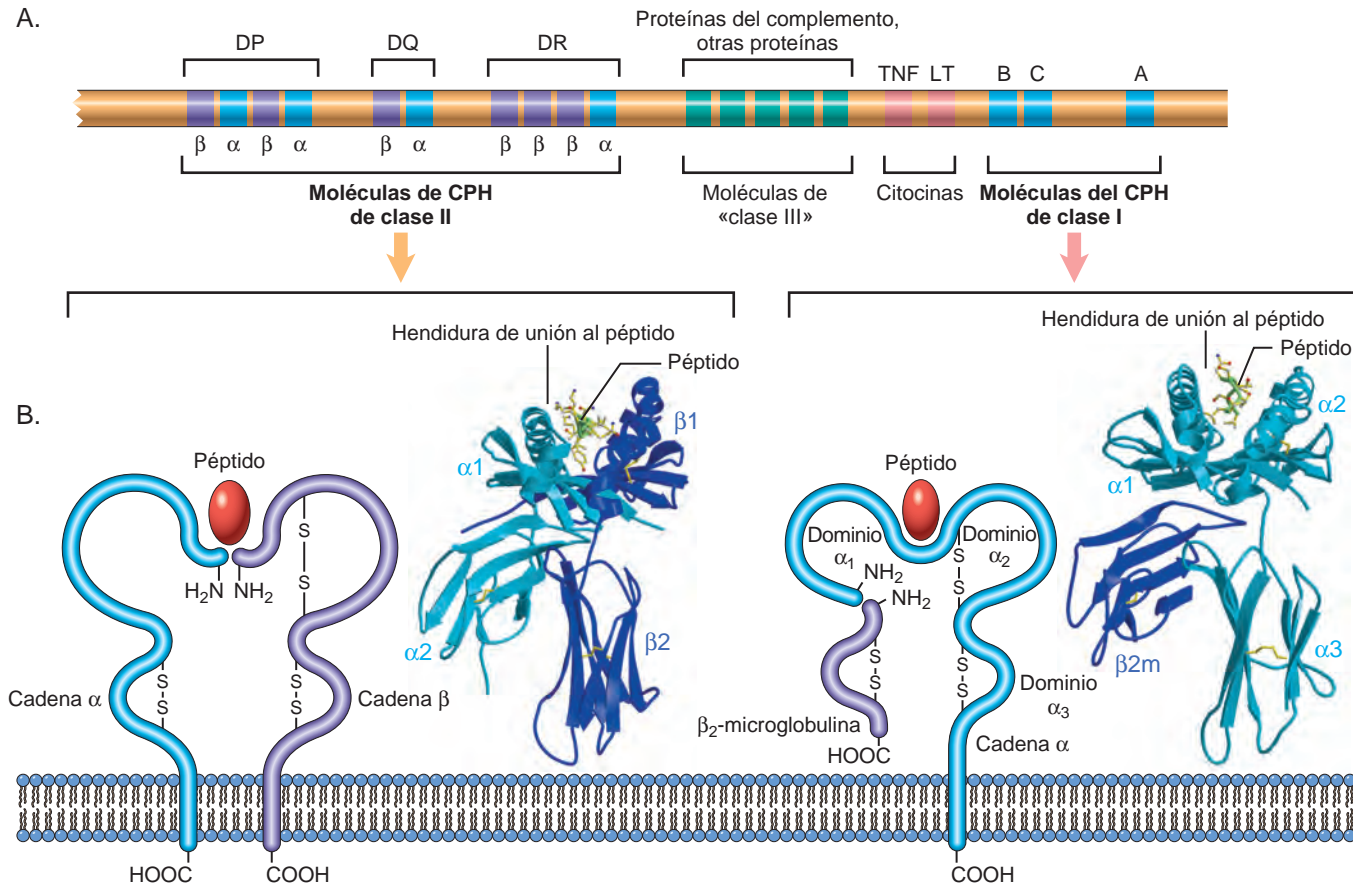


FIGURA 6-8 Complejo de los antígenos leucocíticos humanos (HLA) y estructura de las moléculas del complejo HLA. **A.** Localización de los genes del complejo HLA. Las localizaciones relativas, tamaños y distancias entre los genes no están a escala. Los genes que codifican varias proteínas que participan en el procesamiento antigénico (transportador TAP, componentes del proteasoma y HLA-DM) están localizados en la región de clase II (no se muestra). **B.** Diagramas esquemáticos y estructuras cristalinas de las moléculas HLA de las clases I y II. (Las estructuras cristalinas son cortesía del Dr. P. Bjorkman, California Institute of Technology, Pasadena, CA.)

De acuerdo con su estructura, distribución celular y función, los productos de los genes del CPH se clasifican en tres grupos:

- Las *moléculas del CPH de clase I* se expresan en todas las células nucleadas y en las plaquetas. Se codifican por tres *loci* muy relacionados, llamados *HLA-A*, *HLA-B* y *HLA-C* (fig. 6-9). Cada molécula del CPH de clase I es un heterodímero formado por una cadena α polimorfa, o pesada (44kD), unida no covalentemente a un péptido no polimorfo de menor tamaño (12kD) llamado β_2 -microglobulina, que no está codificada por el CPH. La región extracelular de la cadena α se divide en tres dominios: $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$. La estructura cristalina de las moléculas de clase I ha mostrado que los dominios $\alpha 1$ y $\alpha 2$ forman una hendidura, o surco, al que se unen los péptidos.¹⁶ Los residuos polimorfos tapizan los lados y la base del surco de unión al péptido; la variación de esta región explica por qué diferentes alelos de clase I se unen a péptidos diferentes.

Las *moléculas del CPH de clase I* presentan péptidos derivados de proteínas, como antígenos víricos, que están localizados en el citoplasma y habitualmente se producen en la célula, y los péptidos asociados a la clase I son reconocidos por los linfocitos T CD8+ (v. fig. 6-9A). Las proteínas citoplásmicas son degradadas en proteasomas, y los péptidos son transportados hacia el retículo endoplásmico (RE), en el que los péptidos se unen a moléculas de clase I recién sintetizadas.¹⁷ Las moléculas del CPH cargadas con péptidos se asocian a la β_2 -microglobulina para formar un trímero estable que es transportado hasta la superficie celular. El dominio $\alpha 3$ no

polimorfo de las moléculas del CPH de clase I tiene un punto de unión para CD8 y, por lo tanto, los complejos péptido-clase I son reconocidos por linfocitos T CD8+, que actúan como LTC. En esta interacción, el RLT reconoce el complejo CPH-péptido, y la molécula CD8, que actúa como correceptor, se une a la cadena pesada de clase I. Así, los linfocitos T citotóxicos CD8+ reconocen péptidos que son producidos por microorganismos citoplásmicos (típicamente virus) o por tumores y destruyen las células que albergan estas infecciones o las células tumorales. Como los linfocitos T CD8+ reconocen los péptidos sólo si se presentan en forma de complejo con moléculas del CPH de clase I propio, se dice que los linfocitos T CD8+ están *restringidos por el CPH de clase I*. Como una de las funciones importantes de los LTC CD8+ es eliminar virus, que pueden infectar a cualquier célula nucleada, parece lógico que todas las células nucleadas expresen moléculas HLA de clase I y que puedan ser vigiladas por los linfocitos T CD8+.

- Las *moléculas del CPH de clase II* son codificadas por una región llamada *HLA-D*, que tiene tres subregiones: *HLA-DP*, *HLA-DQ* y *HLA-DR*. Cada molécula de clase II es un heterodímero formado por una cadena α y una cadena β asociadas en forma no covalente, siendo ambas polimorfas. Las porciones extracelulares de las cadenas α y β tienen dos dominios cada una: $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\beta 1$, $\beta 2$. La estructura cristalina de las moléculas de clase II mostró que, de forma similar a las moléculas de clase I, tienen hendiduras de unión a los péptidos mirando hacia el exterior¹⁶ (v. fig. 6-8). Esta hendidura está formada por una interacción de los dominios $\alpha 1$ y $\beta 1$, y esta es la