

# 6

## Enfermedades del sistema inmunitario

### Respuesta inmunitaria normal

Inmunidad innata

Inmunidad adaptativa

Componentes del sistema inmunitario: células, tejidos y moléculas seleccionadas

*Células del sistema inmunitario*

*Tejidos del sistema inmunitario*

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

*Citocinas: moléculas mensajeras del sistema inmunitario*

Visión de conjunto de la activación linfocítica y de las respuestas inmunitarias

*Presentación y reconocimiento de los antígenos*

*Inmunidad celular: activación de los linfocitos T y eliminación de microorganismos intracelulares*

*Inmunidad humoral: activación de los linfocitos B y eliminación de microorganismos extracelulares*

*Deterioro de las respuestas inmunitarias y memoria inmunitaria*

### Hipersensibilidad y trastornos autoinmunitarios

Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad

*Hipersensibilidad inmediata (tipo I)*

*Hipersensibilidad mediada por anticuerpos (tipo II)*

*Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos (tipo III)*

*Hipersensibilidad mediada por linfocitos T (tipo IV)*

Enfermedades autoinmunitarias

*Tolerancia inmunitaria*

*Mecanismos de la autoinmunidad: principios generales*

*Características generales de las enfermedades autoinmunitarias*

Lupus eritematoso sistémico (LES)

*Espectro de autoanticuerpos en el LES*

*Etiología y patogenia del LES*

*Lupus eritematoso inducido por fármacos*

Artritis reumatoide

Síndrome de Sjögren

*Etiología y patogenia*

Esclerosis sistémica (esclerodermia)

*Etiología y patogenia*

Miopatías inflamatorias

Enfermedad mixta del tejido conjuntivo

Poliarteritis nudosa y otras vasculitis

### Rechazo de los trasplantes de órganos

*Mecanismos del reconocimiento y el rechazo de los aloinjertos*

*Rechazo de los injertos renales*

*Trasplante de otros órganos sólidos*

*Trasplante de células hematopoyéticas*

### Síndromes de inmunodeficiencia

Inmunodeficiencias primarias

*Agammaglobulinemia ligada a X (agammaglobulinemia de Bruton)*

*Inmunodeficiencia variable común*

*Deficiencia aislada de IgA*

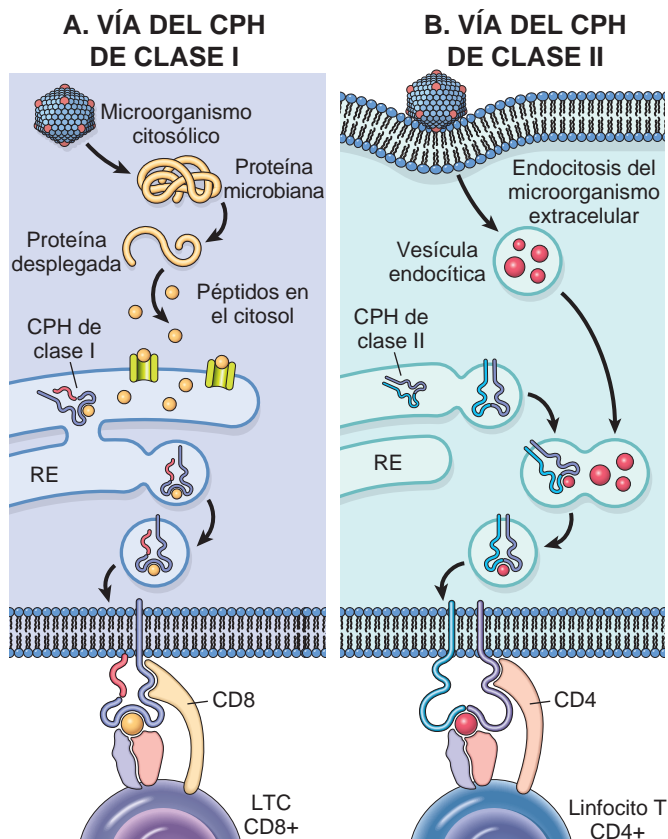
*Síndrome de hiper-IgM*

*Síndrome de DiGeorge (hipoplasia tímica)*

*Inmunodeficiencia combinada grave*

*Inmunodeficiencia con trombocitopenia y eccema (síndrome de Wiskott-Aldrich)*

*Deficiencias genéticas del sistema del complemento*



**FIGURA 6-9** Procesamiento y presentación de los antígenos por las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH). **A.** En la vía del CPH de clase I se producen péptidos a partir de proteínas del citosol y se transportan hasta el retículo endoplásmico (RE), donde se unen a las moléculas del CPH de clase I. Los complejos péptido-CPH son transportados hasta la superficie celular y son presentados para su reconocimiento por los linfocitos T CD8+. **B.** En la vía del CPH de clase II, las proteínas son ingeridas hacia el interior de vesículas y degradadas para dar péptidos, que se unen a moléculas del CPH de clase II, que son transportadas por las mismas vesículas. Los complejos CPH de clase II-péptido se expresan en la superficie celular y son reconocidos por los linfocitos T CD4+.

porción en la que difiere la mayoría de los alelos de clase II. Así, como en las moléculas de clase I, el polimorfismo de las moléculas de clase II se asocia a la unión diferencial de péptidos antigénicos.

Las moléculas del CPH de clase II presentan antígenos que son interiorizados hacia el interior de vesículas, y que típicamente proceden de microorganismos extracelulares y proteínas solubles (v. fig. 6-9B). Las proteínas interiorizadas son sometidas a digestión proteolítica en los endosomas o los lisosomas. Los péptidos resultantes de la escisión proteolítica se asocian después a los heterodímeros de clase II en las vesículas, y los complejos péptido-CPH estables son transportados hasta la superficie celular. El dominio β2 de clase II tiene un punto de unión para CD4, por lo que el complejo clase II-péptido es reconocido por los linfocitos T CD4+, que actúan como linfocitos cooperadores. En esta interacción, la molécula CD4 actúa como correceptor. Como los linfocitos T CD4+ pueden reconocer antígenos sólo en el contexto de las moléculas de clase II propias, se considera que están restringidos por el CPH de clase II. Al contrario de las moléculas de clase I, las moléculas del CPH de clase II se expresan principalmente en células que presentan antígenos ingeridos y responden a la cooperación de los linfocitos T (macrófagos, linfocitos B y células dendríticas).

- El locus del CPH también contiene genes que codifican algunos componentes del complemento y las citocinas factor de necrosis tumoral (TNF) y linfotóxina, además de algunas proteínas que no tienen ninguna función evidente en el sistema inmunitario. El locus de clase II contiene genes que codifican muchas proteínas que participan en el procesamiento y la presentación de los antígenos, como componentes del proteasoma, transportadores peptídicos y una molécula similar a la clase II llamada DM, que facilita la unión del péptido a las moléculas de clase II.

La combinación de los alelos HLA de cada individuo se denomina *haplotipo HLA*. Cualquier individuo dado hereda un conjunto de genes HLA de cada uno de los progenitores y, por lo tanto, típicamente expresa dos moléculas diferentes para cada locus. Debido a este polimorfismo de los loci HLA, hay prácticamente innumerables combinaciones de moléculas en la población, y cada individuo expresa un perfil de CPH en su superficie celular que es diferente a los haplotipos de la mayoría de los demás individuos. Se piensa que este polimorfismo evolucionó para garantizar que al menos algunos individuos de una especie fueran capaces de presentar cualquier péptido microbiano y, por lo tanto, ofrecería protección frente a cualquier infección. El mismo polimorfismo significa que no hay dos individuos (aparte de los gemelos idénticos) que tengan probabilidad de expresar las mismas moléculas del CPH y, por lo tanto, los injertos intercambiados entre estos individuos son reconocidos como extraños y son atacados por el sistema inmunitario.

Las moléculas del CPH tienen funciones fundamentales en la regulación de las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T de diversas formas. Primero, como diferentes péptidos antigénicos se unen a diferentes moléculas del CPH, se deduce que un individuo organiza una respuesta inmunitaria frente a un antígeno proteico únicamente si hereda los genes para esas moléculas del CPH que se pueden unir a los péptidos derivados del antígeno y presentarlas a los linfocitos T. Las consecuencias de heredar un gen del CPH determinado (p. ej., de clase II) dependen de la naturaleza del antígeno al que se une la molécula de clase II. Por ejemplo, si el antígeno es un péptido de polen de artemisa, el individuo que expresa las moléculas de clase II capaces de unirse al antígeno tendría propensión genética a las reacciones alérgicas contra el polen. Por el contrario, la capacidad hereditaria de unirse a un péptido bacteriano puede ofrecer resistencia a la infección evocando una respuesta humoral protectora. Segundo, por la segregación de los antígenos citoplásmicos e interiorizados, las moléculas del CPH garantizan que se genere la respuesta inmunitaria correcta frente a diferentes microorganismos: LTC contra los microorganismos citoplásmicos, y anticuerpos y macrófagos (ambos activados por los linfocitos T cooperadores) frente a los microorganismos extracelulares.

### HLA y asociación con enfermedades

Diversas enfermedades se asocian a la herencia de ciertos alelos HLA (tabla 6-1).<sup>18</sup> La más llamativa de estas es la asociación entre la espondilitis anquilosante y *HLA-B27*; los pacientes que heredan este alelo HLA de clase I tienen una probabilidad (riesgo relativo) 90 veces mayor de tener la enfermedad que las personas que no son portadoras del alelo *HLA-B27*. Las enfermedades que se asocian al locus HLA se pueden agrupar, a grandes rasgos, en las categorías siguientes:

1. *Enfermedades inflamatorias*, como la espondilitis anquilosante y varias artropatías postinfecciosas, todas ellas asociadas a *HLA-B27*.

**TABLA 6-1 Asociación de los alelos HLA con enfermedades inflamatorias**

Enfermedad	Alelo HLA	Riesgo relativo (%)
Espondilitis anquilosante	B27	90-100
Artritis posgonocócica	B27	14
Uveítis anterior aguda	B27	14
Artritis reumatoide	DR4	4
Hepatitis crónica activa	DR3	13
Síndrome de Sjögren primario	DR3	9
Diabetes de tipo 1	DR3	5
	DR4	6
	DR3/DR4	20

2. *Enfermedades autoinmunitarias*, como las endocrinopatías autoinmunitarias, asociadas principalmente a alelos del *locus DR*.
3. *Errores hereditarios del metabolismo*, como la deficiencia de 21-hidroxilasa (*HLA-BW47*) y la hemocromatosis hereditaria (*HLA-A*.)

No se conocen por completo los mecanismos subyacentes a estas asociaciones. En las enfermedades inmunitarias inflamatorias, es probable que la herencia de alelos HLA particulares influya en la respuesta de los linfocitos T, aunque ha sido difícil definir de forma precisa cómo. En algunos casos (p. ej., deficiencia de 21-hidroxilasa), la asociación se produce porque el gen asociado a la enfermedad correspondiente, en este caso del gen de la 21-hidroxilasa, se relaciona físicamente con el complejo HLA. De forma similar, en la hemocromatosis hereditaria un gen que está mutado, llamado *HFE*, se relaciona físicamente con el *locus* HLA. La proteína *HFE* es similar estructuralmente a las moléculas del CPH, aunque su función es la regulación del transporte de hierro (v. capítulo 18).

### Citocinas: moléculas mensajeras del sistema inmunitario

La inducción y la regulación de las respuestas inmunitarias suponen múltiples interacciones entre linfocitos, células dendríticas, macrófagos, otras células inflamatorias (p. ej., neutrófilos) y células endoteliales. Algunas de estas interacciones dependen de un contacto intercelular directo; sin embargo, muchas interacciones y funciones efectoras de los leucocitos están mediadas por mediadores secretados de acción corta llamados *citocinas*. Las citocinas, definidas desde el punto de vista molecular, se denominan *interleucinas*, porque median las comunicaciones entre leucocitos. La mayoría de las citocinas tienen un amplio espectro de efectos, y algunas son producidas por varios tipos celulares diferentes.

Es adecuado clasificar las citocinas en diferentes clases funcionales, aunque muchas pertenecen a múltiples categorías.

- Las *citocinas de la inmunidad innata* se producen rápidamente en respuesta a los microorganismos y otros estímulos, son sintetizadas principalmente por macrófagos, células dendríticas y linfocitos NK, y median la inflamación y la defensa antivírica; las mismas incluyen TNF, IL-1, IL-12, IFN de tipo I, IFN- $\gamma$  y quimiocinas (v. capítulo 2).
- Las *citocinas de la respuesta inmunitaria adaptativa* son sintetizadas principalmente por los linfocitos T CD4+ en respuesta a los antígenos y a otras señales, y actúan favoreciendo la proliferación y diferenciación de los linfocitos y activando a las células efectoras. Las principales de este grupo son IL-2, IL-4, IL-5, IL-17 e IFN- $\gamma$ ; sus funciones en las respuestas inmunitarias se describen a continuación.

- Algunas citocinas estimulan la hematopoyesis y se denominan *factores estimuladores de las colonias*, porque los análisis de las mismas se basan en su capacidad de estimular la formación de colonias celulares sanguíneas a partir de progenitores de la médula ósea (v. capítulo 13). Sus funciones son aumentar los números de leucocitos durante las respuestas inmunitarias e inflamatorias y sustituir a los leucocitos que se consumen durante dichas respuestas.

El conocimiento que se ha obtenido sobre las citocinas tiene múltiples aplicaciones terapéuticas prácticas. La inhibición de la producción o de las acciones de las citocinas es un abordaje para controlar los efectos perjudiciales de la inflamación y de las reacciones inmunitarias que producen lesión tisular. Los pacientes con artritis reumatoide con frecuencia tienen respuestas llamativas a los antagonistas del TNF, lo cual es un elegante ejemplo de tratamiento diseñado de forma racional y dirigido frente a dianas moleculares. Por el contrario, se pueden administrar citocinas recombinantes para potenciar la inmunidad frente al cáncer o frente a infecciones microbianas (inmunoterapia).

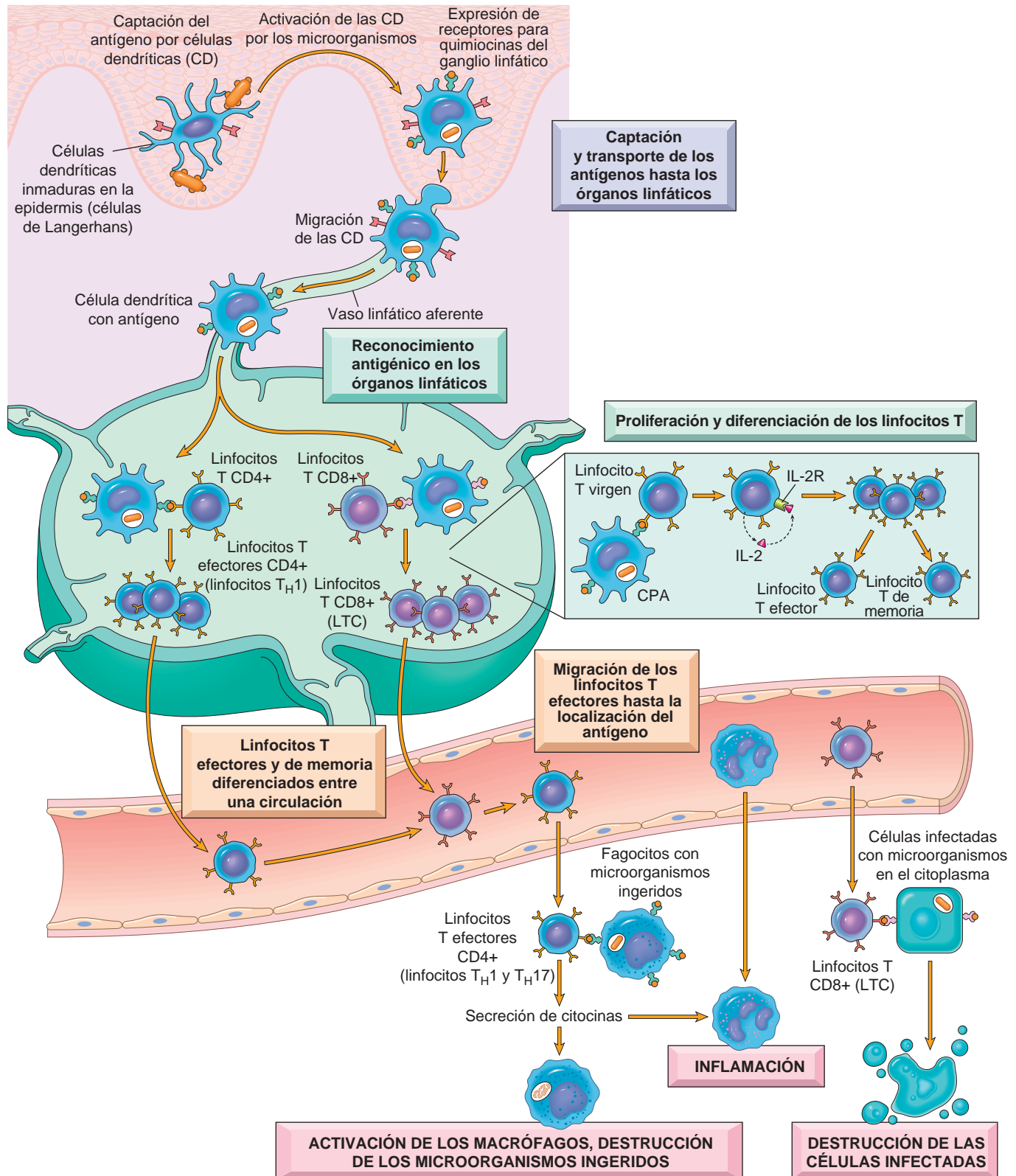
### VISIÓN DE CONJUNTO DE LA ACTIVACIÓN LINFOCÍTICA Y DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS

Todas las respuestas inmunitarias adaptativas proceden en pasos, que son: reconocimiento del antígeno, activación de linfocitos específicos para que proliferen y se diferencien en linfocitos efectoras y de memoria, eliminación del antígeno y disminución de la respuesta, de modo que los linfocitos de memoria son los supervivientes de vida más prolongada. A continuación se resumen los principales fenómenos de cada paso; estos principios generales se aplican a las respuestas protectoras frente a los microorganismos, además de las respuestas patológicas que lesionan al anfitrión.

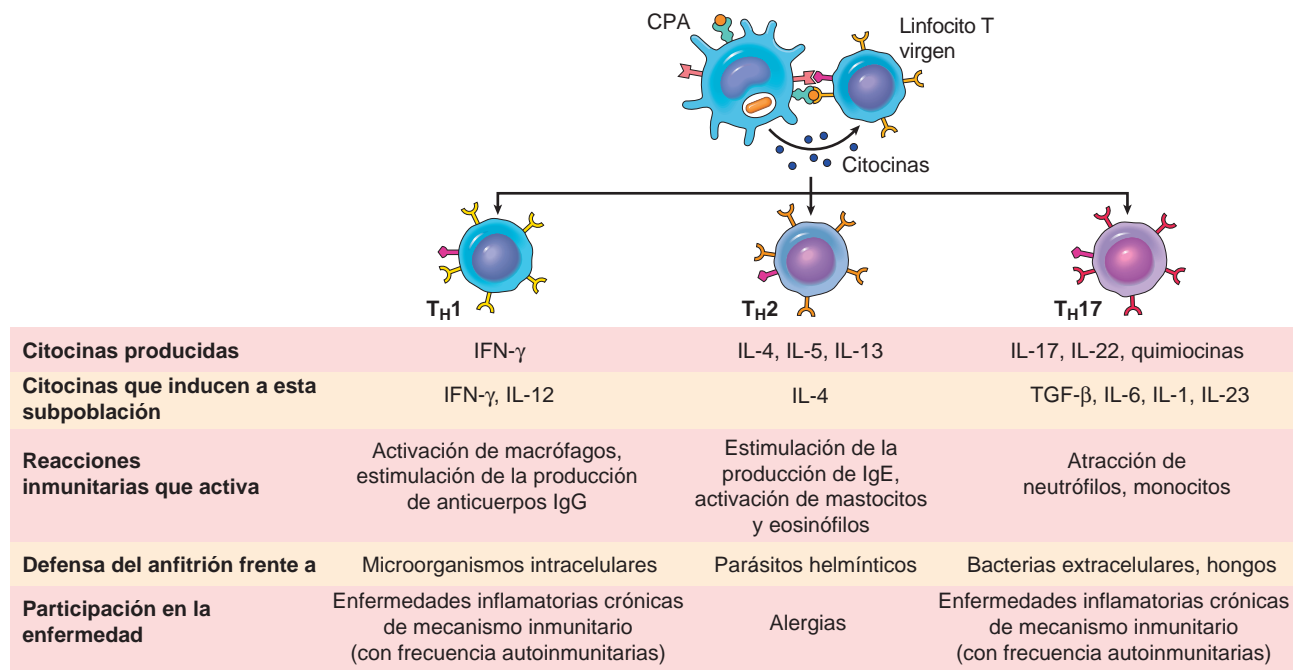
### Presentación y reconocimiento de los antígenos

*Hay linfocitos específicos para un gran número de antígenos antes de la exposición al antígeno, y cuando entra un antígeno selecciona los linfocitos específicos y los activa.* Este concepto fundamental se denomina *hipótesis de la selección clonal*. De acuerdo con esta hipótesis, clones de linfocitos específicos de antígeno se desarrollan antes de la exposición al antígeno e independientemente de la misma. Las células que constituyen cada uno de los clones tienen receptores antigénicos idénticos, que son diferentes de los receptores de las células de todos los demás clones. Se estima que hay aproximadamente de  $10^7$  a  $10^9$  especificidades diferentes en el conjunto total de aproximadamente  $10^{12}$  linfocitos en un adulto, por lo que el sistema inmunitario adaptativo puede reconocer al menos este número de antígenos. Por ello, el número de linfocitos específicos para cualquier antígeno determinado es muy pequeño, probablemente menos de 1 de cada 100.000 o 1 de cada 1 millón de células. Para permitir que un número pequeño de linfocitos encuentre a un antígeno en cualquier parte del cuerpo, el sistema inmunitario tiene mecanismos especializados para captar antígenos y presentarlos a los linfocitos. Los microorganismos y sus antígenos proteicos son captados por las células dendríticas que residen en los epitelios y los tejidos. Estas células transportan su cargamento antigénico hasta los ganglios linfáticos de drenaje (fig. 6-10).<sup>19</sup> Aquí se procesan los antígenos y se presentan formando complejos con las moléculas del CPH de la superficie celular (v. fig. 6-9).

Los linfocitos B utilizan sus receptores antigénicos (moléculas de anticuerpos unidas a la membrana) para reconocer antígenos de muchos tipos químicos diferentes, como proteínas, polisacáridos y lípidos.



**FIGURA 6-10** Inmunidad celular. Las células dendríticas (CD) captan los antígenos microbianos en los epitelios y tejidos y transportan los antígenos hasta los ganglios linfáticos. Durante este proceso, las CD maduran y expresan concentraciones elevadas de moléculas del CPH y coestimuladores. Los linfocitos T vírgenes reconocen los antígenos peptídicos asociados al CPH presentados sobre las CD. Los linfocitos T se activan para proliferar y diferenciarse en linfocitos efector y de memoria, que migran a los focos de infección y desempeñan varias funciones en la inmunidad celular. Los linfocitos T efector CD4+ de la subpoblación TH1 reconocen los antígenos de microorganismos ingeridos por fagocitos, y activan los fagocitos para que destruyan los microorganismos. Los linfocitos T CD4+ también inducen la inflamación. Los linfocitos T citotóxicos (LTC) CD8+ destruyen células infectadas que contienen microorganismos en su citoplasma. No se muestran los linfocitos TH2, que son especialmente importantes en la defensa frente a las infecciones helmínticas. Algunos linfocitos T activados se diferencian en linfocitos de memoria de vida prolongada. CPA, célula presentadora de antígeno.



**FIGURA 6-11** Subpoblaciones de linfocitos T cooperadores ( $T_H$ ). En respuesta a los estímulos (principalmente citocinas) presentes en el momento del reconocimiento antigénico, los linfocitos  $T_H$  CD4+ vírgenes pueden diferenciarse en poblaciones de linfocitos efectoras que producen diferentes conjuntos de citocinas y realizan diferentes funciones. Se resumen las reacciones inmunitarias dominantes que genera cada subpoblación, y su función en la defensa del anfitrión y las enfermedades inmunitarias.

Al mismo tiempo que los antígenos de un microorganismo son reconocidos por los linfocitos T y B, el microorganismo provoca una respuesta inmunitaria innata; en el caso de la inmunización con un antígeno proteico, la respuesta inmunitaria es inducida por el adyuvante que se administra con el antígeno. Durante esta respuesta inmunitaria innata, el microorganismo activa a las CPA para que expresen moléculas llamadas *coestimuladores* y para que secreten citocinas que estimulan la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T. Los principales coestimuladores de los linfocitos T son las proteínas B7 (CD80 y CD86), que se expresan en las CPA y que son reconocidas por el receptor CD28 de los linfocitos T vírgenes.<sup>20</sup> Así, el antígeno («señal 1») y las moléculas coestimuladoras producidas durante las respuestas inmunitarias innatas frente a los microorganismos («señal 2») actúan de forma cooperativa para activar linfocitos específicos de antígeno (v. fig. 6-3). La necesidad de una señal 2 generada por el microorganismo garantiza que la respuesta inmunitaria adaptativa sea inducida por microorganismos y no por sustancias inofensivas. En las respuestas inmunitarias frente a los tumores y los trasplantes, la «señal 2» puede estar generada por sustancias liberadas por las células necróticas (los «patrones moleculares asociados al peligro» que ya se han mencionado).

Las reacciones y las funciones de los linfocitos T y B difieren en aspectos importantes, y es mejor considerarlas por separado.

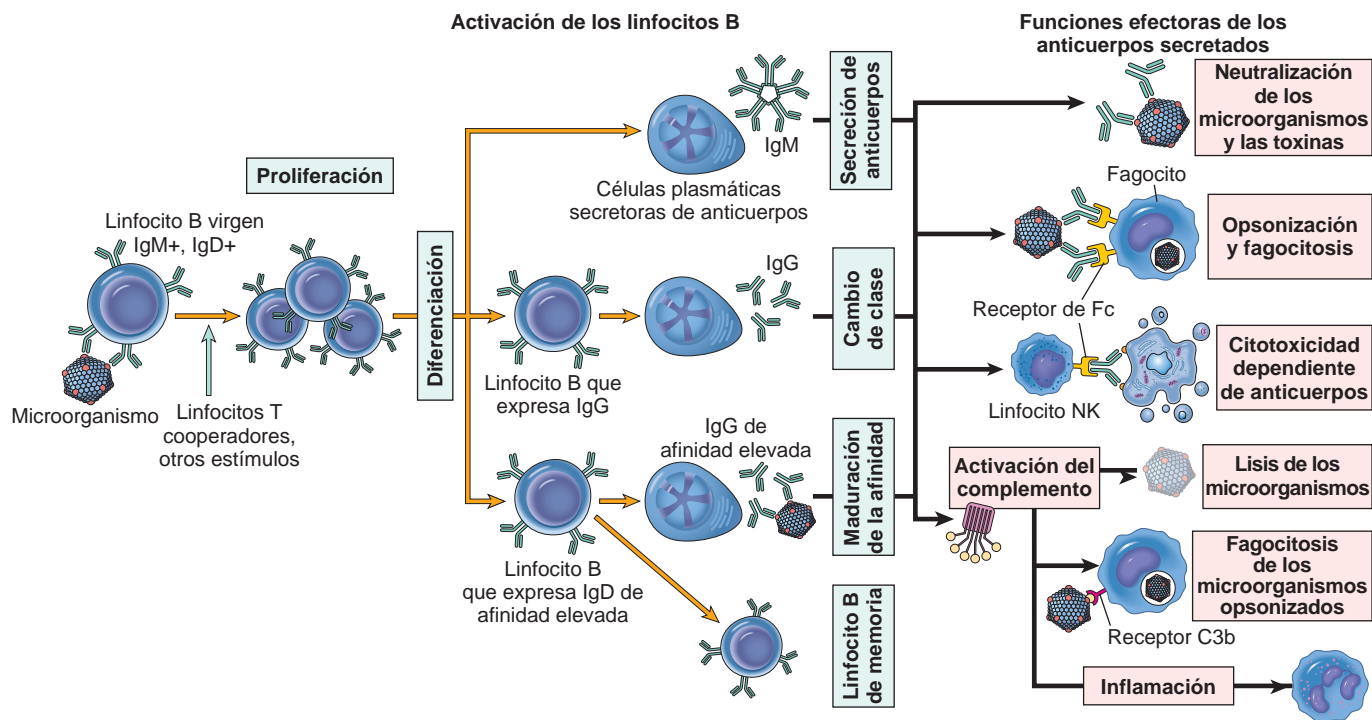
### Inmunidad celular: activación de los linfocitos T y eliminación de microorganismos intracelulares

Los linfocitos T vírgenes son activados por antígenos y coestimuladores en los órganos linfáticos periféricos, y proliferan y se diferencian hasta células efectoras que migran a cualquier lugar en el que esté presente el antígeno (microorganismo) (v. fig. 6-10). Una de las primeras respuestas de los linfocitos T cooperadores CD4+ es la secreción de la citocina IL-2 y la expresión de receptores de alta afinidad para la IL-2. La IL-2 es un factor de crecimiento que actúa sobre estos linfocitos T

y estimula su proliferación, lo que da lugar a un aumento del número de linfocitos específicos de antígeno. Las funciones de los linfocitos T cooperadores son mediadas por las acciones combinadas del ligando de CD40 (CD40L) y de las citocinas. Cuando los linfocitos T cooperadores CD4+ reconocen los antígenos que les presentan los macrófagos o los linfocitos B, los linfocitos T expresan CD40L, que se une a CD40 de los macrófagos o de los linfocitos B y activa estas células.

*Parte de la progenie de los linfocitos T expandidos se diferencia a células efectoras que pueden secretar diferentes conjuntos de citocinas y de esta forma realizar diferentes funciones* (fig. 6-11).<sup>21</sup> Las subpoblaciones mejor definidas de los linfocitos T cooperadores CD4+ son las subpoblaciones  $T_H1$  y  $T_H2$ . Las células de la subpoblación  $T_H1$  secretan la citocina IFN- $\gamma$ , que es un potente activador de los macrófagos. La combinación de la activación mediada por CD40 y por el IFN- $\gamma$  lleva a la inducción de sustancias microbicidas en los macrófagos, lo que lleva a la destrucción de los microorganismos ingeridos. Los linfocitos  $T_H2$  producen IL-4, que estimula a los linfocitos B a que se diferencien en células plasmáticas secretoras de IgE, e IL-5, que activa a los eosinófilos. Los eosinófilos y los mastocitos se unen a los microorganismos recubiertos por IgE, como los parásitos helmínticos, y actúan eliminando a los helmintos. Una tercera subpoblación de linfocitos T CD4+ que se ha descubierto recientemente se denomina subpoblación  $T_H17$ , porque la citocina característica de estos linfocitos es la IL-17.<sup>22,23</sup> Los linfocitos  $T_H17$  son potentes captadores de neutrófilos y monocitos, por lo que tienen funciones importantes en varias enfermedades inflamatorias. También pueden ser importantes para la defensa frente a algunas infecciones bacterianas y fúngicas en las que la inflamación neutrofilica es un rasgo importante. Volveremos a la generación y las funciones de estas subpoblaciones cuando analicemos las reacciones de hipersensibilidad.

Los linfocitos CD8+ activados se diferencian a LTC que destruyen células que albergan microorganismos en su citoplasma. Al destruir las células infectadas, los LTC eliminan los reservorios de la infección.



**FIGURA 6-12** Inmunidad humoral. Los linfocitos B vírgenes reconocen los antígenos, y bajo la influencia de los linfocitos T<sub>H</sub> y de otros estímulos (que no se presentan), los linfocitos B son activados para proliferar y diferenciarse en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Algunos de los linfocitos B activados experimentan un cambio de la clase de las cadenas pesadas y maduración de la afinidad, y algunos se transforman en linfocitos de memoria de vida prolongada. Anticuerpos con diferentes clases (isotipos) de cadenas pesadas realizan diversas funciones efectoras, que se muestran a la derecha. Véanse las abreviaturas en el texto.

### Inmunidad humoral: activación de los linfocitos B y eliminación de microorganismos extracelulares

Tras su activación, los linfocitos B proliferan y después se diferencian en células plasmáticas que secretan diferentes clases de anticuerpos con diferentes funciones (fig. 6-12). Muchos antígenos polisacáridos y lipídicos tienen múltiples determinantes antigénicos (epítomos) idénticos que pueden unirse a muchas moléculas de receptores antigénicos de cada linfocito B e iniciar el proceso de activación de los linfocitos B. Los antígenos proteicos globulares típicos no se pueden unir a muchos receptores antigénicos, y la respuesta completa de los linfocitos B a los antígenos proteicos precisa la cooperación de los linfocitos T CD4<sup>+</sup>.<sup>24</sup> Los linfocitos B ingieren los antígenos proteicos en el interior de vesículas, los degradan y presentan los péptidos unidos a moléculas del CPH para su reconocimiento por los linfocitos T cooperadores. Los linfocitos T cooperadores expresan CD40L y secretan citocinas, que actúan juntas para activar a los linfocitos B.

Cada célula plasmática secreta anticuerpos que tienen el mismo punto de unión al antígeno que los anticuerpos de la superficie celular (receptores de los linfocitos B) que reconocieron por primera vez el antígeno. Los polisacáridos y los lípidos estimulan la secreción principalmente de anticuerpos IgM. Los antígenos proteicos, en virtud de las acciones de los linfocitos T cooperadores mediadas por CD40L y por las citocinas, inducen la producción de anticuerpos de diferentes clases, o isotipos (IgG, IgA, IgE). Las citocinas que inducen el cambio de isotipo incluyen IFN- $\gamma$  e IL-4. Los linfocitos T cooperadores también estimulan la producción de anticuerpos con afinidades elevadas por el antígeno. Este proceso, llamado *maduración de la afinidad*, mejora la calidad de la respuesta inmunitaria humoral. El cambio de isotipo y la maduración de la afinidad se producen principalmente en los centros germinativos, que están formados por linfocitos B en

proliferación, especialmente en las respuestas dependientes de linfocitos cooperadores frente a antígenos proteicos.

La respuesta inmunitaria humoral combate a los microorganismos de muchas formas (v. fig. 6-12). Los anticuerpos se unen a los microorganismos y evitan que infecten células, «neutralizando» de esta forma los microorganismos. Los anticuerpos IgG recubren («opsonizan») los microorganismos y los marcan para su fagocitosis, porque los fagocitos (neutrófilos y macrófagos) expresan receptores para las colas Fc de la IgG. La IgG y la IgM activan al sistema del complemento por la vía clásica, y los productos de complemento favorecen la fagocitosis y la destrucción de los microorganismos. La producción de la mayoría de los anticuerpos IgG opsonizantes y fijadores del complemento es estimulada por los linfocitos cooperadores T<sub>H</sub>1, que responden a muchas bacterias y virus; así, la respuesta protectora frente a la mayoría de las bacterias y los virus está dirigida por los linfocitos T<sub>H</sub>1. Algunos anticuerpos tienen funciones especiales en localizaciones anatómicas particulares. La IgA se secreta en los epitelios mucosos y neutraliza los microorganismos de las luces de los aparatos respiratorio y digestivo (y de otros tejidos mucosos). La IgG se transporta de forma activa a través de la placenta y protege al recién nacido hasta que madura su sistema inmunitario. La IgE y los eosinófilos cooperan para destruir parásitos, principalmente mediante la liberación del contenido de los gránulos de los eosinófilos, que es tóxico para los helmintos. Como ya se ha mencionado, los linfocitos T<sub>H</sub>2 secretan citocinas que estimulan la proliferación de IgE y activan a los eosinófilos, y de esta forma la respuesta a los helmintos es orquestada por los linfocitos T<sub>H</sub>2.

La mayor parte de los anticuerpos IgG circulantes tiene semividas de aproximadamente 3 semanas. Algunas células plasmáticas secretoras de anticuerpos migran hasta la médula ósea, donde viven durante años y siguen produciendo concentraciones bajas de anticuerpos.

## Deterioro de las respuestas inmunitarias y memoria inmunitaria

La mayoría de los linfocitos efectores inducidos por un patógeno infeccioso mueren mediante apoptosis después de la eliminación del microorganismo, lo que devuelve el sistema inmunitario a su estado de reposo basal, llamado homeostasis. La activación inicial de los linfocitos también genera *linfocitos de memoria* de vida prolongada, que pueden sobrevivir durante años después de la infección. Los linfocitos de memoria son un reservorio expandido de linfocitos específicos de antígeno (más numerosos que los linfocitos vírgenes específicos para cualquier antígeno), que están presentes antes del encuentro con ese antígeno), y que responden más rápida y eficazmente cuando vuelven a ser expuestos al antígeno de los linfocitos vírgenes.<sup>25</sup> Por este motivo, la generación de linfocitos de memoria es un objetivo importante de la vacunación.

El breve resumen de la inmunología básica que se ha presentado hasta ahora ofrece la base para analizar las enfermedades del sistema inmunitario. El análisis posterior se dividirá en los trastornos producidos por un sistema inmunitario anormalmente activo, llamados *trastornos por hipersensibilidad*, y el rechazo de trasplantes, seguido por las enfermedades producidas por un sistema inmunitario defectuoso, llamadas *enfermedades por inmunodeficiencia*. Finalizamos con una consideración de la amiloidosis, trastorno que con frecuencia se asocia a enfermedades inmunitarias e inflamatorias.

## Hipersensibilidad y trastornos autoinmunitarios

Antes de discutir las enfermedades inmunitarias específicas, comenzamos con un resumen de los mecanismos generales de la hipersensibilidad.

### MECANISMOS DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Se dice que los individuos que han estado expuestos previamente a un antígeno están sensibilizados. En ocasiones, la exposición repetida

al mismo antígeno desencadena una reacción patológica; estas reacciones se definen como *hipersensibilidad*, lo que implica una respuesta excesiva a un antígeno. Los trastornos de hipersensibilidad tienen varias características generales importantes:

- *Antígenos tanto exógenos como endógenos pueden desencadenar reacciones de hipersensibilidad.* Los seres humanos viven en un entorno en el que abundan las sustancias capaces de producir respuestas inmunitarias. Los antígenos exógenos incluyen los del polvo, pólenes, alimentos, fármacos, microorganismos, productos químicos y algunos hemoderivados que se utilizan en la práctica clínica. Las respuestas inmunitarias frente a estos antígenos exógenos pueden adoptar diversas formas, que varían desde síntomas molestos, pero triviales, como prurito cutáneo, hasta enfermedades potencialmente mortales, como asma bronquial y anafilaxia. Las reacciones inmunitarias perjudiciales también se pueden evocar por antígenos tisulares endógenos. Las respuestas inmunitarias frente a antígenos propios, o autólogos, producen el importante grupo de las *enfermedades autoinmunitarias*.
- *La aparición de enfermedades por hipersensibilidad (trastornos tanto alérgicos como autoinmunitarios) con frecuencia se asocia a la herencia de determinados genes de susceptibilidad.* Se ha implicado a genes de los antígenos HLA y a otros muchos genes distintos a los del sistema HLA en diferentes enfermedades; cuando se analicen las distintas enfermedades, se describirán los ejemplos específicos.
- Se ha planteado el principio general de que *la hipersensibilidad refleja un desequilibrio entre los mecanismos efectores de las respuestas inmunitarias y los mecanismos de control que normalmente limitan dichas respuestas.* Volveremos a este concepto cuando analicemos la autoinmunidad.

Las enfermedades por hipersensibilidad se pueden clasificar según el mecanismo inmunitario que media la enfermedad (tabla 6-2). Esta clasificación es útil para distinguir el mecanismo mediante el cual la respuesta inmunitaria produce lesión tisular y enfermedad, y las manifestaciones anatomopatológicas y clínicas acompañantes. Sin embargo, actualmente se reconoce cada vez más que múltiples

TABLA 6-2 Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad inmunológicas

Tipo de reacción	Trastorno prototípico	Mecanismos inmunitarios	Lesiones anatomopatológicas
<b>Hipersensibilidad inmediata (tipo I)</b>	Anafilaxia, alergias, asma bronquial (formas atópicas)	Producción de anticuerpos IgE → liberación inmediata de aminas vasoactivas y de otros mediadores desde los mastocitos; posterior atracción de células inflamatorias	Dilatación vascular, edema, contracción del músculo liso, producción de moco, lesión tisular, inflamación
<b>Hipersensibilidad mediada por anticuerpos (tipo II)</b>	Anemia hemolítica autoinmunitaria, síndrome de Goodpasture	Producción de IgG, IgM → se une al antígeno de la célula o tejido diana → fagocitosis o lisis de la célula diana del complemento activado o los receptores de Fc; atracción de leucocitos	Fagocitosis y lisis de las células; inflamación; en algunas enfermedades, trastornos funcionales sin lesión celular ni tisular
<b>Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos (tipo III)</b>	Lupus eritematoso sistémico, algunas formas de glomerulonefritis, enfermedad del suero, reacción de Arthus	Depósito de complejos antígeno-anticuerpo → activación del complemento → atracción de leucocitos por los productos del complemento y los receptores de Fc → liberación de enzimas y de otras moléculas tóxicas	Inflamación, vasculitis necrosante (necrosis fibrinoide)
<b>Hipersensibilidad celular (tipo IV)</b>	Dermatitis de contacto, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, tuberculosis	Linfocitos T activados → (i) Liberación de citocinas → inflamación y activación de los macrófagos; (ii) Citotoxicidad mediada por linfocitos T	Infiltrados celulares perivasculares, edema, formación de granulomas, destrucción celular

mecanismos pueden actuar en cualquier enfermedad por hipersensibilidad dada. Los principales tipos de reacciones de hipersensibilidad son los siguientes:

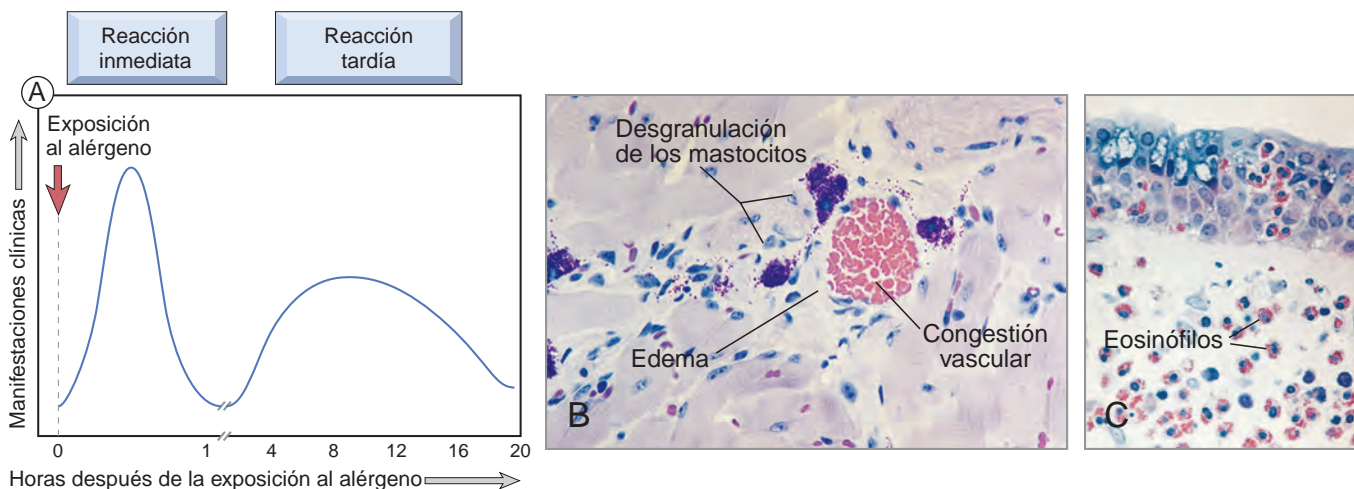
- En la *hipersensibilidad inmediata (hipersensibilidad de tipo I)*, la respuesta inmunitaria está mediada por linfocitos T<sub>H2</sub>, anticuerpos IgE y mastocitos, y da lugar a la liberación de mediadores, que actúan sobre los vasos y el músculo liso, y de citocinas proinflamatorias, que atraen células inflamatorias.
- En los *trastornos mediados por anticuerpos (hipersensibilidad de tipo II)*, los anticuerpos IgG e IgM secretados participan directamente en la lesión de las células, favoreciendo su fagocitosis o lisis, y en la lesión de los tejidos, induciendo inflamación. Los anticuerpos también pueden interferir con funciones celulares y producir enfermedad sin lesión tisular.
- En los *trastornos mediados por inmunocomplejos (hipersensibilidad de tipo III)*, los anticuerpos IgG e IgM se unen a antígenos que habitualmente están en la circulación, y los complejos antígeno-anticuerpo se depositan en los tejidos e inducen inflamación. Los leucocitos atraídos a los focos de lesión (neutrófilos y monocitos) producen lesión tisular por la liberación de enzimas lisosómicas y la generación de radicales libres tóxicos.
- En los *trastornos inmunitarios mediados por células (hipersensibilidad de tipo IV)*, los linfocitos T sensibilizados (linfocitos T<sub>H1</sub> y T<sub>H17</sub> y LTC) son la causa de la lesión celular tisular. Los linfocitos T<sub>H2</sub> inducen lesiones que forman parte de las reacciones de hipersensibilidad inmediatas, y no se considera que sean un tipo de hipersensibilidad de tipo IV.

### Hipersensibilidad inmediata (tipo I)

La hipersensibilidad inmediata, o de tipo I, es una reacción inmunitaria rápida que se produce pocos minutos después de la combinación de un antígeno con un anticuerpo unido a los mastocitos en pacientes sensibilizados previamente al antígeno.<sup>26</sup> Estas reacciones con frecuencia se denominan *alergia* y los antígenos que las provocan son alérgenos. La hipersensibilidad inmediata se puede producir como un trastorno sistémico o como una reacción local. La reacción

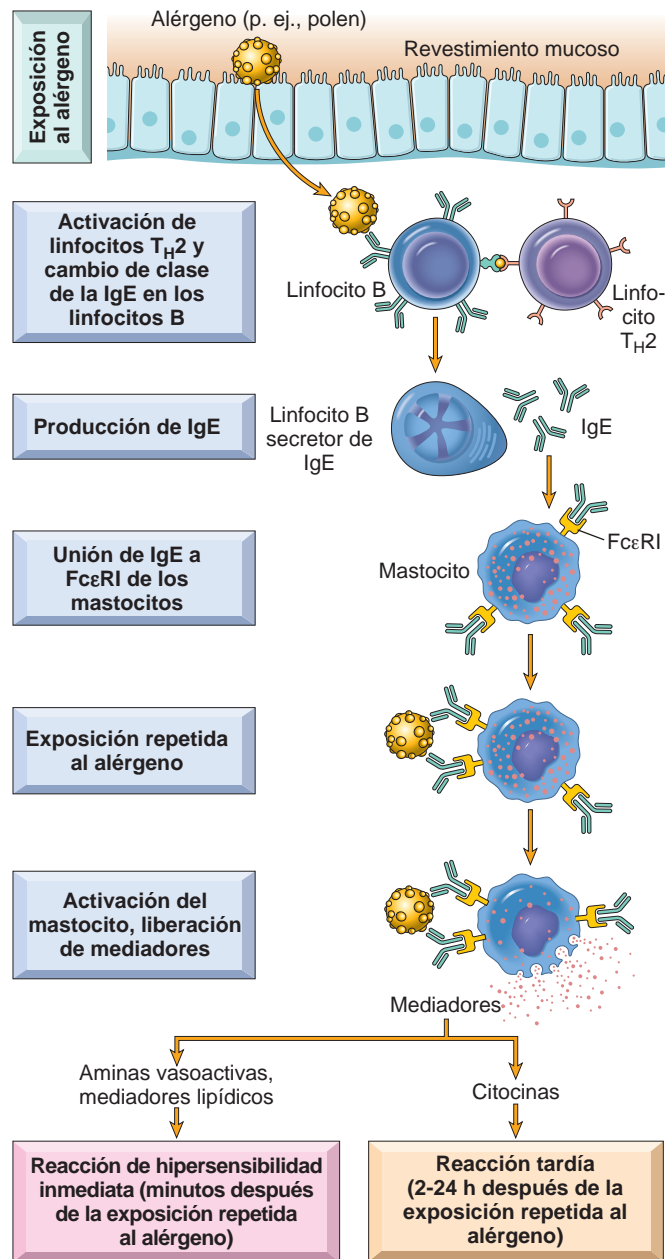
sistémica habitualmente se produce después de la inyección de un antígeno en un individuo sensibilizado. En ocasiones, a los pocos minutos, el paciente entra en estado de shock, que puede ser mortal. Las reacciones locales son variadas y dependen del punto de entrada del alérgeno. Pueden adoptar la forma de tumefacciones cutáneas localizadas (alergia cutánea y habones), secreción nasal y conjuntival (rinitis y conjuntivitis alérgicas), fiebre del heno, asma bronquial o gastroenteritis alérgica (alergia alimentaria). Muchas reacciones de hipersensibilidad de tipo I locales tienen dos fases bien definidas (fig. 6-13). La *reacción inmediata o inicial* se caracteriza por vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y, dependiendo de la localización, espasmo del músculo liso o secreción glandular. Estos cambios habitualmente son evidentes en los 5 a 30 min siguientes a la exposición a un alérgeno y tienden a desaparecer en 60 min. En muchos casos (p. ej., rinitis alérgica y asma bronquial), se produce una segunda reacción, la *reacción tardía*, en 2 a 24 h, sin exposición adicional al antígeno, y puede durar varios días. Esta reacción tardía se caracteriza por infiltración de los tejidos por eosinófilos, neutrófilos, basófilos, monocitos y linfocitos T CD4+, además de destrucción tisular, típicamente en forma de lesión de las células epiteliales mucosas.

La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad inmediata están mediadas por la activación de los mastocitos y de otros leucocitos dependientes de los anticuerpos IgE (fig. 6-14). Como los mastocitos son fundamentales para la aparición de la hipersensibilidad inmediata, primero vamos a revisar algunas de sus principales características.<sup>27</sup> Los *mastocitos* son células derivadas de la médula ósea que están ampliamente distribuidas en los tejidos. Son abundantes cerca de los vasos sanguíneos y los nervios y en tejidos subepiteliales, lo que explica por qué las reacciones de hipersensibilidad inmediata locales con frecuencia se producen en estas localizaciones. Los mastocitos tienen gránulos rodeados por membrana citoplásmica que contienen diversos mediadores activos biológicamente. Los gránulos también contienen proteoglicanos ácidos que se unen a colorantes básicos, como azul de toluidina. Como se señala más adelante, los mastocitos (y los basófilos) son activados por la reticulación de los receptores de afinidad elevada para el Fc de la IgE; además, los mastocitos también pueden ser activados por otros



**FIGURA 6-13** Hipersensibilidad inmediata. **A.** Cinética de las reacciones inmediata y tardía. La reacción vascular y muscular lisa inmediata al alérgeno se produce pocos minutos después de la provocación (exposición al alérgeno en una persona sensibilizada previamente), y la reacción tardía aparece de 2 a 24 h después. **B y C.** Morfología: la reacción inmediata (**B**) se caracteriza por vasodilatación, congestión y edema, y la reacción tardía (**C**) se caracteriza por un infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos, neutrófilos y linfocitos T. (Por cortesía del Dr. Daniel Friend, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)





**FIGURA 6-14** Secuencia de los fenómenos de la hipersensibilidad inmediata (tipo I). Las reacciones de hipersensibilidad inmediatas se inician por la introducción de un alérgeno, que estimula las respuestas de los linfocitos  $T_H2$  y la producción de IgE en personas susceptibles genéticamente. La IgE se une a receptores de Fc (FcεRI) de los mastocitos, y la exposición posterior al alérgeno activa a los mastocitos para que secreten los mediadores responsables de las manifestaciones anatomopatológicas de la hipersensibilidad inmediata. Véanse las abreviaturas en el texto.

diversos estímulos, como los componentes del complemento C5a y C3a (llamados *anafilatoxinas* porque producen reacciones que simulan la anafilaxia), los cuales actúan uniéndose a receptores de la membrana del mastocito. Otros secretagogos de los mastocitos incluyen algunas quimiocinas (p. ej., IL-8), fármacos como codeína y morfina, adenosina, melitina (presente en el veneno de abeja) y estímulos físicos (p. ej., calor, frío, luz solar). Los basófilos son similares a los mastocitos en muchos aspectos, como la presencia de receptores de superficie para el Fc de la IgE, además de gránulos citoplásmicos. Sin embargo, al contrario de los mastocitos, los ba-

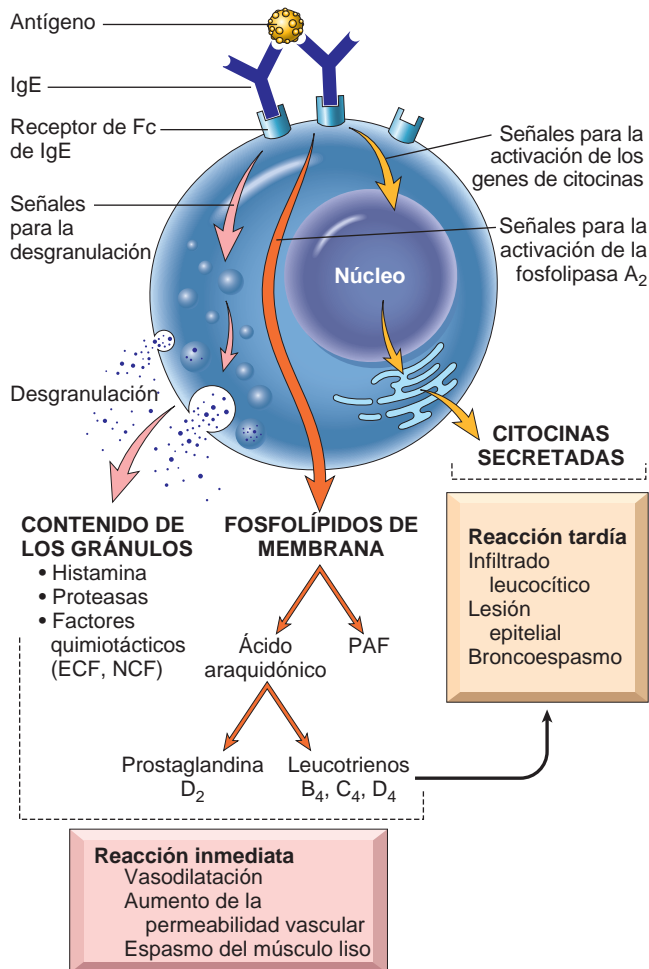
sófilos normalmente no están presentes en los tejidos, sino que circulan por la sangre en números muy bajos. (La mayoría de las reacciones alérgicas se producen en los tejidos y la participación de los basófilos en estas reacciones no está tan bien establecida como la de los mastocitos.) De forma similar a otros granulocitos, los basófilos pueden ser atraídos hasta los focos inflamatorios.

Los linfocitos  $T_H2$  tienen una participación central en el inicio y la propagación de las reacciones de hipersensibilidad inmediata mediante la estimulación de la producción de IgE y el fomento de la inflamación.<sup>28,29</sup> El primer paso en la generación de linfocitos  $T_H2$  es la presentación del antígeno a linfocitos T cooperadores CD4+ vírgenes, probablemente por células dendríticas que captan el antígeno en el punto de entrada. En respuesta al antígeno y a otros estímulos, como citocinas (como IL-4) producidas en el punto local, los linfocitos T se diferencian en linfocitos  $T_H2$ . Los linfocitos  $T_H2$  recién producidos sintetizan diversas citocinas después de un encuentro posterior con el antígeno; como ya hemos mencionado, las citocinas características de esta subpoblación son IL-4, IL-5 e IL-13. IL-4 actúa sobre los linfocitos B para estimular el cambio a IgE y favorece la aparición de linfocitos  $T_H2$  adicionales. IL-5 participa en el desarrollo y la activación de los eosinófilos, que, como discutiremos más adelante, son efectores importantes de la hipersensibilidad de tipo I. IL-13 potencia la producción de IgE y actúa sobre las células epiteliales para estimular la secreción de moco. Además, los linfocitos  $T_H2$  (además de los mastocitos y las células epiteliales) producen quimiocinas que atraen más linfocitos  $T_H2$ , así como otros leucocitos, al punto de reacción.<sup>28</sup>

Los mastocitos y los basófilos expresan un receptor de elevada afinidad llamado FcεRI, que es específico de la porción Fc de la IgE, por lo que se une con avidez a los anticuerpos IgE. Cuando un mastocito, armado de anticuerpos IgE, es expuesto al alérgeno específico, se producen una serie de reacciones que finalmente llevan a la liberación de un arsenal de potentes mediadores responsables de la expresión clínica de las reacciones de hipersensibilidad inmediata. En el primer paso de esta secuencia, el antígeno (alérgeno) se une a los anticuerpos IgE unidos previamente a los mastocitos. Los antígenos multivalentes se unen a anticuerpos IgE adyacentes y a los receptores de Fc de IgE subyacentes, y establecen enlaces cruzados entre los mismos. La formación de puentes entre los receptores de Fc activa vías de transducción de señales desde la porción citoplásmica de los receptores. Estas señales llevan a la desgranulación de los mastocitos, con secreción de los mediadores preformados (primarios) que están almacenados en los gránulos, y a la síntesis *de novo* y liberación de mediadores secundarios, como productos lipídicos y citocinas (fig. 6-15). Estos mediadores son responsables de los síntomas iniciales, en ocasiones explosivos, de la hipersensibilidad inmediata, y también ponen en marcha los fenómenos que llevan a la reacción de fase tardía.<sup>26</sup>

**Mediadores preformados.** Los mediadores contenidos en el interior de los gránulos de los mastocitos son los primeros que se liberan, y se pueden dividir en tres categorías:

- **Aminas vasoactivas.** La amina más importante derivada de los mastocitos es la *histamina*. La histamina produce intensa contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular y aumento de la secreción de moco por las glándulas nasales, bronquiales y gástricas.
- **Enzimas.** Están contenidas en la matriz de los gránulos e incluyen proteasas neutras (quimasa, tripsina) y varias hidrolasas ácidas. Estas enzimas producen lesión tisular y llevan a la generación de cininas y componentes activados del complemento (p. ej., C3a), actuando sobre sus proteínas precursoras.



**FIGURA 6-15** Mediadores de los mastocitos. Después de su activación, los mastocitos liberan diversas clases de mediadores que son responsables de las reacciones inmediata y tardía. ECF, factor quimiotáctico de eosinófilos; NCF, factor quimiotáctico de neutrófilos (ninguno de ellos está definido desde el punto de vista bioquímico); PAF, factor activador plaquetario.

- **Proteoglicanos.** Incluyen heparina, un anticoagulante bien conocido, y sulfato de condroitina. Los proteoglicanos sirven para envolver y almacenar las aminas en los gránulos.

**Mediadores lipídicos.** Los principales *mediadores lipídicos* son sintetizados por reacciones secuenciales en las membranas de los mastocitos que llevan a la activación de la fosfolipasa A<sub>2</sub>, una enzima que actúa sobre los fosfolípidos de la membrana para dar **ácido araquidónico**. Este es el compuesto progenitor a partir del cual se forman las prostaglandinas y los leucotrienos por las vías de la 5-lipooxigenasa y la ciclooxigenasa (v. capítulo 2).

- **Leucotrienos.** Los leucotrienos C<sub>4</sub> y D<sub>4</sub> son los agentes vasoactivos y espasmógenos más potentes conocidos. En una base molar, son varios miles de veces más activos que la histamina en el aumento de la permeabilidad vascular y la producción de contracción del músculo liso bronquial. El leucotrieno B<sub>4</sub> es un potente quimiotáctico para neutrófilos, eosinófilos y monocitos.
- **Prostaglandina D<sub>2</sub>.** Es el mediador más abundante que se produce en los mastocitos por la vía de la ciclooxigenasa. Produce intenso broncoespasmo, además de aumento de la secreción de moco.

- **Factor activador plaquetario (PAF).** El PAF (v. capítulo 2) es producido por algunas poblaciones de mastocitos. Produce agregación plaquetaria, liberación de histamina, broncoespasmo, aumento de la permeabilidad vascular y vasodilatación. Además, es quimiotáctico para neutrófilos y eosinófilos, y en concentraciones elevadas activa las células antiinflamatorias, lo que hace que se desgranulen. Aunque la producción de PAF también está desencadenada por la activación de la fosfolipasa A<sub>2</sub>, no es un producto del metabolismo del ácido araquidónico.

**Citocinas.** Los mastocitos son fuente de muchas citocinas, que pueden tener una participación importante en diversas fases de las reacciones de hipersensibilidad inmediata. Las citocinas incluyen: TNF, IL-1 y quimiocinas, que favorecen la atracción de leucocitos (típica de la reacción tardía); IL-4, que amplifica la respuesta de los linfocitos T<sub>H2</sub>, y otras muchas. Las células inflamatorias que son atraídas por TNF y las quimiocinas derivadas de los mastocitos son fuentes adicionales de citocinas y de factores liberadores de histamina, que producen una desgranulación adicional de los mastocitos.

La aparición de reacciones de hipersensibilidad inmediata depende de las acciones coordinadas de diversos compuestos quimiotácticos, vasoactivos y espasmógenos (tabla 6-3). Algunos, como la histamina y los leucotrienos, son liberados rápidamente desde los mastocitos sensibilizados y son responsables de las intensas reacciones inmediatas caracterizadas por edema, secreción de moco y espasmo del músculo liso; otros, cuyo ejemplo son las citocinas, preparan el escenario para la respuesta tardía atrayendo leucocitos adicionales. No se trata únicamente de que estas células inflamatorias liberan oleadas adicionales de mediadores (como citocinas), sino que también producen lesión de las células epiteliales. Las células epiteliales en sí mismas no son espectadores pasivos en esta reacción; también pueden producir mediadores solubles, como quimiocinas.

Entre las células que son atraídas en la reacción de fase tardía, los **eosinófilos** son particularmente importantes.<sup>30</sup> Son atraídos a los focos de las reacciones de hipersensibilidad inmediata por quimiocinas, como la eotaxina y otras, que pueden ser producidas por las células epiteliales, los linfocitos T<sub>H2</sub> y los mastocitos. La supervivencia de los eosinófilos en los tejidos es favorecida por la IL-3, la IL-5 y el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), y la IL-5 es la citocina activadora de eosinófilos más potente conocida. Los eosinófilos liberan enzimas proteolíticas, además de dos proteínas exclusivas llamadas proteína básica mayor y proteína catiónica de los eosinófilos, que son tóxicas para las células epiteliales. Los eosinófilos activados y otros leucocitos también producen leucotrieno C<sub>4</sub> y PAF, y activan directamente a los mastocitos para que liberen mediadores. Así, *las células atraídas amplifican y mantienen la respuesta inflamatoria sin una exposición adicional al antígeno desencadenante*. Actualmente se piensa que esta reacción tardía es una causa importante de síntomas en algunos trastornos de hipersensibilidad de tipo I, como el asma alérgica. Por lo tanto, el tratamiento de estas enfermedades precisa el uso de fármacos antiinflamatorios de amplio espectro, como los corticoides.

La susceptibilidad a las reacciones de hipersensibilidad inmediata está determinada genéticamente. El término *atopia* se refiere a la predisposición a presentar reacciones de hipersensibilidad inmediata localizadas ante diversos alérgenos inhalados e ingeridos. Los pacientes atópicos tienden a tener mayores concentraciones séricas de IgE y más linfocitos T<sub>H2</sub> productores de IL-4 que la población general. Se encuentra un antecedente familiar positivo de alergia

TABLA 6-3 Resumen de la acción de los mediadores de los mastocitos en la hipersensibilidad inmediata (de tipo I)

Acción	Mediadores
Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular	Histamina PAF Leucotrienos C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub> Proteasas neutras que activan el complemento y las cininas Prostaglandina D <sub>2</sub>
Espasmo del músculo liso	Leucotrienos C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub> Histamina Prostaglandinas PAF
Infiltración celular	Citocinas (p. ej., quimiocinas, TNF) Leucotrieno B <sub>4</sub> Factores quimiotácticos de eosinófilos y neutrófilos (no definidos bioquímicamente)

PAF, factor activador plaquetario; TNF, factor de necrosis tumoral.

en el 50% de los pacientes atópicos. No está clara la base de la predisposición familiar, aunque estudios en pacientes con asma muestran su asociación con varios *loci* génicos.<sup>31</sup> Los genes candidatos se han localizado en 5q31, donde están localizados los genes que codifican las citocinas IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 y GM-CSF. Este *locus* ha atraído mucha atención, debido a las funciones conocidas de muchas de estas citocinas en la reacción, pero se desconoce cómo los polimorfismos asociados a la enfermedad influyen en la biología de las citocinas. También se ha observado una asociación con 6p, cerca del complejo HLA, lo que indica que la herencia de algunos alelos HLA permite la reactividad a determinados alérgenos.

Una proporción significativa de reacciones de hipersensibilidad inmediata está desencadenada por extremos de temperatura y por el ejercicio, y no están implicados los linfocitos T<sub>H2</sub> ni la IgE; estas reacciones en ocasiones se denominan «alergia no atópica». Se piensa que en estos casos los mastocitos son anormalmente sensibles a su activación por diversos estímulos no inmunitarios.

Un último aspecto que se debe mencionar en este análisis general de los trastornos de hipersensibilidad inmediata es que la incidencia de muchas de estas enfermedades está aumentando en los países desarrollados, y parece relacionarse con una disminución de las infecciones en los primeros años de la vida. Estas observaciones han llevado a la idea, a veces llamada *hipótesis de la higiene*, de que la reducción de la exposición a los microorganismos reformatea el sistema inmunitario de tal modo que se desarrollan más fácilmente respuestas mediadas por los linfocitos T<sub>H2</sub> frente a antígenos ambientales comunes. Sin embargo, esta hipótesis es controvertida, y no se han definido los mecanismos subyacentes.

*En resumen, la hipersensibilidad inmediata (de tipo I) es un complejo trastorno debido a la activación de los mastocitos mediada por la IgE y la posterior acumulación de células inflamatorias en los focos de depósito del antígeno. Estos fenómenos están regulados principalmente por la inducción de linfocitos T cooperadores T<sub>H2</sub>, que estimulan la producción de IgE (que favorece la activación de los mastocitos), producen acumulación de células inflamatorias (particularmente eosinófilos) y desencadenan la secreción de moco. Las características clínicas se deben a la liberación de los mediadores de los mastocitos, así como a la inflamación rica en eosinófilos.*

Con esta consideración de los mecanismos básicos de la hipersensibilidad de tipo I, vamos a pasar a algunas enfermedades que son ejemplos importantes de enfermedades mediadas por IgE.

### Anafilaxia sistémica

La anafilaxia sistémica se caracteriza por shock vascular, edema generalizado y dificultad respiratoria. Puede aparecer en individuos sensibilizados en contextos hospitalarios después de la administración de proteínas extrañas (p. ej., antisueros), hormonas, enzimas, polisacáridos y fármacos (como los antibióticos del grupo de la penicilina), o en el contexto comunitario después de la exposición a alérgenos alimentarios (p. ej., cacahuets, marisco) o a toxinas de insectos (p. ej., los antígenos del veneno de abeja).<sup>32</sup> Dosis muy pequeñas de antígeno pueden desencadenar la anafilaxia; por ejemplo, las minúsculas cantidades que se utilizan para las pruebas cutáneas para diagnosticar diversas formas de alergias. Debido al riesgo de reacciones alérgicas graves por cantidades diminutas de cacahuets, el U.S. Congress está planteándose aprobar una ley para prohibir los aperitivos con cacahuets en los espacios cerrados de los aviones comerciales. A los pocos minutos de la exposición puede producirse prurito, habones y eritema cutáneo, seguido poco después por una llamativa contracción de los bronquiolos respiratorios y dificultad respiratoria. El edema laríngeo produce ronquera y pone en peligro aún más la respiración. Después se producen vómitos, dolor abdominal, cólico, diarrea y obstrucción laríngea, y el paciente puede entrar en estado de shock e incluso morir en un plazo de 1 hora. Se debe tener en cuenta el riesgo de anafilaxia cuando se administran determinados agentes terapéuticos. Aunque generalmente se puede identificar a los pacientes en riesgo por un antecedente de alguna forma de alergia, la ausencia de dicho antecedente no impide la posibilidad de una reacción anafiláctica.

### Reacciones de hipersensibilidad inmediata locales

Aproximadamente del 10 al 20% de la población tiene alergias que suponen reacciones localizadas a alérgenos ambientales frecuentes, como polen, caspa de animales, polvo de casa, alimentos y otros similares. Las enfermedades específicas incluyen urticaria, angioedema, rinitis alérgica (fiebre del heno) y asma bronquial; estas enfermedades se analizan en otras partes del libro.

### Hipersensibilidad mediada por anticuerpos (tipo II)

*Este tipo de hipersensibilidad está producido por anticuerpos que reaccionan con antígenos presentes en las superficies celulares o en la matriz extracelular. Los determinantes antigénicos pueden ser intrínsecos a la membrana celular o la matriz, o pueden adoptar la*

## Inmunodeficiencias secundarias

## Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)

Epidemiología

Etiología: propiedades del VIH

Patogenia de la infección por VIH en el sida

Evolución natural de la infección por VIH

Características clínicas del sida

## Amiloidosis

Propiedades de las proteínas del amiloide

Patogenia de la amiloidosis

Clasificación de la amiloidosis

El sistema inmunitario es vital para la supervivencia, porque en nuestro entorno abundan los microorganismos potencialmente letales y el sistema inmunitario nos protege de los patógenos infecciosos. Probablemente, las inmunodeficiencias hacen que los individuos sean presas fáciles para las infecciones. Sin embargo, el sistema inmunitario es similar a la proverbial espada de doble filo. Aunque normalmente nos defiende de las infecciones, un sistema inmunitario hiperactivo puede producir enfermedades que, en ocasiones, pueden ser mortales. Los ejemplos de trastornos producidos por las respuestas inmunitarias incluyen las reacciones alérgicas y las reacciones frente a los propios tejidos y células de un individuo (*autoinmunidad*).

Este capítulo aborda las enfermedades producidas por una inmunidad demasiado débil o por una reactividad inmunitaria excesiva. También se estudia la amiloidosis, una enfermedad en la que una proteína anormal, procedente en algunos casos de fragmentos de inmunoglobulinas, se deposita en los tejidos. Primero se revisan algunos aspectos importantes de las respuestas inmunitarias normales, para tener una base para comprender las alteraciones que dan lugar a las enfermedades inmunitarias.

## Respuesta inmunitaria normal

La respuesta inmunitaria normal se comprende mejor en el contexto de la defensa frente a los patógenos infecciosos, la definición clásica de la inmunidad. Los mecanismos de protección frente a las infecciones se encuadran en dos categorías generales. La *inmunidad innata* (también denominada inmunidad natural o nativa) se refiere a los mecanismos de defensa que están presentes incluso antes de la infección y que han evolucionado para reconocer específicamente los microorganismos y proteger a los individuos frente a las infecciones. La *inmunidad adaptativa* (también llamada inmunidad adquirida o específica) está formada por mecanismos que son estimulados («se adaptan») a los microorganismos y permiten reconocer sustancias microbianas y no microbianas. La inmunidad adaptativa es la primera línea de defensa, porque siempre está dispuesta para prevenir y erradicar las infecciones. La inmunidad adaptativa aparece posteriormente, después de la exposición a los microorganismos, y es incluso más potente que la inmunidad innata en el combate contra las infecciones. Por convención, el término «respuesta inmunitaria» se refiere a la inmunidad adaptativa.

### INMUNIDAD INNATA

Las principales componentes de la inmunidad innata son las barreras epiteliales que bloquean la entrada de microorganismos, las células fagocíticas (principalmente neutrófilos y macrófagos), las células dendríticas, los linfocitos citolíticos naturales (NK, natural killer) y varias proteínas plasmáticas, como las proteínas del sistema del complemento. Las dos reacciones celulares más importantes de la inmunidad innata son: *inflamación*, proceso mediante el cual los leucocitos fagocíticos

son atraídos y activados para destruir los microorganismos; y *defensa antiviral*, mediada por células dendríticas y linfocitos NK. Los leucocitos y las células epiteliales que participan en la inmunidad innata son capaces de reconocer componentes de microorganismos que son compartidos por microorganismos relacionados y con frecuencia son esenciales para la infecciosidad de estos patógenos (y que, por lo tanto, no se pueden mutar para permitir que los microorganismos escapen a los mecanismos de defensa). Estas estructuras microbianas se denominan *patrones moleculares asociados al patógeno*. Los leucocitos también reconocen moléculas liberadas por células lesionadas y necróticas, que a veces se denominan *patrones moleculares asociados al peligro*. Los receptores celulares que reconocen estas moléculas con frecuencia se denominan *receptores para el reconocimiento de patrones*. Los receptores para el reconocimiento de patrones mejor definidos son una familia de proteínas llamadas *receptores de tipo señuelo (o toll; TLR)*,<sup>1</sup> que son homólogos a la proteína Toll de *Drosophila*. Diferentes TLR son específicos de componentes de diferentes bacterias y virus. Los TLR están situados en la superficie celular y en endosomas, por lo que pueden reconocer e iniciar respuestas celulares frente a microorganismos extracelulares e ingeridos. Otros sensores microbianos están localizados en el citoplasma, donde reconocen bacterias y virus que pueden haber colonizado las células. Después del reconocimiento de los microorganismos, los TLR y otros sensores transducen señales a través de una vía común que lleva a la activación de factores de transcripción, fundamentalmente NF- $\kappa$ B (factor nuclear  $\kappa$ B). NF- $\kappa$ B activa la producción de citocinas y proteínas que estimulan las actividades microbicidas de diversas células, sobre todo los fagocitos. Otros receptores celulares se unen a los microorganismos para iniciar la fagocitosis; estos incluyen receptores para residuos de manosa, que son típicos de las glucoproteínas de los microbios, pero no del anfitrión, y receptores para opsoninas, como anticuerpos y proteínas del complemento que recubren los microorganismos.

Los *epitelios* de la piel y de los aparatos digestivo y respiratorio constituyen barreras mecánicas a la entrada de microorganismos desde el medio externo. Las células epiteliales también producen moléculas antimicrobianas, como las defensinas, y linfocitos localizados en los epitelios combaten a los microorganismos en estas localizaciones. Si los microorganismos llegan a atravesar las barreras epiteliales, entran en acción otros mecanismos de defensa.

Los *monocitos* y *neutrófilos* son fagocitos de la sangre que pueden ser atraídos rápidamente hacia cualquier foco de infección; los monocitos que entran en los tejidos y maduran se llaman *macrófagos* (v. capítulo 2). Las *células dendríticas* producen interferones de tipo I, citocinas antivíricas que inhiben la infección por el virus y la replicación vírica; estas células se describen más adelante, en el contexto de la presentación antigénica los linfocitos. Los *linfocitos citolíticos* o *asesinos naturales* ofrecen protección temprana frente a muchos virus y bacterias intracelulares; sus propiedades y funciones también se describen más adelante.

Las proteínas del *sistema del complemento*, que se han descrito en el capítulo 2, son algunas de las proteínas plasmáticas más importantes

forma de un antígeno exógeno, como el metabolito de un fármaco, que queda adsorbido a la superficie celular o a la matriz. En cualquier caso, la reacción de hipersensibilidad se debe a la unión de los anticuerpos con antígenos normales o alterados de las superficies celulares. Los mecanismos dependientes de anticuerpos que producen lesión tisular y enfermedad se ilustran en la figura 6-16 y se describen a continuación.

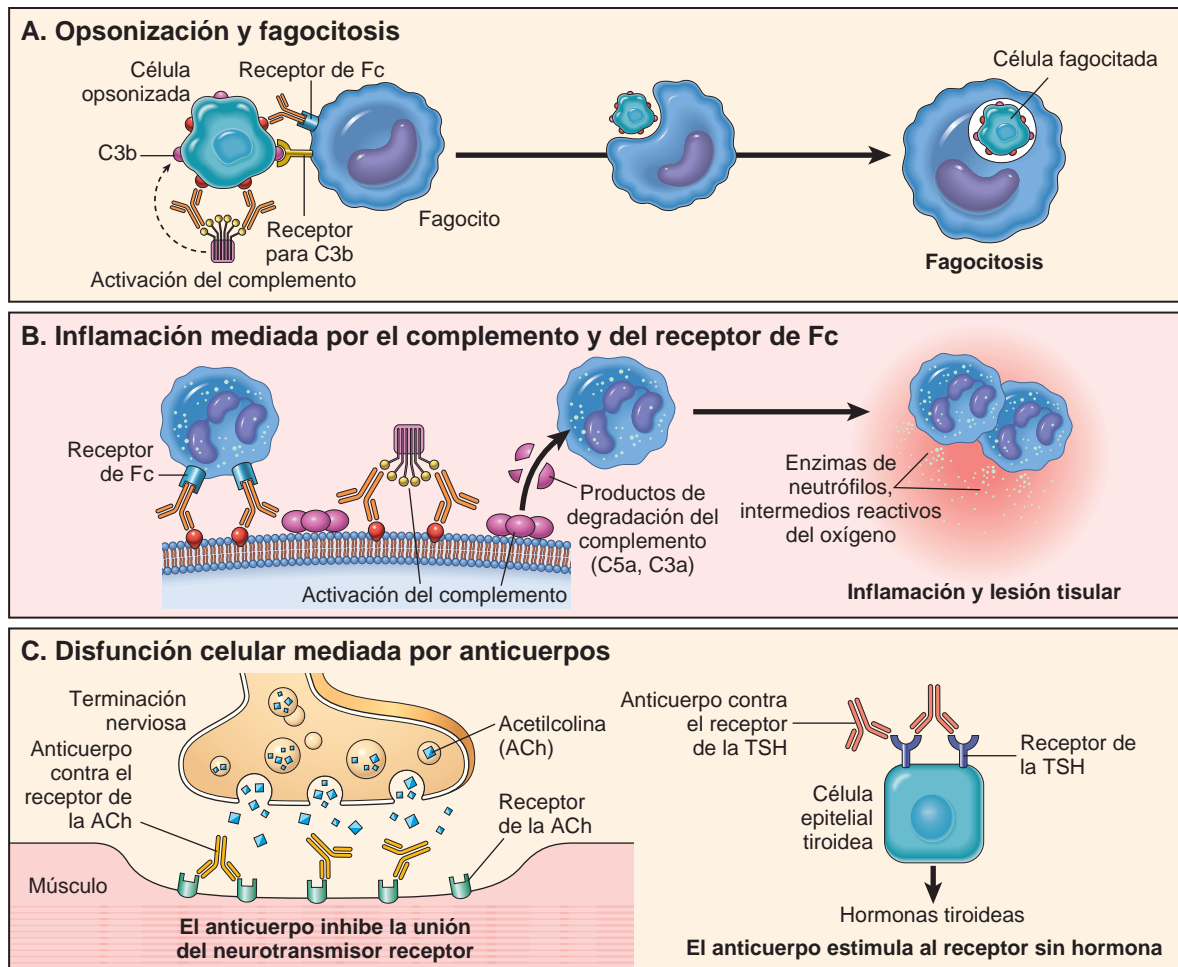
**Opsonización y fagocitosis**

La fagocitosis es en gran medida responsable de la depleción de células recubiertas de anticuerpos. Las células opsonizadas por los anticuerpos IgG son reconocidas por los receptores de Fc de los fagocitos, que son específicos para las porciones Fc de algunas clases de IgG. Además, cuando se depositan anticuerpos IgM o IgG sobre las superficies de las células, pueden activar el sistema del complemento por la vía clásica. La activación del complemento genera productos intermedios, principalmente C3b y C4b, que se depositan sobre las superficies de las células y son reconocidos por fagocitos que expresan receptores para estas proteínas. El resultado neto es la fagocitosis y destrucción de las células opsonizadas (v. fig. 6-16A). La activación del complemento sobre las células también da lugar a la formación del complejo de

ataque a la membrana, que altera la integridad de la membrana, «taladrando agujeros» a través de la bicapa lipídica, produciendo de esta forma lisis osmótica de las células. El mecanismo de la depleción probablemente sea eficaz únicamente con células que tienen paredes celulares delgadas, como las bacterias del género *Neisseria*.

Se puede producir destrucción de las células mediada por anticuerpos por otro proceso, llamado *citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA)*. Las células que están recubiertas por concentraciones bajas de anticuerpos IgG son destruidas por diversas células efectoras, que se unen a la diana por sus receptores para el fragmento Fc de la IgG, y se produce lisis celular sin fagocitosis. La CCDA puede estar mediada por monocitos, neutrófilos, eosinófilos y linfocitos NK. Hay incertidumbre sobre la participación de la CCDA en determinadas enfermedades por hipersensibilidad.

Desde el punto de vista clínico, se produce destrucción y fagocitosis celular mediada por anticuerpos en las siguientes situaciones: 1) *reacciones transfusionales*, en las que células de un donante incompatible reaccionan con los anticuerpos preformados del anfitrión y son opsonizadas por los mismos; 2) *enfermedad hemolítica del recién nacido (eritroblastosis fetal)*, en la que hay una diferencia antigénica entre la madre y el feto, y los anticuerpos (de la clase IgG) procedentes de la madre atraviesan la placenta y producen destrucción de los



**FIGURA 6-16** Mecanismos de la lesión mediada por anticuerpos. **A.** Opsonización de las células por los anticuerpos y los componentes del complemento, e ingestión por los fagocitos. **B.** Inducción de la inflamación por la unión de los anticuerpos a los receptores de Fc de los leucocitos y por los productos de degradación del complemento. **C.** Los anticuerpos antirreceptor alteran la función normal de los receptores. En estos ejemplos, los anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina (ACh) alteran la trasmisión neuromuscular en la miastenia grave, y los anticuerpos contra el receptor de la tirotropina (TSH) activan a las células tiroideas en la enfermedad de Graves.

eritrocitos fetales; 3) *anemia hemolítica, agranulocitosis y trombocitopenia autoinmunitarias*, en las que los pacientes producen anticuerpos frente a sus propias células sanguíneas, que después son destruidas, y 4) *algunas reacciones medicamentosas*, en las que un fármaco actúa como «hapteno», uniéndose a las moléculas de la superficie de los eritrocitos, y se producen anticuerpos frente al complejo fármaco-proteínas de membrana.

### Inflamación

Cuando los anticuerpos se depositan en tejidos fijos, como las membranas basales y la matriz extracelular, la lesión resultante se debe a inflamación. Los anticuerpos depositados activan el complemento, generando productos intermediarios, como agentes quimiotácticos (principalmente C5a), que dirigen la migración de los leucocitos polimorfonucleares y los monocitos, y anafilotoxinas (C3a y C5a), que aumentan la permeabilidad vascular (v. fig. 6-16B). Los leucocitos son activados por la ocupación de los receptores de C3b y Fc. Esto da lugar a la liberación o la generación de diversas sustancias proinflamatorias, como prostaglandinas, péptidos vasodilatadores y sustancias quimiotácticas. La activación de los leucocitos da lugar a la producción de otras sustancias que lesionan los tejidos, como enzimas lisosómicas, tales como las proteasas capaces de digerir la membrana

basal, el colágeno, la elastina y el cartílago, e intermediarios reactivos del oxígeno. En otro tiempo se pensaba que el complemento era el principal mediador de la inflamación inducida por anticuerpos, pero ratones con inactivación génica que carecen de receptores de Fc también tienen una llamativa reducción de estas reacciones. Actualmente se piensa que la inflamación en las enfermedades mediadas por anticuerpos (y por inmunocomplejos) se debe a reacciones dependientes tanto del complemento como del receptor de Fc.<sup>33</sup>

La inflamación mediada por anticuerpos es el mecanismo responsable de la lesión tisular en algunas formas de *glomerulonefritis, rechazo vascular* en injertos de órganos y otros trastornos (tabla 6-4).

### Disfunción celular

En algunos casos, anticuerpos dirigidos contra receptores de la superficie celular reducen o alteran la regulación de la función sin producir lesión celular ni inflamación (v. fig. 6-16C). Por ejemplo, en la *miastenia grave*, anticuerpos reactivos con los receptores de la acetilcolina en las placas terminales motoras de los músculos esqueléticos bloquean la transmisión neuromuscular y de esta forma producen debilidad muscular. Lo opuesto (es decir, estimulación de la función mediada por anticuerpos) es la base de la *enfermedad de Graves*. En este trastorno, anticuerpos dirigidos contra el receptor

TABLA 6-4 Ejemplos de enfermedades mediadas por anticuerpos (hipersensibilidad de tipo II)

Enfermedad	Antígeno diana	Mecanismos de la enfermedad	Manifestaciones clínico-patológicas
Anemia hemolítica autoinmunitaria	Proteínas de la membrana de los eritrocitos (antígenos del grupo sanguíneo Rh, antígeno I)	Opsonización y fagocitosis de los eritrocitos	Hemólisis, anemia
Púrpura trombocitopénica idiopática	Proteínas de membrana plaquetaria (GpIIb: integrina IIIa)	Opsonización y fagocitosis de las plaquetas	Hemorragia
Pénfigo vulgar	Proteínas de las uniones intercelulares de las células epidérmicas (cadherina epidérmica)	Activación mediada por anticuerpos de proteasas, alteración de las adhesiones intercelulares	Vesículas cutáneas (ampollas)
Vasculitis producida por ANCA	Proteínas de los gránulos de los neutrófilos, probablemente liberadas por los neutrófilos activados	Desgranulación de los neutrófilos e inflamación	Vasculitis
Síndrome de Goodpasture	Proteína no colagenosa de las membranas basales de los glomérulos renales y los alvéolos pulmonares	Inflamación mediada por el complemento y por el receptor de Fc	Nefritis, hemorragia pulmonar
Fiebre reumática aguda	Antígeno de la pared celular estreptocócica; el anticuerpo establece reacción cruzada con un antígeno miocárdico	Inflamación, activación de los macrófagos	Miocarditis, artritis
Miastenia grave	Receptor de la acetilcolina	El anticuerpo inhibe la unión de la acetilcolina, inhibe los receptores	Debilidad muscular, parálisis
Enfermedad de Graves (hipertiroidismo)	Receptor de la TSH	Estimulación de los receptores de la TSH mediada por anticuerpos	Hipertiroidismo
Diabetes resistente a la insulina	Receptor insulínico	El anticuerpo inhibe la unión de la insulina	Hiperglucemia, cetoacidosis
Anemia perniciosa	Factor intrínseco de las células parietales gástricas	Neutralización del factor intrínseco, disminución de la absorción de la vitamina B <sub>12</sub>	Eritropoyesis anormal, anemia

ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; TSH, tirotrópina.

**TABLA 6-5 Ejemplos de enfermedades mediadas por inmunocomplejos**

Enfermedad	Antígeno implicado	Manifestaciones clínico-patológicas
Lupus eritematoso sistémico	Antígenos nucleares	Nefritis, lesiones cutáneas, artritis, otras
Glomerulonefritis postestreptocócica	Antígenos parietales celulares estreptocócicos; pueden estar «sembrados» en la membrana basal glomerular	Nefritis
Poliarteritis nudosa	Antígenos del virus de la hepatitis B en algunos casos	Vasculitis sistémica
Artritis reactiva	Antígenos bacterianos (p. ej., <i>Yersinia</i> )	Artritis aguda
Enfermedad del suero	Diversas proteínas, como proteínas séricas extrañas (globulina antitimocítica equina)	Artritis, vasculitis, nefritis
Reacción de Arthus (experimental)	Diversas proteínas extrañas	Vasculitis cutánea

de la tirotropina de las células epiteliales tiroideas estimulan a las células, lo que da lugar a hipertiroidismo.

**Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos (tipo III)**

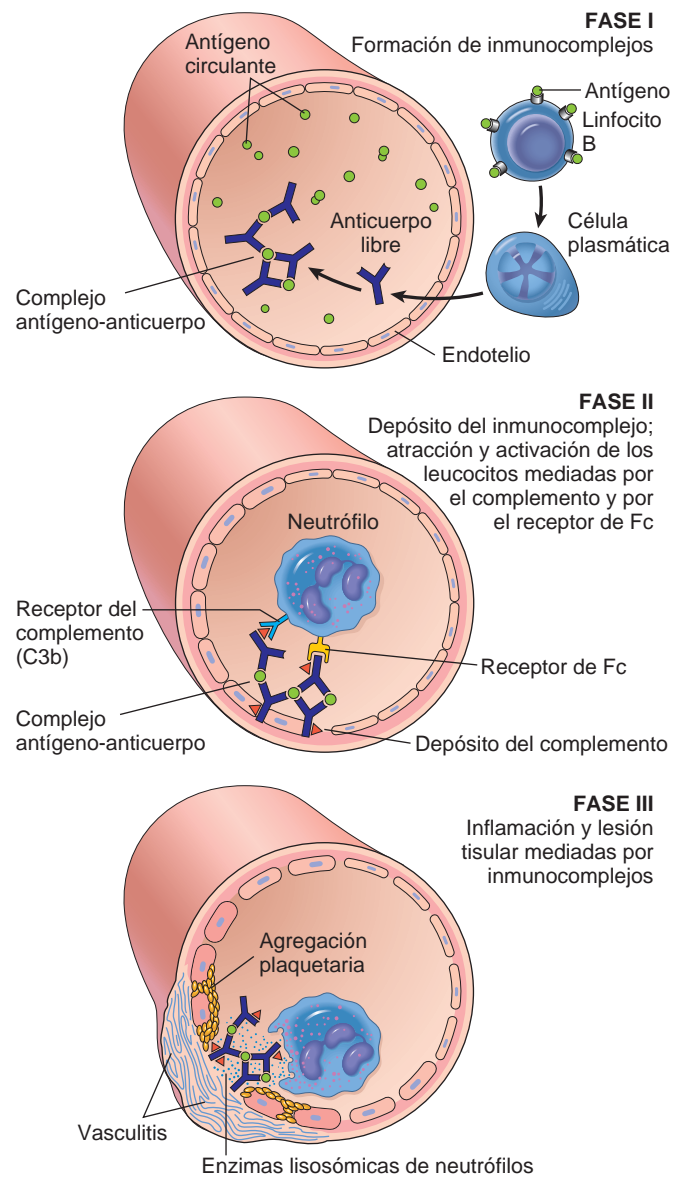
Los complejos antígeno-anticuerpo (inmunocomplejos) producen lesión tisular principalmente generando inflamación en los lugares de depósito. La reacción patológica se inicia cuando el antígeno se combina con anticuerpos dentro de la circulación (inmunocomplejos circulantes), y los inmunocomplejos se depositan típicamente en las paredes vasculares.<sup>34</sup> En ocasiones, los complejos se forman en localizaciones extravasculares en las que los antígenos pueden haberse «sembrado» previamente (llamados inmunocomplejos *in situ*). Los antígenos que forman inmunocomplejos pueden ser *exógenos*, como una proteína extraña que se inyecta o que produce un microorganismo infeccioso, o *endógenos*, si el individuo produce anticuerpos frente a componentes propios (autoinmunidad). En la tabla 6-5 se presentan ejemplos de trastornos por inmunocomplejos y los antígenos implicados. Las enfermedades mediadas por inmunocomplejos pueden ser *sistémicas* si los inmunocomplejos se forman en la circulación y se depositan en muchos órganos, o pueden estar *localizadas* en órganos particulares, como los riñones (glomerulonefritis), las articulaciones (artritis) o los vasos sanguíneos pequeños de la piel si los complejos se depositan o se forman en estos tejidos.

**Enfermedad sistémica por inmunocomplejos**

La *enfermedad del suero aguda* es el prototipo de una enfermedad sistémica por inmunocomplejos; en otro tiempo era una secuela frecuente de la administración de grandes cantidades de suero extraño (p. ej., suero procedente de caballos inmunizados que se utilizaba como protección contra la difteria). En los tiempos modernos, la enfermedad es infrecuente, pero es un modelo informativo que nos ha enseñado mucho sobre los trastornos sistémicos por inmunocomplejos.

La patogenia de la enfermedad sistémica por inmunocomplejos se ha dividido en tres fases: 1) formación de los complejos antígeno-anticuerpo en la circulación; 2) depósito de los inmunocomplejos en diversos tejidos, lo que inicia, y 3) una reacción inflamatoria en los lugares de depósito de los inmunocomplejos (fig. 6-17).

**Formación de inmunocomplejos.** La introducción de un antígeno proteico desencadena una respuesta inmunitaria que da lugar a la formación de anticuerpos, típicamente alrededor de 1 semana después de la inyección de la proteína. Estos anticuerpos se secretan hacia la



**FIGURA 6-17** Patogenia de la enfermedad sistémica mediada por inmunocomplejos (hipersensibilidad de tipo III). Se muestran las tres fases secuenciales de la aparición de las enfermedades por inmunocomplejos.

sangre, donde reaccionan con el anticuerpo que sigue estando presente en la circulación, y forman complejos antígeno-anticuerpo.

**Depósito de los inmunocomplejos.** En la siguiente fase, los complejos antígeno-anticuerpos circulantes se depositan en diversos tejidos. No se conocen por completo los factores que determinan si la formación de inmunocomplejos llevará a su depósito en los tejidos y a la producción de enfermedad, aunque las principales influencias parecen ser las características de los complejos y alteraciones vasculares locales.

En general, los complejos que son de tamaño medio y que se forman con un ligero exceso de antígeno son los más patogénicos. Los órganos en los que se filtra la sangre a presión elevada para formar otros fluidos, como la orina y el líquido sinovial, son las localizaciones preferentes; por lo tanto, los inmunocomplejos con frecuencia se depositan en los glomérulos y en las articulaciones.<sup>35</sup>

**Lesión tisular producida por inmunocomplejos.** Una vez que los inmunocomplejos se han depositado en los tejidos, inician una reacción inflamatoria aguda (la tercera fase). Durante esta fase (aproximadamente 10 días después de la administración del antígeno) aparecen datos clínicos, como fiebre, urticaria, dolores articulares (artralgias), aumento del tamaño de los ganglios linfáticos y proteinuria. Independientemente de dónde se depositen los complejos, la lesión tisular es similar. Los mecanismos de la inflamación y la lesión se han analizado más arriba, en la discusión de la lesión mediada por anticuerpos. La lesión inflamatoria resultante se denomina *vasculitis* si se produce en los vasos sanguíneos, *glomerulonefritis* si se produce en los glomérulos renales, *artritis* si se producen las articulaciones, y así sucesivamente.

Es evidente que los anticuerpos fijadores de complemento (es decir, IgG e IgM) y los anticuerpos que se unen a los receptores de Fc de los leucocitos (algunas clases de IgG) inducen las lesiones anatomopatológicas de los trastornos por inmunocomplejos. La importante participación del complemento en la patogenia de la lesión tisular se confirma por la observación de que durante la fase activa de la enfermedad el consumo del complemento da lugar a una disminución de la concentración sérica de C3. De hecho, en algunos casos se puede utilizar la concentración sérica de C3 para monitorizar la actividad de la enfermedad.

**Morfología.** La principal manifestación morfológica de la lesión por inmunocomplejos en la vasculitis necrosante aguda, con necrosis de la pared vascular y una intensa infiltración neutrofilica. El tejido necrótico y los depósitos de inmunocomplejos, complemento y proteínas plasmáticas producen un depósito eosinófilo borroso que oscurece el detalle celular subyacente, aspecto denominado **necrosis fibrinoide** (fig. 6-18). Cuando se depositan en el riñón, los complejos **se pueden ver con microscopia de inmunofluorescencia como depósitos gruesos granulares de inmunoglobulinas y complemento**, y en la microscopia electrónica como depósitos electrodensos a lo largo de la membrana basal glomerular (figs. 6-30 y 6-31).

Si la enfermedad se debe a una única exposición intensa a un antígeno (p. ej., enfermedad del suero aguda, y tal vez glomerulonefritis postestreptocócica aguda), las lesiones tienden a resolverse como consecuencia del catabolismo de los inmunocomplejos. Se produce una *forma crónica de la enfermedad del suero* por la exposición repetida o prolongada a un antígeno. Esto ocurre en varias enfermedades humanas, como el lupus eritematoso sistémico (LES), que se asocia a respuestas humorales persistentes frente a autoantígenos. Sin embargo,

en muchas enfermedades, los cambios morfológicos y otros hallazgos indican el depósito de inmunocomplejos, pero se desconocen los antígenos responsables. En esta categoría se incluyen la glomerulonefritis membranosa, muchos casos de poliarteritis nudosa y otras vasculitis.

### Enfermedad local por inmunocomplejos (reacción de Arthus)

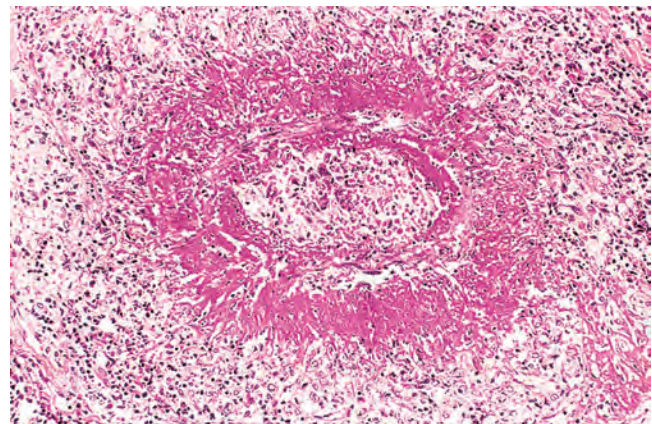
La *reacción de Arthus* es una zona localizada de necrosis tisular debida a una vasculitis aguda por inmunocomplejos y que en general afecta a la piel. La reacción se puede producir experimentalmente mediante la inyección intracutánea de un antígeno en un animal inmunizado previamente que contiene anticuerpos circulantes contra el antígeno. Cuando el antígeno difunde hacia la pared vascular, se une al anticuerpo preformado y se forman localmente grandes inmunocomplejos. Estos complejos precipitan en la pared vascular y producen necrosis fibrinoide, y la trombosis superpuesta empeora la lesión isquémica.

### Hipersensibilidad mediada por linfocitos T (tipo IV)

El tipo celular de la hipersensibilidad se inicia por linfocitos T activados por el antígeno (sensibilizados), como linfocitos T CD4+ y CD8+ (fig. 6-19). La hipersensibilidad mediada por linfocitos T CD4+ inducida por antígenos ambientales y por antígenos propios puede ser una causa de enfermedad inflamatoria crónica. Actualmente se sabe que muchas enfermedades autoinmunitarias están producidas por reacciones inflamatorias generadas por linfocitos T CD4+ (tabla 6-6). En algunas de estas enfermedades autoinmunitarias mediadas por los linfocitos T, también pueden estar implicados los linfocitos CD8+. De hecho, en algunas formas de reacciones mediadas por linfocitos T, especialmente las que se producen después de infecciones víricas, los linfocitos CD8+ pueden ser las células efectoras dominantes.

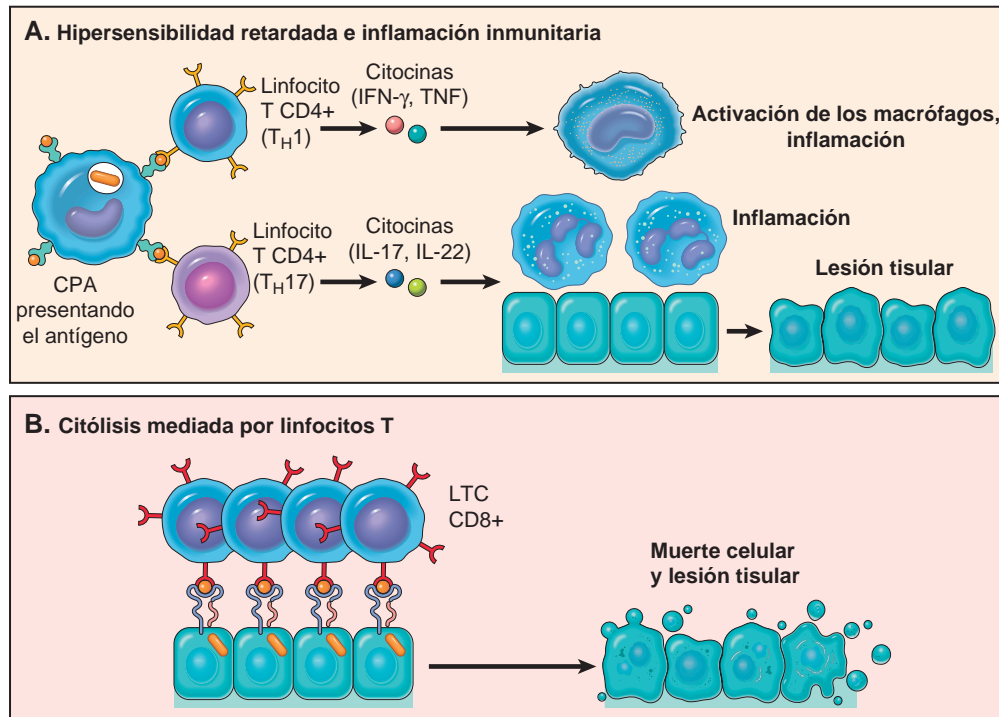
### Reacciones de linfocitos T CD4+: hipersensibilidad retardada e inflamación inmunitaria

Las reacciones inflamatorias producidas por los linfocitos T CD4+ inicialmente se caracterizaron por la presencia de una *hipersensibilidad retardada (HSR)* contra antígenos administrados por vía exógena.



**FIGURA 6-18** Vasculitis por inmunocomplejos. La pared del vaso necrótico ha sido sustituida por un material «fibrinoide» rosa y borroso. (Por cortesía del Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)





**FIGURA 6-19** Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad mediadas por linfocitos T (de tipo IV). **A.** En las reacciones de hipersensibilidad retardada, los linfocitos  $T_H1$   $CD4+$  (y a veces linfocitos  $T$   $CD8+$ ; no se muestran) responden a los antígenos de los tejidos secretando citocinas que estimulan la inflamación y activan los fagocitos, lo que da lugar a lesión tisular. Los linfocitos  $T_H17$   $CD4+$  contribuyen a la inflamación atrayendo neutrófilos (y en menor medida monocitos). **B.** En algunas enfermedades, los linfocitos  $T$  citotóxicos  $CD8+$  (LTC) destruyen directamente las células de los tejidos. CPA, célula presentadora de antígeno. Véanse en el texto las demás abreviaturas.

Los mismos fenómenos inmunitarios son responsables de las reacciones inflamatorias crónicas frente a los tejidos propios. Debido a la participación fundamental del sistema inmunitario adaptativo en esta inflamación, a veces se denomina *inflamación inmunitaria*. Los linfocitos  $T_H1$  y  $T_H17$  contribuyen a enfermedades específicas de órgano en las que la inflamación es un aspecto prominente de la anatomía patológica.<sup>36</sup> La reacción inflamatoria asociada a los linfocitos  $T_H1$  está dominada por macrófagos activados, y la reacción desencadenada por los linfocitos  $T_H17$  tiene un mayor componente neutrofílico.

Los fenómenos celulares de la hipersensibilidad mediada por los linfocitos  $T$  incluyen una serie de reacciones en las que las citocinas tienen funciones importantes. Las reacciones se pueden dividir en las fases siguientes.

**Proliferación y diferenciación de los linfocitos  $T$   $CD4+$ .** Los linfocitos  $T$   $CD4+$  vírgenes reconocen los péptidos que presentan las células dendríticas y secretan IL-2, que actúa como factor de crecimiento autocrino para estimular la proliferación de los linfocitos  $T$  sensibles al antígeno. La diferenciación posterior de los linfocitos  $T$

**TABLA 6-6** Ejemplos de hipersensibilidad mediada por linfocitos  $T$  (de tipo IV)

Enfermedad	Especificidad de los linfocitos $T$ patogénicos	Manifestaciones clínico-patológicas
Diabetes mellitus de tipo 1	Antígenos de las células $\beta$ de los islotes pancreáticos (insulina, ácido glutámico descarboxilasa, otros)	Insulinitis (inflamación crónica de los islotes), destrucción de las células $\beta$ ; diabetes
Esclerosis múltiple	Antígenos proteicos de la mielina del SNC (proteína básica de la mielina, proteína proteolípídica)	Desmielinización del SNC con inflamación perivascular; parálisis, lesiones oculares
Artritis reumatoide	Antígeno desconocido de la membrana sinovial articular (¿colágeno de tipo II?); ¿participación de anticuerpos?	Artritis crónica con inflamación, destrucción del cartílago articular y el hueso
Enfermedad de Crohn	Antígeno desconocido; participación de bacterias comensales	Inflamación intestinal crónica, obstrucción
Neuropatía periférica; ¿síndrome de Guillain-Barré?	Antígenos proteicos de la mielina de los nervios periféricos	Neuritis, parálisis
Sensibilidad por contacto (dermatitis)	Diversos antígenos ambientales (p. ej., hiedra venenosa)	Inflamación cutánea con ampollas

SNC, sistema nervioso central.

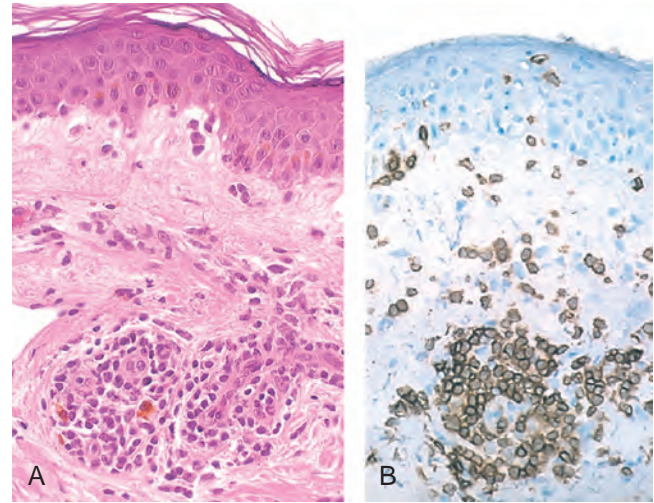
estimulados por el antígeno en linfocitos  $T_H1$  o  $T_H17$  está dirigida por las citocinas producidas por las CPA en el momento de la activación de los linfocitos T (v. fig. 6-13).<sup>36</sup> En algunas situaciones, las CPA (células dendríticas y macrófagos) producen IL-12, que induce la diferenciación de los linfocitos T  $CD4+$  a la subpoblación  $T_H1$ . El IFN- $\gamma$  producido por estas células efectoras favorece el desarrollo adicional de los linfocitos  $T_H1$ , lo que amplifica la reacción. Si las CPA producen citocinas inflamatorias como IL-1, IL-6 y una citocina muy relacionada con la IL-12, llamada IL-23, estas citocinas actúan en colaboración con el factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (sintetizado por muchos tipos celulares) para estimular la diferenciación de los linfocitos T a la subpoblación  $T_H17$ . Algunos de los linfocitos efectoros diferenciados entran en la circulación y pueden permanecer en el reservorio de memoria de los linfocitos T durante períodos prolongados, en ocasiones años.

**Respuestas de los linfocitos T efectoros diferenciados.** Después de la exposición repetida a un antígeno, los linfocitos T activados previamente reconocen el antígeno que presentan las CPA y responden al mismo. Los linfocitos  $T_H1$  secretan citocinas, principalmente IFN- $\gamma$ , que son responsables de muchas de las manifestaciones de la hipersensibilidad retardada. Los macrófagos activados por el IFN- $\gamma$  están alterados de diversas formas: su capacidad de fagocitar y destruir microorganismos está muy potenciada; expresan más moléculas del CPH de clase II en la superficie, lo que facilita la presentación antigénica adicional; secretan TNF, IL-1 y quimiocinas, que favorecen la inflamación (v. capítulo 2), y producen más IL-12, lo que amplifica la respuesta de los linfocitos  $T_H1$ . Así, los macrófagos activados sirven para eliminar el antígeno agresor; si la activación es mantenida, se produce inflamación continua y lesión tisular.

Los linfocitos  $T_H17$  son activados por algunos antígenos microbianos y por antígenos propios en las enfermedades autoinmunitarias. Los linfocitos  $T_H17$  activados secretan IL-17, IL-22, quimiocinas y otras diversas citocinas. En conjunto, estas citocinas atraen neutrófilos y monocitos hasta el foco de reacción, favoreciendo así la inflamación. Los linfocitos  $T_H17$  también sintetizan IL-21, que amplifica la respuesta de los linfocitos  $T_H17$ .

El ejemplo clásico de la HSR es la *reacción tuberculínica*, que es producida por la inyección subcutánea del derivado proteico purificado (PPD, también llamado tuberculina), un antígeno que contiene proteínas del bacilo tuberculoso. En un individuo sensibilizado previamente, aparece enrojecimiento e induración de la zona en 8 a 12 h, alcanza su máximo en 24 a 72 h y posteriormente desaparece lentamente. Morfológicamente, la hipersensibilidad retardada se caracteriza por acumulación de células mononucleares, principalmente linfocitos T  $CD4+$  y macrófagos, alrededor de las vénulas, produciéndose «manguitos» perivasculares (fig. 6-20). En las lesiones totalmente desarrolladas, las vénulas tienen una marcada hipertrofia endotelial, que refleja la activación endotelial mediada por las citocinas.

Con algunos antígenos persistentes o no degradables, como los bacilos tuberculosos que colonizan los pulmones y otros tejidos, el infiltrado perivascular está dominado por los macrófagos durante un período de 2 o 3 semanas. Los macrófagos activados con frecuencia experimentan una transformación morfológica en células similares a un epitelio, por lo que se las denomina *células epitelioides*. Una agregación microscópica de células epitelioides, habitualmente rodeadas por un reborde de linfocitos, se denomina *granuloma* (fig. 6-21). Este patrón de inflamación, llamada *inflamación granulomatosa* (v. capítulo 2), típicamente se asocia a una activación intensa de los linfocitos T con producción de citocinas (fig. 6-22). También puede estar producido por cuerpos extraños que activan a los macrófagos sin desencadenar una respuesta inmunitaria adaptativa.

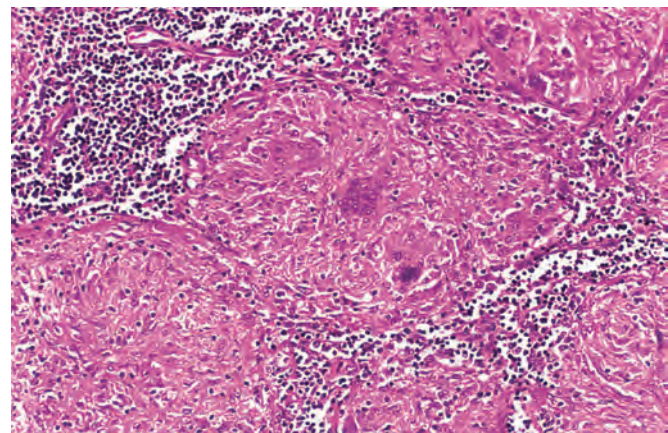


**FIGURA 6-20** Reacción de hipersensibilidad retardada en la piel. **A.** Infiltración perivascular por linfocitos T y fagocitos mononucleares. **B.** La tinción con inmunoperoxidasa muestra un infiltrado celular predominantemente perivascular que se marca positivamente con anticuerpos específicos para CD4. (Por cortesía del Dr. Louis Picker, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

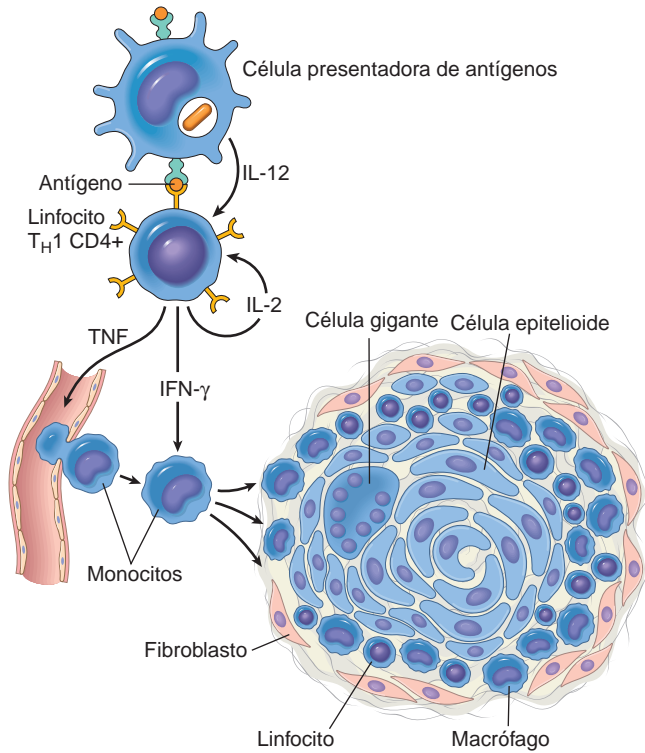
La *dermatitis de contacto* es un ejemplo frecuente de lesión tisular debida a reacciones de HSR. Puede estar evocada por el contacto con urushiol, el componente antigénico de la hiedra venenosa o del roble venenoso, y se manifiesta como una dermatitis vesicular (fig. 6-23).

#### *Reacciones mediadas por linfocitos T $CD8+$ : citotoxicidad celular*

En este tipo de reacción mediada por linfocitos T, los LTC  $CD8+$  destruyen células diana portadoras de antígenos. La destrucción tisular por los LTC puede ser un componente importante de muchas enfermedades mediadas por linfocitos T, como la diabetes de tipo 1. Los LTC dirigidos contra los antígenos de histocompatibilidad de la membrana celular tienen una participación importante en el rechazo de los injertos, como se analizará más adelante. También



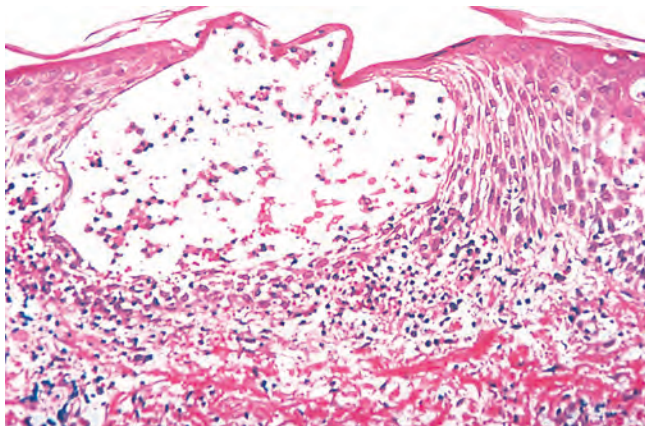
**FIGURA 6-21** Inflamación granulomatosa. Un corte de un ganglio linfático muestra varios granulomas, cada uno de ellos formado por un agregado de células epitelioides y rodeado por linfocitos. El granuloma del centro muestra varias células gigantes multinucleadas. (Por cortesía del Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)



**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 celulares (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 gránulos 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.<sup>37</sup> 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- $\gamma$ , 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 inoocuos 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.