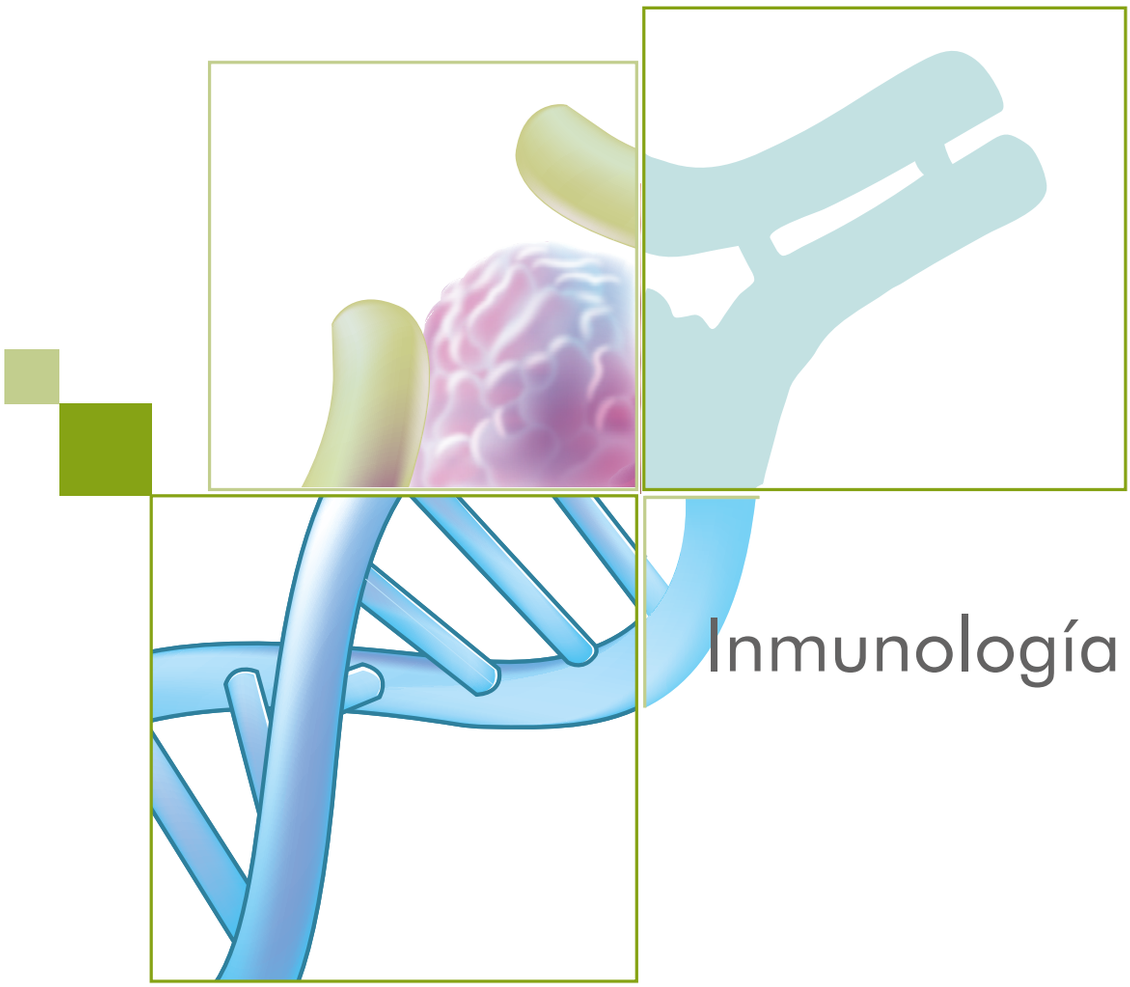


Inmunología

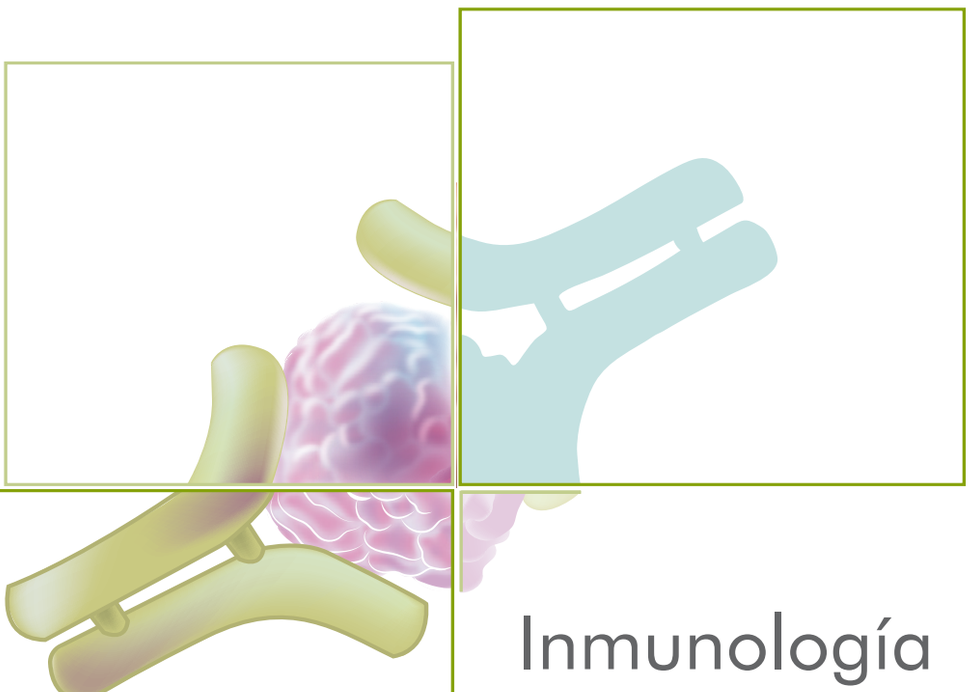
11.ª edición

Manual CTO
de Medicina y Cirugía

Grupo CTO
Editorial

Para más contenido ir a “ www.BMpdf.com ”

Para más contenido ir a “ www.BMpdf.com ”



Inmunología

11.ª edición

Manual CTO de Medicina y Cirugía

Autora

Sara Calleja Antolín

Directores de la obra

Juan José Ríos Blanco

Luis Cabeza Osorio

Grupo CTO Editorial

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

NOTA

La medicina es una ciencia sometida a un cambio constante. A medida que la investigación y la experiencia clínica amplían nuestros conocimientos, son necesarios cambios en los tratamientos y la farmacoterapia. Los editores de esta obra han contrastado sus resultados con fuentes consideradas de confianza, en un esfuerzo por proporcionar información completa y general, de acuerdo con los criterios aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, debido a la posibilidad de que existan errores humanos o se produzcan cambios en las ciencias médicas, ni los editores ni cualquier otra fuente implicada en la preparación o la publicación de esta obra garantizan que la información contenida en la misma sea exacta y completa en todos los aspectos, ni son responsables de los errores u omisiones ni de los resultados derivados del empleo de dicha información. Por ello, se recomienda a los lectores que contrasten dicha información con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se aconseja revisar el prospecto informativo que acompaña a cada medicamento que deseen administrar, para asegurarse de que la información contenida en este libro es correcta y de que no se han producido modificaciones en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para la administración. Esta recomendación resulta de particular importancia en relación con fármacos nuevos o de uso poco frecuente. Los lectores también deben consultar a su propio laboratorio para conocer los valores normales.

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, su tratamiento informático, la transmisión de ningún otro formato o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro y otros medios, sin el permiso previo de los titulares del *copyright*.

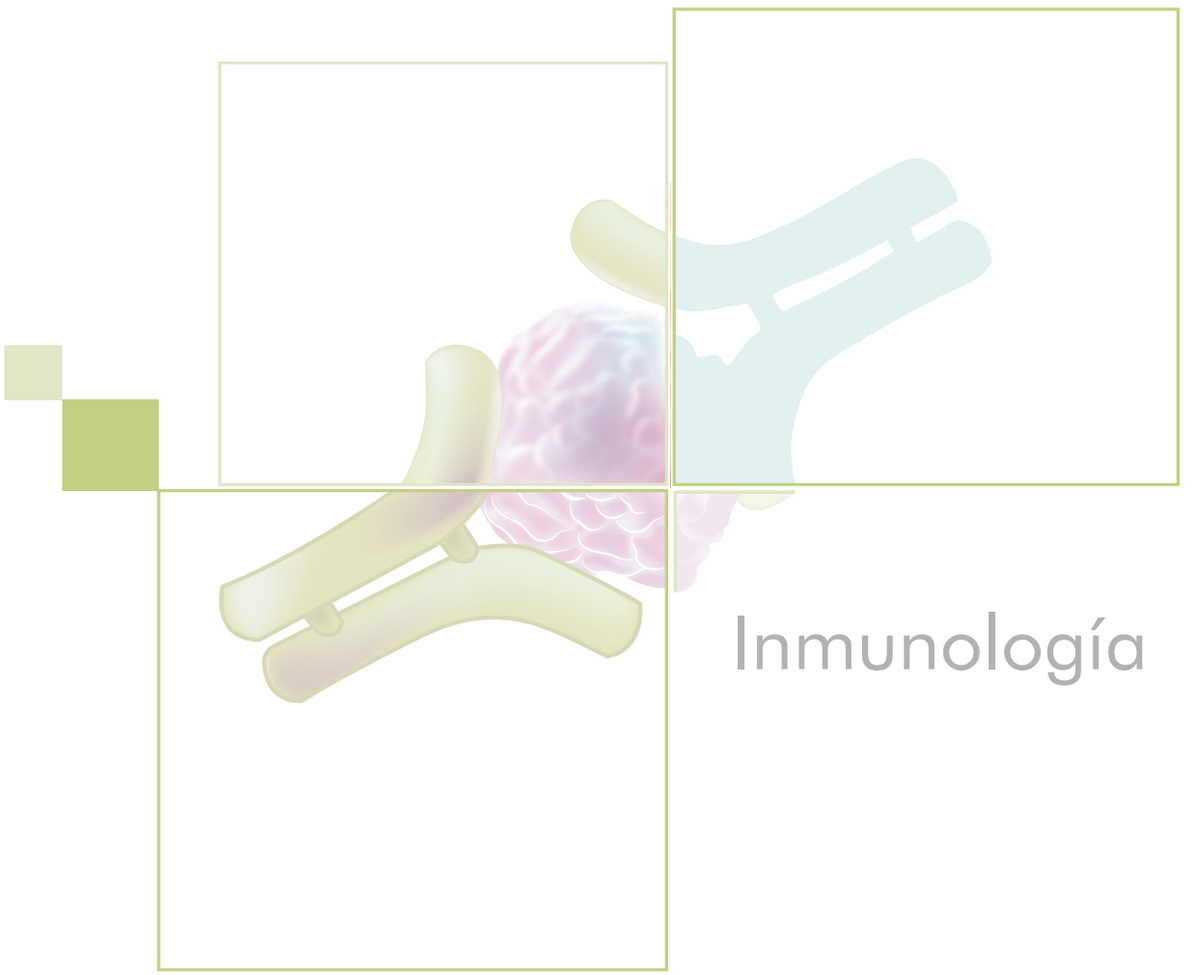
© CTO EDITORIAL, S.L. 2019

Diseño y maquetación: CTO Editorial

C/ Albarracín, 34; 28037 Madrid
Tfno.: (0034) 91 782 43 30 - Fax: (0034) 91 782 43 43
E-mail: ctoeditorial@ctoeditorial.com
Página Web: www.grupocto.es

ISBN obra completa: 978-84-17861-76-6
ISBN Inmunología: 978-84-17861-59-9
ISBN Genética: 978-84-17861-60-5
Depósito legal: M-23234-2019

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "



Inmunología

11.ª edición

Manual CTO
de Medicina y Cirugía

Grupo CTO
Editorial

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

Índice

01. Estructura del sistema inmunitario 1

1.1. Introducción. Inmunidad 1
1.2. Órganos del sistema inmunitario 2

02. Inmunoglobulinas 5

2.1. Estructura y función de las inmunoglobulinas 5
2.2. Clases de inmunoglobulinas 6
2.3. Antígeno, inmunógeno, epítopo, idiotipo, hapteno e isotipo 7
2.4. Unión antígeno-anticuerpo: afinidad y avidez 8
2.5. Cambio de clase de inmunoglobulina 8

03. Células del sistema inmunitario 9

3.1. Linfocitos T 9
3.2. Linfocitos B 12
3.3. Linfocitos granulares grandes. Células NK 12
3.4. Células presentadoras de antígeno 13

04. Complejo principal de histocompatibilidad 15

4.1. Introducción 15
4.2. Moléculas HLA de clase I y de clase II 15
4.3. Genética del sistema HLA y nomenclatura 16
4.4. HLA y enfermedad 16

05. Respuesta inmunitaria 18

5.1. Respuesta inmunitaria 18
5.2. Respuesta de anticuerpos primaria y secundaria 18
5.3. Respuestas de las células T. Cooperación y citotoxicidad 19
5.4. Alorreactividad 20
5.5. Tolerancia 20
5.6. Envejecimiento e inmunidad 21

06. Complemento 22

6.1. Funciones del complemento 22
6.2. Vías de activación del complemento 22
6.3. Vía común 22
6.4. Regulación del complemento 22
6.5. Receptores para el complemento 23
6.6. Complemento e inflamación 23
6.7. Cascada de las cininas 23

07. Inmunología clínica 24

7.1. Trasplante de órganos 24
7.2. Reacciones de hipersensibilidad 26
7.3. Alergia 26
7.4. Inmunidad tumoral 28

08. Inmunodeficiencias 30

8.1. Concepto de inmunodeficiencia 30
8.2. Clínica de los defectos inmunitarios 30
8.3. Inmunodeficiencias secundarias 31
8.4. Inmunodeficiencias primarias 31
8.5. Inmunodeficiencias primarias humorales 32
8.6. Inmunodeficiencias primarias combinadas 34
8.7. Defectos primarios de la función fagocítica 35
8.8. Defectos primarios por disregulación inmunológica 35
8.9. Síndromes bien definidos que cursan con inmunodeficiencia (primaria) 36
8.10. Deficiencias primarias del complemento 36
8.11. Síndromes autoinflamatorios 37
8.12. Evaluación de la inmunidad 37

09. Inmunoterapia 40

9.1. Inmunosupresores clásicos 40
9.2. Anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión 40
9.3. Gammaglobulinas 42
9.4. Otros fármacos 42

Bibliografía 43

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

Para más contenido ir a “ www.BMpdf.com ”

Para más contenido ir a “ www.BMpdf.com ”

Estructura del sistema inmunitario

ORIENTACIÓN MIR

En este tema se trata la estructura general del sistema inmunitario. Se debe prestar atención a las células y moléculas pertenecientes a la inmunidad innata y a la adaptativa.
En los últimos años han cobrado importancia en el examen cuestiones relacionadas con los receptores presentes en las células de la inmunidad innata.

1.1. Introducción. Inmunidad

La inmunología es la ciencia que estudia el sistema inmunitario (SI) y las patologías con él relacionadas. El sistema inmunitario es el encargado de proteger al individuo de las agresiones procedentes tanto del medio externo como del medio interno, así como de ser capaz de aprender a tolerar los agentes no patogénicos.

Los diversos componentes que lo forman (células y moléculas solubles), se distribuyen por todos los sistemas del organismo siendo el aparato digestivo el de mayor concentración.

Esta disposición ubicua hace que sea imprescindible la existencia de complejos y precisos mecanismos de intercomunicación y coordinación, así como de "señales" de recirculación que permitan la movilidad de estas células. Clásicamente, se pueden diferenciar dos mecanismos de inmunidad, la innata o también llamada inespecífica, y la adaptativa o específica.

Inmunidad innata o inespecífica

Sus componentes se encuentran siempre presentes y dispuestos para actuar inmediatamente sin requerir tiempo de latencia para el desencadenamiento de las acciones defensivas. La inmunidad innata no es específica de antígeno y carece de memoria. Es decir, sus respuestas no registran un aumento de su eficacia en sucesivas exposiciones al mismo **(MIR 10-11, 209).**

Aunque no es específica de antígeno, sí que es capaz de diferenciar patrones de estructuras microbianas conservadas o pertenecientes a grandes grupos de microorganismos, denominados PAMP *(pathogen-associated molecular patterns)* **(MIR 11-12, 215)** (lipopolisacáridos -LPS-, secuencias de ADN viral, ADN bacteriano…), activando así diferentes mecanismos de activación intracelular, que van a condicionar u orientar la respuesta adaptativa que van a reclutar **(MIR 09-10, 214).** También tiene la capacidad de reconocer señales endógenas de daño celular (como, por ejemplo, el ácido úrico), llamados en su conjunto DAMP *(damage-associated molecular patterns).* Los PAMP y los DAMP son reconocidos por receptores que las células de la inmunidad innata poseen de forma mayoritaria, aunque no exclusivamente, en su membrana plasmática y que de forma genérica reciben el nombre de PRR *(pattern recognition receptors),* siendo los principales los receptores TLR *(toll like receptor)* y los NLR *(nod like receptor)* **(MIR 17-18, 60).** Muestran especial interés el TLR2 y el TLR4 por su implicación en el reconocimiento de polisacáridos **(MIR 18-19, 58; MIR 09-10, 217).**

En la especie humana se han caracterizado principalmente 10 TLR distintos, que se numeran con las siglas TLR seguidas del número concreto (ej. TLR1, TLR2, etc.). Los TLR son de localización extracelular, a excepción de TLR3, 7, 8 y 9, que se localizan intracelularmente (están relacionados con el reconocimiento de PAMPs tipo ácidos nucleícos). Los receptores NOD son de localización exclusivamente intracelular. Algunos polimorfismos genéticos en la secuencia del gen NOD2 se han asociado con susceptibilidad a enfermedad inflamatoria intestinal.

La inmunidad innata o natural está constituida, entre otros, por los siguientes componentes:

- Las barreras epiteliales (piel y mucosas).
- Inmunidad innata celular: macrófagos-monocitos; leucocitos polimorfonucleares (PMN), como los eosinófilos, básofilos y neutrófilos; linfocitos de la inmunidad innata (ILC) como los linfocitos *Natural Killer* (NK); y células dendríticas.
- Inmunidad innata humoral: lisozima, complemento e interferones, así como la proteína C reactiva (PCR) **(MIR 13-14, 61).**

Recuerda

Los linfocitos T no son componentes de la inmunidad innata.

Inmunidad adaptativa o específica

Se caracteriza por la especificidad de sus componentes por el antígeno y por poseer memoria (exposiciones posteriores producen una respuesta inmunitaria, cada vez más potente y rápida, frente al antígeno en cuestión).

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

- Reconocimiento del antígeno.
- Periodo de latencia, que dura varios días, en los que los linfocitos específicos amplifican su número (expansión clonal), a la vez que se diferencian en células efectoras.
- Respuesta efectora, que consiste en:
  - Secreción de anticuerpos específicos.
  - Desarrollo de actividad citolítica específica.
  - Liberación de factores que activan las células fagocíticas.
  - Adquisición de memoria inmunitaria. Tras esta respuesta se producen las células memoria (LT y LB memoria), que serán responsables de poner en marcha la respuesta secundaria o memoria, ante un nuevo contacto con el mismo antígeno.

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

1.2. Órganos del sistema inmunitario

Los linfocitos son las principales células responsables de la respuesta inmunitaria adaptativa. Están distribuidos por todo el organismo en órganos bien delimitados, o en forma de acumulaciones difusas; al conjunto de estas estructuras se le denomina sistema linfático y están en intercomunicación continua gracias al tránsito, desde unas a otras, de los linfocitos a través de las circulaciones sanguínea y linfática. Los órganos linfoides se dividen en dos grandes categorías: órganos linfoides primarios (centrales) y secundarios (periféricos).

Órganos linfoides primarios (centrales)

Se consideran órganos linfoides primarios aquéllos en los que se originan y maduran, hasta alcanzar su competencia funcional, las células del sistema inmunitario.

A. Médula ósea

Los linfocitos proceden de las células madre hematopoyéticas, éstas son de origen mesodérmico y aparecen inicialmente en el saco vitelino del embrión para luego trasladarse al hígado (en la sexta semana) y más tarde (a partir del quinto mes) a la médula ósea, que es el órgano hematopoyético fundamental para el resto de la vida.

Los linfocitos que maduran (se diferencian) en la médula ósea se denominan linfocitos B (del inglés *bone marrow)* y están especializados en la producción de anticuerpos y, por tanto, son los principales actores de la inmunidad humoral adquirida.

El microambiente de la médula ósea que determina la maduración de los linfocitos B no se conoce con precisión. Se cree que implica la liberación de factores solubles (como la IL-7) y estimulaciones yuxtacrinas (entre células adyacentes) que llevan a cabo las células del estroma medular. También es muy importante la interacción de las células inmaduras con proteínas de la matriz extracelular. Los linfocitos B adquieren durante su diferenciación en la médula ósea, la expresión del receptor de la célula B (RCB), es decir la inmunoglobulina de membrana, que determinará la especificidad por el antígeno de esa célula B o clon. Este proceso se produce por mecanismos genéticos de recombinación somática, de forma estocástica (azarosa) e independiente del contacto con el antígeno. De esta forma se genera el repertorio de clones de linfocitos B. Cuando los linfocitos B salen de la médula ósea se consideran vírgenes, migran a los órganos linfoides secundarios, donde podrá producirse el contacto con el antígeno para el que sean específicos.

B. Timo

Es un órgano linfoepitelial, de forma bilobulada, que resulta imprescindible para la adquisición de la inmunocompetencia de los linfocitos T durante los primeros años de la vida. Aunque es en el timo donde los linfocitos T adquieren su diferenciación y madurez, no se debe olvidar que sus precursores se originan, al igual que ocurre con los linfocitos B, en la médula ósea desde la que migran hacia el timo. El periodo clave de este proceso lo constituirían el desarrollo ontogénico y la infancia, ya que la extirpación del timo a un adulto (o al final de la adolescencia, con el desarrollo completo del sistema inmunitario), no implica un déficit inmunitario.

El órgano deriva de un esbozo epitelial formado a partir de la tercera y cuarta bolsas faríngeas, y es el primer órgano linfoide que aparece. El tamaño del timo aumenta a lo largo de la vida fetal y posnatal hasta alrededor de la pubertad, momento a partir del que empieza a involucionar. Es importante conocer que el desarrollo de estos linfocitos en el timo sigue una distribución corticomedular, situándose en la médula, de forma mayoritaria, los linfocitos T con mayor grado de madurez, desde donde circularán a los órganos linfoides secundarios.

Los linfocitos T adquieren durante su diferenciación en la médula ósea, la expresión del receptor de la célula T (RCT), que determinará la especificidad por el antígeno del linfocito T o clon. Al igual que en los linfocitos B, este proceso se produce por mecanismos genéticos de recombinación somática, de forma estocástica (azarosa) e independiente del contacto con el antígeno. De esta forma se genera el repertorio de clones de linfocitos T. En el timo se llevan a cabo, además, los procesos de tolerancia central (selección positiva y negativa), fundamentales para eliminar los linfocitos T, que al azar hayan adquirido un RCT específico para un antígeno propio. Cuando los linfocitos T salen del timo se consideran vírgenes, migran a los órganos linfoides secundarios, donde podrá producirse el contacto con el antígeno para el que sean específicos.

Órganos linfoides secundarios (periféricos)

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

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

A. Ganglios linfáticos

A través de la linfa, los antígenos procedentes del medio extracelular de los tejidos son conducidos hacia los ganglios linfáticos, bien directamente o mediante células presentadoras de antígenos procedentes de esos tejidos.

La localización anatómica de los ganglios linfáticos se sitúa en zonas de confluencia de varios vasos linfáticos **(Figura 1).**

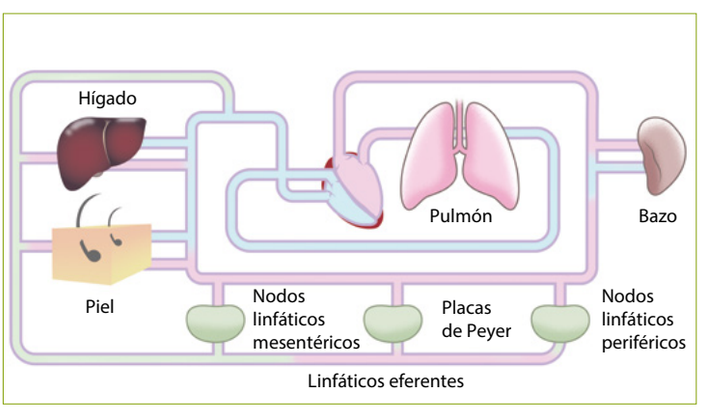


Figura 1. Esquema de la circulación linfática

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

Tienen una forma similar a la del riñón, con una longitud y grosor, respectivamente, inferiores a 1 y 0,5 cm, en condiciones fisiológicas.

Cuando se desencadena una respuesta, su tamaño aumenta al aumentar las células linfoides que se encuentran en ellos, debido a los fenómenos de expansión clonal. Histológicamente, se distinguen tres zonas **(Figura 2).**

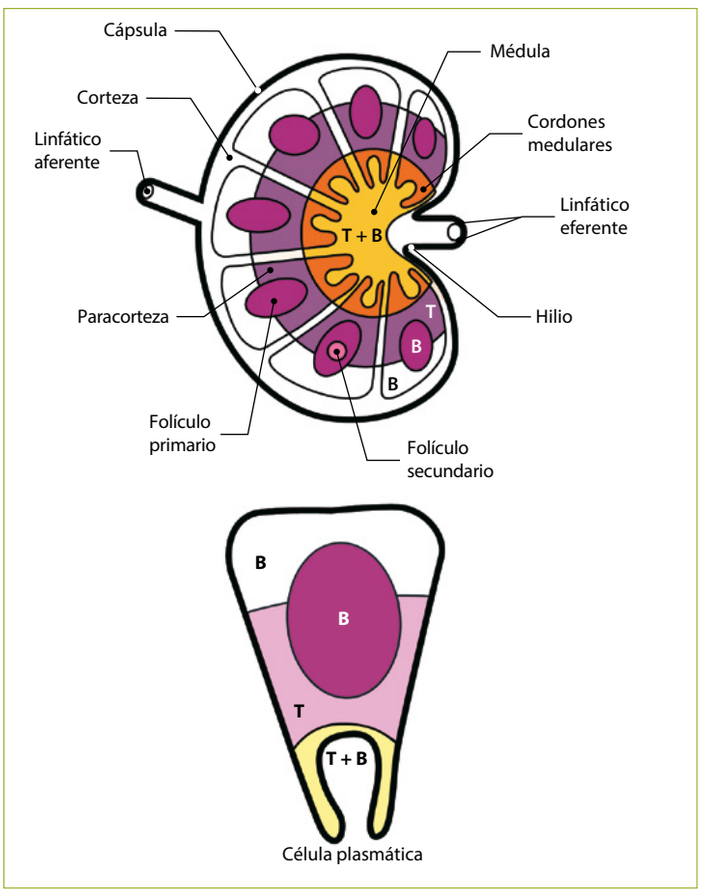


Figura 2. Áreas funcionales del ganglio linfático

- **Corteza.** Donde se localizan los linfocitos B, formando los folículos linfoides primarios y secundarios, en los que se sitúa el centro germinal. Esta estructura (el centro germinal) es la zona en la que se genera el microambiente adecuado para la presentación antigénica entre los linfocitos B y los linfocitos T, así como para el desarrollo, a partir de esos linfocitos B, de células plasmáticas y linfocitos B memoria.
- **Paracorteza.** Poblada por linfocitos T dispuestos de manera difusa.
- **Médula.** Contiene linfocitos B y T. Los cordones medulares, que parten de la paracorteza como prolongaciones de tejido linfoide en la médula, contienen la mayor parte de las células plasmáticas que existen en el ganglio.
  Los linfocitos T son la población linfocitaria mayoritaria en el ganglio, considerado en conjunto.

B. Tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT)

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

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

Recuerda

En el MALT, la población linfocitaria mayoritaria son los linfocitos T.

El MALT desempeña un papel importante en la respuesta inmunitaria local de la superficie de las mucosas **(Figura 3).**

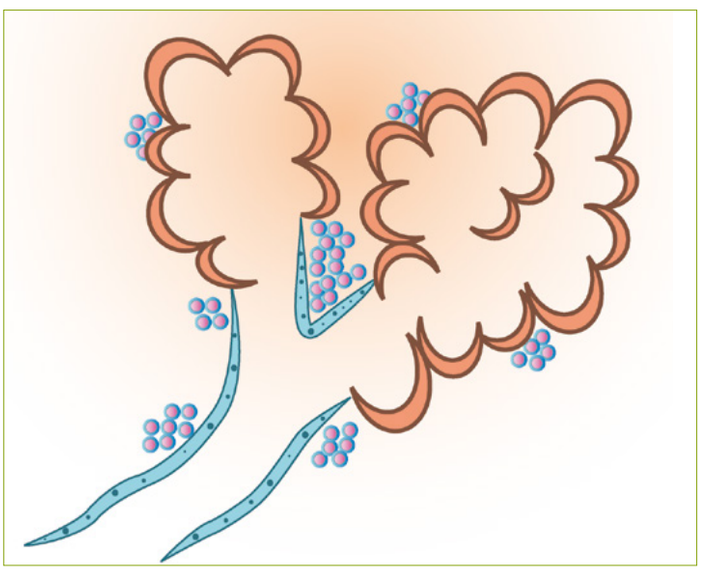


Figura 3. Células del sistema inmunitario asociadas a los bronquiolos terminales y alvéolo

C. Bazo

En el bazo se eliminan los hematíes envejecidos (pulpa roja), pero además es un órgano linfoide secundario (pulpa blanca) y en situaciones extremas puede producir hematopoyesis extramedular, al igual que el hígado. El tejido linfoide se organiza alrededor de las arteriolas a modo de manguitos (tejido linfoide periarteriolar) y contiene áreas de linfocitos T y B, siendo los linfocitos B los mayoritarios. El bazo es el órgano linfoide secundario donde los linfocitos T y B vírgenes entran en contacto con los antígenos circulantes en la sangre, para poner en marcha la respuesta inmunitaria adaptativa; hay que recordar que el bazo carece de circulación linfática.

La esplenectomía aumenta el riesgo de padecer infecciones por bacterias encapsuladas, ya que es el órgano en el que mayoritariamente se produce su eliminación mediante la fagocitosis de estas bacterias, una vez han sido opsonizadas (rodeadas por inmunoglobulinas).

Preguntas MIR

MIR 18-19, 58
MIR 17-18, 60
MIR 13-14, 61
MIR 11-12, 215
MIR 10-11, 209
MIR 09-10, 214, 217

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

Ideas Clave

- ✓ Es posible clasificar los componentes del sistema inmunitario en los pertenecientes a la inmunidad innata y los pertenecientes a la inmunidad adaptativa.
- ✓ La inmunidad innata no posee receptores específicos de antígeno y carece de memoria; sin embargo, posee receptores para patrones moleculares de diferentes grupos de patógenos y para moléculas que señalizan daño celular.
- ✓ La inmunidad adaptativa posee receptores específicos de antígenos y memoria inmunológica que optimiza la respuesta en sucesivos contactos.

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

02

ORIENTACIÓN MIR

Es imprescindible tener claros los conceptos que se describen en este capítulo porque no sólo son fundamentales y pueden ser objeto de preguntas, sino porque van a ser necesarios para poder abordar cuestiones relacionadas con la inmunología que pueden aparecer en otras asignaturas como Infecciosas, Pediatría, entre otras.

2.1. Estructura y función de las inmunoglobulinas

Los anticuerpos son glucoproteínas sintetizadas por los linfocitos B (en los que se puede encontrar en forma de receptores de membrana) y células plasmáticas (que los secretan como proteínas solubles) en respuesta al estímulo antigénico.

Recuerda

Regla mnemotécnica de las cinco clases básicas de Ig: GAMDE: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE.

Su característica fundamental es que tienen la propiedad de *unirse específicamente* al antígeno que indujo a su formación, son por ello uno de los elementos fundamentales de la respuesta inmunitaria específica. Se las denomina inmunoglobulinas (Ig) porque son proteínas formadas por grupos globulares y son capaces de transferir pasivamente la inmunidad al administrarse a otro individuo. Clásicamente, reciben también el nombre de gammaglobulinas por su migración electroforética en la fracción gamma (γ) en un proteinograma.

Existen cinco clases básicas o isotipos de Ig que, agrupadas de mayor a menor concentración en el suero de un adulto normal, son: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. La frecuencia de una determinada clase de Ig en los mielomas es directamente proporcional a la concentración de dicha Ig en suero (G, A, M, D y E).

Estructura de las inmunoglobulinas

Primeramente hay que referirse, como modelo básico, a la molécula de IgG, y posteriormente se analizarán las diferencias de ésta con las otras clases.

Se trata de un tetrámero (está formado por cuatro cadenas peptídicas), formado por dos cadenas pesadas H idénticas entre sí en una misma molécula de inmunoglobulina (de *heavy:* 'pesado', en inglés) y dos cadenas ligeras L (de *light:* 'ligero'), también idénticas, que se ensamblan adoptando una configuración espacial en forma de "Y" **(Figura 1).**

La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada es la que determina la clase y la subclase de la Ig (es decir, IgG4, IgD...). Existen cinco clases básicas de cadenas pesadas, que se designan con la letra minúscula griega homóloga de la latina con la que se nombra la molécula de Ig completa: gamma (γ) (IgG), alfa (α) (IgA), mu (μ) (IgM), delta (δ) (IgD) y épsilon (ε) (IgE). A su vez, existen cuatro subclases de cadena gamma (γ) y dos de alfa (α) **(MIR 12-13, 212).**

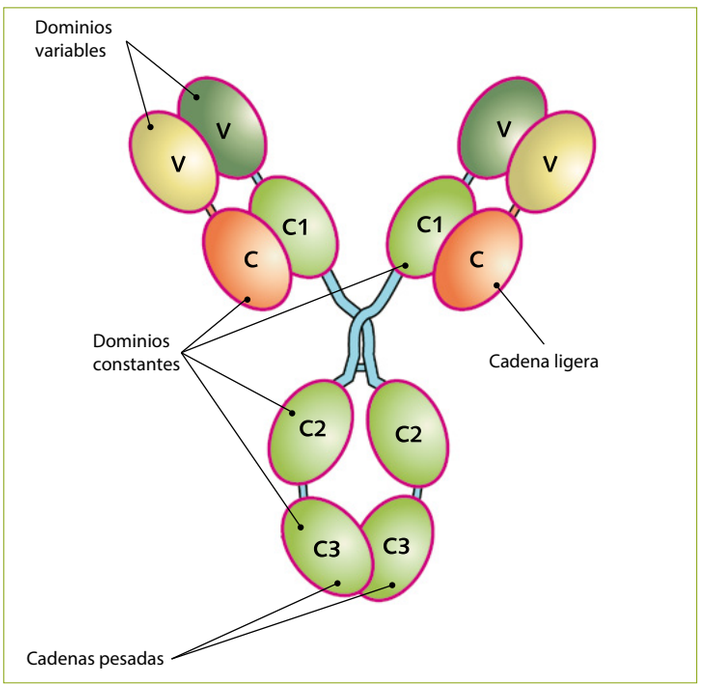


Figura 1. Dominios de las inmunoglobulinas

Únicamente existen dos tipos de cadenas ligeras: kappa (κ) y lambda (λ). Las Ig con cadenas ligeras kappa (κ) predominan sobre las de tipo lambda (λ), en una proporción aproximada de 2:1. En una molécula de inmunoglobulina determinada, las dos cadenas ligeras son siempre idénticas, independientemente de las cadenas pesadas a las que estén unidas; es decir, que pueden existir moléculas de inmunoglobulina de clase G (γ) con cadenas ligeras κ y moléculas de inmunoglobulina de clase G (γ) con cadenas ligeras λ, y así para cada clase de inmunoglobulina.

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

Las cadenas de las Ig, tanto pesadas como ligeras, presentan una parte o región variable (V) en el extremo aminoterminal, y otra constante (C) en la porción carboxiterminal. Se nombran como VL y CL para las cadenas ligeras y VH y CH para las cadenas pesadas. Esta región variable es la que determina la especificidad de la inmunoglobulina por el antígeno. El conjunto de inmunoglobulinas de un individuo es capaz de reconocer millones de antígenos diferentes, pero cada molécula es específica para un único antígeno.

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

Digestión enzimática de las inmunoglobulinas

Si se realiza con *papaína* se obtienen tres fragmentos **(Figura 2):**

- Dos idénticos llamados Fab; cada fragmento Fab contiene la zona de la molécula responsable de la unión al antígeno (fracción *antigen binding)*
  Un Fab está constituido por la mitad aminoterminal de una cadena pesada unida a la cadena ligera (contiene los dominios variables y un dominio constante de la cadena pesada y de la ligera).
- Un fragmento Fc (fracción cristalizable), formado por las dos mitades carboxiterminales de las cadenas pesadas (sólo contiene dominios constantes). Ejerce las funciones efectoras de las inmunoglobulinas (activación del complemento, unión a receptores de Fc presentes en las membranas de algunas células).

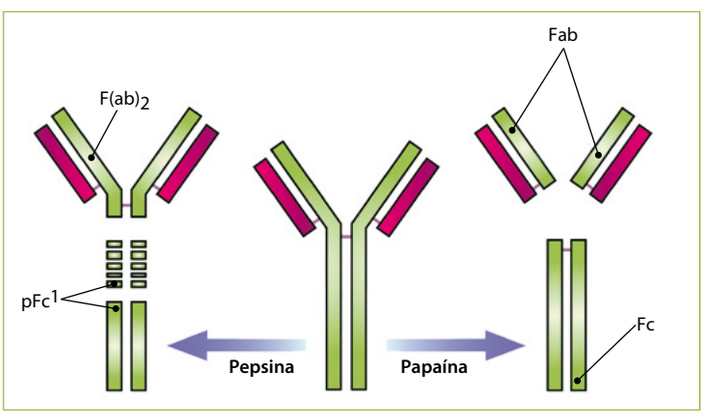


Figura 2. Digestión enzimática de inmunoglobulina G

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

Funciones de las inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas funcionan como "enlace" entre el antígeno que reconocen mediante el Fab y la respuesta inmunitaria que desencadenan a través del Fc, que puede interaccionar con diversos componentes solubles (complemento) y celulares (macrófagos, células NK) a los que activa.

- **Unión específica con el antígeno.** Reside en el fragmento Fab, en una hendidura que se forma en la conjunción de las regiones VH y VL, es decir, los dominios variables de las cadenas ligera y pesada. El grado de complementariedad para el antígeno (Ag) que presenta esta hendidura es lo que determina la especificidad del anticuerpo. Dentro de las regiones VH y VL existen tres regiones hipervariables (HR 1, 2 y 3), que son las que forman las paredes del sitio de combinación con el antígeno y determinan su complementariedad para éste.
- **Funciones efectoras.** Mediadas por los dominios constantes de las cadenas pesadas, concretamente CH2 y CH3 (que pertenecen a la región Fc). Las más importantes son:
  - Activación del complemento (vía clásica).
  - Unión a los receptores para el Fc de las células fagocíticas, con lo que facilita la fagocitosis.
  - Unión a los receptores para el Fc de los mastocitos, basófilos y eosinófilos, induciendo así su degranulación.
  - Unión a los receptores para el Fc de la membrana de las células NK.
  - Capacidad de atravesar membranas del organismo, como la placenta (sólo la IgG).

Recuerda

La región Fc es la zona de la Ig a la que se fija el complemento.

2.2. Clases de inmunoglobulinas

La inmunoglobulina predominante en el suero y en el espacio extravascular es la IgG; se difunde muy bien a través de las membranas y es también la que predomina en las secreciones internas. Es la única Ig que atraviesa la placenta: la IgG procedente de la madre es la principal inmunoglobulina del feto y del recién nacido, y persiste en la circulación del niño durante los primeros 6-8 meses de vida **(MIR 17-18, 56; MIR 15-16, 46).**

Existen cuatro subclases, determinadas por pequeños cambios de aa (aminoácidos) en sus cadenas pesadas, denominadas IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, cuya proporción respecto del total de IgG sérica es 70, 20, 6 y 4%, respectivamente, es decir, son tanto más abundantes cuanto menor es el número de su subtipo. Es importante recordar que la subclase IgG4 es la única IgG que no fija complemento por la vía clásica **(Tabla 1).**

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

Tabla 1. Características de las subclases de IgG

Recuerda

La IgG es la inmunoglobulina de mayor vida media.

Características de las otras clases de inmunoglobulinas

- **IgM.** La forma secretada es un pentámero de cinco moléculas de IgM. También existe en su forma monomérica, como proteína de membrana en la superficie de los linfocitos B. Cada uno de los cinco monómeros de la forma secretada se mantiene unido gracias a puentes disulfuro intermonómeros, situados en el dominio CH3. La polimerización está determinada por la cadena J (proviene del inglés *junction),* que es sintetizada por las propias células secretoras de anticuerpos (células plasmáticas) y que se une covalentemente a través de un puente disulfuro a la cadena pesada μ.
  El carácter pentamérico confiere a los anticuerpos de clase IgM una gran eficiencia para activar el complemento y para aglutinar antígenos particulados, ya que, al contener cinco regiones Fc, lógicamente son cinco veces más potentes que una forma monomérica. Como desventaja, por su gran peso molecular, la IgM no difunde fuera de los vasos, siendo por ello principalmente intravascular y no cruzando tampoco la barrera fetoplacentaria.

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

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

Recuerda

La IgM es la inmunoglobulina más eficaz para fijar complemento, al ser un pentámero.

Existen dos subclases de IgA: IgA1 e IgA2 (en función de cambios de aminoácidos en su cadena pesada α). La IgA2 constituye sólo el 10% de la IgA sérica, mientras que en las secreciones es algo superior al 50%. La IgA sérica es, en su mayor parte, monomérica (más del 80%); no obstante, existe también una IgA dimérica, que es la forma mayoritaria en las secreciones, que está constituida por dos moléculas de IgA unidas por una cadena J. Esta IgA dimérica predominante en las secreciones y mucosas contiene, además, un polipéptido denominado componente secretor (CS) **(Figura 3),** que no es sino un fragmento que proviene del receptor de la membrana basal de la célula epitelial de las mucosas a través de la que ésta capta de forma selectiva a la IgA dimérica para ser secretada. La unión del CS a la IgA confiere además una mayor resistencia al ataque de enzimas proteolíticas presentes en el medio extracelular. Al cubrir zonas sensibles a dicho ataque, como la "región bisagra", lo que permite es que los anticuerpos de clase IgA puedan actuar en las secreciones y proteger las mucosas, impidiendo o bloqueando la adhesión de los microorganismos. Algunos autores sostienen que la IgA también puede actuar como una barrera contra alérgenos alimentarios **(MIR 16-17, 50).**

- **IgD.** Su concentración sérica es muy baja en los sujetos sanos. Los linfocitos B vírgenes, cuando alcanzan el estadio de plena madurez inmunológica, coexpresan IgD de membrana junto con IgM; se sugiere que el papel fisiológico de la IgD reside, sobre todo, en actuar como receptor de los linfocitos B para el antígeno.
- **IgE.** La concentración sérica de IgE es muy pequeña en sujetos sanos. Interviene fundamentalmente en la defensa frente a helmintos, gracias a su unión a receptores de membrana específicos para la Fc de la IgE (RFcIgE) presentes en los eosinófilos, y también genera las reacciones alérgicas, por su capacidad para unirse a los basófilos y mastocitos, mediante receptores de gran afinidad que estas células poseen para su extremo Fc. La activación de los eosinófilos por medio de estos receptores produce la liberación de la proteína catiónica del eosinófilo (PCE), mientras que los basófilos y mastocitos liberan múltiples moléculas vasoactivas e inflamatorias, destacando la histamina **(Tabla 2).**

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Concentración en suero (mg/dl)	1.200	200	120	3	0,05
Vida media en suero (días)	23	6	5	3	2
Paso por placenta	+	-	-	-	-
Actividad reagínica	¿?	-	-	-	+++
Actividad antibacteriana	+	+	+++	¿?	¿?
Actividad antivírica	+	+++	+	¿?	¿?
Zona bisagra sensible a enzimas proteolíticas	+++	+++	-	+++	-

Tabla 2. Características de las clases de inmunoglobulinas

2.3. Antígeno, inmunógeno, epítopo, idiotipo, hapteno e isotipo

- **Antígeno.** Supone cualquier molécula que pueda ser reconocida por una inmunoglobulina o por el receptor de la célula T (RCT) **(Figura 4).**

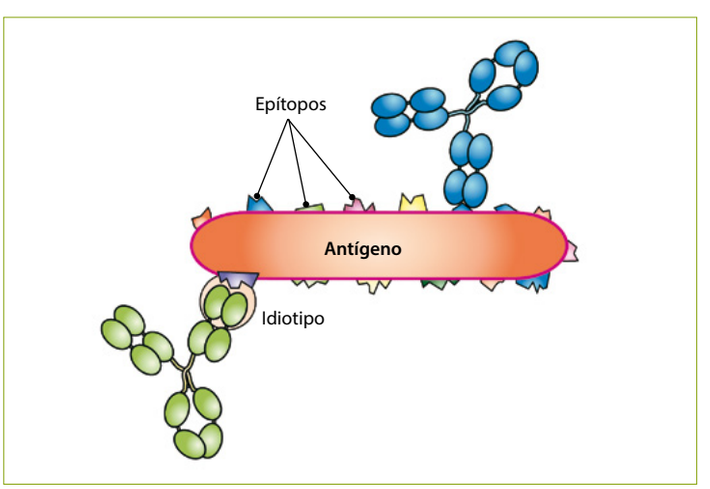


Figura 4. Antígeno y epítopos

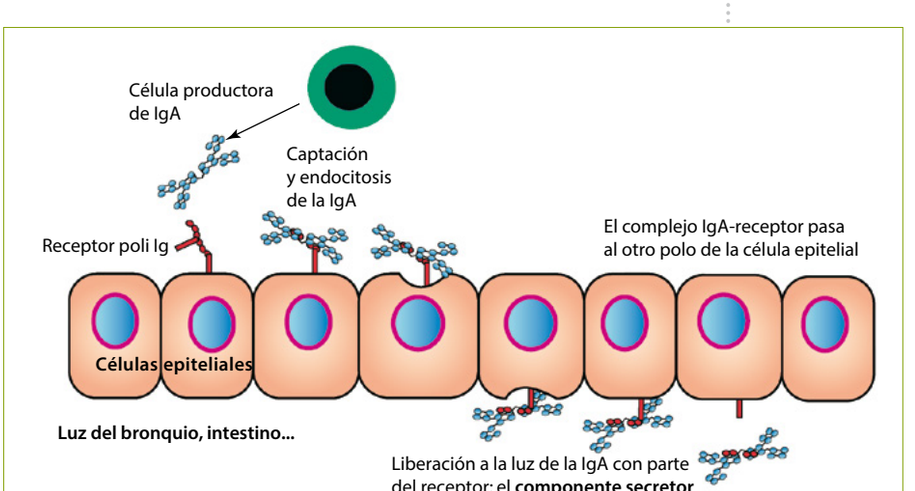


Figura 3. Proceso de secreción de la IgA y componente secretor

- **Inmunógeno.** Son aquellos antígenos capaces de desencadenar una respuesta inmunitaria, de manera más concreta se suele aplicar a aquellos antígenos capaces de inducir la activación del clon de linfocitos B, que lo ha reconocido de manera específica. No todos los antígenos son inmunógenos.
- **Epítopo.** Representa la región concreta del antígeno a la que se une el anticuerpo (entre 15 y 20 aminoácidos). Un antígeno puede tener varios epítopos distintos, que serán reconocidos por distintos anticuerpos. A los epítopos también se les llama determinantes antigénicos.
- **Idiotipo.** Es la zona del anticuerpo que se une al epítopo (se localiza en los dominios variables de las cadenas pesadas y ligeras).
- **Haptenos.** Son sustancias no proteicas de poco peso molecular, que por sí solas no son inmunógenas, pero

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

que pueden comportarse como tales si se unen covalentemente a otra molécula más grande (a la que se denomina portador o *carrier).*

- **Isotipo.** Es sinónimo de clase de inmunoglobulina y viene definido por el tipo de cadena pesada que lleve (G, A, M, D, E).

2.4. Unión antígeno-anticuerpo: afinidad y avidez

La unión antígeno-anticuerpo se produce por enlaces débiles o no covalentes, siendo por tanto reversible.

- **Afinidad.** Fuerza de unión entre el epítopo y el anticuerpo. Pueden existir anticuerpos de igual especificidad, pero diferente afinidad. La afinidad aumenta en las sucesivas reexposiciones al antígeno (ésta es precisamente una de las características de la respuesta inmunitaria secundaria).
- **Avidez.** Es la fuerza de unión global del anticuerpo por el antígeno. Un conjunto de anticuerpos de baja afinidad (por ejemplo, IgM pentamérica) pueden dar lugar al reconocimiento de un antígeno con avidez alta.

2.5. Cambio de clase de inmunoglobulina

Los linfocitos B maduros pero vírgenes, que presentan como receptores de membrana IgM e IgD, tras el reconocimiento específico del antígeno, sufren un proceso de activación, proliferación e interacción con los linfocitos T.

Durante este proceso dejan de expresar IgD y las células plasmáticas pasan a sintetizar la misma IgM que antes se expresaba en la membrana, pero ahora en forma de molécula de secreción.

Algunos de los miembros del clon experimentan el cambio de clase de la Ig, pasando a secretar IgG o IgA en lugar de IgM, pero conservando la misma región VH-VL propia de dicho clon, es decir, la misma especificidad de reconocimiento del antígeno. Este cambio de clase es inducido en el linfocito B por la interacción en la sinapsis inmunológica con el linfocito T de los receptores de membrana CD40, del linfocito B con CD40L (CD154) del linfocito T.

El mecanismo genético de base es una reordenación en la que intervienen las regiones S (conmutador, del inglés *switch)* que existen delante de cada gen C.

- **Exclusión isotípica.** Una misma célula B y su clon (células derivadas de una misma célula progenitora por división celular) solamente expresan cadenas ligeras κ o λ, y jamás ambos tipos simultáneamente.
- **Exclusión alélica.** Una célula B sólo expresa los genes de las cadenas pesadas y ligeras de uno de los alelos de los cromosomas homólogos (el materno o el paterno). El otro jamás será expresado por esa célula.

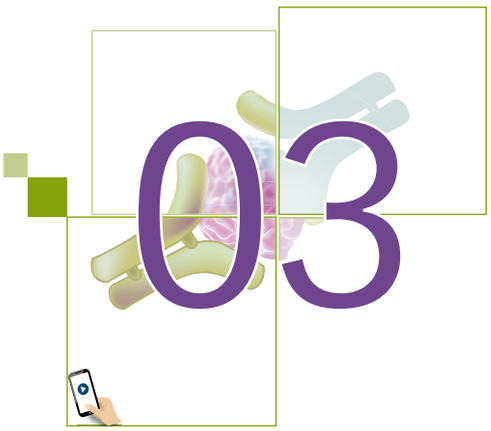
Preguntas MIR

MIR 17-18, 56
MIR 16-17, 50
MIR 15-16, 46
MIR 12-13, 212

Ideas Clave

- ✓ Existen cinco clases de inmunoglobulinas que, ordenadas de mayor a menor abundancia en el suero, son: IgG, IgA, IgM, IgD y IgE (palabra mnemotécnica GAMDE).
- ✓ La inmunoglobulina prototipo está formada por dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L). Existen cinco tipos de cadenas pesadas (γ, α, μ, δ y ε).
- ✓ La clase de inmunoglobulina viene determinada por la cadena pesada que tiene.
- ✓ La zona de unión al antígeno se forma en el extremo terminal de las cadenas ligera y pesada.
- ✓ La primera inmunoglobulina que se fabrica en respuesta a un antígeno es IgM; las otras inmunoglobulinas se secretan fundamentalmente en la respuesta secundaria.
- ✓ IgA es la inmunoglobulina de las secreciones externas (mucosas, leche materna…). En las secreciones se presenta como dímeros, mientras que en el suero predomina la forma monomérica.
- ✓ Las únicas Ig capaces de activar el complemento por la vía clásica son la IgG (excepto IgG4) y la IgM.
- ✓ IgG predomina en el medio interno: suero, medio extracelular y fluidos corporales (LCR, líquido pleural…).

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "



Células del sistema inmunitario

ORIENTACIÓN MIR

Este es un tema que se debe estudiar en profundidad, ya que, además de caer preguntas directas sobre él, es totalmente necesario dominarlo para poder entender la respuesta inmunitaria que se trata en el *Capítulo 5* y los mecanismos de algunos tipos de rechazos *(Capítulo 7)* y de algunos fármacos inmunosupresores *(Capítulo 9)*.

Los **linfocitos** son las células leucocitarias de estirpe linfoide. En reposo, son células pequeñas, redondas, de muy escaso citoplasma. Se han identificado tres clases principales de linfocitos: B, T y NK.

La tasa de renovación linfocitaria es muy elevada; se calcula que cada día se producen 10^9 linfocitos en los órganos linfoides primarios y que diariamente se renueva el 2% de los linfocitos.

Los linfocitos implicados en la respuesta inmunitaria adaptativa son los B y T. Éstos reconocen antígenos específicos, y tras el estímulo antigénico, desarrollan una serie de transformaciones (proceso que se conoce como activación), que consiste en un proceso de proliferación (expansión clonal) y diferenciación a células efectoras.

El linfograma normal presenta 75-85% de linfocitos T (aproximadamente dos tercios son CD4+ y un tercio CD8+), 5-15% de linfocitos B y 5-15% de células NK. Estos valores son dinámicos y presentan diferencias según la edad del individuo **(MIR 12-13, 215).**

3.1. Linfocitos T

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

- Se desarrollan en el timo, a partir de los progenitores linfoides derivados de la CHP (célula hematopoyética pluripotencial). Se les denomina T por originarse en el timo (los B lo hacen en la médula ósea).
- Poseen el receptor de la célula T (RCT). Es una molécula de reconocimiento específica para cada antígeno, como las inmunoglobulinas, pero únicamente está presente en la membrana y no es liberado al medio extracelular en forma soluble en respuesta al antígeno. Todo esto se expondrá con más detalle en otros apartados del capítulo.
- Presentan diversidad de funciones, de esta forma, existen linfocitos T reguladores, colaboradores y citotóxicos.
- El RCT sólo reconoce al antígeno cuando éste es "presentado", formando un complejo con las moléculas del CPH (complejo principal de histocompatibilidad) **(MIR 11-12, 216),** bien de clase I o de clase II, propias del individuo, en cuyo timo se desarrollan. Este condicionamiento del reconocimiento del antígeno a su asociación con las moléculas del CPH (moléculas HLA) se conoce como restricción histocompatible **(Figura 1)** o restricción por el CPH.

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

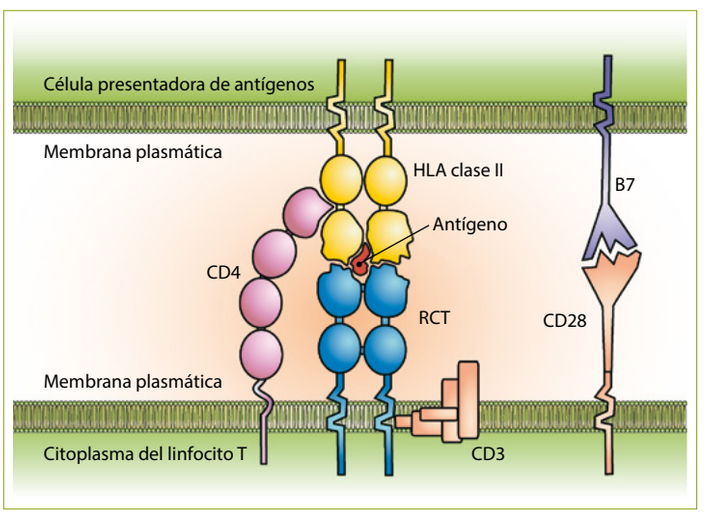


Figura 1. Restricción histocompatible

Receptor de la célula T (RCT)

El RCT (TCR en terminología anglosajona) es bastante similar, bioquímica, funcional y genéticamente, a las inmunoglobulinas. Son moléculas que varían en su composición química para adaptarse a antígenos concretos, uniéndose de modo específico **(MIR 17-18, 57).** No obstante, las inmunoglobulinas y el RCT son moléculas distintas, codificadas por genes diferentes. El RCT es un heterodímero compuesto por dos cadenas polipeptídicas distintas unidas por un enlace disulfuro; siempre se presenta como una molécula integral de la membrana plasmática del linfocito T (no existen formas solubles); es decir, tiene una porción extracelular, otra transmembrana y una cola intracitoplásmica.

El RCT está compuesto por dos cadenas que pueden ser α y β, o, γ y δ. El 95% de los linfocitos T de sangre periférica tienen el RCT tipo 2 (RCT-2), formado por una cadena α y otra β (linfocitos T-αβ). Menos del 5% de linfocitos T expresan el RCT-1, formado por cadenas γ y δ, y se les denomina linfocitos T-γδ. Los linfocitos T-γδ, de forma mayoritaria, no expresan en su membrana ni CD4, ni CD8, por lo que también se les denomina células "dobles negativas". No se sabe con exactitud cuál es su cometido ni cómo funciona el propio receptor gδ, pero parecen estar implicados en fenómenos de tolerancia.

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

El porcentaje de linfocitos T-γδ es superior en los linfocitos intraepiteliales en mucosas que en sangre periférica, por lo que se supone que juegan un papel importante en la defensa de éstas. El aumento de la población γδ en sangre periférica aparece en diversas patologías, como son los síndromes linfoproliferativos neoplásicos. En la mucosa duodenal, se ha observado que los pacientes con enfermedad celíaca presentan un mayor porcentaje de linfocitos T-γδ intraepiteliales que los individuos no celíacos.

La estructura molecular, la organización y el reordenamiento de los genes que codifican las cadenas del RCT son bastante similares a los de las inmunoglobulinas. Las cadenas α y γ son muy parecidas genéticamente a las cadenas ligeras, únicamente tienen genes V y J (lo que supone una similitud con las cadenas ligeras de las inmunoglobinas), mientras que las β y δ poseen genes V, D y J, como las cadenas pesadas.

El RCT reconoce péptidos unidos a las moléculas del CPH de antígenos que previamente han sido procesados por otra célula. La excepción es la capacidad de ciertos antígenos (superantígenos). Asociado al dímero RCT se encuentra un complejo de moléculas encabezado por CD3, que está involucrado en la transmisión de la señal de activación a través de la membrana plasmática (transducción) y es un marcador característico del linfocito T.

Sinapsis inmunológica

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

A. Secuencia de la sinapsis inmunológica

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

La segunda señal (coestimulación antigénica) se produce tras la interacción entre el receptor CD28 (presente en la superficie del linfocito T) y el B7 (CD80 o CD86 de la célula presentadora de antígeno).

Recuerda

Las células presentadoras de antígenos expresan B7 en su superficie cuando ingieren antígenos extraños.

Hasta tal punto es totalmente necesaria esta interacción para la activación del linfocito T que, si no sucede, se produce el fenómeno de anergia, en el que el LT no es capaz de transformarse en una célula efectora. Esta anergia clonal es uno de los mecanismos de adquisición de tolerancia inmunológica a nivel periférico (en órganos linfoides secundarios).

En algunos linfocitos T la anergia induce su apoptosis mediada por la vía FAS/FASL (CD95/CD95L). Por tanto, sólo podrá activarse una célula T si ambas señales (TCR-CD3 y CD28) están presentes.

El RCT presenta una gran especificidad pero baja afinidad por el antígeno, por lo que en la unión entre la CPA (célula presentadora de antígeno) y el LT se necesita a las denominadas moléculas accesorias para estabilizarla. Así, las moléculas CD4 y CD8 son capaces de reconocer y unirse a la molécula del CPH en la que está siendo presentado el antígeno (CD4 se une a CPH de clase II y CD8 a CPH de clase I).

En fases iniciales de la activación, aparece una nueva molécula en la membrana, CD152 (CTLA4) que interacciona con B7 (CD80/CD86) de forma muy similar a CD28, compitiendo con ella. La principal diferencia entre ambas moléculas es que CD152 codifica una señal negativa que desactiva el linfocito T. Esto constituye un inhibidor de punto de control *(check point inhibitor).*

Se trata de una señal reguladora fisiológica que sirve para inhibir la respuesta inmunitaria, una vez vencida la infección.

Sinapsis inmunológica linfocito T activo (Figura 2):
CD69, CD25, CPH II (DR)
Cambio isotipo Ig:

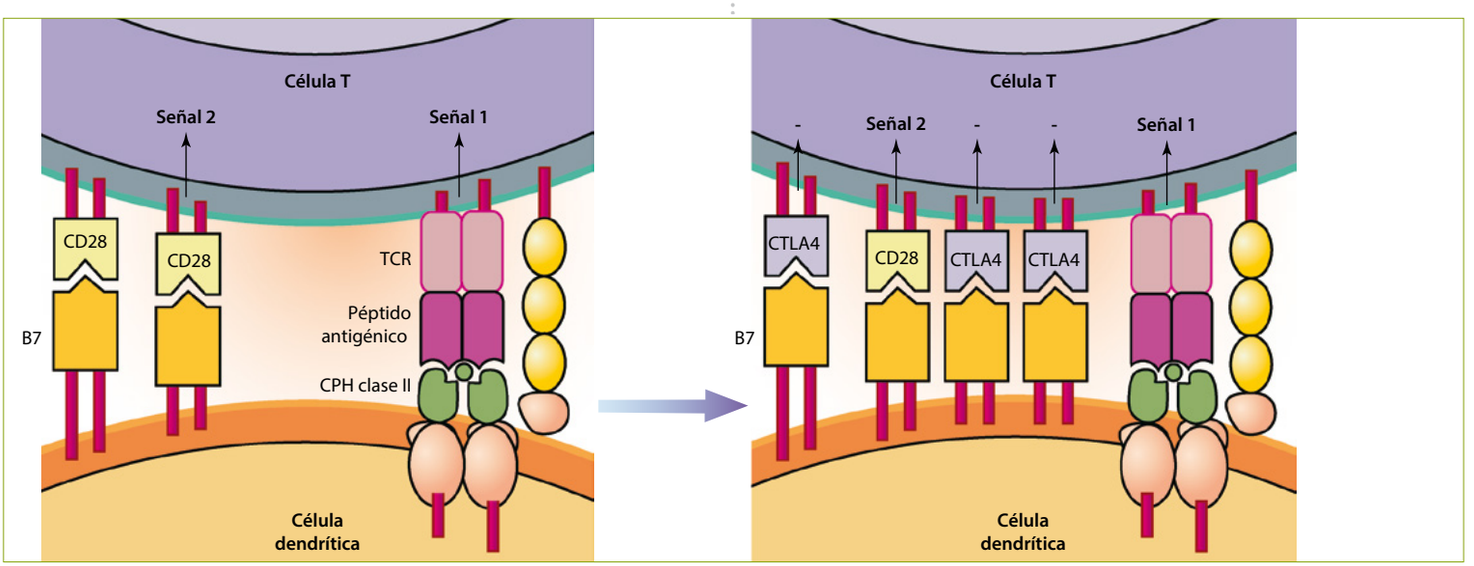


Figura 2. Segundas señales de activación (CD28) e inhibición posterior a la resolución de la infección (CD152)

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

CD40-CD40L
Primera señal:
HLA---TCR-CD3
Segunda señal:
CD28---B7 (coestimulación, señales antiapoptóticas)
CTLA4---B7 (inhibición)
Si no hay segunda señal:
Anergia (tolerancia/apoptosis)

B. Activación linfocitaria

Los linfocitos T se clasifican según el grado de activación que posean.

- **Linfocitos T quiescentes.** También llamados "vírgenes" o en reposo. Son los que no han tomado contacto todavía con su antígeno.
- **Linfocitos T activados** (también llamado efectores). Son aquéllos a los que les ha sido presentado su antígeno específico y han recibido, además, las señales de coestimulación de la célula presentadora de antígeno. Tras activarse, este tipo de linfocitos expresan:
  - Receptor de alta afinidad para IL-2 (CD25), que a su vez es una interleucina estimuladora de la actividad de estas células.
  - CPH de clase II. Todos los linfocitos T tienen CPH de clase I, pero únicamente los activados tienen también CPH de clase II (marcador tardío de activación).
  - CD69 (marcador precoz de activación).

Diferenciación de los linfocitos T

La maduración de los linfocitos T, tanto en el niño como en el adolescente, se produce en el timo, a partir de precursores provenientes de la médula ósea. En el adulto, dicho órgano se va atrofiando y se acepta que en parte los linfocitos T pueden madurar en la médula ósea, con un papel no claro del intestino. Los linfocitos T inmaduros reciben el nombre de timocitos y, según el estadio de diferenciación, se pueden subdividir en tres grandes subpoblaciones cuyo estudio es de gran interés para comprender las leucemias de células T:

- **Pretimocitos.** Son los progenitores linfoides derivados de la CHP (célula hematopoyética pluripotencial) de la médula ósea. No expresan CD4 ni CD8 ("dobles negativos"). Viajan de la médula ósea al timo para seguir madurando ahí.
- **Timocitos comunes.** Se caracterizan por la expresión de CD4 y CD8 ("dobles positivos").
- **Timocitos tardíos.** Caracterizados por expresar RCT con abundancia y además una u otra de las moléculas CD4 o CD8 (nunca "dobles positivos o negativos"). Sus características funcionales y los marcadores de superficie son indistinguibles de los linfocitos T maduros de la periferia.

Recuerda

La suma del CD4 y CD8 no es el total de CD3, ya que hay que tener en cuenta a los linfocitos γδ dobles negativos.

A. Procesos de tolerancia central del linfocito T

Selección de los linfocitos T

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

- **Selección positiva.** Los timocitos con un RCT que reconozcan las moléculas del CPH son seleccionados. El resto son eliminados (apoptosis, muerte celular programada, vía FAS/FASL [CD95/CD95L]). Los timocitos que no reconocen el CPH tampoco serían capaces de reconocer el sistema HLA-péptido antigénico, por lo que jamás podrían llegar a activarse, es decir, son eliminados porque nunca van a ser útiles al organismo **(MIR 10-11, 222).**
- **Selección negativa.** Los timocitos cuyo RCT tiene una muy alta afinidad por las moléculas del CPH propias son eliminados porque, si saliesen del timo, se comportarían como linfocitos autoinmunitarios. Los timocitos capaces de interaccionar con las moléculas CPH de clase II se convierten en linfocitos T CD4 y los que lo hacen con CPH de clase I, en linfocitos T CD8.

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

Fenotipo de los linfocitos T adultos

Los linfocitos T maduros presentes en la periferia se caracterizan fenotípicamente por expresar las siguientes moléculas de superficie: RCT, CD2, CD3, receptor para las lectinas, fitohemaglutinina y concanavalina A (mitógenos) y, además, uno de los siguientes (pero no los dos):

- **CD4.** Los linfocitos T CD4+ son los que reconocen antígenos presentados junto con el CPH de clase II. Predominan sobre los CD8 en una relación 2:1. Esta relación se invierte en la infección por VIH (por linfopenia selectiva CD4) y, de forma transitoria, en otras infecciones virales (por expansión de la población CD8). La mayor parte de los CD4+ desarrollan funciones colaboradoras *(helper),* tanto para la respuesta de anticuerpos como de inmunidad celular.
- **CD8.** Los linfocitos T CD8+ reconocen antígenos presentados junto con el CPH de clase I. La mayoría son citotóxicos. Los linfocitos T CD8+ *helper* 2 colaboran en la respuesta de anticuerpos, igual que los CD4 *helper* 2. En los pacientes con SIDA existe una cantidad de inmunoglobulinas séricas superior a la de los sujetos sanos. Los linfocitos colaboradores que coordinan la elaboración de anticuerpos en los pacientes con SIDA son fundamentalmente CD8+.
- **Linfocitos de memoria.** Son los que se activaron durante una respuesta primaria y que, una vez pasada ésta, permanecen en reposo durante mucho tiempo (incluso toda la vida). Están preparados para, cuando se vuelven a encontrar con el antígeno (respuesta secundaria), responder de un modo más rápido, selectivo e intenso. Son difíciles de distinguir de los activados T y ambos circulan por la sangre y el sistema linfático. Una característica distintiva es que los de memoria expresan CD45 Ro (los linfocitos vírgenes expresan CD45 Ra) y carecen de CD62L.

Activación linfocitaria por superantígenos

La inmensa mayoría de los antígenos se sitúan en el surco creado entre los extremos de las cadenas α y β del CPH de clase II y son reconocidos, asi-

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

mismo, por los extremos de las cadenas α y β del receptor de la célula T. Se trata, pues, de una interacción similar a la del antígeno con el idiotipo de las inmunoglobulinas.

Los superantígenos, a diferencia de los antígenos convencionales, se unen directamente a una zona lateral de la cadena β del RCT que es muy poco polimórfica, sin tomar contacto con la zona polimórfica (donde se sitúa la especificidad del RCT por el antígeno). Al no ser capaces de discriminar selectivamente los RCT específicos, los superantígenos pueden estimular de modo totalmente inespecífico, hasta el 20% de la totalidad de los linfocitos T periféricos que, al activarse, secretarán citocinas e interleucinas masivamente. La enorme cantidad de citocinas actuando sobre sus correspondientes receptores es la responsable del cuadro clínico. Un ejemplo de enfermedad inducida por superantígenos es el *shock* tóxico estafilocócico.

3.2. Linfocitos B

Los linfocitos B son células especializadas en la producción de anticuerpos. Se desarrollan a partir de la CHP y, una vez maduros, expresan el receptor de la célula B, que consiste en inmunoglobulinas de membrana asociadas a otras moléculas. También tienen receptores para las lectinas *pokeweed* (sólo presentes en los linfocitos B) y fitohemaglutinina que, se debe recordar, también tienen los linfocitos T. Su denominación como linfocitos B se debe a su origen en la médula ósea (en inglés, *bone marrow).* Los linfocitos B maduros circulan por la sangre y el sistema linfático y, cuando encuentran el antígeno (Ag) para el que son específicas sus inmunoglobulinas de membrana, experimentan una serie de cambios madurativos caracterizados por proliferación y diferenciación hacia célula secretora de anticuerpos (célula plasmática), que secreta grandes cantidades de inmunoglobulina con las mismas regiones variables (misma especificidad) que las que expresaban en la membrana antes de ser estimulados por el antígeno. Los linfocitos B, tanto en reposo como activados, expresan CPH de clase I y también CPH de clase II (pueden actuar como células presentadoras de antígeno).

Receptor de la célula B

El receptor característico del linfocito B y el que le proporciona la especificidad para el antígeno es la inmunoglobulina de superficie (de membrana). Asociadas a la inmunoglobulina de superficie, existen una serie de moléculas cuyo conjunto constituye el receptor de la célula B (RCB). La misión de éste es activar la célula cuando se fije en él el antígeno.

Recuerda

Los linfocitos B no presentan restricción histocompatible.

Las principales moléculas que forman parte del receptor son las siguientes:

- **Inmunoglobulina.** Generalmente es IgM, pero también puede ser IgD (linfocito B maduro pero virgen, que expresa IgM e IgD).
- **CD 19.** Forma un complejo con el CD21 que contiene una tirosincinasa.
- **CD 21.** Receptor para el fragmento C3d del complemento y virus Epstein-Barr.
- **CD 20.** Interviene en la formación de un canal de calcio. Es la diana terapéutica del anticuerpo monoclonal rituximab (véase *Capítulo 9, Inmunoterapia)* **(MIR 14-15, 217).**

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

Linfocitos B CD5+. Una subpoblación de los linfocitos B maduros expresa la molécula CD5, que paradójicamente es característica de las células T, y se les denomina linfocitos B-1. La población mayoritaria de linfocitos B (linfocitos B-2) no expresan en su membrana la molécula CD5. Estos linfocitos B CD5+ secretan abundante IgM y algo de IgG e IgA. Esta subpoblación de linfocitos B tienen un importante papel en la respuesta de anticuerpos timoindependientes, como por ejemplo, la producida frente a bacterias encapsuladas.

3.3. Linfocitos granulares grandes. Células NK

Los términos LGL *(large granular lymphocyte)* y linfocito NK (células agresoras naturales o *natural killer)* son prácticamente sinónimos y constituyen el 5-15% de las células mononucleadas de la sangre periférica en personas sanas, tienen un tamaño algo superior al de los típicos linfocitos pequeños y una granulación azurófila en su citoplasma. Los LGL son muy importantes en los primeros momentos de una infección vírica, cuando el virus se está multiplicando y todavía no se ha desarrollado la respuesta de linfocitos T. Su misión, considerada como perteneciente al sistema de inmunidad natural (innata), es destruir células anormales (neoplásicas o infectadas) y contener la infección hasta que el sistema de linfocitos T se encuentre plenamente operativo.

Una de las principales funciones biológicas de las células NK es la de destruir células que carecen de CPH clase I. Dado que el bloqueo de la expresión del CPH en la célula infectada es una estrategia viral para burlar al sistema inmunitario, eso les convierte en un mecanismo alternativo de defensa antiviral y, en determinadas ocasiones, de defensa antitumoral, ya que algunas células tumorales también pierden la expresión de CPH clase I y se convierten así en dianas de los NK. Asimismo, los linfocitos NK poseen receptores activadores, KAR *(killer activation receptor),* que reconocen diversos antígenos microbianos. El linfocito NK posee, además, la capacidad de amplificar la respuesta de inmunidad, específica o adaptativa, de anticuerpos; esta capacidad viene dada por la existencia de receptores para Fc de la IgG en su membrana (CD16). Esta aptitud para reconocer anticuerpos constituye el nexo de la célula NK con la inmunidad adaptativa. Fenotípicamente, las moléculas que definen a los linfocitos NK son CD94, CD56 y CD16 **(Tabla 1).**

Tipo celular	Marcador característico
Linfocito B	Ig de superficie, CD19, CD20, CD21
Linfocito T	CD2, CD3, CD5, CD7
NK	CD16, CD56
Mieloide	CD14
Leucocitos	CD45

Tabla 1. Marcadores celulares **(MIR 14-15, 217)**

Los receptores KIR *(killer cell immunoglobulin-like receptor),* como el Ly-49, al unirse al CPH de clase I de las hipotéticas células diana, apaciguan a las célu-

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

las NK citotóxicas. Si la célula carece de CPH, el receptor KIR dejará de transmitir la señal inhibitoria y la célula NK desencadenará el mecanismo efector citolítico sobre la célula diana. Los genes de los receptores KIR son muy polimórficos, con gran diferencia interindividual; diferentes polimorfismos se han asociado con diversas presentaciones clínicas de la infección por virus de la familia de los herpes.

3.4. Células presentadoras de antígeno

Se denomina célula presentadora de antígeno (CPA) a aquélla que es capaz de presentar antígenos de origen externo a través de moléculas CPH de clase II. Estas células son capaces de internalizar el microorganismo, digerirlo y procesarlo. Se considera que pertenecen a esta clase las células de estirpe monocitomacrofágica, las células dendríticas y los linfocitos B. Se debe recordar que estas células, al igual que todas las células nucleadas del organismo, también expresan CPH de clase I.

Los monocitos-macrófagos, al igual que los linfocitos NK, poseen CD16, el receptor para la región Fc de las inmunoglobulinas. Es importante recordar que se consideran monocitos a las células de esta estirpe que están circulando por el torrente sanguíneo, mientras que cuando se localizan en tejidos, se les llama macrófagos. En algunos casos, estos macrófagos reciben nombre propio, en función del tejido en el que se ubiquen (células de Kupffer, en el hígado; osteoclastos, en el hueso; microglía o células "del Río Hortega", en el sistema nervioso). Su función principal es localizar a los invasores e iniciar las respuestas destinadas a restaurar el daño producido por los mismos; es decir, comenzar la lucha frente a los mismos y los mecanismos de reparación de los tejidos dañados, para lo que secretan diversos tipos de citocinas e interleucinas (IL-1, TNF, IL-6, PDGF, VEGF, interferones, quimiocinas…).

Células dendríticas

Son células presentadoras de antígeno que tienen unas prolongaciones alargadas en su membrana con la finalidad de obtener una mayor superficie de contacto. Existen dos clases distintas:

- **Células dendríticas interdigitantes.** Expresan en su membrana una gran cantidad de CPH de clase II y se localizan intersticialmente en casi todos los órganos (piel, corazón, pulmón, hígado, intestino…). Cuando toman contacto con un Ag, migran a través de los vasos linfáticos hacia la paracorteza de los ganglios linfáticos regionales; allí se transforman en células dendríticas interdigitantes encargadas de presentar antígenos a los linfocitos T *helper.* El prototipo de célula dendrítica interdigitante es la célula de Langerhans (células dendríticas de la piel).
- **Células dendríticas foliculares.** Se localizan en los órganos linfoides secundarios (sobre todo, el bazo y los ganglios), en áreas ricas en linfocitos B, como los folículos (a lo que deben su denominación). No tienen CPH de clase II, pero sí receptores para complemento e inmunoglobulinas, y están relacionadas con el aclaramiento de inmunocomplejos y el desarrollo de los linfocitos B de memoria.

El tipo de respuesta inflamatoria que ponga en marcha la CPA condiciona y polariza el tipo de respuesta inmunitaria adaptativa que va a tener lugar.

Preguntas MIR

MIR 17-18, 57
MIR 14-15, 217
MIR 12-13, 215
MIR 11-12, 216
MIR 10-11, 222

Ideas Clave

- ✓ Los linfocitos T se caracterizan por expresar en su membrana una molécula para reconocer antígenos: el RCT (receptor antigénico de la célula T). Asociado a esta molécula se encuentra CD3, por lo que se puede afirmar que todos los linfocitos T son CD3 positivos.
- ✓ Los linfocitos T se pueden dividir en dos grupos básicos: los CD4+ (la mayoría son colaboradores) y los CD8+ (la mayoría son citotóxicos).
- ✓ Los linfocitos T sólo pueden reconocer antígenos si éstos les son presentados en el interior de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (HLA). Los CD4+ reconocen antígenos presentados en el HLA de clase II y los CD8+ reconocen en el HLA de clase I.
- ✓ El acto de presentación supone la formación de una sinapsis inmunitaria entre la célula que presenta el antígeno (HLA) y el linfocito T. En este proceso se intercambia información, en forma de interacciones moleculares, entre ambas células.
- ✓ Las tres señales fundamentales de la sinapsis inmunitaria son: 1) presentación del antígeno, 2) señal de coestimulación (B7/CD28) y 3) citocinas que modulan la respuesta (IL-4, IL-12…).
- ✓ Tras formarse la sinapsis inmunitaria y reconocerse el antígeno, los linfocitos T se activan y presentan un fenotipo distinto, destacando en el mismo la expresión de: 1) CD25 (receptor de alta afinidad para IL-2), 2) HLA de clase II, y 3) CD69.
- ✓ Los linfocitos T colaboradores se subdividen tomando como base principalmente las citocinas que producen y su función. Destacan TH1, TH2, T reguladores y TH17.

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

- ✓ Los linfocitos B se caracterizan por expresar en su membrana inmunoglobulina de superficie (su molécula para reconocer antígenos). La Ig de superficie se asocia a la molécula CD19, por lo que se puede afirmar que los linfocitos B son CD19+.
- ✓ Los linfocitos NK son células citotóxicas que identifican y eliminan células infectadas por virus o con mutaciones. Se caracterizan por expresar CD16, CD56 y CD94.
- ✓ Las células presentadoras de antígenos (CPA) son las que pueden presentar antígenos a todos los linfocitos T (tanto CD4 como CD8), porque expresan tanto HLA de clase I (como todas las células nucleadas) como de clase II.
- ✓ Los superantígenos son moléculas capaces de activar hasta un 20% de linfocitos T de sangre periférica de forma inespecífica.

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

Complejo principal de histocompatibilidad

ORIENTACIÓN MIR

La materia tratada en este capítulo es complementaria de la que se estudió en el *Capítulo 3*. Para resolver una pregunta MIR relacionada con la activación linfocitaria o la tolerancia, es esencial manejar los conceptos expuestos en los tres temas (3, 4 y 5). También se tratará en los mecanismos básicos de rechazo de órganos, por lo que se está ante un tema de máxima importancia que no se puede dejar de estudiar.

4.1. Introducción

La discriminación entre lo propio y lo extraño es esencial para que el sistema inmunitario pueda destruir cualquier agente invasor, una vez reconocido como ajeno o dañino al organismo. Los linfocitos T no son capaces de reconocer directamente a los antígenos, sino que tienen que ser mostrados junto con moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH).

Recuerda

La función del HLA es presentar antígenos peptídicos a los linfocitos T.

Este complejo CPH-péptido antigénico sí puede ser identificado por los linfocitos T por medio de su receptor específico (RCT) y, una vez realizado el reconocimiento del antígeno, se desencadena la respuesta inmunitaria. Los antígenos de histocompatibilidad deben su nombre a que se descubrieron por su participación en los mecanismos de rechazo de órganos trasplantados entre individuos genéticamente distintos. Se ha descrito CPH en todos los vertebrados estudiados, su equivalencia en lengua inglesa es MHC (complejo mayor de histocompatibilidad). El CPH humano y de grandes simios recibe el nombre de HLA, por *human leukocyte antigen* (antígenos leucocitarios humanos). A partir de ahora, se emplearán de manera indistinta ambas terminologías: CPH y HLA.

4.2. Moléculas HLA de clase I y de clase II

Las moléculas HLA son glucoproteínas de membrana. Se distinguen dos clases de HLA **(Figura 1):**

- **HLA de clase I (HLA-I).** Están compuestas por una cadena α que contiene zonas polimórficas y una cadena β constante, la β_2 microglobulina.
  Es importante aclarar que, en la molécula de HLA-I, únicamente la cadena α es codificada por los genes HLA. Se encarga de la presentación de péptidos endógenos, provenientes de la síntesis proteica de la misma célula que los presenta. Es como un "control de calidad" intracelular. Se encuentran en la membrana de prácticamente todas las células nucleadas y plaquetas. No expresan CPH de clase I hematíes, sincitiotrofoblasto y algunos timocitos. Se distinguen dos tipos de moléculas HLA-I, las clásicas y las no clásicas. Las moléculas HLA de clase I clásicas son HLA-A, HLA-B y HLA-C; se trata de moléculas de expresión ubicua. De entre las no clásicas destaca HLA-G; su expresión queda restringida a tejidos fetales y hepáticos, por lo que se intuyó su implicación en los fenómenos de tolerancia entre tejidos mediante la inhibición de las células NK (linfocitos *natural killer).* Se ha demostrado la relación entre el desarrollo de preeclampsia y la baja expresión de HLA-G en tejidos fetales.

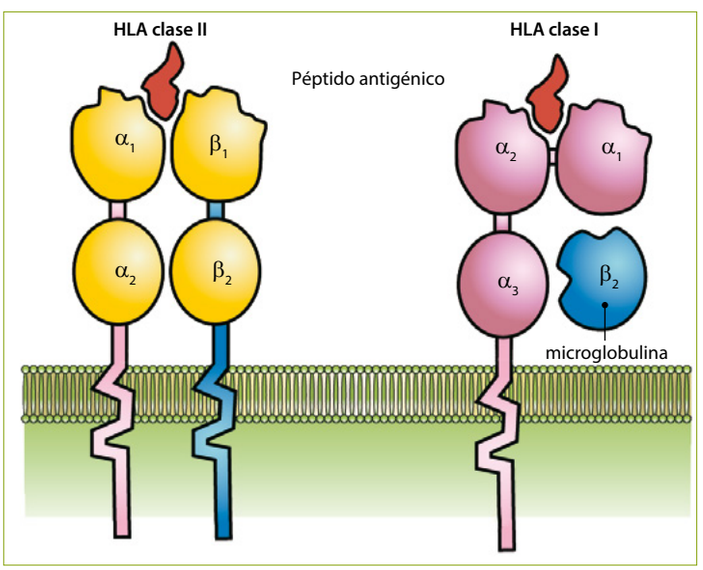


Figura 1. HLA clase I y II

- **HLA de clase II (HLA-II).** Compuestas por dos cadenas, una cadena llamada α y la otra β, conteniendo regiones polimórficas. Presenta péptidos de origen exógeno, es decir, de antígenos que han sido captados del exterior por las células que los presentan. Sólo tendrán HLA-II aquellas células con capacidad endocítica y/o fagocítica, las denominadas CPA: macrófagos-monocitos, células dendríticas y linfocitos B **(MIR 09-10, 215).**
  Como excepción cabe recordar que los linfocitos T, sólo cuando están activados (pero no de manera constitutiva), expresan HLA-II de forma transitoria. Las tres moléculas HLA-II principales son HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ **(MIR 13-14, 57).**

Las moléculas HLA forman parte estructuralmente de la superfamilia de las inmunoglobulinas, al igual que el RCT (curiosamente son tres moléculas capaces de reconocer o interactuar con antígenos). Sus aminoácidos se disponen formando dominios globulares similares a los que forman las Ig **(Tabla 1).**

El hecho de que los linfocitos T no reconozcan el antígeno más que en combinación con moléculas HLA, añade a la fase de reconocimiento inmunitario un grado adicional de complejidad que puede tener repercusiones funcionales. Las moléculas CPH deben poseer la cualidad de poder combinarse con cualquier péptido, aunque la afinidad de esta

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

combinación dependa de la estructura del péptido y de la molécula CPH correspondiente.

Tipo de HLA	HLA-I	HLA-II
Lo expresan	Todas las células no GR (glóbulos rojos)	CPA (linfocitos B, monocitos-macrófagos y células dendríticas) y linfocitos T activados
Composición	Cadena pesada α + β_2 microglobulina	Cadena α + Cadena β
Tipos	HLA A, B, C	HLA DR, DP, DQ
Origen del AG	Intracelular RER	Extracelular
Procesado del AG en	Citoplasma	Fagolisoma
AG: antígeno; RER: retículo endoplásmico rugoso		

Tabla 1. Características de los distintos tipos de molécula HLA

El hecho de que cada individuo posea varias moléculas de clase I y de clase II puede constituir una ventaja, pues permitirá combinar más eficazmente un mayor número de péptidos. La colección de moléculas CPH que cada individuo posee le confiere un carácter específico de individualidad para organizar la respuesta inmunitaria.

4.3. Genética del sistema HLA y nomenclatura

Los genes HLA se localizan en el brazo corto del cromosoma 6 (Cr6p) humano. Los genes de clase II (DR, DQ y DP) se sitúan más centroméricos y los de clase I más teloméricos. Entre los genes de clase II y los de clase I se encuentra un fragmento del Cr6p al que se denominó "región genética del HLA de clase III". Ese nombre es meramente descriptivo, pues la región del HLA de clase III no contiene genes que den lugar a proteínas HLA, es decir, como proteína no existe el HLA-III **(Figura 2).**

Los genes HLA siguen un mecanismo de herencia **autosómica codominante,** es decir, no sólo existen dos alelos para cada gen (ya que somos diploides), una copia de origen materno y otra de origen paterno, sino que cada uno de esos alelos se expresará dando lugar a una proteína. Por ejemplo, en la membrana de un macrófago de un individuo existirán dos variantes de la molécula HLA-A (la correspondiente al alelo HLA-A heredado del padre y la del alelo HLA-A heredado de la madre), dos variantes de la molécula HLA-B, dos de HLA-C, dos de HLA-DR, y así sucesivamente. El tipaje HLA de un individuo viene definido, entonces, por las dos variantes de cada gen HLA.

Los genes HLA se heredan en **haplotipo** (término que define a un conjunto de genes que se heredan juntos) y los fenómenos de recombinación genética en estos genes son muy poco frecuentes.

El sistema de genes HLA es muy **polimórfico.** La definición clásica de polimorfismo genético es la de una variante que aparece en más del 1% de la población sana, es decir, una variante de la normalidad. Los genes HLA admiten variaciones en su secuencia de nucleótidos sin alterar su funcionalidad. Las posiciones polimórficas de estos genes se concentran en las regiones que van a codificar las zonas de la molécula HLA donde se presenta el antígeno. Estas variantes para cada *locus* (gen) HLA hace necesaria una nomenclatura que nombre cada una de ellas, así, por ejemplo, en el gen HLA-B se puede encontrar diferentes variantes como HLA-B27, HLA-B5, entre otras.

La casi imposibilidad de encontrar dos individuos no emparentados, absolutamente idénticos, permite la aplicación del sistema en los estudios de paternidad dudosa y en la identificación de individuos a partir de restos humanos, pero también es la base de los fenómenos de rechazo agudo de trasplantes en parejas donante-receptor no HLA idénticas.

4.4. HLA y enfermedad

Algunos alelos HLA se encuentran con gran frecuencia entre los pacientes afectados de ciertas enfermedades, fundamentalmente autoinmunitarias e inflamatorias. Por ejemplo, el 95% de los individuos con espondilitis anquilopoyética son HLA-B27 positivos, mientras que la frecuencia de este antígeno en la población general es inferior al 10%.

La susceptibilidad que ciertos antígenos parecen conferir ante algunas enfermedades puede cuantificarse mediante el cálculo del riesgo relativo (RR). No se ha encontrado ninguna asociación absoluta entre una molécula

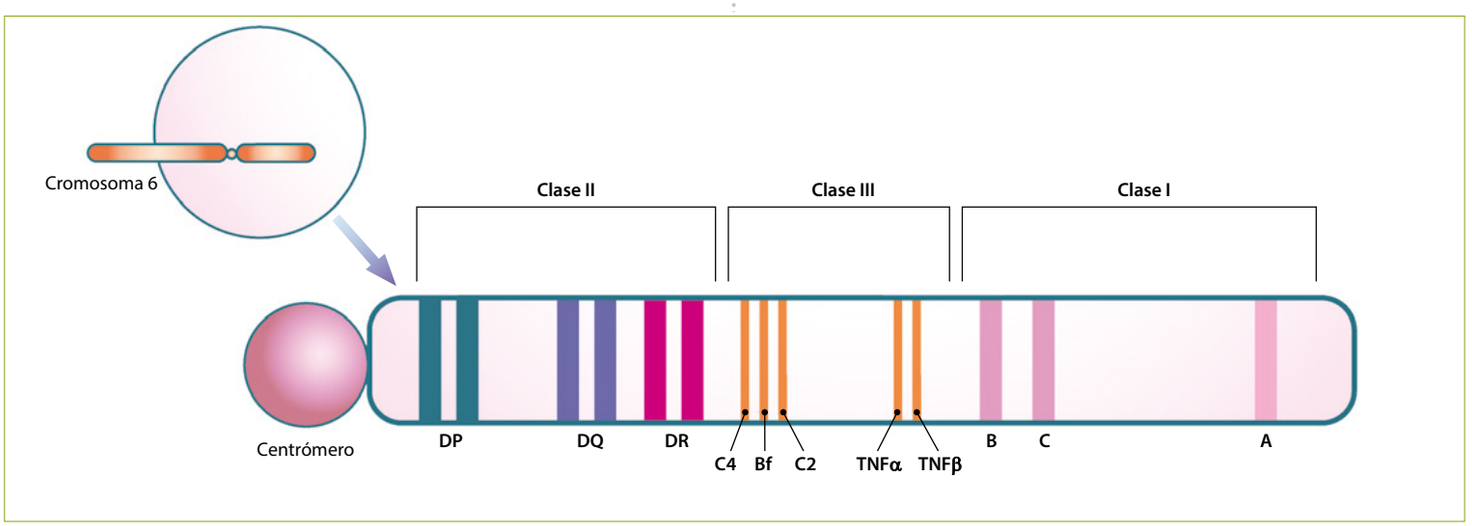


Figura 2. Genética del HLA

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

del CPH y ninguna enfermedad, es decir, nunca se ha encontrado un antígeno presente en exclusividad en los enfermos y ausente en la población libre de la enfermedad, por tanto, la presencia del alelo HLA asociado sería un factor más de predisposición a la enfermedad en cuestión. No obstante, la asociación clásicamente considerada más fuerte de un HLA con una enfermedad es la del DR15 (DR2) y HLA-DQB1*06:02 con la narcolepsia, la enfermedad celíaca presenta una fuerte asociación con DQ2 y DQ8 con un alto VPN (valor predictivo negativo, en este caso no ser DQ2 y/o DQ8 excluye, con una altísima probabilidad, la celiaquía).

Otras enfermedades con importante asociación con HLA son la coriorretinopatía en perdigonada o enfermedad de Birdshot (HLA-A29), artritis reumatoide (HLA-DR4 y DR1), enfermedad de Behçet (HLA-B51), la forma clínica de psoriasis guttata (HLA-Cw6) y la hipersensibilidad al antirretroviral abacavir (HLA-B*57:01). En algunas enfermedades, la asociación con unas variantes HLA determinadas se produce debido a que son enfermedades genéticas cuyos genes responsables se localizan cercanos a los del HLA y las mutaciones se han heredado en desequilibrio de ligamiento de forma ancestral (por ejemplo, en mutaciones del gen HFE, causantes de hemocromatosis hereditaria y algunas deficiencias del complemento como C2 y C4) **(MIR 18-19, 51).**

En las enfermedades inmunomediadas, como la artritis reumatoide, se han encontrado condicionantes genéticos, de los que el más importante es el HLA. No obstante, el mecanismo patogénico es complejo, por lo que pueden considerarse como enfermedades poligénicas modificadas con factores ambientales. Para entender el complejo papel del HLA en estos procesos autoinmunitarios se debe considerar el papel fisiológico de las moléculas CPH en la respuesta inmunitaria: un combinado HLA-péptido particular puede semejarse espacialmente y, por tanto, parecer idéntico a la combinación formada por otra molécula CPH del mismo individuo y un antígeno propio, lo que explicaría ciertas reacciones autoinmunitarias.

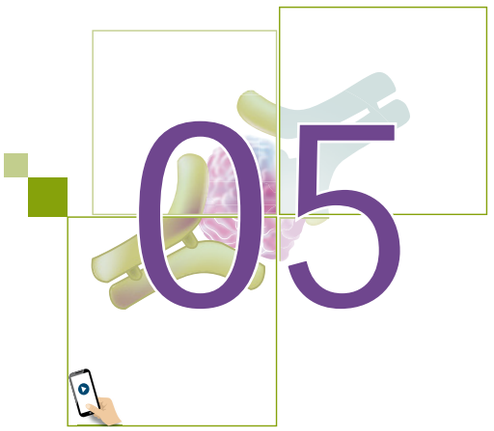
Preguntas MIR

MIR 18-19, 51
MIR 13-14, 57
MIR 09-10, 215

Ideas Clave

- ✓ El complejo principal de histocompatibilidad (CPH) está compuesto por un grupo de moléculas que, por su estructura y función, se clasifican en dos tipos: CPH de clase I y CPH de clase II. A estas moléculas también se les denomina con la nomenclatura HLA *(Human Leukocyte Antigen).*
- ✓ Las moléculas HLA de clase I presentan antígenos sintetizados en la propia célula que los expresa. Los de clase II presentan antígenos exógenos, que han sido capturados y fagocitados por las células que los expresan.
- ✓ Todas las células del cuerpo, menos los hematíes, expresan en su membrana moléculas CPH de clase I. Los principales son los HLA-A, HLA-B y HLA-C.
- ✓ Los CPH de clase II (HLA-DR, DP y DQ) sólo los expresan conjuntos concretos de células: monocitos, macrófagos, células dendríticas y del sistema retículo endotelial, linfocitos B y linfocitos T activados (los T en reposo no lo expresan).
- ✓ Se denominan células presentadoras de antígenos profesionales a aquéllas que expresan CPH de clase II.
- ✓ El sistema genético que codifica el CPH es uno de los más polimórficos que se conocen, está en el cromosoma 6 (brazo corto) y se hereda de modo autosómico codominante.
- ✓ El conjunto de genes CPH de un cromosoma 6 se hereda en bloque, como si fuese uno solo (haplotipo).
- ✓ La herencia del HLA tiene pocas posibilidades de recombinación, por lo que la probabilidad de tener un hermano HLA idéntico es aproximadamente del 25%.

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "



ORIENTACIÓN MIR

Tema prioritario. Se debe enlazar con los *Capítulos 3 y 4.* Se debe prestar especial atención a los grupos de linfocitos T desde el punto de vista funcional, y a las novedades en la caracterización y función de los T colaboradores (TH17 y T reguladores). En los últimos años son recurrentes las preguntas relacionadas con el perfil de citoquinas propio de cada grupo TH.

5.1. Respuesta inmunitaria

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

- Reconocimiento del antígeno.
- Identificación, activación y expansión de los escasos linfocitos específicos para dicho antígeno, formando clones.
- Diferenciación efectora de las células del sistema inmunitario.
- Desarrollo de la respuesta: acción de las células, o sus productos (anticuerpos), sobre el antígeno.

Clásicamente, se distinguen dos grandes tipos de respuesta efectora:

- Respuesta humoral, desarrollada por los linfocitos B y coordinada por los TH2.
- Respuesta **celular**, desarrollada, fundamentalmente, por los linfocitos T citotóxicos y coordinada por los TH1; ésta puede ser muy heterogénea.

5.2. Respuesta de anticuerpos primaria y secundaria

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

Puede ser de dos tipos: primaria y secundaria.

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

  En la respuesta primaria, **los anticuerpos son siempre de la clase IgM** y con baja afinidad por el antígeno**.**
- La **respuesta secundaria** tiene lugar cuando el sistema inmunitario encuentra un antígeno por segunda vez o en subsiguientes ocasiones. Se distingue de la primaria por:
  - Mayor rapidez en instaurarse, es decir, presenta una fase de latencia más corta.
  - Los anticuerpos duran más tiempo en el suero (fase de meseta más prolongada).
  - El título de anticuerpos alcanza un valor mucho más alto (mayor potencia).
  - Cambio de clase: los anticuerpos, en vez de IgM son IgG, IgA o IgE (revisar cambio de clase o isotipo del linfocito B en el *Capítulo 3,* apartado *Secuencia de la sinapsis inmunológica)* **(MIR 09-10, 216).**
  - La afinidad de los anticuerpos por el antígeno es mayor.

Recuerda

La presencia de IgM específica para el microorganismo sospechado permite detectar primoinfecciones agudas.

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

- Un mayor número de linfocitos B y T, seleccionados para el Ag, que en la respuesta primaria (células de memoria). Las estrategias de vacunación se basan en generar linfocitos de memoria por exposición a antígenos atemperados respecto a su patogenicidad, de modo que, en caso de infección por el patógeno, se pueda establecer rápidamente una respuesta secundaria.
- Las células B de memoria generadas han experimentado hipermutaciones somáticas puntuales en la zona de unión al antígeno que les confieren mayor afinidad por éste **(MIR 15-16, 49).**

Recuerda

La respuesta primaria está mediada por células vírgenes y la secundaria por células de memoria.

Antígenos T-dependientes

La mayoría de los linfocitos B específicos necesitan la ayuda de linfocitos T colaboradores para activarse, proliferar y diferenciarse hacia células secretoras de anticuerpos. Estos linfocitos B productores de la respuesta de anticuerpos T-dependiente (timo-dependiente) se localizan en los folículos linfoides de los ganglios y en la médula ósea.

La cooperación T-B se establece gracias al papel de los linfocitos B como células presentadoras de Ag (CPA).

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

Los linfocitos B, específicos para un epítopo, tras reconocer el Ag con su Ig de superficie, endocitan todo el antígeno, lo procesan (degradación y desnaturalización) y pasan a expresar péptidos del antígeno en su membrana, unidos a las moléculas CPH de clase II.

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

- IL-4 promueve la proliferación de los linfocitos B activados, así como la diferenciación de los linfocitos B que están proliferando.
- IL-6 actúa promoviendo la diferenciación.
- Interacción CD40 (célula B) con CD40L (CD154) de la célula T colaboradora *(helper)* induciendo el cambio de isotipo de las Ig del linfocito B de IgM a IgG, A, E.

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

Antígenos T-independientes

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

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

Se caracterizan por ser estructuras poliméricas en las que los determinantes antigénicos se repiten muchas veces, además de por ser resistentes a la degradación metabólica, por no ser presentados a través de las moléculas del sistema HLA. Frente a estos antígenos, la respuesta siempre tiene características de respuesta primaria, aunque se hayan tenido contactos previos con el antígeno: se producen sólo anticuerpos IgM y no existe memoria inmunitaria, ya que la interacción entre el linfocito B y el linfocito T es necesaria para generar el cambio de isotipo de inmunoglobulina y para generar la memoria inmunológica B. Se debe recordar que existe una subpoblación de linfocitos B que expresan el marcador CD5, muy implicada en la respuesta de anticuerpos timoindependiente. Esta población celular no genera memoria, pero puede producir cierta cantidad de IgG. Su funcionalidad es mínima en niños, especialmente menores de 2-3 años.

Es posible incrementar la inmunogenicidad de los antígenos polisácaridos conjugándose con un *carrier* proteico, de modo que se consiga una respuesta T-dependiente. Esta estrategia es la que siguen las nuevas vacunas conjugadas contra las bacterias encapsuladas como el pneumococo o el *Haemophilus.* La mayor parte de los linfocitos B productores de anticuerpos contra antígenos T-independientes se encuentra en el bazo. Tras una esplenectomía, se producen respuestas deficientes frente a ese tipo de antígenos.

5.3. Respuestas de las células T. Cooperación y citotoxicidad

Tras la activación específica de antígeno del linfocito T en la sinapsis inmunológica (véase el apartado 3.1. *Linfocitos T),* se pueden presentar diferentes mecanismos efectores. Se puede clasificar al linfocito T desde el punto de vista funcional en T citotóxico y en T colaborador (cooperador o *helper).*

Linfocitos T citotóxicos

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

En la respuesta de citotoxicidad específica, los linfocitos T *helper* juegan un papel fundamental como células colaboradoras (TH1). La función cooperadora depende, en su mayor parte, de la acción de las interleucinas (IL-2, INF-γ…) que actúan sobre las células efectoras (T citotóxicos) y sobre los macrófagos, dando lugar a las reacciones de hipersensibilidad retardada.

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

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

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

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

La respuesta citotóxica, se desarrolla en tres etapas:

- Reconocimiento del Ag. Los linfocitos T citotóxicos reconocen el Ag unido a moléculas CPH propias, o bien reconocen exclusivamente (sin necesidad de que presenten ningún antígeno) las moléculas CPH presentes en células alogénicas (por ejemplo, en el caso de un trasplante de órganos de un donante no HLA idéntico).
- Activación. Se activan y expresan receptores de IL-2. Para que puedan proliferar y manifestar su función citolítica, requieren que otras células los estimulen con IL-2 (suelen ser linfocitos TH1 próximos).
- Destrucción de las células diana. Como respuesta a la IL-2, los linfocitos citotóxicos proliferan y se activan de modo que, al entrar en contacto con las células diana que expresan el antígeno, inducen su apoptosis (principalmente vía perforinas/caspasas). Una vez han destruido la célula, pueden seguir ejerciendo su efecto citotóxico sobre otras células, ya que la acción lítica es específica contra la diana y no existe daño contra la propia célula efectora de la respuesta.

Linfocitos T colaboradores

Los linfocitos T colaboradores modulan la respuesta inmunitaria ofreciendo su colaboración, en forma de citocinas, a otras células del sistema inmunitario. Los linfocitos T pueden ser funcionalmente colaboradores, independientemente de que sean CD4+ o CD8+. Estas células se clasificaban clásicamente en diversas categorías determinadas por el patrón de citocinas

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

que son capaces de producir **(Figura 1** y **Tabla 1):**

- TH1, producen IL-2 e IFN-γ. Controlan las reacciones de inmunidad celular, que son especialmente útiles en infecciones por microorganismos de crecimiento intracelular o que son capaces de resistir dentro de las células (micobacterias). Aportan citocinas que potencian la actividad de linfocitos T citotóxicos, NK y macrófagos.
- TH2, producen IL-4, IL-5, IL-6 e IL-13 y colaboran en las reacciones de inmunidad humoral (anticuerpos) mediante su capacidad de actuar sobre LB y células plasmáticas, fundamentales para neutralizar toxinas e infecciones por gérmenes de crecimiento extracelular **(MIR 17-18, 58).**
- TH3, producen IL-10 y TGF-β, y tienen funciones reguladoras o supresoras. Expresan los marcadores CD25 y FOXP3 (además de CD3 y CD4). Se han descrito alteraciones en el número y/o función de las células T reguladoras (Treg) en grupos de pacientes con diferentes enfermedades inmunomediadas (enfermedad inflamatoria intestinal, espondiloartropatías, uveítis no infecciosas…).
- TH17, producen entre otras IL-17 e IL-22. Participan de forma importante en la defensa frente a infecciones por hongos, como *Candida,* y frente a algunas infecciones bacterianas. La disregulación de la respuesta inmunitaria hacia esta vía parece estar detrás de la fisiopatogenia de algunas enfermedades de base inmunológica como la psoriasis, espondiloartropatías y enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras, que hasta ahora se consideraban mediadas principalmente por una disregulación TH1.

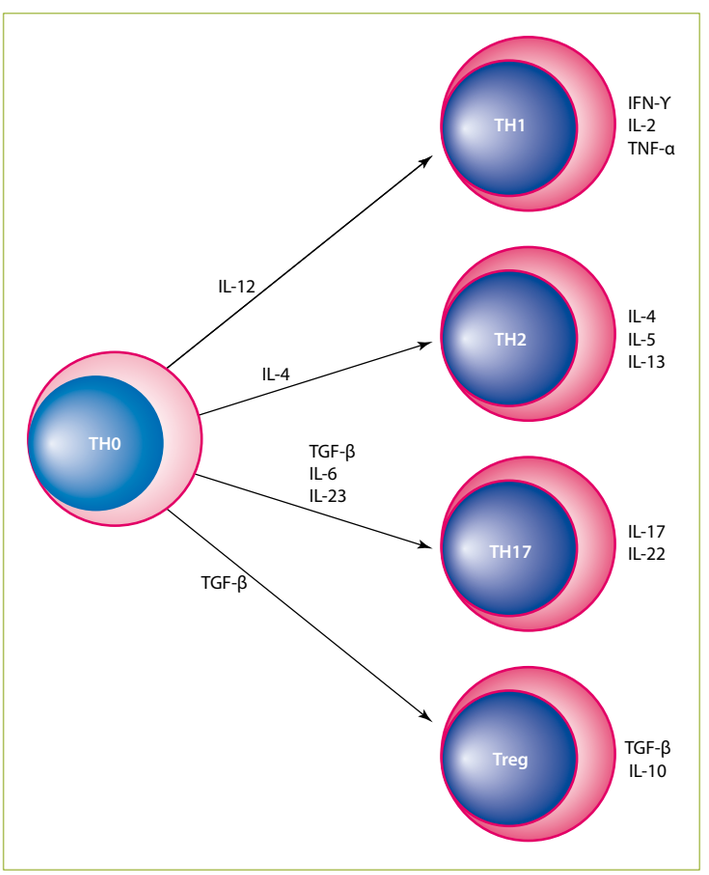


Figura 1. Grupos efectores de TH. Se representan las principales interleucinas implicadas en la activación de los diferentes grupos, así como las producidas por ellos

El tipo de respuesta de linfocitos colaboradores que se desarrolle frente a un antígeno concreto es tremendamente importante y puede significar que el desarrollo de la respuesta concluya en desenlaces tan opuestos como la curación o la aparición de formas graves de enfermedad. El que un linfocito virgen TH se convierta en TH1, TH2, Treg o TH17 depende de múltiples factores, tanto genéticos como adquiridos (muchos no están todavía bien caracterizados). El mejor conocido es la citocina con la que se ha coestimulado en el momento de reconocer el antígeno. Si es IL-12, se convertirá en TH1, y si, por el contrario, es IL-4, se convertirá en TH2; un microambiente rico en TGF-β, IL-10 e IL-2 favorece la inducción de Treg y TGF-β e IL-6 hacia TH-17 **(MIR 18-19, 55; MIR 13-14, 35).**

	Produce	Interviene	Implicación
TH1	IL-2, IFN-γ, TNF-βα	Inmunidad celular	Infecciones por microorganismos de crecimiento intracelular
TH2	IL-4, IL-5, IL-6, IL-13	Inmunidad humoral	Infecciones de crecimiento extracelular. Respuestas IgE (mastocitos y eosinófilos)
TH3	IL-10, TGF-β	Funciones reguladoras	Regulación de la inhibiciónde respuesta inmunitaria. Regulación linfocitos autorreactivos
TH17	IL-17, IL-22	Inflamación, infecciones	Infecciones fúngicas y bacterianas

Tabla 1. Características de los linfocitos TH

5.4. Alorreactividad

La alorreactividad (o alorreconocimiento) es el hecho de que una gran proporción de los linfocitos T de un individuo reconocen, sin necesidad de inmunización previa, las moléculas CPH alogénicas distintas a las propias (de otro individuo genéticamente distinto de la misma especie), es decir, las variantes polimórficas expresadas por otras personas. Es importante comprender la alorreactividad para el posterior estudio de los fenómenos de trasplante en el rechazo de órganos y en la enfermedad injerto contra huésped. No se conocen los mecanismos exactos del alorreconocimiento. Se consideran varias posibilidades de reconocimiento por parte del RCT, siendo la principal que las regiones polimórficas de las moléculas CPH alogénicas, no presentes en el individuo receptor, son reconocidas como el CPH propio con un Ag incorporado. La existencia de una gran proporción de linfocitos T alorreactivos determina que la respuesta a estos antígenos tras una estimulación primaria sea ya muy considerable.

5.5. Tolerancia

Se trata de un estado de ausencia de reactividad específica para antígenos concretos que se adquiere de forma activa. La más importante es la autotolerancia, que permite que el sistema inmunitario de un individuo no ataque a las células de su propio organismo. Los mecanismos de tolerancia pueden establecerse a nivel central, durante la génesis y diferenciación de las células (timo en células T y médula ósea en células B) y a nivel periférico, sobre células adultas. La tolerancia establecida a nivel central sobre los linfocitos B en la médula ósea es menos efectiva que la realizada sobre los linfocitos T en el timo, de tal modo que se considera que la presencia de un pequeño número de linfocitos B levemente autorreactivos es normal.

Recuerda

En sangre periférica no debe existir ningún linfocito T autorreactivo.

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

No obstante, estos permanecen inactivos por la falta de colaboración de los linfocitos TH2. Se conocen varios mecanismos para establecer la tolerancia:

- **Deleción clonal.** Representa el principal mecanismo de la "tolerancia a nivel central" por el que se eliminan las células autorreactivas. Gracias a él, se garantiza que los linfocitos maduros que dejan los órganos linfoides y van hacia tejidos periféricos no respondan a antígenos propios.
- **Anergia clonal.** Pérdida de la capacidad de respuesta a su antígeno de células concretas. Se produce cuando la célula presentadora de antígeno confiere estimulación antigénica al linfocito TH con activación de la 1.ª señal (CD3), en ausencia de coestimulación (2.ª señal).
- **Supresión activa.** Inhibición de la actividad celular por interacción con otras células, básicamente mediante secreción de citocinas inhibitorias como TGF-β e IL-10 (población TH3).
- **Desviación de la respuesta.** Por ejemplo, al cambiar una respuesta de TH1 a TH2.

5.6. Envejecimiento e inmunidad

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

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

También es frecuente en el anciano la aparición de autoanticuerpos a títulos bajos. Algunos estudios han observado que la prevalencia de anticuerpos antinucleares (ANA) positivos a título bajo en población mayor de 65 años, podría encontrarse alrededor del 15%. Sin embargo, la mayoría de las veces éstos no son patogénicos ni causan clínicamente la enfermedad autoinmunitaria, pues hay que recordar que este tipo de enfermedades, con alguna excepción como el pénfigo y el penfigoide, no son típicas de ancianos.

Preguntas MIR

MIR 18-19, 55
MIR 17-18, 58
MIR 15-16, 49
MIR 13-14, 35
MIR 09-10, 216

Ideas Clave

- ✓ La respuesta inmunitaria (inmunidad adquirida o específica) consiste en el conjunto de acciones específicas que conducen a la eliminación de la infección o situación de peligro para el organismo.
- ✓ La respuesta inmunitaria se puede dividir en varias fases, entre las que destacan: el reconocimiento del antígeno extraño, la expansión de los linfocitos específicos para ese antígeno, y el desarrollo de la respuesta efectora propiamente dicha.
- ✓ Existen dos tipos de respuesta efectora: 1) humoral (anticuerpos), desarrollada por los linfocitos B y coordinada por los TH2, y 2) celular, desarrollada básicamente por los linfocitos T citotóxicos.
- ✓ La respuesta primaria (tras el primer contacto con el antígeno) tiene un tiempo de latencia, entre su inicio y la respuesta efectora, de algo menos de una semana. Al final de la respuesta primaria se generan células de memoria.
- ✓ La respuesta secundaria (los sucesivos contactos con el antígeno) es llevada a cabo por las células de memoria y tiene un tiempo de latencia muy corto (horas).
- ✓ En la respuesta primaria de anticuerpos, la Ig elaborada es la IgM. En la respuesta secundaria, los anticuerpos elaborados son IgG, IgA e IgE y se produce la maduración de la afinidad, por lo que, además de ser más rápida, es más eficaz.
- ✓ La mayoría de respuestas de anticuerpos son T-dependientes.
- ✓ En la respuesta de anticuerpos T-independiente, la latencia es más corta pero no se produce memoria inmunológica.
- ✓ Las vacunas conjugadas están formadas por antígenos polisacáridos y proteínas que aumentan la inmunogenicidad para obtener una respuesta T-dependiente.
- ✓ La alorreactividad consiste en que los linfocitos T de un individuo reconocen, sin necesidad de inmunización previa, las células de otra persona genéticamente distinta (moléculas CPH alogénicas).
- ✓ Aunque los linfocitos T CD8+ y los NK tienen diferentes modos de identificar a las células diana, el mecanismo de eliminación es el mismo: inducción de apoptosis en dicha célula.
- ✓ La tolerancia consiste en la falta de respuesta frente a antígenos propios o inofensivos (alimentos…).

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

06

ORIENTACIÓN MIR

Este es un tema que ha vuelto a ser preguntado de forma directa en el MIR en los últimos años. Además, su transversalidad hace que sea necesario tener claros todos los conceptos para poder resolver preguntas de otros temas más preguntados de la asignatura, como son las inmunodeficiencias y el trasplante.

El sistema del complemento consiste en una cascada de activación enzimática de un conjunto de proteínas, cuya finalidad principal es la de producir la lisis bacteriana. Los componentes del complemento son más de 30 proteínas séricas, la mayoría de ellas se sintetizan en el hepatocito. Este sistema se encuadra dentro de la inmunidad innata o inespecífica, aunque como se verá, posee un nexo con la inmunidad específica o adaptativa gracias a una de sus vías de activación.

6.1. Funciones del complemento

- Lisis del microorganismo o célula diana.
- Actuar como anafilotoxinas, reclutando células para la respuesta inflamatoria.
- Amplificación de la respuesta humoral específica.
- Eliminación de los inmunocomplejos: función realizada por la vía clásica.

6.2. Vías de activación del complemento

Clásicamente, se describían dos vías de activación del complemento: la vía clásica y la vía alternativa. Más recientemente se describió una tercera vía de activación, la vía de las lectinas unidoras de manosa (en inglés, vía de las MBL), que es importante conocer, puesto que en la actualidad ya se han caracterizado deficiencias causadas por alteraciones en proteínas propias de esta vía. Es prioritario conocer las diferencias en la activación de cada vía **(Figura 1).**

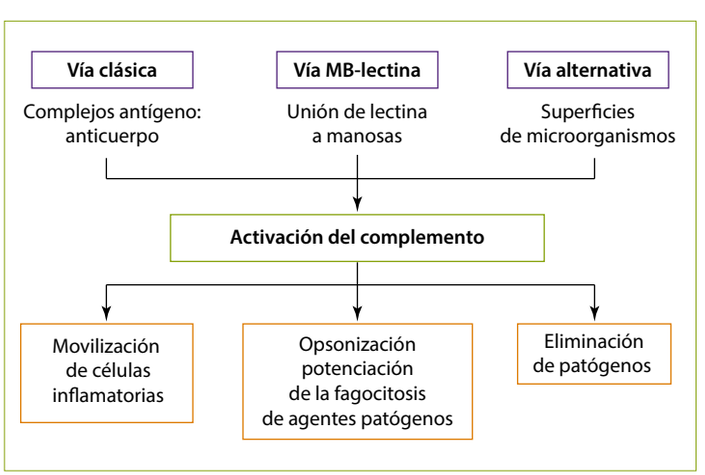


Figura 1. Vías de activación del complemento

Vía clásica

Se inicia por la unión del C1q al Fc de las inmunoglobulinas G y M (excepto G4). Por tanto, esta vía es el nexo del sistema del complemento con la inmunidad específica. Necesariamente, para que se active esta vía, el anticuerpo se debe encontrar unido específicamente a su antígeno, por lo que forma entonces los denominados inmunocomplejos. En definitiva, la vía clásica se activa cuando reconoce inmunocomplejos (antígeno-anticuerpo).

Vía alternativa

La ruta alternativa se activa directamente sobre la superficie de muchos microorganismos a través de los factores C3 y factor B (FB). El principal desencadenante es el reconocimiento de LPS (lipopolisacárido). Es, sobre todo en los primeros años de vida, el principal mecanismo de defensa frente a bacterias encapsuladas.

Vía de las lectinas (MBL)

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

6.3. Vía común

Independientemente de la vía que inicie la activación, todas convergen en la formación de una C3 convertasa, punto desde el que se pone en marcha una ruta común para la formación del complejo de ataque a la membrana, CAM (en inglés, MAC). El CAM se forma por el ensamblaje de las proteínas C5, C6, C7, C8 y C9 sobre la membrana microbiana, formando en ella un poro, cuyo efecto esencial es producir un notable desequilibrio osmótico en el microorganismo, que conduce a su lisis.

6.4. Regulación del complemento

El complemento, por su vía alternativa, sufre una activación permanentemente por la hidrólisis espontánea de C3, por lo que necesita unas vías de regulación finas y precisas que eviten la producción de daños tisulares al propio individuo por el estado de inflamación continuo.

Existen varias formas de regulación del complemento:

- Labilidad de las proteínas del complemento, es decir, se degradan fácilmente.
- C1Inh, que se une e inactiva C1r y C1s del complejo C1.

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

- Proteínas de control del complemento (CCP), que inactivan la formación de C3 convertasas.

6.5. Receptores para el complemento

- **CR1 (= CD35).** Su ligando es, sobre todo, el componente C3b, y en menor medida, el iC3b, así como C4b. Sus principales funciones son:
  - Receptor opsónico en fagocitos, mediante el que reconocen y engullen mejor los microorganismos recubiertos con C3b **(MIR 16-17, 49).**
  - Los eritrocitos y plaquetas captan a través de este receptor inmunocomplejos opsonizados y los llevan a los fagocitos "carroñeros" del sistema reticuloendotelial.

  Su defecto se ha asociado a pacientes con lupus.
- **CR2 (= CD21).** Se une a varios productos de degradación derivados del C3b (como iC3b y C3dg). También puede ligarse con el virus de Epstein-Barr.

6.6. Complemento e inflamación

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

- En **neutrófilos.** Aumento de las moléculas de adhesión y potenciación del estallido respiratorio (producción de radicales libres).
- En **mastocitos.** Provocan la degranulación, con el consecuente aumento de la permeabilidad.

Circulación extracorpórea y complemento

Durante el paso de la sangre por circuitos extracorpóreos se produce una notable producción de anafilotoxinas, con las consiguientes secuelas clínicas. El contacto del plasma con las membranas de los aparatos de hemodiálisis produce la activación de la vía alternativa del complemento, lo que causa una granulopenia transitoria durante los primeros minutos de la diálisis. Unos efectos similares, pero más intensos, ocurren durante el *bypass* cardiopulmonar; en este caso, también se activa la vía clásica.

6.7. Cascada de las cininas

Son el tercer sistema de formación de mediadores en cascada del plasma; los otros son el sistema del complemento y la cascada de la coagulación. En la vía de las cininas, el C1inh inhibe la enzima kalicreína, que es la responsable de la conversión del cininógeno en bradicinina, molécula que incrementa notablemente la permeabilidad vascular.

En los pacientes con edema angioneurótico familiar, está aumentada la actividad de la enzima por la deficiencia del C1 inhibidor, cuantitativa o cualitativa **(MIR 11-12, 218).** La deficiencia de factores de complemento más frecuente en Europa es la de C1inh **(MIR 18-19, 54; MIR 15-16, 48).**

Preguntas MIR

MIR 18-19, 54
MIR 16-17, 49, 51
MIR 15-16, 48
MIR 11-12, 218

Ideas Clave

- ✓ El complemento en un sistema multiproteico de activación en cascada cuya misión consiste en marcar a las células potencialmente peligrosas para ser fagocitadas y, si fuese posible, llenar la membrana plasmática de poros por donde entren agua e iones que produzcan la descompensación de la homeostasis intracitoplásmica.
- ✓ Existen tres vías de activación: la clásica, la alternativa y la de las lectinas.
- ✓ La principal deficiencia de factores del complemento a escala mundial es la de C9. En Europa es la de C1 inhibidor (C1inh).
- ✓ El déficit de los factores de la vía clásica se asocia a una mayor predisposición a padecer enfermedades autoinmunitarias, mientras que el déficit de los factores de la vía común produce mayor susceptibilidad a infecciones **(MIR 16-17, 51).**

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

ORIENTACIÓN MIR

Este es un tema importante. En los últimos años, las preguntas de inmunología clínica se han consolidado, y lo cierto es que algunas son tan clínicas que equivalen a las de otras asignaturas *(Infecciosas, Reumatología…)*. Se debe estudiar el tema con detenimiento, sin pasarlo por alto.

La inmunología clínica comprende múltiples facetas, entre las que se encuentra el trasplante, la patología alérgica, la autoinmunidad y las inmunodeficiencias.

Estas últimas, por ser un tema amplio e importante en el estudio del MIR, serán tratadas en un capítulo propio.

7.1. Trasplante de órganos

Generalidades

En la práctica, antes de realizar un trasplante se deben tener en cuenta tres elementos en la evaluación de la compatibilidad donante-receptor:

- En primer lugar, el grupo sanguíneo ABO **(MIR 16-17, 141).**
- El grado de semejanza entre los fenotipos CPH entre donante y receptor. La influencia de la compatibilidad CPH entre donante y receptor varía de unos trasplantes a otros. En el trasplante hepático, por razones aún no muy bien aclaradas, la importancia de la compatibilidad CPH donante-receptor es inferior a la del resto de los órganos sólidos.
  Una peculiaridad especial la representa el trasplante de córnea, tejido que, por no estar vascularizado, no es accesible para los linfocitos T citotóxicos en condiciones normales y, por tanto, la compatibilidad CPH carece totalmente de importancia. Asimismo, distintos HLA parecen tener una importancia diferente en el rechazo de los injertos, atribuyéndose una mayor influencia al DR. La gradación de la importancia de la compatibilidad sería en el siguiente orden:

  DR > B > A > C

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

Recuerda

En el trasplante de órganos sólidos, lo primero que hay que comprobar es la compatibilidad ABO.

Recuerda

En el trasplante de médula ósea, la compatibilidad HLA debe ser del 100%, pero no se tiene en cuenta la compatibilidad ABO.

Tipos de trasplante

Según la pareja donante-receptor:

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

Según la topología del trasplante:

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

Tipos de rechazo

- **Rechazo hiperagudo.** Aparece a las pocas horas del trasplante. Está causado por la existencia de anticuerpos preformados en la sangre del receptor contra el CPH del donante que fijan complemento sobre las células del injerto, destruyéndolas rápida y masivamente. La incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO, también es causa de rechazo hiperagudo. Es una de las peores complicaciones de un trasplante, pero se puede prevenir realizando una prueba cruzada pretrasplante con suero del receptor y linfocitos del donante.
- **Rechazo agudo.** Aparece a las pocas semanas del trasplante de un órgano CPH no compatible. La causa es la alorreactividad de los linfocitos T a través de una respuesta primaria de los linfocitos T CD8 contra las moléculas CPH de clase I del injerto, así como por la activación de los linfocitos T CD4 contra las moléculas CPH de clase II expresadas por las células dendríticas y monocitos del donante que se hallan presentes en el tejido trasplantado y que son distintas a los HLA del receptor **(MIR 10-11, 207).**

Recuerda

A mayor expresión de B7 por las células presentadoras del antígeno del donante, mayor es la tasa de rechazo agudo.

  El rechazo agudo acelerado ocurre unos días después del trasplante, y se debe a la reactivación de células T sensibilizadas previamente (es una respuesta secundaria).
- **Rechazo crónico.** Aparece años después del trasplante y se manifiesta bajo la forma de una arteriosclerosis acelerada en el órgano injertado (arteritis obliterante), lo que hace que, por lo general, el envejeci-

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

miento de los órganos trasplantados tenga lugar de una forma siete veces más rápida que el que se desencadena de forma natural. La causa está poco clara, pero en trasplante renal parece tener una relación clara con las diferencias en HLA entre donante y receptor. No se conocen fármacos para controlarlo **(Tabla 1).**

Rechazo	Hiperagudo	Agudo	Crónico
Patogenia	RHS Tipo II	RHS Tipo IV	Arterioesclerosis acelerada (arteritis obliterante)
Tarda en aparecer	Horas postrasplante	Meses postrasplante	Años postrasplante
Comentario	Prevención: prueba cruzada con suero del receptor y linfocitos del donante	Alorreactividad	• No existe tratamiento • Envejecimiento acelerado del órgano

Tabla 1. Características de los distintos tipos de rechazo (RHS: reacción de hipersensibilidad)

Prevención del rechazo

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

Recuerda

Las diferencias entre las moléculas HLA de clase II inducen a una respuesta alogénica más fuerte que la inducida por las diferencias en clase I.

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

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Consiste en administrar al receptor del trasplante la infusión intravenosa de los progenitores del donante, que han podido ser obtenidos de la médula ósea, de sangre de cordón umbilical y de sangre periférica.

Pueden producirse varias complicaciones: principalmente el rechazo de la médula ósea trasplantada y la enfermedad de injerto contra huésped, en ocasiones fatal. Ambos fenómenos se deben a las respectivas diferencias genéticas que puedan existir entre el donante y el receptor. Por ello, la pareja donante-receptor idónea es la formada por dos hermanos HLA-idénticos o el autotrasplante o trasplante autólogo, siempre que sea posible.

A pesar de ello, en el caso del trasplante alogénico HLA idéntico, también se producen rechazos y, en mayor o menor medida, cuadros de enfermedad de injerto contra huésped, lo que sugiere la existencia de otros sistemas de histocompatibilidad menores, algunos de ellos de herencia ligada al cromosoma Y, por lo que se han observado diferencias entre los trasplantes de progenitores hematopoyéticos en función del género de la pareja donante-receptor.

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

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

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

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

A. Enfermedad del injerto contra el huésped (EICH)

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

Constituye una grave complicación del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, aunque también puede aparecer en otros injertos (trasplante intestinal). La EICH no aparece exclusivamente en los trasplantes. También puede presentarse cuando se realizan transfusiones de sangre a un paciente inmunodeprimido o con una inmunodeficiencia celular. Si un paciente presenta un déficit inmunitario celular grave y precisa una transfusión, la sangre que se le vaya a administrar debe ser previamente irradiada con el fin de impedir que los linfocitos T alorreactivos proliferen y desarrollen la enfermedad.

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

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

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

- **Aguda.** Se desarrolla dentro de los primeros 3 meses postrasplante (generalmente entre los 15 y 30 primeros días).
- **Crónica.** Se considera que existe una EICH crónica si ésta se produce después del tercer mes del trasplante o si una aguda se prolonga más allá de los 3 primeros meses. Se considera que, a los 6 meses

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

de sufrir un trasplante alogénico, al menos el 20% de los pacientes presenta alguna manifestación de EICH crónica. El pronóstico es peor en los pacientes que sufren inmunodeficiencias. En el resto de los pacientes, si se someten a un adecuado tratamiento inmunosupresor a largo plazo (2-3 años), la enfermedad revierte en la mayor parte de ellos.

7.2. Reacciones de hipersensibilidad

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

Hay cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad, descritos por Gell y Coombs:

- **Tipo I.** Hipersensibilidad mediada por *IgE*. Se verá con extensión más adelante **(MIR 14-15, 218).**
- **Tipo II.** Anticuerpos citotóxicos. Existen *anticuerpos circulantes que se unen a células diana.* La lisis se produce por fijación del complemento o por citotoxicidad mediada por anticuerpos (NK). Como consecuencia de la activación del complemento, se liberan fragmentos quimiotácticos (como C5a), que provocan la infiltración de polimorfonucleares. Son ejemplos de este mecanismo la enfermedad hemolítica del recién nacido (por incompatibilidad Rh) y el rechazo hiperagudo de trasplantes.
- **Tipo III.** Patología por depósito de *inmunocomplejos.* Los inmunocomplejos son agregados de antígeno, anticuerpos y complemento que normalmente son retirados de la circulación por fagocitosis directa o por transporte de los mismos hacia órganos, como el bazo, donde también son fagocitados por los monocitos-macrófagos. En el Capítulo 6, *Complemento,* se trata el tema de los inmunocomplejos con más extensión (ejemplos son la enfermedad del suero y algunas de las manifestaciones del LES).
- **Tipo IV.** Son las reacciones tardías *mediadas por células.* El prototipo es la reacción de Mantoux: se produce tras la administración de tuberculina a un paciente que previamente esté sensibilizado. La reacción aparece a las 48-72 h como una induración en el área de inyección. Ejemplos de patología mediada por hipersensibilidad de tipo IV son el rechazo agudo de los trasplantes (no se debe confundir con el hiperagudo) y los granulomas.

7.3. Alergia

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

No obstante, los atópicos tienen una predisposición genética a desarrollar respuestas de IgE frente a moléculas antigénicas presentes en material usualmente no infeccioso ni patógeno (pólenes, ácaros…), antígenos inocuos, contra los que la mayoría de la población no presenta tales respuestas.

Los términos *alergia atópica* o *atopia* se usan, de forma mayoritaria, para designar a todo tipo de reacciones alérgicas mediadas por IgE. Sin embargo, en algunas de las manifestaciones clínicas de los individuos atópicos, existen mecanismos inmunológicos que implican a componentes del sistema inmunológico, más allá de la IgE **(MIR 17-18, 59).**

Respuesta de IgE

Las IgE tienen la propiedad de unirse a la membrana de basófilos y mastocitos a través de receptores de alta afinidad para el Fc de la IgE. Si un individuo sensibilizado entra de nuevo en contacto con el mismo alérgeno, éste interaccionará con las IgE fijadas en la membrana de los mastocitos y basófilos. Esta interacción, que requiere el entrecruzamiento de varios receptores, induce en las células un estado de activación que determina la rápida y brusca liberación de mediadores inflamatorios preformados que contienen en sus gránulos (histamina y otros) y la síntesis de *novo* de otros mediadores (prostaglandinas y leucotrienos).

Son ellos los que determinan la sintomatología clínica, al inducir en los tejidos a los que acceden:

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

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

Alérgenos

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

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

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

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

Entre ellos destacan:

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

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

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

Factores genéticos y ambientales que controlan la síntesis de IgE

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

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

Ciertas condiciones ambientales actúan como factores promotores de las respuestas de Ac IgE frente a alérgenos en individuos genéticamente predispuestos. Tales condiciones incluyen polutos atmosféricos irritables (tabaco, NO_2, gases de combustión de motores diesel). La exposición a los aeroalérgenos durante la primera infancia y la exposición al alérgeno durante infecciones víricas de las vías respiratorias favorecen el desarrollo de enfermedades respiratorias atópicas.

Basófilos y mastocitos

A. Mediadores preformados contenidos en los gránulos

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

- **Histamina.** Es la principal amina vasoactiva en el ser humano. En otras especies, los gránulos de los mastocitos también contienen serotonina, pero ésto no ocurre en mastocitos humanos; las plaquetas humanas sí contienen serotonina.
  La histamina actúa sobre las estructuras hísticas a través de los receptores:
  - **H1** (contracción de la musculatura lisa bronquial y gastrointestinal, vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular).
  - **H2** (secreción de ácido por las células parietales gástricas, permeabilidad incrementada de las barreras epiteliales y aumento de la secreción de moco). Existe un receptor H3 de la histamina que está implicado, únicamente, en la síntesis y liberación de la misma.

- **Heparina.** Principal proteoglicano.
- **Proteasas neutras.** Las más conocidas de los gránulos de los mastocitos humanos son la quimasa y la triptasa.
  - Triptasa. Tiene actividad proteolítica sobre C3, generando C3b y C3a.
  - Quimasa. In vitro, convierte la angiotensina I en angiotensina II y tiene la capacidad de degradar componentes de la membrana basal de las uniones dermoepidérmicas.

- **Factores quimiotácticos.** Incluyen el factor quimiotáctico de los eosinófilos de la anafilaxia (ECF-A) y otro factor con actividad quimiotáctica restringida para los neutrófilos (NCF).

B. Fijación de la IgE a eosinófilos, basófilos y mastocitos

La IgE se fija en la membrana de estas células (mastocitos y basófilos) a través de receptores de alta afinidad para el Fc de IgE, a los que se denomina de tipo I (FcIgEI) para distinguirlos de los de baja afinidad, o de tipo II, (CD23) presentes en la membrana principalmente de eosinófilos. El receptor está compuesto por una cadena α, una cadena β y dos cadenas γ idénticas. Una sola célula cebada o mastocito puede unir cientos de moléculas IgE con especificidades distintas.

La unión de la IgE con su receptor en el eosinófilo lleva a una forma especial de citotoxicidad mediada por anticuerpos; está mediada, entre otras, por la proteína catiónica del eosinófilo, que desencadena la muerte de las células de los helmintos.

La activación de basófilos y mastocitos mediada por IgE da lugar a la liberación de mediadores.

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

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

C. Anafilaxia generalizada o *shock* anafiláctico

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

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

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

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

Los principales alérgenos implicados son medicamentos, venenos inoculados por insectos, alimentos y, con menor frecuencia, caspas de animales y gas de óxido de etileno en las membranas de hemodiálisis. Los síntomas suelen desaparecer a las 2 horas, pero pueden reaparecer a las 8 horas, motivo por el que se debe ingresar a los pacientes durante 24 horas. El tratamiento requiere de identificación precoz del cuadro, y de la administración de adrenalina por vía intramuscular **(MIR 12-13, 163).**

7.4. Inmunidad tumoral

Inmunovigilancia

Se conoce desde hace mucho tiempo el fenómeno de la desaparición de algunos tumores malignos de modo espontáneo. A principios del siglo XX, Erhlich sugirió que las células malignas podían ser detectadas y eliminadas por el sistema inmunitario. El principio de la inmunovigilancia sostiene que, cuando surgen células aberrantes, son reconocidas y eliminadas por las células del sistema inmunitario (fundamentalmente por las células T y NK). Los fallos en esta respuesta inmunitaria serían uno de los múltiples factores que en último término llevarían a la aparición del tumor.

Al existir reconocimiento por parte del sistema inmunitario, ello implica que deben existir antígenos en las células malignas, que no existen en el resto de las células del organismo.

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

Otro acontecimiento reciente es la consecución de remisiones de tumores malignos mediante inmunoterapia (en tumores como el carcinoma renal y melanoma con resultados equivalentes, incluso a veces superiores, a otras técnicas terapéuticas como quimioterapia o radioterapia). Se revisará la inmunoterapia anti-tumoral en el *Capítulo 9. Inmunoterapia.*

A. Sistema inmunitario y tumor

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

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

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

B. Mecanismos de escape a la respuesta inmunitaria

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

- **Modulación antigénica.** Los antígenos son modulados por la célula maligna, y ésta deja de expresarlos mientras le suponga una desventaja.
- **Selección de células que no expresan los antígenos**. Ya se vio con anterioridad.
- **Factores bloqueantes.** La secreción de productos inmunosupresores como histamina y citocinas (TGF-β) por parte de las células del tumor.
- **Tolerancia forzada,** por ejemplo, por la ausencia de expresión de moléculas como CD80 (B7) con la consiguiente anergia por ausencia de señal coestimuladora.
- **Expresión de moléculas protectoras en la superficie celular.** Algunos tumores expresan una variedad mutante de la ICAM-1 (proteína de adhesión celular), que tiene una gran homología con las proteínas reguladoras del complemento (pertenecen a la misma superfamilia) y protege a las células de la lisis mediada por complemento.
- **Expresión de fas-ligando (CD95L).** Esta molécula induce la apoptosis de los linfocitos que se acercan a intentar destruirlas.

Además de estos mecanismos, las células tumorales suelen aumentar su capacidad de diseminación disminuyendo su adhesión, por ejemplo mediante la inactivación de moléculas como la cadherina E **(MIR 09-10, 211-GT).**

Antígenos oncofetales

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

Los mejor caracterizados son:

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

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

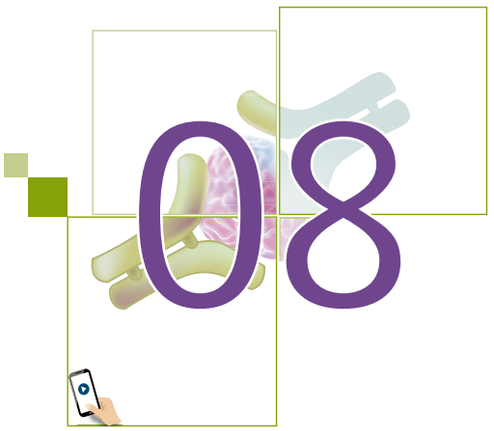
Preguntas MIR

MIR 17-18, 59
MIR 16-17, 141
MIR 14-15, 218
MIR 12-13, 163
MIR 10-11, 207
MIR 09-10, 211-GT

Ideas Clave

- ✓ El estudio de expresión de moléculas y la cuantificación de las poblaciones de linfocitos (B, T CD4, T CD8 y NK) y el cociente CD4/CD8 mediante citometría de flujo es una de las herramientas más utilizadas para valorar el grado de competencia inmunitaria.
- ✓ En un trasplante de órganos, la primera compatibilidad que se debe asegurar es la de grupo sanguíneo AB0, debido a la presencia en la sangre de los anticuerpos naturales frente a los GS.
- ✓ La influencia de la compatibilidad CPH entre donante y receptor varía de unos trasplantes a otros, siendo máximo en médula ósea y poco importante en el trasplante hepático.
- ✓ Se ha determinado que la principal compatibilidad de CPH, de cara a la compatibilidad de órgano, es la de los CPH de clase II, concretamente DR.
- ✓ Se han descrito tres tipos de mecanismo de rechazo: hiperagudo (inmunidad humoral), agudo (inmunidad celular) y crónico (no se conoce su causa).
- ✓ La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) es una situación parecida al rechazo agudo de órganos en la que el rechazado es el cuerpo del receptor del tejido y los atacantes los linfocitos T del donante. La casi totalidad de los casos se producen tras un trasplante de médula ósea, y su clínica es similar a un cuadro autoinmunitario: alteraciones cutáneas, hepáticas (colangitis con colestasis), gastrointestinales (malabsorción), artritis y bronquiolitis obliterante.
- ✓ La manifestación más específica de la EICH es la bronquiolitis obliterante, mientras que lo más frecuente son las manifestaciones cutáneas.
- ✓ La hipersensibilidad consiste en el desarrollo de una respuesta inmunitaria dirigida contra elementos que no deberían ser considerados como extraños, o hacia elementos patógenos, pero de una forma inadecuada.
- ✓ Se han descrito cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad (RHS): I (anafiláctica), II (citotóxica), III (por inmunocomplejos) y IV (mediada por células).
- ✓ El rechazo hiperagudo es una reacción de hipersensibilidad tipo II y el rechazo agudo es de tipo IV.
- ✓ La inmunovigilancia es una teoría que sostiene que, al surgir células mutantes con potencialidad maligna, éstas son reconocidas y eliminadas por las células del sistema inmunitario (fundamentalmente, las células T y NK). Los fallos en esta respuesta inmunitaria, como el retardo en la respuesta, llevarían a la aparición de tumores.

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "



ORIENTACIÓN MIR

Una pregunta obligada en el examen MIR es sobre las inmunodeficiencias, tanto en forma de caso clínico como conceptual. Es un tema complicado y extenso, en el que hay que detenerse y priorizar. Se debe prestar especial atención a los microorganismos "propios" de cada grupo de inmunodeficiencias y a rasgos sindrómicos, que ayudarán al estudiante a orientar el caso clínico

8.1. Concepto de inmunodeficiencia

Las alteraciones cuantitativas o cualitativas en uno o más de los componentes de la respuesta inmunitaria producen una descoordinación de las respuestas inmunitarias que se manifiesta a nivel clínico, por lo general, como una *mayor susceptibilidad a las infecciones.*

Las anomalías intrínsecas (genéticas) de los componentes del sistema inmunitario, que a su vez pueden ser congénitas o adquiridas, son la causa del grupo de síndromes y enfermedades denominadas inmunodeficiencias primarias. Las inmunodeficiencias secundarias se producen por agentes o situaciones ajenos al sistema inmunitario, pero que, al alterarlo, dan lugar a una respuesta inmunitaria deficitaria, algunos autores citan al síndrome de Down y al síndrome de Turner, como causas congénitas de inmunodeficiencia secundaria.

Las inmunodeficiencias más frecuentes son las secundarias, globalmente en primer lugar, la malnutrición y en el mundo desarrollado las iatrógenas (inmunosupresores, esplenectomías…) y, en segundo lugar, el SIDA.

8.2. Clínica de los defectos inmunitarios

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

Como se vio en capítulos anteriores, cuando la agresión por un germen pone en marcha la respuesta inmunitaria, ambas variantes, específica e inespecífica, actúan en estrecha conexión; esta respuesta global y coordinada no es igual para todos los gérmenes.

Tampoco los diferentes componentes del sistema inmunitario tienen la misma importancia en la defensa contra un agente infeccioso determinado.

Por esta razón, deficiencias en diferentes componentes del sistema inmunitario producirán una patología infecciosa diferente en cada caso:

- **Déficit de anticuerpos.** Las infecciones y sepsis suelen ser por *Haemophilus,* neumococo y estafilococos. Las de origen fúngico son muy infrecuentes y las infecciones víricas están causadas casi exclusivamente por enterovirus. En niños aparecen infecciones pulmonares, otitis y meningitis; también son frecuentes las diarreas por *Giardia lamblia*. En adolescentes y adultos son características las neumonías de repetición, bronquitis crónica, sinusitis crónica (enfermedad sinopulmonar crónica) y otitis media crónica.
- **Déficit de complemento.** Presenta una elevada incidencia de infecciones de repetición por bacterias capsuladas, especialmente por el género *Neisseria* y enfermedades por depósito de inmunocomplejos cuando el déficit afecta a alguno de los factores de la vía clásica. La sintomatología infecciosa es especialmente relevante durante los primeros años de vida, especialmente las meningitis.
- **Déficit de inmunidad celular.** Presenta infecciones graves y recurrentes por virus latentes como el herpes simple o varicela zóster. Estos pacientes presentan infecciones por microorganismos que habitualmente no son patógenos (oportunistas), como hongos, levaduras y *Pneumocystis*. La candidiasis mucocutánea aparece, prácticamente, en todos ellos. También pueden presentar infecciones por otros microorganismos como las micobacterias.
- **Inmunodeficiencias combinadas.** Afectan tanto a la inmunidad celular (mediada por células T) como a la humoral (anticuerpos) y son, por lo general, las más graves. Cualquier microorganismo, incluidos los no patógenos, puede dar lugar a infecciones graves, sobre todo, los de crecimiento intracelular obligado.
  Es tan bajo el nivel de inmunidad de estos pacientes que, si se realiza una transfusión sanguínea, los escasos linfocitos presentes en la sangre del donante pueden desencadenar una enfermedad injerto contra huésped mortal.
- **Déficit de células fagocíticas.** Los agentes infecciosos más frecuentes suelen ser bacterias piógenas, en especial *Staphylococcus aureus,* así como bacterias de crecimiento intracelular obligado, si los monocitos-macrófagos están afectados. Otras infecciones comunes en estos pacientes son las de origen fúngico **(Tabla 1** y **Tabla 2).**

Déficit inmunitario	Clínica
Anticuerpos	Infecciones respiratorias: neumonías, otitis y sinusitis de repetición
Inmunidad celular	• Formas graves de enfermedades por virus • *Candida.* Oportunistas
Fagocitosis	Infecciones por hongos y bacterias saprofitas como estafilococo coagulasa-negativo
Complemento	• Patología por inmunocomplejos (clásica) • Predisposición a infecciones por bacterias encapsuladas

Tabla 1. Orientación diagnóstica de las inmunodeficiencias

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

Tipo de déficit inmunitario				
Microorganismo	Anticuerpos	Complemento	Inmunidad celular	Fagocitosis
Estafilococos	•	◦	◦	•
Neumococos	•	•	◦	◦
Haemophilus	•	•	◦	◦
Neisseria	◦	•	◦	◦
Virus ADN	◦	◦	•	◦
Brotes repetidos virus	◦	◦	•	◦
Enterovirus	•	◦	◦	◦
Hongos	◦	◦	•	•
Giardia lamblia	•	◦	◦	◦

Tabla 2. Infecciones en sujetos inmunodeprimidos

8.3. Inmunodeficiencias secundarias

Son las causadas por agentes que alteran, de forma indirecta, un sistema inmunitario previamente normal, desencadenando un cuadro de inmunodeficiencia. Son mucho más frecuentes que las primarias y, por lo general, menos selectivas en cuanto al componente del sistema inmunitario afectado.

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

Las iatrógenas (fármacos, incluyendo la corticoterapia prolongada) son las más frecuentes en los países desarrollados y la malnutrición, en los países en vías de desarrollo.

8.4. Inmunodeficiencias primarias

La mayor parte son de origen genético, por lo que su diagnóstico es más frecuente en la infancia. Son entidades descritas clínicamente mucho antes de su caracterización genética, por lo que la actualización y revisión de su clasificación es constante. En la última clasificación internacional, se incluyen aproximadamente unas 350 inmunodeficiencias primarias.

El objetivo de este texto es facilitar una breve descripción de las inmunodeficiencias primarias (IDP) más representativas **(Tabla 3)**, sacrificando para una mayor simplificación la clasificación "académica" de las mismas **(Figura 1).**

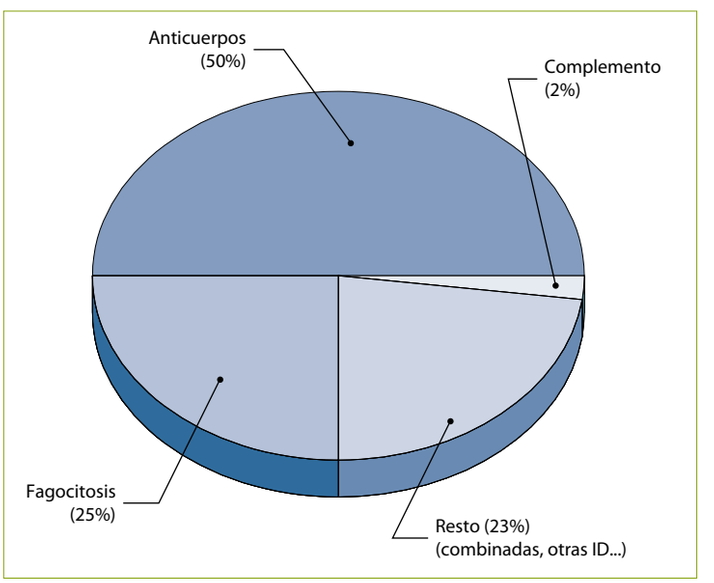


Figura 1. Frecuencia de diferentes inmunodeficiencias primarias

Enfermedad	Herencia	Tipo de déficit	Linfocitos	Inmunoglobulina
Síndrome de Bruton	X	Anticuerpos	Ausencia de B	Muy bajas
Síndrome hiper-IgM	X AR	Anticuerpos	• Déficit de CD40L en linfocitos T • Déficit de CD40 en linfocitos B	• IgM elevadas • IgG, IgA e IgE disminuidas
Inmunodeficiencia variable común	¿?	Anticuerpos		Bajas
Inmunodeficiencia combinada grave	X	Combinada	Ausencia de T	Bajas
Inmunodeficiencia combinada grave	AR	Combinada	Ausencia de T y B	Bajas
Déficit de ADA	AR	Combinada	Descenso progresivo de T y B	Bajas
Déficit de HLA de clase II	AR	Combinada	Normal (LTCD4+ bajos)	Normales o bajas
Síndrome de Wiskott- Aldrich	X	Complejo	Descenso progresivo de T y B	• IgM baja • IgA e IgE elevadas
Síndrome de ataxia-telangiectasia	AR	Complejo		• IgM elevadas • IgA e IgE bajas
Síndrome de Di George	Cr22q	Complejo (celular)	Descenso progresivo de T y B	Normales o bajas
Enfermedad granulomatosa crónica	AR (30%)	Fagocitosis		
Enfermedad granulomatosa crónica	X (70%)	Fagocitosis		
Síndrome hiper-IgE	AD o AR	Fagocitosis		IgE elevadas

Tabla 3. Principales inmunodeficiencias primarias

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

Patología asociada

Se trata de un síndrome infeccioso de repetición que lleva asociado, a consecuencia del mismo, una serie de síndromes como malnutrición, retraso en el crecimiento, anemia ferropénica, organopatías pulmonares y cuadros diarreicos crónicos. Las IDP se asocian con mayor frecuencia de la esperada a:

- **Autoinmunidad.** Las enfermedades autoinmunitarias son más frecuentes en las ID que conservan, al menos de manera parcial, la formación de anticuerpos, en tanto que su incidencia es menor en las formas combinadas graves. Las enfermedades autoinmunitarias más frecuentes son aquéllas en las que la autoagresión se dirige hacia células sanguíneas: anemias hemolíticas, trombocitopenias y neutropenias.
  Las colagenosis son especialmente frecuentes en las deficiencias del complemento. En los pacientes con inmunodeficiencias, además de las enfermedades autoinmunitarias, también es típica la presencia de autoanticuerpos sin significado clínico concreto. Los más frecuentes son los dirigidos contra la IgA: cardiolipina, antígeno microsomal tiroideo, factor reumatoide y ANA.
- **Neoplasias.** La incidencia de tumores es de 10 a 100 veces mayor de la esperada en grupos de edad similar. Son más frecuentes en las ID asociadas a alteraciones de las células T, por ejemplo, en el síndrome de ataxia-teleangiectasia.
  Las neoplasias más frecuentes son las de origen linforreticular (linfoma no Hodgkin), seguidas por el carcinoma gástrico (en los déficits de anticuerpos).
- **Atopia.** Las enfermedades de origen atópico son especialmente frecuentes en las deficiencias de IgA. También es frecuente la aparición de dermatitis similar a la de origen atópico en las ID combinadas, así como en las deficiencias de la función fagocítica.

8.5. Inmunodeficiencias primarias humorales

Son las IDP más frecuentes. Engloban a las entidades cuyo cuadro clínico evidencia un fallo en la formación de anticuerpos específicos. La inmunidad mediada por las células T suele ser normal. La sintomatología más habitual consiste en infecciones de repetición causadas por bacterias extracelulares en tractos mucosos naturales. La localización más frecuente de estas infecciones es el tracto respiratorio (neumonías y bronquitis de repetición), seguido del digestivo (diarreas intermitentes).

Otras infecciones frecuentes son sepsis, otitis, sinusitis, meningitis y piodermitis. Como enfermedades asociadas destacan las autoinmunitarias (citopenias, gastritis atróficas), los eczemas y los tumores, en particular carcinomas gástricos. Las complicaciones más frecuentes son las bronquiectasias, otitis y sinusitis crónicas, así como síndromes malabsortivos.

Agammaglobulinemia ligada al sexo (síndrome de Bruton)

A. Etiología

Se debe a deleciones en el gen de la tirosina-cinasa de Bruton (BTK), localizado en el cromosoma X. Esta deficiencia condiciona un "stop" en la diferenciación de los linfocitos B a nivel intramedular.

B. Clínica

Las infecciones típicas del déficit de anticuerpos suelen comenzar entre los 6 meses y el año de vida, cuando han desaparecido los anticuerpos maternos. Estos pacientes pueden padecer un cuadro de artritis reumatoide *like* causada frecuentemente por *Mycoplasma spp.* Otro cuadro que incide en estos pacientes es un síndrome similar a la dermatomiositis, que evoluciona hacia una meningoencefalitis generalmente fatal, y que es producido por una infección por virus ECHO. Son muy frecuentes las diarreas por *G. lamblia,* pero sólo el 10% de los pacientes desarrollan diarreas crónicas que, dada su edad, pueden hacer pensar en una enfermedad celíaca.

C. Diagnóstico

Se requieren los siguientes datos: sexo masculino, comienzo en la edad infantil, valores de IgG sérica inferiores a 200 mg/dl, IgA e IgM séricas prácticamente indetectables. Es característica la ausencia de linfocitos B circulantes (< 2% de LB) y de células plasmáticas en los tejidos (como en intestino). La inmunidad mediada por células T es normal.

El tratamiento de elección, como para la mayoría de las deficiencias de anticuerpos, es la administración periódica de gammaglobulina por vía parenteral o subcutánea.

Síndrome hiper-IgM

A. Etiología

Se debe a mutaciones en los genes de las moléculas que median el cambio de clase de la inmunoglobulina, siendo los principales CD40 ligando (CD40L) y CD40. Las alteraciones en el gen CD40L (también llamado CD154) presentan un patrón de herencia ligada al cromosoma X (regla mnemotécnica "ligando-ligada"), mientras que CD40 tiene un patrón de herencia autosómica recesiva.

B. Clínica

Los pacientes presentan un cuadro clínico de déficit de inmunidad humoral (neumonías, sinusitis, otitis…). También son muy sensibles a las infecciones por *Cryptosporidium.* Los niveles de IgM están elevados, mientras que los de IgG, IgA e IgE están muy bajos y a diferencia de los pacientes con síndrome de Bruton, los linfocitos B se encuentran en número normal.

Inmunodeficiencia variable común

Es la segunda IDP más frecuente y la más frecuente con sintomatología infecciosa. Se considera que, en realidad, es un síndrome que agrupa varias enfermedades que aparecen después de la infancia, cuya expresión primaria es una producción de anticuerpos solubles alterada, en base a un defecto en la diferenciación de las células plasmáticas. Aunque puede haber niños afectos (> 4 años), suele debutar con más frecuencia a partir de la adolescencia, siendo la edad de comienzo más habitual entre los 20 y los 30 años. Afecta tanto a varones como a mujeres. Los hallazgos inmunológicos son muy variables. Las cifras de IgG son bajas, pueden oscilar entre su ausencia y 500 mg/dl; la IgM e IgA pueden tener valores muy variables. Los linfocitos B suelen ser normales en número, aunque un pequeño porcentaje de pacientes puede tenerlos disminuidos.

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

La etiología es, por lo general, desconocida (se han descrito mutaciones en genes relacionados con la diferenciación de linfocitos B en el 20-40% de los pacientes); existe un defecto intrínseco del linfocito B, que es incapaz de madurar a célula plasmática o, si lo hace, las células plasmáticas no segregan las IG que producen. Un dato característico es la ausencia de células plasmáticas en tejidos.

El cuadro clínico corresponde al reseñado para las deficiencias de anticuerpos (bronquitis y sinusitis crónicas, neumonías de repetición…). Las infecciones más frecuentes son las de senos paranasales y pulmonares, seguidas por las intestinales. La incidencia de enfermedades autoinmunitarias es alta. Son muy frecuentes la anemia perniciosa y la aclorhidria gástrica que, probablemente, tenga que ver con la alta incidencia de carcinomas gástricos en estos pacientes. Son también frecuentes los linfomas. En un subgrupo de pacientes pueden aparecer fenómenos inflamatorios granulomatosos (sarcoidosis, poliangeitis granulomatosa…) **(MIR 14-15, 220).**

Recuerda

Es una inmunodeficiencia de anticuerpos primaria y adquirida.

El pronóstico (principalmente infeccioso), bien tratada, es relativamente bueno, pudiendo llegar a la octava década, pero siendo muy variable en función de las complicaciones a diferentes niveles (bronquiectasias, hipertensión portal…) ya presentes al momento del diagnóstico. Una de las causas principales de mortalidad en estos pacientes es el linfoma. Los hijos de enfermas (no tratadas) nacen con niveles bajos de inmunoglobulinas, que progresivamente van aumentando hasta llegar a igualarse con los de niños nacidos de madres sanas. Las complicaciones autoinmunes e inflamatorias siguen una evolución independientemente del tratamiento sustitutivo. Estos pacientes son subsidiarios de recibir tratamientos inmunosupresores para dichas complicaciones. Algunos pacientes que han recibido tratamiento con rituximab (anti-CD20) presentan de forma prolongada hipogammaglobulinemia en rangos similares a la inmunodeficiencia variable común, asociando además infecciones típicas de este tipo de inmunodeficiencia **(MIR 16-17, 100-HM).**

Deficiencia selectiva de IgA

La producción, niveles sanguíneos y funcionalidad del resto de inmunoglobulinas, así como la inmunidad celular, son normales.

Según las publicaciones al uso, la frecuencia es de 1:800 en individuos caucásicos e inferior en japoneses y afroamericanos, y es la IDP más frecuente. Dichos estudios se suelen referir a EE.UU.

A. Clínica

La gran mayoría de los pacientes están asintomáticos, pero algunos presentan infecciones respiratorias o digestivas de repetición, de origen generalmente bacteriano.

En estos pacientes hay mayor incidencia de trastornos autoinmunitarios (especialmente diabetes tipo 1), alergia y enfermedad celíaca que en la población general (uno de cada 200 alérgicos es deficiente en IgA). Se han descrito reacciones graves tras la administración de hemoderivados.

Recuerda

Si la inmunodeficiencia de IgA cursa con clínica, hay que sospechar e investigar otro déficit de anticuerpos asociado, como el déficit de subclases de IgG2 e IgG4. Si se confirma, puede recibir tratamiento con gammaglobulinas.

B. Pronóstico

La enfermedad suele pasar desapercibida (el 85% de los pacientes está asintomático). Si los pacientes son sintomáticos, el pronóstico depende de las enfermedades asociadas (infecciones recurrentes bacterianas de vías altas respiratorias, alergia, autoinmunidad).

C. Diagnóstico diferencial

Debe tenerse en cuenta que algunos anticonvulsivos como las hidantoínas suprimen la producción de IgA. Los criterios diagnósticos establecidos (Sociedad Europea de Inmunodeficiencias) requieren que el paciente tenga más de 4 años de edad.

D. Tratamiento

Las infecciones de repetición se tratarán con antibióticos; no debe emplearse gammaglobulina. Las vacunas contra *Haemophilus spp* y neumococos pueden ser de utilidad en pacientes con síndrome infeccioso de repetición. Se recomienda portar identificación con el diagnóstico de deficiencia selectiva de IgA.

Deficiencia selectiva de subclases de IgG

A. Definición

Se define como la existencia de valores inferiores a los normales de una o más subclases de IgG, con normalidad de la cantidad total de IgG sérica. Es frecuente la inmunodeficiencia conjunta de subclases IgG2 e IgG4 y en un importante número de casos asociado a déficit parcial o total de IgA. Suelen presentar clínica infecciosa recurrente ORL y de vías altas respiratorias. Los criterios diagnósticos requieren que la edad del paciente sea mayor de 7 años y dos subclases de IgG (G1, G2 o G3) disminuidas.

B. Tratamiento

El tratamiento de la deficiencia debe efectuarse con gammaglobulina, si existe una clínica infecciosa suficientemente grave y deficiencia en la capacidad de producción de anticuerpos frente a antígenos proteicos y polisacáridos.

Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia

Durante los últimos meses de la gestación, la IgG materna pasa a través de la placenta mediante un mecanismo activo y persiste en la sangre del recién nacido hasta los 6-8 meses de vida. La primera Ig que produce el niño es la IgM, seguida por IgG e IgA. La IgG adquirida pasivamente se cataboliza, mientras que el lactante inicia su propia producción de IgG.

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

Como consecuencia, entre los 3 y 6 meses de vida, existe una hipogammaglobulinemia fisiológica, con valores de IgG bajos. En algunos niños, este déficit fisiológico se prolonga hasta los 3 años, en cuyo caso se dice que padecen una hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia **(Figura 2).** El origen de este trastorno no está aclarado, aunque parece existir una mayor frecuencia en niños con familiares afectos de inmunodeficiencias primarias de anticuerpos.

La hipogammaglobulinemia transitoria produce sintomatología muy raras veces, y generalmente los pacientes conservan una adecuada respuesta frente a vacunas. No está indicado administrar gammaglobulina, excepto en los casos extraordinarios en que se producen infecciones muy graves y repetidas.

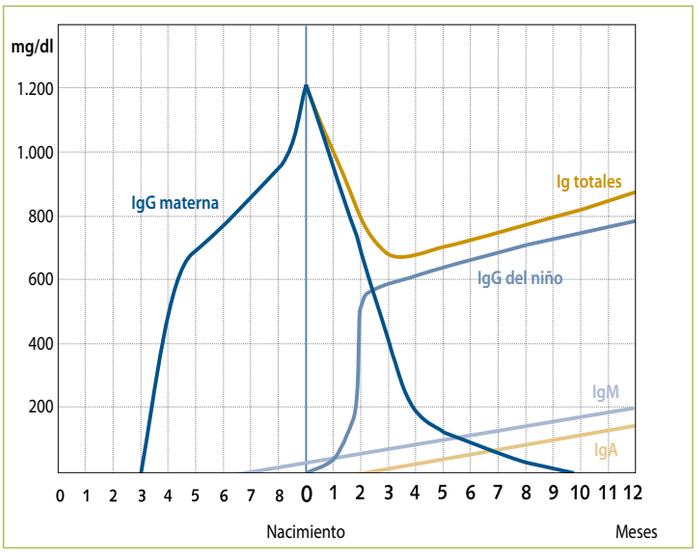


Figura 2. Niveles de inmunoglobulinas durante el periodo fetal y la lactancia

8.6. Inmunodeficiencias primarias combinadas

Representan cerca del 25% de las IDP. Todas son hereditarias y están causadas por la ausencia o por una alteración funcional grave de los linfocitos T y B. Cuando se conoce el gen responsable y existen antecedentes familiares, es posible su diagnóstico prenatal estudiando el genotipo tras obtener células por amniocentesis, y en algunos casos se ha realizado, incluso, el tratamiento con trasplante de médula intraútero. En algunas comunidades autónomas se ha implantado el cribado neonatal.

La ausencia o la alteración grave de la inmunidad mediada por las células T, así como la escasa o nula producción de Ac, ocasiona cuadros clínicos de extrema gravedad, que, en ausencia de tratamiento correctivo, suelen conducir al fallecimiento durante la infancia. Aunque estos pacientes sufren todo tipo de infecciones, las más frecuentes suelen ser las de origen vírico, así como las producidas por hongos y por bacterias de crecimiento intracelular **(MIR 18-19, 56).**

Los datos que permiten sospechar una ID combinada son:

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

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

Inmunodeficiencia combinada grave

Es un síndrome que agrupa varias enfermedades congénitas con ausencia virtual tanto de inmunidad mediada por células T, como la subsiguiente alteración en una correcta respuesta humoral.

A. Patogenia

La patogenia de este síndrome es múltiple (heterogeneidad genética), aunque recientemente se van identificando muchos de los genes responsables y se han definido, por tanto, entidades clínicas concretas. En la mayoría de los casos, los linfocitos T están ausentes o muy disminuidos. El timo de estos pacientes suele ser de pequeño tamaño y no se visualiza en la radiografía de tórax **(MIR 16-17, 52).**

B. Diagnóstico

Se establece ante una historia clínica sugerente. Entre los datos de laboratorio, destacan los siguientes:

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

C. Tratamiento

- **Trasplante de médula ósea:**
  - Inmunodeficiencia combinada grave ligada al sexo. Es la más frecuente. Se debe a mutaciones en el gen de la cadena γ común del receptor de la IL-2 (situado en el cromosoma X). Los linfocitos T de sangre periférica están ausentes o en número muy bajo; los linfocitos B suelen estar normales o elevados.
  - Inmunodeficiencia combinada grave autosómica recesiva. Se trata de un grupo de enfermedades con heterogeneidad genética. Los linfocitos T están muy bajos o ausentes; los linfocitos B pueden ser normales, muy bajos o estar ausentes.

Deficiencia de adenosindesaminasa (ADA)

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

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

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

Para la deficiencia de ADA1, existe una terapia génica aprobada por la Agencia Europea del Medicamento.

Disgenesia reticular

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

8.7. Defectos primarios de la función fagocítica

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

- **Trastornos de la quimiotaxis.** Debidos a la deficiencia de adhesión leucocitaria.
- **Trastornos de la capacidad bactericida.** Destacan la deficiencia de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa, la deficiencia de mieloperoxidasa y la enfermedad granulomatosa crónica.

Enfermedad granulomatosa crónica

Se caracteriza por la falta de capacidad bactericida de los granulocitos y la falta de producción de radicales libres de oxígeno. La clínica infecciosa suele comenzar durante el primer año y las localizaciones más frecuentes son las pulmonares, hepáticas, genitourinarias, en ganglios linfáticos y óseas.

Los gérmenes más frecuentes son los que habitualmente no son patógenos para personas sanas como estafilococos coagulasa (+) y (-), *Escherichia coli, Serratia marcescens* y hongos y nocardiosis. Son típicas las infecciones por bacterias catalasa-positivas **(MIR 18-19, 180).** Paradójicamente, las bacterias como el neumococo y el estreptococo β-hemolítico rara vez infectan a estos pacientes, ya que producen su propio peróxido de hidrógeno, que acabará siendo letal para ellos.

A. Fisiopatología

A nivel molecular, existe un fallo en la activación del complejo NADPH-oxidasa, enzima formada por cuatro cadenas peptídicas: el citocromo b558 (heterodímero: p91 y p22) y otras dos proteínas. Su función normal es catabolizar el paso de un electrón al oxígeno para formar el anión superóxido; con posterioridad se forma peróxido de hidrógeno.
La mieloperoxidasa de la célula utiliza el H_2O_2 para formar el anión hipocloroso, que es tremendamente oxidante y microbicida. En el transcurso del metabolismo microbiano, las bacterias producen peróxido de hidrógeno, y aquéllas que son catalasa-positivas lo degradan inmediatamente. Sin embargo, las catalasa-negativas no lo degradan y aportan a la célula enferma el peróxido de hidrógeno que necesitaba para poder activar la maquinaria de destrucción microbiana. Por tanto, no suele haber problemas para eliminar bacterias catalasa-negativas.

B. Genética

Es una enfermedad con heterogeneidad genética. El 70% de los casos se debe a alteraciones en el gen de la p91 del citocromo b588, situado en el cromosoma X y, por tanto, con herencia ligada al sexo. Los otros genes del complejo NADPH-oxidasa tienen herencia autosómica recesiva.

C. Diagnóstico

El diagnóstico se determina ante la negatividad repetida de la prueba de reducción del nitro-azul de tetrazolio (NBT). En la actualidad, se han desarrollado test que emplean la citometría de flujo para estudiar la capacidad oxidativa.

D. Tratamiento

Es sintomático. IFN-γ como profilaxis infecciosa. En algunos casos, se ha logrado la corrección del defecto mediante trasplante alogénico de médula ósea.

Déficit de adhesión leucocitaria (LAD_1)

Se produce por mutaciones en el gen de la β2 integrina (CD18). Provoca síntomas desde el nacimiento, con el dato característico de retraso en la caída del cordón umbilical, onfalitis y alteración en la cicatrización de características apiógenas **(MIR 18-19, 57).** El pronóstico en los casos de deficiencia grave de CD18 es deletéreo a los 2 años de vida sin tratamiento (trasplante de progenitores hematopoyéticos).

8.8. Defectos primarios por disregulación inmunológica

Síndrome de Chediak-Higashi

Las células fagocíticas presentan gránulos gigantes, debido a la fusión anómala de lisosomas (cuerpos de inclusión gigantes en todas las células con gránulos, dato patognomónico). El cuadro clínico se caracteriza por infecciones piógenas recurrentes con frecuente localización cutánea, nistagmo, fotofobia y albinismo parcial. En ocasiones asocian diátesis hemorrágica y neuropatía. Su herencia es autosómica recesiva. El tratamiento comprende desde la administración de factores estimulantes de granulocitos (G-CSF), hasta el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Síndrome hemofagocítico

El síndrome hemofagocítico es una condición clínica, que se caracteriza por fiebre, adenopatías/esplenomegalia, hipertransaminsasemia, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia, y citopenias sanguíneas, además de poder observarse hemofagocitosis en médula ósea, bazo y/o adenopatías. Existe una forma adquirida, secundaria a condiciones infecciosas (VEB, listeria…), tumorales (linfomas) e inflamatorias (artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico…) y otra familiar o primaria (ésta es la inmunodeficiencia primaria), en la que se han caracterizado

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

diversas alteraciones genéticas en genes relacionados con la citotoxicidad T y NK, como en los genes de las perforinas. Como datos inmunológicos destaca la elevación de CD25s (CD25 soluble o cadena alfa del receptor de la IL2) y ausencia o marcado descenso de la citotoxicidad NK en test funcionales.

Este síndrome tiene una altísima mortalidad. Su tratamiento incluye el uso de corticoides sistémicos, quimioterapia (etopósido) e inmunosupresión (generalmente con ciclosporina, aunque se han utilizado otros como rituximab, abatacept…). El tratamiento curativo definitivo en el caso de la forma familiar o primaria confirmada, debe incluir la búsqueda inmediata de un donante para trasplante de progenitores hematopoyéticos **(MIR 14-15, 219).**

8.9. Síndromes bien definidos que cursan con inmunodeficiencia (primaria)

Síndrome de Di George

Es una embriopatía causada por microdeleciones en el brazo largo del cromosoma 22, que afecta a los órganos derivados del tercer y cuarto arcos faríngeos. Suele ser esporádica. Los pacientes presentan una amplia gama de anomalías en su fenotipo: ausencia total o parcial de la glándula tímica, ausencia total o parcial de paratiroides, facies con micrognatia, hipertelorismo e implantación baja de pabellones auriculares. La manifestación clínica más temprana es la tetania, debida a la hipocalcemia por ausencia de paratiroides. Otras malformaciones frecuentes son las cardíacas, en particular en la salida de los grandes vasos. Pueden asociar además retraso mental leve, déficit de atención e hiperactividad, alteraciones esqueléticas (polidactilia…).

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

El pronóstico es diferente para cada paciente, así como la estrategia terapéutica, incluyendo en los casos de síndrome completo (con afectación grave del sistema inmunológico) el trasplante de progenitores hematopoyéticos **(MIR 15-16, 44; MIR 12-13, 214) .**

Síndrome hiper-IgE

Suelen ser casos esporádicos, aunque existe una forma autosómica dominante (síndrome de Job, con mutaciones en el gen STAT3) con penetrancia incompleta. Se caracteriza por dermatitis crónica pruriginosa e infecciones bacterianas sinopulmonares y cutáneas, acompañadas de cifras elevadas de IgE y eosinofilia. La manifestación clínica más típica es la aparición de abscesos cutáneos recidivantes por *Staphylococcus aureus.*

El síndrome de Job presenta además unos rasgos fenotípicos faciales y corporales característicos (hipertelorismo, ensanchamiento del puente nasal, retención de piezas de la dentadura primaria, hiperlaxitud ligamentosa, escoliosis…).

Síndrome de Wiskott-Aldrich

Su herencia está ligada al cromosoma X (gen WASP). Cursa con eczema, trombocitopenia e infecciones recurrentes. Con datos de diátesis hemorrágica (epistaxis, melenas, hematomas, petequias). Produce infecciones de localización ORL, neumonías, sepsis y candidiasis. El defecto inmunológico es complejo, con disminución de IgM, aumento de IgE y disminución de la respuesta proliferativa de linfocitos T. El tratamiento curativo consiste en el trasplante de progenitores hematopoyéticos **(MIR 11-12, 139).**

Síndrome de ataxia-telangiectasia

Se encuadra dentro del grupo de inmunodeficiencias primarias con defectos en la reparación del ADN. Su herencia es autosómica recesiva, con mutaciones en el gen ATM. Se caracteriza por ataxia cerebelosa, telangiectasias cutáneo-mucosas (frecuentemente con localización ocular), infecciones (sinopulmonares) y neoplasias. Presenta disminución de la concentración sérica de IgA, linfopenia T y aumento de alfafetoproteína (AFP).

8.10. Deficiencias primarias del complemento

De forma general, las inmunodeficiencias del complemento se caracterizan por incremento a la susceptibilidad por infecciones bacterianas por bacterias encapsuladas. Los déficits de los factores de la vía clásica pueden asociar, además, clínica compatible de enfermedades mediadas por inmunocomplejos.

Además de las deficiencias en factores que intervienen en la activación del complemento, se han identificado múltiples defectos de proteínas reguladoras (“inhibidoras”) del mismo, cuyos cuadros clínicos no cursan con infecciones sino con síntomas derivados de un “exceso de función”, como el síndrome hemolítico urémico atípico (factor I y factor H).

Angioedema hereditario (AEH)

Se trata de un angioedema mediado por bradiquinina, no por histamina (no subyace patología alérgica). De características clínicas típicamente no eritematosas, no pruriginosas, sin respuesta a tratamiento con antihistamínicos ni corticoides. Cursa típicamente en brotes en ocasiones precedidos de factores desencadentes (traumatismos, intervenciones quirúrgicas, procedimientos odontológicos). Si los brotes afectan localizaciones faciales y cervicales (angioedema lingual, de glotis…), pueden comprometer seriamente la vía aérea, siendo potencialmente mortales si no reciben el diagnóstico y tratamiento adecuados. En los brotes de AEH-I y II está indicada la utilización de C1 inhibidor, icatibant (un antagonista de los receptores tipo 2 de la bradiquinina) o si no están disponibles, plasma fresco congelado. Se han descrito tres tipos principales de AEH, todos ellos con herencia autosómica dominante **(MIR 18-19, 54; MIR 16-17, 51; MIR 15-16, 48):**

- **Tipo I.** Por mutaciones en el gen del C1 inhibidor, que condicionan una disminución en la concentración sérica del C1 inhibidor.
- **Tipo II.** Por mutaciones en el gen del C1 inhibidor, que condicionan una disminución en la función del C1 inhibidor, con concentraciones séricas normales.
- **Tipo III.** Hasta hace pocos años se incluían aquellos AEH sin alteración cuantitativa o funcional en C1 inhibidor. Recientemente se ha identi-

Para más contenido ir a “ www.BMpdf.com ”

ficado una mutación en el gen del factor XII de la coagulación (factor de Hageman) como causante de AEH-III en parte de estos pacientes. El estímulo hormonal estrogénico parece desempeñar un papel como desencadenante.

- **Tipo IV.** Englobaba a otros AEH sin causa genética conocida ni alteración en C1 inhibidor. Actualmente, se han caracterizado dos nuevos tipos, uno por mutaciones en el gen del plasminógeno y otro en el gen de la angiopoietina.

8.11. Síndromes autoinflamatorios

Incluidos en la clasificación de las inmunodeficiencias primarias. Se deben a mutaciones en genes que intervienen en la respuesta inmune innata. Se diferencian dos grandes grupos, los que se deben a defectos en el inflamasoma y las no relacionadas con el inflamasosma. El inflamasoma es una estructura multiproteica, situada en el citoplasma de las células de la inmunidad innata, cuya función principal es escindir las formas inactivas de algunas citoquinas (IL1 beta e IL18) a su forma activa **(MIR 18-19, 58).**

Entre las inflamasomopatías se encuentran la fiebre mediterránea familiar, el síndrome hiper-IgD y el síndrome de Muckle-Wells. De las no relacionadas con el inflamasoma, destacan el síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS), enfermedad inflamatoria intestinal de inicio precoz, el síndrome PAPA (pioderma gangrenoso, acné, artritis piogénica estéril), déficit del antagonista del receptor de la IL-1 (síndrome DIRA), la haploinsuficiencia A20 (HA20, también conocido como Behçet hereditario), el déficit de adenosín deaminasa 2 (DADA2) que cursa con *livedo reticularis,* lesiones vasculares cutáneas y accidentes isquémicos de diversas localizaciones como el SNC.

De forma general, cursan con brotes recurrentes de fiebre sin causa infecciosa o tumoral conocida, ni autoinmune. Se acompaña de elevación de los reactantes de fase aguda, como la PCR (proteína C reactiva), entre otras, o la SAA (sustancia amiloidea A) con normalización generalmente entre brotes. Cada entidad asocia otra sintomatología como eritema *migrans,* poliserositis, urticaria, úlceras en mucosas, afectación neurológica, artritis…

El tratamiento de la mayor parte de ellos incluye el uso de colchicina, y el bloqueo de la vía de la interleucina-1-β, con canakinumab y/o anakinra, o el uso de terapias frente a TNF alfa. En general, los corticoides son muy poco eficaces en ellos.

8.12. Evaluación de la inmunidad

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

Valoración de la inmunidad celular

Se establece mediante cuantificación de las poblaciones de linfocitos T CD4, T CD8 y NK y el cociente CD4/CD8, mediante **citometría de flujo.** Puede orientar hacia un diagnóstico de déficit de inmunidad celular, pero la normalidad en el número y proporción de las células no descarta la existencia de una alteración funcional.

Pruebas funcionales

Las pruebas más empleadas en la clínica son:

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

Valoración de la inmunidad humoral

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

- **Anticuerpos.** Las concentraciones de las diferentes clases de Ig se alteran no sólo en los déficits de función humoral, sino también en los de función celular: las inmunodeficiencias primarias de función celular casi siempre se acompañan de alteraciones de las Ig, y en el SIDA existe hipergammaglobulinemia policlonal. Ante un caso de sospecha de déficit de inmunidad humoral con niveles de Ig normales, se deben cuantificar las subclases de IgG y realizar pruebas funcionales para evaluar la respuesta de anticuerpos tras vacunación con toxoide tetánico o virus gripal. Se deben cuantificar las concentraciones de anticuerpos específicos frente a los microorganismos más habituales, así como la respuesta frente a vacunas de antígenos proteicos y polisacarídicos. Hay que realizar cuantificación de LB en sangre, mediante citometría de flujo.
- **Complemento.** Para determinar si existe déficit de complemento, se realiza la prueba CH50 y la cuantificación de C3 y C4. El CH50 es un test que consiste en utilizar el complemento del suero del paciente en un ensayo de hemólisis. Se enfrentan hematíes de carnero y un anticuerpo dirigido contra ellos (sólo pueden lisarse en presencia de complemento), y luego se añaden diluciones del suero del paciente, aportando complemento en concentraciones decrecientes. La CH50 es la dilución del suero en la que se consigue el 50% de hemólisis. En las fases agudas de enfermedades infecciosas o autoinmunitarias, puede haber cifras bajas de CH50 por el consumo de factores de complemento. Si la sospecha clínica persiste a pesar de un CH50 normal, se debe testar mediante estudios funcionales las vías alternativa y MBL.

Valoración de la función fagocítica

Las dos pruebas más empleadas son el test de reducción de azul de tetrazolio (NBT es una prueba funcional que indica la capacidad de estas células de experimentar la "explosión metabólica") y el test de inhibición de la migración (MIT). Existen en la actualidad pruebas desarrolladas para citometría de flujo, para estudiar la combustión oxidativa, la capacidad fagocítica y la quimiotaxis.

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

Preguntas MIR

MIR 18-19, 54, 56, 57, 58, 180
MIR 16-17, 51, 52, 100-HM
MIR 15-16, 44, 48
MIR 14-15, 219, 220
MIR 12-13, 214
MIR 11-12, 139

Ideas Clave

- ✓ Las inmunodeficiencias (ID) son enfermedades que aparecen como consecuencia de una descoordinación de la respuesta inmunitaria.
- ✓ Se las divide en dos grandes grupos: primarias (fallo en el propio sistema inmunitario) y secundarias a otras patologías. Aunque las secundarias son las más frecuentes, las ID primarias son las más preguntadas en el MIR.
- ✓ Las inmunodeficiencias primarias suelen ser de origen congénito y las secundarias suelen ser adquiridas.
- ✓ La clínica que más destaca en las inmunodeficiencias es el aumento en el número de infecciones.
- ✓ Además de las infecciones, en las ID aparecen autoinmunidad (a veces es el cuadro predominante), anafilaxia y tumores (sobre todo, el linfoma no Hodgkin).
- ✓ Existen diversos grupos de ID primarias, destacando de forma práctica las predominantemente de anticuerpos, las combinadas, las del complemento y las de la fagocitosis.
- ✓ Las ID de anticuerpos se caracterizan por infecciones de repetición por bacterias de crecimiento extracelular que afectan al aparato respiratorio (neumonías, otitis, etc.) y digestivo (diarreas).
- ✓ En las ID combinadas destaca el fallo en la inmunidad celular (infecciones por virus, hongos, parásitos unicelulares y micobacterias) que conlleva una deficiencia de la inmunidad humoral (de ahí el nombre de combinadas).
- ✓ La ID primaria más frecuente es el déficit aislado de IgA, asintomática en la mayoría de los pacientes. No requiere tratamiento específico, pero se recomienda seguimiento. Se debe tener precaución con la administración de hemoderivados. La ID combinada más frecuente es la ID combinada grave ligada al X.
- ✓ De forma general, el tratamiento de las deficiencias de anticuerpos consiste en la administración sustitutiva de inmunoglobulinas (contraindicación en déficit aislado de IgA).
- ✓ Generalmente, el tratamiento de las deficiencias combinadas conlleva el trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- ✓ El síndrome de Bruton es una deficiencia de anticuerpos (agammaglobulinemia ligada al X) que se caracteriza por la ausencia de linfocitos B en la sangre periférica.
- ✓ Existe un grupo de IDP denominado susceptibilidad mendeliana a micobacterias, entre las que se encuentran alteraciones en el eje del interferón gamma o su receptor, así como alteraciones de citoquinas y receptores propios de la vía TH1.

Casos Clínicos

Niño de 11 meses que, a los 2 meses de vida, empieza a tener muguet de repetición, diarrea e incapacidad para ganar peso. A los 10 meses tuvo una neumonía por *Pneumocystis carinii.* En la analítica, se objetiva hipogammaglobulinemia, linfopenia grave con ausencia de linfocitos T y de células NK, y linfocitos B elevados. ¿Cuál sería el diagnóstico?

1) Síndrome de hiper-IgM ligado al cromosoma X.
2) Infección por VIH.
3) Inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X.
4) Síndrome de Wiscott-Aldrich.

RC: 3

Un niño de 20 meses, con antecedentes de un hermano y un primo materno muertos por neumonía en la infancia, ha presentado, desde los 10 meses de vida, 2 neumonías y 5 episodios de otitis media. Se encuentra marcada hipogammaglobulinemia con recuento y fórmula leucocitaria normales. ¿Cuál de los siguientes estudios solicitaría, en primer lugar, en el proceso diagnóstico del paciente?

1) Gammagrafía con captación de Ga.
2) Biopsia del tejido linfoide amigdalino/adenoideo.
3) Cuantificación de linfocitos circulantes T, B y NK.
4) Biopsia de timo.

RC: 3

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

Javier es un joven de 30 años que acude al médico porque desde hace 1 año viene presentando otitis y sinusitis con cada vez más frecuencia. El paciente comenta que nunca hasta ahora había sido propenso a este tipo de infecciones. Al leer la historia clínica del paciente, figura que hace 4 meses tuvo un episodio de encefalitis vírica que requirió ingreso. Además, cuenta que hace 1 año tuvo una mononucleosis infecciosa diagnosticada por serología, que le tuvo en cama 2 semanas y de la cual no cree haberse recuperado: el paciente refiere que, desde entonces, cada dos por tres está enfermo. A la vista de los datos, ¿qué prueba solicitaría para confirmar su diagnóstico de sospecha?

1) Cuantificación del complemento.
2) Cuantificación de inmunoglobulinas.
3) Determinación por citometría de flujo de CD40L en los linfocitos del paciente.
4) Punción de médula ósea ante la sospecha de proceso hematológico maligno.

RC: 2

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

ORIENTACIÓN MIR

De forma aislada se han preguntado cuestiones relacionadas con inmunoterapia. Es necesario tener una idea global, lo que puede ser de ayuda también para otras asignaturas. La inmunoterapia es un campo muy amplio y cada vez de mayor relevancia clínica.

En la actualidad, son múltiples las patologías con base inmunológica, cuyos pacientes son susceptibles de recibir tratamientos con fármacos que poseen la capacidad de modular y/o disminuir diferentes componentes de la respuesta inmunológica.

El manejo clínico correcto de estos fármacos requiere un conocimiento tanto de su mecanismo de acción, como de las vías inmunológicas a las que afectan, además de sus posibles efectos adversos y riesgos derivados de su uso, especialmente la susceptibilidad a ciertas infecciones.

Por tanto, se intentará plasmar de forma resumida y clara los principales grupos de fármacos que se utilizan en inmunología. En muchos casos sus indicaciones aprobadas, especialmente en el caso de los biológicos, se van ampliando a lo largo de los años, y suelen situarse en escalones terapéuticos finales, tras el fracaso de otros fármacos y/o en combinación con ellos (con diferencias y matices en relación con cada molécula y con cada indicación, que no competen a este manual). Su uso fuera de indicación, o como tratamiento compasivo no es infrecuente, atendiendo al posible beneficio en pacientes en los que las medicaciones habitualmente utilizadas no son eficaces.

9.1. Inmunosupresores clásicos

Corticoides

De acción inespecífica sobre varios componentes del sistema inmunológico. Tienen una potente acción antiinflamatoria al actuar sobre la producción de factores proinflamatorios. En dosis altas, añaden un efecto inmunosupresor. Suelen utilizarse para el control rápido en fases agudas de inflamación. Su uso prolongado conlleva múltiples efectos adversos (alteraciones metabólicas, entre otras), por lo que tienden a ser reemplazados por fármacos inmunomoduladores, que ayuden a disminuir su dosis y retirarlos, una vez que han pasado las fases iniciales de la inflamación.

Inhibidores de la calcineurina

La calcineurina es una molécula que interviene, principalmente, en diversas señales de activación intracitoplasmática del linfocito T. Los fármacos de este grupo desarrollan su acción inmunosupresora de forma muy específica sobre los linfocitos T. Son principalmente la ciclosporina y el tacrolimus. Se utilizan en múltiples enfermedades de base inmunológica, así como en la prevención del rechazo de algunos órganos trasplantados y médula ósea. Su toxicidad es principalmente nefrológica (mayor en el caso de la ciclosporina) y neurológica **(MIR 12-13, 213).**

Inhibidores de m-Tor

Están implicados en el desarrollo correcto del ciclo celular y, por lo tanto, cuentan con efecto antiproliferativo. Everolimus y sirolimus son los dos fármacos principales de este grupo. Se utilizan principalmente en diferentes pautas de prevención de rechazo de trasplante, aprovechando su menor nefrotoxicidad, respecto a los inhibidores de la calcineurina.

Inhibidores principalmente antiproliferativos

Inhiben el metabolismo de los nucleótidos, mediante la interrupción de la síntesis de pirimidinas o purinas. Por su mecanismo de acción, algunos poseen mayor especificidad sobre la proliferación de los linfocitos T y B, como el micofenolato y la leflunamida, mientras que otros son de acción más inespecífica sobre diversas estirpes celulares, como el metotrexato y la azatioprina. Su uso es diverso en múltiples enfermedades de etiología autoinmune, aunque principalmente el metrotexato es de amplio uso en enfermedades con afectación articular, y la azatioprina se emplea en enfermedades autoinmunes e inflamatorias del aparato digestivo. El micofenolato parece ser útil en enfermedades autoinmunes que cursan con autoanticuerpos patogénicos.

Agentes alquilantes

Su efecto es altamente inespecífico; sin embargo, a pesar de su potencial toxicidad, son de uso frecuente en situaciones que pueden cursar con alta morbimortalidad. Requiere especial monitorización la leucopenia que producen de forma habitual. Los fármacos de este grupo más usados en enfermedades de etiología inmunológica son la ciclofosfamida y el clorambucilo. Algunas situaciones de posible riesgo vital donde se emplean son vasculitis sistémicas (principalmente con afectación renal) y nefropatía lúpica grave.

Recuerda

No todos los inmunosupresores clásicos tienen el mismo mecanismo de acción.

9.2. Anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión

Comprendidos dentro de los denominados fármacos biológicos, en la actualidad existen múltiples fármacos que se dirigen contra diferentes moléculas implicadas en la respuesta inmunológica, tanto citocinas, como otras, como son algunas moléculas de adhesión leucocitaria y proteínas presentes en las

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

membranas linfocitarias. Su uso no se limita a las enfermedades inmunomediadas, sino que se utilizan en otras patologías principalmente tumorales. Conceptualmente, su respuesta es más específica que la de los inmunosupresores tradicionales, y potencialmente con menores reacciones adversas inespecíficas, al dirigirse contra moléculas concretas, inhibiendo acciones específicas de la respuesta inmunológica. Destacan por la importancia en número y diversidad de patologías aprobadas y pacientes a tratamiento, las moléculas dirigidas contra el TNF.

Recuerda

Dentro de los fármacos biológicos se incluyen diferentes tipos de moléculas.

Anti-TNF

Infliximab, adalimumab y golimumab son anticuerpos monoclonales anti-TNF. Todas ellas son moléculas completas de anticuerpo, la primera de ellas con un componente quimérico murino y humano (y más antigua), mientras que las dos últimas son completamente humanizadas.

Otras moléculas que bloquean TNF son certolizumab-pegol y etanercept. En ambos casos, no son moléculas completas de anticuerpo. El etanercept, concretamente, es una proteína de fusión, formada por un fragmento Fc de una IgG1 humana y una molécula de receptor soluble de TNF humano.

Sus indicaciones aprobadas se encuentran en el ámbito de las espondiloartropatías: artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis..., pudiendo variar entre unas moléculas y otras, principalmente por su diferente antigüedad dentro del arsenal terapéutico, y los resultados obtenidos en ensayos en diferentes patologías. Adalimumab tiene indicación en ficha técnica para su uso en uveítis no infecciosas y en hidradenitis (moderada-grave). Es obligado, previo a la utilización de este grupo de fármacos, descartar la existencia de tuberculosis latente en el paciente, debido al alto riesgo de reactivación de la infección.

Anti-CD20

El rituximab es una anticuerpo completo con componente quimérico murino y humano, dirigido contra la molécula CD20, presente en células linfoides de estirpe B. Su uso inicial fue en neoplasias linfoides B, pero actualmente sus indicaciones aprobadas comprenden enfermedades autoinmunes que son linfoma no Hodgkin, leucemia linfática crónica, artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica. Se destaca el riesgo de reactivación de VHB (virus hepatitis B) y de leucoencefalopatía multifocal progresiva (virus JC) **(MIR 16-17, 100 ; MIR 14-15, 217).** Existen otros anticuerpos anti CD20 como el ocrelizumab, con indicación en esclerosis múltiple recurrente y formas primarias progresivas. Es un anticuerpo totalmente humanizado.

A. Anti-IL-1α y β y sus receptores

Anakinra y canakinumab pertenecen a este grupo, algunos de ellos se dirigen contra receptores de IL-1 y otros directamente contra IL-1β. Su uso gira, principalmente, en torno a un grupo de patologías denominadas inflamosomopatías pertenecientes a los síndromes autoinflamatorios, incluidos en la clasificación de las inmunodeficiencias primarias (crioporinopatías, fiebre mediterránea familiar y síndrome de TRAPS). Anakinra y canakinumab tienen diversas indicaciones en el campo de la artritis reumatoide, síndromes periódicos asociados a criopirinopatías (CAPS), artritis idiopática juvenil de comienzo sistémico y gota artrítica.

Otras moléculas

- **Tocilizumab.** Anti-IL-6R (antirreceptor de IL-6), con indicación en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil sistémica y poliarticular.
- **Ustekinumab.** Dirigida contra la subunidad p40, común a la IL-12 e IL-23. Indicación en psoriasis en placa y artritis psoriásica.
- **Belimumab.** Dirigido contra la molécula BAFF o BLys, implicada en la supervivencia de los linfocitos B. Indicación en lupus eritematoso sistémico.
- **Natalizumab.** Anti-α4 integrina (molécula relacionada con la migración y adhesión leucocitaria), indicado en esclerosis múltiple remitente-recurrente.
- **Eculizumab.** Anti-C5 (factor del sistema del complemento), impide su escisión en C5a y C5b y la formación del complejo de ataque a la membrana (CAM). Indicado en dos patologías relacionadas con deficiencias de factores reguladores del complemento, la hemoglobinuria paroxística nocturna y el síndrome hemolítico urémico atípico.
- **Omalizumab.** Anti-IgE, indicado en asma mediado por IgE con sensibilidad alérgica demostrada. Fuera de indicación, parece ser útil en algunos pacientes con otros trastornos dentro del espectro de la atopia, urticaria crónica idiopática y trastornos eosinofílicos.
- **Mepolizumab.** Anti-IL5, indicado en asma atópico.
- **Secukinumab e ixekizumab.** Anti-IL17, con indicaciones en el ámbito de la psoriasis y espondiloartritis. Se han descrito casos de reactivación de enfermedad de Crohn en algunos pacientes tratados con secukinumab.
- **Abatacept.** Proteína de fusión formada por un fragmento Fc de IgG1 humana y una molécula CTLA4 humana, que inhibiría la coestimulación de los linfocitos T por medio de su receptor CD28, compitiendo con las moléculas CD80/CD86 (B7). Indicaciones en artritis reumatoide y artritis idiopática juvenil poliarticular.
- **Basiliximab.** Anti-CD25 (cadena α del receptor de la IL-2), indicado en el rechazo agudo de trasplante renal alogénico de *novo.*
- **Ranibizumab y bevacizumab.** Anti-VEGF *(vascular endotelial growth factor).* Ranibizumab es una molécula incompleta de anticuerpo indicado en DMAE neovascular (degeneración macular asociada a la edad en su forma exudativa, edema macular secundario a oclusión venosa retitiniana). Bevacizumab es un anticuerpo completo con indicación, entre otras, en cáncer de mama, colon y recto, metastásicos.
- **Muromonab (OKT3).** Anti-CD3 murino, produce depleción de linfocitos T. Ha sido usado en el rechazo agudo de trasplantes alogénicos, principalmente renal y cardíaco.
- **Vedolizumab.** Se dirige frente a α4β7 . Sus indicaciones actuales en ficha técnica es enfermedad inflamatoria intestinal (EII), tanto colitis ulcerosa (CU), como enfermedad de Crohn (EC) en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o con un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα).
  Es un antagonista de la integrina selectivo a nivel intestinal sin actividad inmunosupresora sistémica identificada.
- **Brodalumab.** Anti-receptor de IL17, con indicación en psoriasis en placas moderada a grave.
- **Reslizumab.** Anti-IL5 con indicación en asma eosinofílica.
- **Dupilumab.** Anti-cadena alfa común a los receptores de IL4 e IL13, con indicación en dermatitis atópica moderada a grave.
- **Alentuzumab.** Anti-CD52 con indicación en esclerosis múltiple remitente recurrente con lesiones activas.

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

9.3. Gammaglobulinas

Son inmunoglobulinas obtenidas de la fracción no celular de la sangre de donantes. En ellas están representadas, por tanto, las especificidades más prevalentes en la población. Sufren procesos en la industria farmacéutica para estabilizar las inmunoglobulinas, purificar la IgG y dejar la menor concentración posible de otras clases de inmunoglobulinas (relacionadas con un mayor número de reacciones adversas relacionadas con la infusión) y cumplir con los controles microbiológicos establecidos. Se utilizan principalmente con dos finalidades: sustitutivas en inmunodeficiencias primarias y secundarias, y como inmunomoduladoras en algunas enfermedades inmunomediadas **(MIR 13-14, 53).**

En su uso como terapia sustitutiva existe, además de preparados para uso intravenoso, algunas para administración subcutánea.

Entre las indicaciones inmunomoduladoras/antiinflamatorias, se encuentran la púrpura trombocitopénica idiopática, el síndrome de Guillain-Barré y la enfermedad de Kawasaki.

Recuerda

Las inmunoglobulinas tienen indicaciones en inmunodeficiencias y en patologías inflamatorias y/o autoinmunitarias.

9.4. Otros fármacos

Citocinas

- **IL-2.** De indicación en el carcinoma metastásico de células renales. Se emplea fuera de indicación en el melanoma.
- **Interferones.** IFN-α con propiedades antivirales, usado en el tratamiento de algunas hepatitis víricas (VHB, VHC). IFN- β de uso en esclerosis múltiple remitente-recurrente. IFN- γ usado en la enfermedad granulomatosa crónica (inmunodeficiencia primaria) y la osteopetrosis maligna grave.

Además de las citados en este capítulo, existen otras moléculas y tratamientos que se utilizan en enfermedades inmunomediadas, como las terapias de desensibilización en pacientes con hipersensibilidad alérgica, la plasmaféresis en enfermedades autoinmunes con anticuerpos patogénicos (vasculitis ANCA positivos…) y leucocitoaféresis (granulocitoaféresis), con indicación en enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad de Behçet ocular, entre otras.

Otras moléculas

- **Apremilast.** Es una molécula pequeña. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la fosfodiesterasa 4, implicada en el metabolismo del AMPc y la expresión de genes de citoquinas proinflamatorias y anti-inflamatorias. Reciente incorporación en el arsenal terapéutico frente a la forma de espondiloartritis de artritis psoriásica y psoriasis en placas.
- **Fingolimod.** Es un antagonista del receptor 1 de la esfingosina 1-fosfato (S1P), provocando un "secuestro" de los linfocitos en los ganglios linfáticos. Está indicado en formas muy activas de esclerosis múltiple remitente recurrente.
- **Tofacitinib.** Es un inhibidor de la fosorilación de las JAKs (Jak Kinasas), que están implicadas en la señalización celular de diversos receptores del sistema inmunológico. Está aprobado para su uso en artritis reumatoide.

Inmunoterapia frente a tumores

En la inmunoterapia frente a tumores se han generado nuevas moléculas y mecanismos de abordaje terapéutico. Este tipo de inmunoterapia se basa en favorecer la respuesta que el sistema inmunitario es capaz de poner en marcha frente al tumor, potenciarla y mantenerla en el tiempo para poder conseguir la eliminación de la neoplasia.

Básicamente podríamos hablar en la actualidad de dos abordajes distintos principales con indicaciones aprobadas: anticuerpos monoclonales que se dirigen frente a moléculas presentes e los linfocitos o en las células tumorales que inhiben la respuesta inmune (anticuerpos frente a *check point inhibitors)* y terapias celulares como las células CART.

Entre los anticuerpos frente a los puntos de control de inhibición destacamos:
- Ipilimumab frente a CTLA4 (CD152).
- Nivolumab y pembrolizumab frente a la interacción de PD1 y PDL1.

Entre la terapia celular destacan las CART *(chimeric antigen receptor T),* son células T genéticamente modificadas para que expresen un receptor antigénico específico en su membrana, sin restricción histocompatible, no limitado a antígenos exclusivamente proteicos y con señalización asociada a moléculas coestimuladoras. destacan los CART frente a CD20.

Preguntas MIR

MIR 16-17, 100
MIR 14-15, 217
MIR 13-14, 53
MIR 12-13, 213

Ideas Clave

- ✓ La inmunoterapia es un campo muy amplio que engloba desde los corticoides hasta modernos fármacos biológicos.
- ✓ Su aplicación es diversa y se extiende mayoritariamente en el campo de las enfermedades inmunomediadas (autoinmunidad, inflamación, trasplante, atopia…).
- ✓ Los inmunosupresores clásicos poseen diferentes mecanismos que los hacen más efectivos frente a distintas dianas inmunológicas.
- ✓ Los fármacos biológicos no sólo engloban a los anticuerpos monoclonales (mab), sino también a otras moléculas como ciertas proteínas de fusión (cept), entre otras.
- ✓ El uso de inmunoglobulinas puede ser no sólo sustitutivo (en el caso de las inmunodeficiencias), también pueden utilizarse como inmunomoduladores (en algunas patologías autoinmunitarias e inflamatorias).

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

Bibliografía

- Abbas AK. *Cellular and Molecular Immunology,* 8.ª ed. Philadelphia. Elsevier, 2015.
- Abbas AK. Cellular and Molecular Immunology, 9.ª ed. Philadelphia. Elsevier, 2018.
- Abbas AK. *Inmunología celular y molecular,* 7.ª ed. Madrid. Elsevier, 2012.
- González-Fernández A. Inmunogenética, 1ª ed. Madrid, Editorial Síntesis, 2018.
- Grupo CTO. *Manual de Inmunología.* 10.ª ed. Madrid. CTO Editorial, 2018.
- Rich R. *Clinical Immunology. Principles and Practice,* 3rd ed. Philadelphia. Mosby Elsevier, 2009.
- Roitt I. *Inmunología. Fundamentos,* 12.ª ed. Panamericana, 2014.
- Sánchez-Ramón S. *Inmunodeficiencias***.** Madrid. Marbán, 2013.
- SEI (Sociedad Española de Inmunología). *Actualización en Inmunoterapia en Enfermedades Autoinmunes***.** Barcelona. Elsevier, 2017.
- Shoenfeld Y. *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases.* Towota. Humana Press, 2008.

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

ISBN: 978-84-17861-59-9

ISBN: 978-84-17655-60-5

ISBN: 978-84-17861-76-6

Para más contenido ir a “ www.BMpdf.com ”