

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

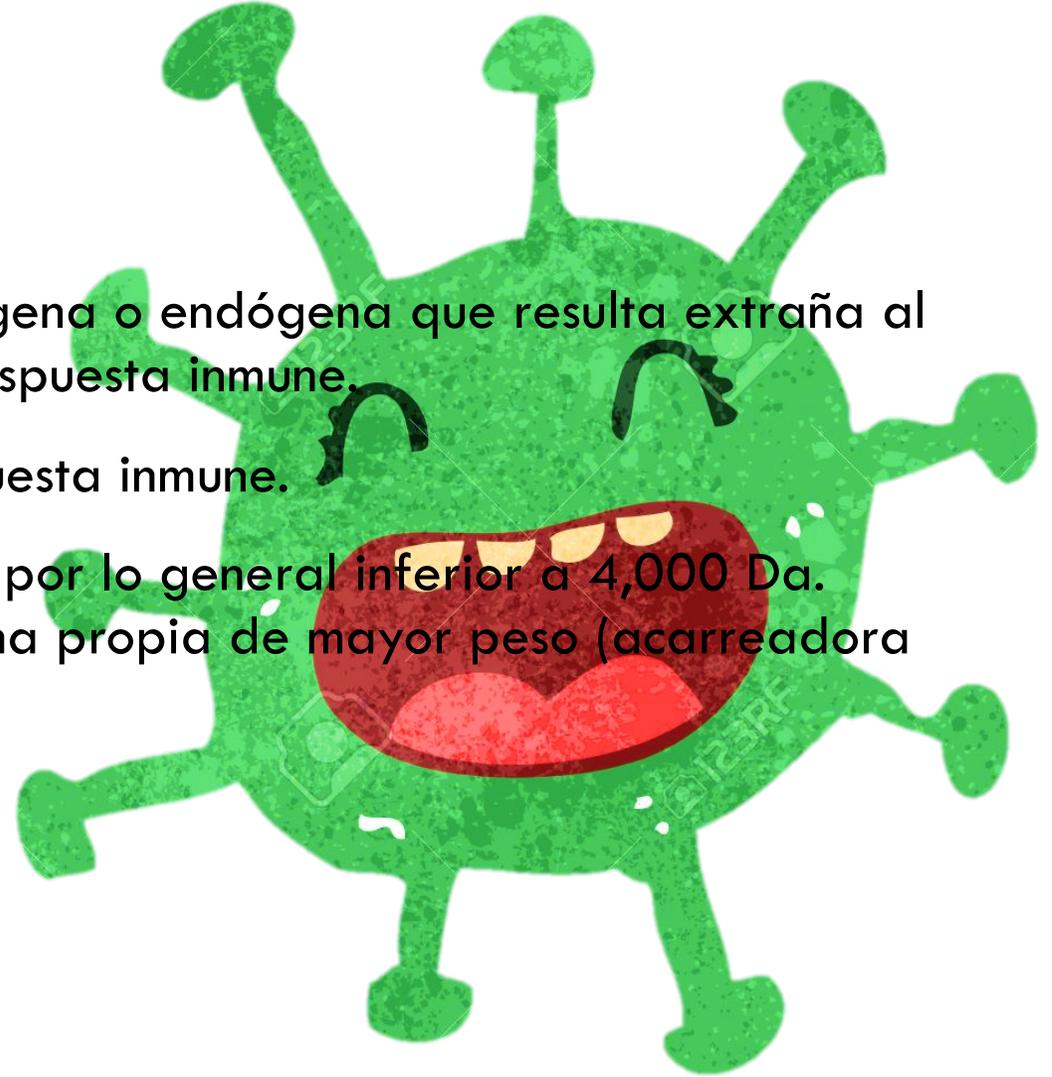
Dr. Antonio de Jesús Pérez
Aguilar

DEFINICIONES.

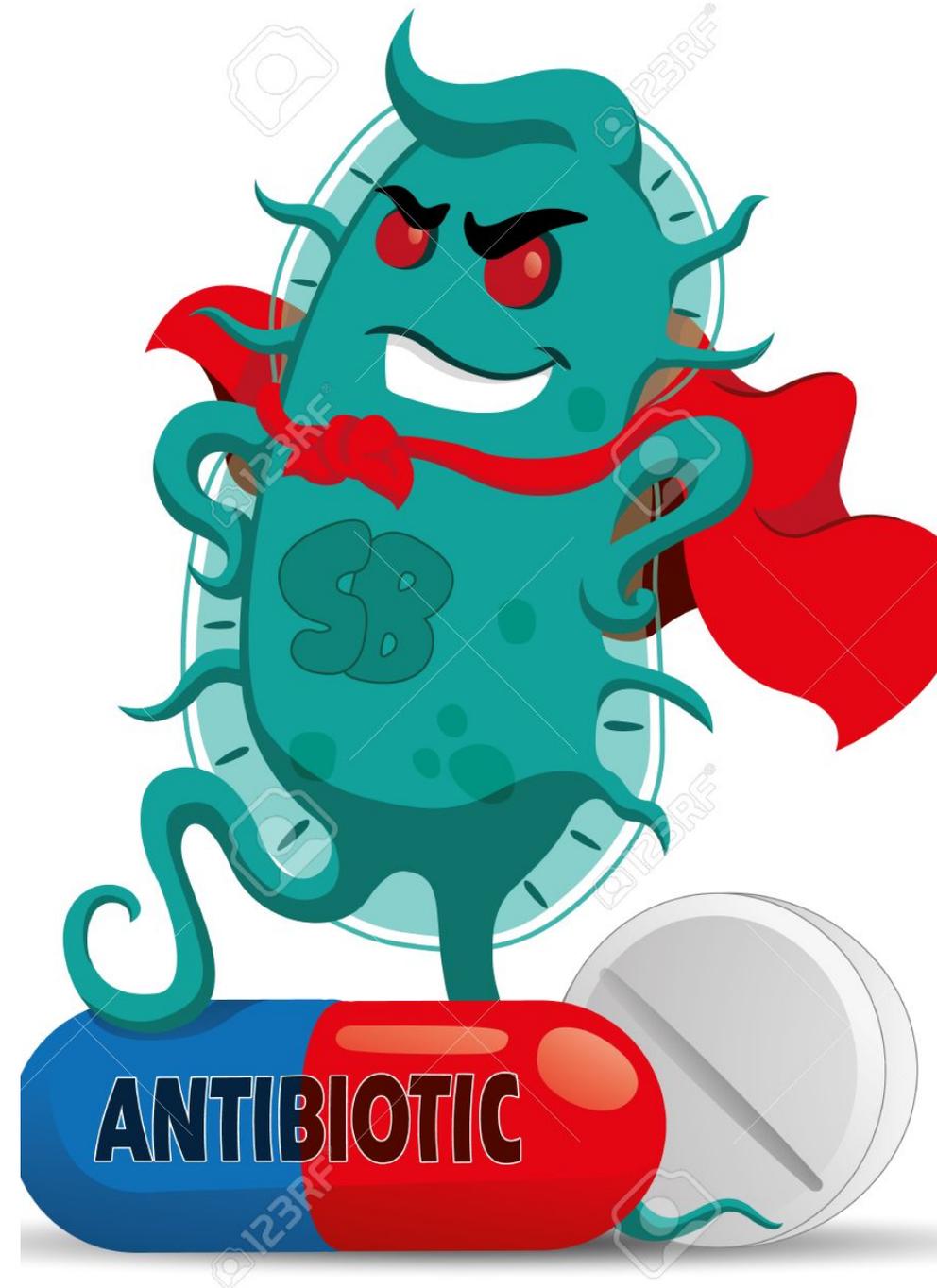
Antígeno (Ag): Molécula de procedencia exógena o endógena que resulta extraña al organismo. No necesariamente genera una respuesta inmune.

Inmunógeno: Moléculas que inducen una respuesta inmune.

Hapteno: Moléculas con bajo peso molecular, por lo general inferior a 4,000 Da. Pueden unirse covalentemente con una proteína propia de mayor peso (acarreadora o transportadora) y formar un inmunógeno.

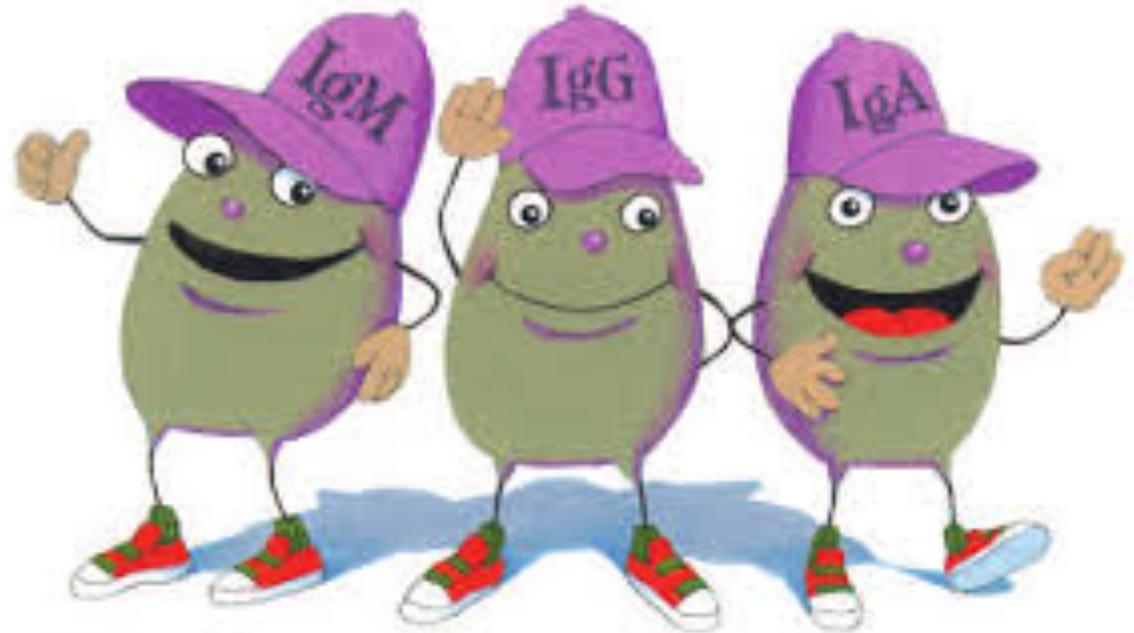


Superantígeno: Sustancia de origen viral o bacteriano, que tiene la propiedad de unir por fuera tanto moléculas de MHC II, como de TCR. Actúan como una unión entre las dos y activan alrededor de 30% de los linfocitos, en tanto un antígeno convencional procesado únicamente activa 0.001%.



Epítopo: Es el sitio o porción inmunodominante de un antígeno, a través del cual se une con un anticuerpo o con un receptor del linfocito T.

Anticuerpo (Ab, Ac): son glucoproteínas del tipo gamma globulina. Pueden encontrarse de forma soluble en la sangre u otros fluidos corporales de los vertebrados, disponiendo de una forma idéntica que actúa como receptor de los linfocitos B y son empleados por el sistema inmunitario para identificar y neutralizar elementos extraños



MECANISMOS DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD.

Si se ha estado expuesto a un Ag previamente, el individuo queda sensibilizado.

Si se expone repetidamente se desencadena una reacción patológica (hipersensibilidad).

Esas reacciones tienen varias características generales importantes:

Ag exógenos o endógenos pueden desencadenar reacciones de hipersensibilidad.

- Las respuestas inmunitarias frente Ag propios o autólogos, producen un importante grupo de enfermedades autoinmunitarias.

- 
- La aparición de enfermedades por hipersensibilidad con frecuencia se asocia a la herencia de determinados genes de susceptibilidad (HLA).
 - La hipersensibilidad refleja un equilibrio entre los mecanismos efectores de las respuestas inmunitarias y los mecanismos de control que normalmente limitan dichas respuestas.

Las enfermedades por hipersensibilidad se pueden clasificar por el mecanismo inmunitario que la media.

Por esto es que se reconocen IV tipos.

Hipersensibilidad inmediata o tipo I:

- Esta mediada por linfocitos T_H2 , IgE y mastocitos.
- Da lugar a la liberación de mediadores que actúan sobre los vasos y el músculo liso y de citocinas proinflamatorias que atraen células inflamatorias.

Trastornos mediados por anticuerpos o tipo II:

- La IgG e IgM secretados participan directamente en la lesión de las células, favoreciendo su fagocitosis o lisis, y en la lesión de los tejidos, induciendo inflamación.
- También pueden interferir con funciones celulares y producir enfermedad sin lesión tisular.

Trastornos mediados
por inmunocomplejos
o tipo III:

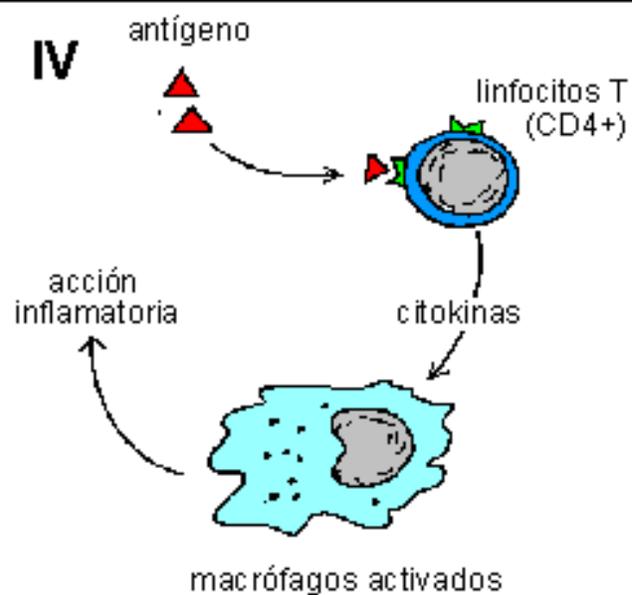
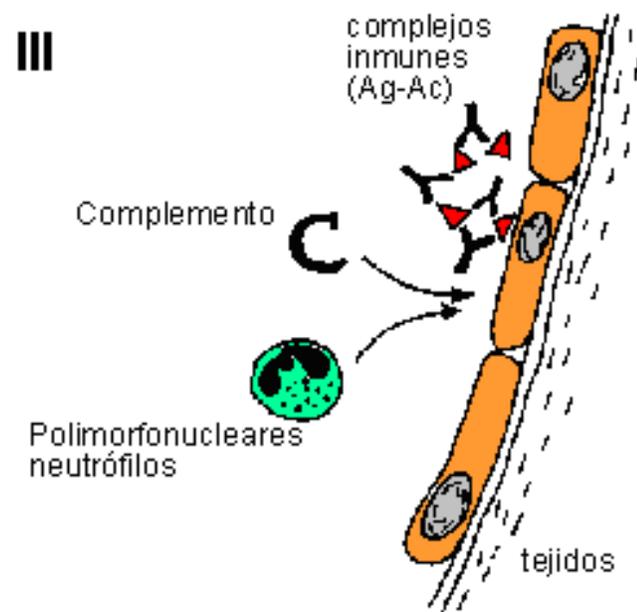
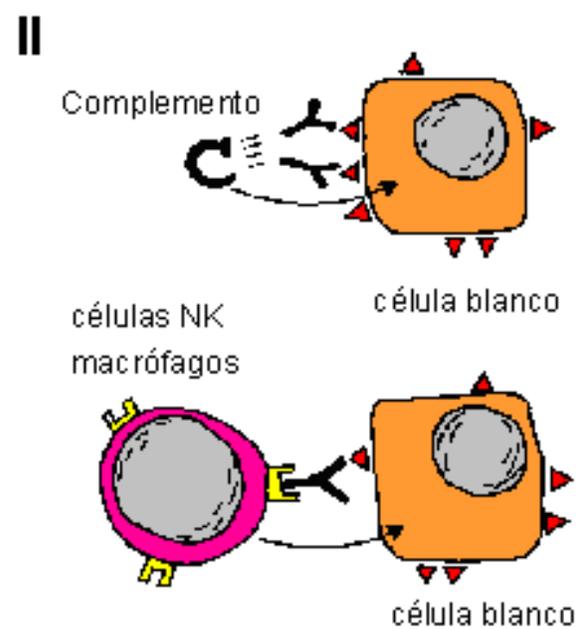
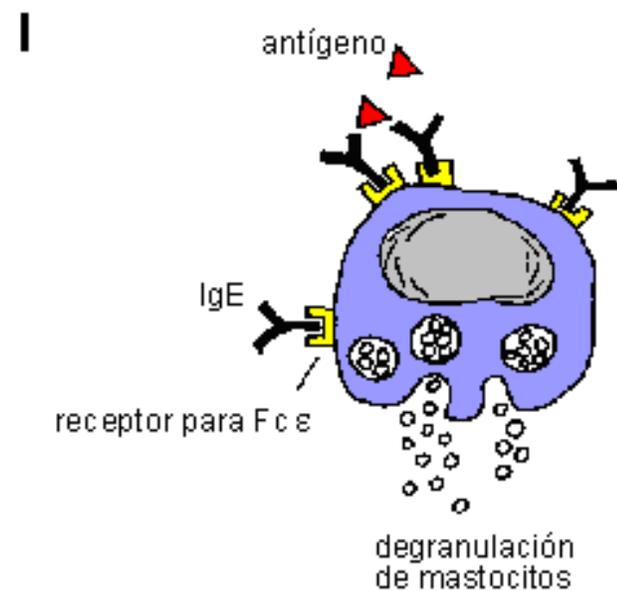
- La IgG e IgM se unen a Ag que habitualmente están en la circulación, y los complejos Ag-Ab se depositan en los tejidos e inducen inflamación.
- Los leucocitos atraídos (neutrófilos y monocitos) producen lesión tisular al liberar enzimas lisosómicas y generando radicales libres.

Trastornos inmunitarios
mediados por células
o tipo IV:

- Los linfocitos T sensibilizados (linfocitos T_H1 y T_H17 y LTC) son causa de lesión tisular.

TABLA 6-2 Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad inmunológicas

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



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA (TIPO I)

Es una reacción inmunitaria rápida que se produce pocos minutos después de la combinación de un antígeno con un anticuerpo unido a los mastocitos en pacientes sensibilizados previamente al Ag.

Con frecuencia se denomina alergia.

Puede ser un trastorno sistémico o local.

Sistémico puede ser después de la inyección de un Ag en alguien sensibilizado, en pocos minutos el paciente puede entrar en shock y morir.

Local depende del punto de entrada y son variadas (tumefacciones, secreción nasal y conjuntival, asma).

Suelen tener dos fases bien definidas:

Reacción inmediata o inicial:

Se caracteriza por vasodilatación, aumento en la permeabilidad vascular y espasmo de músculo liso o secreción glandular.

Se evidencian a los 5-30 min y desaparecen hasta en 60 min

Reacción tardía:

En 2-24 hrs sin exposición.

Puede durar días.

Hay infiltración de eosinófilos, neutrófilos, basófilos, monocitos y linfocitos T CD4+, destrucción tisular (en forma de lesión del epitelio de mucosas)

La mayoría están mediadas por activación de mastocitos y de leucocitos dependientes de IgE.

Mastocito:

Derivan de la M. Ó.

Abundantes cerca de los vasos sanguíneos, nervios y tejidos subepiteliales.

Tienen gránulos rodeados por membrana con mediadores biológicamente activos. Son activados por la reticulación de los receptores de afinidad elevada para el Fc de la IgE, además de C5a y C3a (anafilotoxinas).

Basofilos:

similares a los mastocitos, pero no están presentes en los tejidos

Circulan en la sangre en número bajo.

Son atraídos a focos inflamatorios.

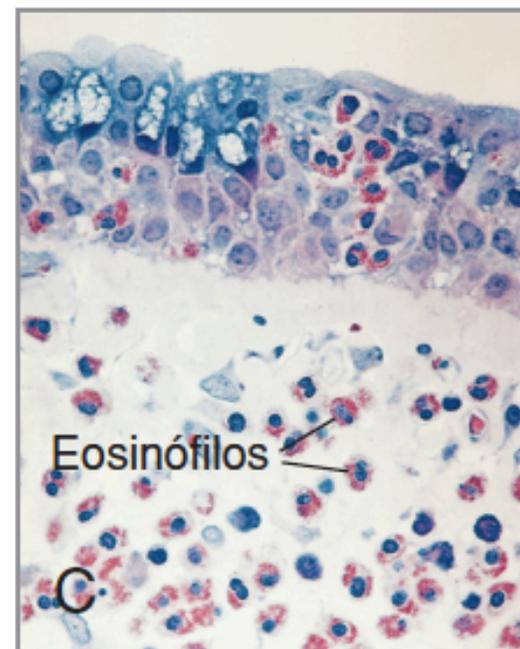
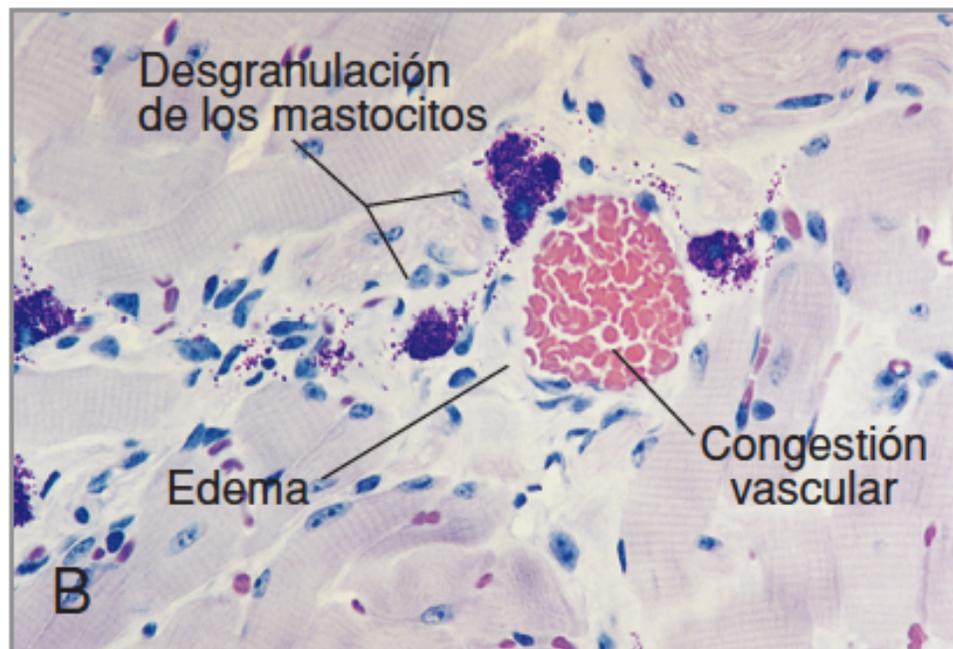
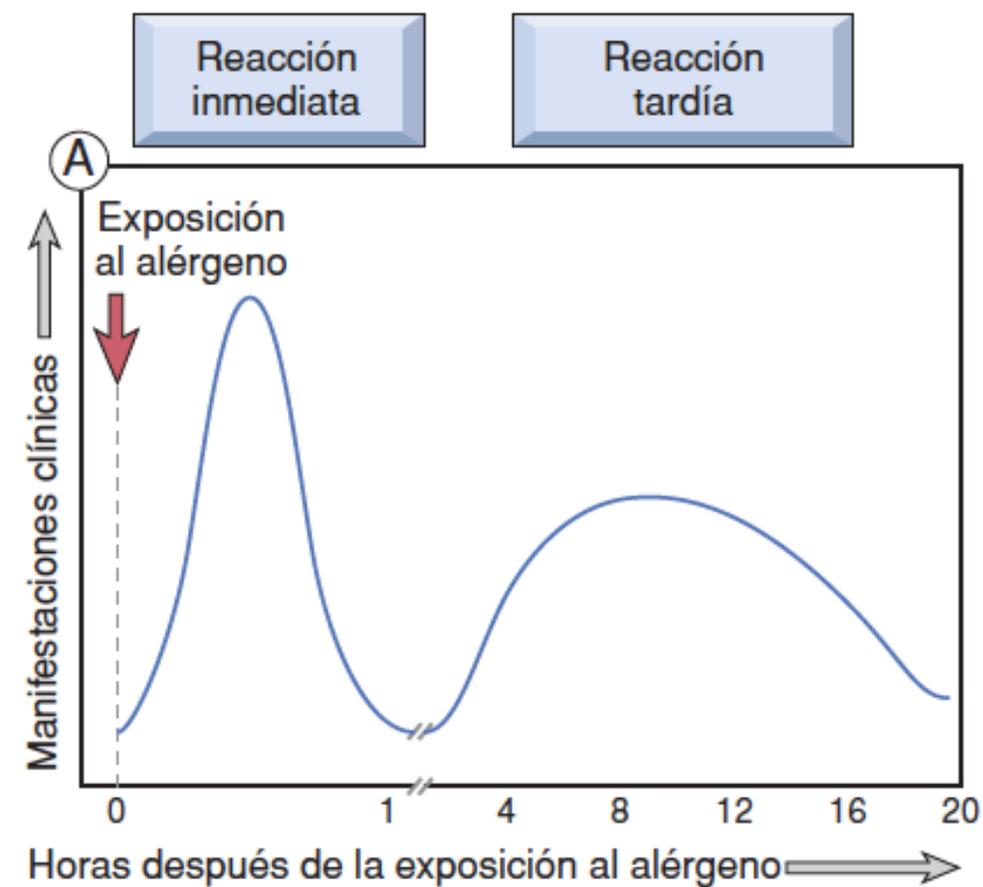


FIGURA 6-13 Hipersensibilidad inmediata. **A.** Cinética de las relaciones inmediata y tardía. La reacción vascular y muscular lisa inmediata al alérgeno se produce pocos minutos después de la provocación (exposición al alérgeno en una persona sensibilizada previamente), y la reacción tardía aparece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



Linfocitos T_H2 : tienen participación central en el inicio y la propagación de las reacciones de hipersensibilidad inmediata, mediante la estimulación de la producción de IgE y en el fomento de la inflamación.

El primer paso en la generación de linfocitos T_H2 es la presentación del Ag a los linfocitos T cooperadores $CD4+$ vírgenes por las células dendríticas.

Los linfocitos T se diferencian a T_H2 , que sintetizan citosinas después de un encuentro posterior con el Ag (IL-4, IL-5, IL-13).

La IL-4 actúa sobre los linfocitos B para estimular el cambio a IgE y favorece la aparición de más T_H2 .

IL-5 participa en el desarrollo y la activación de los eosinófilos.

IL-13 potencia la producción de IgE y actúa sobre el epitelio para secretar moco.

Los mastocitos y basófilos expresan un receptor de alta afinidad (FcεRI) específico para la porción Fc de la IgE.

Cuando se expone al alérgeno específico se liberan mediadores responsables de la expresión clínica de las reacciones de hipersensibilidad.

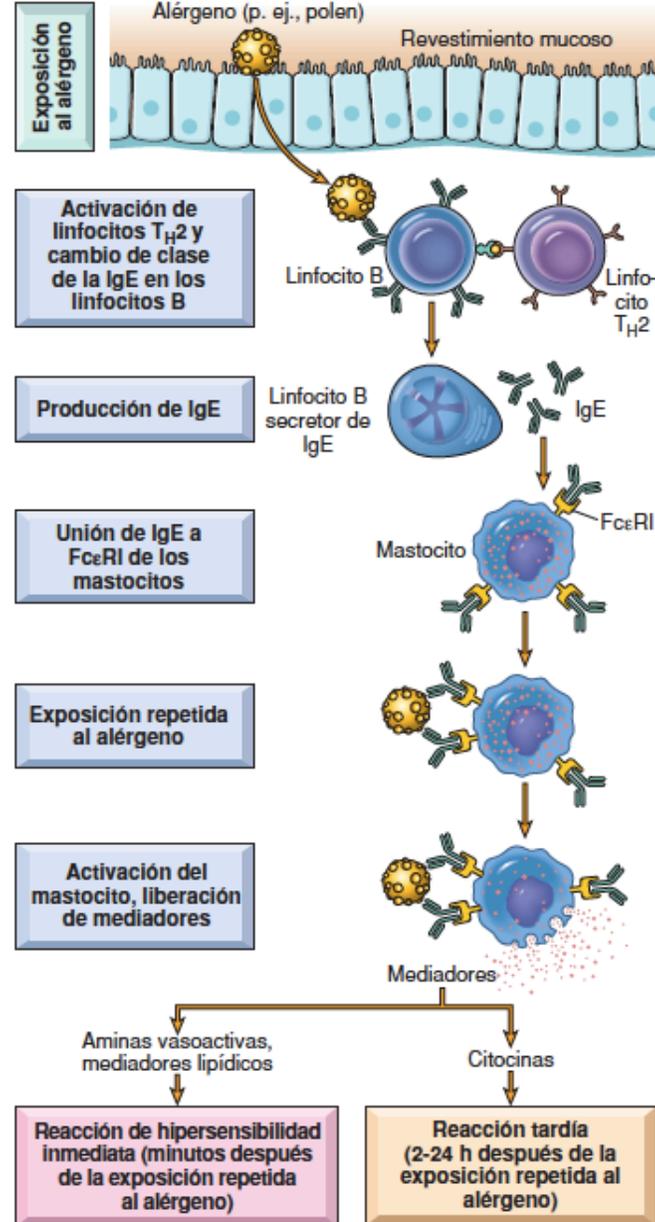


FIGURA 6-14 Secuencia de los fenómenos de la hipersensibilidad inmediata (tipo I). Las reacciones de hipersensibilidad inmediatas se inician por la introducción de un alérgeno, que estimula las respuestas de los linfocitos T_H2 y la producción de IgE en personas susceptibles genéticamente. La IgE se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



En el primer paso el Ag se une a los Ab IgE unidos a los mastocitos.

Los Ag multivalentes se unen a Ab IgE adyacentes y a los receptores Fc de IgE subyacentes, estableciendo enlaces cruzados.

Esto activa vías de transducción de señales que llevan a la desgranulación de los mastocitos y a la síntesis de novo y liberación de mediadores secundarios.

Estos mediadores son los responsables de los síntomas.

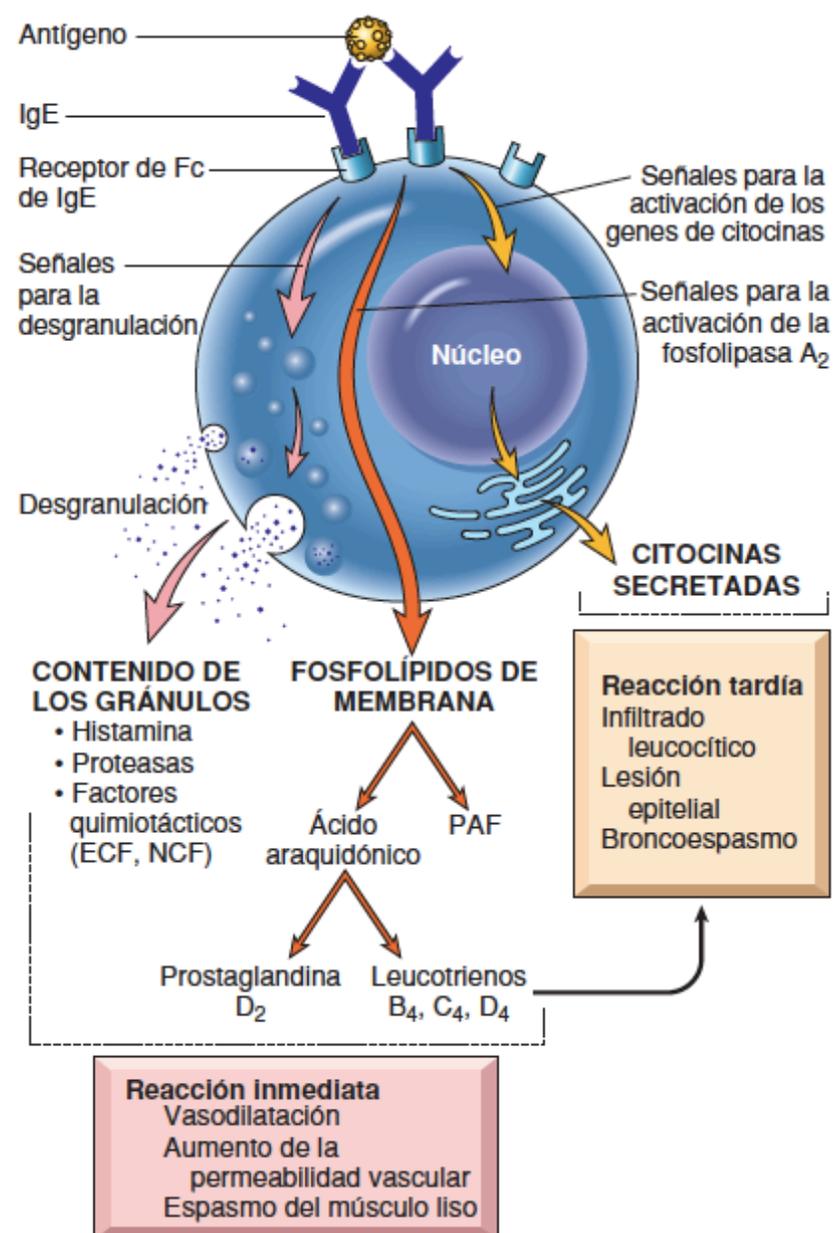


FIGURA 6-15 Medidores de los mastocitos. Después de su activación, los mastocitos liberan diversas clases de mediadores que son responsables de las reacciones inmediata y tardía. ECF, factor quimiotáctico de eosinófilos; NCF, factor quimiotáctico de neutrófilos (ninguno de ellos está definido desde el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

Mediadores preformados:

- **Aminas vasoactivas**
 - La más importante es la histamina.
 - Produce intensa contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular y aumento de secreción de moco.
- **Enzimas**
 - Contenidas en la matriz de los gránulos e incluyen proteasas neutras (quimasa, triptasa) y varias hidrolasas ácidas.
 - Producen lesión tisular y a la generación de cininas y componentes activados del complemento.
- **Proteoglucanos**
 - Heparina y sulfato de condroitina.
 - Envuelven y almacenan las aminas en los gránulos.

Mediadores lipídicos: son sintetizados por reacciones secuenciales en las membranas de los mastocitos que llevan a la activación de fosfolipasa A_2 , que actúa sobre los fosfolípidos de membrana para dar ácido araquidónico.

- Leucotrienos:
 - C_4 y D_4 son agentes vasoactivos y espasmógenos más potentes. Son más activos que la histamina. El B_4 es un potente quimiotáctico para neutrófilos, eosinófilos y monocitos.
- Prostaglandina D_2
 - Mediador más abundante producido por mastocitos por la vía de la COX. Produce intenso broncoespasmo y secreción de moco.
- Factor activador plaquetario (PAF)
 - Produce agregación plaquetaria, liberación de histamina, broncoespasmo, aumento de permeabilidad vascular y vasodilatación. Quimiotáctico de neutrófilos y eosinófilos.



Citocinas: TNF, IL-1 y quimiocinas que favorecen la atracción de leucocitos en la fase tardía.

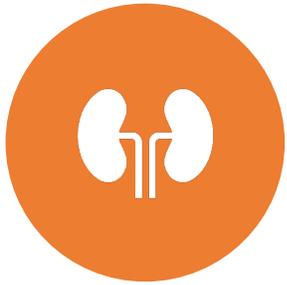
IL-4 que amplifica la respuesta de los linfocitos T_H2 .

Las células inflamatorias que son atraídas por TNF y las quimiocinas derivadas de los mastocitos son fuentes adicionales de citocinas y de factores liberadores de histamina, que producen desgranulación adicional.

La aparición de reacciones de hipersensibilidad inmediata depende de las acciones coordinadas de diversos compuestos quimiotácticos, vasoactivos y espasmógenos.

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

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



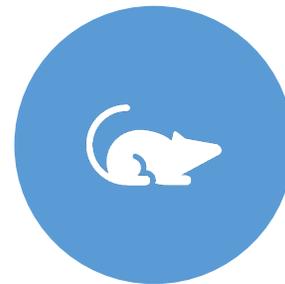
Entre las células que son atraídas en la reacción de fase tardía, los eosinófilos son particularmente importantes.



Son atraídos por la eotaxina y otras que son producidas por el epitelio, linfocitos T_H2 y mastocitos.



Su supervivencia es favorecida por la IL-3, IL-5 y GM-CSF.



Las células atraídas amplifican y mantienen la respuesta inflamatoria sin una exposición adicional al antígeno desencadenante.

La susceptibilidad a las reacciones de hipersensibilidad inmediata está determinada genéticamente.

El término atopia se refiere a la predisposición a presentar reacciones de hipersensibilidad inmediata localizadas ante diversos alérgenos inhalados o ingeridos.

Tienden a tener mayores concentraciones séricas de IgE y más linfocitos T_H2 productores de IL-4.

Se han asociado varios loci génicos. Los genes candidatos se han localizado en 5q31 (que codifican IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 y GM-CSF)



Otra proporción significativa de reacciones de hipersensibilidad inmediata esta desencadenada por extremos de temperatura y por el ejercicio, donde no están implicados linfocitos T_H2 y la IgE, por lo que se denominan “alergia no atópica”.

Hipótesis de la higiene: la reducción de la exposición a microorganismos reformatea el sistema inmune, de tal modo que se desarrollan más fácilmente respuestas mediadas por los linfocitos T_H2 frente a antígenos ambientales comunes.



HIPERSENSIBILIDAD MEDIADA POR ANTICUERPOS (TIPO II)

Esta producida por anticuerpos que reaccionan con antígenos presentes en las superficies celulares o en la matriz extracelular.

Los determinantes antigénicos pueden ser intrínsecos a la membrana celular o a la matriz, o bien pueden adoptar la forma de un Ag exógeno.

La reacción se debe a la unión de los Ab con Ag normales o alterados de las superficies celulares.

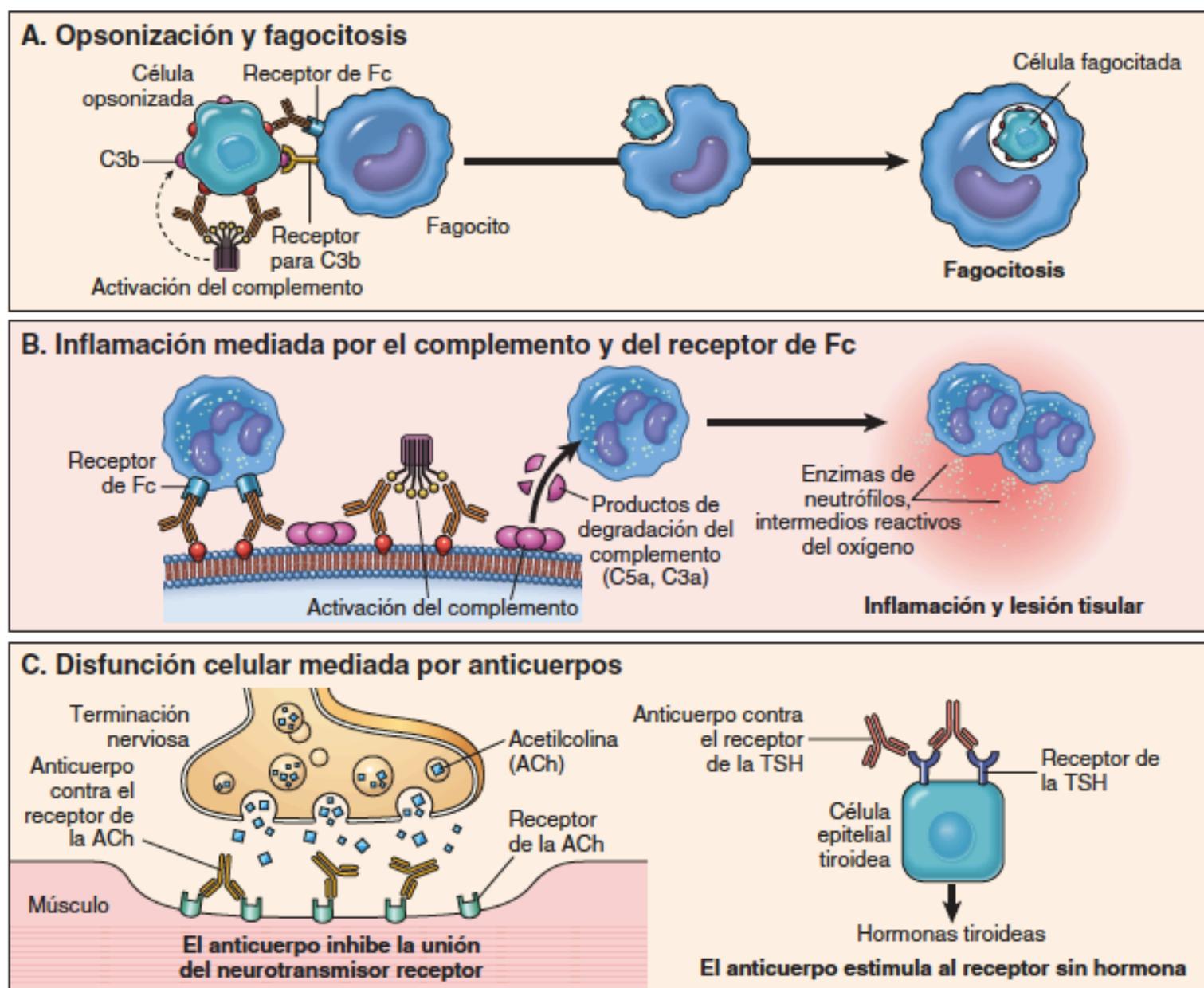


FIGURA 6-16 Mecanismos de la lesión mediada por anticuerpos. **A.** Oponización de las células por los anticuerpos y los componentes del complemento, e ingestión por los fagocitos. **B.** Inducción de la inflamación por la unión de los anticuerpos a los receptores de Fc de los leucocitos y por los productos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

Opsonización y fagocitosis.

La fagocitosis es responsable de la depleción de células recubiertas por Ab.

Las células opsonizadas por los Ac IgG son reconocidas por los receptores Fc de los fagocitos (que son específicos para cada Fc).

Cuando se depositan Ab IgM o IgG sobre las superficies celulares se puede activar el complemento por la vía clásica.

La activación de este genera productos intermedios (C3b y C4b) que se depositan sobre las superficies celulares y son reconocidas por fagocitos que expresan receptores a estos.

El resultado es la fagocitosis y la destrucción de la célula.

La activación del complemento sobre la célula da lugar a la formación del complejo de ataque a la membrana, lo que altera la integridad de esta (útil para células con paredes delgadas, como Neisseria).



Puede estar mediada por monocitos, neutrófilos, eosinófilos y linfocitos NK.



Otro proceso de destrucción es por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA). En el cual las células están recubiertas por concentraciones bajas de IgG, y son destruidas por diversas células efectoras, que se unen a la diana por receptores Fc y se produce lisis sin fagocitosis.



Clínicamente hay destrucción y fagocitosis celular mediada por anticuerpos en:

- Reacciones transfusionales
- Enfermedad hemolítica del recién nacido (eritroblastosis fetal)
- Anemia hemolítica, agranulocitosis y trombocitopenia autoinmune
- Reacciones medicamentosas.

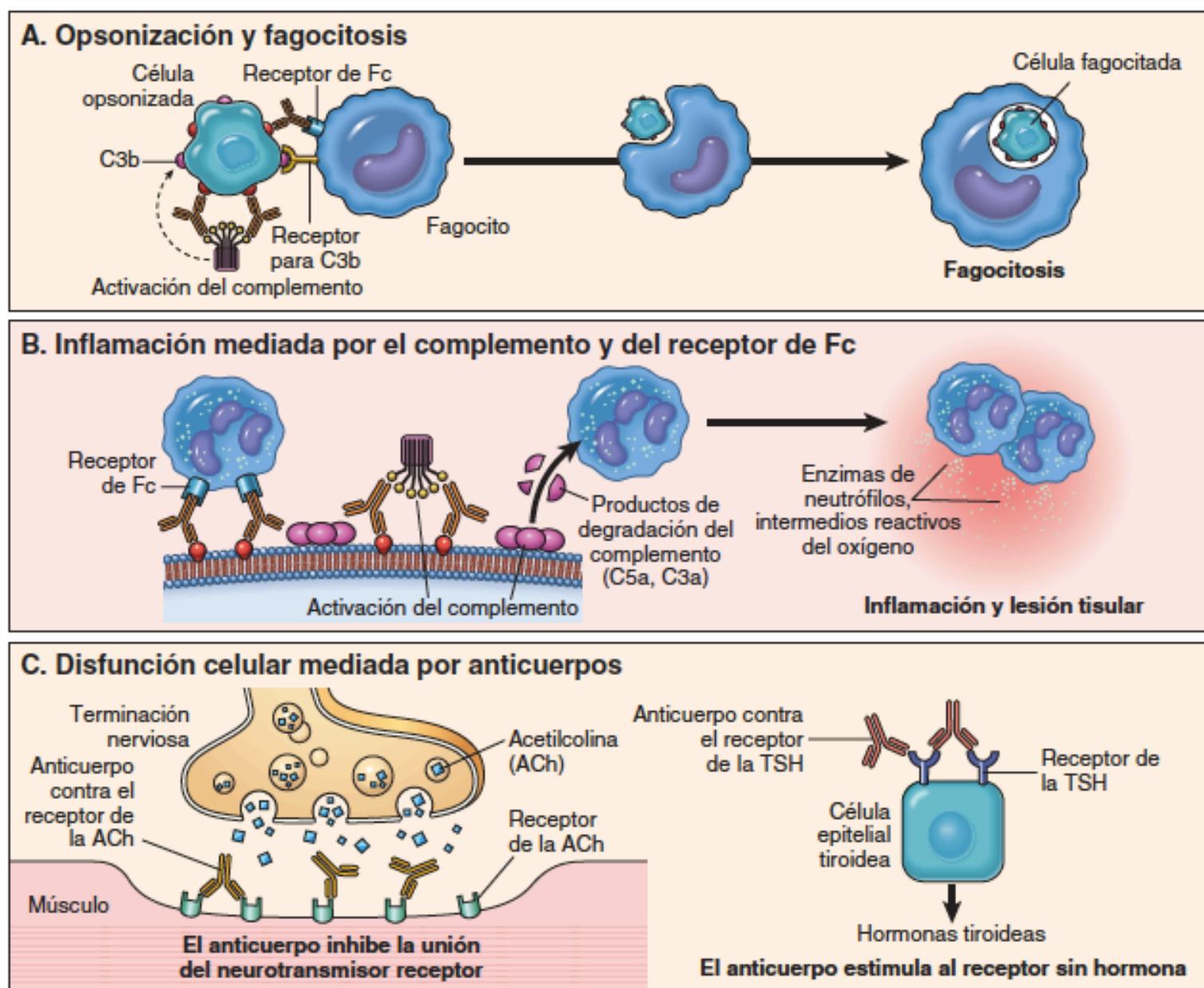


FIGURA 6-16 Mecanismos de la lesión mediada por anticuerpos. **A.** Oponización de las células por los anticuerpos y los componentes del complemento, e ingestión por los fagocitos. **B.** Inducción de la inflamación por la unión de los anticuerpos a los receptores de Fc de los leucocitos y por los productos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

Inflamación

Cuando los AB se depositan en tejidos fijos, la lesión resultante se debe a inflamación.

Los Ab depositados activan el complemento, que dirige la migración de leucocitos PMN y monocitos y anafilatoxinas que aumentan la permeabilidad vascular.

Los leucocitos son activados por la ocupación de los receptores de C3b y Fc. Esto libera o genera sustancias proinflamatorias, péptidos vasodilatadores y sustancias quimiotácticas.

La activación de leucocitos da lugar a la producción de otras sustancias que lesionan los tejidos, como proteasas que pueden digerir la membrana basal, colágeno, elastina y el cartílago.

Es el mecanismo responsable de la lesión tisular en glomerulonefritis y rechazo vascular en injertos.

Disfunción celular.

En algunos casos, los Ab dirigidos contra receptores de la superficie celular reducen o alteran la regulación de la función sin producir lesión ni inflamación.

Por ejemplo en miastenia gravis, donde Ab reactivos con los receptores de acetilcolina en las placas terminales motoras de los músculos esqueléticos bloquean la transmisión neuromuscular.

Otro ejemplo es la enfermedad de Graves, donde Ab dirigidos contra el receptor de la tirotropina del epitelio tiroideo estimulan las células, produciendo hipertiroidismo.

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

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

ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; TSH, tirotropina.

HIPERSENSIBILIDAD MEDIADA POR INMUNOCOMPLEJOS (TIPO III)

Los inmunocomplejos producen lesión tisular principalmente generando inflamación en los lugares de depósito.

La reacción patológica se inicia cuando el Ag se combina con el Ab dentro de la circulación, y los inmunocomplejos se depositan típicamente en las paredes vasculares.

En ocasiones se pueden formar en localizaciones extravasculares en las que los Ag pueden haberse “sembrado” previamente (in situ).

Los Ag que forman inmunocomplejos pueden ser exógenos o endógenos si el individuo desarrolla autoinmunidad.

Las enfermedades de este tipo pueden ser sistémicas o localizadas.

TABLA 6-5 Ejemplos de enfermedades mediadas por inmunocomplejos

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

Enfermedad sistémica por inmunocomplejos

La enfermedad del suero aguda es el prototipo. Actualmente es infrecuente. Se reconocen 3 fases en su patología:

- Formación de los complejos antígeno-anticuerpo en la circulación.
- Depósito de los inmunocomplejos en diversos tejidos, esto inicia la fase 3
- Una reacción inflamatoria en los lugares de depósito de los inmunocomplejos.

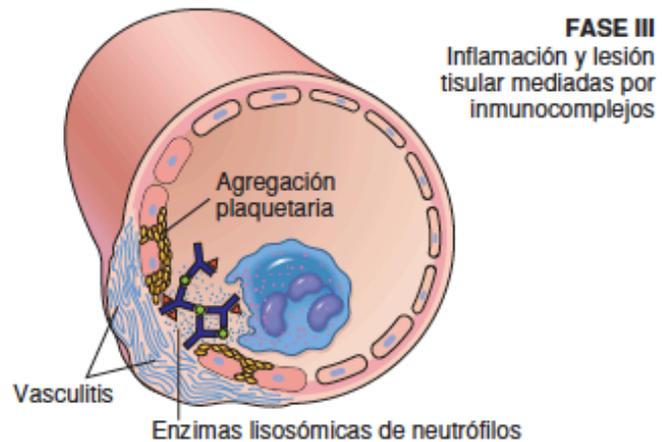
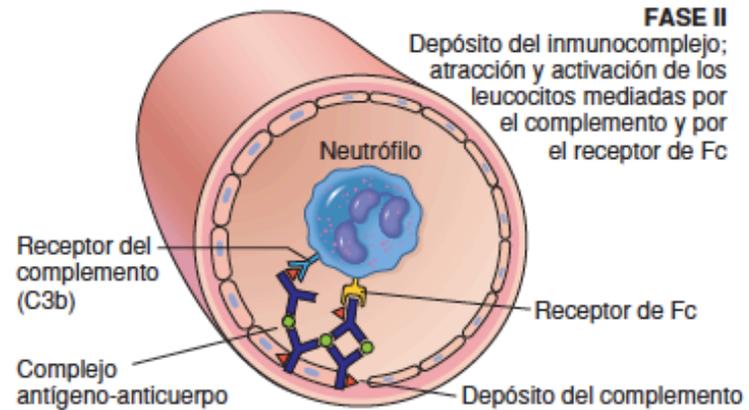
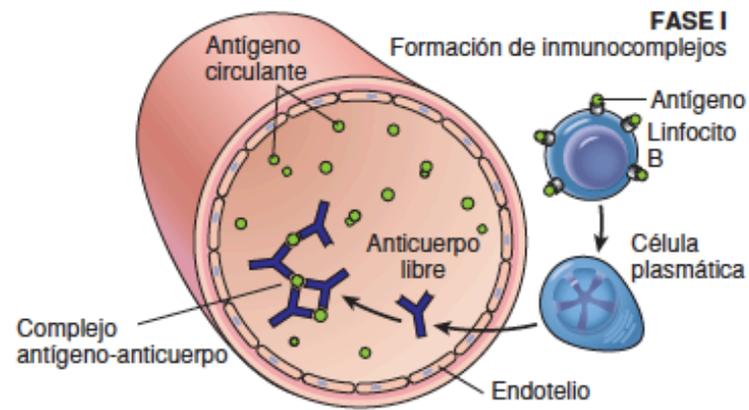
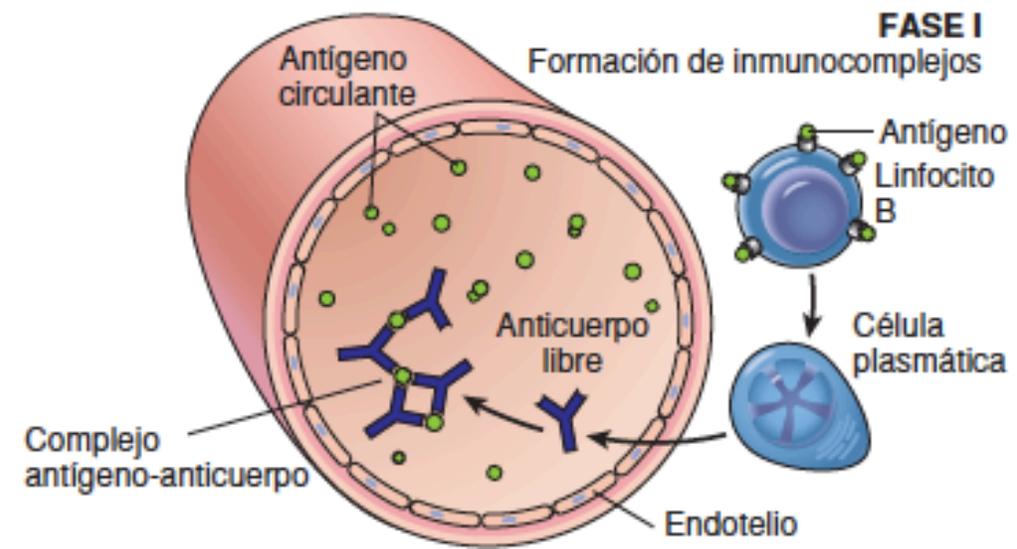


FIGURA 6-17 Patogenia de la enfermedad sistémica mediada por inmunocomplejos (hipersensibilidad de tipo III). Se muestran las tres fases secuenciales de la aparición de las enfermedades por inmunocomplejos.

Formación de inmunocomplejos

La introducción de un Ag proteico desencadena la respuesta inmune que da lugar a la formación de Ab (alrededor de la semana).

Estos se secretan hacia la sangre, donde reaccionan con el Ab que sigue estando presente en la circulación y forman complejos Ag-Ab.



Deposito de los inmunocomplejos

Los complejos Ag-Ac circulantes se depositan en diversos tejidos, parece que están influidos por las características de los complejos y alteraciones vasculares locales.

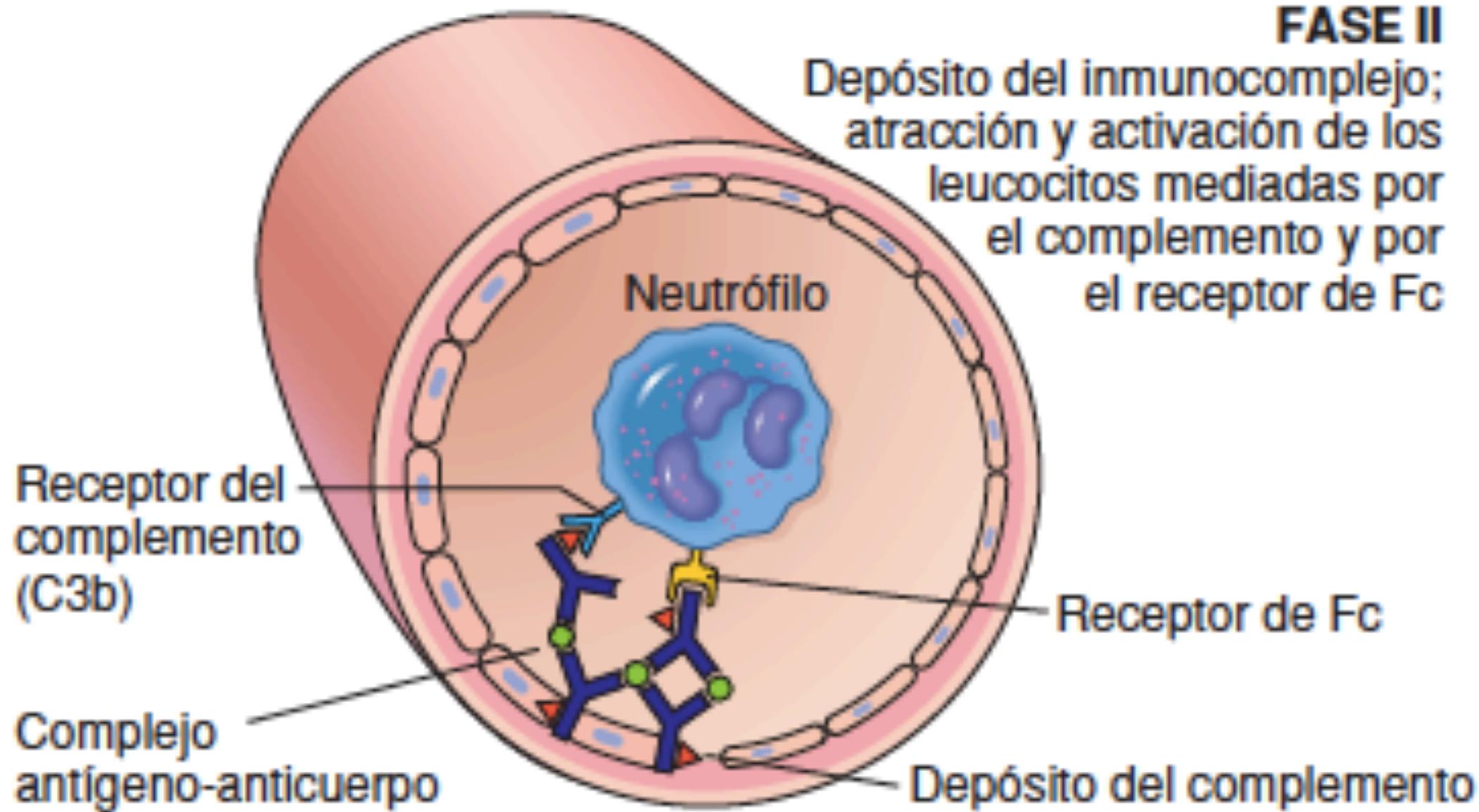
Los que son de tamaño medio y que se forman con un ligero exceso de Ag son los más patogénicos.

Los órganos en los que se filtra sangre a presión elevada para formar otros fluidos son las localizaciones preferentes.

Por esta razón con frecuencia se depositan en glomérulos y en las articulaciones

FASE II

Depósito del inmunocomplejo;
atracción y activación de los
leucocitos mediadas por
el complemento y por
el receptor de Fc



Lesión tisular producida por inmunocomplejos

Una vez que el inmunocomplejo se ha depositado, inician una reacción inflamatoria aguda.

Aquí aparecen datos clínicos (fiebre, urticaria, artralgias, etc).

Independientemente de donde se depositen, la lesión tisular es similar.

La lesión inflamatoria resultante es una vasculitis si se produce en el vaso sanguíneo, glomerulonefritis si se produce en el glomérulo, artritis si se da en la articulación.

Los Ac fijadores de complemento y los Ab que se unen a los receptores de Fc de los leucocitos inducen las lesiones anatomopatológicas de los trastornos por inmunocomplejos.

Si la enfermedad se debe a una única exposición intensa a un Ag, las lesiones tienden a resolverse.

Se produce una forma crónica de la enfermedad del suero por la exposición repetida o prolongada a un antígeno.

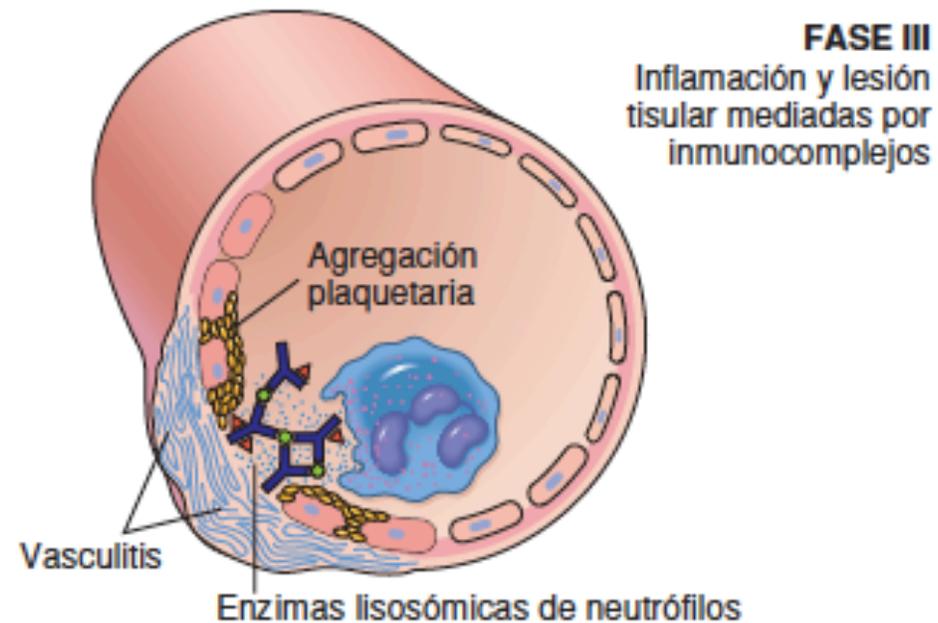


FIGURA 6-17. Retraso de la enfermedad sistémica mediada por inmunocomplejos.

HIPERSENSIBILIDAD MEDIADA POR LINFOCITOS T (TIPO IV)

El tipo celular de la hipersensibilidad se inicia por linfocitos T activados por el antígeno (sensibilizados).

La hipersensibilidad mediada por linfocitos T CD4+ inducida por Ag ambientales y por Ag propios puede ser causa de enfermedad inflamatoria crónica.

En algunas de estas enfermedades autoinmunitarias mediadas por linfocitos T, también puede estar implicados los linfocitos CD8+

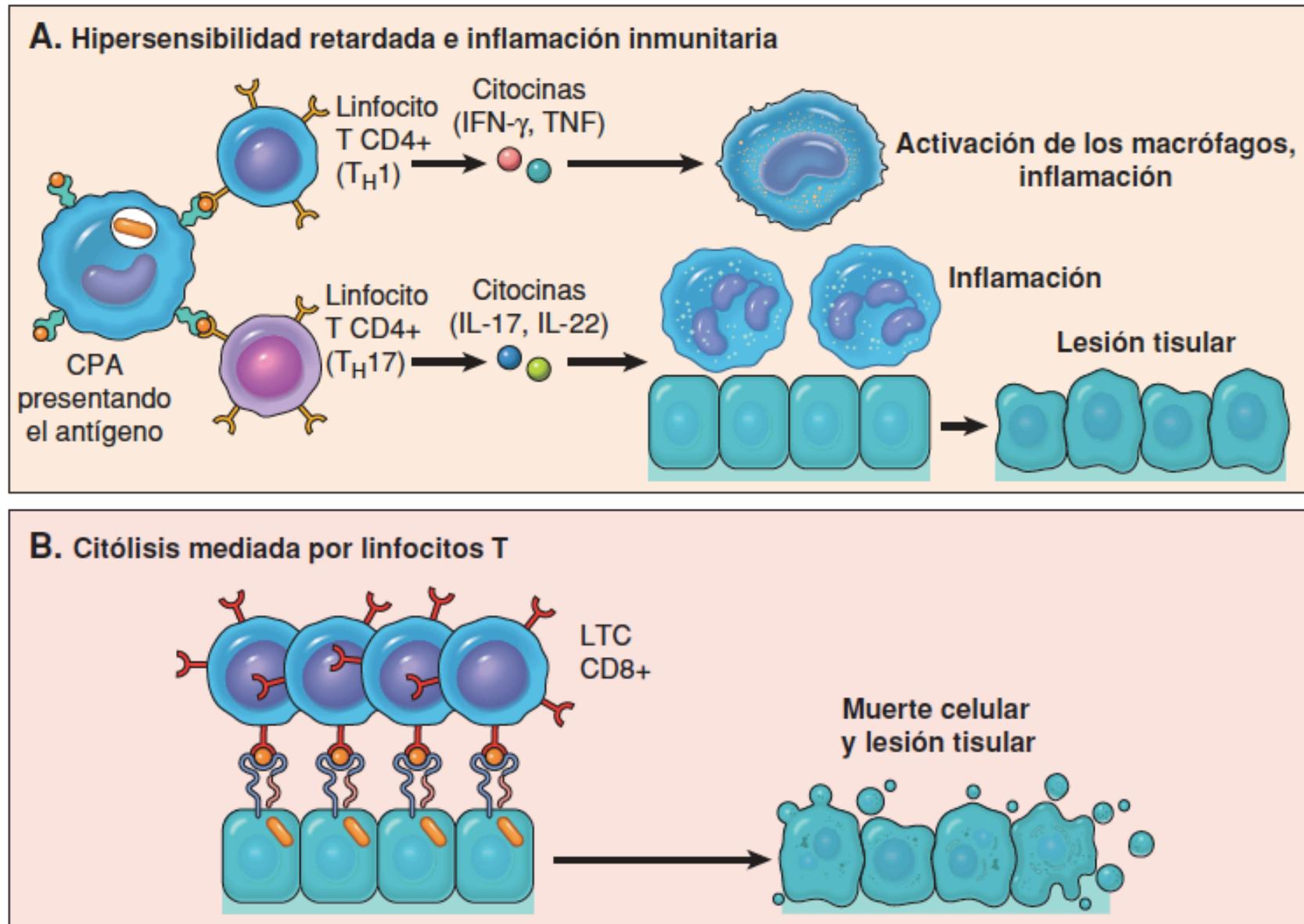


FIGURA 6-19 Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad mediadas por linfocitos T (de tipo IV). **A.** En las reacciones de hipersensibilidad retardada, los linfocitos T_H1 CD4+ (y a veces linfocitos T CD8+; no se muestran) responden a los antígenos de los tejidos secretando citocinas que estimulan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

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

Las reacciones inflamatorias producidas por los linfocitos T CD4+, se caracterizaron por la presencia de hipersensibilidad retardada contra Ag exógenos.

Los mismos fenómenos inmunitarios se dieron ante Ag propios.

Debido a la participación fundamental del sistema adaptativo, es que se puede denominar inflamación inmunitaria.

Los linfocitos T_H1 y T_H17 contribuyen a enfermedades específicas de órgano en las que la inflamación es un aspecto prominente de la anatomía patológica.

La reacción inflamatoria asociada a los linfocitos T_H1 esta dominada por macrófagos activados y la reacción desencadenada por los linfocitos T_H17 tiene un mayor componente neutrofílico.

Los fenómenos celulares de la hipersensibilidad mediada por los linfocitos T incluyen una serie de reacciones en las que las citosinas tienen funciones importantes.

Las reacciones se pueden dividir en:

- Proliferación y diferenciación de los linfocitos T $CD4+$
- Respuesta de los linfocitos T efectores diferenciados.

Proliferación y diferenciación de los linfocitos T CD4+

Los que son vírgenes reconocen los péptidos que presentan las células dendríticas y secretan IL-2, que actúa como factor de crecimiento autocrino para estimular la proliferación de los linfocitos T sensibles al Ag.

En algunas situaciones las CPA producen IL-12 que induce la diferenciación de los linfocitos T CD4+ a la subpoblación T_H1.

Si las CPA produce IL-1, IL-6 e IL-23, actuarán en colaboración con el TGF- β para estimular la diferenciación de los linfocitos T a la subpoblación TH17.

La diferenciación posterior de los linfocitos T estimulados por el Ag en linfocitos T_H1 o T_H17 está dirigida por las citosinas producidas por las CPA en el momento de la activación de los linfocitos T.

El IFN- γ producido por estas células efectoras favorece el desarrollo adicional de los linfocitos T_H1, lo que amplifica la reacción.

Algunos de los linfocitos efectoras entran en la circulación y pueden permanecer en el reservorio de memoria de los linfocitos T durante periodos prolongados.

Respuesta de los linfocitos T efectores diferenciados.

Después de una exposición repetida, los linfocitos T activados previamente reconocen el Ag que presentan las CPA y responden.

Los macrófagos activados por IFN- γ están alterados para

Morfológicamente se caracteriza por la acumulación de células mononucleares (CD4+ y macrófagos)

Los TH1 secretan citosinas (IFN- γ) que son responsables de las manifestaciones tardías.

Su forma de fagocitar y destruir microorganismos de forma potenciada,

Expresan más CPA clase II, secretan TNF, IL-1 y quimiocinas y

Produce más IL-12.

Al rededor de las vénulas, produciendo "manguitos" perivasculares

Reacciones mediadas por linfocitos T CD8+: citotoxicidad celular.

En esta reacción, los linfocitos destruyen células diana portadoras de antígeno.

La destrucción tisular por los LTC puede ser un componente importante de muchas enfermedades mediadas por linfocitos T.

Los LTC dirigidos contra Ag de histocompatibilidad de la membrana celular tienen importante participación en el rechazo de injertos.

También participan en reacciones contra virus.



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

Los LTC que reconocen las células diana secretan un complejo, formado por perforina, granzimas y serglicina.

Entran por endocitosis, se liberan en el citoplasma por la perforina y las granzimas escinden y activan las caspasas, que inducen la apoptosis de las células diana.

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

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