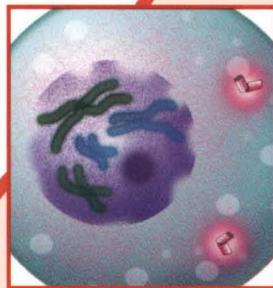


booksmedicos.org

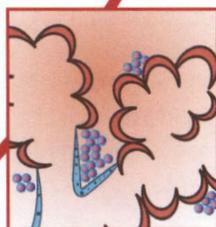
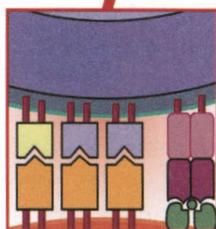
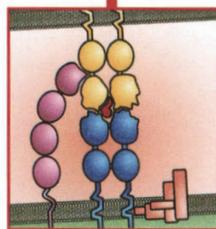


▪ Inmunología

ENARM - México

Manual CTO de Medicina y Cirugía

3.^a edición



Manual CTO de Medicina y Cirugía

3.^a edición

Inmunología
ENARM - México

Revisor

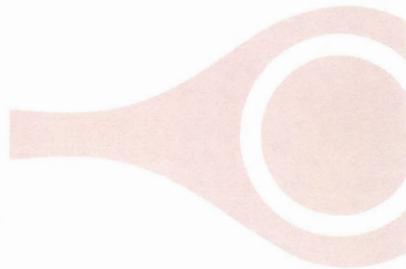
Luis Cabeza Osorio

Autora

Sara Calleja Antolín

01. Estructura del sistema inmunitario.....	1
1.1. Introducción. Inmunidad.....	1
1.2. Órganos del sistema inmunitario.....	1
02. Inmunoglobulinas.....	5
2.1. Estructura y función de las inmunoglobulinas.....	5
2.2. Clases de inmunoglobulinas.....	6
2.3. Antígenos, inmunógenos, epítomos, idiotipo, haptenos e isotipo.....	8
2.4. Unión antígeno-anticuerpo: afinidad y avidéz.....	8
2.5. Cambio de clase de inmunoglobulina.....	8
03. Células del sistema inmunitario.....	10
3.1. Linfocitos T.....	10
3.2. Linfocitos B.....	13
3.3. Linfocitos granulares grandes. Células NK.....	13
3.4. Células presentadoras de antígeno (CPA).....	14
04. Complejo principal de histocompatibilidad.....	16
4.1. Introducción.....	16
4.2. Moléculas HLA de clase I y de clase II.....	16
4.3. Genética del sistema HLA y nomenclatura.....	17
4.4. HLA y enfermedad.....	18
05. Respuesta inmunitaria.....	19
5.1. Respuesta inmunitaria.....	19
5.2. Respuesta de anticuerpos primaria y secundaria.....	19
5.3. Respuestas de las células T. Cooperación y citotoxicidad.....	20
5.4. Alorreactividad.....	21
5.5. Tolerancia.....	22
5.6. Envejecimiento e inmunidad.....	22

06. Complemento	23	08. Inmunodeficiencias	31
6.1. Funciones del complemento.....	23	8.1. Concepto de inmunodeficiencia.....	31
6.2. Vías de activación del complemento.....	23	8.2. Clínica de los defectos inmunitarios.....	31
6.3. Vía común.....	23	8.3. Inmunodeficiencias primarias (IDP).....	32
6.4. Regulación del complemento.....	24	8.4. Inmunodeficiencias secundarias.....	33
6.5. Receptores para el complemento.....	24	8.5. Inmunodeficiencias primarias humorales.....	33
6.6. Complemento e inflamación.....	24	8.6. Inmunodeficiencias primarias combinadas.....	35
6.7. La cascada de las cininas.....	24	8.7. Defectos primarios de la función fagocítica.....	36
		8.8. Evaluación de la inmunidad.....	36
07. Inmunología clínica	25	Bibliografía	39
7.1. Trasplante de órganos.....	25		
7.2. Reacciones de hipersensibilidad.....	27		
7.3. Hipersensibilidad inmediata o alergia atópica.....	27		
7.4. Inmunidad tumoral.....	29		



Estructura del sistema inmunitario



La lectura de este libro es útil, ya que permite tener una idea global del sistema inmunitario. Es aconsejable leerlo y asimilarlo la primera vez que se haga frente a la asignatura.

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 "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 están 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 son estereotipadas –iguales sea cual sea el agente desencadenante– y no registran un aumento de su eficacia en sucesivas exposiciones al mismo.

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*) (LPS, secuencias de ADN viral, ADN bacteriano, etc.), activando así diferentes mecanismos de activación intracelular, que van a condicionar u orientar la respuesta adaptativa que van a reclutar.

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

- **Barreras epiteliales.**
- **Inmunidad innata celular:** fagocitos (monocitos-macrófagos y leucocitos polimorfonucleares [PMN]) y células agresoras naturales (células *Natural Killer* o LGL).
- **Inmunidad innata humoral:** lisozima, complemento e interferones.

Inmunidad adaptativa o específica

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

Los linfocitos T no son componentes de la inmunidad natural.



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

1. **Reconocimiento del antígeno.**
2. **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.
3. **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.

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 a aquellos en los que se originan y maduran, hasta alcanzar su competencia funcional, las células del sistema inmunitario.

Médula ósea

Los linfocitos proceden de las células hematopoyéticas pluripotenciales (CHP), estas 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.

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 yuxtacinas (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.

Timo

Es un órgano linfoepitelial, de forma bilobulada, imprescindible para la adquisición de la inmunocompetencia de los linfocitos T durante los primeros años de la vida. 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 los de 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 linfóide 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. En el adulto, la producción y maduración de los linfocitos T tiene lugar en la médula. Es importante conocer que el desarrollo de estos linfocitos en el timo sigue una distribución corticomédular, situándose en la médula, de forma mayoritaria, los linfocitos T con mayor grado de madurez, desde donde circularán a los órganos linfoides secundarios.

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 linfóide asociado a las 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:

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

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**).

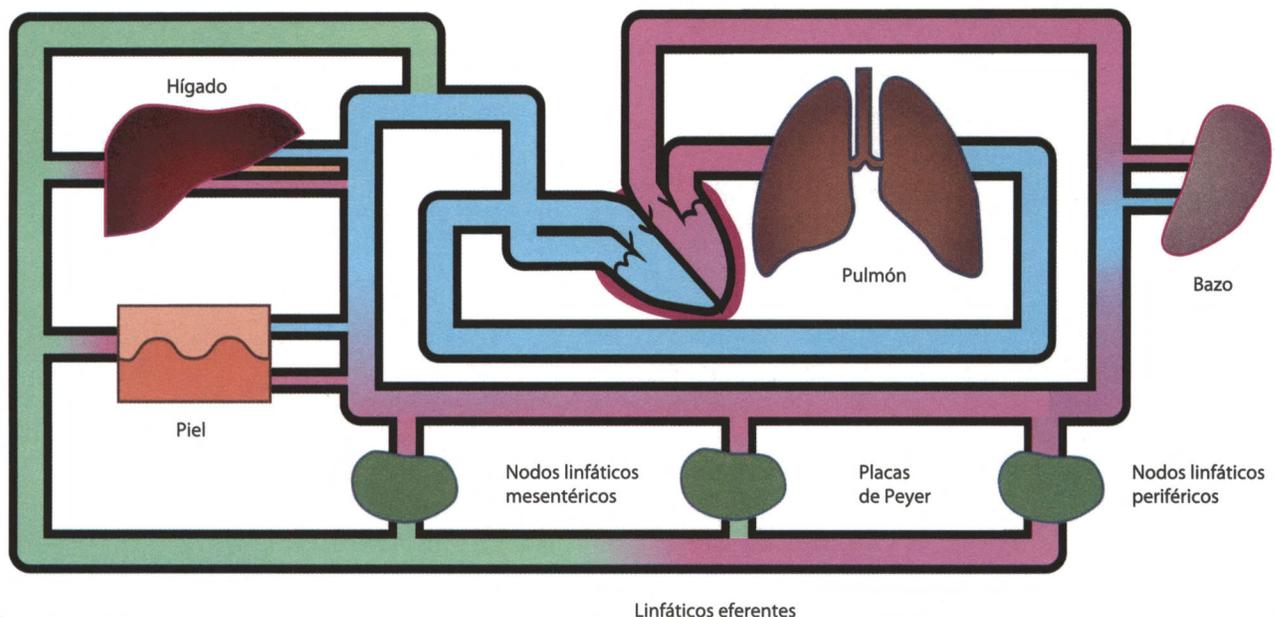


Figura 1. Esquema de la circulación linfática

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. Histológicamente se distinguen tres zonas (**Figura 2**):

- **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.

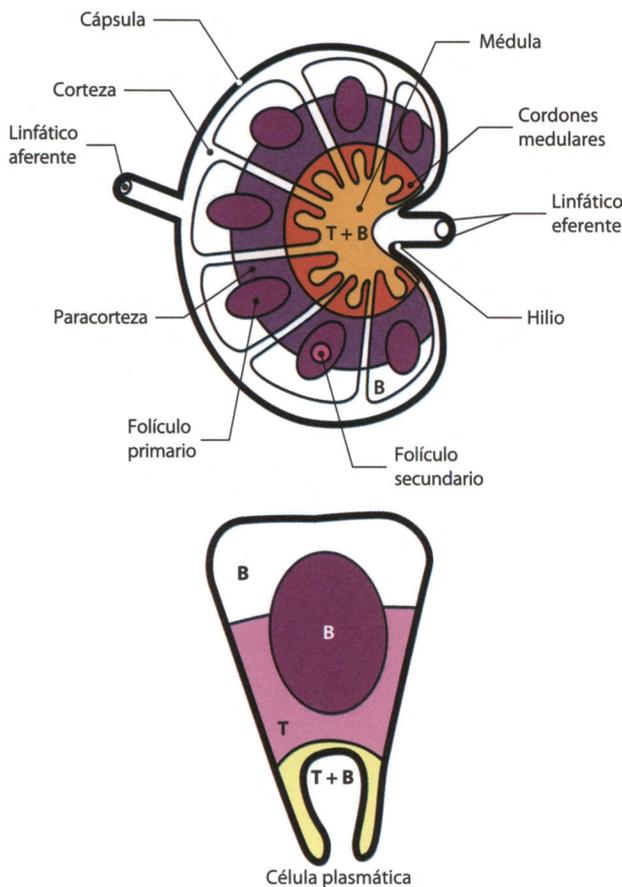


Figura 2. Áreas funcionales del ganglio linfático

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.

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

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

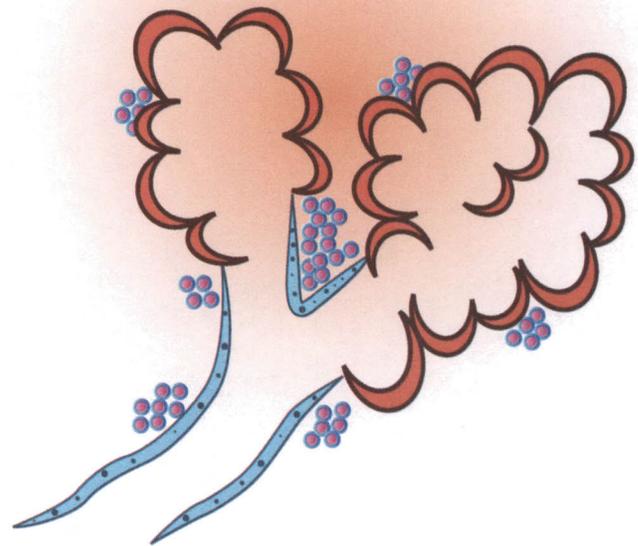


Figura 3. Células del sistema inmunitario asociadas a los bronquiolos terminales y alvéolos

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).

Ideas clave

➤ El sistema inmunitario tiene dos tipos de respuestas: la inmunidad natural y la inmunidad adaptativa. Ambas se ponen en marcha de modo simultáneo como respuesta a cualquier agresión.

➤ La inmunidad natural es inespecífica y carece de memoria.

➤ La inmunidad adaptativa se caracteriza por adaptarse a cada antígeno de forma específica y por conservar memoria de cómo actuar frente al mismo.

Inmunoglobulinas



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

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.

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 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).

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**).

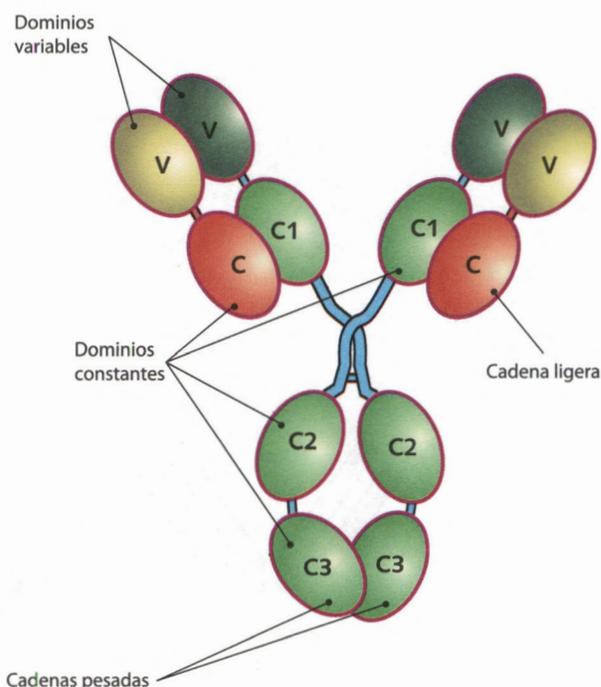


Figura 1. Dominio de las inmunoglobulinas

La secuencia de aminoácidos de la *cadena pesada* es la que determina la *clase* y la *subclase* de la Ig (es decir, IgG4, IgD, etcétera). 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:

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



Estructura de las inmunoglobulinas

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

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).

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 estas las zonas más sensibles a la degradación enzimática. Las cadenas de las Ig, tanto pesadas como ligeras, presentan una parte o región variable (V) en el extremo aminoterminal y otra constante (C) en la porción carboxiterninal. 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 (monoclonal: anticuerpo específico para un único antígeno).

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 cristalizante), formado por las dos mitades carboxiterninales 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).

Con *pepsina* se consigue un fragmento bivalente (que reconoce dos antígenos), llamado F(ab)₂ (fracción Fab doble) y dos péptidos grandes llama-

dos 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 interactuar con diversos componentes solubles (complemento) y celulares (macrófagos, células NK) a los cuales 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 este.
- **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.
 - 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).

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; difunde muy bien a través de las membranas y es también la que predomina en las secreciones internas. Es la única Ig que atraviesa

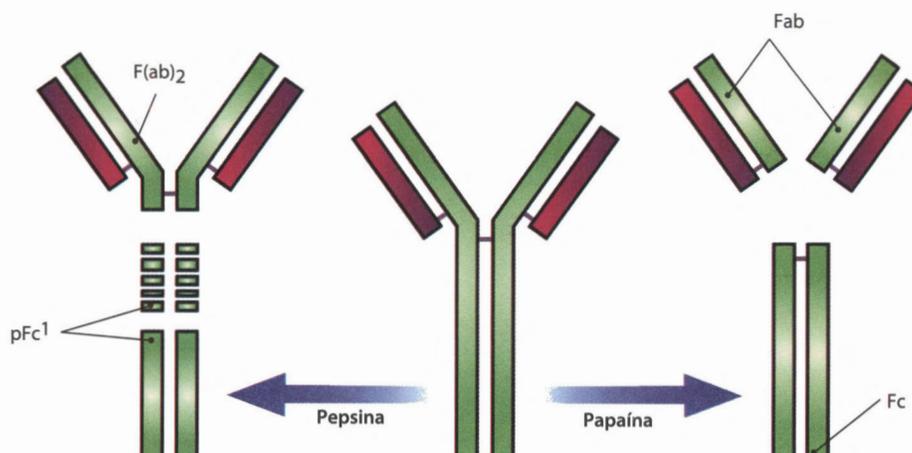


Figura 2. Digestión enzimática de inmunoglobulina G

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 seis u ocho meses de vida.

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. Subclases de inmunoglobulinas G

La IgG es la inmunoglobulina de mayor vida media.



Recuerda

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 exclusivamente intravascular y no cruzando tampoco la barrera fetoplacentaria.

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



Recuerda

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.

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 esta 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.

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

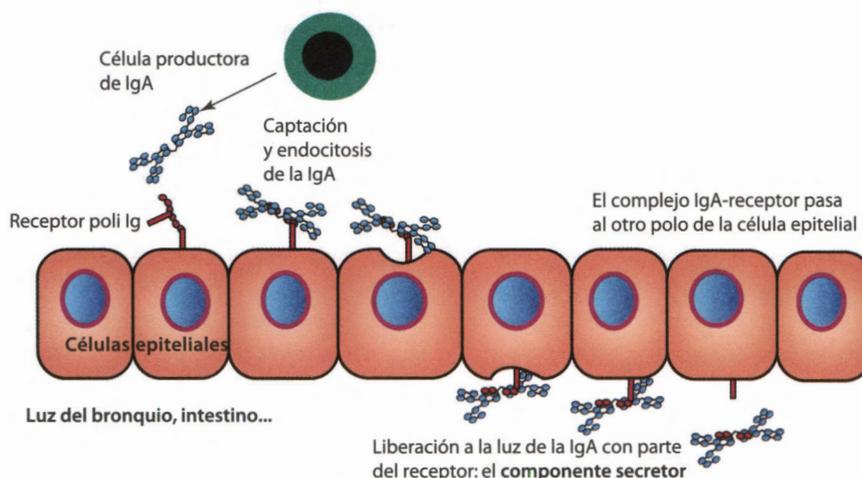


Figura 3. Proceso de secreción de la IgA y componente secretor

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).

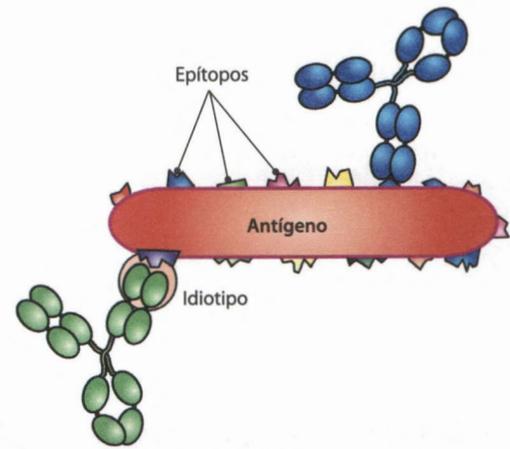


Figura 4. Antígeno y epítopos

	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. Clases de inmunoglobulinas

2.3. Antígenos, inmunógenos, epítopos, idiotipo, haptenos e isotipo

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

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.

Epítipo: es 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 epítipo (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 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 avidéz

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

Afinidad: fuerza de unión entre el epítipo y el anticuerpo. Pueden existir anticuerpos de igual especificidad, pero diferente afinidad. La afinidad aumenta en las sucesivas reexposiciones al antígeno (esta es precisamente una de las características de la respuesta inmunitaria secundaria).

Avidéz: es la fuerza de unión global del anticuerpo por el antígeno. Un conjunto de anticuerpos de baja afinidad (por ej.: IgM pentamérica) pueden dar lugar al reconocimiento de un antígeno con avidéz 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) sólo 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.

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 nemotécnica 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, etcétera). 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, etcétera).

Células del sistema inmunitario

ORIENTACIÓN ENARM

Es aconsejable centrarse especialmente en el mecanismo de actuación de los linfocitos T.

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. En un organismo humano sano existen alrededor de 10^{12} células linfoides.

Los linfocitos implicados en la respuesta inmunitaria adaptativa son los B y T. Estos 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, 5-15% de linfocitos B y 5-15% de células NK. Estos valores son dinámicos y presentan diferencias según la edad del individuo.

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 este es "presentado", formando un complejo con las moléculas del CPH (complejo principal de histocompatibilidad), bien de clase I o de clase II, propias del individuo, en cuyo timo se desarrollan. Este condicionamiento del reconocimiento del antígeno a su asociación con las moléculas del CPH (moléculas HLA) se conoce como restricción histocompatible (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 alorreactividad: 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.

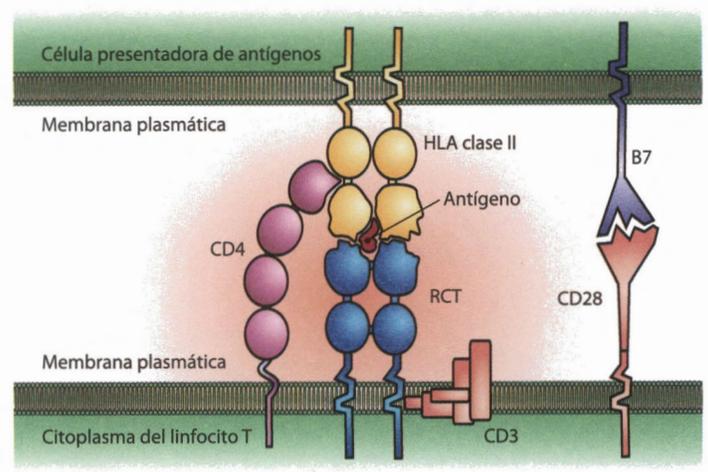


Figura 1. Restricción histocompatible

El receptor de la célula T (RCT)

El RCT (TCR en terminología anglosajona) es bastante similar, bioquímica, funcional y genéticamente, a las inmunoglobulinas. Son moléculas que varían en su composición química para adaptarse a antígenos concretos, uniéndose de modo específico.

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- $\alpha\beta$). Menos del 5% de linfocitos T expresan el RCT-1, formado por cadenas γ y δ , y se les denomina linfocitos T- $\gamma\delta$. Los linfocitos T- $\gamma\delta$, 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 $\gamma\delta$, pero parecen estar implicados en fenómenos de tolerancia.

El porcentaje de linfocitos T- $\gamma\delta$ 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 estas. El aumento de la población $\gamma\delta$ 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- $\gamma\delta$ intraepiteliales que los individuos no celíacos.

Los linfocitos T- $\gamma\delta$ son los más abundantes en el em-brión.



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 inmunoglobulinas), 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.

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).

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

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 efectoras): son aquellos 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).

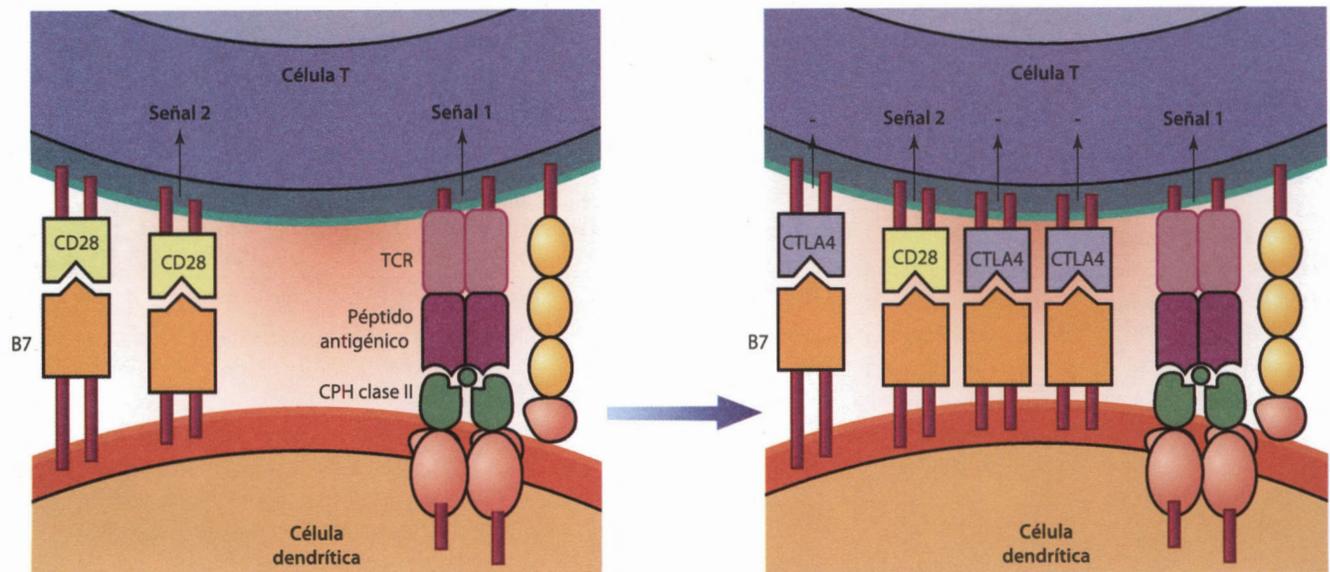


Figura 2. Segundas señales de activación (CD28) e inhibición posterior a la resolución de la infección (CD152)

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 los linfocitos T maduran en la médula ósea y en otras estructuras similares al timo, aunque de menor tamaño, que recientemente se han descrito en el cuello. 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.

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



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

de las 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). 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.
- **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 interactuar con las moléculas CPH de clase II se convierten en linfocitos T CD4 y los que lo hacen con CPH de clase I, en linfocitos T CD8.

La principal diferencia entre los linfocitos T CD4+ y los CD8+ es la clase de CPH que son capaces de reconocer. Existen linfocitos, tanto T CD4+ como T CD8+, colaboradores 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, aunque también existen T CD4+ con actividad citotóxica (el 10%) que participan en reacciones de hipersensibilidad retardada.
- **CD8.** Los linfocitos T CD8+ reconocen antígenos presentados junto con el CPH de clase I. La mayoría son citotóxicos, pero también existen colaboradores. Los linfocitos T CD8+ *helper 2* colaboran en la res-

puesta 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 esta, 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 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, asimismo, 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 idiopipo 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 este es activar la célula cuando se fije en él el antígeno.

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).
- **CD19.** Forma un complejo con el CD21 que contiene una tirosinasa.
- **CD21.** Receptor para el fragmento C3d del complemento y virus Epstein-Barr.

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

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.

Los receptores KIR (*Killer cell Immunoglobulin-like Receptor*), como el Ly-49, al unirse al CPH de las hipotéticas células diana, apaciguan a las células NK citotóxicas. Si la célula carece de CPH, el receptor KIR dejará de transmitir la señal inhibitoria y la célula NK desencadenará el mecanismo efector ci-

tolítico 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.

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

3.4. Células presentadoras de antígeno (CPA)

Se denomina célula presentadora de antígeno (CPA) a aquella que es capaz de presentar antígenos de origen externo a través de moléculas CPH de clase II. Estas células son capaces de internalizar el microorganismo, digerirlo y procesarlo. Se considera pertenecientes a esta clase a las células de estirpe monocitomacrófaga, 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 recor-

dar que se consideran monocitos a las células de esta estirpe que están circulando por el torrente sanguíneo, mientras que cuando se encuentran localizados en tejidos, se les llama macrófagos. En algunos casos, estos macrófagos reciben nombre propio, en función del tejido en el que se ubiquen (células de Kupffer, en el hígado; osteoclastos, en el hueso; microglía o células de "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, etcétera). 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 debe 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. Las células dendríticas foliculares no funcionan como CPA de los linfocitos T; se cree que son fundamentales para presentar el antígeno a los linfocitos B del folículo y para generar las respuestas secundarias de anticuerpos. Los monocitos producen IL-1 y otras citocinas importantes para que los linfocitos T puedan activarse. Los linfocitos B activados también pueden producir IL-1, pero no está claro que lo hagan las células dendríticas. 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.

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 estos 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). 3) Citocinas que modulan la respuesta (IL-4, IL-12, etcétera).
- 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, según su función y las citocinas que secretan, en tres tipos: TH1, encargados de coordinar las respuestas de inmunidad celular. TH2, coordinan

las respuestas de inmunidad humoral. TH3, desmontan la respuesta una vez concluida la infección.

- 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.

Complejo principal de histocompatibilidad

ORIENTACIÓN
ENARM

La materia tratada en este capítulo es complementaria de la que se vio en el Capítulo anterior. Es esencial manejar los conceptos expuestos en los tres temas. También se tratarán 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 les tienen que ser mostrados junto con moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH).

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



Este complejo CPH-peptido 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 usará 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:

- **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 sólo 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, sincitiotrofoblastos 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; son 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**).

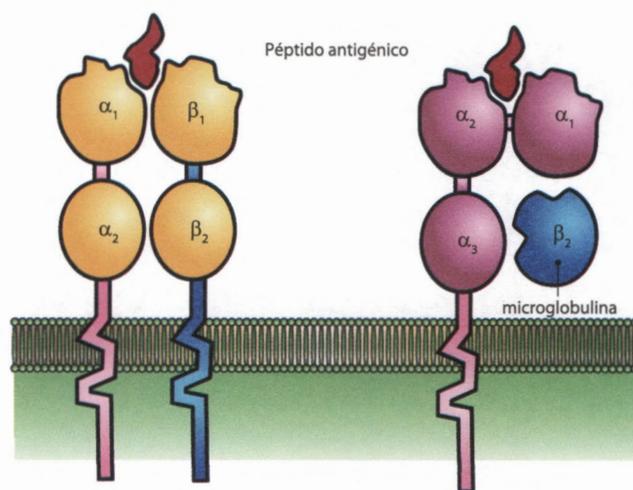


Figura 1. HLA tipo I y II

- **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. 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.

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).

Tipo de HLA	HLA I	HLA II
Lo expresan	Todas las células	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	Extracelular
Procesado del AG en	Citoplasma	Fagolisoma

Tabla 1. Características de los distintos tipos de molécula HLA

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

El hecho de que cada individuo posea varias moléculas de clase I y de clase II puede constituir una ventaja, pues permitirá combinar más eficazmente un mayor número de péptidos. La colección de moléculas CPH

que cada individuo posee le confieren un carácter específico de individualidad para organizar la respuesta 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 tenemos 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, etcétera.

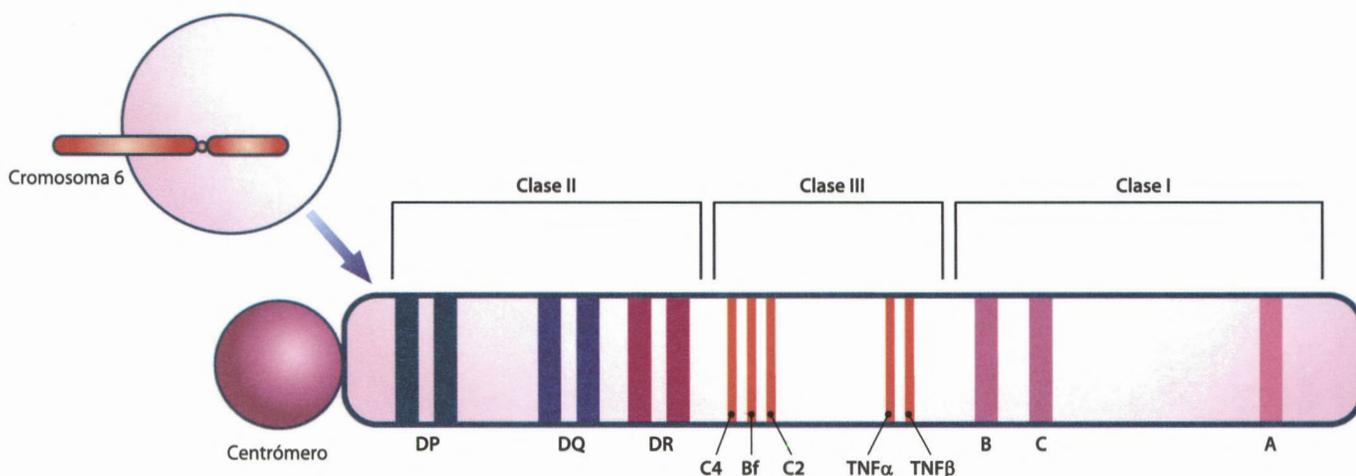


Figura 2. Genética del HLA

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

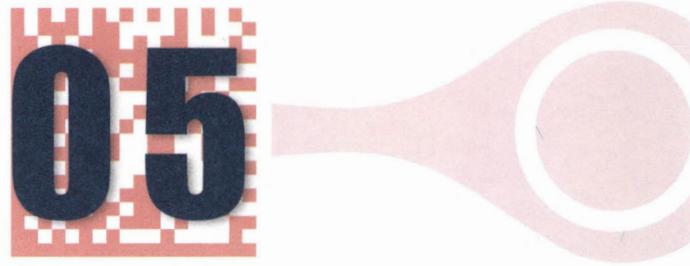
Algunos alelos HLA se encuentran con gran frecuencia entre los pacientes afectados de ciertas enfermedades, fundamentalmente autoinmunitarias. Por ejemplo, el 95% de los individuos con espondilitis anquilopoyética son HLA-B27 positivos, mientras que la frecuencia de este antígeno en la población general 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 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 más fuerte de un HLA con una enfermedad es la del DR15 (DR2) 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).

En las enfermedades autoinmunitarias, 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.

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 denomina células presentadoras de antígenos profesionales a aquellas 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%.



Respuesta inmunitaria

ORIENTACIÓN ENARM

Es necesario centrarse en las diferencias entre respuesta primaria y secundaria.

- **Fase de incremento.** La concentración de los anticuerpos séricos aumenta en progresión geométrica hasta alcanzar la fase de meseta.
- **Fase de meseta.** La secreción se mantiene durante unos días (de tres a cinco) y, luego, desciende lenta, pero progresivamente, en los siguientes 10-15 días.

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:

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

Clásicamente, se distinguen dos grandes tipos de respuesta efectora:

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

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 gusanos (IgE).

Puede ser de dos tipos:

- **Respuesta primaria:** ocurre cuando es la primera vez que el sistema inmunitario entra en contacto con el antígeno en cuestión. Se caracteriza porque, después de la exposición al antígeno, hay:
 - **Fase de latencia de cinco a siete días.** En esta fase todavía no aparecen anticuerpos.

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

Recuerda

En la respuesta primaria, **los anticuerpos son siempre de la clase IgM** y con baja afinidad por el antígeno.

- **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*).
 - La afinidad de los anticuerpos por el antígeno es mayor.

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

Recuerda

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

- Un mayor número de linfocitos B y T, seleccionados para el Ag, que en la respuesta primaria (células de memoria). Las estrategias de vacunación se basan en generar linfocitos de memoria por exposición a antígenos atemperados, de modo que, en caso de infección por el patógeno, se pueda establecer rápidamente una respuesta secundaria.

- Las células B de memoria generadas han experimentado hipermutaciones somáticas puntuales en la zona de unión al antígeno que les confieren mayor afinidad por éste.

Antígenos T-dependientes

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

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

- Lipopolisacárido (LPS) de la endotoxina bacteriana de Gram (-).
- Flagelina polimérica microbiana.
- Polisacáridos: dextrano, levano...
- 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 y no ser presentados a través de la 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.

Es posible incrementar la inmunogenicidad de los antígenos polisacáridos conjugándose con un *carrier* proteico, de modo que se consiga una respuesta T-dependiente. Esta estrategia es la que siguen las nuevas vacunas conjugadas contra los meningococos. La mayor parte de los linfocitos B productores de anticuerpos contra antígenos T-independientes se

encuentran en el bazo. Tras una esplenectomía, se producen respuestas deficientes frente a ese tipo de antígenos.

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*, *mycobacterias*, etcétera.

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 , etcétera) 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:

1. **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).
2. **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).
3. **Destrucción de las células diana.** Como respuesta a la IL-2, los linfocitos citotóxicos proliferan y se activan de modo que, cuando entran 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, 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 tres categorías determinadas por el patrón de citocinas que son capaces de producir (Figura 1 y Tabla 1):

	Produce	Regula...	Útil ante...
TH1	IL-2, IFN- γ	Inmunidad celular	Infecciones por microorganismos de crecimiento intracelular
TH2	IL-4, IL-6	Inmunidad humoral	Toxinas e infecciones de crecimiento extracelular
TH3	IL-10, TGF- β	Funciones reguladoras	Regulación linfocitos autorreactivos

Tabla 1. Características de los linfocitos TH

- **TH1.** Producen IL-2 e IF- 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 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.
- **TH3.** Producen IL-10 y TGF- β , tienen funciones reguladoras o supresoras.

El tipo de respuesta de linfocitos colaboradores que se desarrolle frente a un antígeno concreto es tremendamente importante y puede significar que el desarrollo de la respuesta concluya en desenlaces tan opuestos como la curación, la aparición de formas graves de enfermedad o, incluso, enfermedades.

Que un linfocito virgen TH se convierta en TH1 o TH2 depende de múltiples factores, tanto genéticos como adquiridos (muchos no están todavía bien caracterizados). El mejor conocido es la 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. Finalmente, se debe mencionar que recientemente se ha descrito una nueva categoría de linfocito T colaborador, el TH17, cuya principal citocina es IL-17. Actualmente se ha demostrado que este mecanismo está implicado en la patogenia de muchas de las enfermedades autoinmunitarias hasta ahora consideradas TH1.

5.4. Alerreactividad

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:

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

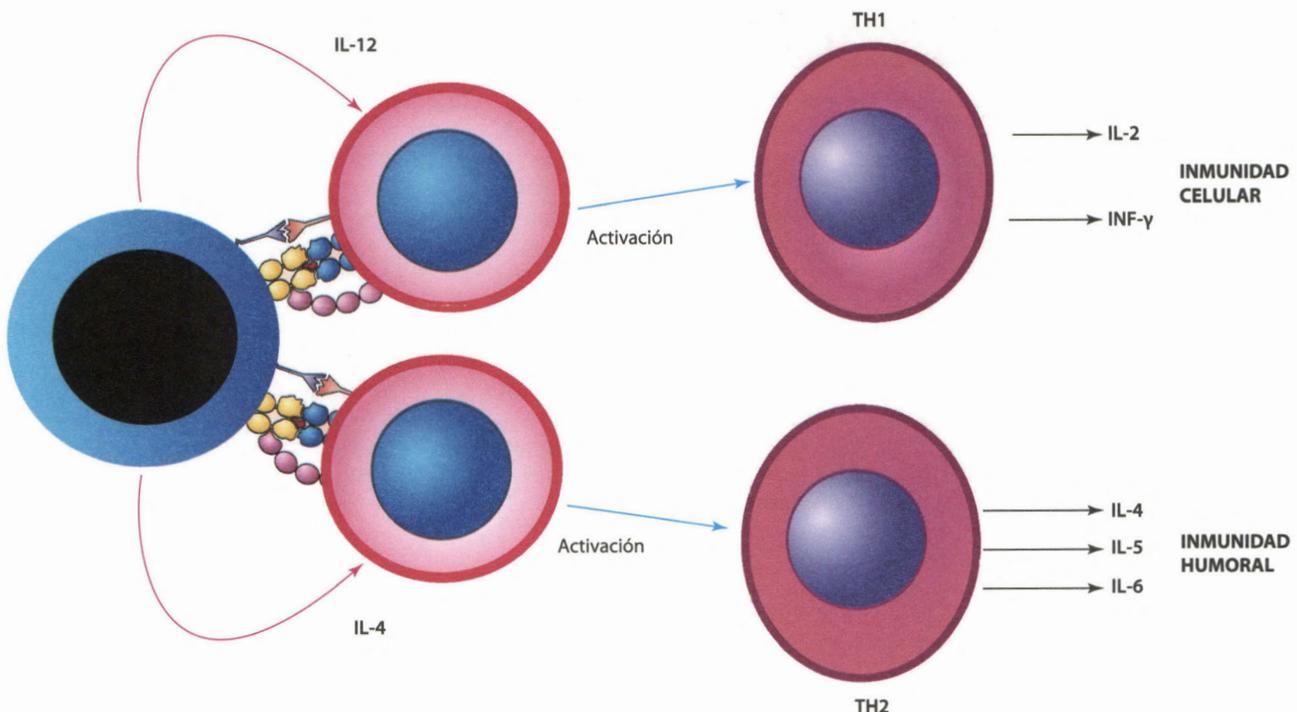


Figura 1. Linfocitos T colaboradores TH1 y TH2. Mecanismo de diferenciación y citocinas que secretan

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 centralmente, durante la génesis y diferenciación de las células (timo en células T y médula ósea en células B) y periféricamente, sobre células adultas.

En sangre periférica no debe existir ningún linfocito T autorreactivo.



La tolerancia establecida a escala 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.

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

- **Delección clonal.** Es el principal mecanismo de la "tolerancia a escala 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.

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. 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

- **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 antigénica (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

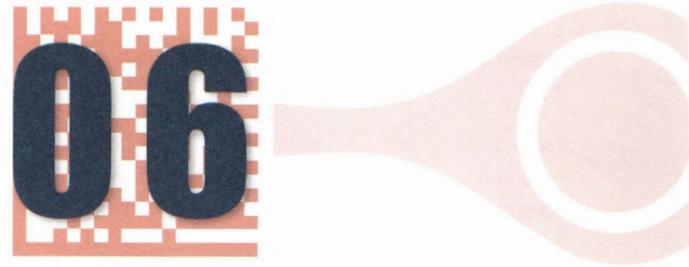
Al iniciarse la vida adulta, comienza una disminución lenta y permanente en la inmunidad. El primer cambio aparece en el timo, órgano que comienza a atrofiarse después de la adolescencia y que, en la mitad de la edad adulta, sólo tiene un 15% de su tamaño original.

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. Sin embargo, la mayoría de las veces estos 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 pénfigoide, no son típicas de ancianos.

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.
- Existe un tipo de respuesta de anticuerpos que no necesita la colaboración de los linfocitos TH2: la respuesta T-independiente. Como ventaja destaca que tiene una latencia más corta, pero como inconveniente no se producen células de memoria ni cambio de clase de Ig.
- 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...).



Complemento

ORIENTACIÓN
ENARM

Tema poco relevante.

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.

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 (**Figura 1**).
- 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.

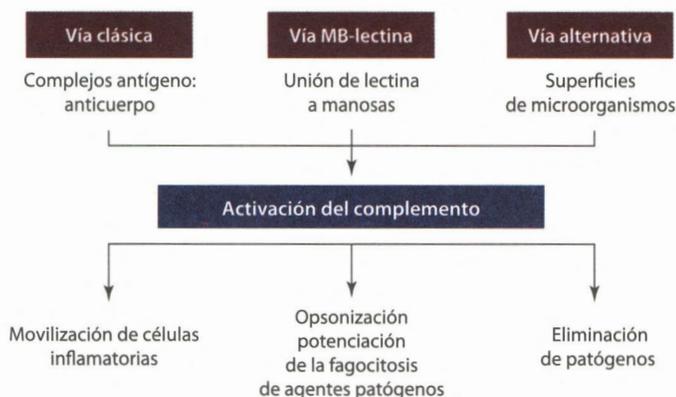


Figura 1. Enfermedades cutáneas localizadas en la mucosa oral

6.2. Vías de activación del complemento

Clásicamente, se describían dos vías de activación del complemento: la vía clásica y la vía alternativa. Recientemente se ha descrito una tercera vía de activación, la vía de las lectinas unificadoras de manosa (en inglés, vía de las MBL), que es importante conocer, puesto que en la actualidad ya se han caracterizado inmunodeficiencias causadas por alteraciones en proteínas propias de esta vía. Es prioritario conocer las diferencias en la activación de cada vía.

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 debe estar unido específicamente a su antígeno, formando 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.
- 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.
- Los eritrocitos y plaquetas captan a través de este receptor inmuno-complejos 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.

Ideas clave

- El complemento es un sistema multiproteico de activación en cascada que tiene como misión 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.

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, potenciación del estallido respiratorio (producción de radicales libres).
- En mastocitos: provocan la degranulación, con el consecuente aumento de la permeabilidad.

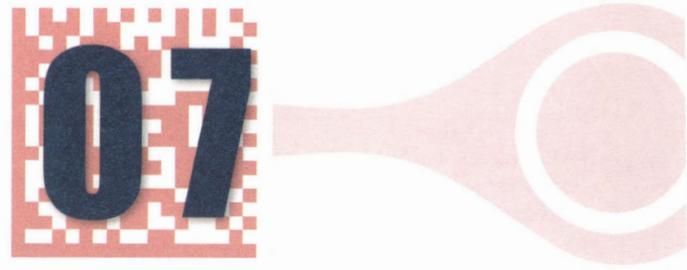
Circulación extracorpórea y complemento

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. La 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 kallicreína, que es la responsable de la conversión del cininógeno en bradisinina, molécula que incrementa notablemente la permeabilidad vascular. En los pacientes con edema angioneurótico familiar, está aumentada la actividad de la enzima por falta del C1 inhibidor.

- 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.
- 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.



Inmunología clínica

ORIENTACIÓN
ENARM

Tema muy importante. Algunas cuestiones son tan clínicas que equivalen a otras asignaturas (Infecciosas, Reumatología, etcétera). Se debe estudiar el tema con detenimiento, sin pasarlo por alto.

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



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.
- 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).

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



Tipos de trasplantes

Según la pareja donante-receptor:

- **Xenotrasplante.** El donante y el receptor son de especies animales distintas.
- **Alogénico.** Donante y receptor son de la misma especie, pero distintos genéticamente.
- **Singénico.** Donante y receptor son 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. 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.

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

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



Rechazo crónico. Aparece años después del trasplante y se ve bajo la forma de una arteriosclerosis acelerada en el órgano injertado (arteritis obliterante), lo que hace que, por lo general, el envejecimiento de los órganos trasplantados tenga lugar de una forma siete veces más rápida que el que se desencadena de forma natural. La causa está poco clara y no se conocen fármacos para controlarlo (**Tabla 1**).

Rechazo	Hiperagudo	Agudo	Crónico
Patogenia	RHS Tipo II	RHS Tipo IV	Arteriosclerosis 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

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.

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



En trasplante de órganos sólidos, la compatibilidad debe establecerse, en primer lugar, al 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.

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 alógeno HLA idéntico, también se producen rechazos y, en mayor o menor medida, cuadros de enfer-

medad 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.

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

En muchas ocasiones, el 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.

Enfermedad de 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 alógeno 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 tres meses postrasplante, (generalmente entre los 15 y 30 primeros días).
- **Crónica.** Se considera que existe una EICH crónica si esta se produce después del tercer mes del trasplante o si una aguda se prolonga más allá de los tres primeros meses. Se considera que, a los seis meses de sufrir un trasplante 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.
- **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 confundir con el hiperagudo) y los granulomas.

7.3. Hipersensibilidad inmediata o alergia atópica

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

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, etcétera), contra los que la mayoría (más del 80%) de la población no presenta tales respuestas.

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

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, este interactuará con las *IgE* fijadas en la membrana de los mastocitos y basófilos. Esta interacción induce en las células un estado de activación que determina la rápida y brusca liberación de mediadores inflamatorios preformados que contienen en sus gránulos (histamina y otros) y la síntesis *de novo* de otros mediadores (prostaglandinas y leucotrienos).

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

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

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

Alérgenos

Los antígenos que estimulan la formación de respuestas de *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 ej., la penicilina) que, al unirse a una proteína portadora del organismo, se convierten en material inmunogénico.

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

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

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

Entre ellos destacan:

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

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

Factores genéticos y ambientales que controlan la síntesis de IgE

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

Existen 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, NO₂, gases de combustión de motores diesel). La exposición a los aeroalérgenos durante la primera infancia y la exposición al alérgeno durante infecciones víricas de las vías respiratorias favorecen el desarrollo de enfermedades respiratorias atópicas.

Basófilos y mastocitos

Mediadores preformados contenidos en los gránulos

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

- Histamina, es la principal amina vasoactiva en el hombre. En otras especies, los gránulos de los mastocitos también contienen serotonina, pero esto no ocurre en mastocitos humanos; las plaquetas humanas sí contienen serotonina. La histamina actúa sobre las estructuras hícticas a través de los receptores:
 - H1 (contracción de la musculatura lisa bronquial y gastrointestinal, vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular).
 - H2 (secreción de ácido por las células parietales gástricas, permeabilidad incrementada de las barreras epiteliales y aumento de la secreción de moco). Existe un receptor H3 de la histamina que está implicado, únicamente, en la síntesis y liberación de la misma.
- Heparina. Es el principal proteoglicano.
- Proteasas neutras. Las más conocidas de los gránulos de los mastocitos humanos son la quimasa y la 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.
- Los 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).

Fijación de la IgE a eosinófilos, basófilos y mastocitos

La IgE se fija en la membrana de estas células a través de receptores de alta afinidad para el Fc de IgE, a los que se denomina de tipo I (FcIgE1) para distinguirlos de los de baja afinidad, o de tipo II, (CD23) presentes en la membrana de linfocitos B, monocitos-macrófagos, eosinófilos, plaquetas y linfocitos T activados. El receptor está compuesto por una cadena 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, mediada por la proteína catiónica del eosinófilo, que desencadena la muerte de las células de los helmintos.

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

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

- Degranulación, al cabo de 30-40 segundos se produce la exocitosis de los gránulos, con la liberación de mediadores preformados (histamina); producen los efectos antes mencionados.
- Formación de productos del metabolismo del ácido araquidónico. El entrelazamiento de los receptores FcIgE I determina la activación de la enzima fosfolipasa A2, que libera ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos 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.

Anafilaxia generalizada o shock anafiláctico

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

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

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

Los principales alérgenos implicados son medicamentos, venenos inoculados por insectos, alimentos y, con menor frecuencia, caspas de ani-

males y gas de óxido de etileno en las membranas de hemodiálisis. Los síntomas suelen desaparecer a las dos horas, pero pueden reaparecer a las ocho horas, motivo por el que se debe ingresar a los pacientes durante 24 horas.

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, Ehrlich 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, etcétera) 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).

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 inmu-

nitario 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.

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 esta 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.

Antígenos oncofetales

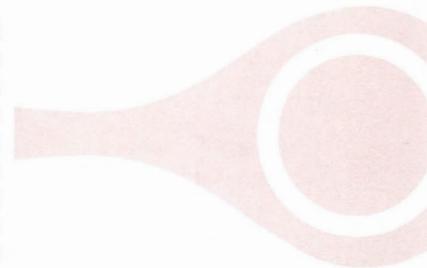
Algunos tumores expresan antígenos que, si bien no son específicos de tumor, no es normal que se expresen en células adultas diferenciadas, puesto que sólo lo hacen de modo normal durante el desarrollo embrionario.

Los mejor caracterizados son:

- **α -fetoproteína.** Es la primera globulina en el suero embrionario. Se comienza a producir en el saco vitelino y luego en endodermo e hígado. Tras el nacimiento, cesa su producción y es paulatinamente sustituida por la albúmina. Niveles altos en adulto implican una desdiferenciación del tejido hepático hacia formas embrionarias, características asociadas a la presencia de un hepatocarcinoma o a la regeneración hepática (hepatitis, cirrosis...).
- **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, etcétera).

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 ABO, 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, cuando surgen 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.



Inmunodeficiencias

ORIENTACIÓN
ENARM

La importancia de este tema exige que se le dedique un capítulo aparte de la inmunología clínica. Este capítulo es esencial. Por tanto, es aconsejable estudiarlo y repasarlo detenidamente.

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 clínicamente, por lo general, como una *mayor susceptibilidad a las infecciones*.

Las anomalías intrínsecas 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 adquiridas, a nivel global en primer lugar, la malnutrición y en el mundo desarrollado las iatrógenas (inmunosupresores, esplenectomías, etcétera) 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 del paciente como, por ejemplo, la facies típica del síndrome de Di George, nos orienten 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 vió 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.** Presentan 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.
- **Déficit de inmunidad celular.** Presentan infecciones graves y recurrentes por virus latentes como el herpes simple o varicela zoster. Estos pacientes presentan infecciones por microorganismos que habitualmente no son patógenos, como hongos, levaduras y *Pneumocystis carinii*. La candidiasis mucocutánea aparece, prácticamente, en todos ellos.
- **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 (Tablas 1 y 2).

Déficit inmunitario	Clinica
Anticuerpos	Infecciones respiratorias: neumonías, otitis y sinusitis de repetición
Inmunidad celular	Formas graves de enfermedades por virus Candidiasis
Fagocitosis	Infecciones por hongos y bacterias saprofitas como estafilococo coagulasa-negativo
Complemento	Síndrome lupus like (vía clásica) Predisposición a infecciones graves por <i>Neisseria</i>

Tabla 1. Orientación diagnóstica de las inmunodeficiencias

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

Tabla 2. Infecciones en sujetos inmunodeprimidos

8.3. Inmunodeficiencias primarias (IDP)

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.

El objetivo de este texto es facilitar una breve descripción de las IDP más representativas (Tabla 3), no pretendiendo y sacrificando para una mayor simplificación la clasificación "académica" de las mismas (Figura 1).

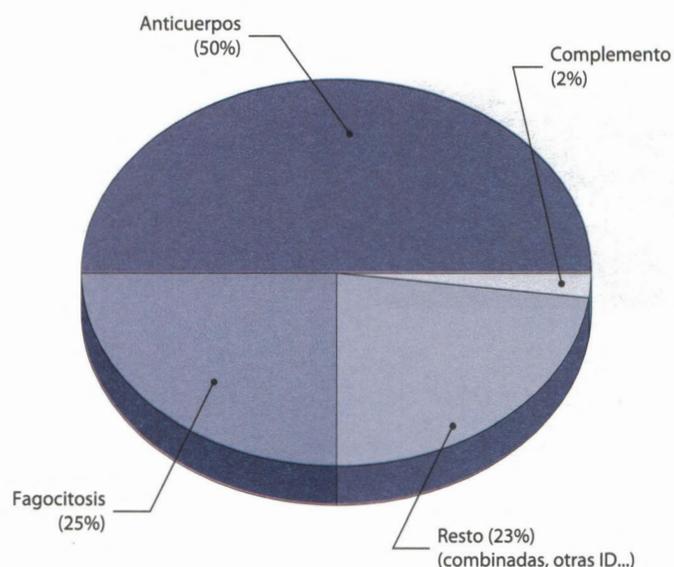


Figura 1. Frecuencia de diferentes inmunodeficiencias primarias

Enfermedad	Herencia	Tipo de déficit	Linfocitos	Inmunoglobulina
Síndrome de Bruton	X	Anticuerpos	Ausencia de B	Bajas
Síndrome hiper IgM	X	Anticuerpos	Déficit de CD40L en linf T	IgM elevadas IgA e IgE bajas
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 (Inmdf. comb. grave)	AR	Combinada	Descenso progresivo de T y B	Bajas
Déficit de HLA de clase II	AR	Combinada	Normal	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
Enf. granulomatosa crónica	AR (30%)	Fagocitosis		
Enf. granulomatosa crónica	X (70%)	Fagocitosis		
Síndrome hiper-IgE	AD o AR	Fagocitosis		IgE elevadas

Tabla 3. Principales inmunodeficiencias primarias

Patología asociada

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 parcialmente, la formación de anticuerpos, en tanto que su incidencia es menor en las formas combinadas graves. Las enfermedades autoinmunitarias más frecuentes son aquellas en las que la autoagresión se dirige hacia células sanguíneas: anemias hemolíticas, trombocitopenias y neutropenias.
Las colagenosis son especialmente frecuentes en las deficiencias del complemento. 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 déficit 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.

8.4. 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, diabetes mellitus, uremia, fármacos 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.

8.5. 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. 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, 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)

Causa

Se debe a deleciones en el gen de la tirosin-cinasa de Bruton (BTK) localizado en el cromosoma X).

Clínica

Las infecciones típicas de los déficit de anticuerpos suelen comenzar entre los seis meses y el año de vida, cuando han desaparecido los anticuerpos maternos. Estos pacientes pueden padecer un cuadro de artritis reumatoide *like* causada frecuentemente por *Mycoplasma s.p.p.* 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.

Diagnóstico

Se requieren los siguientes datos: sexo masculino, comienzo en la edad infantil, valores de IgG sérica inferiores a 200 mg/dl, IgA e IgM séricas prácticamente indetectables. Es característica la ausencia de linfocitos B circulantes y de células plasmáticas en los tejidos (como 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.

Inmunodeficiencia variable común

Es la segunda IDP más frecuente. Se considera que, en realidad, es un síndrome que agrupa varias enfermedades, la mayoría esporádicas, que aparecen después de la infancia y cuya expresión primaria es una producción de anticuerpos alterada.

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

Es una inmunodeficiencia de anticuerpos primaria y adquirida.



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

El cuadro clínico corresponde al reseñado para las deficiencias de anticuerpos (bronquitis y sinusitis crónicas, neumonías de repetición, etcétera). 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.

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

Síndrome hiper-IgM

Clínica

Los pacientes presentan un cuadro clínico de déficit de inmunidad humoral (neumonías, sinusitis, otitis, etcétera). 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.

Causa

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

Deficiencia 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.

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.

Si cursa con clínica infecciosa, 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.



Recuerda

Pronóstico

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

Diagnóstico diferencial

Debe tenerse en cuenta que algunos anticonvulsivos como las hidantoínas suprimen la producción de IgA.

Tratamiento

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

Deficiencia selectiva de subclases de IgG

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. La más frecuente es la inmunodeficiencia conjunta de subclases IgG2 e IgG4 y en un importante número de casos asociado a déficit parciales o totales de IgA.

Tratamiento

El tratamiento de la deficiencia debe efectuarse con gammaglobulina, si existe una clínica infecciosa suficientemente grave.

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.

Como consecuencia, entre los 3 y 6 meses de vida existe una hipogammaglobulinemia fisiológica, con valores de IgG bajos, a menudo entre 200 y 400 mg/dl. En algunos niños, este déficit fisiológico se prolonga hasta los 3 o 4 años, en cuyo caso se dice que padecen una hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia (**Figura 2**). El origen de este trastorno no está aclarado.

Se considera una variante de la normalidad.



Recuerda

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

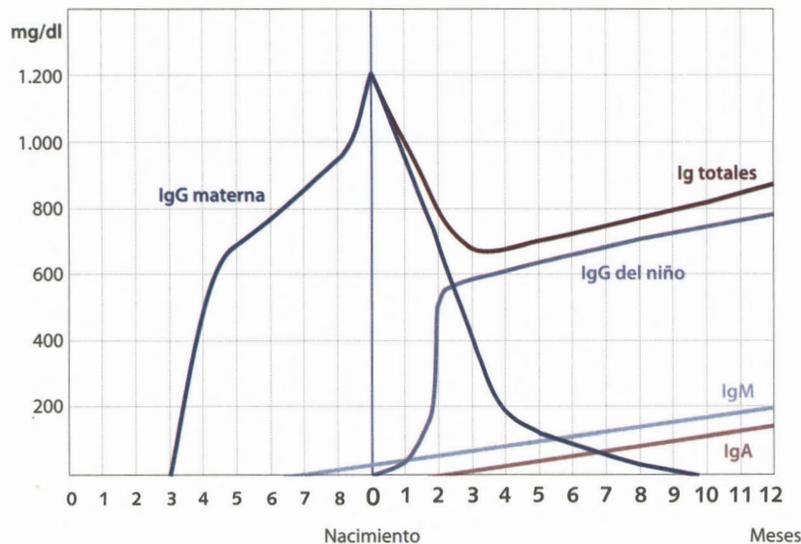


Figura 2. Enfermedades cutáneas localizadas en la mucosa oral

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, 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.

La ausencia o la alteración grave de la inmunidad mediada por las células T, así como la escasa o nula producción de Ac, ocasiona cuadros clínicos de extrema gravedad, que, en ausencia de tratamiento correctivo, suelen conducir al fallecimiento durante la infancia.

Aunque estos pacientes sufren todo tipo de infecciones, las más frecuentes suelen ser las de origen vírico, así como las producidas por hongos y por bacterias de crecimiento intracelular.

Los datos que permiten sospechar una ID combinada son:

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

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

Inmunodeficiencia combinada severa

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.

Patogenia

La patogenia de este síndrome es múltiple (heterogeneidad genética), aunque recientemente se van identificando muchos de los genes responsables y definiendo, por tanto, entidades clínicas concretas.

En la mayoría de los casos, los linfocitos T están ausentes o muy disminuidos. El timo de estos pacientes suele ser de pequeño tamaño y no se visualiza en la radiografía de tórax.

Diagnóstico

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

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

Tratamiento

Trasplante de médula ósea:

- Inmunodeficiencia combinada severa ligada al sexo. Es la más frecuente. Se debe a mutaciones en el gen de la cadena 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 severa autosómica recesiva. Son 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 severa. La ausencia de esta enzima del metabolismo de las purinas origina la acumulación, en los linfocitos T y B, de metabolitos (dATP), por lo que se bloquea la síntesis de ADN y los linfocitos pierden su capacidad de proliferar. La entidad se asocia con frecuencia a anomalías en los cartílagos.

Se trata de una enfermedad autosómica recesiva que se debe a delección, o mutaciones puntuales, en el gen que codifica la enzima. Los homocigotos 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.

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.

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.

Es frecuente que el número de linfocitos T esté disminuido y que estos 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.

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 funcionamiento leucocitario pueden afectar a la quimiotaxis, la fagocitosis o a la capacidad bactericida; existen también trastornos de carácter mixto:

- **Trastornos de la quimiotaxis:** es la deficiencia de adhesión leucocitaria.
- **Trastornos de la fagocitosis:** variantes polimórficas en los genes de los receptores para el Fc de las inmunoglobulinas presentes en los macrófagos condicionan una diferente respuesta fagocítica.
- **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 falta de capacidad bactericida de los granulocitos y por 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 (-), *E. coli*, *Serratia marcescens* y hongos. Son típicas las infecciones por bacterias catalasa-positivas. 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.

Fisiopatología

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

Genética

Es una enfermedad con heterogeneidad genética. El 70% de los casos se debe a alteraciones en el gen de la p91 del citocromo b558, situado en el cromosoma X y, por tanto, con herencia ligada al sexo. Los otros genes del complejo NADPH-oxidasa tienen herencia autosómica recesiva.

Diagnóstico

Negatividad repetida de la prueba de reducción del nitro-azul de tetrazolio (NBT).

Tratamiento

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

Síndrome de Chediak-Higashi

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

Síndrome hiper-IgE

Suelen ser casos esporádicos, aunque existe una forma autosómica dominante (síndrome de Job) 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, etcétera).

8.8. Evaluación de la inmunidad

Un diagnóstico correcto de una inmunodeficiencia (ID) comienza con una historia clínica 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

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. La proliferación obtenida en los linfocitos del paciente se compara con la de las células de personas sanas.

Valoración de la inmunidad humoral

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

Anticuerpos. Las concentraciones de las diferentes clases de Ig se alteran no sólo en los déficit de función humoral, sino también en los de función celular: las inmunodeficiencias primarias de función celular casi siempre se acompañan de alteraciones de las Ig, y en el SIDA existe hipergammaglobulinemia policlonal. Ante un caso de sospecha de déficit de inmunidad humoral con niveles de Ig normales, se debe cuantificar las subclases de IgG y realizar pruebas funcionales para evaluar la respuesta de anticuerpos tras vacunación con toxoide tetánico o virus gripal.

Complemento. Para determinar si 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).

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, que son las más frecuentes.
- 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).
- A las ID primarias se las subdivide en cuatro grupos básicos: anticuerpos, complemento, combinadas y fagocitosis.
- Las ID de anticuerpos se caracterizan por infecciones de repetición por bacterias de crecimiento extracelular que afectan a aparato respiratorio (neumonías, otitis, etcétera) 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 de anticuerpos: el déficit aislado de IgA, enfermedad que no suele presentar síntomas y que no precisa tratamiento; la única precaución a tomar es evitar administrar sangre o hemoderivados.
- La ID combinada más frecuente es la ID combinada grave ligada al X.
- El tratamiento de las deficiencias de anticuerpos es administrar gammaglobulina parenteral (excepto en déficit de IgA).
- El tratamiento de las ID combinadas es el trasplante de médula ósea.
- 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.
- El déficit de factores del complemento origina infecciones de repetición por bacterias encapsuladas.

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, hipogammaglobulinemia, linfopenia grave con ausencia de linfocitos T y de células NK y elevados linfocitos B. ¿De qué diagnóstico se trata?

- 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 dos neumonías y 5 episodios de otitis media. Se encuentra marcada hipogamma-globulinemia con recuento y fórmula leucocitarios 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/adenoides.
- 3) Cuantificación de linfocitos circulantes T, B y NK.
- 4) Biopsia de timo.

RC: 3

Bibliografía

Inmunología

- ☐ Abbas. *Inmunología celular y molecular*, 7.ª ed. Madrid. Elsevier, 2012.
- ☐ Grupo CTO. *Manual CTO de Inmunología. Genética*. 9.ª ed. CTO Editorial, Madrid, 2014.
- ☐ IUIS. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1161-1178.
- ☐ Rich. *Clinic Immunology. Principles and practice*, 3rd ed. Philadelphia. Mosby Elsevier, 2009.
- ☐ Roitt. *Really Essential Medical Immunology*, 2nd ed. Boston. Wiley-Blackwell, 2004.
- ☐ Shoenfeld. *Diagnostic criteria in autoimmune diseases*. Totowa. Humana Press, 2008.