

Cuadro sinóptico: Trastornos por hipersensibilidad

FISIOPATOLOGÍA I

Dra. Claudia Guadalupe Figueroa López

Dara Pamela Muñoz Muñoz Martínez

Segundo semestre

Medicina Humana

- **TIPO I (trastornos por hipersensibilidad):** Por exposición a alérgenos, ya sea por inhalación, ingestión, inyección
 - Dos tipos de células son clave para el desarrollo de este tipo de reacciones: las células T cooperadoras tipo 2 (T2A) y las células cebadas o los basófilos. Se desarrollan en 2 subtipos de células T cooperadoras (T1A o T2A). Los macrófagos y las células dendríticas dirigen la maduración de las células T cooperadoras CD4+ hacia el subtipo T1A; las células cebadas y las células T inducen su diferenciación en el subtipo T2A. Las T1A estimulan la diferenciación de las células B e células plasmáticas productoras de IgM e IgG. Las T2A dirigen a los linfocitos B para cambiar de clase y sintetizar los anticuerpos IgE necesarios para lograr una respuesta alérgica o de hipersensibilidad. La citocinas sintetizadas por T2A son las encargadas de la movilización y activación de las células cebadas, los basófilos y eosinófilos e inducen respuestas inflamatorias.
 - **Reacciones anafilácticas:** Reacción de hipersensibilidad sistémica catastrófica que pone en riesgo la vida; es mediada por IgE, que se relaciona con una liberación generalizada de histamina a la circulación sistémica, misma que induce vasodilatación masiva, hipotensión, hipoxia arterial y edema en las vías respiratorias
 - **Reacciones atópicas (locales):** Suelen presentarse cuando el alérgeno ofensor se encuentra confinado a un sitio específico de exposición. Hay un predisposición genética al desarrollo de reacciones inmediatas mediadas por IgE tras la exposición a antígenos ambientales frecuentes como pólenes, alimentos y descamación animal. La personas en condiciones alérgicas atópicas tienen a presentar concentraciones séricas de IgE elevadas totales y específicas contra el alérgeno, así como aumento del número de eosinófilos, basófilos y células cebadas
- **TIPO II (trastornos mediadas por anticuerpos):** Citotóxicas que se encuentran mediadas por anticuerpos IgG e IgM dirigidos contra antígenos blanco específicos en superficies celulares o tejidos determinados del hospedero.
 - **Antígenos específicos del tejido:** Pueden ser intrínsecos, como parte inherente de la célula del hospedero, o ser extrínsecos, incorporados a la superficie celular tras la exposición a una sustancia extraña o un agente infeccioso.
 - **Mecanismos generales:** Se pueden propagar por 4 mecanismos generales por los que pueden propagarse este tipo de reacciones, pero de manera independiente a la vía siempre inician a partir de la unión de un anticuerpo IgG o IgM a antígenos específicos del tejido.
 - A. Oposición y fagocitosis mediada por por complemento o receptor de anticuerpos, o lisis celular por medio del complejo ataque a la membrana (CAM)
 - B. Inflamación mediada por complemento o receptor de anticuerpos, que deriva del reclutamiento y la activación de los leucocitos inductores de inflamación (neutrófilos y monocitos).
 - C. Disfunción celular mediada por anticuerpos, en el que el anticuerpo contra el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (HET) incrementa la síntesis de hormonas tiroideas
 - D. El anticuerpo contra el receptor de acetilcolina inhibe la unión del neurotransmisor a esa estructura en la miastenia grave.
 - **Destrucción activada por el complemento:** Formación del complejo de ataque a la membrana (CAM) por la activación de C5-C9 permite el paso de iones, moléculas pequeñas y agua hacia el interior de la célula, lo que induce la lisis directa ésta. La IgG y el fragmento C3b del complemento actúan como oposinas, al unirse a los receptores ubicados en las superficies celulares de los macrófagos. Este proceso activa a los macrófagos, que destruyen entonces las células blanco mediante la fagocitosis
 - **Citotoxicidad dependiente de anticuerpos:** El mecanismo depende de las actividad de las células NK inespecíficas, aunque se ha implicado a otras células, como los macrófagos y los eosinófilos. El fragmento Fc del anticuerpo IgG se une al receptor Fc (FcγR) en la superficie de la célula efectora y el fragmento variable se une al epítopo en la superficie de la célula blanco, lo que induce la liberación de sustancias quimiotácticas y la destrucción de la célula blanco
 - **Inflamación mediada por complemento y anticuerpos:** La presencia de anticuerpos en los tejidos activa la cascada del complemento, lo que conlleva la liberación de las proteínas activadas del complemento C3a y C5a, que a su vez atraen a los neutrófilos hacia el área y estimulan el depósito de la proteína del complemento C3b93. Los neutrófilos se unen al fragmento Fc del anticuerpo o a C3b, pero más que destruir las células mediante fagocitosis, inducen desgranulación y liberación de los mediadores químicos (enzimas y oxidasas) involucrados en la respuesta inflamatoria.
 - **Disfunción celular mediada por anticuerpos:** La unión del anticuerpo a receptores celulares blanco hace que la célula muestre alguna disfunción, en vez de desencadenar el proceso de destrucción celular. El complejo anticuerpo-receptor que se forma modula la función del receptor al impedir o intensificar sus interacciones con los ligandos normales, al reemplazar al ligando y estimular de manera directa a los receptores, o al destruir por completo al receptor.
- **TIPO III (trastornos mediados por complejos inmunitarios)** Formación de complejos inmunitarios antígeno-anticuerpo en el torrente sanguíneo, que más tarde se depositan en el epitelio vascular o en los tejidos extravasculares
 - Se forman en el plasma complejos antígeno-anticuerpo y luego se depositan en los tejidos. Los trastornos pueden ser generalizados y los complejos inmunitarios pueden depositarse en muchos órganos, o limitarse a un solo órgano, como los riñones, las articulaciones o los vasos sanguíneos pequeños de la piel. Una vez que se depositan, los complejos inmunitarios inducen una respuesta inflamatoria al activar al complemento y generar factores quimiotácticos que reclutan a los neutrófilos y a otras células de la respuesta inflamatoria. La activación de estas células inflamatorias por los complejos inmunitarios y el complemento, a la par de la liberación de mediadores inflamatorios potentes, es la responsable directa de la lesión.
 - **Trastornos sistémicos por complejos inmunitarios:** Síndrome clínico que deriva de la formación de complejos inmunitarios antígeno-anticuerpo insolubles en presencia de un exceso de antígeno y el depósito generalizado subsecuente de los mismos en los tejidos blanco, como vasos sanguíneos, articulaciones, corazón y riñones. Los complejos inmunitarios depositados activan la cascada del complemento, incrementan la permeabilidad vascular y estimulan el reclutamiento de células fagocíticas. El resultado neto es el daño tisular y el edema generalizados. Entre sus manifestaciones clínicas se encuentran exantema, fiebre, linfadenopatía generalizada y artralgias, que suelen iniciar alrededor de 1 o 2 semanas después de la exposición inicial al antígeno y ceden tras el retiro del agente ofensor.
 - **Reacciones localizadas por complejos inmunitarios:** localizada por complejos inmunitarios; se relaciona con necrosis tisular discreta, por lo general, en la piel. Es causada por la exposición local repetida a un antígeno, donde existen concentraciones elevadas de anticuerpos circulantes preformados. Los síntomas suelen comenzar en el transcurso de 1 h después de la exposición y alcanzan un máximo en un lapso de 6 h a 12 h. En forma característica, las lesiones se observan eritematosas, elevadas e inflamadas. Es frecuente la formación de úlceras en el centro de éstas por efecto de la liberación de citocinas inflamatorias.
- **TIPO IV TRASTORNOS DE HIPERSENSIBILIDAD MEDIADA POR CÉLULAS:** Son mediadas por células y tardías, más que mediadas por anticuerpos e inmediatas
 - En las reacciones de hipersensibilidad tipo IVa (p. ej., eccema), las células T A CD4+ activan los monocitos y los macrófagos mediante la secreción de grandes cantidades de inter-1 ferón (IFN-γ). Los monocitos activados estimulan la producción de anticuerpos fijadores del complemento; activan respuestas proinflamatorias (p. ej., factor de necrosis tumoral α [FNT-α] e interleucina 12 [IL-12]), y mediadas por CD8+. Dado que las respuestas tipo iva requieren la síntesis de moléculas efectoras, pudieran necesitarse hasta 24 h a 72 h para desarrollarse.
 - Las reacciones tipo IVb y IVd también se consideran reacciones de hipersensibilidad tardías. Las reacciones tipo ivb (p. ej., exantema maculopapular y exantema buloso) derivan de la activación de células T2 A y la infiltración eosinófila de los tejidos. Las células T2A secretan las citocinas IL-4 e IL-5, necesarias para la activación de las células cebadas y las respuestas eosinofílicas. Además, estas citocinas desactivan los macrófagos y promueven la síntesis de IgE e IgG en los linfocitos B. Las reacciones tipo ivd son muy raras e implican el reclutamiento y la activación de neutrófilos por la acción de linfocitos T, que secretan de manera específica IL-8.
 - Las reacciones de hipersensibilidad tipo ivc son respuestas citotóxicas mediadas por linfocitos CD4+ y CD8+ que secretan perforina y granzima B. Los linfocitos citotóxicos (LCT) se unen a fragmentos antigénicos que se presentan en las moléculas MHC ubicadas en la superficie de las CPA. Los péptidos que derivan de los antígeno citosólicos se presentan mediante las moléculas MHC-I y activan las células T CD8+ , que eliminan cualquier célula que muestre el antígeno extraño. Los péptidos que derivan de las proteínas degradadas como consecuencia de la ingestión fagocítica se presentan en las moléculas MHC-II, que activan las células T CD4+ . Una vez que se activan de esta forma, las células T CD4+ pueden considerarse citotóxicas, ya que son capaces de activar otras células efectoras; esto incluye a células CD8+ citotóxicas, macrófagos y linfocitos B.
 - **Dermatitis por contacto alérgica:** La reacción de hipersensibilidad tipo iv que se asocia con la activación de linfocitos T1H y ayudadores. La respuesta inflamatoria tiene lugar en 2 fases, la de sensibilización y la de evocación. Suele confinarse a sitios de la piel que entran en contacto directo con el hapteno (p. ej., cosméticos, tintes para el cabello, metales, fármacos tópicos, aceites vegetales)104. Durante la fase de sensibilización, los haptenos son capturados por células dendríticas, que luego migran hacia los ganglios linfáticos regionales y estimulan la producción de células T. Además, los queratinocitos locales detectan a los haptenos, y desencadenan y amplifican la respuesta inmunitaria local. La exposición repetida al hapteno específico induce con rapidez el reclutamiento y la activación de las células T de memoria específicas.
 - **Neumonitis por hipersensibilidad:** Alveolitis alérgica extrínseca, es una variante de neumopatía inflamatoria, que deriva de una respuesta inmunitaria exagerada tras la exposición a muy diversas partículas orgánicas inhaladas o antígenos relacionados con el medio laboral. Las personas muestran concentraciones elevadas de IgG específica contra el antígeno en el suero, además de infiltración celular mixta y formación de granulomas. Las células T1A parecen desempeñar un papel esencial en el desarrollo de la enfermedad, debido a la producción y liberación de TNF, IFN-γ, IL-12 e IL-18 en el tejido pulmonar.
 - **Rinitis alérgica:** Trastorno de la vía respiratoria superior, que afecta entre el 20% y el 40% de la población occidental. Sus síntomas incluyen rinitis, obstrucción nasal, estornudos, prurito nasal y epifora. Los alérgenos asociados al desarrollo de rinitis alérgica se transportan en el aire y por ende se depositan en forma directa en la mucosa nasal.
 - **Alergias alimentarias:** Cualquier alimento es capaz de inducir una reacción de hipersensibilidad en personas susceptibles, pero la mayoría de las veces los que están involucrados incluyen cacahuates, nueces y moluscos.