

Licenciatura en Medicina Humana

Materia:

Inmunología

Trabajo:

**Monografía de aplicaciones diagnosticas de la
inmunología**

Docente:

Dr. Peraza Marín Saúl.

Alumno:

Carlos Alfredo Solano Díaz.

Semestre y Grupo:

4° "A"

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas a; 20 de diciembre de 2020.

TABLA DE CONTENIDOS.

| | |
|----------------------------------|-----------|
| GENERALIDADES..... | 3 |
| INTRODUCCION..... | 4 |
| DESARROLLO DEL TEMA | 5 |
| CONCLUSIONES..... | 13 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 13 |

GENERALIDADES

El estudio de enfermedades inmunológicas resulta complejo y requiere exámenes específicos y que en muchos casos son de muy elevado costo y de difícil acceso para la población. Es importante mencionar que para dirigir el estudio de laboratorio resulta práctico dividir estas patologías en cuatro grandes grupos: inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas y enfermedades oncológicas.

Entre las inmunodeficiencias destacan: los déficit de anticuerpos que es posible evaluar inicialmente con recuento de IgA, IgG, IgM y la infección por VIH cuya evaluación inmunológica se realiza con cuantificación de subpoblaciones linfocitarias (CD4+/CD8+). En la aproximación diagnóstica de enfermedades autoinmunes se sugiere comenzar con anticuerpos anti-nucleares (ANA) y de acuerdo al cuadro clínico solicitar exámenes específicos como anticuerpos antiantígenos nucleares extractables (ENA), anticuerpos anti-dsDNA, factor reumatoide, etc. En el caso de enfermedades alérgicas, el estudio se realiza de acuerdo a la anamnesis y temporalidad de la exposición alérgica, siendo útil el estudio con prick test e IgE alérgica específica. Finalmente en las discrasias de células plasmáticas, el estudio con electroforesis, inmunofijación y cadenas livianas libres en suero constituyen una buena aproximación diagnóstica.

La gran diversidad de patologías que afectan al sistema inmune hace necesario un estudio de laboratorio muy dirigido y específico, el cual debe interpretarse en el contexto clínico del paciente, siendo de gran relevancia una adecuada y detallada historia clínica.

INTRODUCCION

El estudio de enfermedades cuya alteración primaria está en el sistema inmunológico representa un desafío importante para el médico, pues muchas veces requiere de exámenes complementarios específicos y de elevado costo.

Ademas de que el medico debe tener un amplio conocimiento sobre las enfermedades inmunologicas, pues son de indole especial y dificil de comprender por la complejidad que estas enfermedades tienen.

En este sentido, resulta práctico dividir las enfermedades de origen inmunológico en cuatro grandes grupos: inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas y enfermedades oncológicas y de esta forma dirigir el estudio de laboratorio desde un enfoque clínico apropiado, en muchos de los casos el costo puede superar a la economía de las familias con un estatus economico bajo, como es en la mayoría de la poblacion de nuestro pais, pero que estos corroboraran la sospecha y determinaran el diagnostico para poder atacar de manera adecuada.

A continuación se describen los principales estudios de laboratorio utilizados en la práctica clínica habitual, considerando los cuatro grandes grupos mencionados y partiendo de eso se menciona por cada grupo los estudios inmunologicos necesarios para poder diagnosticar estas enfermedades.

DESARROLLO DEL TEMA

APROXIMACIÓN DE LABORATORIO EN EL ESTUDIO DE INMUNODEFICIENCIAS

Las inmunodeficiencias corresponden a alteraciones del sistema inmune en las cuales puede existir un defecto primario de origen genético o bien un defecto secundario dado por diversos factores ambientales como infecciones virales, enfermedades metabólicas, situaciones de estrés, etc

Recuento de inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA, IgM).

El estudio de laboratorio de las inmunodeficiencias asociadas a anticuerpos puede comenzar con el recuento de inmunoglobulinas séricas, siendo posible medir IgA, IgM e IgG séricas de forma rutinaria en muchos laboratorios.

Actualmente existen varias técnicas que permiten la medición de estas proteínas plasmáticas, siendo la nefelometría la más recomendada.

La nefelometría mide la dispersión de la luz, a medida que un analito está en mayor concentración, la dispersión será mayor, permitiendo, a través de un cálculo de álgebra analítica, determinar la concentración de la sustancia la producción total de inmunoglobulinas del ser humano. Un adulto sano de 70 kg produce aproximadamente 2 a 3 grs. de anticuerpos todos los días, en plasma la IgG se encuentra en mayor concentración y corresponde a la más importante en la respuesta a infecciones, le sigue IgA la cual tiene rol crucial en la inmunidad de mucosas

| Inmunoglobulina | Rango de normalidad |
|-----------------|---------------------|
| IgG | 580 a 1540 mg/dl |
| IgA | 64 a 297 mg/dl |
| IgM | 75 a 230 mg/dl |

Materia: Inmunología

y finalmente IgM con la menor concentración plasmática, pero es la primera en elevarse en infecciones agudas

Inmunofenotipo de poblaciones y subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo.

Para evaluar las inmunodeficiencias asociadas a un déficit de la inmunidad celular es posible cuantificar las distintas poblaciones de linfocitos, así como las subpoblaciones de linfocitos T mediante el uso de la citometría de flujo.

La citometría de flujo es una técnica de análisis celular multi-paramétrico en la que -mediante tamaño celular y complejidad interna de la célula, es posible distinguir distintos tipos celulares, por ejemplo, linfocitos, polimorfonucleares y monocitos. Además, mediante anticuerpos marcados con fluorocromos dirigidos contra distintos clúster de diferenciación (CD) de la superficie celular es posible diferenciar distintas subpoblaciones linfocitarias, siendo las más utilizadas en la evaluación de inmunodeficiencias los linfocitos B (CD19+), linfocitos T citotóxicos (CD8+), linfocitos T Helper (CD4+) y linfocitos natural killer (CD16+/CD56+)

El estudio de las distintas poblaciones linfocitarias por citometría de flujo, está recomendado para el estudio de inmunodeficiencias primarias combinadas severas en recién nacidos y lactantes pequeños, evaluación de linfocitos T CD4+ en el diagnóstico y seguimiento de pacientes VIH+, linfopenia T CD4+ idiopática, entre otras

| Categoría según CD4 | | Categorías clínicas | | |
|---------------------|--------------------------------|---------------------|-----|-----|
| | | A | B | C |
| 1 | ≥ 500 cel/mm ³ | A1 | B1 | C1* |
| 2 | 200-499 cel/mm ³ | A2 | B2 | C2* |
| 3 | < 200 cel/mm ³ | A3* | B3* | C3* |

APROXIMACIÓN DE LABORATORIO EN EL ESTUDIO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Las enfermedades autoinmunes constituyen un grupo heterogéneo de patologías, con manifestaciones clínicas diversas. En este contexto el estudio de laboratorio constituye un complemento importante después de haber realizado una completa anamnesis y examen físico.

Anticuerpos anti núcleo-citoplasmáticos (ANA)

Son auto-anticuerpos dirigidos contra componentes nucleares: dsDNA, histonas y ribonucleoproteínas. Son muy sensibles en la pesquisa de patologías autoinmunes, pero poco específicos; encontrándose positivos en distintas enfermedades e incluso, en pacientes sanos la técnica de elección para su estudio es la inmunofluorescencia indirecta (IFI) en células HEP-2, observándose distintos patrones de tinción fluorescente. Estos patrones orientan a la estructura celular afectada y a distintas patologías autoinmunes. Del mismo modo, se efectúa una dilución seriada de la muestra (titulación), con el fin de determinar de forma indirecta la cantidad de auto-anticuerpo presente.

Anticuerpos anti DNA de doble hebra (Anti dsDNA)

La medición de estos auto-anticuerpos se utiliza en la evaluación y manejo de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Están dirigidos contra el DNA de doble hebra (nativo), el cual está presente en el núcleo celular. Su presencia se puede sospechar al tener ANA positivo patrón nuclear homogéneo y su detección en forma dirigida se puede realizar por varias técnicas.

Radioinmunoensayo (Farr): estándar de oro, permite detectar anticuerpos de alta afinidad mediante radioactividad. Tiene una alta sensibilidad y especificidad, pero es un método caro y potencialmente peligroso para el operador.

La medición por ELISA se informa según UI/ml y los valores de corte dependen de los reactivos utilizados en cada laboratorio. En pacientes con LES se encuentra positivo en 70 a 80% de los casos y sus niveles se correlacionan muy bien con enfermedad renal activa y bastante bien con actividad de la enfermedad en forma general.

Anticuerpos contra antígenos extractables del núcleo (ENA)

Son auto-anticuerpos contra proteínas no histonas, asociados a RNA; generalmente en el núcleo. Debido a la localización de estos antígenos, suelen relacionarse a distintos patrones de ANA en inmunofluorescencia. El nombre ENA, deriva de que estos antígenos pueden extraerse con soluciones salinas de baja fuerza iónica. El examen se divide en dos: screening (tamizaje) y profile (perfil); ambos se realizan mediante técnica de ELISA.

Anti SM (sn-RNP, spliceosoma)

Este anticuerpo da un patrón nuclear moteado (a veces homogéneo) en los ANA. Su principal asociación clínica es con LES, pues está presente en 15 a 30% de los casos, con especificidad cercana a 100%. Se asocia a mayor actividad y severidad de la afectación renal, pero no desaparece cuando el paciente entra en remisión.

Anti-RNP o Anti-SM-RNP (Anti-ribonucleoproteína)

Este anticuerpo da un patrón moteado en los ANA y su principal epítipo reconocido es U1. Se encuentra en casi 100% de los pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo. También puede estar presente en un 25-47% de los pacientes con LES, en un 24% de los pacientes con polimiositis o esclerodermia, en un 2-4% de los pacientes con esclerosis sistémica y en un porcentaje menor en aquellos con fenómeno de raynaud.

Anti-SSA (Ro): Puede dar un patrón nuclear moteado fino en los ANA, pero en caso de ausencia de positividad ANA, no se puede descartar su presencia. Este anticuerpo se dirige contra dos proteínas distintas: Ro52 y Ro60. En un 50% de los casos se encuentra asociado a Anti-SSB (La). Su importancia radica en la alta asociación con síndrome de Sjögren, ya que está presente desde un 60 a 97% según la cohorte estudiada, además puede aparecer cuatro años antes de los síntomas del síndrome de Sjögren.

Anti-SSB (La): Auto-anticuerpo contra RNA polimerasa III, coexiste con Anti-Ro; por lo que se considera que La es un epítipo por expansión. Este anticuerpo se encuentra presente en un 75-90% de los casos de lupus neonatal. Se observa en el síndrome de Sjögren en un 75-90% y se correlaciona con mayor compromiso extraglandular, principalmente renal, pulmonar y hepático.

Anti-SCL70: Este auto-anticuerpo está dirigido contra la topoisomerasa I del ADN. Su importancia radica en su alta asociación (70%) con esclerosis sistémica variedad difusa y al 36% de los casos de esclerosis sistémica variedad limitada; con una especificidad cercana al 100%.

Anti Jo-1: A diferencia de los otros anticuerpos descritos, éste se encuentra dirigido contra la histidil-tRNA sintetasa y se asocia a un patrón citoplasmático granular fino en ANA. Su presencia se observa en un síndrome denominado “Síndrome anti-sintetasa” en que coexisten: miositis, enfermedad pulmonar intersticial, artritis/ artralgias, fenómeno de raynaud y lesiones cutáneas hiperqueratósicas, escamosas y fisurada en manos, denominadas “mano de mecánico”.

Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilo

Corresponden a auto-anticuerpos dirigidos contra antígenos propios que se encuentran en los gránulos citoplasmáticos de neutrófilos y monocitos.

c-ANCA: Fijados en etanol y formalina se observa una tinción citoplasmática de los neutrófilos. En un 90% de los casos se asocia a anticuerpos anti-PR3, determinados por ELISA. Otros antígenos pueden ser la elastasa, catepsina G y lactoferrina.

p-ANCA: En etanol se observa tinción perinuclear de los neutrófilos, cuando se realiza en formalina, se observa fluorescencia cito- plasmática, lo cual confirma el patrón p-ANCA. En un 89-90% de los casos se asocia a anticuerpos anti-MPO medidos por ELISA.

a-ANCA: Se observa un patrón atípico, que no tiene relación específica con anti-MPO o anti-PR3. Se puede observar en vasculitis, pero también en infecciones crónicas, enfermedad inflama- toria intestinal, neoplasias, drogas entre otras.

Factor Reumatoide (FR) y Anticuerpos Anti-Péptido Citrulinado Cíclico (Anti-CCP) Factor Reumatoide corresponden a auto-anticuerpos dirigidos contra el fragmento Fc de una IgG, la más frecuente es de tipo IgM, pero se han descrito también del tipo IgG e IgA

APROXIMACIÓN BÁSICA DE LABORATORIO EN EL ESTUDIO DE ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Las enfermedades alérgicas han mostrado un aumento importante en las últimas décadas, el estudio de estas enfermedades tiene varias aristas dependiendo el tipo de manifestación clínica del paciente.

Para optimizar los exámenes complementarios es necesario distinguir entre reacciones de hipersensibilidad inmediata, es decir IgE mediadas y las reacciones por hipersensibilidad retardada mediada por inmunidad celular.

Cuantificación de Inmunoglobulina E (IgE) total

La IgE total sérica se puede medir por diversas técnicas: turbidimetría, nefelometría, ELISA. Y su reporte se puede hacer en Unidades Internacionales (UI) o nanogramos (ng) por ml ($1 \text{ IU/ mL} = 2.44 \text{ ng/mL}$)

IgE alérgico específica

Es el marcador serológico de elección para confirmar sensibilización alérgica en pacientes con historia sugerente y en los cuales no es posible el estudio in vivo con prick tests, tales como enfermedad generalizada de la piel, riesgo elevado de anafilaxia o cuando los pacientes están recibiendo tratamientos que no es posible suspender y que suprimen o interfieren la respuesta cutánea (antihistamínicos, antidepressivos tricíclicos, entre otros).

Triptasa sérica

Su principal utilidad está dada para evaluar las reacciones anafilácticas y en el estudio de mastocitosis.

La triptasa es producida por mastocitos y basófilos, sin embargo los mastocitos contienen 500 veces más que los basófilos. Cuando los mastocitos se degranulan se libera en forma inmediata triptasa e histamina al medio extracelular.

APROXIMACIÓN DE LABORATORIO EN EL ESTUDIO DE ENFERMEDADES QUE AFECTAN AL SISTEMA HEMATOPOYÉTICO Y A LOS TEJIDOS LINFOIDES

Las enfermedades que afectan al sistema hematopoyético y a los tejidos linfoides incluyen linfomas, leucemias, discrasias de células plasmáticas, síndromes mieloproliferativos entre otros. En este sentido el laboratorio de inmunología ofrece algunas herramientas que colaboran en la pesquisa, diagnóstico y seguimiento de algunas de estas patologías.

Electroforesis de proteínas e inmunofijación

Corresponde a un estudio cualitativo y semicuantitativo de proteínas en distintos líquidos biológicos tales como suero, orina y líquido cefalorraquídeo (LCR).

Las fracciones 1, 2, y g-globulinas son un grupo de diversas proteínas con funciones biológicas variables que proveen información importante sobre varias enfermedades órgano-específicas.

Inmunofijación

Permite identificar la paraproteína específica de un patrón monoclonal. La técnica consiste en realizar una electroforesis tradicional en suero seguido de un marcaje con un antisuero específico contra las cadenas pesadas de IgG, IgA, IgM, IgE, IgD más las dos cadenas livianas kappa y lambda; luego una tinción específica para revelar las bandas reconocidas.

CONCLUSIONES

Dada la variedad de patologías que pueden afectar al sistema inmune, el estudio de laboratorio es muy variado, existiendo exámenes altamente específicos para confirmar diagnósticos y otros principalmente sensibles que ayudan en la pesquisa de patologías, lo más importante es una adecuada anamnesis y examen físico, de esta manera se optimiza el estudio de laboratorio.

BIBLIOGRAFIA

- Murphy, K., Travers, P., & Walpor, M. (2008). Inmunobiología de Janeway. Ciudad de México, México: Mc Graw Hill.
- Bastias, C., Sidgman, F., & Rodríguez, C. (2018). Laboratorio de inmunología en la práctica clínica. Revista médica clínica CONDES, 12.