



UNIVERSIDAD DEL SURESTE

Licenciatura

Medicina Humana

Materia

Fisiopatología I

Docente

Dr. Guillermo del solar Villareal

Trabajo

Inmunodeficiencias, hipersensibilidad y autoinmunidad.

Estudiante

Kevin Jahir Kraul Borrallés

Grado y grupo

2 semestre

Grupo "B"

2do parcial

Tapachula, Chiapas

24 de mayo de 2023



INMUNODEFICIENCIAS

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Cuando el sistema inmune falla y no consigue proteger al hospedador contra los agentes causantes de enfermedad o contra las células malignas.

CLASIFICACIÓN



1 Inmunodeficiencias Primarias

Carácter intrínseco:
Defecto genético o del desarrollo del sistema inmunitario

Congénito



2 Inmunodeficiencias Secundarias o Adquiridas

Carácter extrínseco:
Pérdida de la función inmunitaria por exposición a diversos agentes

Fármacos
Radiaciones
Infecciones
Cambios Fisiológicos
Desnutrición

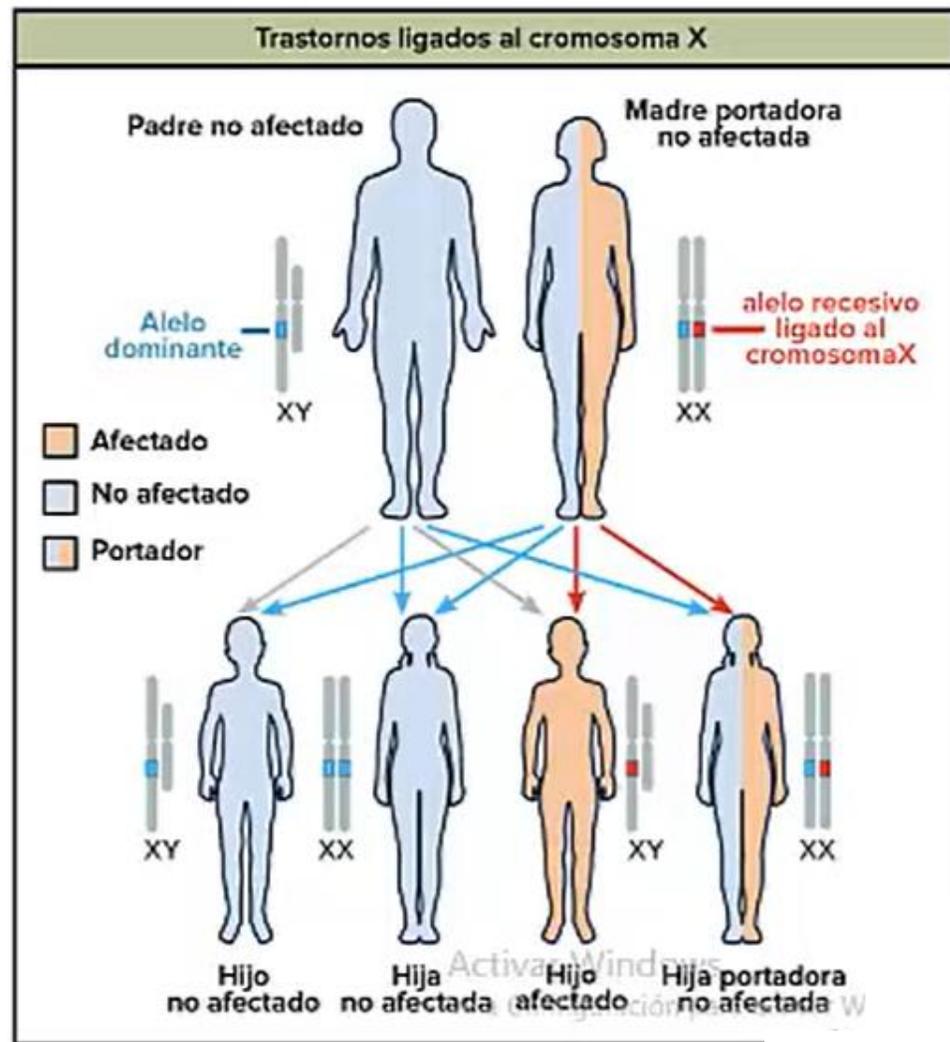


INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

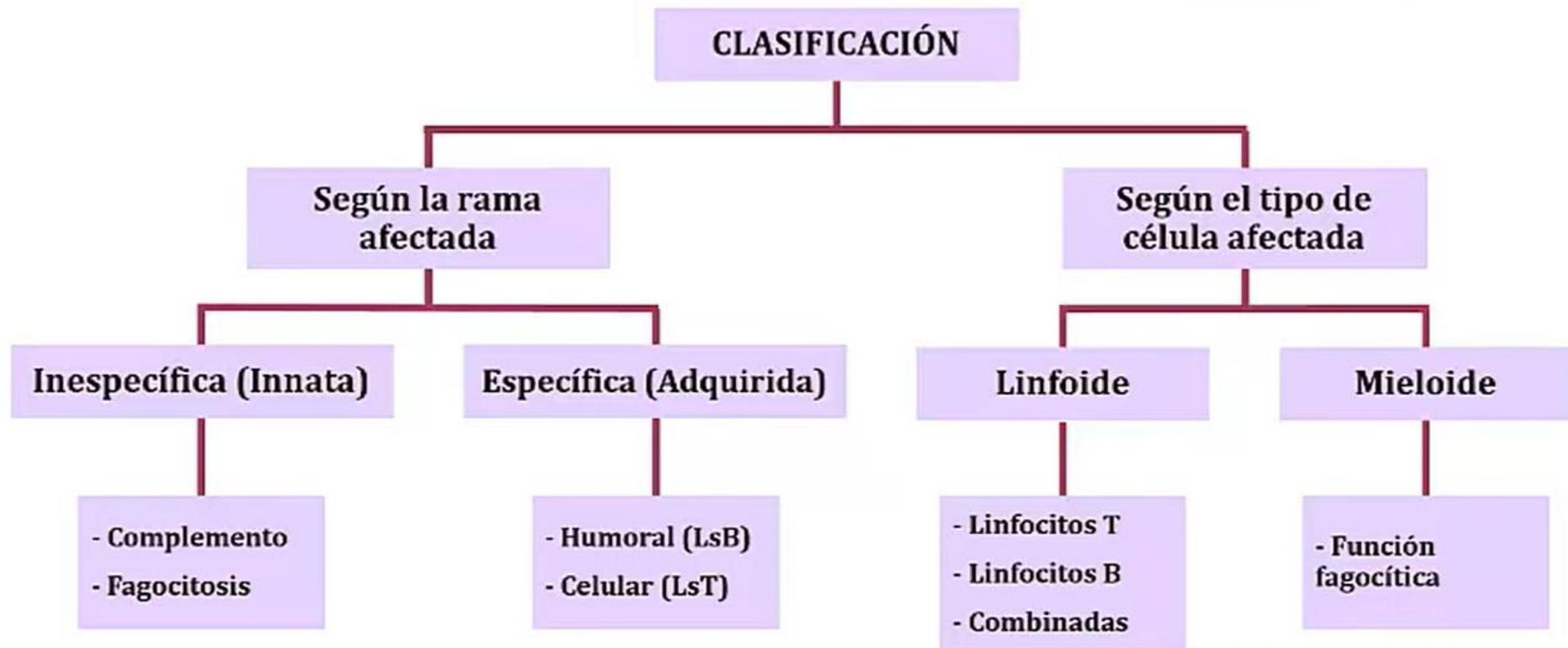
The slide features a teal-to-blue gradient background. In the corners, there are decorative white line-art elements resembling circuit traces or neural pathways, with small circles at the end of the lines. A solid purple horizontal bar is positioned below the title.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

- Son el resultado de defectos genéticos hereditarios.
- Están presentes al nacer y tienden a generar problemas de salud en etapas tempranas de la vida.
- Son poco frecuentes. Algunos son trastornos menores que requieren poco o ningún tratamiento, pero otros pueden poner en peligro la vida.
- La mayoría son herencia de carácter recesivo:
 - Ligados al cromosoma X
 - Ligados a cromosomas autosómicos.
- Se puede detectar portadores de la enfermedad y hacer diagnóstico prenatal por biología molecular.



INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS



INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Veamos algunos ejemplos...



Deficiencias Humorales

- Agamaglobulinemia ligada al X
- Inmunodeficiencia variable común
- Síndrome hiper IgM
- Déficit aislado de IgA, Sd. De Job (Hiper IgE)

Deficiencia en Células T

- Síndrome de DiGeorge
- Ataxia telangiectasia
- Déficit de receptor de célula T CD3
- Déficit de MHC-II
- Deficiencia de tirosin kinasa ZAP70

Combinada Severa

- Déficit de cadena gamma de receptor de IL (Ligado a X)
- Déficit de adenosin deaminidasa (autosómica recesiva)

Inmunidad Innata

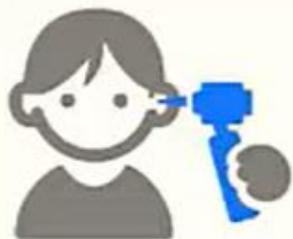
- Deficiencias de complemento
- Wiskott Aldrich
- Déficit de adhesión leucocitaria
- Déficit de mieloperoxidasa
- Síndrome de Chediak-Higashi
- Enfermedad granulomatosa crónica

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

¿Cuándo sospechar de una inmunodeficiencia Primaria?

Dos o más de las siguientes **SEÑALES DE PELIGRO** podrían indicar la posible presencia de una inmunodeficiencia primaria subyacente.

1



4 o más infecciones de oídos en un año

2



2 o más meses de tratamiento con antibióticos con poco efecto

3



2 o más infecciones de sinusitis graves en menos de un año

4



2 o más neumonías en un año

5



El niño no aumenta de peso y su talla es inadecuada

6



Abscesos profundos en piel o en órganos recurrentes

7



Aftas bucales o lesiones cutáneas persistentes, después del primer año de vida

8



Necesidad de administrar antibióticos intravenosos para erradicar infecciones

9



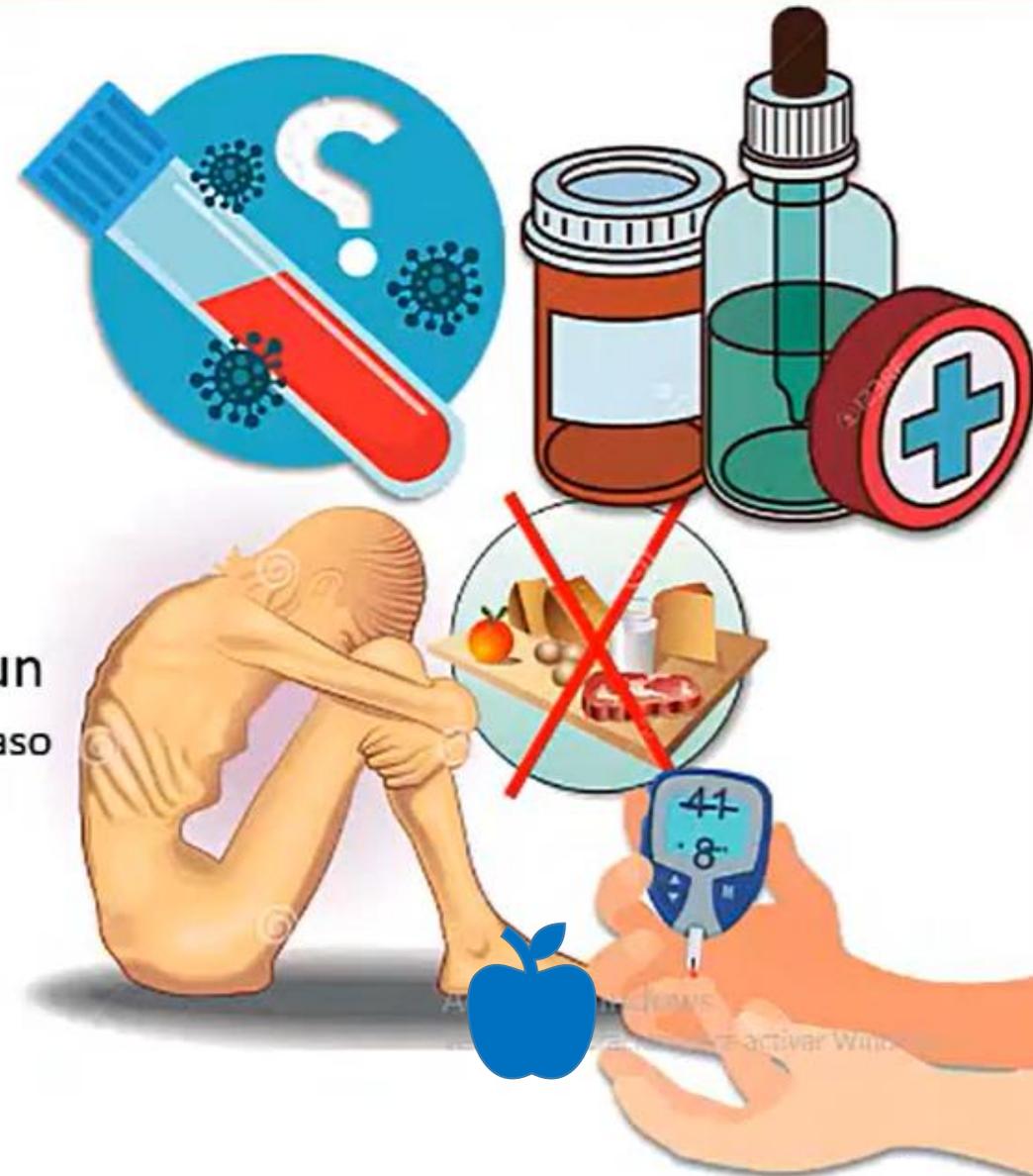
2 o más infecciones severas, incluida la septicemia

INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS

The slide features a blue gradient background with white circuit-like lines in the corners. A prominent red horizontal bar is located below the title. The text 'INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS' is centered in white, uppercase letters.

INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS

- Estas son inmunodeficiencias adquiridas, por exposición a agentes infecciosos, tratamiento farmacológico inmunosupresor, enfermedades metabólicas, desnutrición, etc.
- Producen mayor susceptibilidad a agentes infecciosos comunes, infecciones oportunistas y ciertos tipos de cáncer.
- Pueden variar desde ningún síntoma clínico hasta un colapso casi completo del sistema inmune (como el caso del SIDA inducido por VIH).
- En muchos casos, retirar la causa de la deficiencia puede resultar en la restauración de la función inmune.



INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS

Malnutrición (Déficit de Proteínas y micronutrientes: Zinc, Vit C y D)
Causa más común de inmunodeficiencia secundaria

Enfermedades infecciosas: VIH, Sarampión, varicela, Epstein-Barr, etc.

Cirugía y trauma (pérdida de la continuidad de la piel, inflamación de mucosas), esplenectomía, timectomía.

Estrés ambiental: Neurohormonas, corticoides.

Edades extremas: Prematurez y edad avanzada.

Fx Inmunosupresores y Radioterapia

Enfermedades genéticas (Down, Turner, fibrosis Q., anemia falciforme) o metabólicas (DM)

Inmunidad Innata y Adaptativa

Infecciones

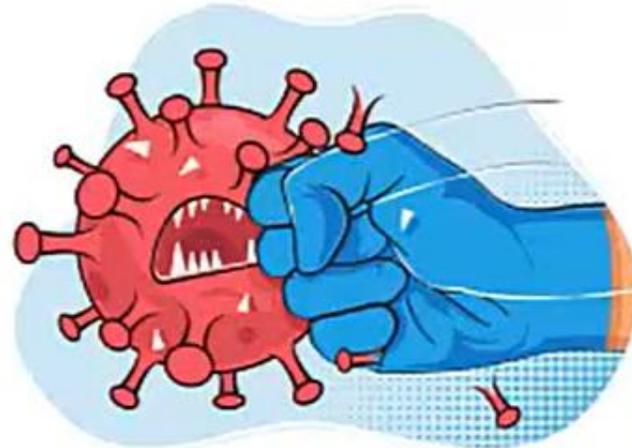
Tumores

INMUNODEFICIENCIAS

INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS



VIH vs Sistema Inmune



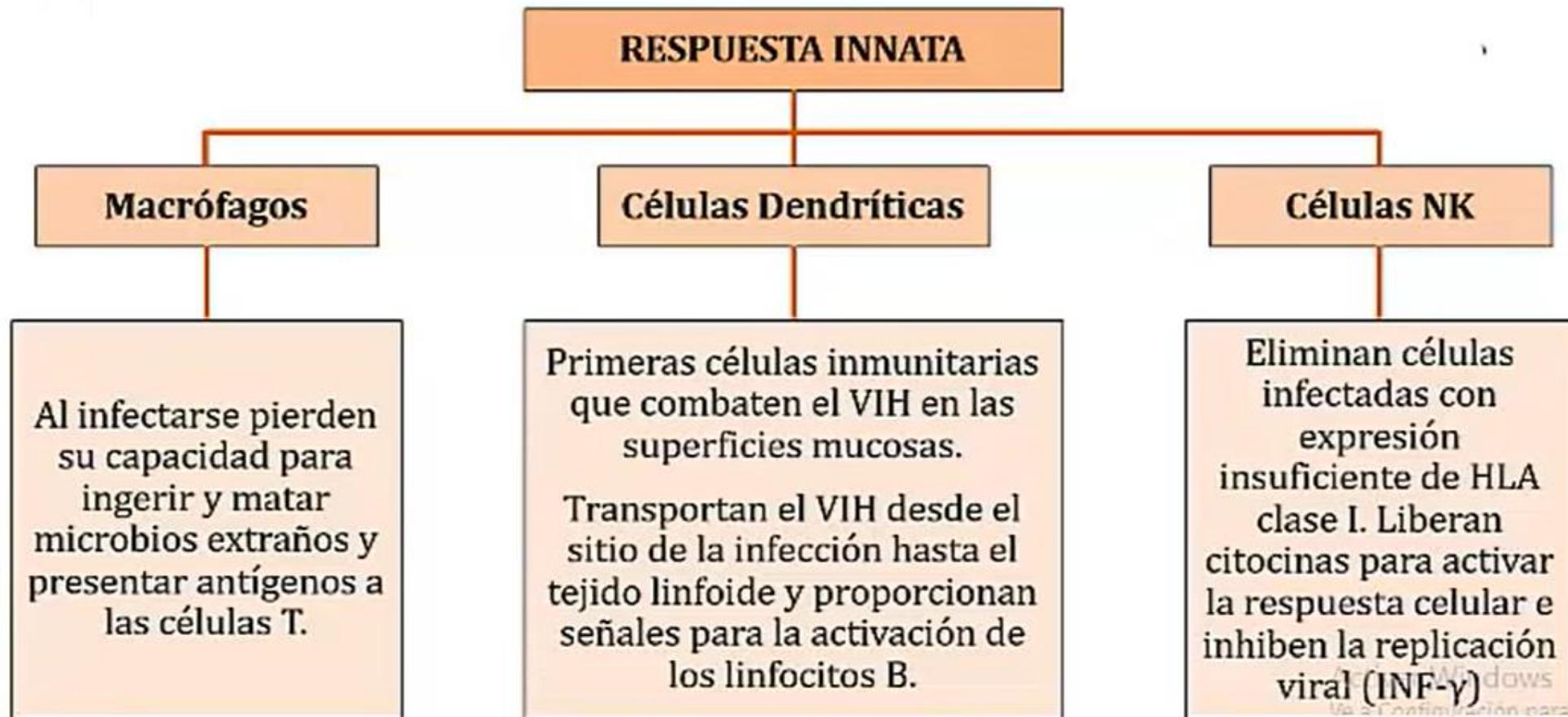
- El VIH se replica prodigiosamente y destruye muchas células del sistema inmunitario cada día. Pero este crecimiento se enfrenta generalmente durante muchos años, con una vigorosa respuesta defensiva que impide que el virus se multiplique sin control



INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS



VIH vs Sistema Inmune



INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS



VIH vs Sistema Inmune



RESPUESTA ADQUIRIDA

Celular

Los péptidos virales expresados mediante HLA I son reconocidos por LT CD8+, que lisan las células infectadas y liberan citocinas para frenar la replicación viral y bloquear la entrada del virus en los LT CD4+.

Humoral

Primero surgen Acs no neutralizantes y generalmente no persisten. Posteriormente se generan Acs neutralizantes específicos contra las proteínas implicadas en la entrada del virus en las células.

INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS



VIH vs Sistema Inmune



¿Por qué el sistema inmune falla al combatir el virus?

- Se replica y destruye predominantemente células T activadas, paralizando uno de los principales componentes del sistema inmunitario adaptativo.
- Establece una infección latente en las células T CD4+ y permanece invisible para las células T CD8+, por lo tanto, la replicación puede ocurrir más adelante en la infección y generar nuevos viriones.
- La alta mutabilidad del virus afecta la capacidad de unión a las moléculas del HLA, y vuelve al TCR incapaz de reconocer el complejo Péptido viral-HLA.
- El VIH puede esconderse de los anticuerpos anti-VIH expresando glicanos no inmunogénicos sobre epítopos específicos que deberían reconocidos por esos anticuerpos.



INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS

¿Qué personas están en mayor riesgo de tener VIH?

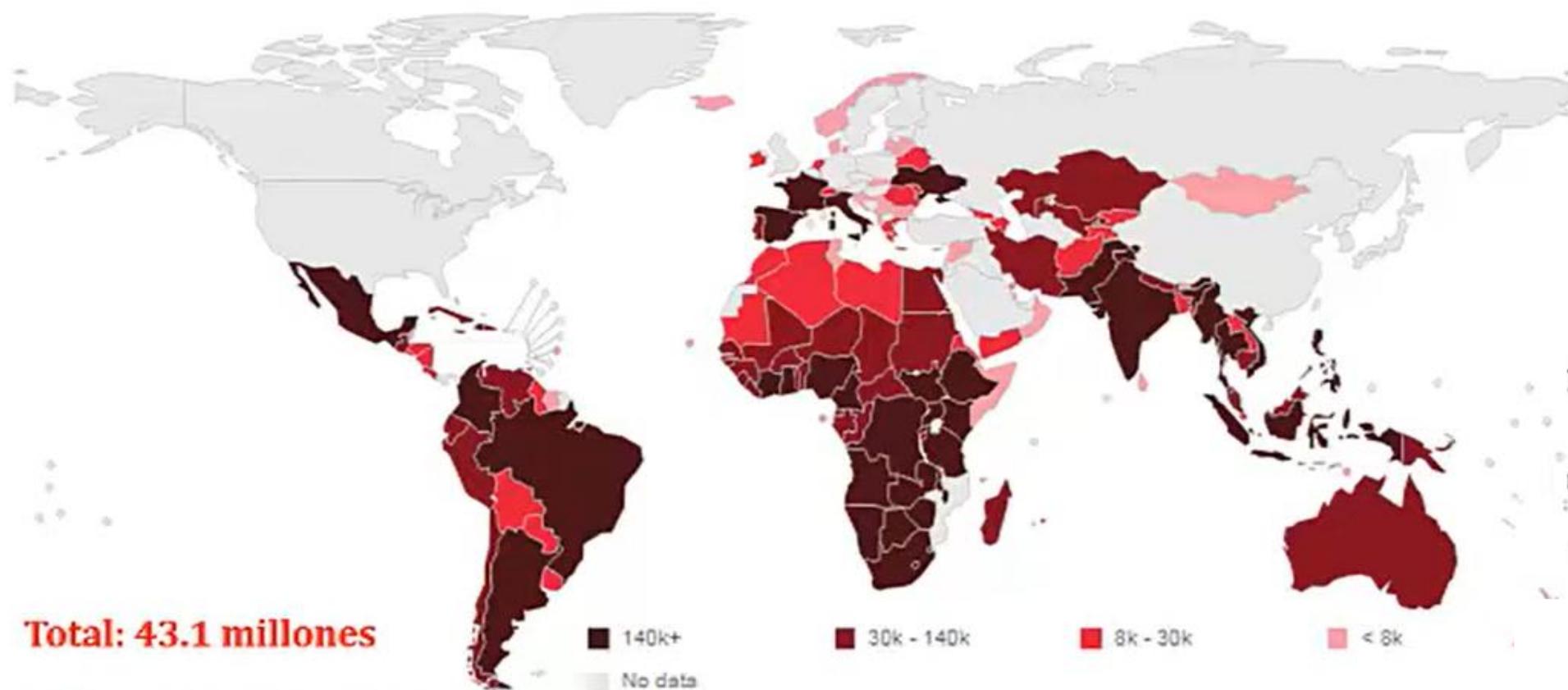
- Hombres que tienen sexo con hombres.
- Personas que tienen relaciones anales o vaginales con portadores del VIH.
- Personas con más de una pareja sexual desde su última prueba de VIH.
- Aquellos que comparten jeringas u otros equipos para administración parenteral de drogas.
- Personas que ofrecen sexo a cambio de drogas o dinero.
- Personas con antecedentes de otras ETS.
- Personas diagnosticadas o tratadas por hepatitis B y C o tuberculosis.
- Personas que han tenido sexo con alguien que haya hecho cualquiera de las cosas enlistadas anteriormente o de quien desconocen su historial sexual.



INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS

Situación actual del VIH

Esta figura muestra la distribución global de las personas afectadas por el VIH, que ascienden a 43.1 millones en total. Las estimaciones indican que hubo 1.8 millones de nuevas infecciones por VIH en 2021.



Total: 43.1 millones

Fuente: <https://aidsinfo.unaids.org/> | 2021

En Nicaragua se contabilizan alrededor de 11 mil personas viviendo con el virus y un aproximado de mil nuevas infecciones durante 2021.

La pandemia del VIH ha cobrado millones de vidas. Si bien la cantidad de personas que mueren cada año ha disminuido, miles de personas en todo el mundo siguen siendo afectadas cada día.

HIPERSENSIBILIDAD

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

Hipersensibilidad

Respuesta inapropiada y exagerada de la respuesta inmune específica dirigida hacia un antígeno normalmente benigno

Existen 4 tipos principales de hipersensibilidad
(Gell and Coombs)

Tipo I

Tipo II

Tipo III

Dependen de la interacción Ag-Ab

Tipo IV

Mediada por células (Hipers. Retardada)

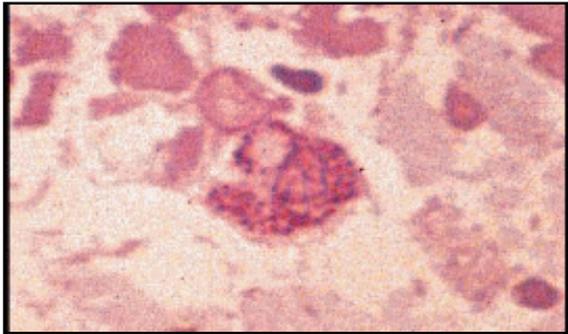
- Las reacciones de hipersensibilidad son procesos patológicos que resultan de las interacciones específicas entre:
 - antígenos (Ag)
 - anticuerpos (Ac)
 - linfocitos sensibilizados
- El término Hipersensibilidad se refiere a la excesiva o inadecuada respuesta inmunitaria frente a antígenos ambientales, habitualmente no patógenos, que causan inflamación tisular (tejidos) y malfuncionamiento orgánico.

Hipersensibilidad Tipo I

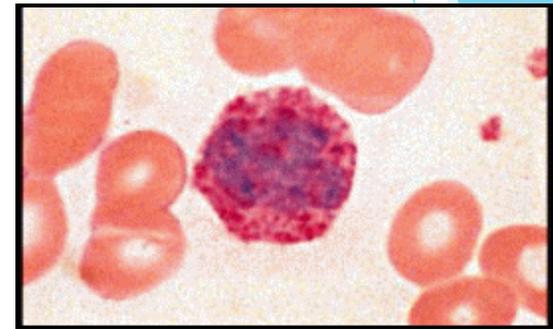
- Reacción alérgica inmediata (sec – min) después del contacto con el alérgeno
- Presente en ~ 20 % de la población
- Pueden ser locales o sistémicas
- Shock anafiláctico: Forma sistémica y severa
- Atopia: Predisposición genética a desarrollar alergias clínicas tipo I

Hipersensibilidad Tipo I

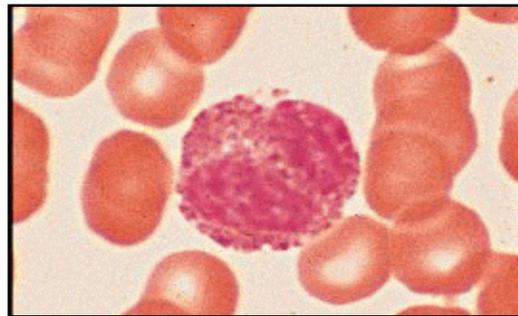
Mediada por Ig E, mastocitos , eosinófilos y basófilos



Mastocito

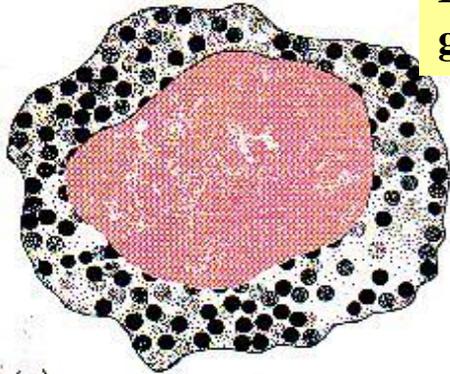


Basófilo



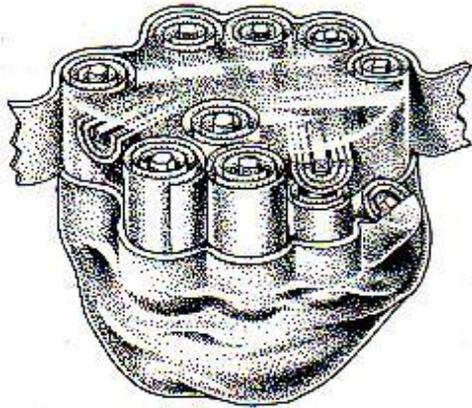
Eosinófilo

Mastocito

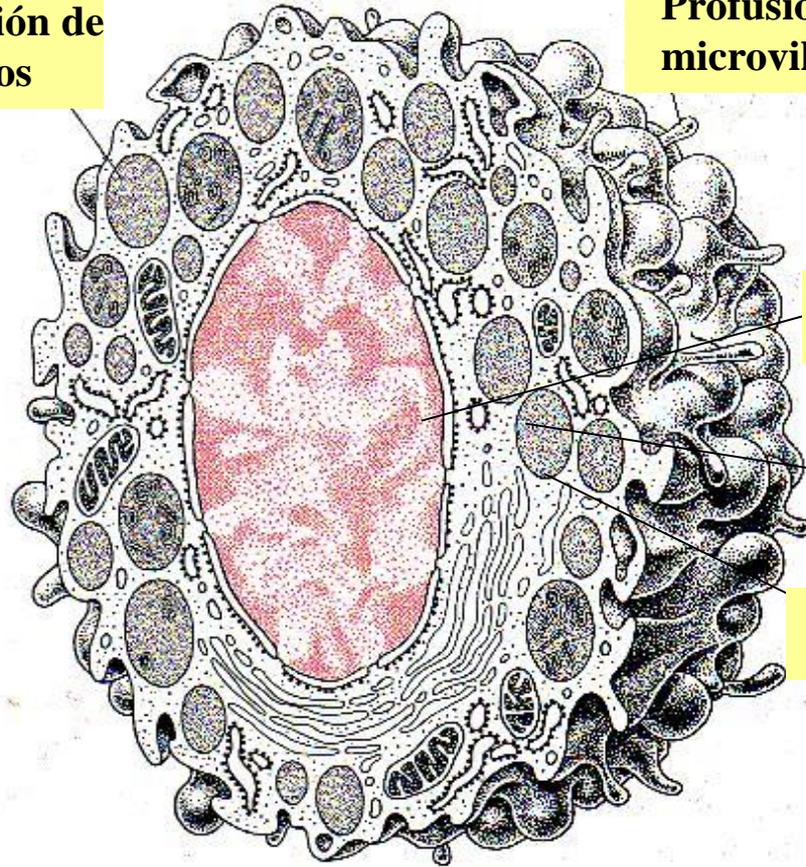


(a)

Profusión de
gránulos



(c)



(b)

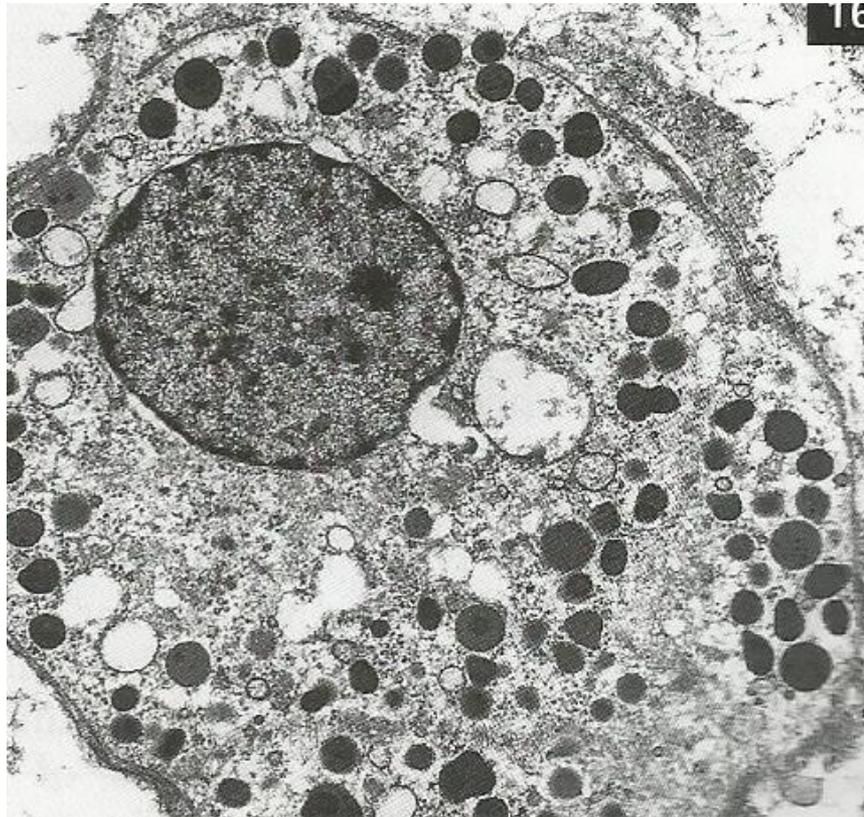
Profusión de
microvilli

Núcleo sencillo

Golgi pequeño

RER reducido

Mastocito



Fases de la Hipersensibilidad Tipo I

1. Sensibilización:

Unión inicial entre el alérgeno y el sistema inmune que resulta en la producción de IgE y su unión en mastocitos

Los alérgenos pueden provocar liberación de IL-4, que a su vez favorece respuesta Th2

Fases de la Hipersensibilidad Tipo I

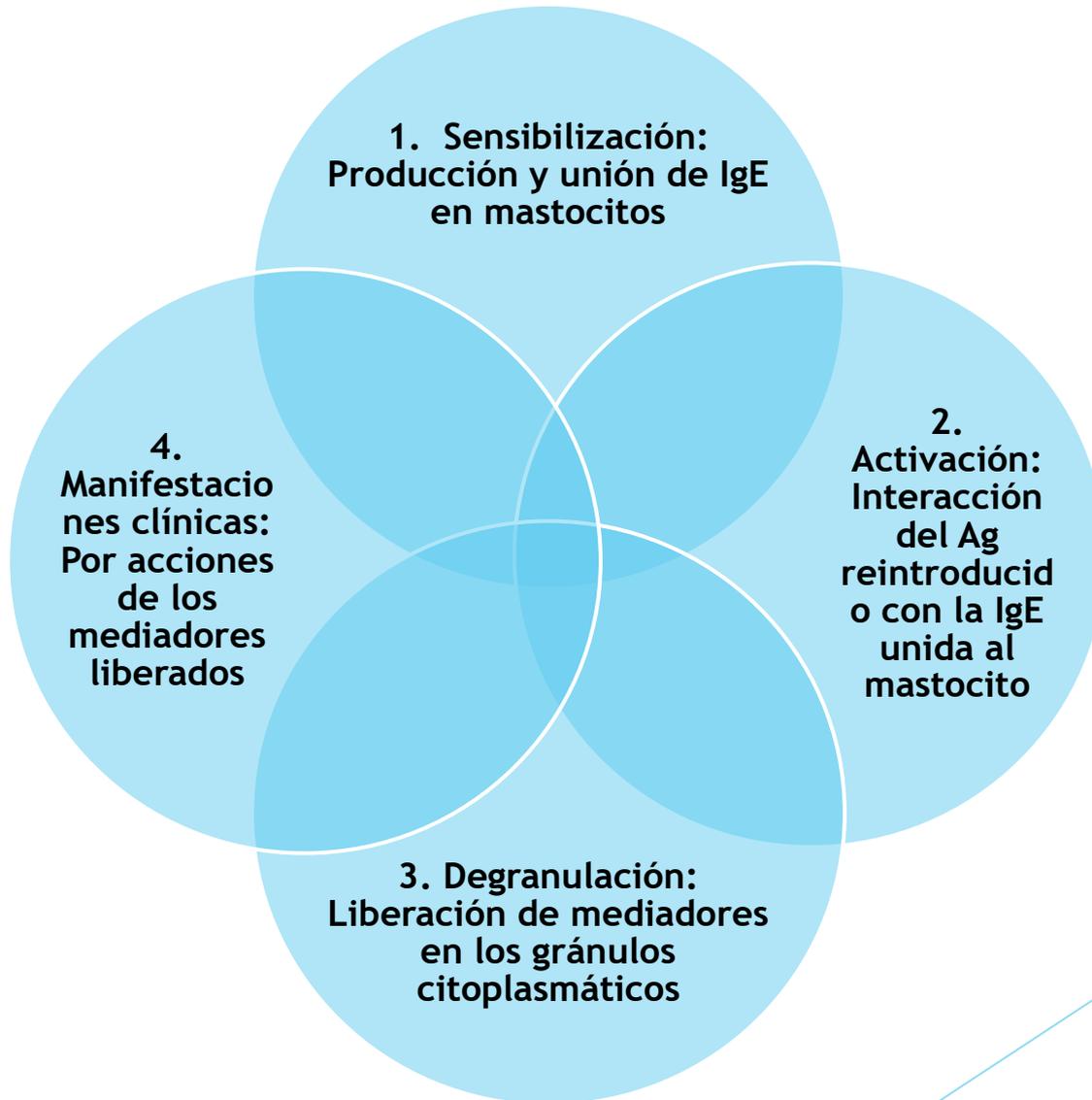
**1. Sensibilización:
Producción y
unión de IgE en
mastocitos**

**2. Activación:
Interacción del
Ag
reintroducido
con la IgE unida
en mastocitos o
basófilos**

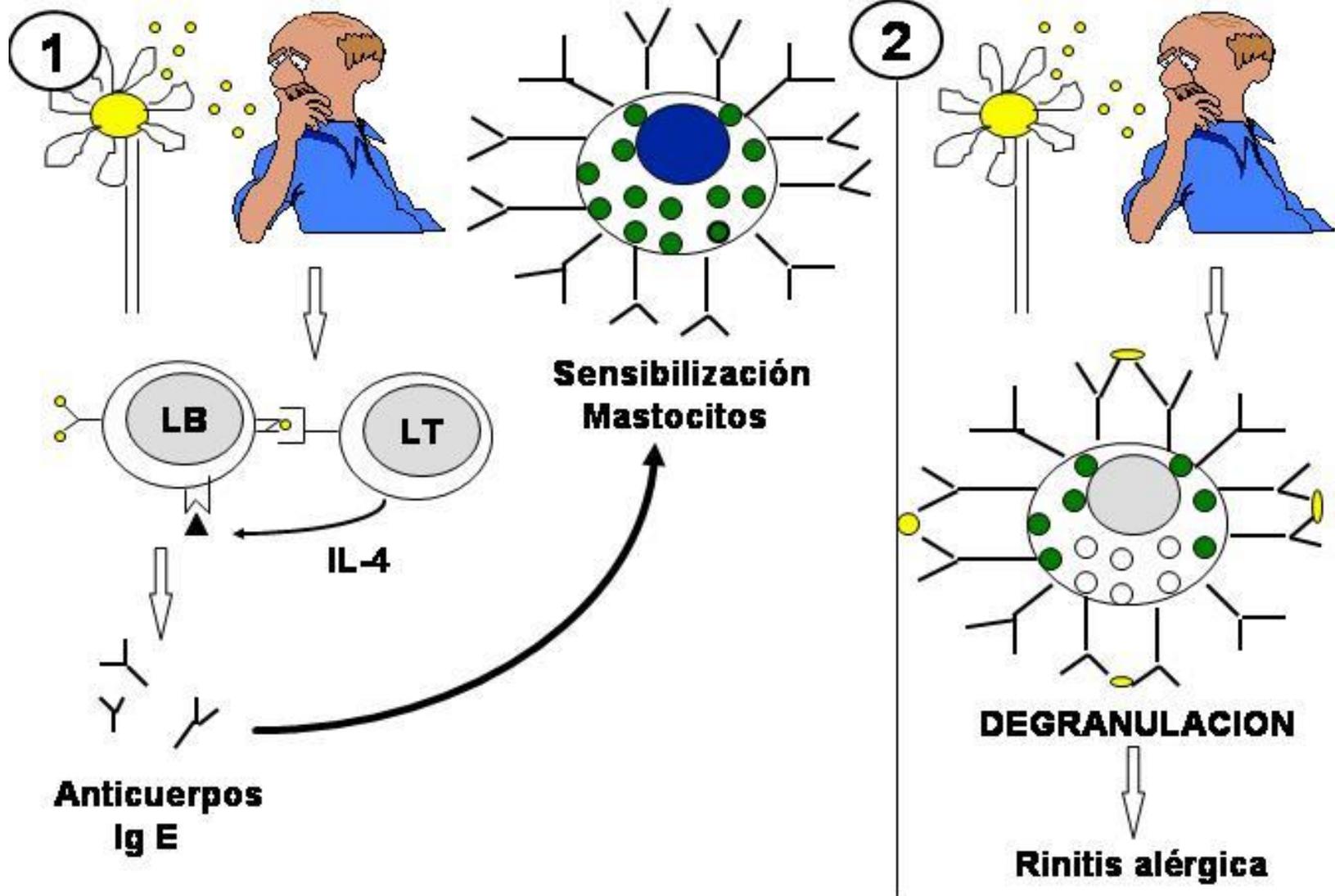
Fases de la Hipersensibilidad Tipo I



Fases de la Hipersensibilidad Tipo I



Hipersensibilidad Tipo I

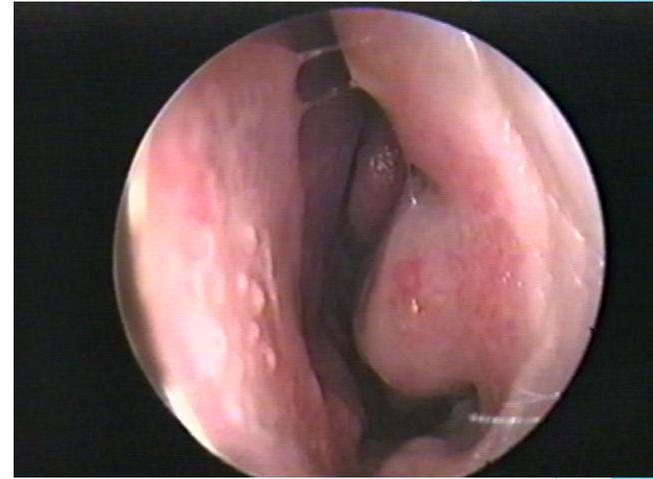


Mediadores inflamatorios

(Histamina, PAF, prostaglandinas, leucotrienos, IL-5)

- **Vasodilatación**
- **Incremento de la permeabilidad capilar**
- **Constricción de bronquios**
- **Aumento de la secreción mucosa**
- **Estimulación de las terminaciones nerviosas**

Alergia: Rinitis, Eczema & Conjuntivitis



Factores que contribuyen a la hipersensibilidad Tipo I

- ❖ **Aumento en los niveles séricos de Ig E**
- ❖ **Genotipo HLA**
- ❖ **Desviación Inmune**
- ❖ **Contaminación del ambiente (polución)**

Pruebas para Dx alergia

Detección de Ig E en suero

Pruebas cutáneas de alergia

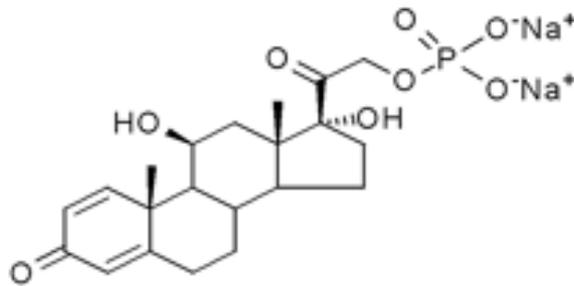
Frotis nasales

Tratamiento

Control del medio ambiente

Terapia de desensibilización

Medicamentos (isoprenalina, adrenalina, antihistamínicos, corticoides, etc.)





● Epinefrina

● Antihistamínicos:

- fármaco que impide la acción
- de la histamina en las reacciones
- alérgicas, a través del bloqueo de sus
- receptores.

● Corticosteroides:

- variedad de hormonas del
- grupo de los esteroides y
- sus derivados.



Tratamientos potenciales

- ✓ IFN gamma
- ✓ Anticuerpos monoclonales contra Fc de Ig E
- ✓ Alergoides: alergenios modificados que inducen respuesta Th1



Recombinant human IFN



Monoclonal Ab vs. Ig E- Fc

Hipersensibilidad Tipo II (citotoxicidad mediada por ab)

Mediada por Ig G y Ig M producidos contra:

- Antígenos propios en la superficie celular del huésped
- Antígenos extraños (mimetismo molecular)



1. Opsonización de la célula del huésped
2. Activación de la vía clásica del complemento - MAC
3. Destrucción de la célula por ADCC

Hipersensibilidad Tipo II

Reacciones de Transfusión

Enfermedad Hemolítica del recién nacido

Anemias Hemolíticas Autoinmunes

Trombocitopenias autoinmunes

Miastenia gravis, Enfermedad de Graves

Fiebre reumática (estreptococo beta hemolítico proteína M)

Hipersensibilidad Tipo III

Mediada por complejos inmunes (Ag-IgG) que se depositan en los tejidos

1. Los complejos se forman en gran cantidad sobrepasando la capacidad normal para eliminarlos
2. Los complejos se alojan en en los capilares,
 - Atraviesan el endotelio
 - Quedan atrapados en la membrana basal
 - Articulaciones, riñón, piel, cámara anterior del ojo

Hipersensibilidad Tipo III

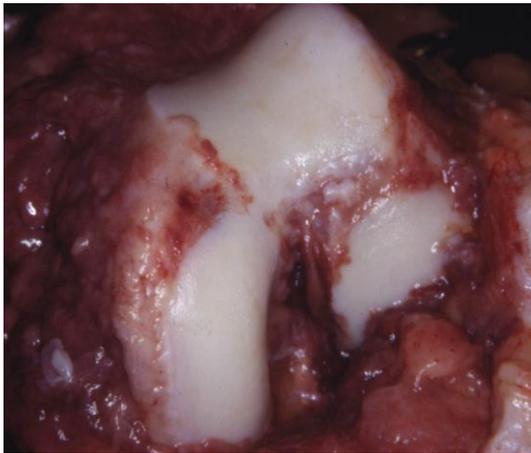
Los complejos autoinmunes activan la vía clásica del Complemento causando:

- Inflamación masiva (C5a)
- Entrada de Neutrófilos – descarga de lisosomas
- Lisis por MAC
- Agregación de plaquetas

Hipersensibilidad Tipo III

- ❖ Lupus sistémico eritematoso (autoAc – antiADN)
- ❖ Artritis reumatoide (autoAc – antifactor reumatoide)
- ❖ Enfermedad del suero (Inmunoterapia pasiva)
- ❖ Reacción de Arthus (pacientes con altos títulos de AC)

Artritis Reumatoide



TIPO IV

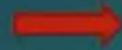
- Se reconocen diversas formas de hipersensibilidad tipo IV (también llamada hipersensibilidad retardada): hipersensibilidad al contacto, hipersensibilidad del tipo tuberculina, e hipersensibilidad granulomatosa.
- La reacción le toma 2 o 3 días para instalarse. A diferencia de los otros tipos, no es mediada por anticuerpos, sino por células inmunitarias.
- Los linfocitos T CD8 y CD4 cooperadores reconocen los antígenos en un complejo mayor de histocompatibilidad tipo I y II.
- Las células presentadoras de antígeno en este caso son los macrófagos que secretan IL-12, el cual estimula la proliferación de más linfocitos T. Los CD4+ secretan también IL-2 e interferón gamma, estimulando aún más la liberación de citoquinas, de ese modo mediando la respuesta inmunitaria.

- Las células CD8 destruyen las células al entrar en contacto con ellas mientras que los macrófagos activados producen enzimas hidrolíticas y, ante ciertos patógenos intracelulares, se transforman en células gigantes multinucleadas.
- Las citoquinas inducen una respuesta inflamatoria, y activan y atraen los macrófagos, que liberan mediadores inflamatorios.
- Los anticuerpos producidos contra antígenos celulares fijos o antígenos de tejido son comúnmente auto-anticuerpos; con menor frecuencia son producidos contra antígenos externos.

AUTOINMUNIDAD

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

EL SISTEMA INMUNITARIO



VITAL



Nos protege de los microorganismos patógenos infecciosos que abundan en el ambiente.



Autoinmunidad

También puede, por si mismo causar lesión y enfermedad tisular. Ejemplos de trastornos causados por respuestas inmunitarias son la alergia, las reacciones contra los tejidos y las células propias del organismo.

- ▶ Se pueden encontrar autoanticuerpos en el suero de personas aparentemente normales.

Particularmente en grupos de mayor edad.

Se forman autoanticuerpos inocuos después de la lesión de los tejidos y pueden tener una función fisiológica para la eliminación de los productos de degradación de los tejidos.

¿Cómo se define la autoinmunidad patológica?

1) Presencia de una reacción inmunitaria específica para algún antígeno o tejido propio.

2) Datos de que dicha reacción no es secundaria a la lesión tisular sino que tiene un significado patogénico primario.

3) Ausencia de otra causa bien definida de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas de los trastornos autoinmunitarios son muy variadas.

Las respuestas inmunitarias se dirigen frente a un único órgano o tejido, lo que da lugar a enfermedades específicas de órgano. Por ejemplo:

- **Diabetes mellitus tipo 1**, en la que los linfocitos T y los anticuerpos autorreactivos son específicos para las células de los islotes pancreáticos.
- **Esclerosis múltiple**, en la que los linfocitos T autorreactivos reaccionan con la mielina del sistema nervioso central.

Las reacciones autoinmunitarias se dirigen a antígenos generalizados, lo que da lugar a enfermedades sistémicas o generalizadas. Por ejemplo:

- **LES(Lupus eritematoso sistémico)**, en el que diversos anticuerpos dirigidos contra el ADN, las plaquetas, los eritrocitos y complejos proteínas-fosfolípido dan lugar a lesiones generalizadas en todo el cuerpo.

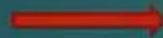
La autoinmunidad se debe a la pérdida de la **autotolerancia**

**Tolerancia
inmunitaria**



Fenómeno de ausencia de respuesta a un antígeno como consecuencia de la exposición de los linfocitos al mismo.

AUTOTOLERANCIA

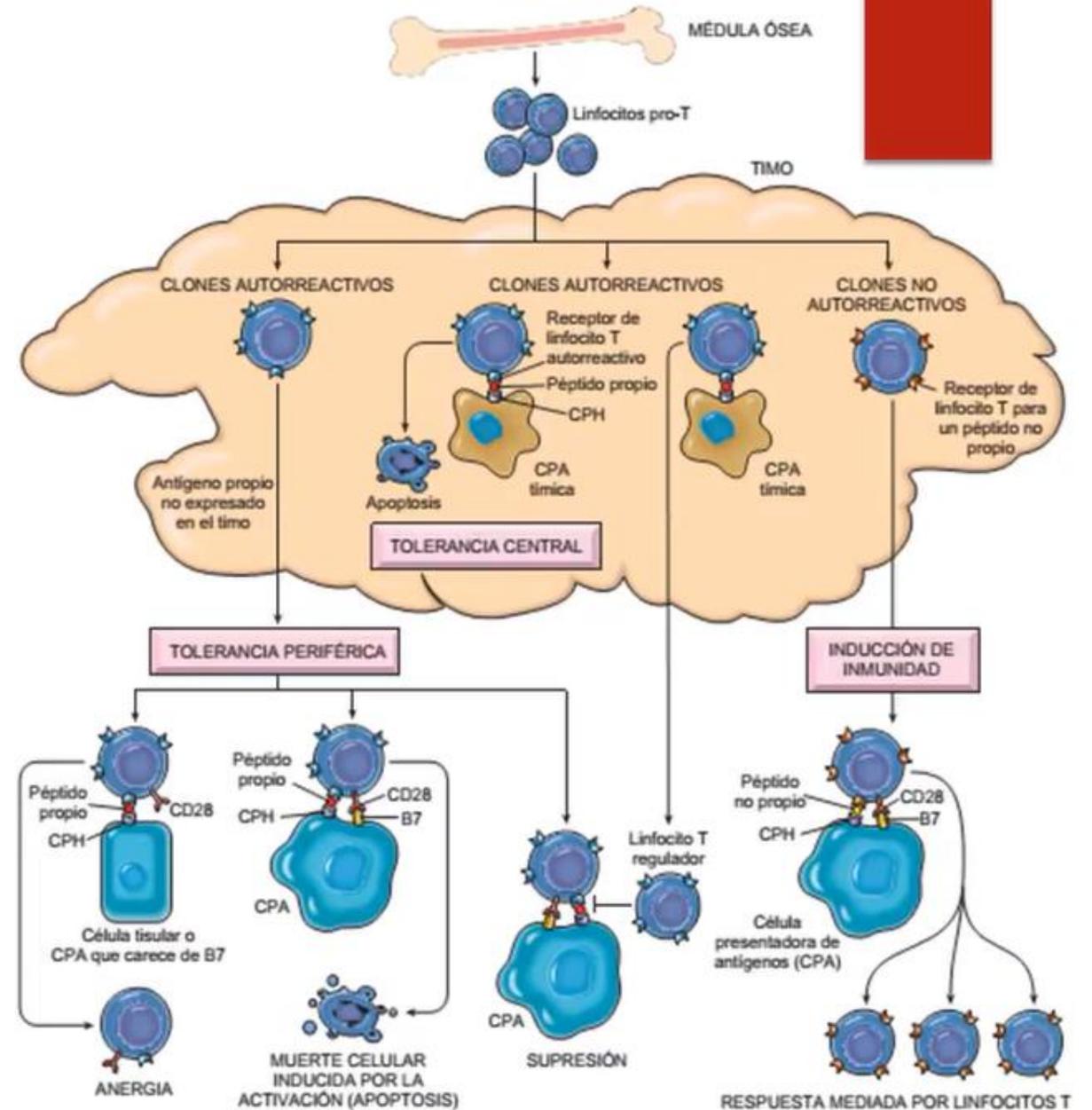


Se refiere a la ausencia de respuesta a los antígenos propios de un individuo, y subyace a nuestra capacidad de vivir en armonía con nuestras células y tejidos.

Constantemente se generan linfocitos con receptores capaces de reconocer los antígenos propios, y se deben eliminar e inactivar estos linfocitos tan pronto como reconocen los antígenos, para evitar que produzcan daños.

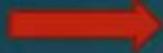
MECANISMOS DE AUTOTOLERANCIA

- **Tolerancia central:** En este proceso, los linfocitos T inmaduros que reconocen los antígenos propios en los órganos linfoides centrales (generadores) mueren por apoptosis; en el linaje de linfocitos B, algunos de los linfocitos autorreactivos producen un nuevo receptor para el antígeno que no es autorreactivo.
- **Tolerancia periférica:** Los linfocitos T maduros que reconocen antígenos propios en los tejidos periféricos pierden su actividad funcional (anérgicos), o son suprimidos por los linfocitos T reguladores, o mueren por apoptosis.



AUTOINMUNIDAD

Surge por



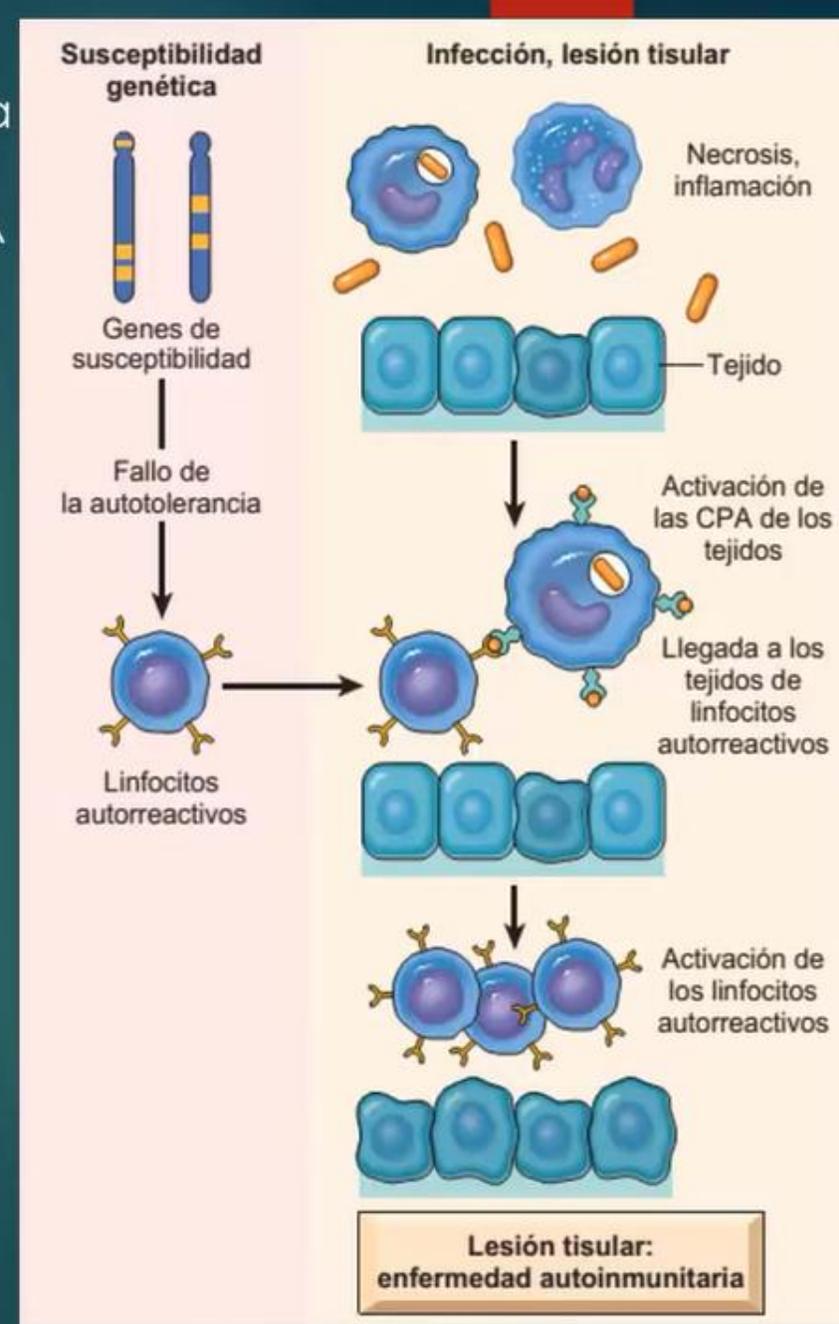
- Genes de predisposición
- Desencadenantes ambientales

Producen pérdida de la AUTOTOLERANCIA

Genes de predisposición

La mayoría de las enfermedades autoinmunitarias son trastornos multigénicos complejos.

Entre los genes que se sabe que se asocian a autoinmunidad, la mayor contribución es la de los genes del sistema HLA



Participación de las infecciones

Muchas enfermedades autoinmunitarias están asociadas a infecciones y los empeoramientos clínicos con frecuencia están precedidos por síndromes infecciosos.

Activación de la expresión de coestimuladores en las CPA.

Algunos microorganismos pueden expresar antígenos que tienen las mismas secuencias de aminoácidos que los antígenos propios.

Activación policlonal de los linfocitos B, que puede llevar a la producción de autoanticuerpos.

La lesión tisular, puede liberar antígenos propios y alterar su estructura para que puedan activar a los linfocitos T que no son tolerantes a estos nuevos antígenos modificados.

Producción de citocinas que atraen linfocitos, incluyendo linfocitos potencialmente autorreactivos, a los focos de producción de autoantígenos.

Lupus Eritematoso Sistémico

- ▶ El LES es el prototipo de una enfermedad multisistémica de origen autoinmunitario.
- ▶ Se caracteriza por una gran variedad de anticuerpos, particularmente anticuerpos antinucleares (ANA).
- ▶ *Es una enfermedad de inicio agudo o insidioso, de evolución crónica, con remisiones y recaídas, con frecuencia febril, que se caracteriza principalmente por lesión de la piel, las articulaciones, el riñón y las membranas serosas.*
- ▶ Afecta predominantemente a mujeres.
- ▶ El rasgo definitorio de la enfermedad es la producción de autoanticuerpos.

Características generales



Las enfermedades autoinmunitarias tienden a ser crónicas, a veces con recaídas y remisiones, y el daño, es a menudo progresivo.

Las manifestaciones clínico-patológicas de una enfermedad autoinmunitaria están determinadas por la naturaleza de la respuesta inmunitaria subyacente.

LES: Modelo hipotético de patogenia

