

# Alteraciones en el mecanismo de reconocimiento del sistema inmune: inmunodeficiencias, autoinmunidad e hipersensibilidad

(Tema 4)

## *Alteraciones en el mecanismo de reconocimiento del sistema inmune: Inmunodeficiencias, autoinmunidad e hipersensibilidad. (Parte 2)*

### 4.4 Alteraciones del sistema inmune: Inmunodeficiencias

- ❖ Inmunodeficiencias por células T, B y mixtas
- ❖ Disfunciones del sistema fagocítico
- ❖ Inmunodeficiencias por neoplasias
- ❖ Pruebas de laboratorio

### 4.5 Pérdida de la autotolerancia: Enfermedades autoinmunes.

- ❖ Tolerancia central y periférica
- ❖ Enfermedades autoinmunes. Autoanticuerpos y linfocitos T autorreactivos
- ❖ Diagnóstico de laboratorio de una enfermedad autoinmune

### 4.6 Reacciones de hipersensibilidad.

- ❖ Diagnóstico analítico de la hipersensibilidad tipo I. Alergias
- ❖ Hipersensibilidad tipo II. Anemias hemolíticas por reacción inmune. Diagnóstico analítico.
- ❖ Hipersensibilidad tipo III. Identificación de la existencia y depósitos de complejos antígeno anticuerpo.
- ❖ Hipersensibilidad tipo IV. El test de proliferación linfocitaria. Expresión de marcadores de activación linfocitaria.

## Principales alteraciones del sistema inmune:

- ❖ **No funcionamiento: Inmunodeficiencias**
- ❖ **Pérdida de la capacidad de distinguir lo propio de lo no propio: Reacciones autoinmunes**
- ❖ **Reacción desproporcionada: Hipersensibilidad**

### INMUNODEFICIENCIAS

**PRIMARIAS:** *La deficiencia es la causa de la enfermedad*

- ❖ Hereditarias
- ❖ Adquiridas

**SECUNDARIAS:** *La deficiencia es el resultado de otra enfermedad o tratamiento farmacológico.*

## Inmunodeficiencias Primarias:

- Inmunidad mediada por **células T** (10%)
- Inmunidad mediada por **células B** (50%)
- Mixtas (20%)
- Inmunidad inespecífica (fagocitos/células NK) (18%)
- Complemento (2%)

## Inmunodeficiencias asociadas a la inmunidad mediada por **células T**

### 1. **Aplasia tímica congénita** (síndrome de diGeorge)

- Anormalidad del desarrollo embrionario (3er y 4º arco faríngeo)
- No es genética, alteración casual del cromosoma 22q11
- Linfocitopenia T (aplasia tímica)
- Con frecuencia hipoparatiroidismo asociado
- Inmunidad celular muy deprimida
- Linfocitos B y niveles normales de Ig. Sin embargo, hay falta de respuesta tras una inmunización.

## Inmunodeficiencias asociadas a la inmunidad mediada por células T

### 2. Deficiencia funcional de células T sin linfocitopenia

- Número de células T normales, pero no funcionales
- Recesiva autosómica
- Grupo heterogéneo de alteraciones que afectan a los receptores de membrana (CD3, ZAP 70, Tirosina Kinasa).

## Inmunodeficiencias asociadas a células B

### 1. Agamaglobulinemia infantil asociada al cromosoma X

(enfermedad de Bruton; 1/100.000)

- Cursa como una agamaglobulinemia de todos los subtipos
- Incapacidad de los pre-linfocitos B de madurar a linfocitos B
- Ausencia de linfocitos B maduros y células plasmáticas
- Infecciones bacterianas recurrentes
- Tratamiento con administración iv de gammaglobulina humana

## Inmunodeficiencias asociadas a células B

### 2. Hipogamaglobulinemia transitoria del recién nacido (células T-helper)

- En niños prematuros hay una deficiencia de IgG si, cuando han desaparecido las maternas, no son capaces de sintetizarlas.
- En ocasiones los niveles de IgM pueden ser normales
- Es consecuencia de una deficiencia en la función (o en el número) de células  $T_H$
- El número de células B circulantes es normal

## Inmunodeficiencias asociadas a células B

### 3. Deficiencias en la producción de anticuerpos

❖ **IgA:** la más común (1/800), debida a una deficiente producción de IgA por linfocitos B

❖ **IgM:** rara

❖ **IgG:** muy infrecuente

## Inmunodeficiencias mixtas

### Inmunodeficiencia combinada severa:

- Grupo heterogéneo de patologías que aparece en el periodo neonatal
- Ausencia de timo y ganglios y tejidos linfáticos periféricos
- Ausencia de linfocitos T y/o B (T-B<sup>+</sup>; T-B<sup>-</sup>; T<sup>+</sup>B<sup>+</sup>)
- Múltiples causas (ausencia de receptores de membrana, mecanismos de transducción)
- Vulnerabilidad a todo tipo de patógenos incluidos los oportunistas
- Evolución espontánea desfavorable. Muerte en 1-2 años
- Único tratamiento posible trasplante de médula ósea

## Disfunciones sistema fagocítico

### 1) Deficiencia adhesión leucocitaria (LAD)

- LAD (I) : recesiva; cromosoma 21; Defecto en la expresión de  $\beta$ -integrina. La adhesión y migración de los leucocitos está seriamente disminuida.
- LAD (II) : deficiencias en *selectinas* con lo que no se produce el fenómeno de *rolling* sobre el endotelio de los vasos

## Disfunciones sistema fagocítico

### 2) Deficiencias en la fagocitosis

- **Síndrome de Chédiak-Higashi:** presencia de lisosomas gigantes, que se observan en neutrófilos, células NK. Hay una defectiva degranulación de los lisosomas al fusionarse con los fagosomas lo que resulta en una mermada capacidad de destrucción de las bacterias fagocitadas.
- **Granulomatosis crónica:** se ve afectada la capacidad de matar los microorganismos fagocitados por neutrófilos y monocitos. Mutaciones en la NADPH oxidasa, G6PDH, citocromo b, impiden el *burst* oxidativo. Formación de granulomas,

### Vulnerabilidad de pacientes inmunodeficientes a patógenos

	Bacterias Piogénas	Mico- bacteria	Hongos		Virus	Parásitos		
			Pneumo- cystis Carinii	Otros hongos		Giardia lamblia	Toxo- plasma gondii	Cryptos- poridium, isospora
SCID	+	+	+	+	+	-	-	-
Hipoplasia tímica	-	+	-	+	+	-	-	-
Agamma- globulinemia ligada a X	+	-	-	-	-	+	-	-
Inmuno- deficiencia variable común	+	-	-	-	-	+	-	-
Deficiencia complemento	+	-	-	-	-	-	-	-
Defectos en la fagocitosis	+	-	-	-	-	-	-	-

## Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

1. Diana células T - helper
2. Monitorización del ratio  $T_4/T_8$
3. Vulnerabilidad creciente a infecciones oportunistas (*pneumocystis carinii*) y tumores (sarcoma de Kaposi, cáncer cuello útero, linfoma de Burkitt de células B).
4. Curso clínico:
  - *Infección aguda*: Descenso transitorio de  $T_4$ , respuesta humoral y de  $T_c$
  - *Fase crónica latente*: descenso gradual de  $T_4$
  - *Crisis*: infecciones oportunistas

## Neoplasias del Sistema Inmune

### 1) Células B:

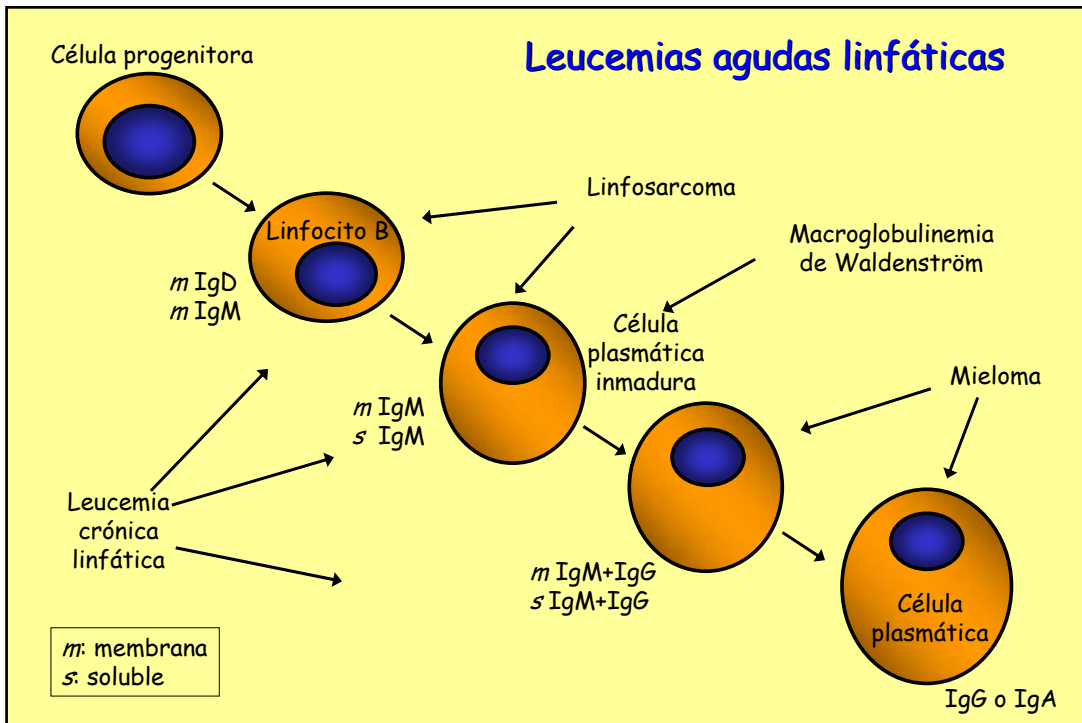
- Linfoma de Burkitt
- Leucemia linfoblástica aguda de células B
- Plasmacitomas (Mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, Albuminuria de Bence-Jones)

### 2) Células T

- Leucemia linfoblástica aguda de células T
- Leucemia/linfoma de células T adultas

### 3) Linfoma de Hodgkin





## Diagnóstico de una inmunodeficiencia:

### ➤ Generales

- ❖ Historia clínica
- ❖ Analítica básica: fórmula, recuento, velocidad
- ❖ Cuantificación de Ig en suero

### ➤ Específicas

- ❖ Valoración funcional inmunidad celular
- ❖ Valoración inmunidad humoral
- ❖ Valoración función fagocítica

## Pruebas generales

### a) Historia clínica

- ❖ Infecciones recurrentes
- ❖ Patógenos oportunistas

### b) analítica básica

- ❖ Fórmula, recuento, velocidad.
- ❖ Proteinograma
- ❖ Contenido de inmunoglobulinas

## FORMULA LEUCOCITARIA

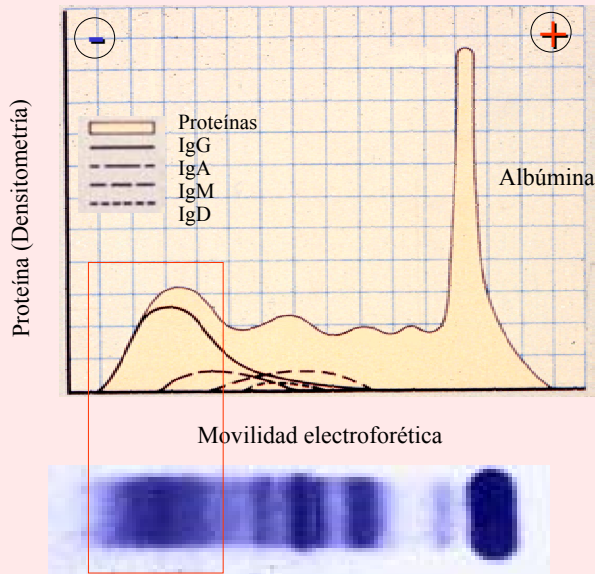
<b>Leucocitos</b>	<b>4,3 - 10,0 x 10<sup>3</sup>/μl</b>	<b>100%</b>
<b>1. Neutrófilos</b>	<b>1,8 - 7,7 x 10<sup>3</sup>/μl</b>	<b>39%</b>
❖ <i>Cayados</i>	<i>0 - 0,7 x 10<sup>3</sup>/μl</i>	<i>3%</i>
❖ <i>Segmentados</i>	<i>1,8 - 7 x 10<sup>3</sup>/μl</i>	<i>56%</i>
<b>2. Monocitos</b>	<b>0,2 - 0,8 x10<sup>3</sup> /μl</b>	<b>1%</b>
<b>3. Eosinófilos</b>	<b>0,0 - 0,45 x10<sup>3</sup>/μl</b>	<b>2,7%</b>
<b>4. Basófilos</b>	<b>0,0 - 0,2 x10<sup>3</sup>/μl</b>	<b>0,5%</b>
<b>5. Linfocitos</b>	<b>1,0 - 4,8 x10<sup>3</sup>/μl</b>	<b>3,4%</b>

# Fórmula linfocitaria

**Linfocitos B**      70 – 210 (5 – 15%)  
**Linfocitos T**      750 – 1350 (68 – 82%)

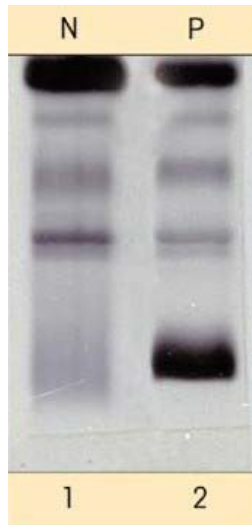
**T-Helper**            500 – 900 (35 – 55%)  
**T-Supresor**        220 – 580 (20 – 36%)

**CD4/CD8**            >2

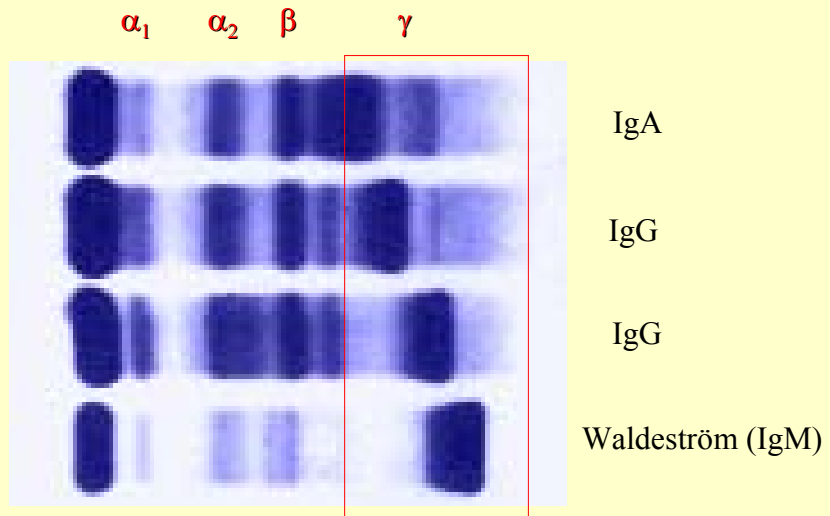


Las inmunoglobulinas se encuentran en la región de las gammaglobulinas

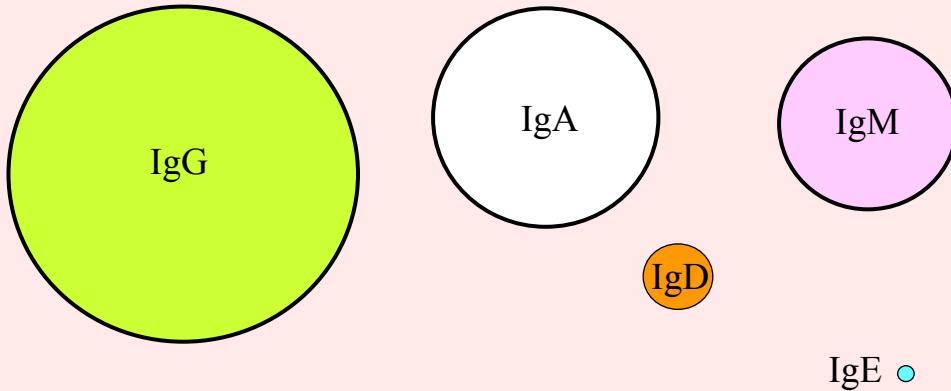
Proteinograma de suero normal (N) y patológico (P),  
mostrando una hipergamaglobulinemia



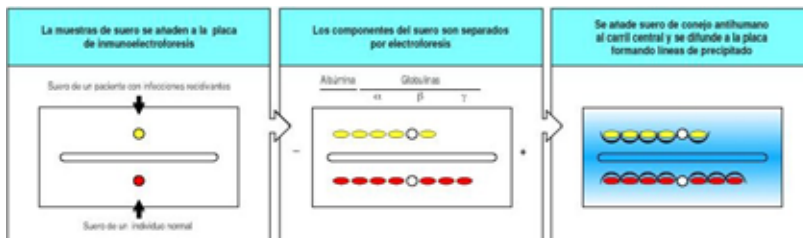
Principales alteraciones del proteinograma (III):  
(paraproteinemias)



## Abundancia relativa de las inmunoglobulina en el plasma humano



Isotipo	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Concentración en suero (mg/dl)	1200	200	120	3	0,05



IgG conejo contra proteínas humanas →



Suero paciente

Suero normal

La inmunolectroforesis permite revelar la ausencia de isotipos de inmunoglobulinas. En el ejemplo se observa claramente las ausencias, en el suero de un paciente con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA).

Muestras de suero de un paciente control y de un paciente con infecciones bacterianas recidivantes debidas a ausencia de producción de anticuerpos, como indica la falta de gammaglobulinas, son separadas por electroforesis en un porta cubierto por gel agar.

## **Ensayos para evaluar la función de los linfocitos**

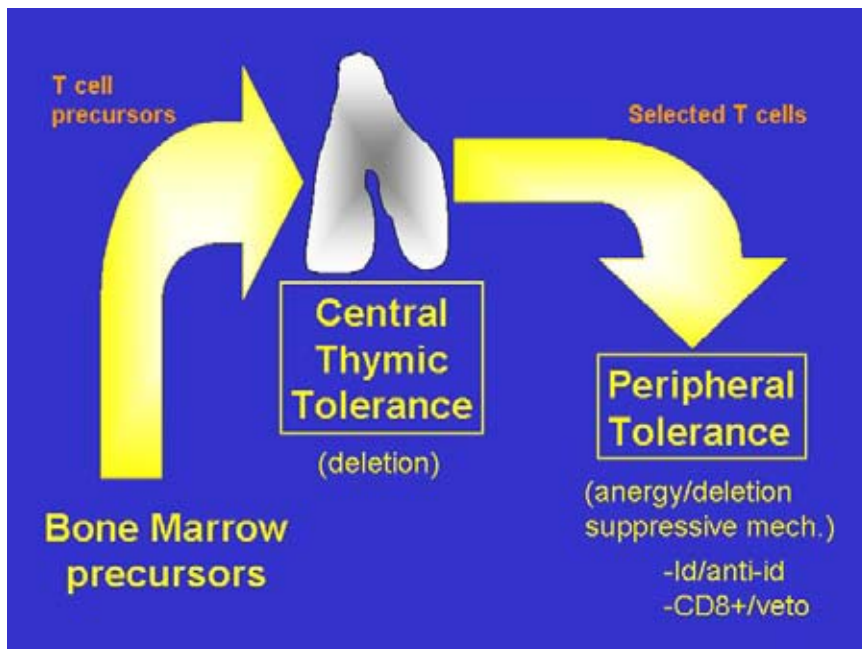
1. Respuesta a estímulos mitogénicos (concanavalina, fitohemaglutinina).
2. Marcadores de membrana (citometría de flujo).
3. Estimulación síntesis de Ig en linfocitos B (ELISA).

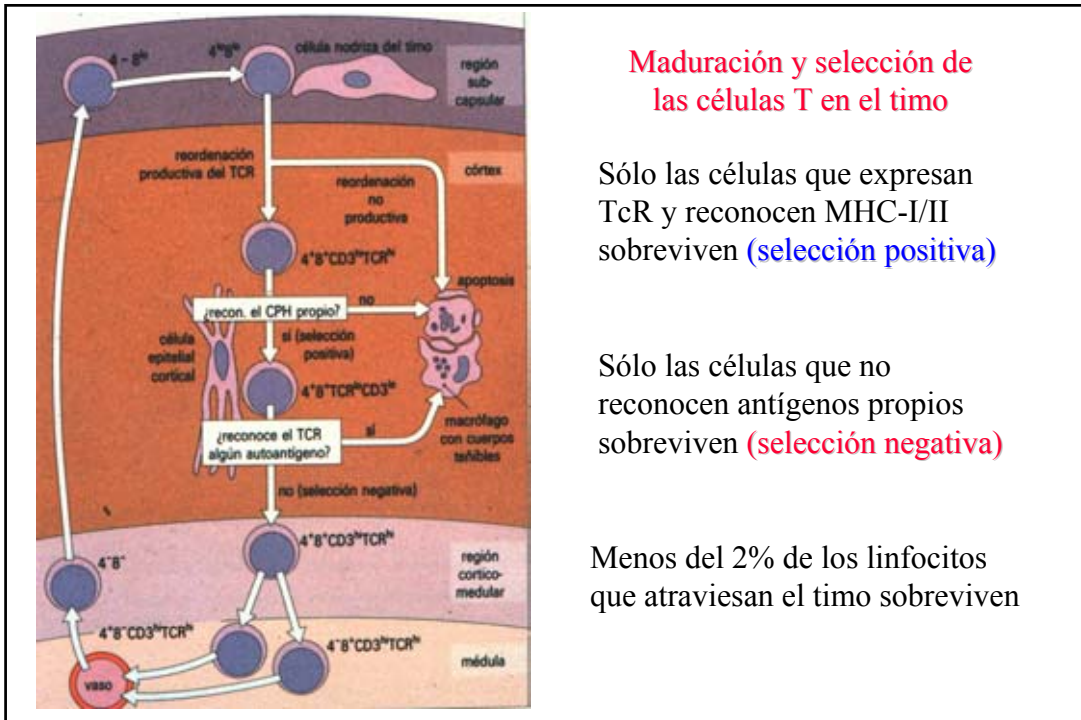
## **Ensayos para evaluar la función fagocítica**

1. Fagocitosis de partículas de látex fluorescentes

- ❖ Pérdida de la capacidad de distinguir lo propio de lo no propio:

## Reacciones autoinmunes



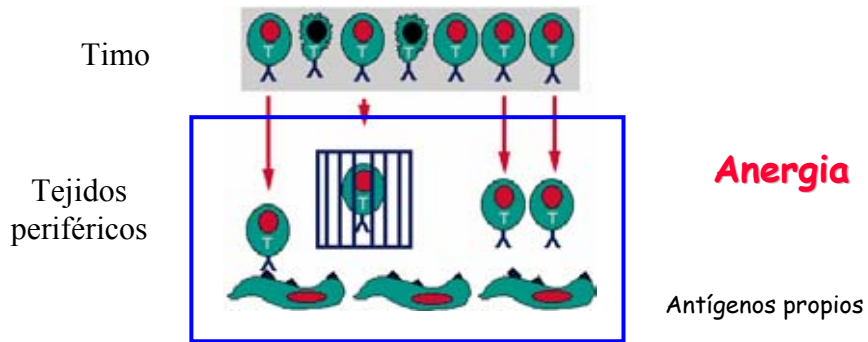


### ¿Cómo nos hacemos tolerantes a antígenos que no se expresan en el timo?

- Proteínas que se expresan en la mayor parte de los tejidos también se expresan en el timo
- Las células T que expresan TcR que reconocen a estos antígenos son abortadas en el timo
- Algunas células o tejidos con funciones muy especializadas poseen antígenos que no expresan en el timo. ¿Cómo entonces nos hacemos tolerantes frente a ellas?
- Las células T sufren también un proceso de inducción a la tolerancia en otros tejidos además del timo: **tolerancia periférica o anergia**

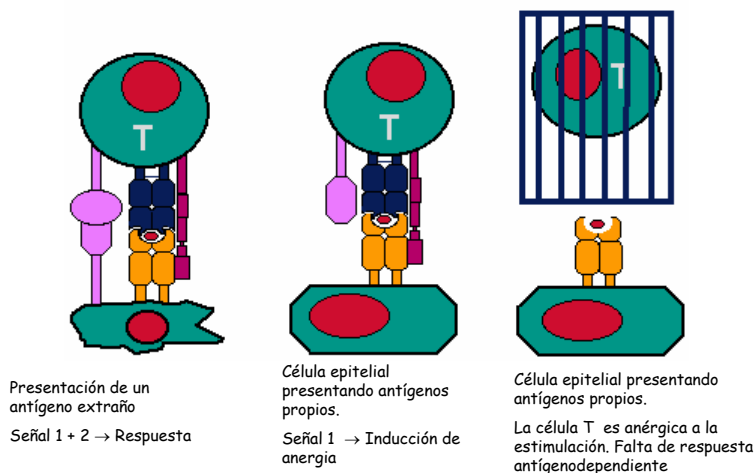


## Inducción periférica de la autotolerancia

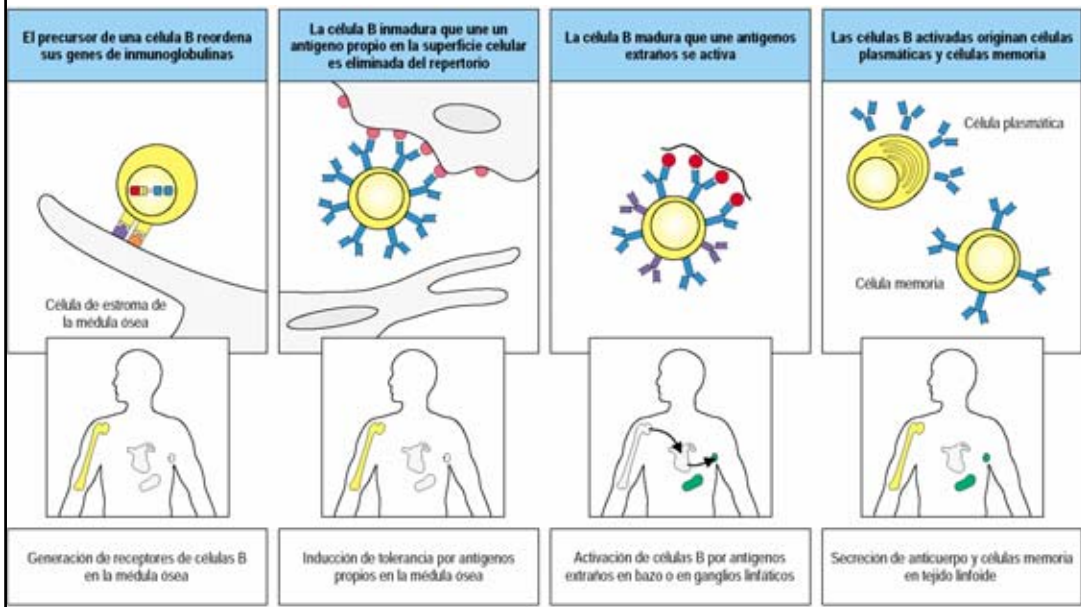


El reconocimiento de autoantígenos no expresados en el timo se bloquea por mecanismos de anergia

## La falta de co-estimulación, como inductor de la anergia



Los linfocitos B autorreactivos son suprimidos (*apoptosis*) o inactivados (*anergia*)



## Enfermedades autoinmunes

### 1) Mediadas por autoanticuerpos

- Myastemia gravis
- Anemia hemolítica autoinmune
- Púrpura trombocitopénica idiopática
- Enfermedad de Graves (TSH)
- Enfermedad de Addison
- Síndrome de Goodpasture (colágeno IV)
- Fiebre reumatoide
- Pénfigo vulgar

### 2) Mediadas por inmunocomplejos

- Lupus sistémico eritematoso

## Enfermedades autoinmunes

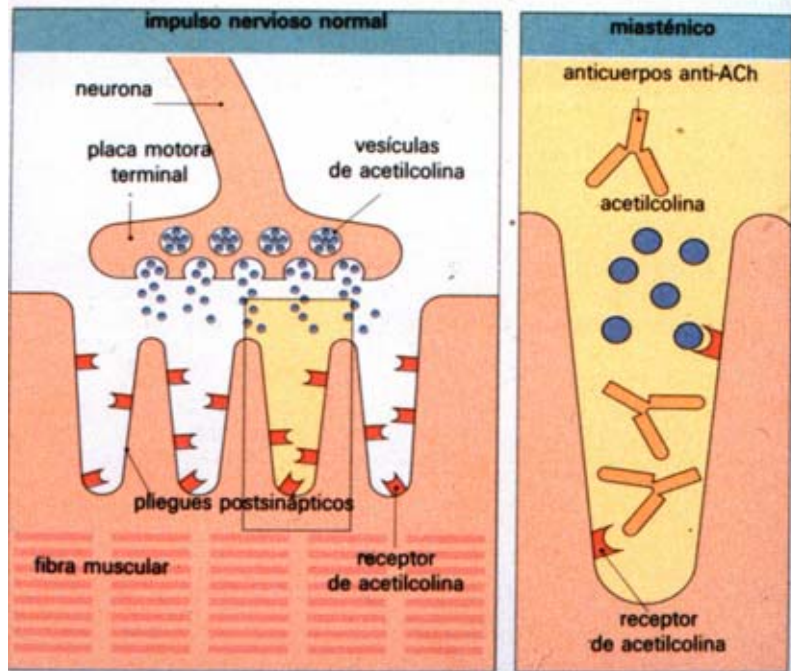
### 3) Mediadas por células Tc autorreactivas

- Esclerosis múltiple
- Diabetes tipo 1 (insulino-dependiente)
- Tiroiditis de Hashimoto
- Enfermedad de Addison
- Artritis reumatoide
- Vitíligo

### Características de las enfermedades autoinmunes

- Pueden aparecer bruscamente tras un proceso inmunológico no relacionado (por ejemplo infección vírica).
- Respuesta mediada bien por células Tc o por anticuerpos dirigidos contra antígenos propios
- Destrucción de células propias, o depósitos de inmunocomplejos
- Recurrentes, de evolución crónica
- Responden, en parte a inmunosupresores

## miastenia grave



## Vitíligo



# Enfermedad de Addison

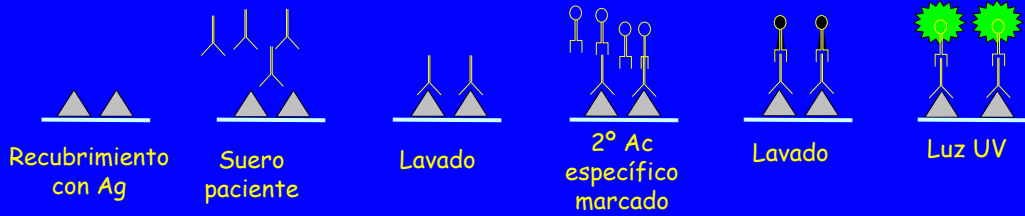


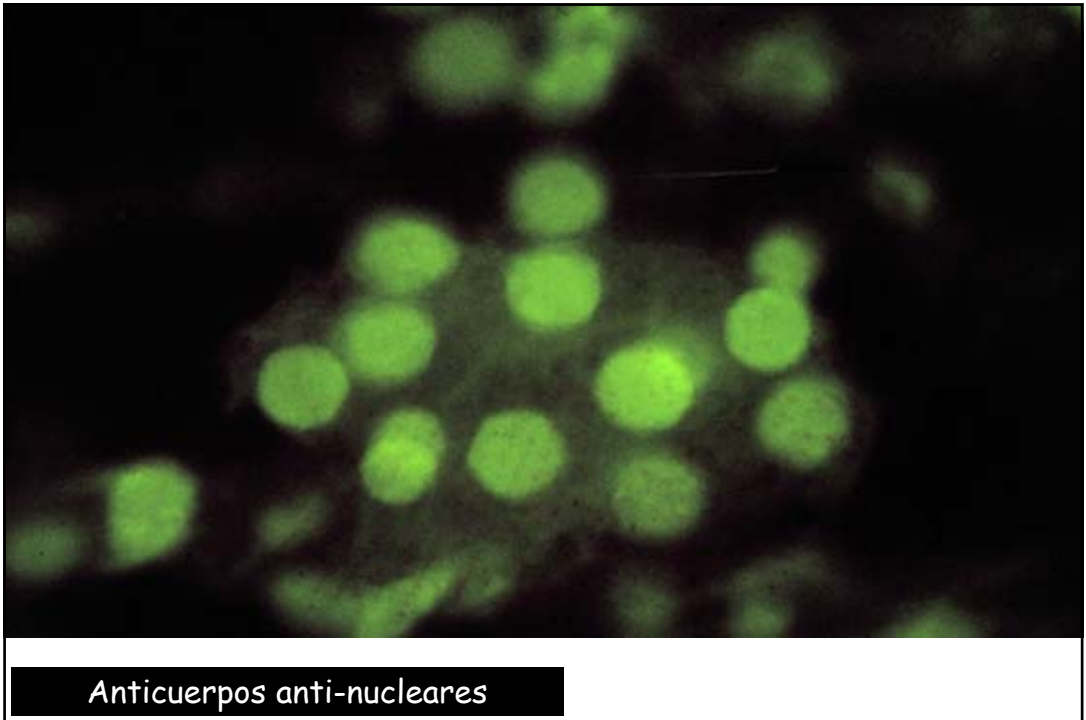
- ❖ Autoanticuerpos dirigidos contra la cápsula suprarrenal
- ❖ Dramático descenso del **cortisol**
- ❖ Notable aumento de **ACTH**
- ❖ Efectos melanotróficos de la ACTH que comparte una similitud estructural con la hormona  **$\alpha$ -melanotropina**

## Diagnostico de laboratorio de las enfermedades autoinmunes

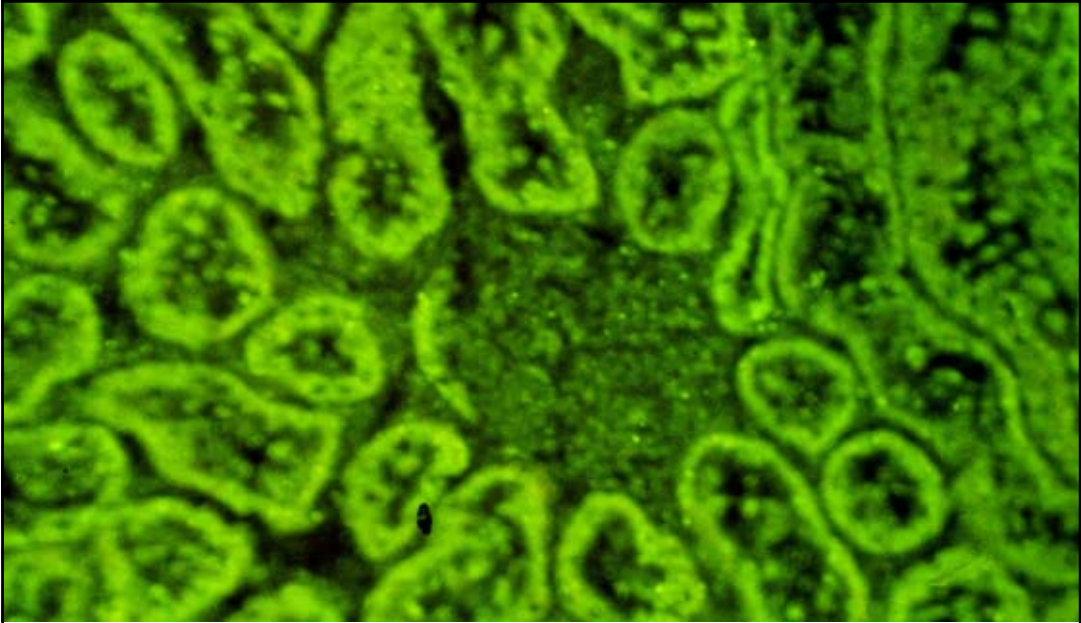
- ❑ Anticuerpos: inmunofluorescencia
- ❑ Inmunocomplejos: suero + inmunofluorescencia
- ❑ Células T autorreactivas: histología

# Fundamento de la inmunofluorescencia









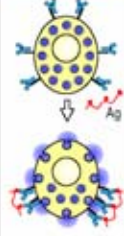
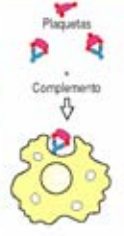
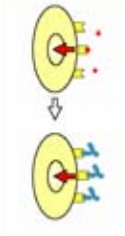

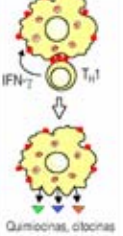
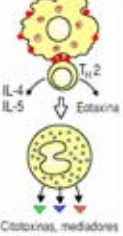
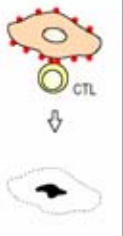
Anticuerpos antimitocondriales

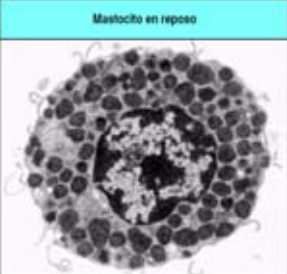

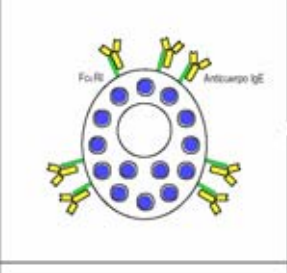
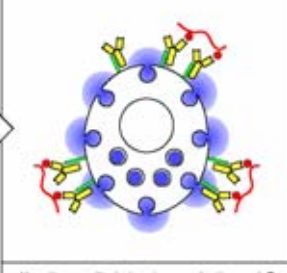
❖ Reacción desproporcionada frente a antígenos:

Hipersensibilidad

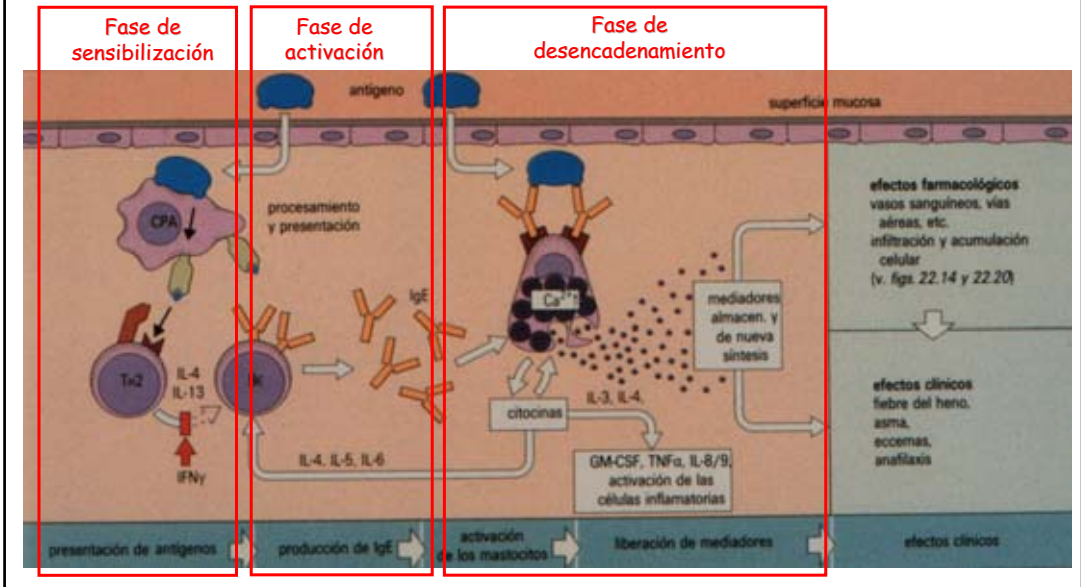


## Las reacciones de hipersensibilidad

	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV			
<b>Reactivo inmunitario</b>	IgE	IgG		IgG	Células T <sub>H</sub> 1	Células T <sub>H</sub> 2	CTL
<b>Antígeno</b>	Antígeno soluble	Antígeno asociado a células o a matriz	Receptor de la superficie celular	Antígeno soluble	Antígeno soluble	Antígeno asociado a células	Antígeno asociado a células
<b>Mecanismo efector</b>	Activación de mastocitos	Complemento, células FcR* (fagocitos, células NK)	El anticuerpo altera la señalización	Complemento, Fagocitos	Activación de macrófagos	Activación de eosinófilos	Citotoxicidad
							
<b>Ejemplo de reacción de hipersensibilidad</b>	Rinitis alérgica, asma, anafilaxis sistémica	Algunas alergias a fármacos (p. ej., penicilina)	Urticaria crónica (anticuerpo contra Fcε R1α)	Enfermedad del suero, reacción de Arthus	Dermatitis de contacto, reacción de la tuberculina	Asma crónico, rinitis alérgica crónica	Dermatitis de contacto

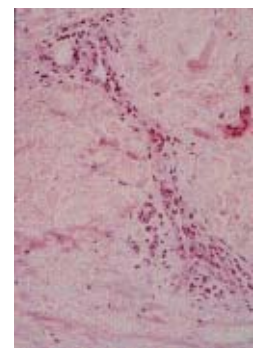
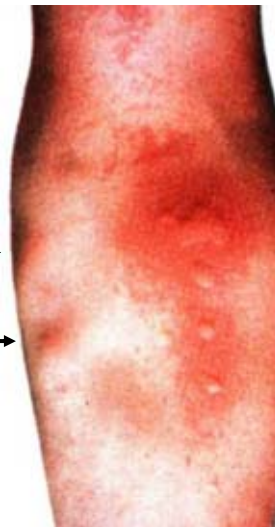
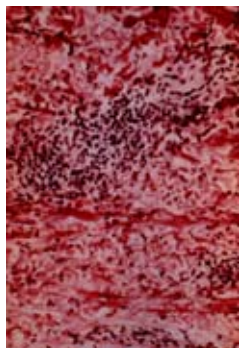
	Tipo I	Mastocito en reposo	Mastocito activado
<b>Reactivo inmunitario</b>	IgE		
<b>Antígeno</b>	Antígeno soluble		
<b>Mecanismo efector</b>	Activación de mastocitos	<p>El mastocito en reposo posee gránulos que contienen histamina y otros mediadores inflamatorios</p>	<p>Un antígeno multivalente entrecruza el anticuerpo IgE unido, causando de este modo la liberación del contenido de los gránulos</p>
<b>Ejemplo de reacción de hipersensibilidad</b>	Rinitis alérgica, asma, anafilaxis sistémica		

# Etapas en el desarrollo de una hipersensibilidad tipo I



Respuesta tardía  
(5 horas)

Respuesta inmediata  
( $\approx 20$  min)



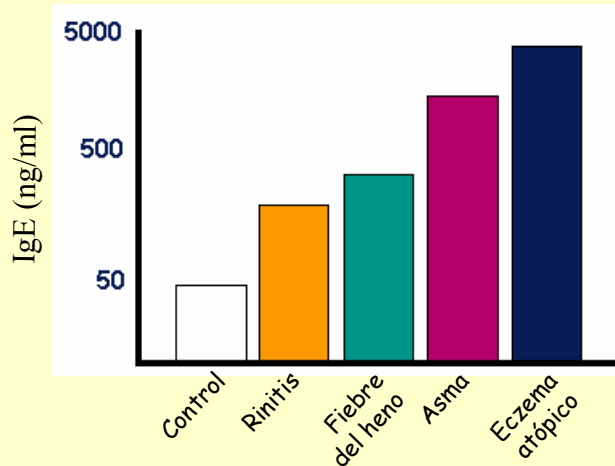
1:10

1:10<sup>2</sup>

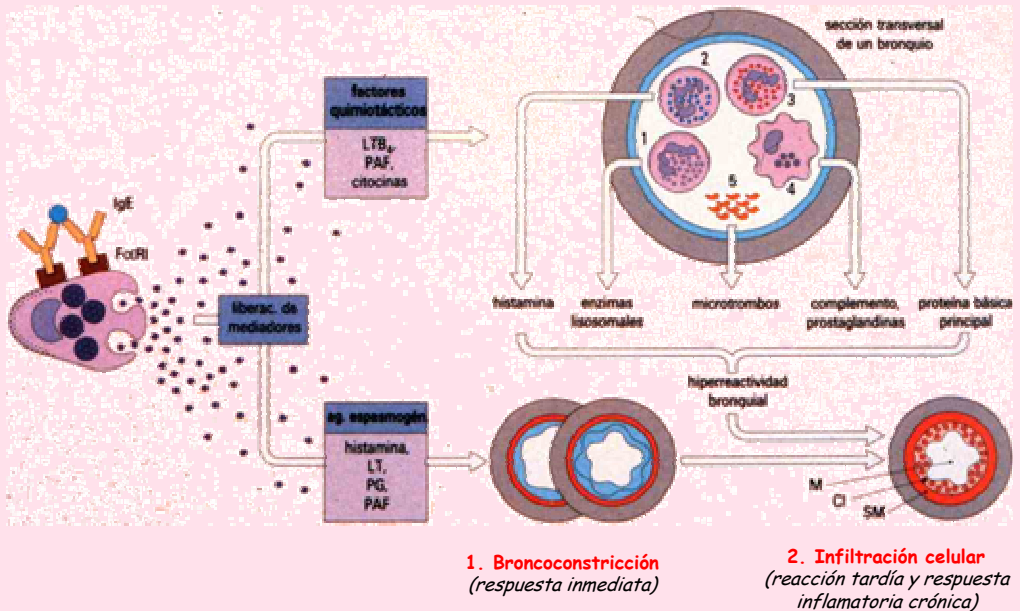
1:10<sup>3</sup>

1:10<sup>4</sup>

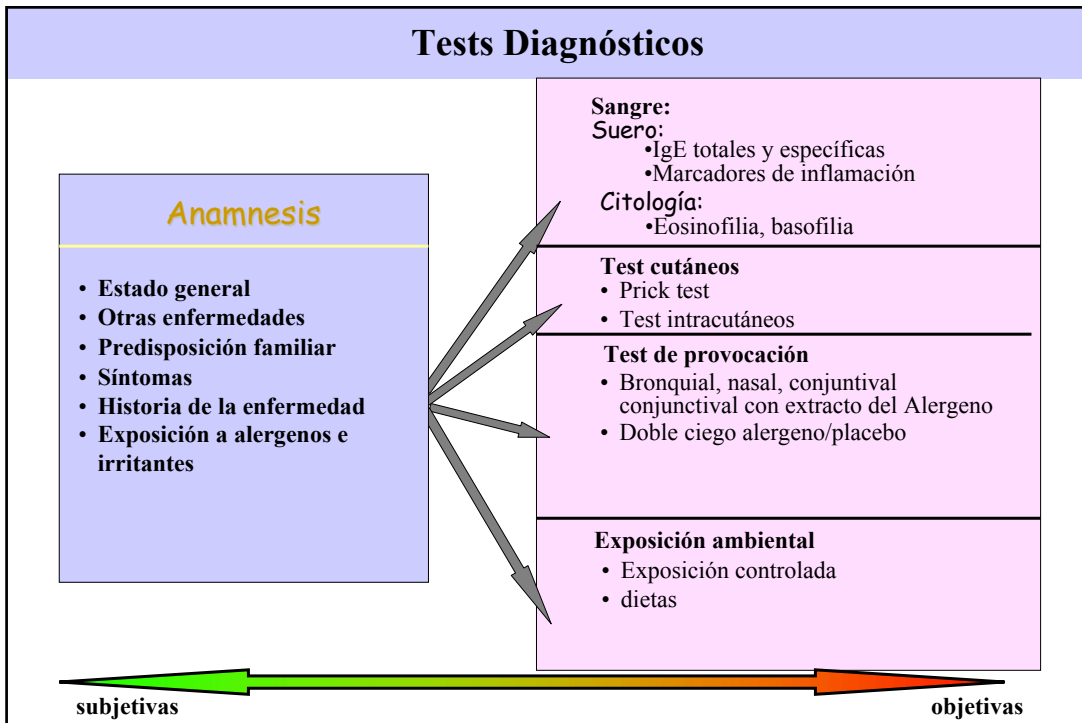
Los niveles de **IgE** aparecen elevados en muchas enfermedades alérgicas



### Respuestas inflamatorias en los bronquios de los pacientes asmáticos



## Tests Diagnósticos

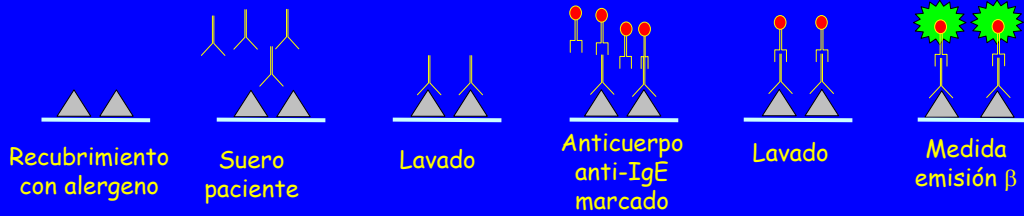


## Tests diagnósticos de laboratorio

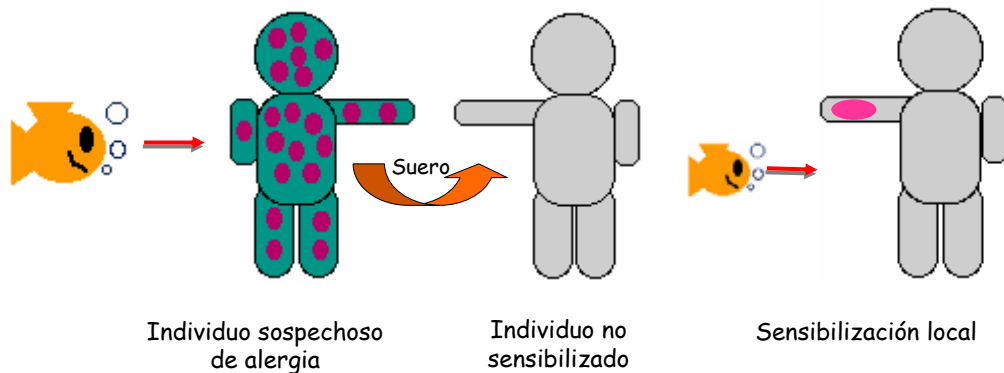
TEST	TECNICA	VALORES
IgE total	1) Inmunodifusión radial 2) ELISA 3) RIA	cualitativo
IgE específica	1) RAST ("Radio- <b>A</b> llergo <b>S</b> orbent <b>T</b> est " radioinmunoensayo) 2) ELISA	semi-cuantitativo
Liberación de histamina de basófilos	1) Fluorescencia histamina de 2) RIA	semi-cuantitativo

# Fundamento del test RAST

("Radio-AllergoSorbentTest)



## Test de Prausnitz-Künster (1921)



# Test de prick

**Fundamento:** Cuando un alérgeno se introduce, en un individuo previamente sensibilizado, las moléculas de IgE en la superficie de los mastocitos, al unirse al antígeno provocan una degranulación de estos, lo que determina una cascada de eventos quimiotácticos, vasodilatación local y cambios cutáneos perceptibles

## Procedimiento

- Cara flexora de ambos antebrazos, limpiar con alcohol.
- Marcar círculos en la piel con el número de alérgenos a estudiar más uno para el control positivo y negativo.
- Aplicar el alérgeno. Sobre la gotita se hace una pequeña punción (1mm) con el objetivo de asegurar la penetración a la epidermis. Esta técnica previene la posibilidad de complicaciones (shock anafiláctico) en pacientes muy atópicos,
- Control positivo con Histamina y negativo suero fisiológico.
- Esperar 15 minutos y medir el halo de la reacción.
- Reacción positiva si el halo 3 mm mayor que el control negativo. Pueden haber reacciones tardías!!!
- Asegurarse no se estén consumiendo antialérgicos.



## Comparación del test prick con el test intradérmico

	Prick test	Test intradérmico
Simplicidad	+++	++
Velocidad	++++	++
Interpretación de reacciones positivas y negativas	++++	++
Disconfort	+	+++
Falsos positivos	Raro	Posible
Falsos negativos	Posible	Raro
Reproducibilidad	+++	++++
Sensibilidad	+++	++++
Especificidad	++++	+++
Detección de IgE	Sí	Sí
Detección de IgG	?	Sí
Seguridad	++++	++
Test en niños	Sí	Difícil

## Pruebas cutáneas para la detección de la alergia (*patch test*)



### Pacientes Alérgicos IgE-dependientes y no dependientes

Hiperreactividad

Sensibilización

