

Mecanismos que explican las asociaciones del HLA a las enfermedades

Es justo decir que los mecanismos subyacentes a las asociaciones entre el HLA y las enfermedades todavía no se han explicado en ninguna enfermedad y los mecanismos difieren claramente en diferentes enfermedades. Sin embargo, hay dos categorías generales de mecanismos probablemente importantes. Primero, un patrón de reactividad inmunitaria, o la falta de reactividad inmunitaria, puede relacionarse con la capacidad de las moléculas individuales del HLA de unirse a péptidos antigénicos y presentarlos (ya sean ajenos o propios) a los linfocitos T. Este mecanismo se denomina a menudo *selección del determinante*, que significa que las moléculas del HLA participan en la selección de los determinantes antigénicos que se seleccionan para su presentación a los linfocitos T respondedores. Como se mencionó antes, esto subyace probablemente a las asociaciones opuestas entre el HLA-B y la progresión del SIDA.

Un mecanismo alternativo invoca la función de las moléculas del HLA en la regulación de la selección tímica del repertorio de linfocitos T maduros. Durante el desarrollo tímico, los timocitos sobreviven o mueren por apoptosis, dependiendo en gran medida de su capacidad para reconocer las moléculas del HLA «propias» (y asociadas a péptidos «propios») en el epitelio tímico o en otras células presentadoras de antígenos en el timo. Este reconocimiento está mediado por el receptor α/β del linfocito T. De este modo, el repertorio estructural de receptores del linfocito T en la población de linfocitos T circulantes maduros está modelado por la variación estructural de las moléculas del HLA seleccionadoras. Esto puede dar lugar a «huecos» en el repertorio de linfocitos T o, de otro modo, al enriquecimiento en especificidades particulares del linfocito T. Desde este punto de vista, la presencia de grupos particulares de posibles linfocitos T respondedores proporciona un factor de riesgo de la respuesta, o falta de respuesta, a autoantígenos o antígenos externos. Esto implica la necesidad de un desencadenante ambiental que haga que este riesgo se materialice en enfermedades clínicas.

Además de estos dos modelos básicos, se ha propuesto que las moléculas del HLA pueden servir de fuente de péptidos antigénicos y pueden predisponer a enfermedades por medio de la imitación molecular u otros mecanismos más complejos. Sin embargo, ninguno de los mecanismos propuestos se ha demostrado de forma definitiva en ningún trastorno.

Las asociaciones del HLA a las enfermedades pueden reflejar un desequilibrio del ligamiento génico a genes diferentes al HLA

En la mayoría de los casos, las asociaciones del HLA como las referidas en la tabla 45-3 reflejan probablemente la implicación mecanicista de las propias moléculas del HLA en las enfermedades o el fenotipo en estudio. Sin embargo, el MHC es uno de los segmentos génicos más densos del genoma humano, y otros genes en la región pueden ser de hecho responsables de las enfermedades asociadas observadas. Un buen ejemplo de esto es la hemocromatosis (cap. 219). Los primeros estudios mostraron que ciertos alelos de la clase I del HLA, como el HLA-A3, se asociaban mucho a este trastorno. Pero ahora está claro que el gen causal, *HFE*, está en realidad a más de 3 millones de pares de bases de distancia del locus del HLA-A (v. fig. 45-2). La asociación observada al HLA-A3 se debió a que el alelo *HFE* C282Y (causante de la hemocromatosis) se encuentra con frecuencia en el mismo haplotipo que el HLA-A3 en muchas poblaciones blancas.

Algunas de las asociaciones al haplotipo A1-B8-DR3 reflejan casi con certeza el desequilibrio del ligamiento génico con genes diferentes a los de las clases I y II del HLA (v. tabla 45-3). Aunque los genes del HLA pueden contribuir a parte de estos trastornos, es probable que otros genes en el haplotipo 8.1 contribuyan también al riesgo. La porción central del MHC en particular (v. fig. 45-2) es muy densa con muchos genes con funciones inciertas y también tiene genes de citocinas inflamatorias importantes como el factor de necrosis tumoral y los componentes del complemento C2 y C4. De hecho, la combinación de varios genes diferentes explicaría por qué este haplotipo se asocia a muchos trastornos inmunitarios diferentes.

Tipificación del HLA y trasplante de médula ósea

Como el término *histocompatibilidad* implica, la capacidad del MHC de controlar el rechazo del injerto en animales de experimentación llevó al reconocimiento de que la correspondencia del HLA es importante para la supervivencia del órgano trasplantado. En el trasplante de órganos sólidos, el tratamiento con fármacos inmunosupresores a menudo evita el rechazo de trasplantes con un HLA diferente. Sin embargo, en el trasplante de médula ósea (cap. 181) es importante la correspondencia cuidadosa de los locus de las clases I y II principales del HLA para un resultado satisfactorio, independientemente de si el donante está emparentado o no con el receptor. Debido a la diversidad extensa de secuencia de los alelos del HLA, es necesario un número muy elevado de donantes no emparentados para asegurar una probabilidad razonable de compatibilidad entre cualquier receptor dado sin un donante emparentado vivo. Esto ha llevado a la elaboración de registros internacionales de donantes de médula ósea que contienen ahora más de 10 millones de posibles donantes registrados en

los que se ha estudiado el tipo de HLA. Si el trasplante se realiza en presencia de una diferencia significativa en los locus de las clases I o II, los linfocitos T del receptor pueden reconocer las moléculas del HLA del donante o sus péptidos unidos como extraños e iniciar una respuesta inmunitaria que conlleve el rechazo del injerto. Incluso cuando las moléculas del HLA son completamente compatibles, los linfocitos T todavía pueden, en ocasiones, iniciar el rechazo debido a diferencias individuales en antígenos de histocompatibilidad «secundarios» que no están codificados dentro del MHC pero se procesan y presentan como péptidos antigénicos que parecen extraños al huésped.

Clase I del HLA: formas alternativas y funciones

La región de la clase I del HLA del MHC contiene varios genes que codifican los también conocidos como antígenos de la clase I no clásicos, como HLA-E, HLA-G, MICA y MICB (v. fig. 45-2). Estas moléculas no presentan péptidos a los linfocitos T α/β , sino que interactúan con varios ligandos que se encuentran generalmente en los linfocitos citolíticos espontáneos y algunos otros tipos de linfocitos T. Además, ciertos subgrupos alélicos de las moléculas «clásicas» de la clase I (p. ej., HLA-A, B y C) pueden interactuar con algunos de los otros ligandos. De entre estos ligandos, la familia de receptores inmunoglobulínicos de célula citolítica (KIR, del inglés *killer cell immunoglobulin-like receptor*), muestra un amplio grado de variación génica en la estructura del gen y el número de genes y se ha asociado a enfermedades humanas. Por ejemplo, ciertas combinaciones de alelos de la clase I del HLA y alelos KIR se han asociado al riesgo de vasculitis reumatoide, así como al resultado de la infección por el VIH. Estas relaciones génicas son complejas y este aspecto de la función de la clase I del HLA en las enfermedades se ha estudiado relativamente poco.

HLA y medicina clínica

La identificación de genes de riesgo dentro del MHC podría ser la clave para comprender un gran número de trastornos de origen inmunitario. Sin embargo, estamos lejos de identificar todos estos genes y en los pocos casos en que se conocen con seguridad alelos de riesgo reales, sus mecanismos de acción no están claros. Además, la mayoría de los trastornos asociados al HLA son complejos, y es probable que estén implicados factores génicos o ambientales adicionales (o ambos), la mayoría de ellos todavía sin identificar. Por tanto, en la mayoría de los casos, la tipificación del HLA tiene una utilidad diagnóstica limitada. La tipificación del HLA podría ser importante para el diagnóstico en el futuro si se usa combinada con otros biomarcadores, y la tipificación del HLA sigue siendo fundamental para un trasplante satisfactorio de médula ósea. De este modo, es probable que los futuros avances en la inmunología y la genética conduzcan a un uso clínico más activo de la tipificación de los genes del HLA, así como de otros genes, dentro del MHC.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Claas FH. Clinical relevance of circulating donor-specific HLA antibodies. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010;15:462-466. *Sigue sin estar claro qué anticuerpos HLA son la causa directa de rechazo de injertos.*
- Howell WM, Carter V, Clark B. The HLA system: immunobiology, HLA typing, antibody screening and crossmatching techniques. *J Clin Pathol*. 2010;63:387-390. *Visión general de la biología y las metodologías.*
- Shiina T, Hosomichi K, Inoko H, et al. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet*. 2009;54:15-39. *Una revisión detallada de las asociaciones entre genética y enfermedad dentro de la región HLA.*
- Zachary AA, Eng HS. Desensitization: achieving immune détente. *Tissue Antigens*. 2011;77:3-8. *La desensibilización puede aumentar la tasa de trasplantes entre los pacientes sensibilizados.*

46

MECANISMOS DE LA LESIÓN TISULAR INMUNITARIA

JANE E. SALMON

LA RESPUESTA INMUNITARIA ADAPTATIVA

Definición

La respuesta inmunitaria adaptativa es un componente crucial de la defensa del huésped frente a la infección. Su característica distinguidora y única es la capacidad de reconocer microorganismos patógenos de forma específica basada en la selección clonal de los linfocitos que expresan receptores específicos frente al antígeno. Los antígenos no asociados a microorganismos infecciosos también pueden desencadenar

respuestas inmunitarias adaptativas. Muchas enfermedades importantes se caracterizan por respuestas inmunitarias normales dirigidas contra un antígeno inadecuado, habitualmente sin infección. Las respuestas inmunitarias dirigidas contra antígenos no infecciosos ocurren en la alergia, en la que el antígeno es una sustancia ajena inocua, y en la autoinmunidad, en la que la respuesta se produce frente a un antígeno propio.

Los mecanismos efectores que eliminan a los patógenos en las respuestas inmunitarias adaptativas son idénticos en lo fundamental a los de la inmunidad innata. La característica del reconocimiento específico del antígeno de la respuesta inmunitaria adaptativa parece haberse añadido al sistema de defensa innato preexistente. Como resultado de ello, las células y las moléculas inflamatorias del sistema inmunitario innato son fundamentales para las funciones efectoras de los linfocitos B y T. Además de iniciar respuestas protectoras, median la lesión tisular en la alergia, la hipersensibilidad y la autoinmunidad.

Mecanismos efectores

Las acciones efectoras de los anticuerpos dependen del reclutamiento de células y moléculas del sistema inmunitario innato. Los anticuerpos son adaptadores que ligan los antígenos a células inflamatorias inespecíficas y dirigen sus respuestas efectoras destructoras. Los anticuerpos también activan el sistema del complemento, que potencia la opsonización de los antígenos, recluta células fagocitarias y amplifica (o «complementa») la lesión desencadenada por el anticuerpo. El isotipo o clase de anticuerpo producido determina los mecanismos efectores que se activan.

Los receptores celulares para las inmunoglobulinas (Ig) constituyen un nexo entre los aspectos humoral y celular de la cascada inmunitaria y forman una parte integral del proceso por el que se identifica y destruye el material extraño y endógeno opsonizado. Estos lugares de unión para los anticuerpos que se sitúan en las células, denominados *receptores para el Fc*, interactúan con la región constante (porción Fc) de la cadena pesada de la inmunoglobulina de una clase particular de anticuerpo independientemente de su especificidad por el antígeno. Las células accesorias que carecen de especificidad intrínseca, como los neutrófilos, los macrófagos y los mastocitos, son reclutadas para participar en las respuestas inflamatorias a través de la interacción de su receptor para el Fc con los anticuerpos específicos frente al antígeno. Diferentes células efectoras expresan receptores para diferentes isotipos de inmunoglobulinas.

Los receptores para la IgG (FcγR) son un grupo diverso de receptores expresados como moléculas de superficie de célula hematopoyética en los fagocitos (macrófagos, monocitos, neutrófilos), las plaquetas, los mastocitos, los eosinófilos y los linfocitos citolíticos espontáneos (NK, del inglés *natural killer*). Los FcγR se expresan a menudo como parejas estimuladoras e inhibitoras. La activación de FcγR estimuladores inicia una serie de acontecimientos como la fagocitosis, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, la secreción de gránulos y la liberación de mediadores inflamatorios, como citocinas, oxidantes reactivos y proteasas. La diversidad estructural extensa que hay entre los miembros de la familia del FcγR conlleva diferencias en la capacidad de unión, las vías de transducción de señales y los patrones de expresión específicos del tipo celular. Esta diversidad permite a los complejos que tienen IgG activar un amplio programa de funciones celulares relevantes para la inflamación, la defensa del huésped y la autoinmunidad. La activación del fagocito desencadenan los FcγR estimuladores, que facilitan el reconocimiento, la captación y la destrucción de objetivos cubiertos de anticuerpos, mientras que la unión de IgG multivalentes a los FcγR de las plaquetas lleva a la agregación plaquetaria y la trombosis y la unión a los FcγR de los linfocitos NK media la citotoxicidad de objetivos cubiertos de anticuerpos.

La IgE se une al FcεR de afinidad alta situado en los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos activados. Al contrario que los FcγR, que muestran una afinidad baja y se unen a IgG multivalentes en lugar de a moléculas de IgG individuales circulantes, los FcεR pueden unirse a IgE monoméricas. Un solo mastocito puede estar armado con moléculas de IgE específicas frente a antígenos diferentes, todos unidos al FcεR presente en su superficie. Los mastocitos, localizados por debajo de la mucosa de los aparatos digestivo y respiratorio y en la dermis de la piel, esperan exponerse a antígenos multivalentes, que entrecruzan la IgE de superficie unida a los FcεR y causan la liberación de gránulos que contienen histamina y la generación de citocinas y otros mediadores inflamatorios. La activación de los eosinófilos, células presentes normalmente en el tejido conjuntivo del epitelio respiratorio, urogenital e intestinal subyacente, a través de la IgE lleva a la liberación de proteínas muy tóxicas de sus gránulos, radicales libres y mediadores químicos como las prostaglandinas, las citocinas y las quimiocinas. Éstos amplifican las respuestas inflamatorias locales al activar las células endoteliales y reclutar y activar más eosinófilos y leucocitos. Los gránulos almacenados y los FcεR de afinidad alta que se unen a la IgE libre monomérica hacen posible una respuesta inmediata frente a patógenos o alérgenos en el primer lugar de entrada, un lugar donde residen células portadoras de FcεR.

Los FcγR inhibitorios, que modulan los umbrales de activación y terminan las señales estimuladoras, son elementos clave en la regulación de la función efectora. Dado que pueden coexpresarse receptores para el Fc inhibitorios y estimuladores en las mismas células, la respuesta efectora frente a un estímulo específico en una célula particular representa el equilibrio entre las señales estimuladoras e inhibitoras. Los

FcγR inhibitorios pueden amortiguar respuestas desencadenadas por los FcεR de los mastocitos y la inflamación mediada por el FcγR en las zonas de depósito de inmunocomplejos.

Las actividades efectoras dirigidas por la IgG y la IgM también pueden estar mediadas por componentes del sistema del complemento (cap. 49). La inmunoglobulina multimérica unida al antígeno puede iniciar la activación de la vía clásica del complemento, lo que potencia la fagocitosis de complejos antígeno-anticuerpo y aumenta la permeabilidad vascular local y el reclutamiento y la activación de células inflamatorias. El objetivo de la lesión lo especifica el anticuerpo y la extensión del daño la determinan las actividades sinérgicas de las inmunoglobulinas y el complemento.

Los linfocitos T efectoros específicos frente al antígeno también pueden iniciar la lesión tisular. Al exponerse al antígeno adecuado, los linfocitos T memoria se estimulan para liberar citocinas y quimiocinas que activan las células endoteliales locales y reclutan y activan macrófagos y otras células inflamatorias. Las células efectoras dirigidas por las citocinas derivadas del linfocito T_H1, o los propios linfocitos T citolíticos, median la lesión tisular. Los linfocitos T_H1 producen interferón γ (IFN-γ) y activan los macrófagos para que causen lesiones, mientras que los linfocitos T_H2 producen interleucina-4 (IL-4), IL-5 y eotaxina (una quimiocina específica del eosinófilo) y desencadenan respuestas inflamatorias en las que predominan los eosinófilos.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

En sujetos predispuestos, los antígenos ambientales inocuos pueden estimular una respuesta inmunitaria adaptativa, una memoria inmunitaria y, ante una exposición posterior al antígeno, una inflamación. Estas «reacciones excesivas» del sistema inmunitario frente a antígenos ambientales inocuos (alérgenos), llamadas *reacciones de hipersensibilidad o alérgicas*, producen una lesión tisular y pueden dar lugar a enfermedades graves. Las reacciones de hipersensibilidad se agrupan en cuatro tipos en función de los mecanismos efectores por los que se producen (tabla 46-1). Los efectores de las reacciones de hipersensibilidad de los tipos I, II y III son moléculas de anticuerpos, mientras que las reacciones del tipo IV están mediadas por linfocitos T efectoros específicos frente al antígeno.

Las enfermedades autoinmunitarias se caracterizan por la presencia de anticuerpos y linfocitos T específicos frente a antígenos propios expresados en tejidos diana. Los mecanismos de reconocimiento del antígeno y la función efectora que conducen a la lesión tisular en las enfermedades autoinmunitarias son parecidos a los mecanismos que se ponen en marcha en la respuesta frente a microorganismos patógenos y antígenos ambientales. Estos mecanismos se parecen a ciertas reacciones de hipersensibilidad y pueden clasificarse en función de ello (tabla 46-2). Las enfermedades autoinmunitarias causadas por anticuerpos dirigidos contra antígenos de la superficie celular o de la matriz extracelular corresponden a reacciones del tipo II de hipersensibilidad; las enfermedades causadas por la formación de inmunocomplejos solubles que después se depositan en los tejidos corresponden a la hipersensibilidad del tipo III; y las enfermedades causadas por linfocitos T efectoros corresponden a la hipersensibilidad del tipo IV. Varios de estos mecanismos patogénicos suelen operar en las enfermedades autoinmunitarias. Sin embargo, las respuestas IgE no se asocian a lesiones en la autoinmunidad.

Reacciones de hipersensibilidad del tipo I

Las reacciones de hipersensibilidad del tipo I (fig. 46-1) las desencadena la interacción del antígeno con IgE específica frente al antígeno unida al FcεR de los mastocitos, lo que activa el mastocito. Se liberan de inmediato enzimas proteolíticas y mediadores tóxicos, como la histamina, de los gránulos preformados, y después de la activación se sintetizan quimiocinas, citocinas y leucotrienos. Juntos, estos mediadores aumentan la permeabilidad vascular, rompen las proteínas de la matriz tisular, favorecen la producción y activación de los eosinófilos (IL-3, IL-5 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos [GM-CSF]) y provocan la llegada de leucocitos efectoros (factor de necrosis tumoral α [TNF-α], factor activador de las plaquetas y proteína inflamatoria del macrófago [MIP-1]), la constricción del músculo liso, la estimulación de la secreción de moco y la amplificación de las respuestas de los linfocitos T_H2 (IL-4 e IL-13). Los eosinófilos y los basófilos, activados por medio de los FcεR de la superficie celular, liberan con rapidez proteínas granulares muy tóxicas (proteína principal básica, peroxidasa del eosinófilo y colagenasa) y, a lo largo de un período más largo, producen citocinas (IL-3, IL-5 y GM-CSF), quimiocinas (IL-8), prostaglandinas y leucotrienos que activan las células epiteliales, los leucocitos y los eosinófilos para aumentar la inflamación local y el daño tisular.

Los efectores que expresan el FcεR actúan de forma coordinada. A la reacción inflamatoria alérgica inmediata iniciada por los productos del mastocito le sigue una respuesta de fase tardía en la que se reclutan y activan eosinófilos, basófilos y linfocitos T_H2. Las manifestaciones de las reacciones mediadas por la IgE dependen de la activación del mastocito. Los mastocitos residen en el tejido vascular y epitelial por todo el cuerpo. En un huésped sensibilizado (un sujeto con respuestas IgE frente a los antígenos), la reexposición al antígeno lleva a respuestas de hipersensibilidad del tipo I sólo en los mastocitos expuestos al antígeno. La inhalación de antígenos produce

TABLA 46-1 CUATRO TIPOS DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD MEDIADAS INMUNOLÓGICAMENTE*

ESPECIFICIDAD INMUNOLÓGICA	TIPO I (ANTICUERPO IgE)	TIPO II (ANTICUERPO IgG)	TIPO III (ANTICUERPO IgG)	TIPO IV (linfocitos T)			
				LINFOCITOS T _{H1}	LINFOCITOS T _{H2}	LINFOCITOS T _{H17}	LINFOCITOS T
Antígeno	Antígeno alérgeno soluble	Antígeno asociado a la célula o la matriz	Antígeno soluble	Antígeno soluble	Antígeno soluble	Antígeno soluble	Antígeno asociado a la célula
Mecanismo efector	Activación dependiente del FcεR1 o FcγRIII, con liberación de mediadores/citocinas	Células FcγR ⁺ (fagocitos, linfocitos NK), complemento	Células FcγR ⁺ , complemento	Activación de macrófagos	Activación de eosinófilos	Activación de macrófagos Activación de neutrófilos	Citotoxicidad directa
Ejemplos	Anafilaxia sistémica, asma, rinitis alérgica, urticaria, angioedema	Algunas reacciones farmacológicas y reacciones por transfusión de sangre incompatible	Reacción de Arthus y otras reacciones mediadas por inmunocomplejos (p. ej., enfermedad del suero, endocarditis bacteriana subaguda)	Dermatitis de contacto, reacción de tuberculina	Inflamación alérgica crónica (p. ej., asma crónica, rinitis alérgica crónica)	Dermatitis de contacto, dermatitis atópica, asma, artritis reumatoide	Dermatitis de contacto (p. ej., hiedra venenosa), reacciones contra células infectadas por ciertos virus, algunos ejemplos de rechazo de injertos

*Coombs y Gell (1963) clasificaron las reacciones de hipersensibilidad en cuatro tipos y éstas fueron modificadas por Janeway y colaboradores (2001).

FcεR = receptor Fc para la inmunoglobulina E; FcγR = receptor Fc para la inmunoglobulina G; NK = citolítico espontáneo.

(De Coombs RRA, Gell PGH: Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In Gell PGH, Coombs RA [eds]: *Clinical Aspects of Immunology*. Oxford, UK: Blackwell; 1963; y de Janeway C, Travers P, Walport M, Shlomchick M: *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5.ª ed. Nueva York: Garland Publishing; 2001.)

TABLA 46-2 CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS DE ACUERDO AL MECANISMO DE LESIÓN TISULAR

REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD	ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA	AUTOANTÍGENO
TIPO II		
Anticuerpo frente a antígeno de la superficie celular	Anemia hemolítica autoinmunitaria Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria	Antígenos del grupo sanguíneo Rh, antígeno I Glucoproteína integrina plaquetaria IIb:IIIa
Anticuerpo contra receptores	Enfermedad de Graves Miastenia grave	Receptor hormonal estimulante del tiroides (anticuerpos agonistas) Receptor de acetilcolina (anticuerpos agonistas)
Anticuerpo contra antígenos de la matriz	Síndrome de Goodpasture Pénfigo vulgar	Colágeno de la membrana basal (cadena α ₃ del colágeno de tipo IV) Caderina epidérmica (desmogleína)
TIPO III		
Enfermedades por inmunocomplejos	Crioglobulinemia mixta esencial Lupus eritematoso sistémico	Complejos IgG del factor reumatoide (con o sin antígenos de la hepatitis C) ADN, histonas, ribosomas, proteínas binucleares
TIPO IV		
Enfermedades mediadas por los linfocitos T	Diabetes mellitus insulino dependiente Artritis reumatoide Esclerosis múltiple	Antígeno de la célula pancreática B Antígeno desconocido de la articulación sinovial Proteína básica de la mielina, proteína proteolipídica

broncoconstricción y aumento de la secreción de moco (asma y rinitis alérgica), la ingestión de antígenos aumenta la peristalsis y produce secreción (diarrea y vómitos) y la presencia de antígenos subcutáneos inicia el aumento de la permeabilidad vascular y la tumefacción (urticaria y angioedema). Los antígenos transportados por la sangre producen una activación sistémica de los mastocitos, un aumento de la permeabilidad

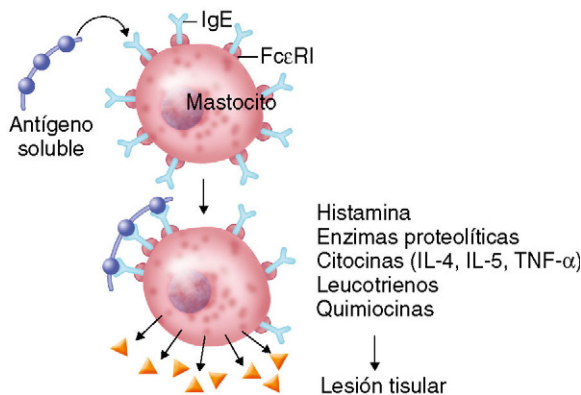


FIGURA 46-1. Hipersensibilidad del tipo I. Las respuestas de tipo I están mediadas por la inmunoglobulina E (IgE) que induce la activación del mastocito. La unión cruzada del receptor del Fc para la IgE (FcεR) sobre los mastocitos, desencadenada por la interacción de un antígeno multivalente con la IgE específica de antígeno unida al FcεR, produce la liberación de los gránulos preformados que contienen histamina y proteasas. Las citocinas, las quimiocinas y los mediadores lipídicos se sintetizan después de la activación celular. IL = interleucina; TNF = factor de necrosis tumoral.

capilar, una hipotensión, una tumefacción tisular y la contracción del músculo liso, las características de la anafilaxia.

Reacciones de hipersensibilidad del tipo II

Las reacciones de hipersensibilidad del tipo II (fig. 46-2) se deben a una modificación química de antígenos de la superficie celular o asociados a la matriz que genera epítopos «extraños» que el sistema inmunitario no tolera. Los linfocitos B responden a esta provocación antigénica produciendo IgG que se une a estas células modificadas y las hace proclives a la destrucción por medio de la activación del complemento, la fagocitosis y la citotoxicidad dependiente de anticuerpos.

Este fenómeno se ve en la clínica cuando los fármacos interactúan con los constituyentes sanguíneos y alteran sus antígenos celulares. La anemia hemolítica causada por una destrucción inmunitaria de los eritrocitos (cap. 163) y la trombocitopenia debida a una destrucción de las plaquetas (cap. 175), ambas reacciones de hipersensibilidad del tipo II, son efectos adversos de ciertos fármacos. Las moléculas reactivas del fármaco se unen mediante enlaces covalentes a la superficie de los hematíes o las plaquetas creando nuevos epítopos que, en un pequeño subgrupo de sujetos, son reconocidos como antígenos extraños por el sistema inmunitario y estimulan la producción de anticuerpos IgM e IgG reactivos con el conjugado del fármaco y la proteína presente en la superficie celular. La IgG específica frente a la penicilina se une a las proteínas modificadas por la penicilina presentes en los hematíes y desencadena la activación de la cascada del complemento. La activación de los componentes del complemento C1 a C3 da lugar a la unión covalente de C3b a la membrana celular del hematíe y hace los hematíes circulantes proclives a la fagocitosis por los macrófagos que expresan FcγR y receptores del complemento en el bazo o el hígado. La activación de los componentes del complemento C1 a C9 y la formación del complejo de ataque de la membrana producen una lisis intravascular de los hematíes. Se desconocen los

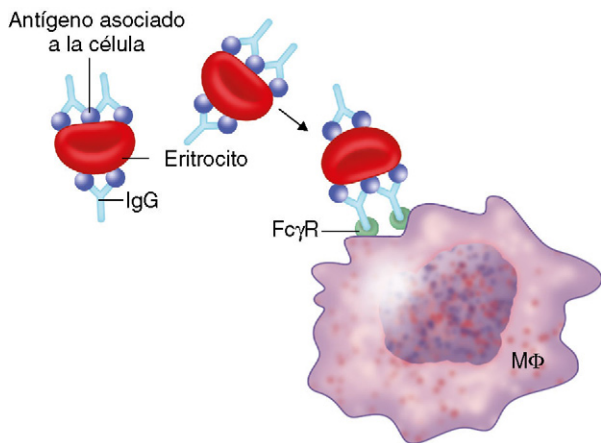


FIGURA 46-2. Hipersensibilidad del tipo II. Las respuestas de tipo II están mediadas por la inmunoglobulina G (IgG) dirigida contra antígenos de la superficie celular o matriciales que inician respuestas efectoras a través del receptor Fc para la IgG (FcγR) y el complemento. Las contribuciones relativas de estas vías varían con la subclase de IgG y la naturaleza del antígeno. En esta figura sólo se ilustra la fagocitosis mediada por el FcγR por los macrófagos (MΦ). La activación de los componentes del complemento conllevaría la unión del C3b a la membrana de los hematíes haciéndolos más susceptibles a la fagocitosis y formando el complejo de ataque de membrana y la lisis celular.

factores que predisponen sólo a algunas personas a reacciones de hipersensibilidad del tipo II a los fármacos. La penicilina, la quinidina y la metildopa se han asociado a la anemia y la trombocitopenia hemolítica por medio de estos mecanismos. Otro ejemplo es la trombocitopenia o la trombosis inducida por la heparina, una complicación grave que pone en peligro la vida y aparece en el 1-3% de los pacientes expuestos a la heparina (cap. 175). Las interacciones entre la heparina, el factor 4 plaquetario humano, el FcγRIIA plaquetario y los FcγR esplénicos (que eliminan plaquetas opsonizadas) participan en la patogenia de estas enfermedades.

Los autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos en la superficie celular o la matriz extracelular causan daño tisular por mecanismos similares a los de las reacciones de hipersensibilidad del tipo II. Los anticuerpos IgG o IgM frente a los eritrocitos llevan a la destrucción celular en una anemia hemolítica autoinmunitaria porque las células opsonizadas (cubiertas de IgG o IgM y complemento) son eliminadas de la circulación por los fagocitos en el hígado y el bazo o son lisadas por la formación del complejo de ataque de la membrana. La destrucción de plaquetas en la púrpura trombocitopénica autoinmunitaria se produce a través de un proceso similar. Como las células nucleadas expresan proteínas membranas reguladoras del complemento, son menos sensibles a la lisis por medio del complejo de ataque de la membrana, pero cuando están cubiertas por anticuerpos se convierten en dianas para la fagocitosis o la citotoxicidad dependiente de los anticuerpos. Este mecanismo es responsable de la neutropenia autoinmunitaria y aloinmunitaria (cap. 170).

Los anticuerpos IgM e IgG que reconocen antígenos dentro del tejido o se unen a antígenos extracelulares producen una lesión local inflamatoria a través del FcγR y los mecanismos del complemento. El pénfigo vulgar (cap. 447) es una enfermedad ampollosa grave causada por la pérdida de la adhesión entre los queratinocitos debida a autoanticuerpos contra las porciones extracelulares de la desmogleína 3, una estructura de adhesión intercelular de los queratinocitos epidérmicos. Otro ejemplo de una reacción de hipersensibilidad del tipo II es la enfermedad de Goodpasture (cap. 123), en la que se depositan anticuerpos contra la cadena α₃ del colágeno del tipo IV (el colágeno de las membranas basales) en la membrana basal glomerular y pulmonar. Los autoanticuerpos unidos a los tejidos activan los monocitos, los neutrófilos y los basófilos a través de sus FcγR, lo que inicia la liberación de proteasas, oxidantes reactivos, citocinas y prostaglandinas. La activación local del complemento, en particular de C5a, recluta y activa células inflamatorias y amplifica la lesión tisular. Las células vecinas son lisadas por el ensamblaje del complejo de ataque de la membrana o una citotoxicidad dependiente de anticuerpos iniciada por los FcγR.

Los autoanticuerpos contra los receptores de la superficie celular producen enfermedades al estimular o bloquear la función del receptor. En la miastenia grave (cap. 430), los autoanticuerpos contra los receptores de la acetilcolina situados en las células musculares esqueléticas se unen al receptor e inducen su interiorización y degradación en los lisosomas, lo que reduce la eficiencia de la transmisión neuromuscular y provoca una debilidad progresiva. Por el contrario, la enfermedad de Graves (cap. 223) se caracteriza por autoanticuerpos que actúan como agonistas. Los autoanticuerpos frente a los receptores de la tiroestimulina se unen al receptor, imitando al ligando natural, lo que induce la producción de un exceso de hormona tiroidea, rompe la regulación por retroalimentación y provoca un hipertiroidismo.

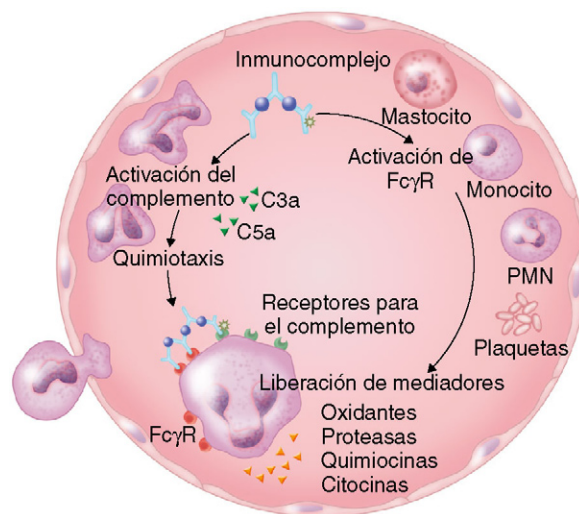


FIGURA 46-3. Hipersensibilidad del tipo III. Las respuestas de tipo III están mediadas por la inmunoglobulina G (IgG) dirigida contra antígenos solubles. El depósito localizado de los inmunocomplejos activa los mastocitos, los monocitos, los neutrófilos y las plaquetas que comportan el receptor Fc para la IgG (FcγR) e inicia la cascada del complemento, todos ellos efectores del daño tisular. La generación de los componentes del complemento C3a y C5a recluta y estimula las células inflamatorias y amplifica las funciones efectoras. PMN=leucocito polimorfonuclear (también denominado *neutrófilo*).

Reacciones de hipersensibilidad del tipo III

Las reacciones de hipersensibilidad del tipo III (fig. 46-3) se deben al depósito tisular de pequeños inmunocomplejos solubles que contienen antígenos con anticuerpos IgG de afinidad alta dirigidos contra estos antígenos. El depósito localizado de inmunocomplejos activa los mastocitos portadores del FcγR y los fagocitos e inicia la cascada del complemento, todos efectores de la lesión tisular.

En todas las respuestas de anticuerpos se generan inmunocomplejos. La formación y el destino de los inmunocomplejos dependen de las propiedades biofísicas e inmunitarias del antígeno y del anticuerpo. Estas propiedades son el tamaño, la carga neta y la valencia del antígeno; la clase y subclase del anticuerpo; la afinidad de la interacción entre el anticuerpo y el antígeno; la carga neta y concentración del anticuerpo; la relación molar entre el antígeno y el anticuerpo disponibles; y la capacidad del inmunocomplejo de interactuar con las proteínas del sistema del complemento. El tamaño del enrejado del inmunocomplejo está muy influido por el tamaño físico y la valencia del antígeno, la constante de asociación del anticuerpo a ese antígeno, la relación molar entre el antígeno y el anticuerpo y las concentraciones absolutas de los reactantes. Los agregados grandes fijan mejor el complemento y los FcγR y son captados con más facilidad por los fagocitos mononucleares del hígado y el bazo y, por tanto, se eliminan con más facilidad de la circulación. Los inmunocomplejos más pequeños, que se forman cuando hay un exceso de antígeno, como ocurre al principio de la respuesta inmunitaria, circulan en la sangre y se depositan en los vasos sanguíneos, donde inician las reacciones inflamatorias y la lesión tisular a través de interacciones con los FcγR y los receptores del complemento.

La enfermedad del suero es una reacción de hipersensibilidad sistémica del tipo III, que se describió en pacientes a los que se inyectó antisero equino terapéutico para el tratamiento de las infecciones bacterianas. La enfermedad del suero aparece generalmente tras la inyección de grandes cantidades de un antígeno soluble. Sus manifestaciones clínicas son la tiritera, la fiebre, el exantema, la urticaria, la artritis y la glomerulonefritis. Las manifestaciones de la enfermedad se hacen evidentes entre 7 y 10 días después de la exposición al antígeno, cuando se generan anticuerpos contra la proteína extraña y se forman inmunocomplejos con estos antígenos circulantes. Los inmunocomplejos se depositan en los vasos sanguíneos, donde activan los fagocitos y el complemento, lo que produce una lesión tisular generalizada y síntomas clínicos. Pero los efectos son transitorios y se resuelven cuando se elimina el antígeno.

Aparece un síndrome similar a la enfermedad del suero en las infecciones crónicas en las que los microorganismos patógenos persisten a pesar de una respuesta inmunitaria continua. En la endocarditis bacteriana subaguda (cap. 76), la producción de anticuerpo continúa pero no elimina a los microorganismos infecciosos. A medida que los microorganismos patógenos se multiplican, generando nuevos antígenos, se forman inmunocomplejos en la circulación que se depositan en los vasos sanguíneos pequeños, donde conducen a una lesión inflamatoria de la piel, el riñón y los nervios. La infección por el virus de la hepatitis B (cap. 150 y 151) puede asociarse al depósito de inmunocomplejos al principio de su evolución, durante un período de exceso de antígeno debido a que la producción de anticuerpos en respuesta al

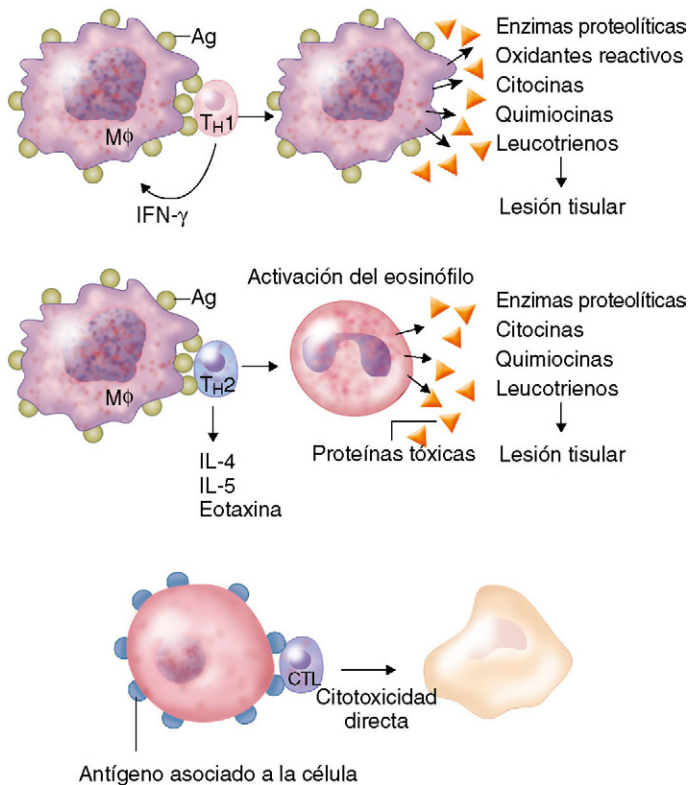


FIGURA 46-4. Hipersensibilidad de tipo IV. Las respuestas de tipo IV están mediadas por los linfocitos T a través de tres vías distintas. En la primera, los linfocitos T cooperadores de tipo 1 (T_H1) reconocen antígenos solubles (Ag) y liberan interferón- γ (IFN- γ) para activar las células efectoras, en este caso los macrófagos (M ϕ), y producen el daño tisular. En las respuestas mediadas por los T_H2 predominan los eosinófilos. Los linfocitos T_H2 producen citocinas para reclutar y activar los eosinófilos produciendo su desgranulación y linfocitos de daño tisular (CTL). En la tercera vía, el daño está causado directamente por los linfocitos T citotóxicos. IL=interleucina.

antígeno de superficie de la hepatitis B es todavía relativamente insuficiente. Algunos pacientes anictéricos pueden presentar una artritis aguda. La crioglobulinemia mixta esencial, que puede asociarse a la infección por el virus de la hepatitis C, es una vasculitis mediada por inmunocomplejos en la que el depósito de complejos que contienen IgG, IgM y antígenos de la hepatitis C causa una inflamación de los nervios periféricos, los riñones y la piel. La enfermedad del suero también puede aparecer en receptores de órganos trasplantados tratados con anticuerpos monoclonales múridos específicos frente a los linfocitos T humanos para evitar el rechazo y en pacientes con infarto de miocardio tratados con la enzima bacteriana estreptocinas para producir una trombólisis.

El lupus eritematoso sistémico (cap. 274), la enfermedad autoinmunitaria por inmunocomplejos prototípica, se caracteriza por IgG circulantes dirigidos contra constituyentes celulares frecuentes, habitualmente ADN y proteínas ligadoras de ADN. Se depositan inmunocomplejos pequeños en la piel, las articulaciones y los glomérulos e inician la lesión tisular local.

Reacciones de hipersensibilidad de tipo IV

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV (fig. 46-4), también conocidas como *reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado*, están mediadas por linfocitos T efectoras específicas frente al antígeno. Se distinguen de otras reacciones de hipersensibilidad por el tiempo que transcurre entre la exposición al antígeno y la respuesta (de 1 a 3 días). Las células dendríticas o los macrófagos captan el antígeno, lo procesan y lo presentan. Se estimula a los linfocitos efectoras cooperadores del tipo 1 (T_H1) que reconocen el antígeno específico (que son escasos y tardan tiempo en llegar) para que liberen quimiocinas, que reclutan macrófagos en la zona y liberan citocinas que median la lesión tisular. El IFN- γ activa los macrófagos y potencia la liberación por estas células de mediadores inflamatorios, mientras que el TNF- α y el TNF- β activan las células endoteliales, aumentan la permeabilidad vascular y dañan el tejido local. El prototipo de reacción de hipersensibilidad de tipo IV es la prueba de la tuberculina, pero pueden producirse reacciones parecidas tras el contacto con antígenos sensibilizadores (p. ej., hiedra venenosa, ciertos metales) que provocan reacciones epidérmicas caracterizadas por eritema, infiltración celular y vesículas. Los linfocitos T CD8⁺ también pueden mediar la lesión por toxicidad directa.

Al contrario que las reacciones de hipersensibilidad mediadas por T_H1 , en las que los efectoras son los macrófagos, en las respuestas mediadas por T_H2 predominan

los eosinófilos. Los linfocitos T_H2 efectoras se asocian a la lesión tisular en el asma crónica (cap. 87). Los linfocitos T_H2 producen citocinas que reclutan y activan a los eosinófilos (IL-5 y eotaxina), lo que lleva a la desgranulación, una mayor lesión tisular y una lesión crónica e irreversible de la vía respiratoria.

Los linfocitos T_H17 , miembros del linaje de linfocitos T, producen citocinas de la familia IL-17 que regulan los efectoras innatos y organizan la inflamación local al inducir la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, reclutar neutrófilos y potenciar la producción de citocinas T_H2 para amplificar las respuestas alérgicas y autoinmunitarias. Los linfocitos T_H17 se han implicado en la dermatitis de contacto, la dermatitis atópica, el asma y la artritis reumatoide.

En algunas enfermedades autoinmunitarias, los linfocitos T efectoras reconocen de forma específica antígenos propios y causan una lesión tisular, bien a través de una citotoxicidad directa o a través de respuestas inflamatorias mediadas por macrófagos activados. En la diabetes mellitus insulino dependiente del tipo 1, los linfocitos T median la destrucción de las células β de los islotes pancreáticos. A los linfocitos T productores de IFN- γ específicos frente a las proteínas básicas de la mielina se les ha implicado en la esclerosis múltiple. La artritis reumatoide es otra enfermedad autoinmunitaria causada, al menos en parte, por linfocitos T_H1 activados.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23:67-71. *Revisión de esta afección fibroinflamatoria sistémica.*
- Klareskog L, Gregersen PK, Huizinga TW. Prevention of autoimmune rheumatic disease: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2062-2066. *Revisión de los antígenos incitadores sospechados.*
- Mauri C. Regulation of immunity and autoimmunity by B cells. *Curr Opin Immunol.* 2010;22:761-767. *Revisión.*

47

MECANISMOS DE LA INFLAMACIÓN Y LA REPARACIÓN TISULAR

GARY S. FIRESTEIN

LA RESPUESTA INFLAMATORIA

Los mecanismos de defensa del huésped han evolucionado para reconocer rápidamente los microorganismos patógenos, volverlos inofensivos y reparar el tejido dañado. Esta secuencia de acontecimientos compleja y muy bien regulada también pueden desencadenarla estímulos ambientales como sustancias mecánicas y químicas nocivas. En circunstancias normales, respuestas muy bien controladas protegen contra una lesión adicional y eliminan el tejido dañado. En las enfermedades, sin embargo, la inflamación patológica puede llevar a una destrucción de la matriz extracelular (MEC) y a una disfunción orgánica.

Iniciación de la respuesta inflamatoria

Cuando el tejido normal se encuentra con un microorganismo patógeno, las células residentes resultan estimuladas por su unión a receptores que activan un brazo antiguo de la defensa del huésped conocido como *inmunidad innata*. Al contrario que la *inmunidad adaptativa*, que proporciona una exquisita especificidad antigénica, las respuestas de la inmunidad innata reconocen patrones habituales de los patógenos (cap. 44). Los receptores citoplasmáticos adicionales pueden percibir señales de «peligro» de un ambiente tóxico o del estrés celular, como el urato o el adenosina trifosfato (ATP). Los mecanismos innatos están diseñados para las respuestas rápidas (de minutos a horas), en comparación con el sistema adaptativo más lento que puede tardar de días a semanas en organizarse. Además de dirigir los acontecimientos iniciales, que son críticos para la defensa del huésped, las células del sistema innato, como las células dendríticas, organizan la cascada adaptativa subsecuente mediante la generación de quimiocinas que organizan el tejido linfático y la presentación de antígenos a los linfocitos. La inmunidad innata proporciona una continuidad intergeneracional desde el momento en que los receptores están codificados en la línea germinal y se transmiten inmutados a la progenie para proteger la especie. Por el contrario, cada individuo debe generar su propio sistema adaptativo mediante mutaciones somáticas complejas y reorganización de genes. Esto proporciona una defensa a medida de cada individuo de la especie; su complejidad y belleza permiten la especificidad además de oportunidades para el error, tales como las respuestas contra los autoantígenos en la autoinmunidad.

Receptores de reconocimiento de patrón e inmunidad innata

La familia de proteínas del receptor de tipo *toll* (TLR, del inglés *toll-like receptor*), que se unen a estructuras moleculares de los microorganismos patógenos que