

CAPÍTULO 9

Síndromes de reactividad alterada: Hipersensibilidad

Lais L. Pardini

Al ingresar los patógenos al organismo se ponen en marcha los mecanismos de inmunidad innata y luego de su ingreso, cuándo estos no son suficientes para controlar la infección, se ponen en marcha aquellos relacionados con la inmunidad adaptativa.

Como mencionamos en capítulos anteriores, en la inmunidad innata es importante el rol que tiene la barrera cutáneo-mucosa, la inflamación, el sistema del complemento y del interferón, las proteínas de fase aguda, la endocitosis y entre los linfocitos de la inmunidad innata principalmente las células NK. En un 95-98% de los casos estos mecanismos son efectivos lo que permite recuperar la homeostasis del hospedador. Cuando la inmunidad innata no es suficiente, sin embargo, orienta y dirige la activación de la inmunidad adaptativa, que a través de la inmunidad mediada por anticuerpos o por células será capaz de generar productos que favorecerán la eliminación de los patógenos.

Cuando se produce una respuesta exagerada frente a antígenos extraños pueden ocurrir los denominados fenómenos de *hipersensibilidad* y si es frente a antígenos propios se denomina *autoinmunidad* (ver capítulo 10). La *hipersensibilidad* se define como una respuesta exagerada o inapropiada frente a antígenos extraños. Como consecuencia se produce un daño o efecto no deseado en los distintos tejidos, relacionados con el lugar donde se produjo el contacto y con los tipos celulares involucrados en la respuesta. De acuerdo a la clasificación de Gell y Coombs podemos dividir a la hipersensibilidad en cuatro tipos: I, II y III relacionadas con la inmunidad mediada por anticuerpos y IV vinculada a la inmunidad mediada por células. La hipersensibilidad de tipo I se la llama alergia o anafilaxia mediada por IgE, la de tipo II, mediada por anticuerpos citotóxicos (IgG), la de tipo III o mediada por inmunocomplejos y la de tipo IV llamada hipersensibilidad retardada o mediada por células.

Hipersensibilidad de tipo I: alergia o anafilaxia

Este tipo de reacción ocurre cuando se genera una respuesta frente a un antígeno considerado inocuo para la mayoría de los individuos, pero que, sin embargo, en algunos puede determinar la producción de anticuerpos isotipo IgE que se unen a receptores de alta afinidad de

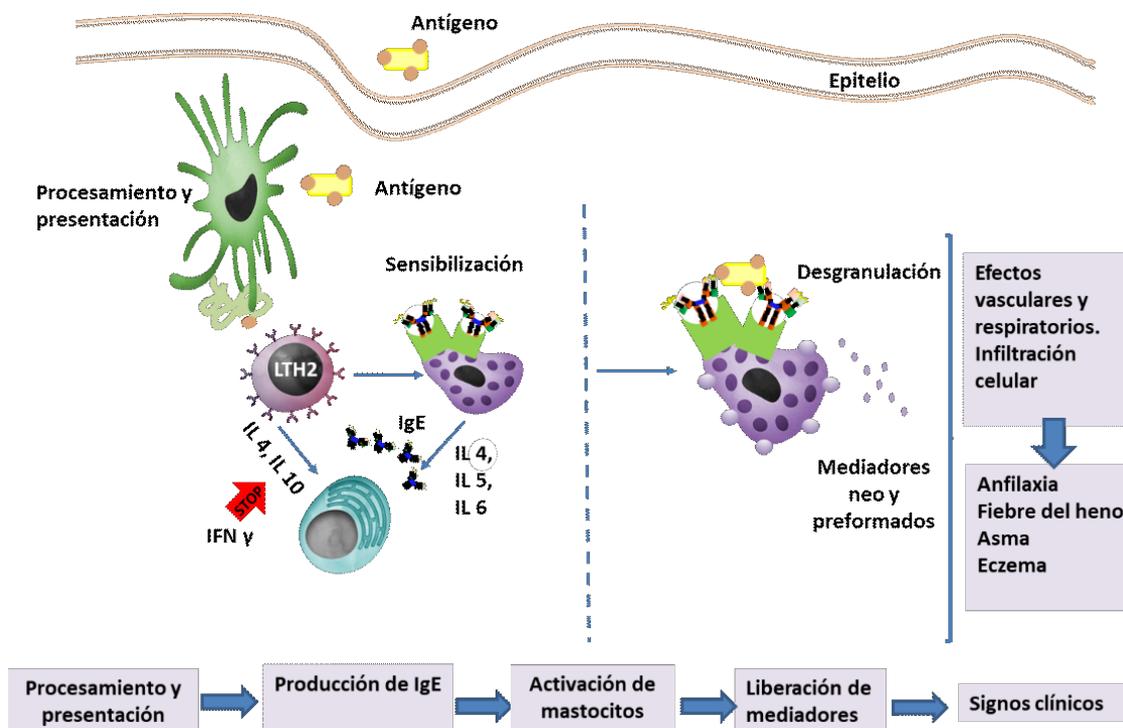
los mastocitos y basófilos. Este tipo de respuesta puede estar condicionada por factores genéticos (predisposición individual, atópicos), por el tipo de antígeno, que por su solubilidad puede ingresar fácilmente a través de las mucosas y de la piel, o bien por una puerta de entrada aerógena, con un peso molecular moderado, como en el caso de los haptenos y pequeñas dosis de alérgenos. Es importante el microambiente al que están expuestos los linfocitos B que se han activado en los centros germinales para que se produzca el cambio de isotipo IgM a isotipo IgE. Son importantes las señales locales (citocinas), en la zona de entrada del antígeno, generadas por células de la inmunidad innata y de la inmunidad adaptativa, presentes en la submucosa y tejido subcutáneo, que favorecerán la diferenciación de los linfocitos Th a un perfil Th2. Posteriormente, los linfocitos Th2 producirán ciertas citocinas como la IL-4 y IL-13, que estimulan un cambio de isotipo a IgE en los linfocitos B activados.

La hipersensibilidad de tipo I ocurre en dos fases o etapas (Figura 8.6); una primera etapa de *sensibilización*, que consiste en el primer contacto del antígeno con el sistema inmune del hospedador, y una segunda fase efectora que ocurre ante *un nuevo contacto* con el mismo antígeno. Entonces en un primer contacto el linfocito B se diferencia en una célula plasmática productora de anticuerpos IgE que son liberados y se fijan a los receptores de alta afinidad (RFc ϵ 1) de los mastocitos. En una segunda etapa, los mastocitos sensibilizados permanecen en reposo, pero cuando ingresa nuevamente el mismo antígeno, éste se unirá a la IgE y como consecuencia se activará la desgranulación del mastocito con liberación de histamina y serotonina. Además de histamina y serotonina preformadas, secretan prostaglandinas, leucotrienos, factor de activación plaquetario y citocinas sintetizadas *de novo*. Asimismo, se activan los eosinófilos por efecto de la IL-5 producida por los linfocitos Th2 y los mastocitos, liberando algunas sustancias como las peroxidasas y proteasas.

Algunos ejemplos de hipersensibilidad de Tipo I incluyen la fiebre del heno, el asma, la anafilaxia y el eczema. Los signos clínicos varían de acuerdo a las especies y los órganos afectados. A nivel del tracto gastrointestinal se desencadena un aumento de la secreción de fluidos y peristalsis con vómitos y diarrea (favoreciendo por ejemplo la eliminación de los parásitos); en el aparato respiratorio, se produce la reducción del diámetro de las vías aéreas por contracción del músculo liso bronquial y aumento de la secreción de moco por las células caliciformes con la consecuente congestión y bloqueo de las mismas, hiperplasia epitelial y en el largo plazo fibrosis subepitelial y proliferación de células musculares que favorecen la contracción del músculo liso bronquial; a nivel vascular se produce un aumento del flujo sanguíneo y de la permeabilidad con el edema resultante y el incremento de proteínas en los tejidos afectados, incluso pudiendo llegar a un shock hipovolémico (Figura 9.1).

Figura 9.1

Mecanismos desencadenados en la hipersensibilidad tipo I ante un nuevo contacto con el antígeno



Nota. Las figuras de las células corresponden a Bret Syfert/Wellcome Images

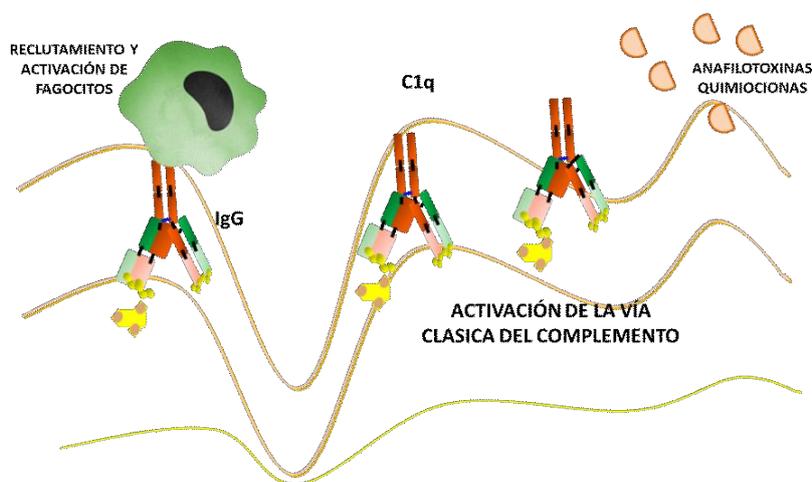
En la mayoría de las especies domésticas como bovinos, ovinos, suinos, equinos y felinos se observan manifestaciones principalmente respiratorias como edema, enfisema y hemorragias pulmonares con signos clínicos evidentes como tos y disnea; en suinos puede observarse cianosis y prurito. En los caninos, es frecuente la congestión de las venas hepáticas con aparición de hemorragias viscerales, vómitos y diarrea. Se pueden encontrar, no solo manifestaciones sistémicas, sino también algunos trastornos específicos como la dermatitis alérgica por pulgas, muy común en los caninos debido a los componentes de la saliva de la pulga, alergias alimentarias, alergias por picadura de insectos, a fármacos como la penicilina y algunas sustancias inhalables como el polen.

Hipersensibilidad de tipo II: mediada por anticuerpos citotóxicos

En este tipo de hipersensibilidad los anticuerpos se unen a epítopos que están adosados a la superficie de las células propias, generando daño por acción del complemento (activado por la vía clásica), células fagocíticas como macrófagos y neutrófilos y células NK. El sistema inmune reconoce como extraños a los componentes celulares o de la matriz celular, induciendo una respuesta inmune mediada por anticuerpos citotóxicos de tipo IgG (Figura 9.2). Dentro de los ejemplos más comunes de este tipo de hipersensibilidad, se encuentra la enfermedad hemolítica del recién nacido, particularmente relevante en los equinos. En esta entidad, el sistema inmune de la madre reconoce como extraños a los antígenos de la superficie de los glóbulos rojos del feto o neonato, durante la gestación o el parto, considerando que en esta etapa se produce la sensibilización. Si ésta ocurriera durante la gestación, en el momento del parto cuando el neonato ingiere el calostro, absorbe los anticuerpos IgG citotóxicos producidos por la madre. Si en cambio ocurriera al momento del parto, en la siguiente gestación existirá el riesgo de que la próxima cría pueda verse afectada por los anticuerpos que ha generado la madre en la sensibilización de la gestación anterior. Luego de absorberse los anticuerpos IgG con el calostro pasan a la circulación del recién nacido y se unen a los antígenos específicos presentes en la superficie de sus glóbulos rojos, generando la activación de fagocitos y favoreciendo un mayor reclutamiento de los mismos, y activando al sistema del complemento por la vía clásica con producción de anafilotoxinas y quimiocinas que atraerán nuevos fagocitos y facilitarán la llegada de mediadores humorales como el complemento. El daño ocasionado dependerá de las células afectadas, observándose anemia por ejemplo en este caso y los signos asociados a la misma debido a la destrucción de los glóbulos rojos del neonato.

Figura 9.2

Esquema de la reacción de hipersensibilidad tipo II



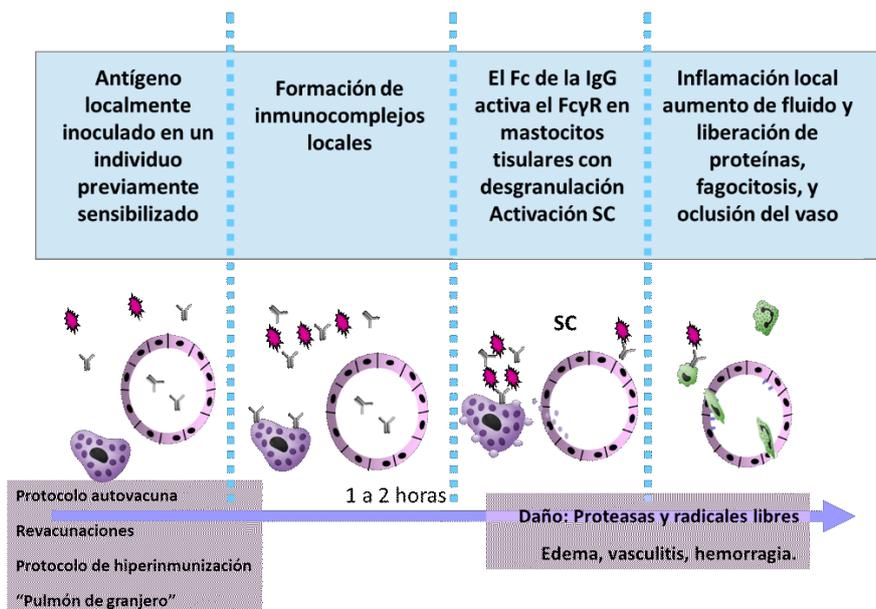
Nota. Las figuras de las células corresponden a Bret Syfert/Wellcome Images

Hipersensibilidad de tipo III: mediada por inmunocomplejos

La hipersensibilidad de tipo III ocurre por la presencia abundante y persistente de inmunocomplejos. Para que se produzca el fenómeno de hipersensibilidad, deben darse ciertas condiciones, como son la presencia de antígenos solubles en un ligero exceso, y la formación de inmunocomplejos de pequeño tamaño, ya que los inmunocomplejos grandes son fácilmente depurables a nivel del bazo y por las células de Kupffer en el hígado. La puerta de entrada del antígeno en general es por vía sanguínea, con circulación persistente de los antígenos y de inmunocomplejos que se acumulan en zonas del organismo con alta presión de filtrado, como los capilares glomerulares, las membranas sinoviales o pequeños capilares de la piel. Al depositarse los inmunocomplejos, se produce la activación del complemento por vía clásica, generación de aminas vasoactivas y sustancias quimiotácticas con reclutamiento de fagocitos y la consecuente inflamación, daño tisular local y signos de glomerulonefritis o artritis y sus manifestaciones clínicas. Ejemplos de este tipo de hipersensibilidad son la reacción de Arthus (Figura 9.3) y la enfermedad del suero. Suele desarrollarse hipersensibilidad sistémica cuando la puerta de entrada del antígeno es endovenosa o persiste en circulación por largo tiempo, como por ejemplo casos de piómetra en las hembras caninas, endocarditis subaguda y hepatitis crónica. También puede observarse en especies animales que se utilizan para producir sueros hiperinmunes, por ejemplo, en los equinos utilizados para la producción de antitoxina tetánica.

Figura 9.3

Esquema de la hipersensibilidad de tipo III: Daño local



Nota. Las figuras de las células corresponden a Bret Syfert/Wellcome Images

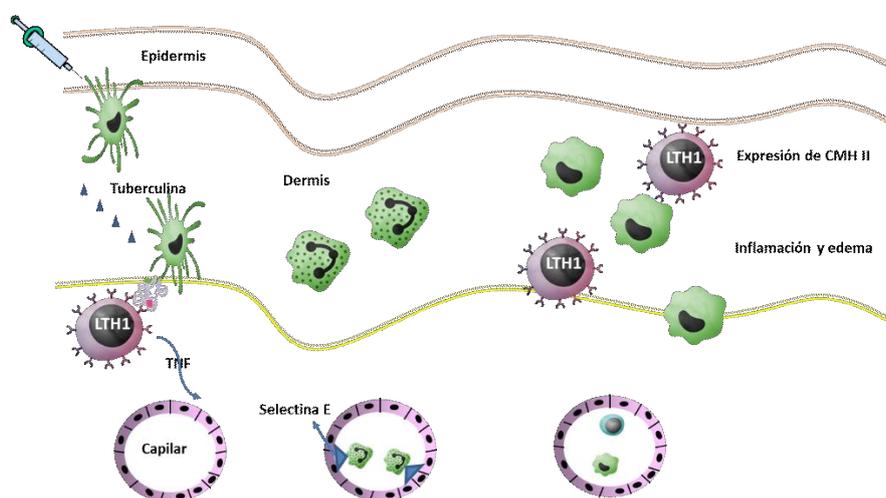
Hipersensibilidad de Tipo IV: retardada o por contacto

Este tipo de hipersensibilidad es mediada por linfocitos Th1 y macrófagos o linfocitos T CD8. El ejemplo más conocido en veterinaria es la prueba de la tuberculina utilizada en los bovinos para detectar la infección por *Micobacterium* inducida por la inoculación de proteínas de esta bacteria (PPID) que ante un resultado positivo resulta en la hinchazón local de la piel e induración por infiltrado celular. Por otro lado, la hipersensibilidad por contacto, en la que los antígenos que la desencadenan son principalmente haptenos, metales como el níquel y ciertas resinas y colorantes; la reacción epidérmica local consistirá en prurito, eritema e induración por infiltrado celular con formación de vesículas.

En el primer caso, la hipersensibilidad retardada es inducida por la inoculación subcutánea en el animal de un derivado proteico purificado de *Micobacterium tuberculosis* que una vez procesado por las células presentadoras locales, se expresará en su superficie unido al CMH II y activará a linfocitos Th1 efectores. Luego de 24 a 72 hs se observa una respuesta celular local por liberación de citocinas como el IFN γ y que reclutará más células inflamatorias como neutrófilos, macrófagos y Linfocitos Th1, con extravasación de plasma ocasionando una lesión visible (Figura 9.4).

Figura 9.4

Esquema de la hipersensibilidad tipo IV retardada



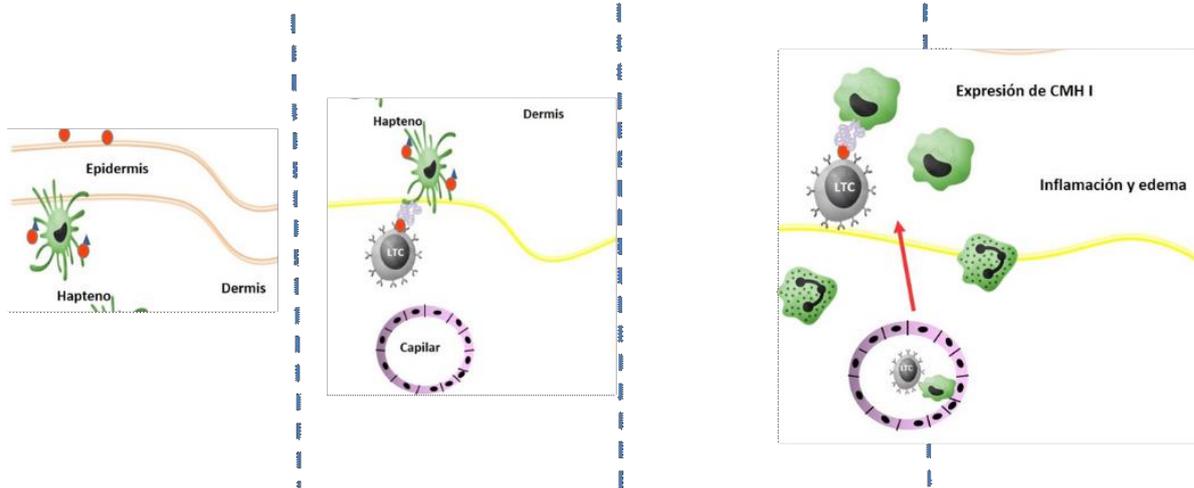
Nota. Las figuras de las células corresponden a Bret Syfert/Wellcome Images

En la hipersensibilidad por contacto el agente sensibilizante ingresa por la piel, pudiendo en el caso de los haptenos unirse a proteínas propias, *carrier*, del hospedador y de este modo ser captados por las células de Langerhans de la piel, para luego ser procesados y presentados a los linfocitos T citotóxicos de memoria que se van a activar liberando citocinas, al igual que los

queratinocitos, que atraerán macrófagos, PMNN y otras células inflamatorias. Los productos secretados por los Linfocitos TCD8 y queratinocitos activan a los macrófagos que secretarán también citocinas proinflamatorias generando una reacción visible con prurito e hinchazón local (Figura 9.5).

Figura 9.5

Esquema de la hipersensibilidad tipo IV, por contacto



Nota. Las figuras de las células corresponden a Bret Syfert/Wellcome Images