

CAPÍTULO 10

Autoinmunidad e Inmunodeficiencias

Magdalena Rambeaud y Andrea Dellarupe

Autoinmunidad

La autoinmunidad se define como la respuesta inmune dirigida hacia antígenos propios. Es una consecuencia inevitable de la evolución de la inmunidad adaptativa, la cual, si bien permite diferenciar millones de epitopos presentes en la naturaleza, puede generar en ese amplísimo repertorio de especificidades, clones de células que reaccionen con elementos propios del animal. La autoinmunidad ocurre por una falla, generalmente de causa desconocida, en los mecanismos de tolerancia inmunológica tanto central como periférica.

La *tolerancia inmunológica* es la ausencia de respuesta hacia cierto antígeno; la autotolerancia, que consiste en la eliminación o inactivación de clones de linfocitos potencialmente autorreactivos, se adquiere durante el desarrollo de los linfocitos T y B. La *tolerancia central*, que se adquiere en los órganos linfáticos primarios durante la selección negativa de los linfocitos T y B, garantiza el **no** reconocimiento de antígenos propios mediante la eliminación de los clones autorreactivos. Sin embargo, este mecanismo no es infalible, y algunos linfocitos autorreactivos salen a la circulación. Por lo tanto, un segundo mecanismo de regulación, la *tolerancia periférica*, intenta inactivarlos. Los mecanismos de tolerancia periférica incluyen la anergia clonal, que consiste en la no respuesta de ciertos clones de linfocitos T, por ausencia de moléculas co-estimuladoras en la célula blanco; y la anergia clonal de los linfocitos B cuando reconocen antígenos propios, pero con baja afinidad, o que no reciben la segunda señal de activación dada por los linfocitos Th foliculares. La tolerancia periférica ocurre en los órganos linfáticos secundarios y en los tejidos periféricos. Los linfocitos Th reguladores juegan un rol importante en la tolerancia periférica ya que ayudan a modular las respuestas inmunes en general, y particularmente las respuestas autoinmunes.

Las enfermedades autoinmunes comparten ciertas características comunes: 1- son enfermedades crónicas, ya que el autoantígeno no puede ser eliminado; 2- cursan con exacerbaciones de forma cíclica; 3- se observan con mayor frecuencia en ciertas razas animales, o incluso en animales emparentados entre sí (predisposición familiar), y 4- se presentan en animales con sistema inmune competente, es decir, animales que responden correctamente a antígenos extraños. La respuesta autoinmunitaria no necesariamente implica que haya enfermedad autoinmune (por ejemplo, la presencia de autoanticuerpos); para que haya

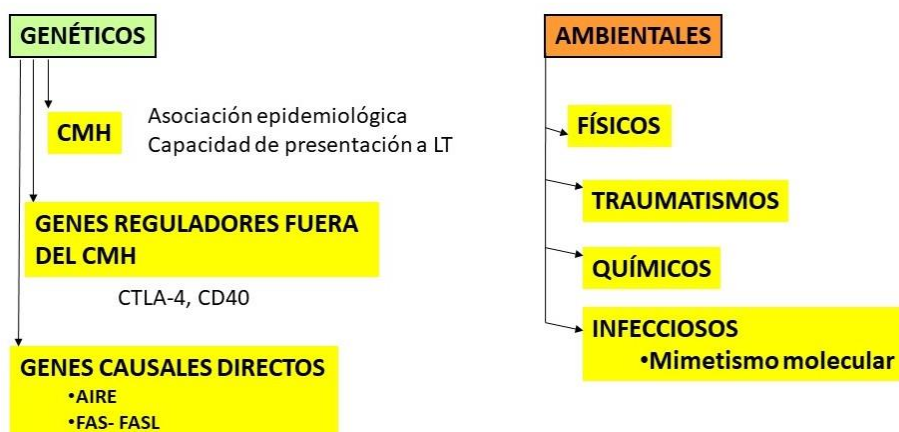
enfermedad autoinmune, debe existir un daño de un tejido u órgano y la consecuente manifestación clínica.

La autoinmunidad está fuertemente asociada a factores genéticos y ambientales (Figura 10.1). Dentro de los *factores genéticos*, los genes del CMH son particularmente importantes, ya que se ha encontrado una asociación epidemiológica (no causal) de ciertos alelos del CMH con la mayoría de las enfermedades autoinmunes, tal vez relacionado con la capacidad de determinados alelos de CMH para presentar antígenos propios a los linfocitos T. Otros genes importantes en la generación de autoinmunidad incluyen al gen que codifica para la proteína CTLA-4, que traduce señales inhibitorias en la activación de los linfocitos T, el gen de la molécula co-estimuladora CD40, o genes que pueden ser causa directa en la generación de enfermedades autoinmunes, como el gen AIRE (“autoimmune regulator”, por sus siglas en inglés), que estimula la expresión de antígenos propios en los órganos linfáticos primarios durante el proceso de selección negativa, o los genes que codifican para los receptores Fas- FasL importantes en el proceso de apoptosis que ocurre durante la selección negativa.

Dentro de los *factores ambientales* se encuentran factores físicos (por ejemplo la luz ultravioleta que puede lesionar selectivamente a las células presentadoras o a los linfocitos T reguladores), los traumatismos (pueden inducir el reconocimiento de autoantígenos en lugares inmunológicamente privilegiados, es decir, no expuestos normalmente a las células del sistema inmune, como el ojo o el testículo), factores químicos (ciertos fármacos pueden romper la tolerancia inmunológica e inducir respuestas autoinmunes), o factores infecciosos (posible mimetismo molecular, por reconocimiento de péptidos propios con secuencia similar a epitopos microbianos producidos tras el procesamiento de antígenos bacterianos o virales).

Figura 10.1

Factores que influyen en el desarrollo de autoinmunidad

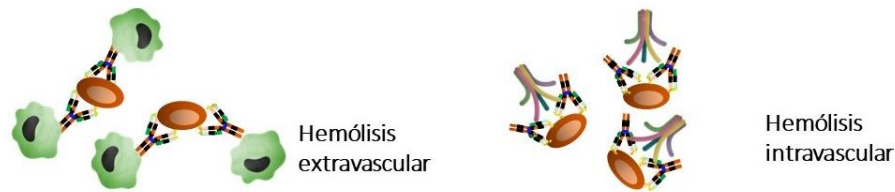


Las enfermedades autoinmunes pueden clasificarse según distintos criterios. Según su etiología pueden clasificarse en *primarias* (causadas por una falla propia del sistema inmunitario como una deficiencia o mutación genética), *secundarias* (consecuencia de otra enfermedad o causa conocida), *idiopáticas* (sin causa conocida), y *autoinflamatorias* (una nueva categoría, ya que si bien históricamente se consideró a las enfermedades autoinmunes como una consecuencia de fallas de los mecanismos de tolerancia de la inmunidad adaptativa, recientemente se han descrito mecanismos asociados a genes que determinan el umbral de activación de la respuesta inmune innata). Según el tejido afectado, las enfermedades órgano-específicas afectan a un órgano o tejido particular, y las enfermedades sistémicas afectan antígenos propios con una distribución tisular amplia.

Mecanismos patogénicos de las enfermedades autoinmunes

Los autoantígenos que pueden ser atacados en una enfermedad autoinmune son muy diversos, pudiendo ser antígenos de membrana, hormonas, enzimas, factores nucleares, etc., y en estos casos la lesión se da por una destrucción de las células que expresan el autoantígeno, ya sea por producción de autoanticuerpos o por la acción de linfocitos T autorreactivos. En el caso de los receptores de hormonas y neurotransmisores, los autoanticuerpos pueden tener un efecto antagonista o agonista sobre el receptor, bloqueando o estimulándolo, respectivamente, causando distintos tipos de trastornos. En las enfermedades autoinmunes hacia antígenos con distribución tisular amplia, se genera una gran cantidad de inmunocomplejos circulantes, que se depositan en las membranas serosas, y en las redes capilares con fuerte flujo y gradiente de presión, como las membranas articulares, los plexos coroideos, el glomérulo renal, generando daño tisular por fenómenos de hipersensibilidad de tipo II, III y IV. Los signos clínicos de las enfermedades autoinmunes dependerán del autoantígeno atacado, su localización, el mecanismo efector de la inmunidad que se desencadene, y el grado de compromiso tisular.

Uno de los mecanismos patogénicos de las enfermedades autoinmunes es la **producción de anticuerpos contra proteínas de membrana en las células blanco**, un típico ejemplo de hipersensibilidad tipo II. Como ejemplo puede mencionarse la anemia hemolítica autoinmune (Figura 10.2), descrita en perros, bovinos, equinos y humanos, en la cual los autoanticuerpos están dirigidos a los propios eritrocitos del animal, con la consecuente hemólisis causada por distintos mecanismos efectores (activación del sistema del complemento, fagocitosis). Los signos clínicos son palidez de las mucosas, aletargamiento, anemia, debilidad, ictericia, hepatomegalia y esplenomegalia. La causa de esta enfermedad es desconocida, aunque se ha asociado a alteraciones en la superficie de los eritrocitos debidas a ciertos fármacos o infecciones virales.

Figura 10.2.*Mecanismo de daño en la anemia hemolítica autoinmune*

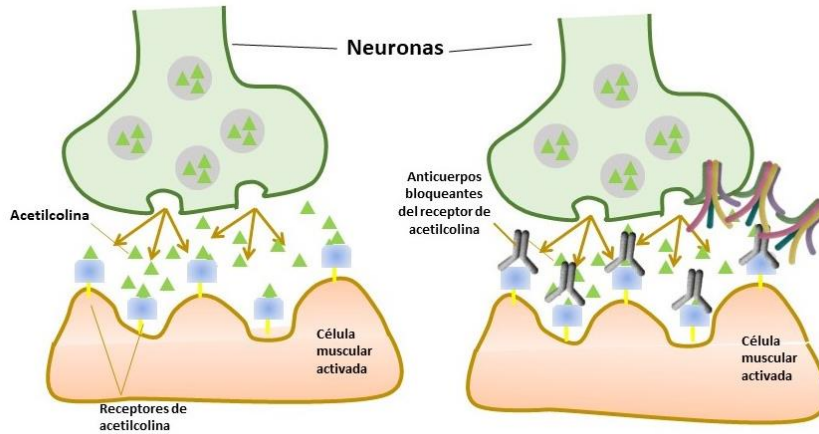
Nota. Las figuras de las células corresponden a Bret Syfert/Wellcome Images

El *complejo pénfigo* es otro ejemplo de este mecanismo patogénico; dentro de este grupo de enfermedades cutáneas se encuentra el pénfigo foliáceo, la más frecuente especialmente en caninos y una de las enfermedades autoinmunes más benignas. En esta enfermedad se producen anticuerpos anti-desmosomas, que son los organoides que favorecen la unión intercelular entre los queratinocitos. Al generarse anticuerpos contra los desmosomas, se generan vesículas por desprendimiento de los queratinocitos, y consecuente formación de úlceras e infecciones secundarias.

Otro mecanismo patogénico de las enfermedades autoinmunes involucra la **generación de anticuerpos contra receptores celulares**. Como ejemplo puede mencionarse la *miastenia grave*, descrita en perros, gatos y humanos, en la cual se generan autoanticuerpos contra el receptor de la acetilcolina presente en las células musculares estriadas. Los anticuerpos no sólo bloquean al receptor, sino que generan su destrucción mediante la activación del sistema del complemento (Figura 10.3). Como consecuencia, los animales presentan dificultad en la deglución, respiración fatigosa y debilidad generalizada. En caninos, las razas grandes como el Ovejero Alemán, Golden Retriever y Labrador tienen una mayor predisposición a esta enfermedad.

Figura 10.3

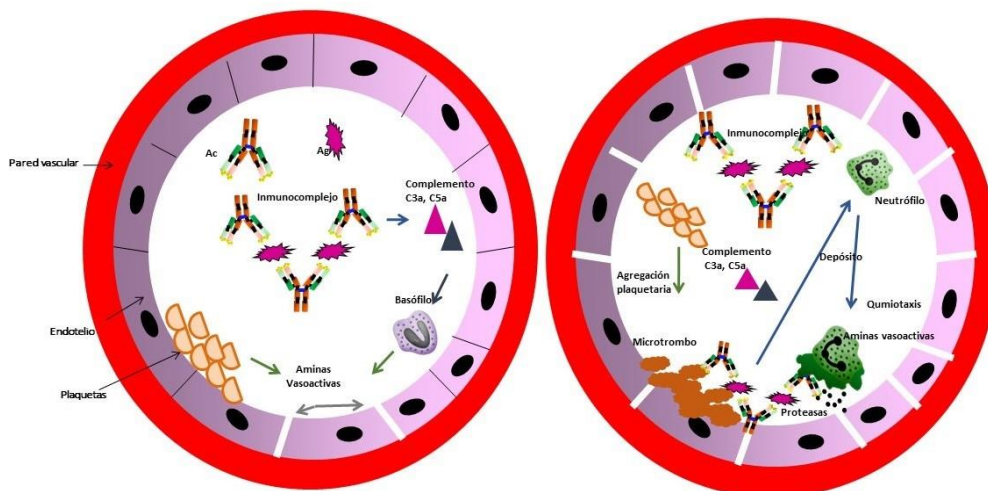
Mecanismo de daño por generación de anticuerpos contra receptores en la miastenia grave



El **depósito de inmunocomplejos** en distintos tejidos es otro mecanismo patogénico, siendo el *lupus eritematoso sistémico* su ejemplo clásico, descrito en perros, equinos y humanos. En esta enfermedad se presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas debido a la producción de una gran variedad de autoanticuerpos contra distintos componentes del organismo (eritrocitos, plaquetas, membranas basales, entre otros), aunque su característica principal y común en todas sus presentaciones es la generación de anticuerpos antinucleares. Estos autoanticuerpos se producen en gran cantidad y forman inmunocomplejos circulantes que tienden a depositarse en membranas serosas y redes capilares con fuerte flujo y gradiente de presión. Los signos clínicos de esta enfermedad son muy variados, e incluyen glomerulonefritis, artritis, miositis, anemia y dermatitis.

Figura 10.4

Mecanismo de daño por depósito de inmunocomplejos en el lupus eritematoso sistémico



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

Algunas enfermedades autoinmunes están **mediadas por linfocitos T**, como la *diabetes tipo I*, en la cual se genera la destrucción de las células productoras de insulina en los islotes de Langerhans. El mecanismo por el cual esto ocurre no es del todo conocido; se cree que, por alguna razón, los autoantígenos presentes en las células β de los islotes de Langerhans son incorporados y procesados por las células dendríticas, las cuales activan clones de linfocitos T autorreactivos, que se expanden y diferencian a células efectoras, vuelven al páncreas y generan citocinas, fundamentalmente de perfil Th1, que generan la activación de macrófagos y destrucción del tejido blanco. Otro ejemplo es la *tiroiditis autoinmune*, descrita en perros y humanos, en la cual se observa una destrucción progresiva de la glándula tiroidea por los linfocitos T. Los signos clínicos en perros aparecen cuando ya se ha destruido el 75% del tejido glandular, e incluyen letargia, obesidad, alopecia zonal, y distintas manifestaciones cutáneas.

Otro mecanismo patogénico involucra la acción de linfocitos Th17. Como ejemplo se describe la *artritis reumatoide*, de etiología desconocida, aunque se postula que algunos autoantígenos que podrían desencadenarla serían el colágeno de la matriz de proteoglicanos del cartílago, o las mismas Ig. Los linfocitos Th17 efectoras, se dirigen a la membrana sinovial, donde se produce gran cantidad de citocinas proinflamatorias, que generan a la larga una gran infiltración y proliferación del tejido sinovial, que se vuelve fibroso e invade las estructuras articulares, con degradación del cartílago, activación de los osteoclastos y erosión del hueso y lesión articular.

El diagnóstico de las enfermedades autoinmunes es en general dificultoso, y se basa en la presencia de signos clínicos compatibles sumado a la detección de los autoanticuerpos. El tratamiento se realiza con drogas inmunosupresoras o inmunomoduladoras, o en algunos casos con anticuerpos monoclonales contra ciertas citocinas especialmente en enfermedades de naturaleza inflamatoria.

Inmunodeficiencias

Se define a las inmunodeficiencias como defectos en el sistema inmune innato o adaptativo. Pueden clasificarse en *primarias* (debidas a defectos hereditarios) o *secundarias* (como resultado directo de alguna otra causa). Dentro de las inmunodeficiencias primarias, pueden estar afectados componentes tanto de la inmunidad innata (fagocitosis, expresión de moléculas de adhesión, fracciones del sistema del complemento) como de la inmunidad adaptativa (linfocitos T o B). En los animales domésticos existe una susceptibilidad racial a las inmunodeficiencias primarias, especialmente en razas con un alto grado de endogamia, que favorece la aparición de homocigosis y consecuente manifestación o expresión de defectos genéticos. Dentro de las inmunodeficiencias secundarias, pueden mencionarse las causadas por malnutrición, por enfermedades tumorales o como consecuencia de infecciones inmunosupresoras como algunas enfermedades virales (enfermedad de Gumboro, leucemia felina, etc.).

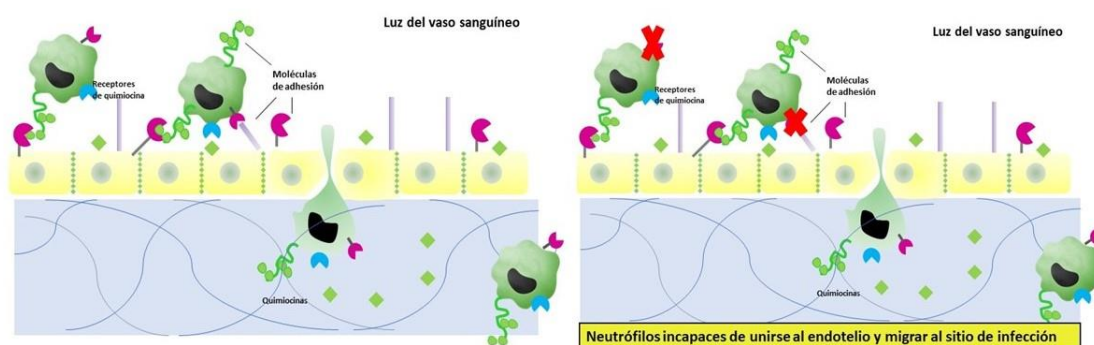
Ejemplos de inmunodeficiencias primarias y secundarias

El **síndrome de Chediak-Higashi** es una enfermedad causada por un defecto en el gen de una proteína que controla la fusión lisosomal; en estos individuos se producen lisosomas anormalmente grandes en neutrófilos, monocitos, eosinófilos, que además son frágiles y se rompen espontáneamente liberando su contenido y produciendo daño tisular. Por las alteraciones en los neutrófilos, estos animales son más susceptibles a infecciones respiratorias y septicemias. También en estos individuos los gránulos de los linfocitos T citotóxicos son anormales, por lo cual son incapaces de causar la muerte por apoptosis de células blanco, al igual que los gránulos de las plaquetas, desarrollándose hematomas y hemorragias espontáneas que pueden incluso causar la muerte del animal.

En la **deficiencia de adhesión leucocitaria bovina**, existe una mutación en el gen de la integrina CD18, una molécula de adhesión expresada en la superficie de los neutrófilos que es crítica para la adhesión firme de los neutrófilos a los endotelios vasculares durante los procesos inflamatorios y su posterior migración hacia los sitios de infección (Figura 10.5). En los animales afectados (principalmente de la raza Holstein), los neutrófilos no logran adherirse a las paredes de los vasos sanguíneos por no expresar esta molécula de adhesión de forma funcional, entonces las bacterias proliferan en los tejidos sin control. Estos animales sufren infecciones bacterianas recurrentes, úlceras orales, neumonía crónica, y mueren muy tempranamente.

Figura 10.5

Mecanismo involucrado en la deficiencia de adhesión leucocitaria bovina



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

En la **inmunodeficiencia combinada grave**, la inmunodeficiencia primaria más frecuente en los equinos, los animales son incapaces de producir linfocitos T y B funcionales. Los potrillos nacen sanos, y si ingirieron adecuadamente el calostro, empiezan a manifestar signos clínicos a partir de los 2-3 meses de edad, muriendo entre los 4 y 6 meses por infecciones generalizadas.

En esta enfermedad el defecto está en el gen que codifica para una enzima importante en el ensamblaje del ADN durante el reordenamiento genético del TCR y BCR; por lo tanto, no tienen receptores de la inmunidad adaptativa funcionales y no pueden responder a los distintos antígenos.

La **inmunosupresión inducida por virus** es la causa principal de inmunodeficiencia secundaria en las especies domésticas. Dentro de ellas puede mencionarse la enfermedad de Gumboro en las aves, causada por un virus que destruye la Bolsa de Fabricio, el moquillo canino, que afecta y destruye el tejido linfático, generando inmunosupresión grave, y la leucemia felina e inmunodeficiencia felina.