



Universidad Central de Venezuela  
Facultad de Medicina  
Escuela de Medicina "José María Vargas"  
Cátedra de Inmunología



# Repaso

3er. Parcial de Inmunología

Junio 2021

**Prof. Edwin Escobar**

[edscobar@gmail.com](mailto:edscobar@gmail.com)

# Parcial 3

## Temas a Evaluar

- **Hipersensibilidades I-IV**
- **Inmunopatología**
- **Trasplantes**
- **Vacunas**
- **Edades Extremas**
- **SIDA**
- **Tumoral**

Repaso – 3er. Parcial de Inmunología. Junio 2021

**SISTEMAS HLA Y  
TRASPLANTES**

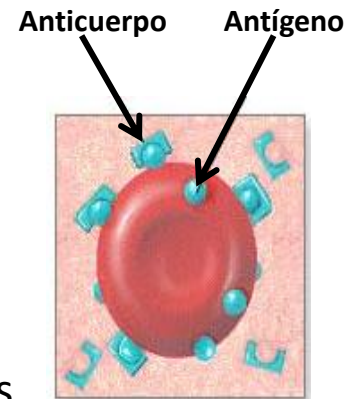
# Trasplante

## Tipos de trasplante – Diferencias genéticas

**Trasplante:** consiste en la transferencia de células, tejidos u órganos de un individuo a otro

**Donante** → **Receptor**

- **Autólogo** → dentro del mismo individuo
- **Singénico** → individuos isogénicos
- **Alogénico** → individuos de la misma especie
- **Xenogénico** → individuos de diferentes especies



**Aceptación o rechazo** → basado en las diferencias genéticas

Autólogos = Singénico > Alogénico > Xenogénicos

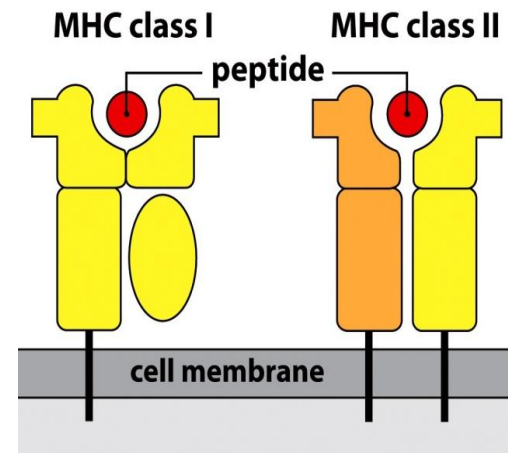
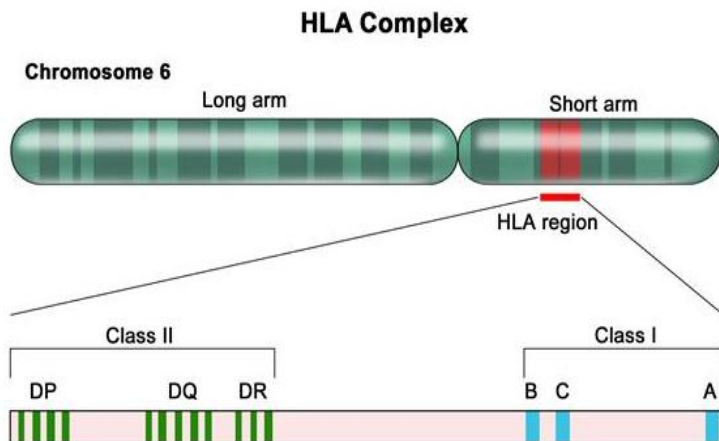
# Trasplante

## Tipos de trasplante – Barreras y limitaciones

- Disponibilidad de órganos
  - Controlar el rechazo
  - Disparidad genética entre el donante y el receptor
- Resposta inmunológica

## Antígenos de histocompatibilidad

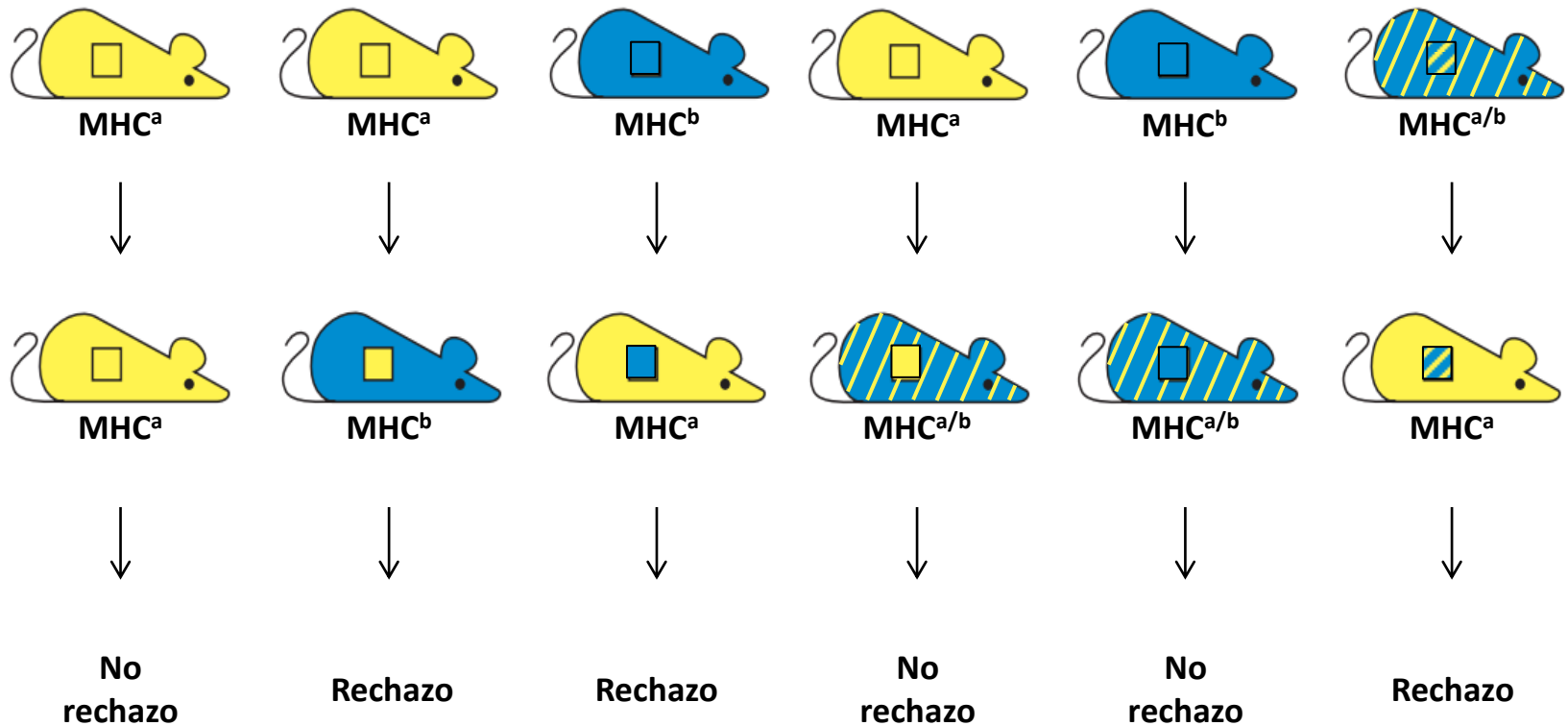
- Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH): Aloantígenos que inducen respuestas más enérgicas de rechazo
- Antígenos de histocompatibilidad secundarios o menores



# Complejo Mayor de Histocompatibilidad

## El rechazo – Papel de las células T

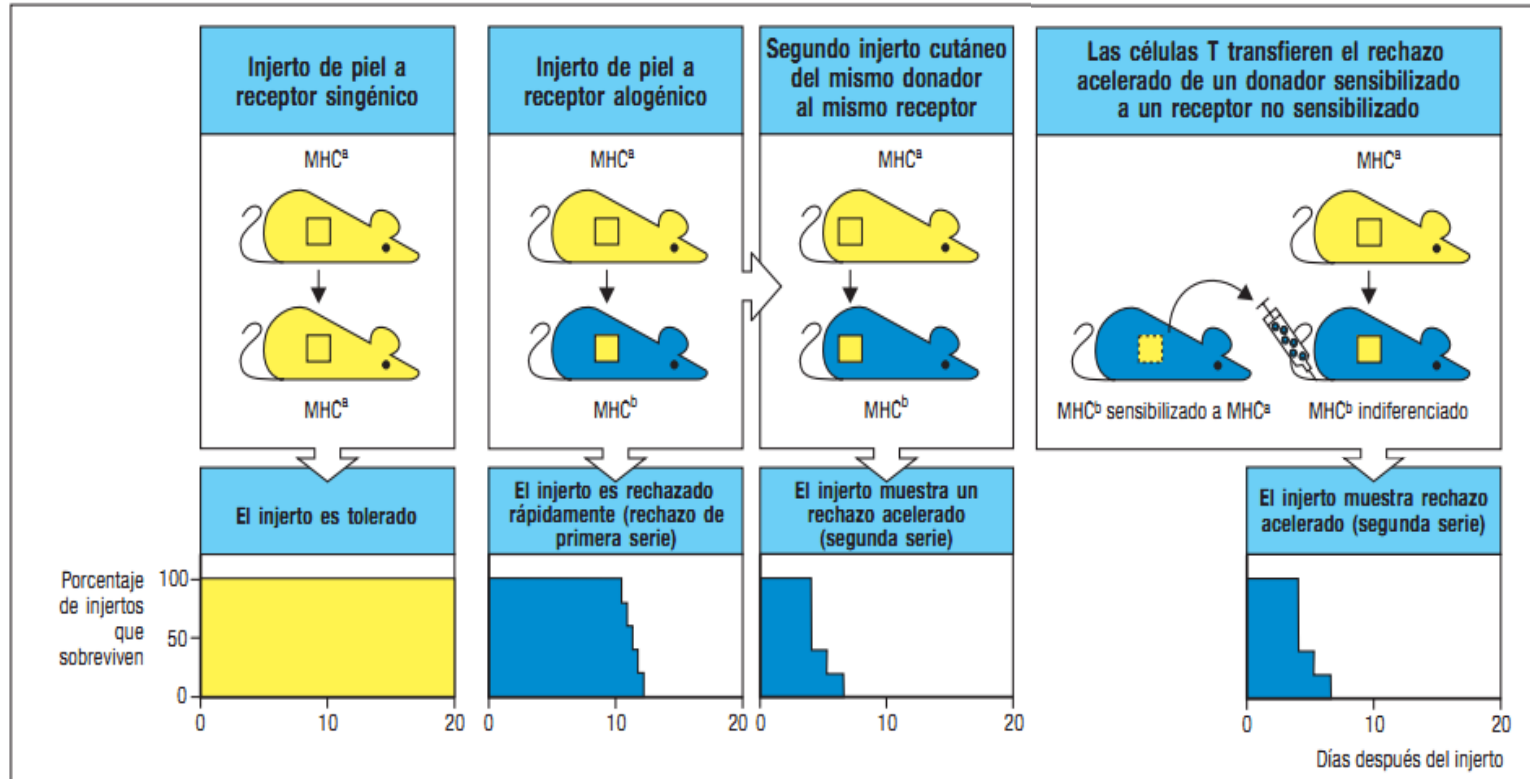
- Peter Goren 1930s y George Snell 1948 → Bases de histocompatibilidad en ratones



Premio Nobel 1980: George Snell, Baruj Benacerraf y Jean Dausset

# Complejo Mayor de Histocompatibilidad

## El rechazo – Papel de las células T



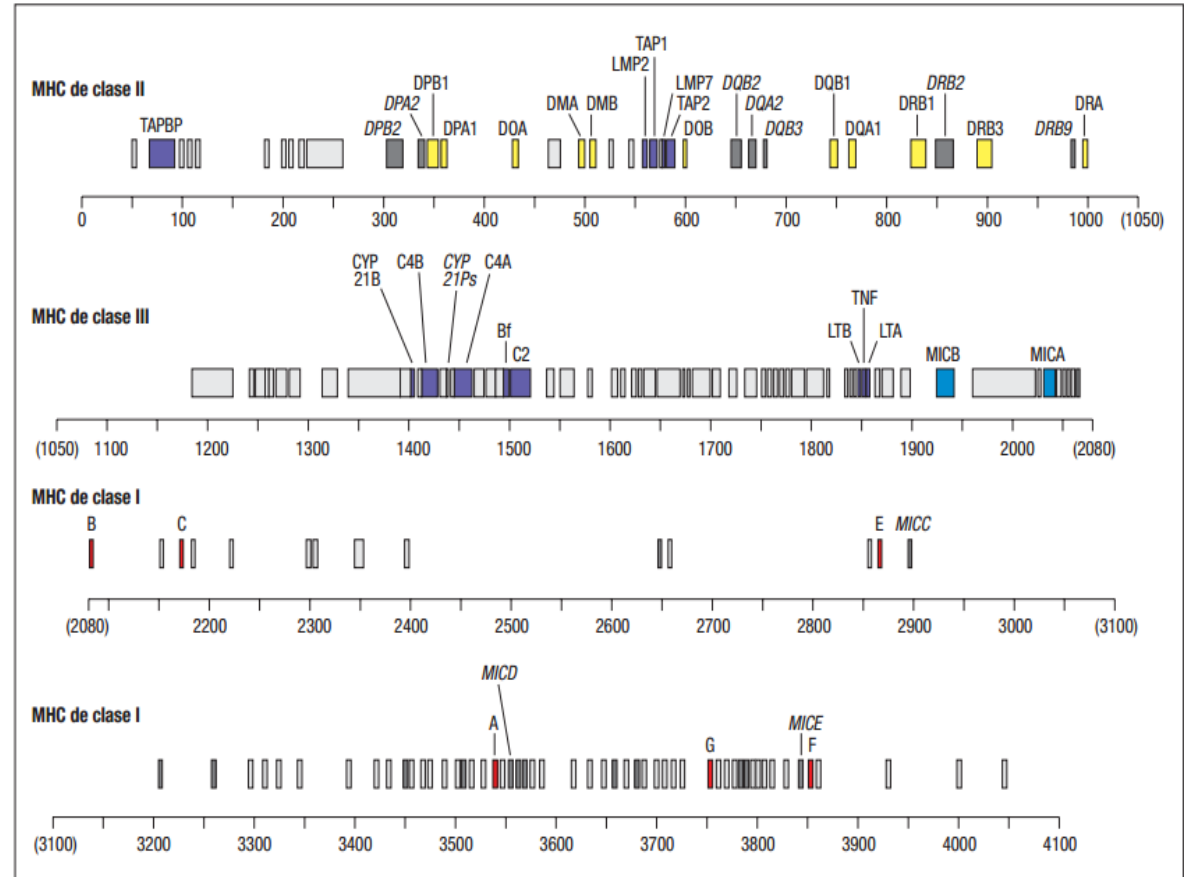
## MHC

- Son el objetivo principal de las respuestas inmunes a los Trasplantes allogénicos
- Son elementos esenciales para las respuestas a estímulos antigénicos
- Se les implica en la susceptibilidad genética a padecer enfermedades

# Complejo Mayor de Histocompatibilidad

## Características del MHC

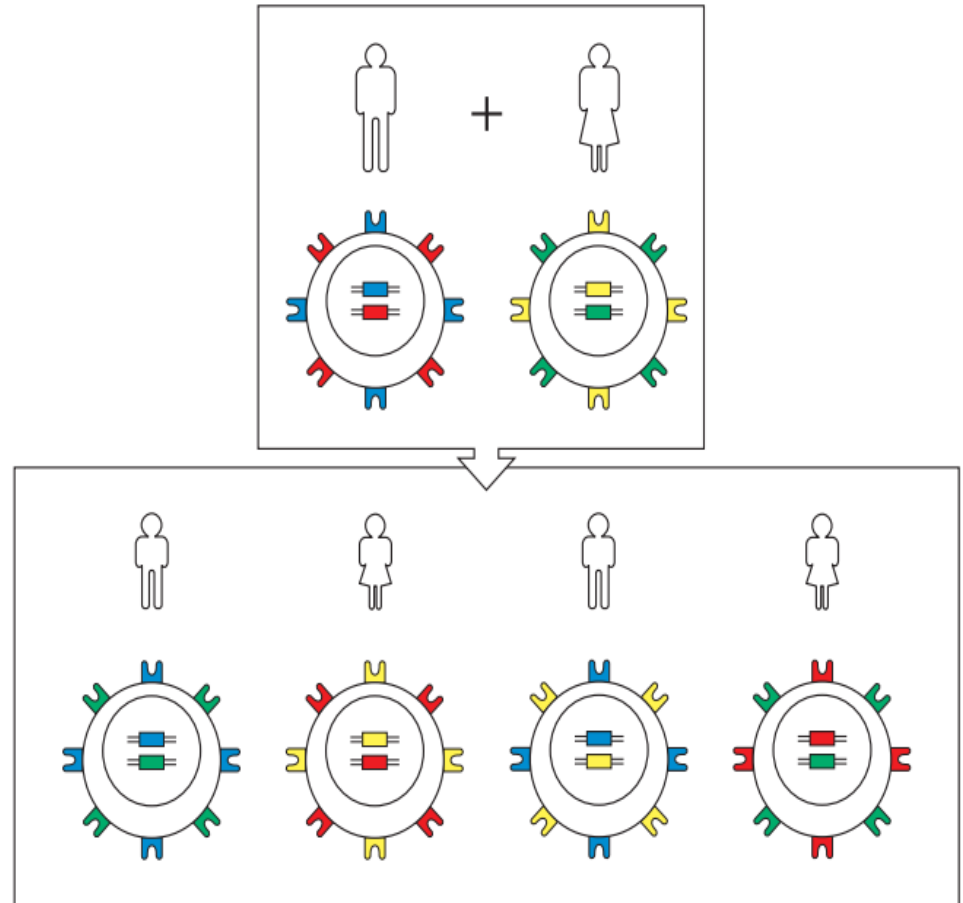
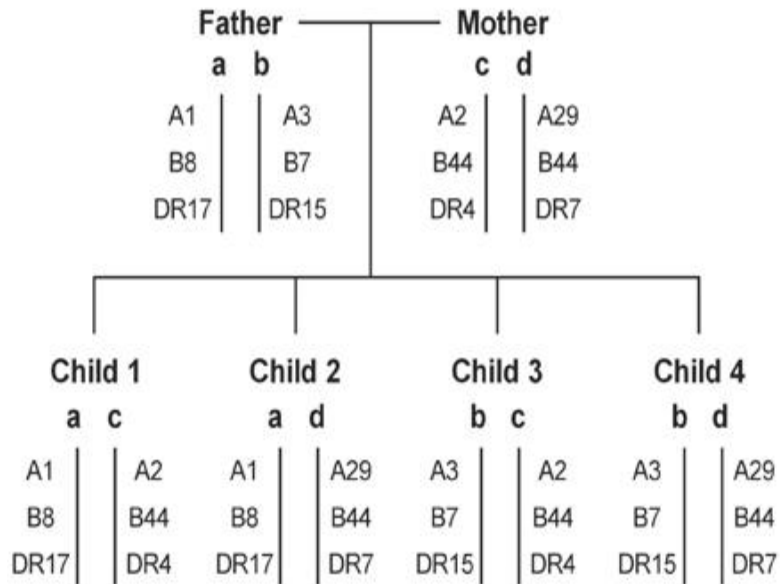
- Están ubicados en el brazo corto del cromosoma 6
- Se expresan de forma autosómica
- Son codominantes
- Es un sistema poligénico y polimórfico
- Se encuentran en desequilibrio de enlace
- Se heredan en bloque de acuerdo con un sistema mendeliano simple





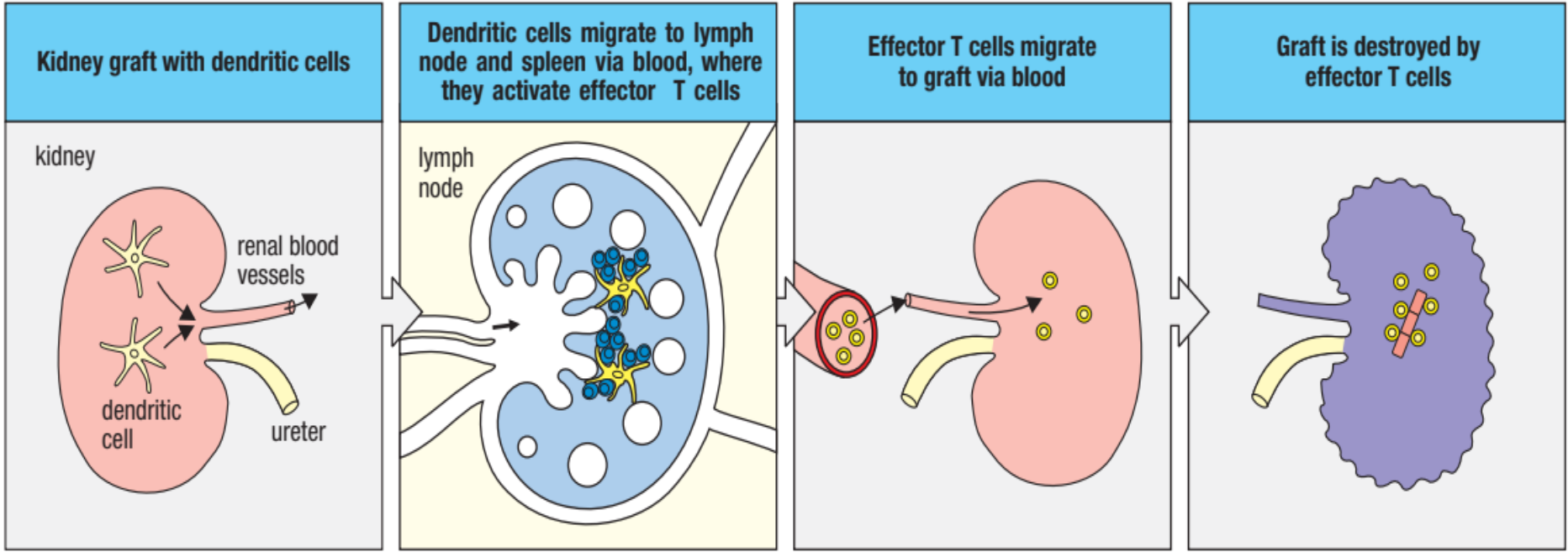
# Complejo Mayor de Histocompatibilidad

## Características del MHC



# Trasplante

## Rechazo

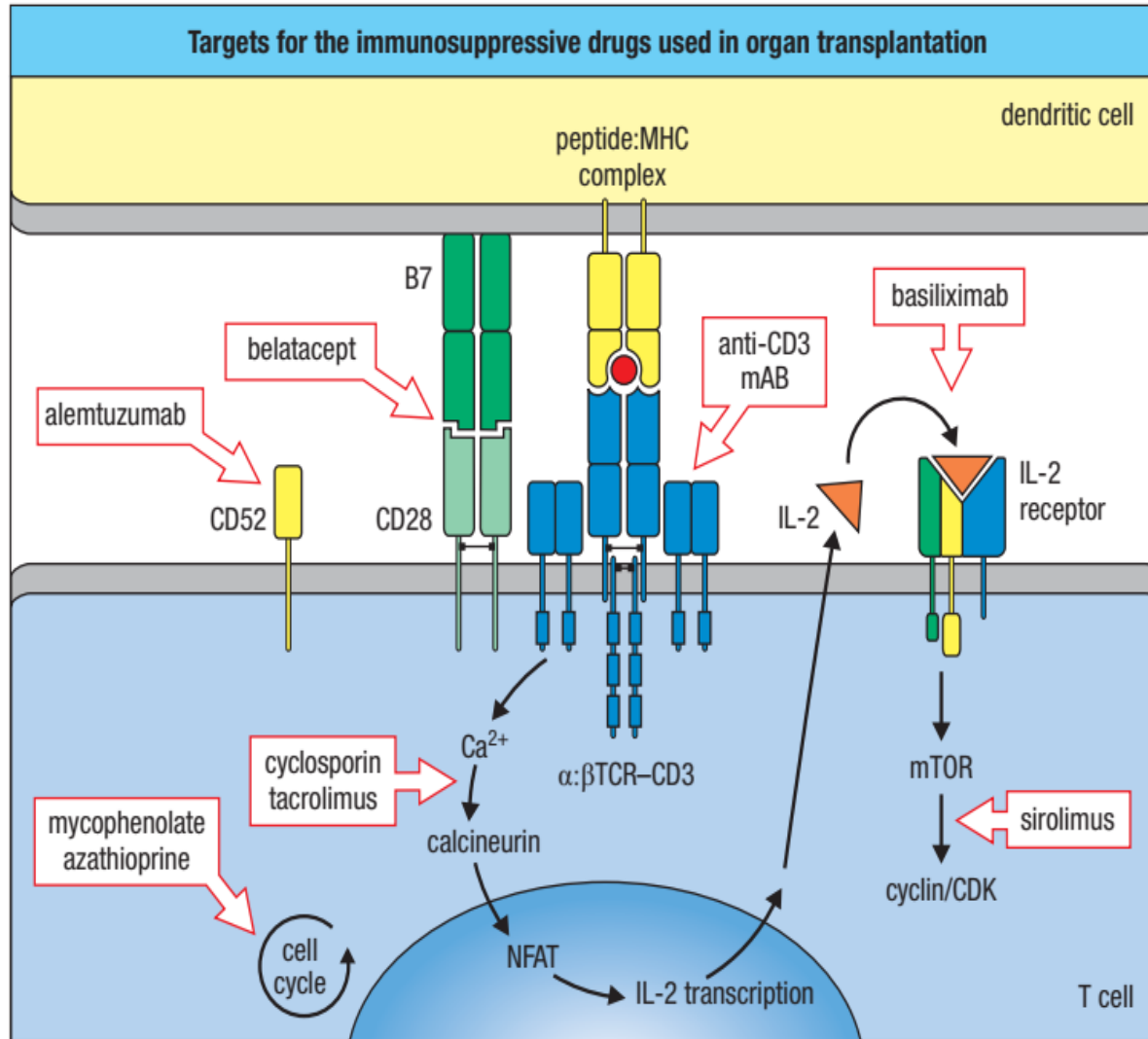


# Trasplante

## Tipos de rechazo

	Hiper-agudo	Agudo			Crónico
		Humoral	Temprana	Tardío	
<b>Tiempo</b>	24 horas	Días a meses	Días a semanas	Después del primer año	Años
<b>Causa</b>	Ac. pre-existentes contra el donante	Ac. pre-existentes contra antígenos leucocitarios (HLA)	Alorespuesta	Alorespuesta	Inmunológicas y no inmunológicas
<b>Mecanismo</b>	Células B, complemento y anticuerpos	Células B	Células T	Células T y células B	Células T, células B, inmunidad innata, lesiones e inflamación
<b>Tratamiento</b>	Mejor detección de anticuerpos preformados y mejor "emparejamiento" del MHC	Eliminar los anticuerpos donante específicos (Inmunoabsorción, inmunosupresión); controlar la producción de aloanticuerpos	Inmunosupresión		Re-trasplante; Inducción de tolerancia

## Rechazo – Drogas Inmunosupresoras



# Trasplante

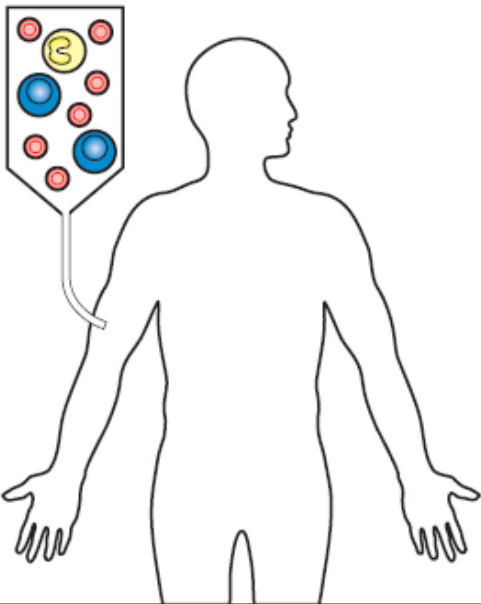
## Enfermedad de injerto contra huésped

- **La EICH aguda:** ocurre dentro de los primeros 6 meses después de un trasplante
  - Dolor o cólicos abdominales, náuseas, vómitos y diarrea
  - Ictericia (coloración amarillenta de la piel o los ojos) u otros problemas del hígado
  - Erupción cutánea, picazón, enrojecimiento en áreas de la piel
- **La EICH crónica:** comienza más de 3 meses después de un trasplante y puede durar toda la vida.
  - Resequedad en los ojos o cambios en la visión
  - Boca seca, parches blancos dentro de la boca y sensibilidad a los alimentos picantes
  - Fatiga, debilidad muscular y dolor crónico
  - Dolor o rigidez en las articulaciones
  - Erupción cutánea con áreas levantadas y decoloradas, así como endurecimiento o engrosamiento de la piel
  - Dificultad para respirar
  - Resequedad vaginal
  - Pérdida de peso

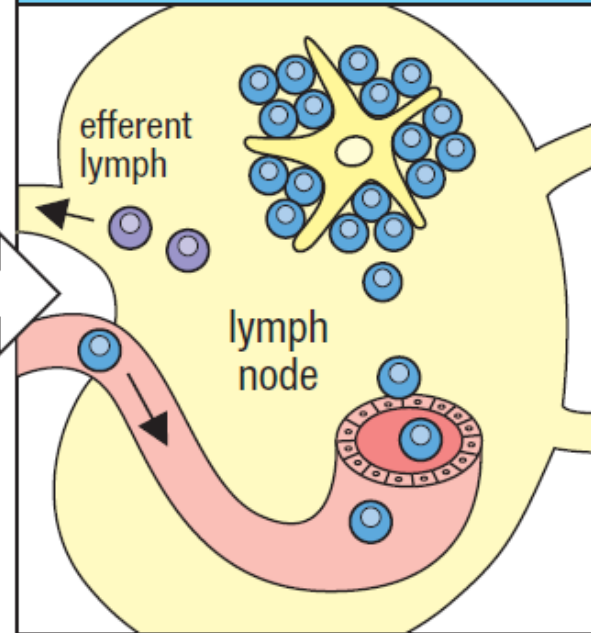
# Trasplante

## Enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD)

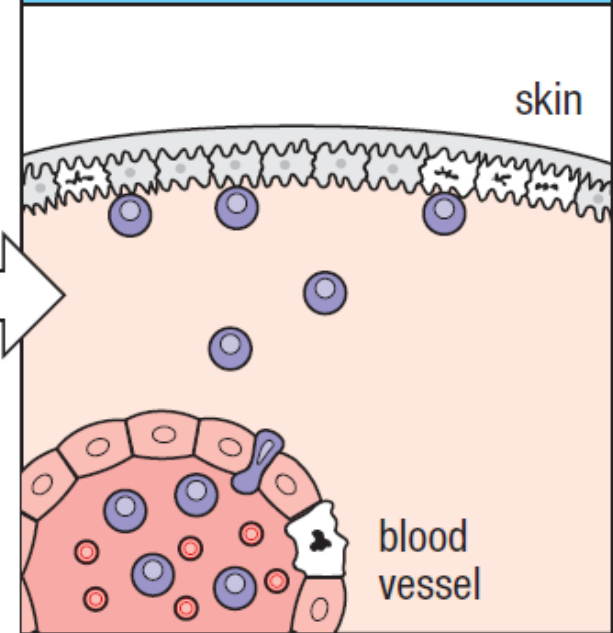
Allogeneic hematopoietic cell transplant contains mature and memory T cells



T cells circulate in blood to secondary lymphoid tissues. Alloreactive cells interact with dendritic cells and proliferate



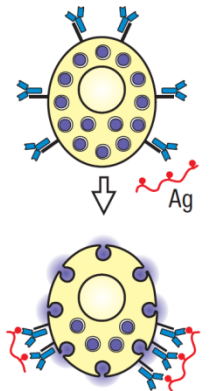
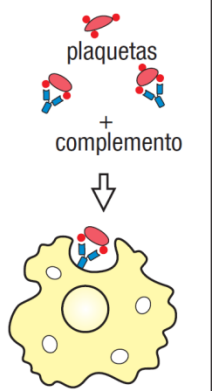
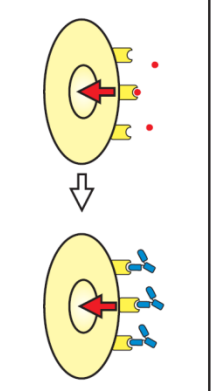
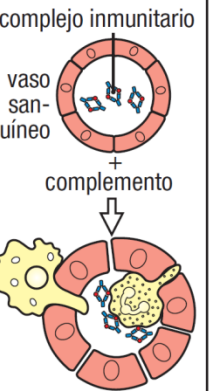
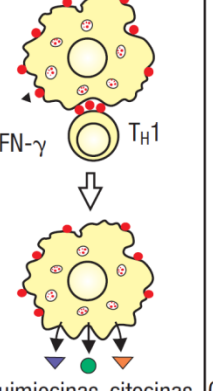
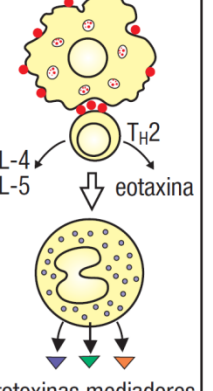
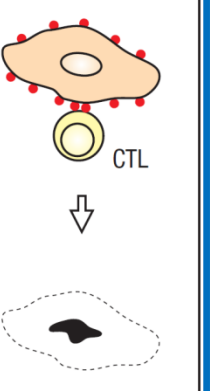
Effector CD4 and CD8 T cells enter host tissues and cause injury



Repaso – 3er. Parcial de Inmunología. Junio 2021

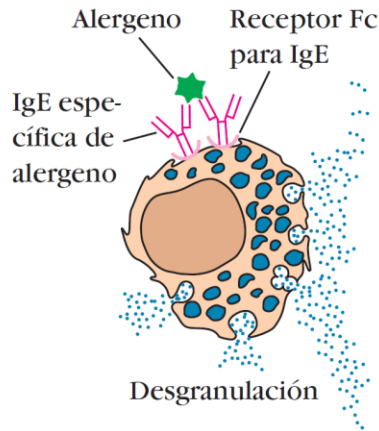
# **REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD**

# Reacciones de Hipersensibilidad

	Tipo I	Tipo II		Tipo III	Tipo IV		
<b>Reactivo inmunitario</b>	IgE	IgG e IgM		IgG	Células T <sub>H1</sub>	Células T <sub>H2</sub>	CTL
<b>Antígeno</b>	Antígeno soluble	Antígeno relacionado con la célula o la matriz	Receptor de superficie celular	Antígeno soluble	Antígeno soluble	Antígenos solubles	Antígeno relacionado con las células
<b>Mecanismo efector</b>	Activación de la célula cebada	Complemento, células de FcR <sup>+</sup> (fagocitos, linfocitos citolíticos)	El anticuerpo altera la señalización	Complemento, fagocitos	Activación de macrófagos	Producción de IgE, activación de eosinófilo, mastocitosis	Citotoxicidad
							
<b>Ejemplo de reacción de hipersensibilidad</b>	Rinitis alérgica, asma, anafilaxia general	Algunas alergias a fármacos (p. ej., penicilinas)	Urticaria crónica (anticuerpo contra FcεR1α)	Enfermedad del suero, reacción de Arthus	Dermatitis de contacto, reacción a la tuberculina	Asma crónica, rinitis alérgica crónica	Rechazo de injerto



### Tipo I



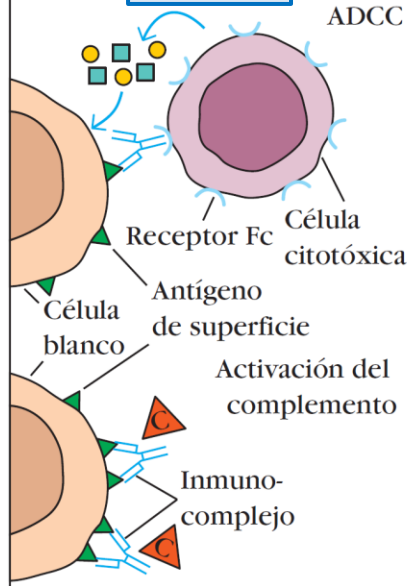
Tipo I

Hipersensibilidad mediada por IgE

El Ag induce el enlace cruzado de la IgE fija en mastocitos y basófilos con liberación de mediadores vasoactivos

Las manifestaciones típicas incluyen anafilaxis sistémica y anafilaxis localizada como fiebre del heno, asma, ronchas, alergias alimentarias y eccema

### Tipo II



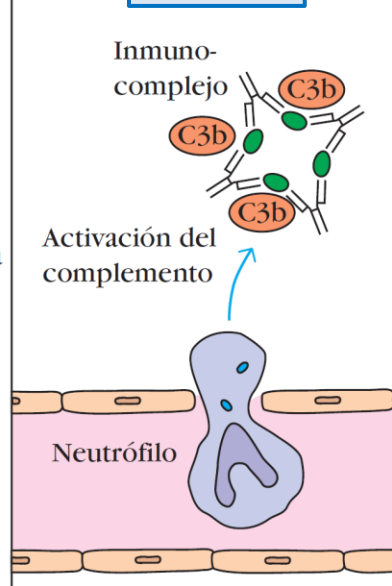
Tipo II

Hipersensibilidad citotóxica mediada por IgG o IgM

El Ab dirigido contra antígenos de superficie celular media la destrucción celular por activación del complemento o ADCC

Las manifestaciones típicas comprenden reacciones transfusionales, eritroblastosis fetal y anemia hemolítica autoinmunitaria

### Tipo III



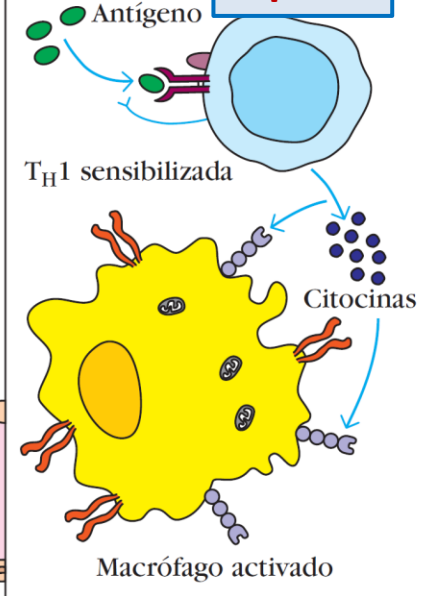
Tipo III

Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos

Los complejos Ag-Ab que se depositan en diversos tejidos inducen activación del complemento y reacción inflamatoria subsecuente mediada por infiltración masiva de neutrófilos

Las manifestaciones típicas abarcan reacción localizada de Arthus y reacciones generalizadas como enfermedad del suero, vasculitis necrosante, glomerulonefritis, artritis reumatoide y lupus eritematoso diseminado

### Tipo IV



Tipo IV

Hipersensibilidad mediada por células

Las células TH1 sensibilizadas que se muestran arriba liberan citocinas que activan macrófagos o células TC que median la lesión celular directa. Las células TH2 y los CTL median reacciones similares

Las manifestaciones típicas incluyen dermatitis por contacto, reacciones tuberculares y rechazo de injerto

# Las Hipersensibilidades

Repaso – 3er. Parcial de Inmunología. Junio 2021

**REACCIONES DE**

**HIPERSENSIBILIDAD TIPO IV**

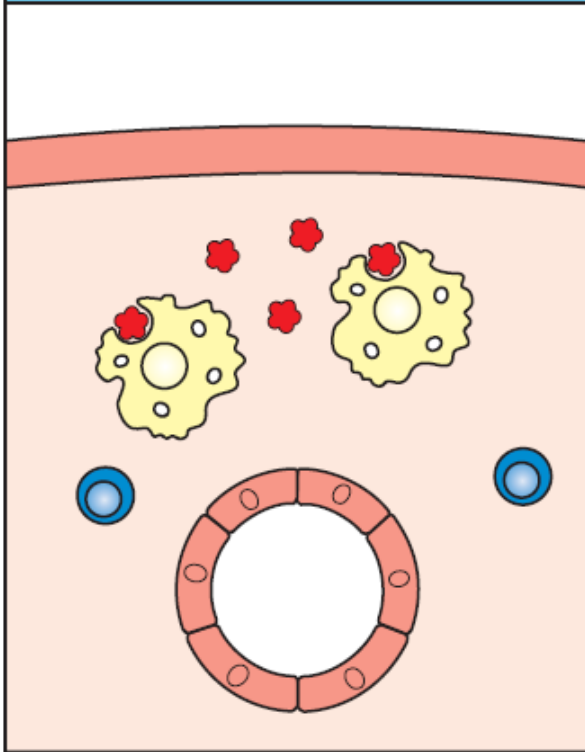
# Hipersensibilidad tipo IV

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV son mediadas por células T efectoras dirigidas contra antígenos específicos

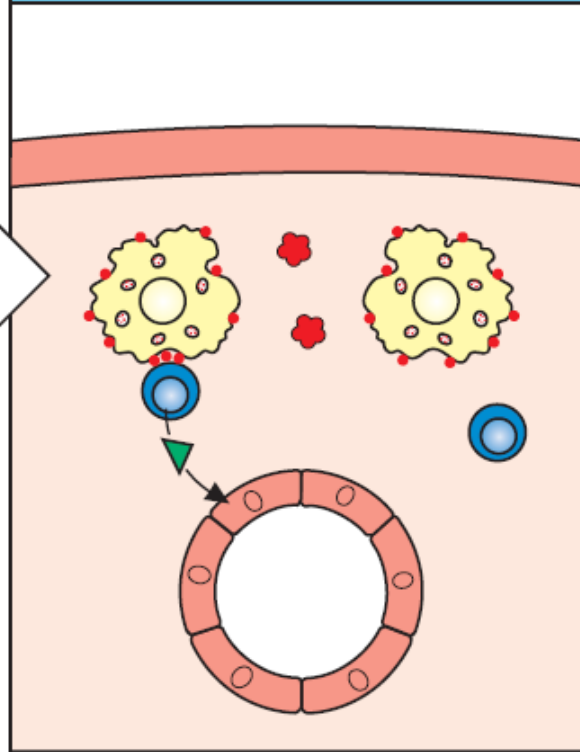
Síndrome	Antígeno	Consecuencia
Hipersensibilidad de tipo tardío	<p>Proteínas: Veneno de insecto Proteínas micobacterianas (tuberculina, lepromina)</p>	<p>Edema local de la piel: Eritema Induración Infiltración celular Dermatitis</p>
Hipersensibilidad por contacto	<p>Haptenos: pentadecacatecol (zumaque venenoso) DNFB Iones metálicos pequeños: Níquel Cromato</p>	<p>Reacción epidérmica local: Eritema Infiltrado celular Vesículas Abscesos intraepidérmicos</p>
Enteropatía con sensibilidad al gluten (enfermedad celiaca)	Gliadina	Atrofia de las vellosidades en absorción deficiente del intestino delgado

# Hipersensibilidad tipo IV

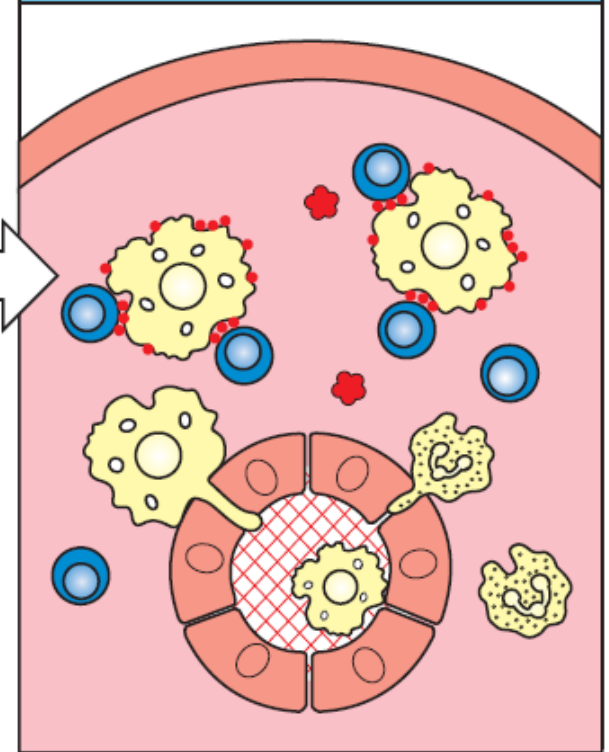
Se inyecta antígeno en el tejido subcutáneo y es procesado por las células presentadoras de antígeno locales



Una célula efectora  $T_H1$  reconoce antígeno y libera citocinas, las cuales actúan sobre el endotelio vascular



El reclutamiento de fagocitos y de células plasmáticas al sitio de la inyección de antígeno produce una lesión visible

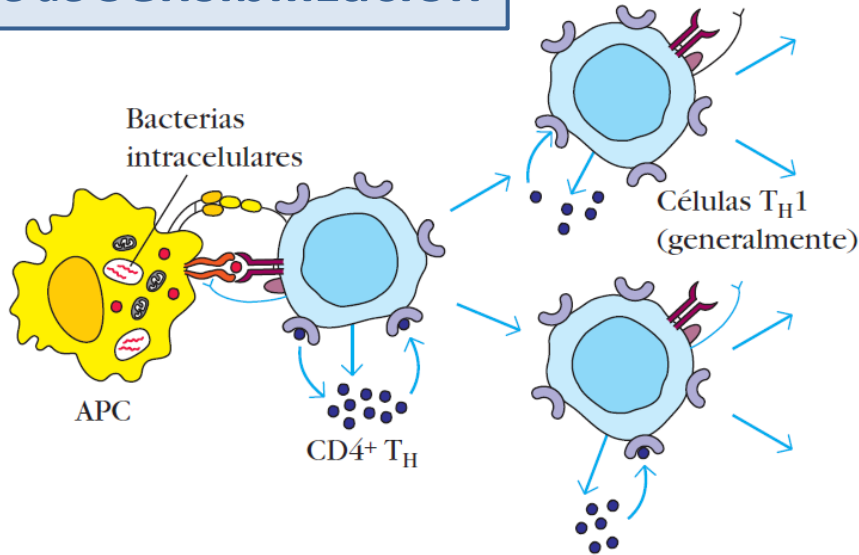


24 a 72 h

# Hipersensibilidad tipo IV

## Reacción de DTH

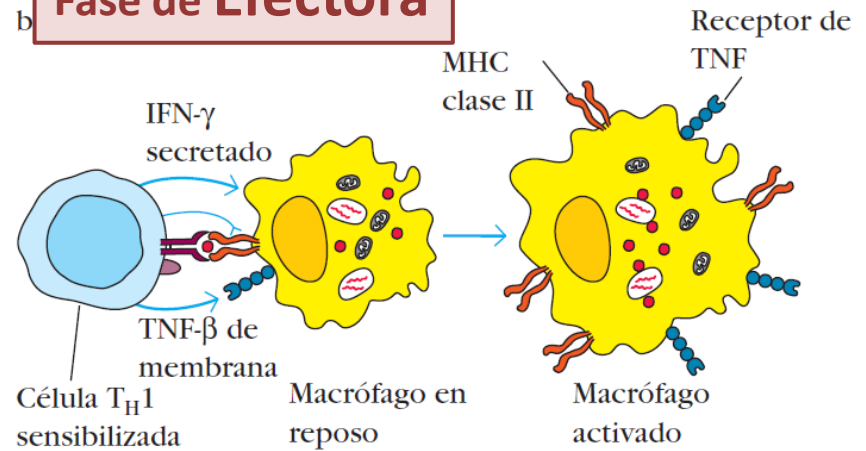
### Fase de Sensibilización



Células presentadoras de antígeno:  
Macrófagos  
Células de Langerhans

Células mediadoras de la DTH:  
Células T<sub>H</sub>1 generalmente  
Células CD8 ocasionalmente

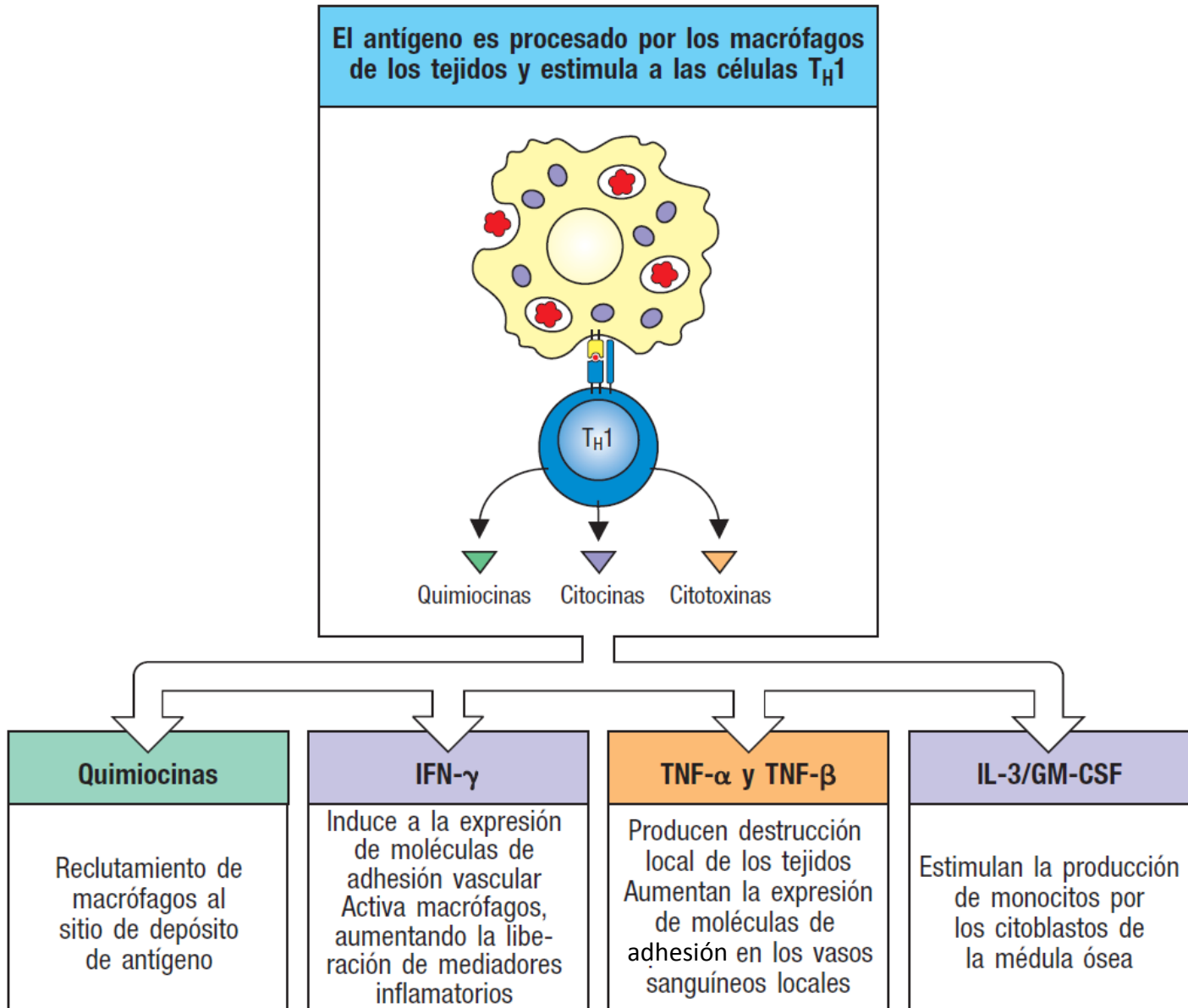
### Fase de Efectora



Secreciones de la célula T<sub>H</sub>1:  
Citocinas: IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$ , IL-2,  
IL-3, GM-CSF, MIF  
Quimiocinas: IL-8/CXCL8,  
MCP-1/CCL2

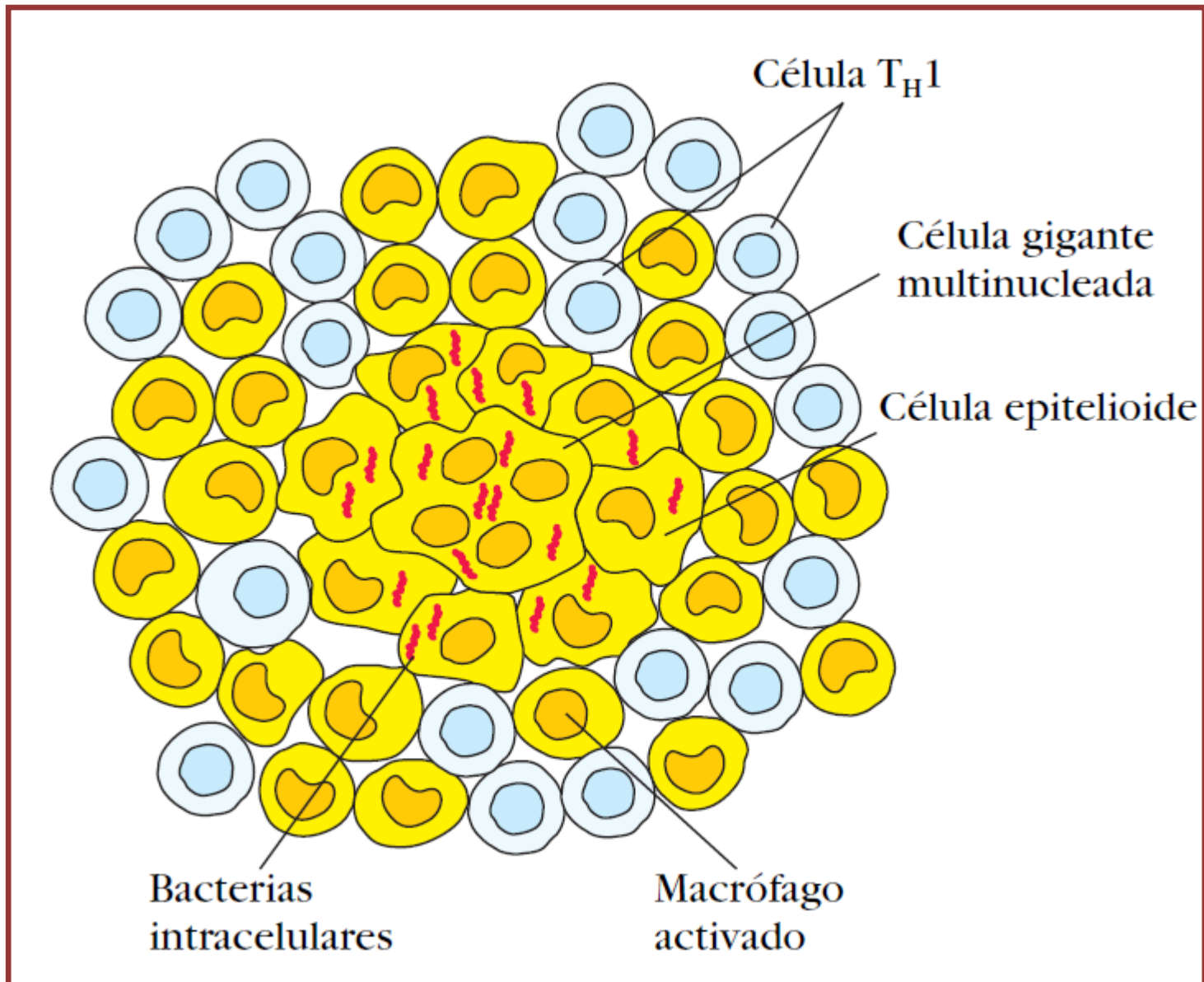
Efectos sobre la activación de macrófagos:  
↑ Moléculas MHC clase II  
↑ Receptores de TNF  
↑ Radicales de oxígeno  
↑ Óxido nítrico

# Hipersensibilidad tipo IV



# Hipersensibilidad tipo IV

## Granuloma

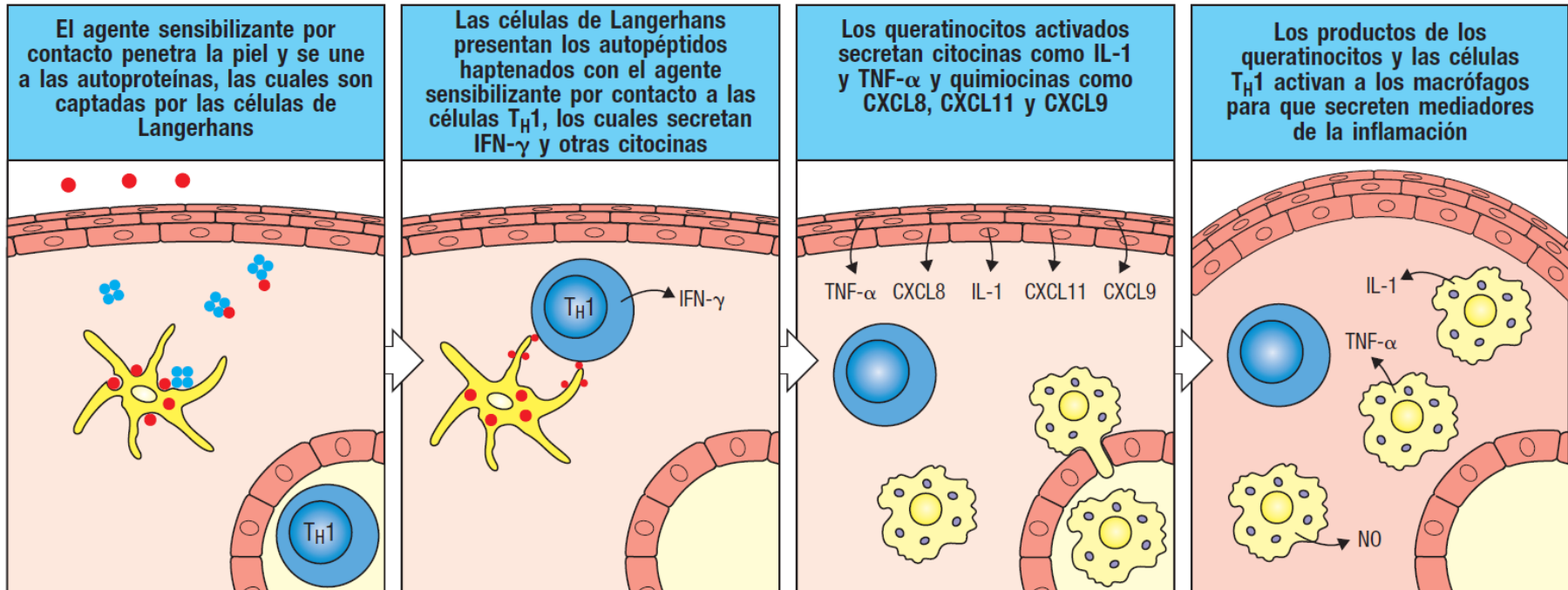




# Hipersensibilidad tipo IV

## Dermatitis de Contacto

Lesiones cutáneas ampollosas en la mano de un paciente con dermatitis de contacto con zumaque venenoso.





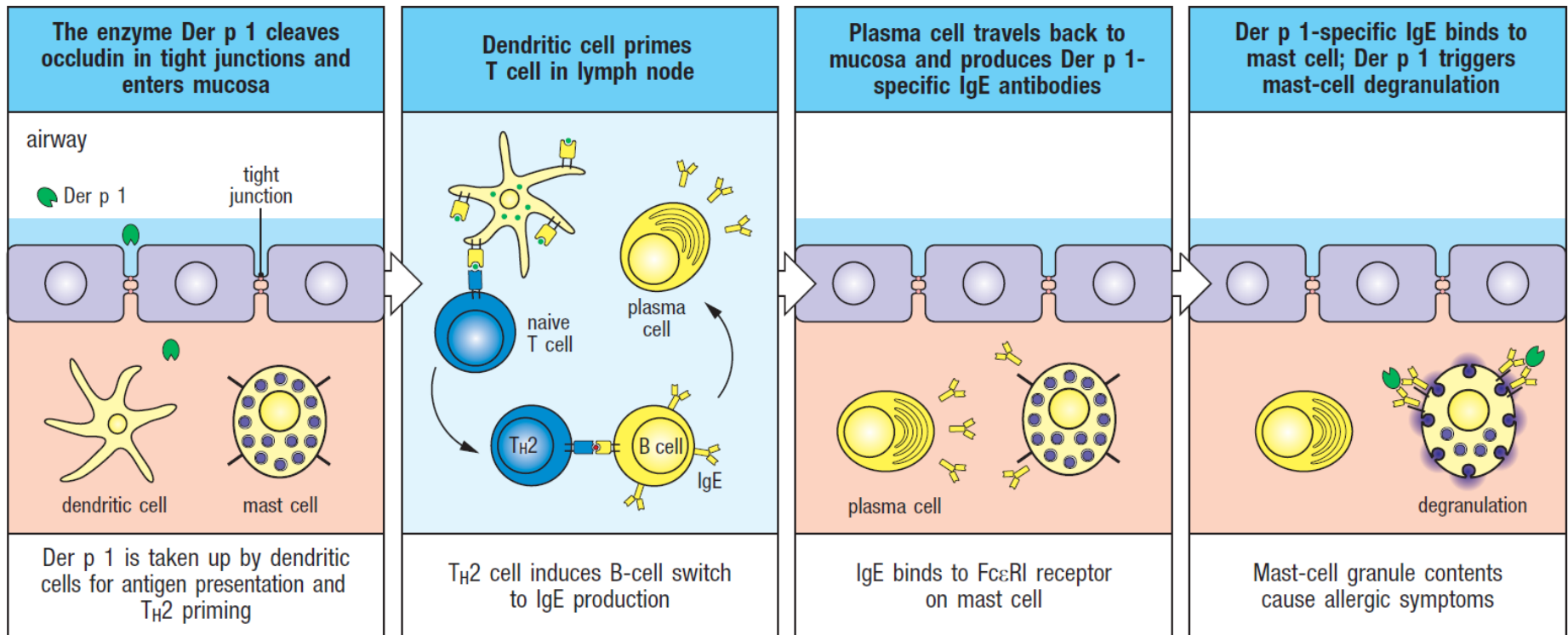
Repaso – 3er. Parcial de Inmunología. Junio 2021

**REACCIONES DE**

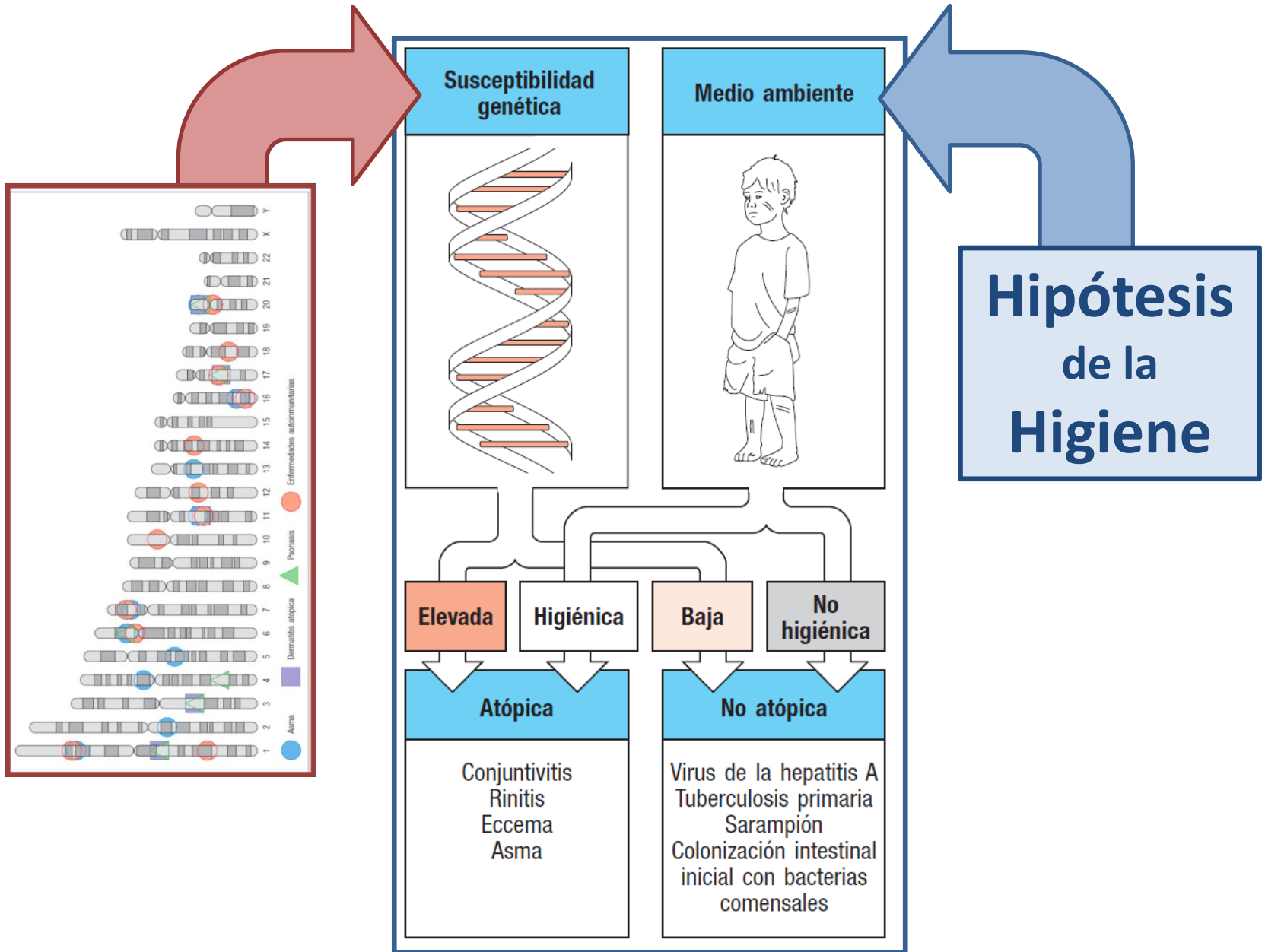
**HIPERSENSIBILIDAD TIPO I**

# Hipersensibilidad tipo I

## Etapas en la sensibilización a un alérgeno



# Hipersensibilidad tipo I

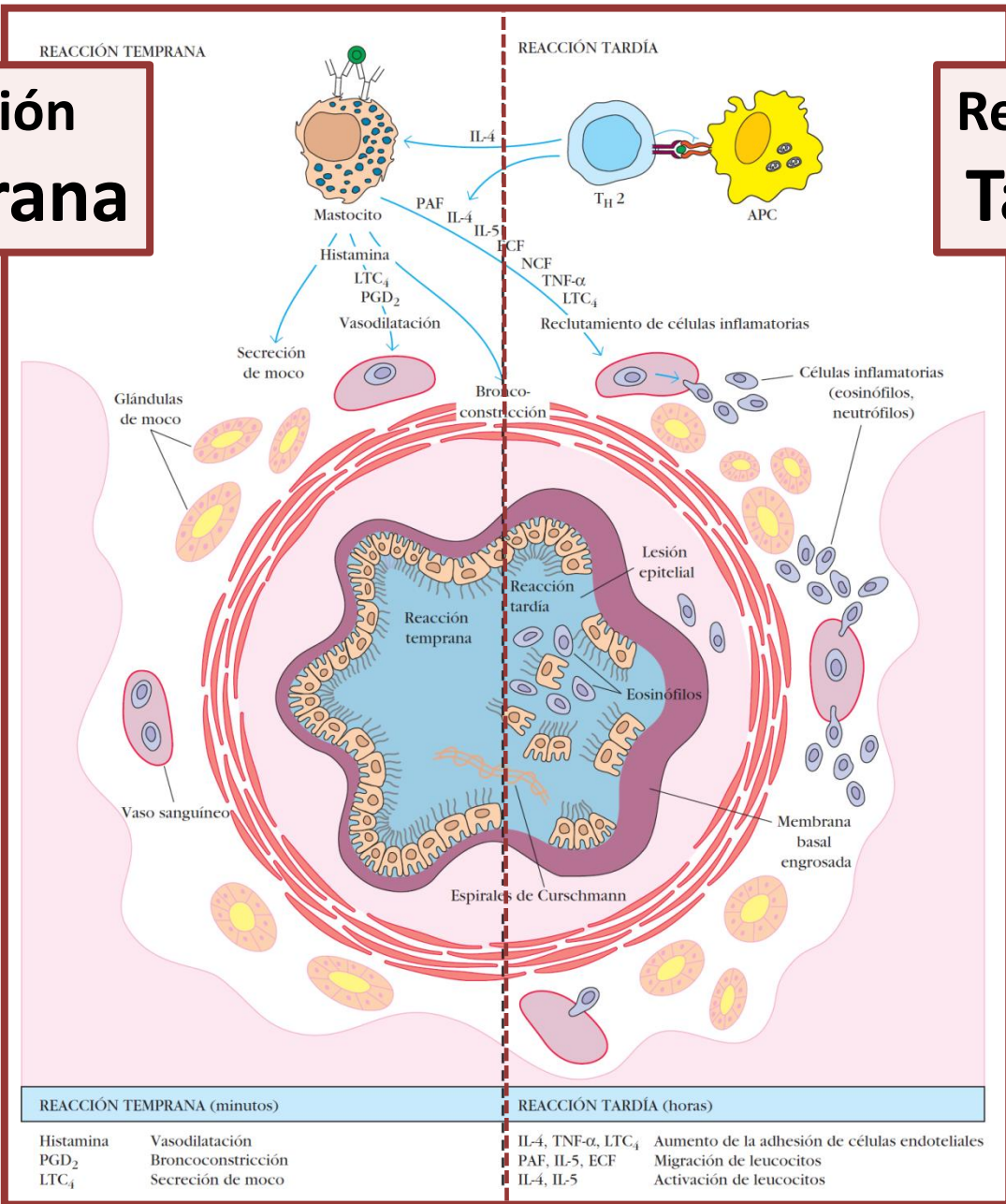


# Hipersensibilidad tipo I

## Asma

**Reacción Temprana**

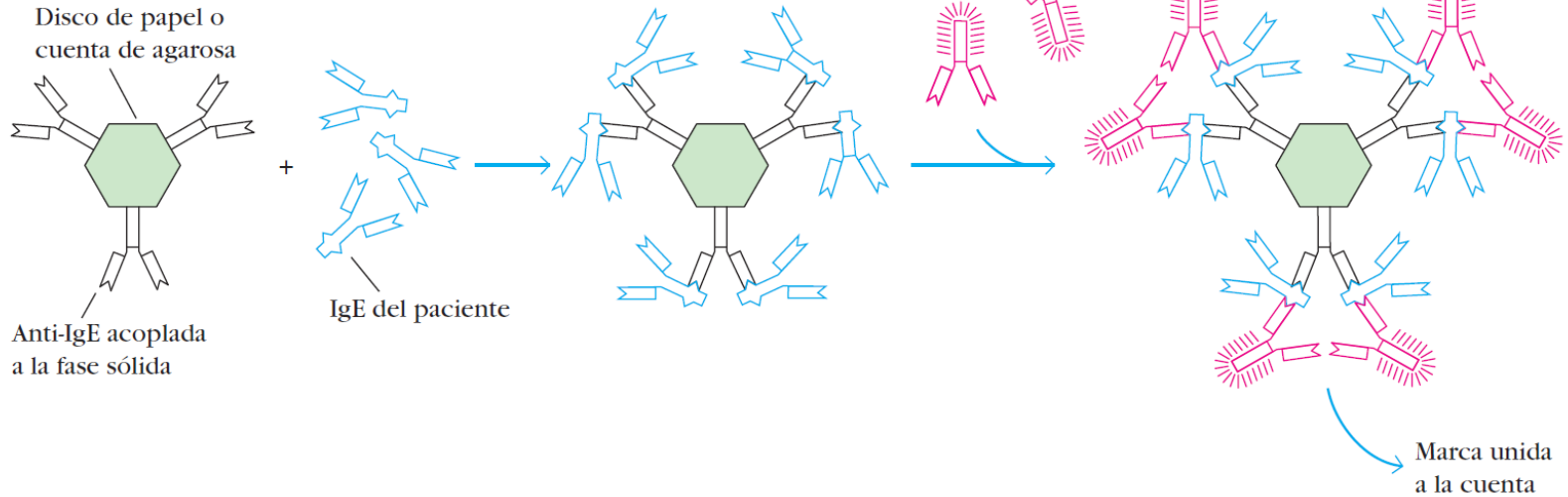
**Reacción Tardía**



# Hipersensibilidad tipo I

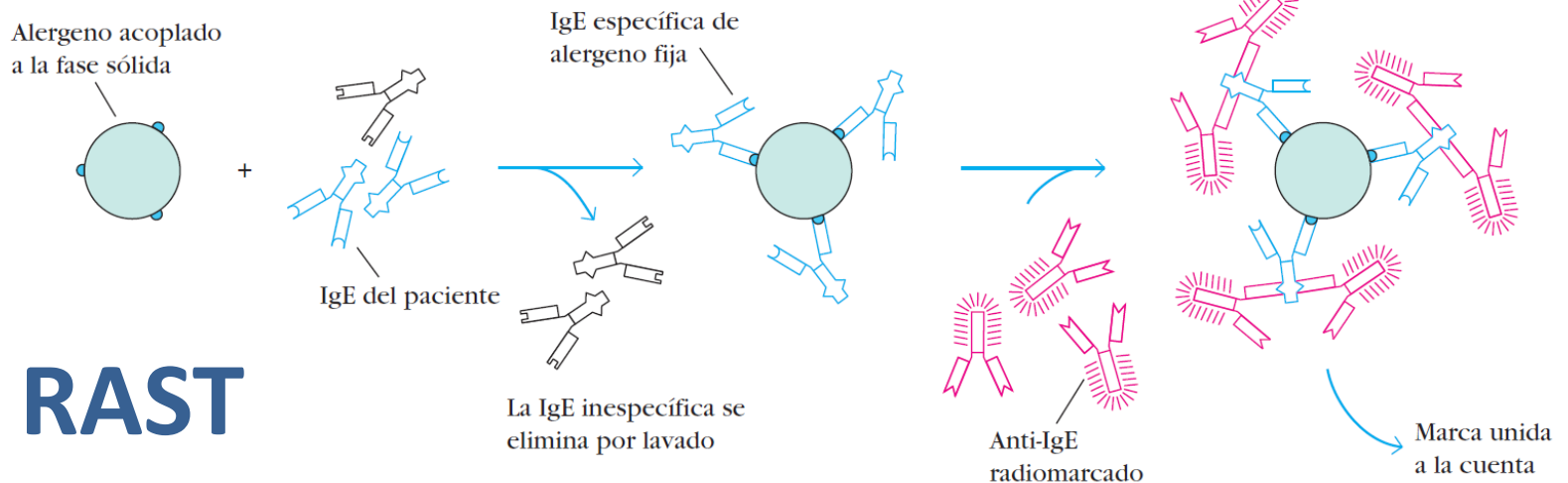
## a) RIST

Determinación de IgE total



## b) Determinación de IgE específica para un alérgeno particular

Alérgeno acoplado a la fase sólida



# RAST

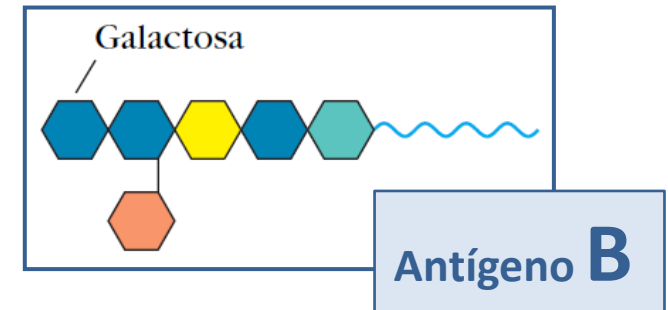
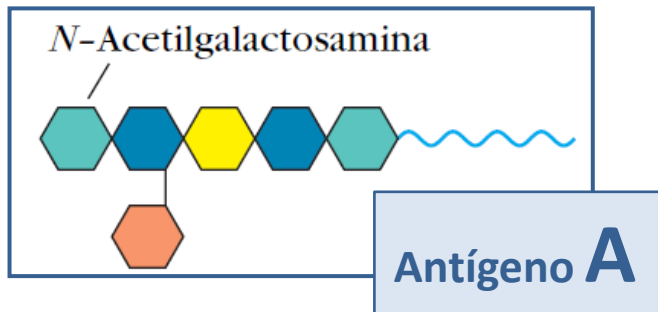
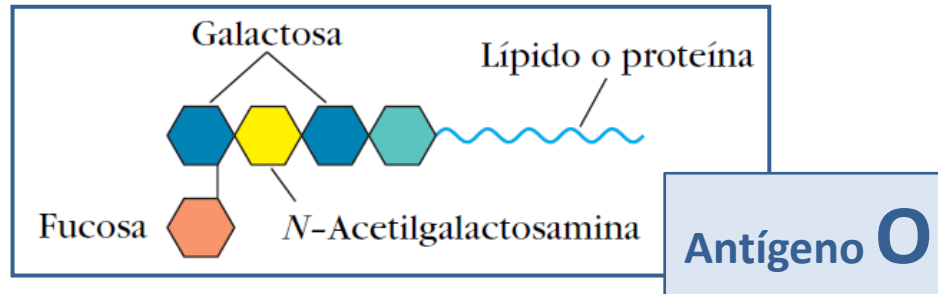
Repaso – 3er. Parcial de Inmunología. Junio 2021

**REACCIONES DE**

**HIPERSENSIBILIDAD TIPO II**

# Hipersensibilidad tipo II

## Reacciones Transfusionales

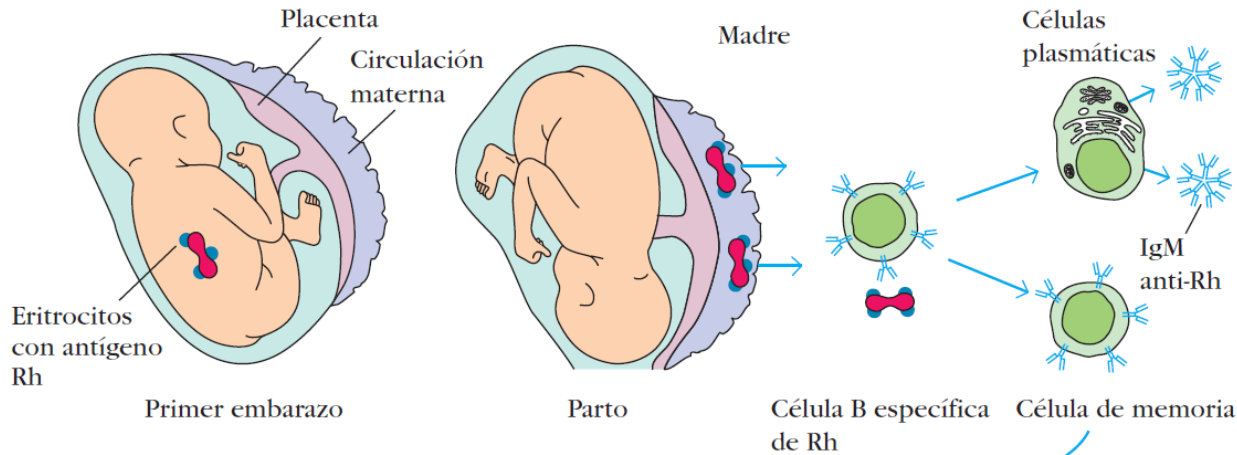


Genotipo	Fenotipo de grupo sanguíneo	Antígenos en los eritrocitos ( <i>aglutininas</i> )	Anticuerpos séricos ( <i>isobemaglutininas</i> )
AA o AO	A	A	Anti-B
BB o BO	B	B	Anti-A
AB	AB	A y B	Ninguno
OO	O	Ninguno	Anti-A y anti-B

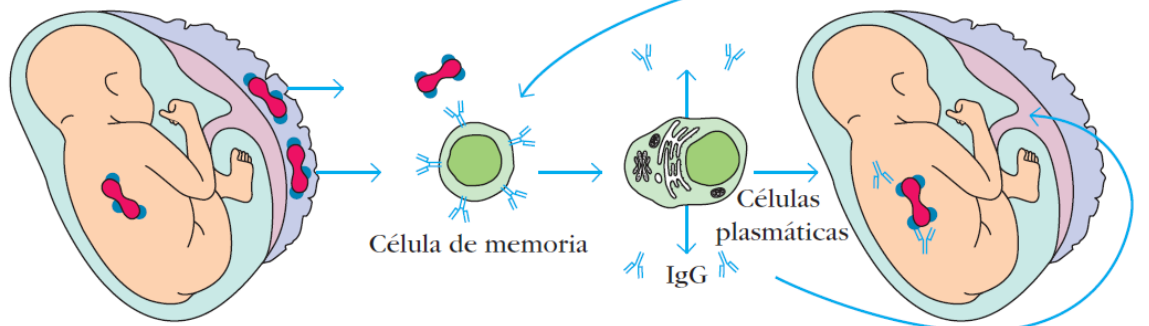
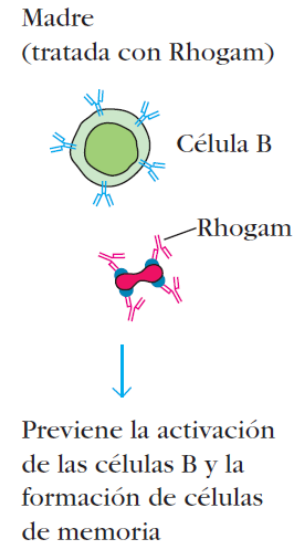
# Hipersensibilidad tipo II

## Eritroblastosis Fetal

### DESARROLLO DE ERITROBLASTOSIS FETAL (SIN RHOGAM)



### PREVENCIÓN (CON RHOGAM)



El Ab IgG anti-Rh cruza la placenta y ataca los eritrocitos fetales, lo que produce eritroblastosis fetal



# Penicilina: media las cuatro hipersensibilidades

## CUADRO 15-5

## Reacciones de hipersensibilidad inducidas por la penicilina

Tipo de reacción	Anticuerpos o linfocitos inducidos	Manifestaciones clínicas
I	IgE	Urticaria, anafilaxis sistémica
II	IgM, IgG	Anemia hemolítica
III	IgG	Enfermedad del suero, glomerulonefritis
IV	Células T <sub>H</sub> 1	Dermatitis por contacto

Repaso – 3er. Parcial de Inmunología. Junio 2021

**REACCIONES DE**

**HIPERSENSIBILIDAD TIPO III**

# HIPERSENSIBILIDAD TIPO III

1.- Características Generales

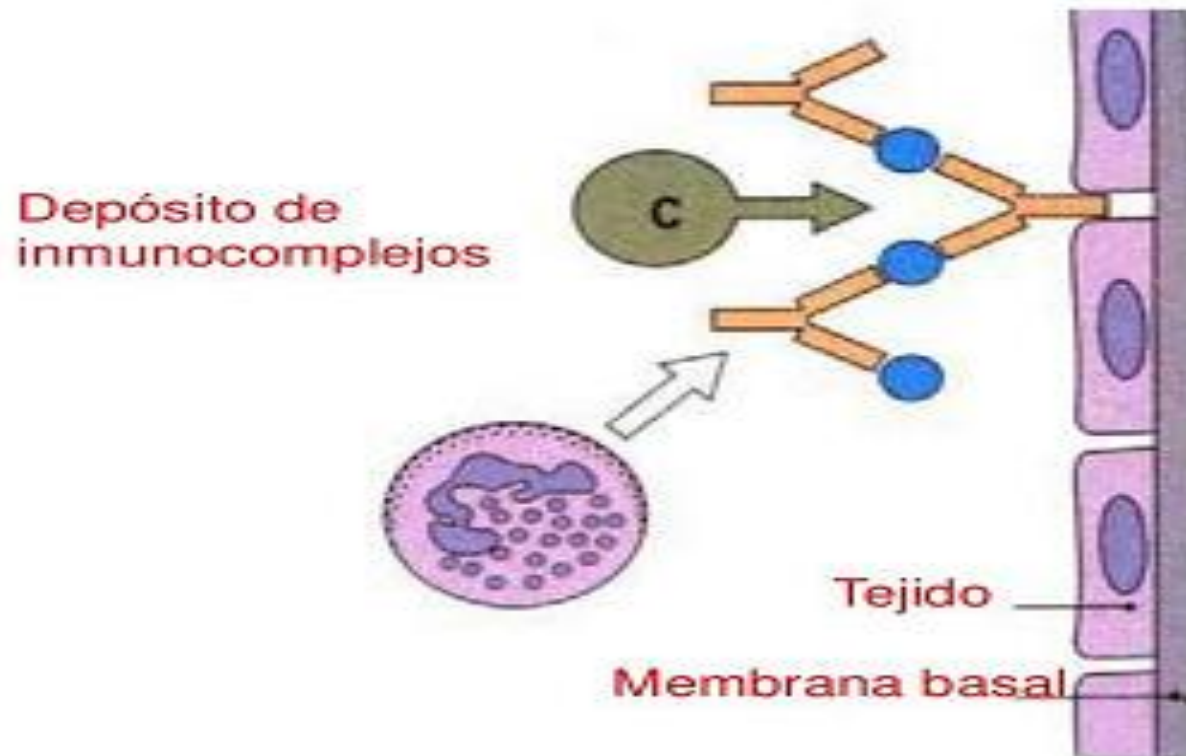
2.- Mecanismos efectores

3.- Fenómeno de Arthus: Modelo de enfermedad localizada

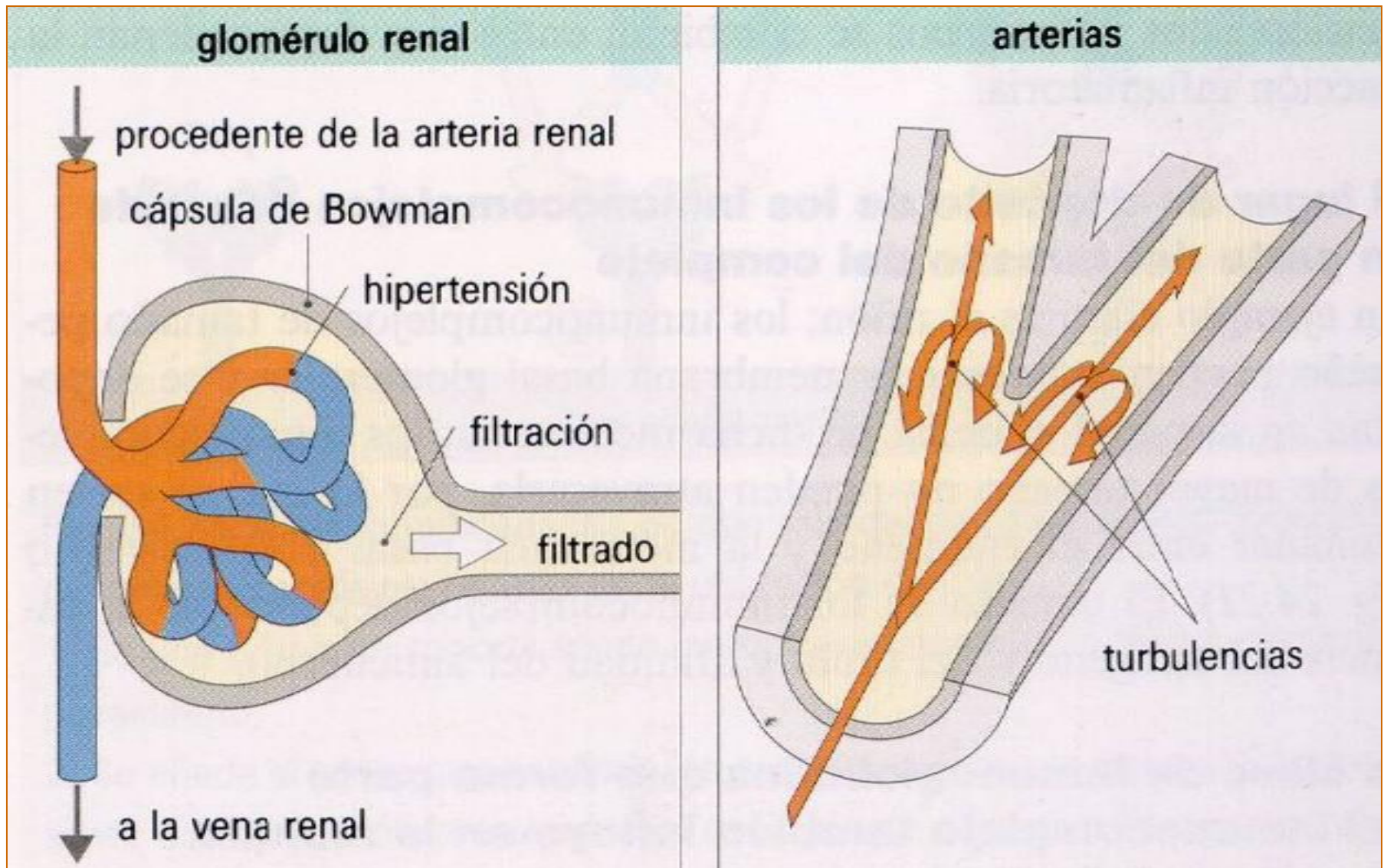
4.- Enfermedad del Suero: Modelo de enfermedad aguda

5.- Lupus Eritematoso Sistémico: Modelo de enfermedad crónica

# Depósito de Complejos Inmunes



# Depósito de Inmunocomplejos



# FASES

## FASE 1

- **Formación de Inmunocomplejos**

## FASE 2

- **Deposito de Inmunocomplejos**

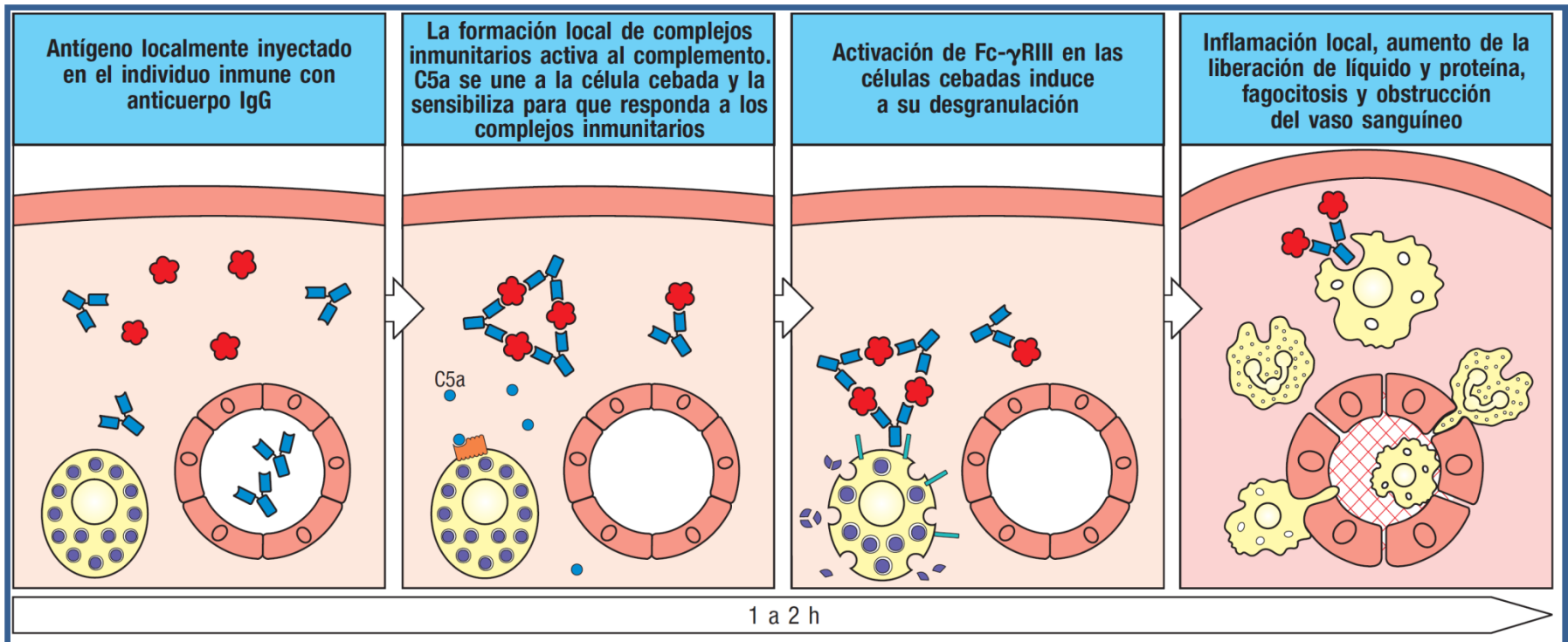
## FASE 3

- **Inflamación y daño mediada por Inmunocomplejos**

# Reacción de Arthus

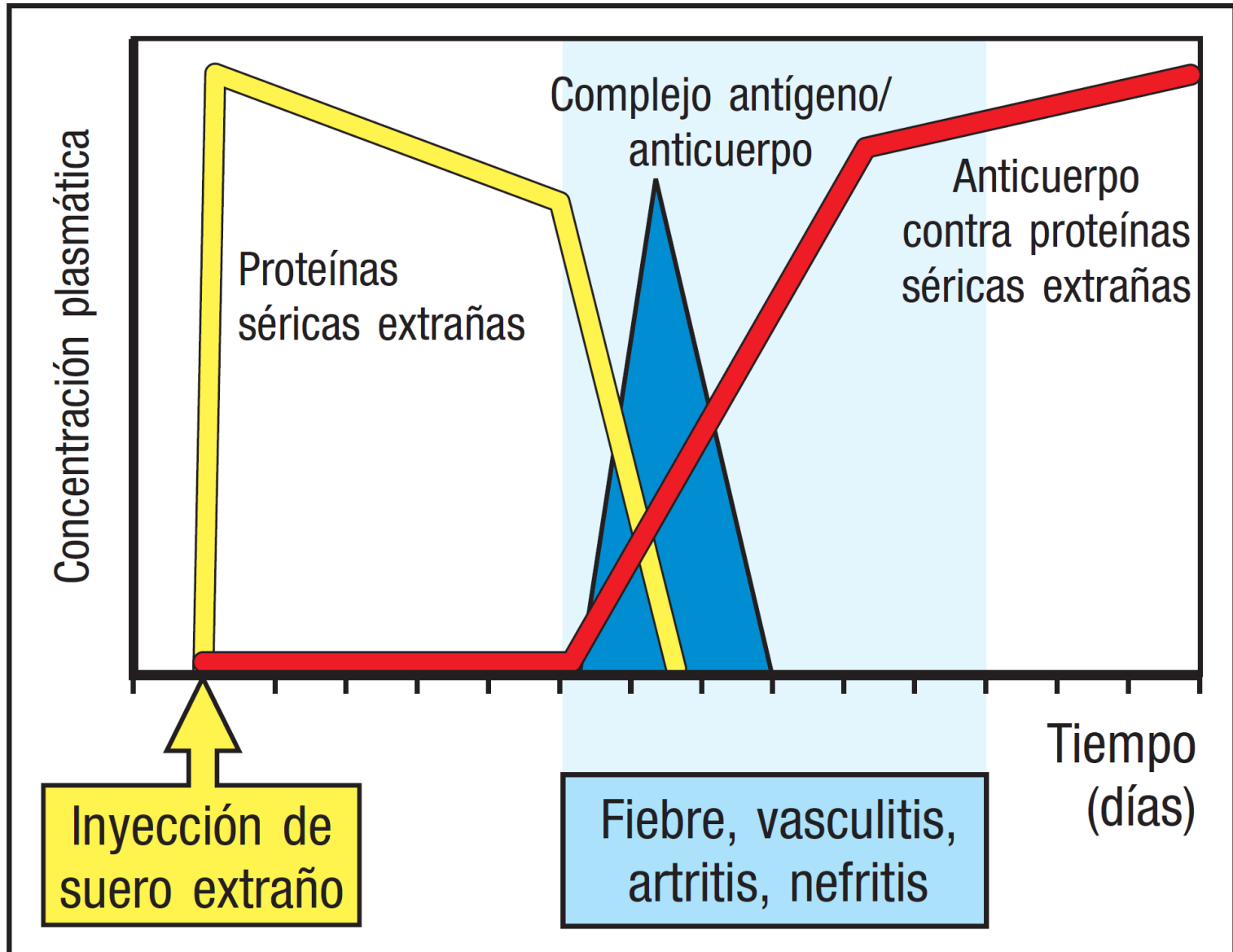


**Edema**  
**Eritema**  
**Necrosis tisular**





# Enfermedad del Suero



- Es una enfermedad causada por inyección de grandes dosis de un antígeno proteico en sangre que se caracteriza por el depósito de complejos antígeno- anticuerpo en las paredes de los vasos sanguíneos, especialmente en riñón y articulaciones.



Route	Resulting disease	Site of immune complex deposition
Intravenous (high dose)	Vasculitis	Blood vessel walls
	Nephritis	Renal glomeruli
	Arthritis	Joint spaces
Subcutaneous	Arthus reaction	Perivascular area
Inhaled	Farmer's lung	Alveolar/capillary interface

# Enfermedades asociadas con **Inmunocomplejos**

## ANTÍGENOS ENDÓGENOS

### Enfermedades Autoinmunes:

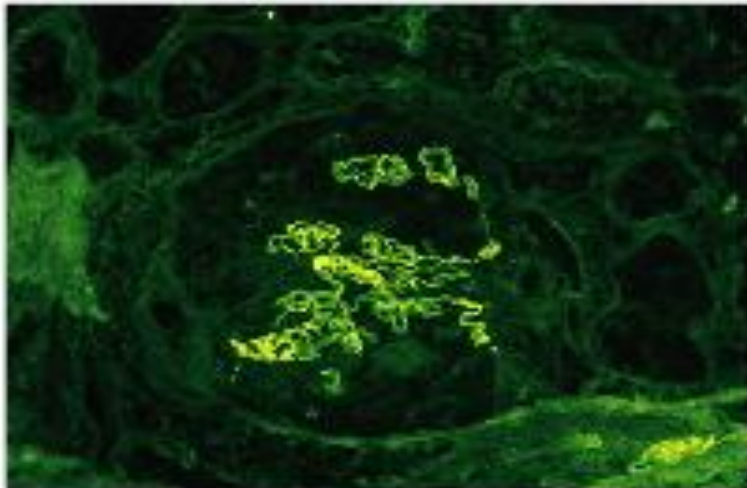
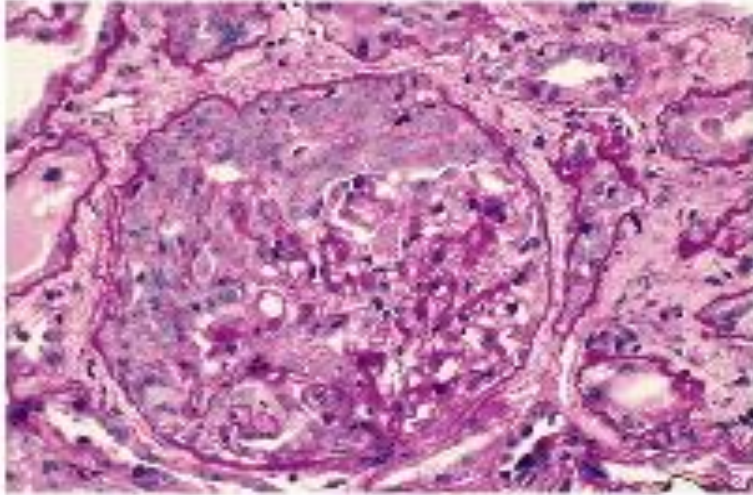
- **Lupus Eritematoso Sistémico**
- Dermatomiositis
- **Artritis Reumatoide**
- Síndrome de Sjögren
- Crioglobulinemia
- Poliarteritis nodosa
- Síndrome antifosfolípido
- Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo

\* Immune complexes may be a marker rather than the cause in some of the diseases listed in this table, which is far from all-inclusive.

## Hipersensibilidad tipo II

Anticuerpos anti-Membrana Basal  
del Glomérulo

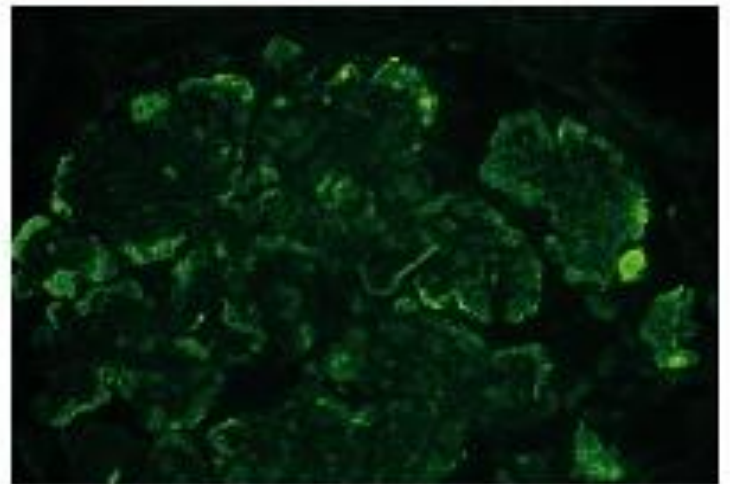
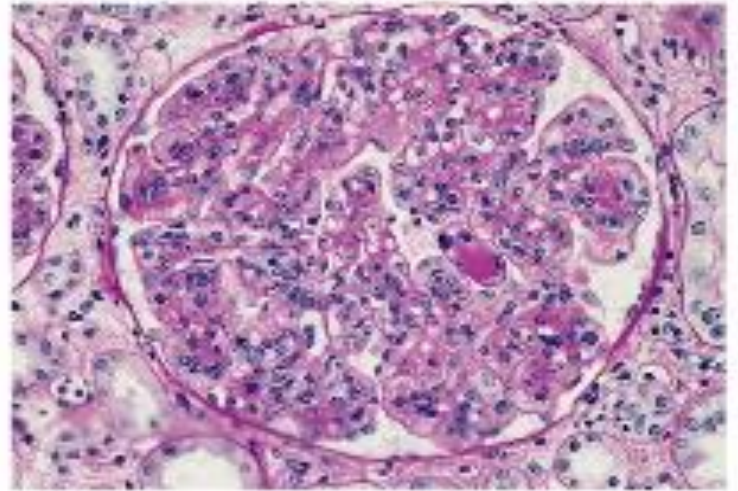
Síndrome de Goodpasture



## Hipersensibilidad tipo III

Depósito de Complejos Ag-Ac

Lupus Eritematoso Sistémico





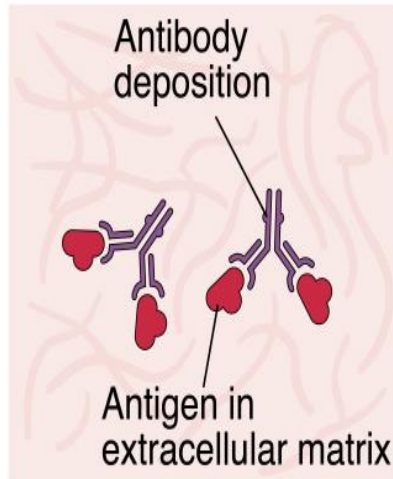
# Hipersensibilidad tipo II

## Anticuerpos anti-Membrana Basal del Glomérulo

### Síndrome de Goodpasture

Injury caused by antitissue antibody

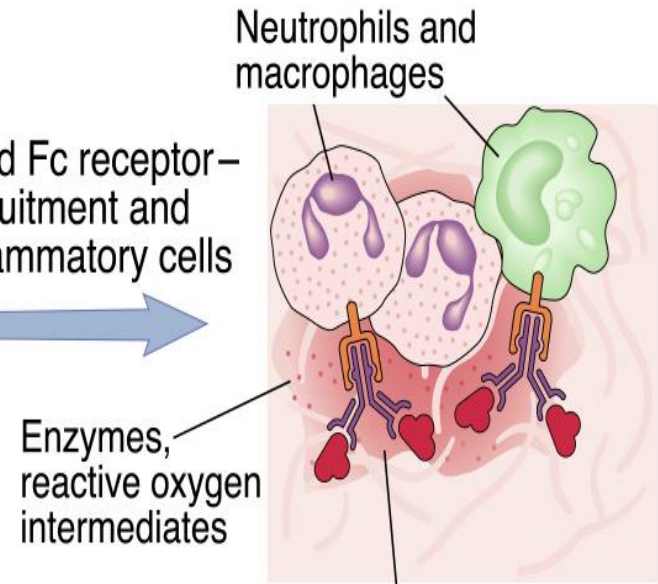
Mechanism of antibody deposition



Complement- and Fc receptor-mediated recruitment and activation of inflammatory cells



Effector mechanisms of tissue injury



**Tissue injury**

# Hipersensibilidad tipo III

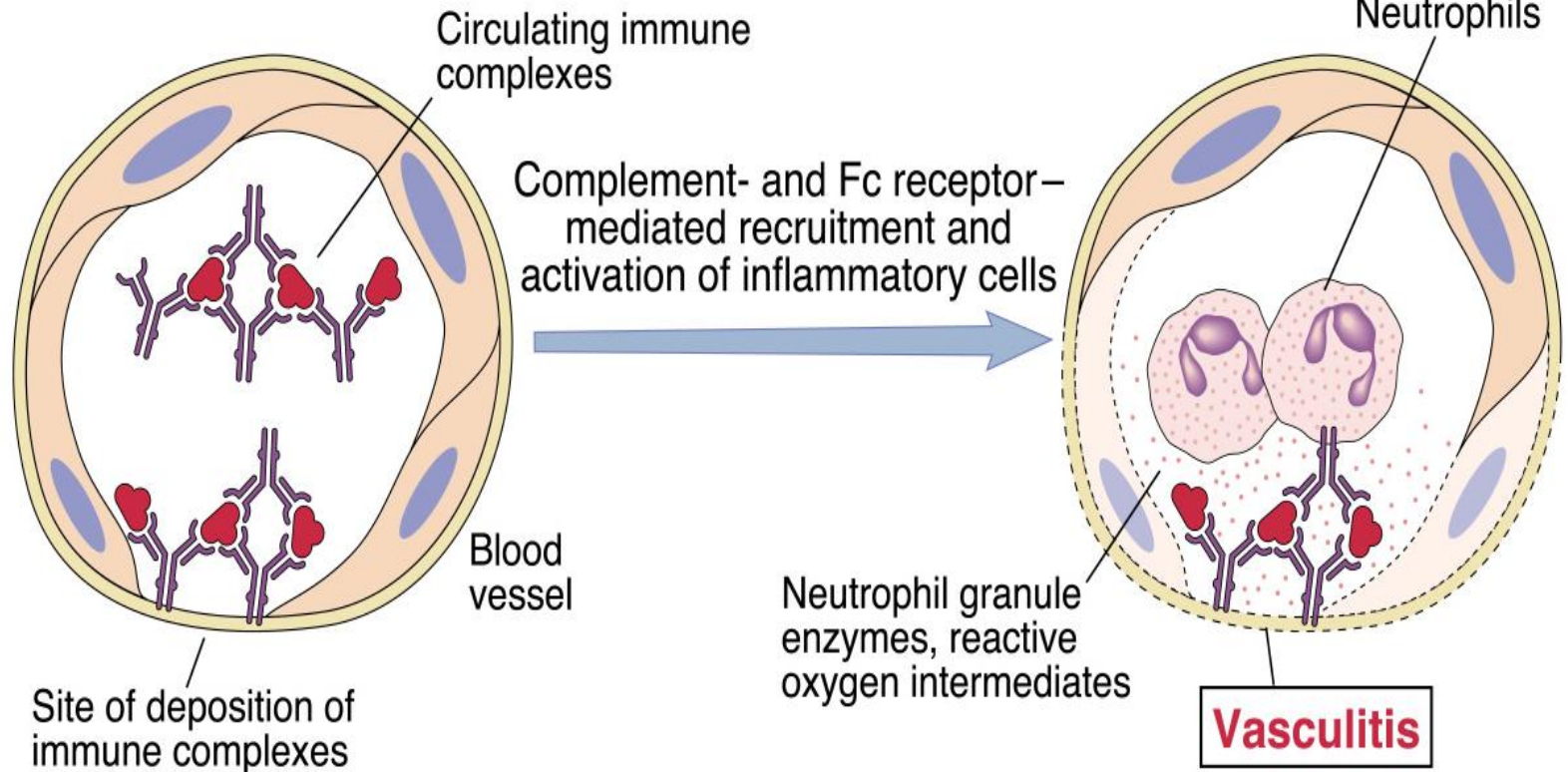
Depósito de Complejos Ag-Ac

Lupus Eritematoso Sistémico

## Immune complex-mediated tissue injury

Mechanism of antibody deposition

Effector mechanisms of tissue injury

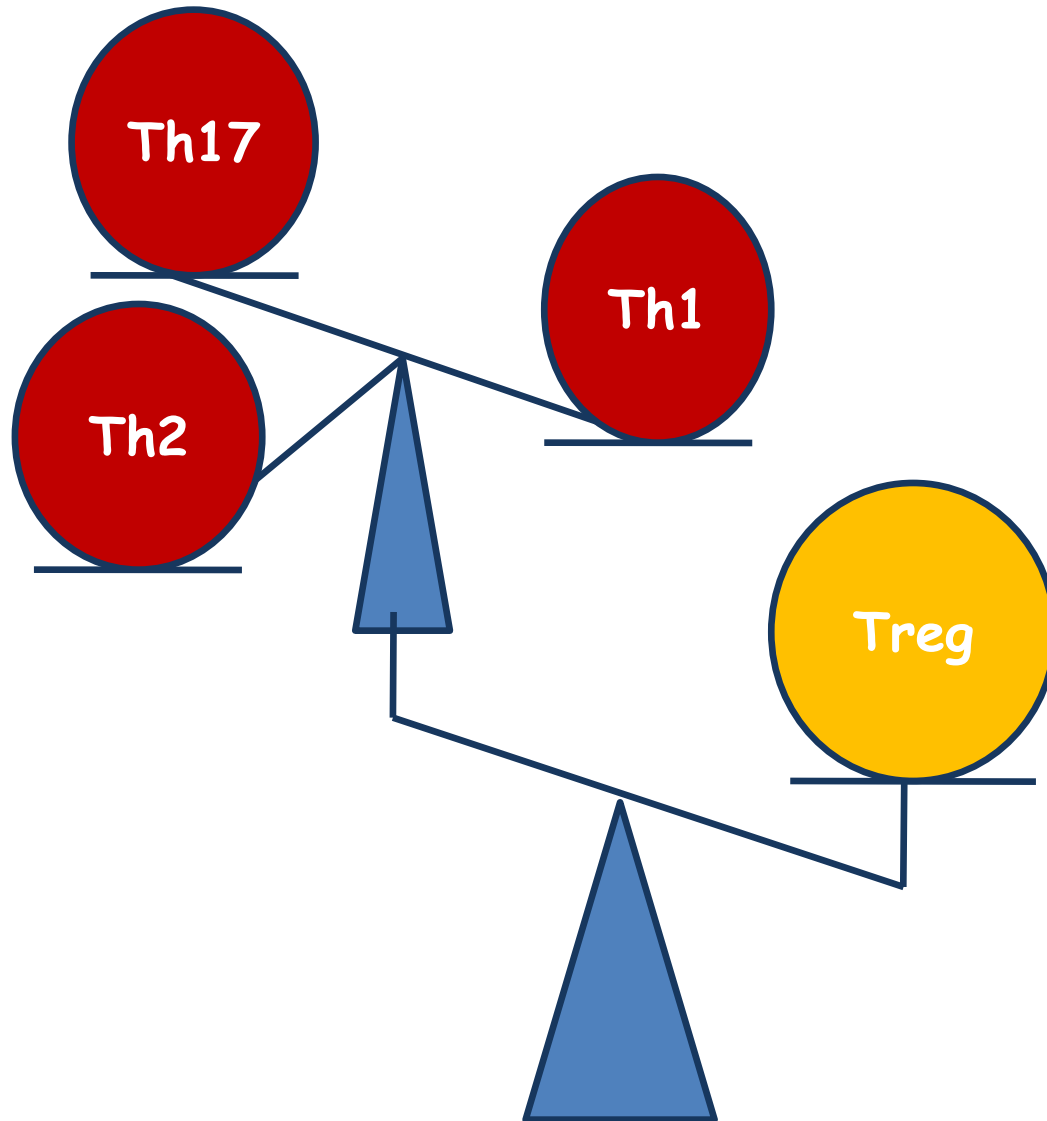


Repaso – 3er. Parcial de Inmunología. Junio 2021

# **INTRODUCCIÓN A LA INMUNOPATOLOGÍA**

# Respuesta Inmunitaria

## Equilibrio = Salud

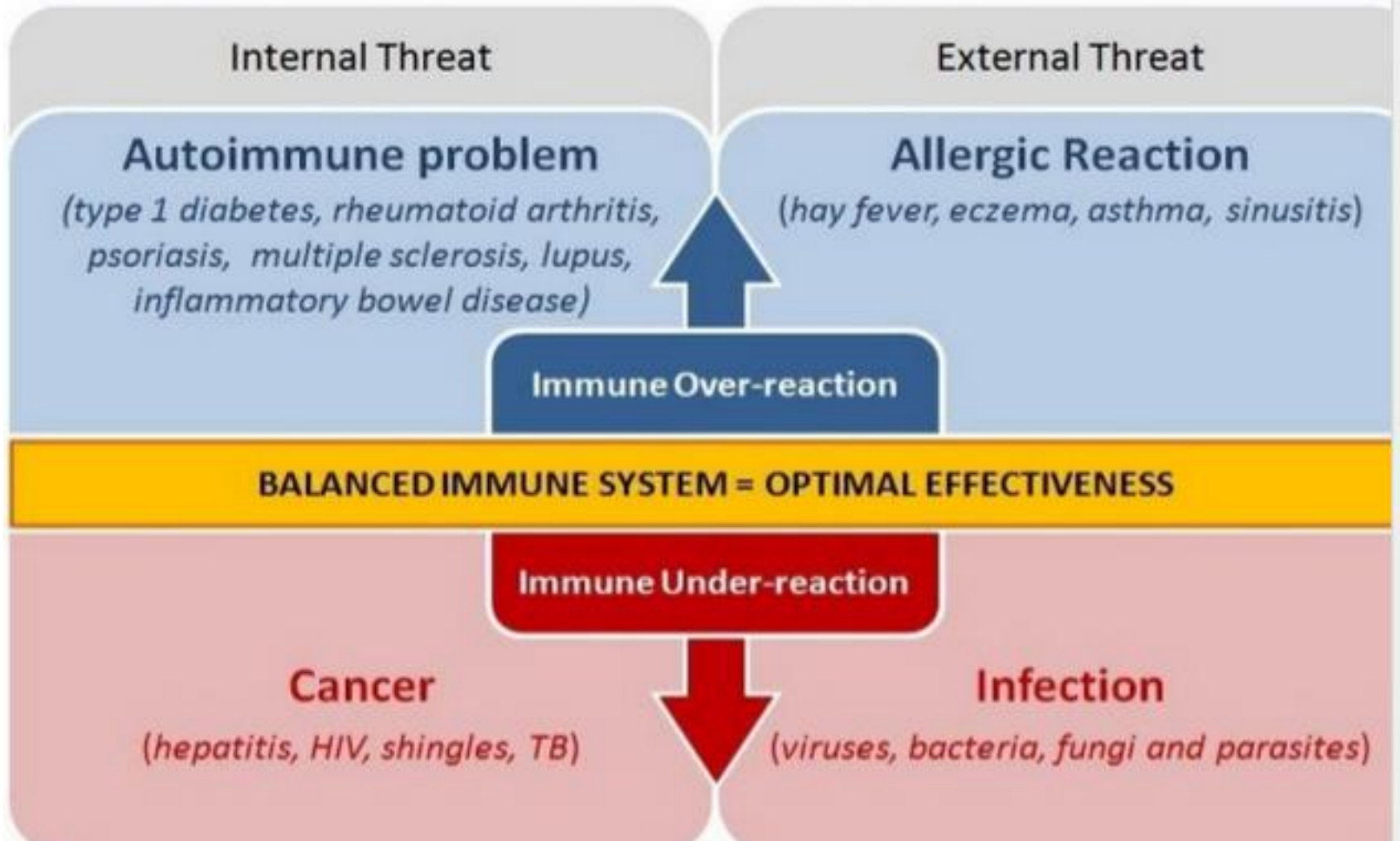


# Marcha de Disregulación Inmune





# A Balanced Immune System



# Las Inmunodeficiencias Primarias

## Definición

- Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de más de 200 enfermedades congénitas causadas por alteraciones cuantitativas y/o funcionales de distintos mecanismos implicados en la respuesta inmunitaria. Están caracterizadas por una mala respuesta frente a agentes infecciosos, presentando infecciones de repetición y una mayor prevalencia de manifestaciones autoinmunitarias, alergias y enfermedad linfoproliferativa

Martin-Nalda A. y cols. *An Pediatr.* 2011;74:74-83.

# Inmunodeficiencias Primarias (IDP)

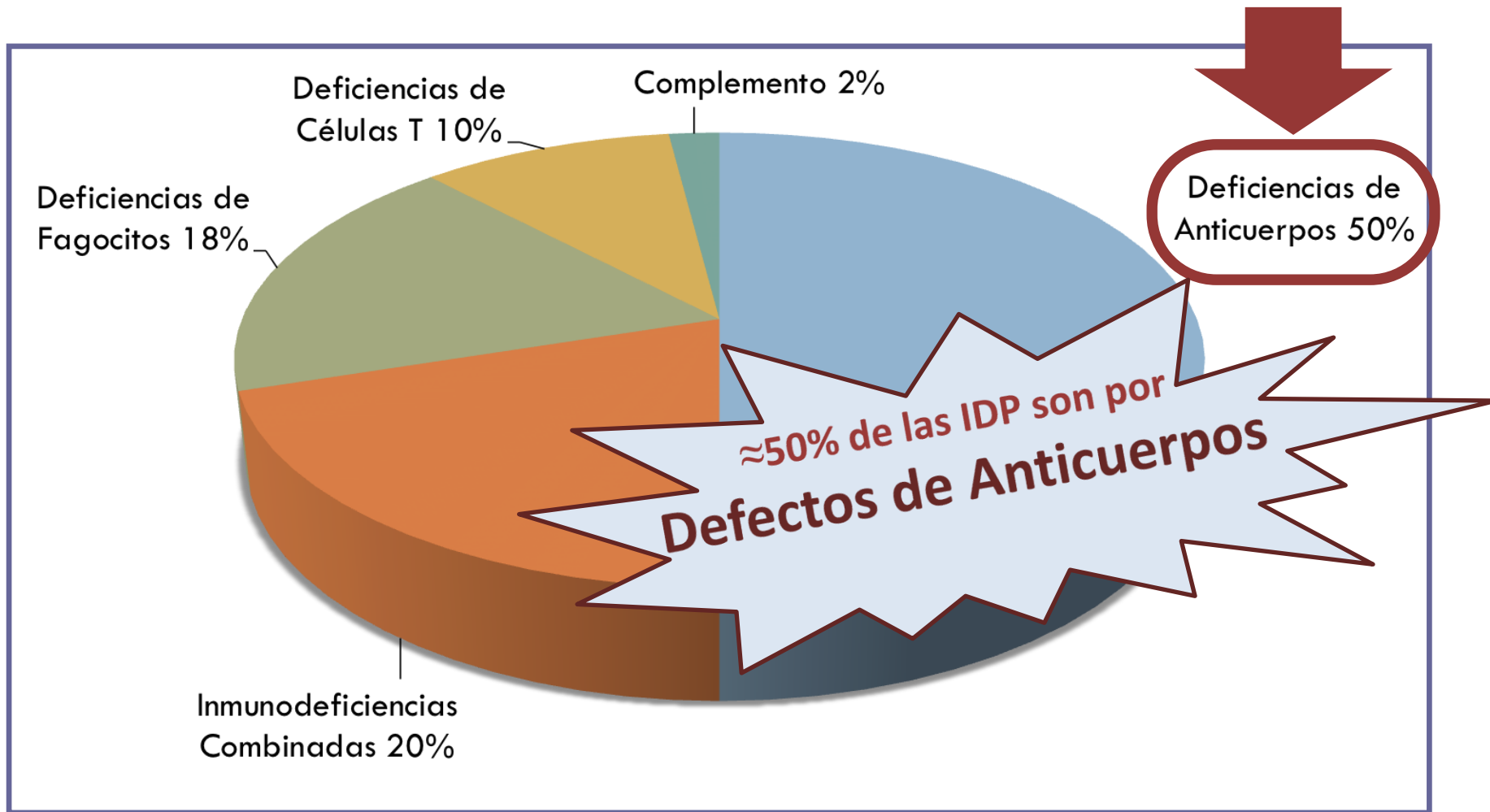
- Se han descrito cerca de 200 IDP, en más de 150 se conoce su defecto genético

## Clasificación 2009

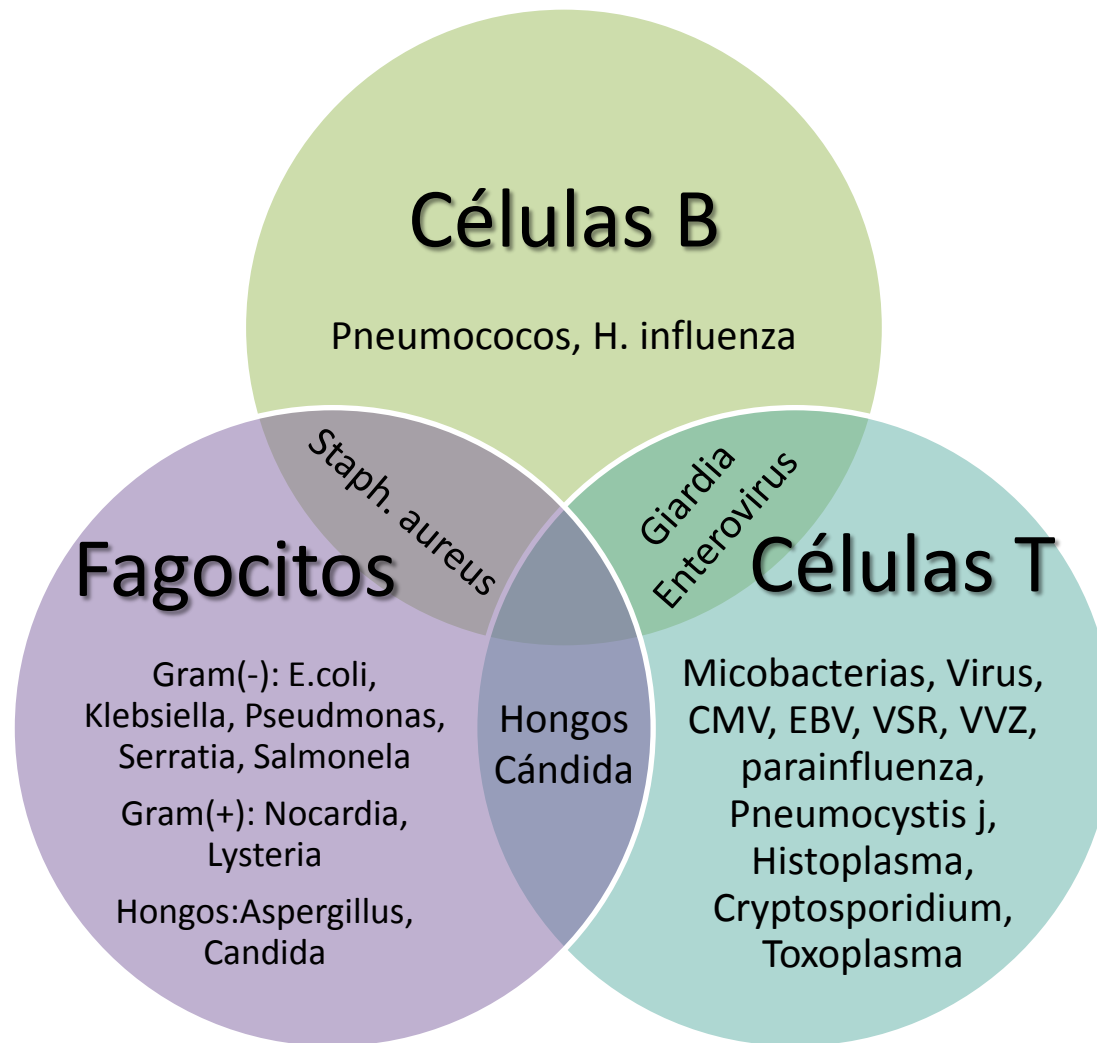
### International Union of Immunology Societies (IUIS)

- Inmunodeficiencias combinadas de células T y B
- Deficiencias predominantemente de Anticuerpos
- Otros síndromes de inmunodeficiencias bien definidos
- Enfermedades de disregulación inmune
- Defectos congénitos del número y/o función fagocítica
- Defectos de la inmunidad innata
- Desordenes autoinflamatorios
- Deficiencias del complemento

# Inmunodeficiencias Primarias (IDP) En Latinoamérica



# Microorganismos e IDP

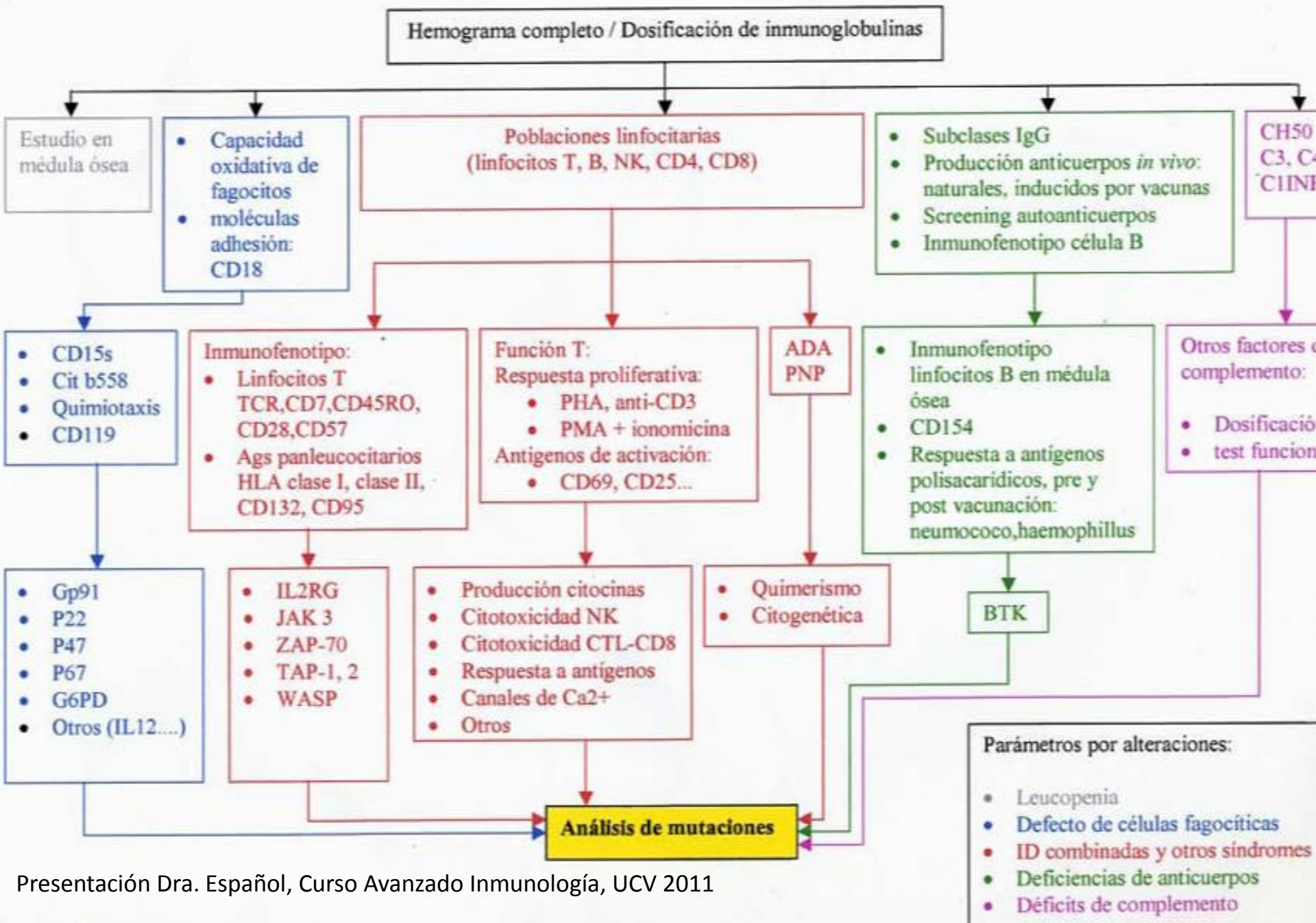




# 12 Signos de Sospecha de IDP

A partir de dos (2) o más de estos síntomas se podría sospechar de una Inmunodeficiencia Primaria

 <p>1</p>	 <p>2</p>	 <p>3</p>	 <p>4</p>	 <p>5</p>	 <p>6</p>
Ocho o más infecciones de oído (otitis) en un solo año.	Dos o más sinusitis graves en un año.	Antecedentes familiares de IDP	Dos o más neumonías en un año.	Dificultades para crecer o aumentar de peso normalmente.	Abscesos recurrentes por debajo de la piel o en órganos.
 <p>7</p>	 <p>8</p>	 <p>9</p>	 <p>10</p>	 <p>11</p>	 <p>12</p>
Infección por hongos (Candidiasis / Mughet) persistentes en la boca y en la piel después del año de vida.	Dos o más meses tomando antibióticos o necesidad de antibióticos endovenosos para curar una infección.	Dos o más infecciones profundas o severas.	Diarrea persistente o crónica con pérdida de peso de causa no conocida.	Episodio o enfermedad autoinmune (ataque inmune a algo propio del cuerpo)	Ciertas infecciones virales a repetición (Herpes, Condilomas).



# Temas Pendientes

- **Edades Extremas**
  - **Vacunas**