

**INMUNOLOGÍA
ESPECIAL**

GUIA DE ESTUDIOS

**FACULTAD DE CIENCIAS
VETERINARIAS
UNCPBA**

2017

INDICE

HIPERSENSIBILIDAD TIPO I

HIPERSENSIBILIDAD TIPO II

HIPERSENSIBILIDAD TIPO III (DANIEL)

HIPERSENSIBILIDAD TIPO IV

AUTOINMUNIDAD

INMUNODEFICIENCIAS

FALLAS VACUNALES (LIDIA)

PRUEBAS DIAGNOSTICO (NORA Y LIDIA)

CAPITULO FINAL DE RESOLUCION DE CASOS CLINICOS (ANCLAJE)

GUIA SOBRE PREGUNTAS

EJEMPLOS : DERMATOPATIAS AUTOINMUNES VS. DERMATITIS ALERGICAS

ANEMIAS VS. INMUNODEFICIENCIAS

El presente material constituye una guía, y no sustituye la bibliografía que se detalla a continuación, cuya información será considerada en las evaluaciones.

“Las pulgas de aquel perro estaban tan bien organizadas, que cuando llegaba una nueva, la mandaban a la cola”.

Marco Antonio Almazán

HIPERSENSIBILIDAD TIPO 1-Alergias

...una patología tan antigua como el estornudo..

¿Qué son las enfermedades alérgicas?

Probablemente, la información más antigua relacionada con un proceso alérgico fue consignada en piedra por los egipcios: cerca del 3000 a.C., el faraón Menes murió como consecuencia de una picadura de avispa con un cuadro clínico compatible con shock anafiláctico...

El **shock anafiláctico** es una reacción de anafilaxia que se produce por una liberación brusca de mediadores químicos, con función proinflamatoria, mientras que la **anafilaxia** se refiere a reacciones alérgicas sistémicas inducidas por alérgenos que no se encuentran frecuentemente en la naturaleza o son producto de la picadura de insectos.

El término **alergia** es sinónimo de hipersensibilidad tipo I, mientras que **atopía** se refiere a una predisposición hereditaria en donde el sistema inmunitario responde con una producción exagerada de IgE a alérgenos naturales inhalados o ingeridos.

Alérgenos son antígenos (Ag) que inocuos y ampliamente distribuidos en la naturaleza pueden causar patologías alérgicas.

Finalmente, el término **enfermedad alérgica**, se refiere al conjunto de desórdenes clínicos que se producen como consecuencia de la activación de los mecanismos de hipersensibilidad por reconocimiento de los alérgenos.

¿Cuáles son los agentes que la causan?

Los **alérgenos** son Ag que poseen la capacidad de inducir respuestas específicas que están mediadas por inmunoglobulina E (IgE) en individuos susceptibles, siendo los alérgenos más potentes proteínas y glicoproteínas.

No sólo la naturaleza del alérgeno define sus propiedades inmunogénicas y antigénicas, sino que diversos factores asociados a la exposición y al individuo deben ser tenidos en cuenta al momento de analizar un caso.

¿Qué características comunes reúnen los alérgenos?

Los alérgenos son clasificados de diferente manera, y considerando la ruta de ingreso, se pueden dividir en:

- a) **Alimentarios**
- b) **Aeroalérgenos**
- c) **Inyectables**

¿Cuáles son los mecanismos que pueden generar una hipersensibilidad tipo I?

En cualquier hipersensibilidad, incluyendo a la hipersensibilidad de tipo I, debe producirse una sensibilización previa al alérgeno. Esa sensibilización puede durar de días hasta años, dependiendo del tipo y dosis de alérgeno y la predisposición genética del animal, lo que genera que ante una nueva exposición al alérgeno en dosis elevadas en un animal con una gran cantidad de Ac o linfocitos sensibilizados se produzca una reacción exagerada con signos clínicamente visibles.

Los mecanismos involucran: células (mastocitos, basófilos), inmunoglobulinas y efectores

¿Qué signos presenta un individuo con este tipo de hipersensibilidad?

Cada especie animal posee una signología particular que depende del lugar de asentamiento y de mayor concentración de mastocitos y basófilos que se degranulan en un determinado órgano (órgano de choque). Esto a su vez depende de la cantidad de alérgeno recibido y de la vía de entrada del mismo. Es decir, que cuando la cantidad de alérgeno es mínima o su vía de inoculación es lenta, los signos van a limitarse a un área anatómica determinada, en cambio cuando la cantidad de alérgeno es exagerada, o la vía de administración es sanguínea o la entrada del alérgeno es muy rápida, se produce una degranulación exagerada de mastocitos.

La aparición de estos signos clínicos se correlaciona con el mecanismo de daño y la liberación del contenido de los gránulos.

Histamina

Serotonina

Acido araquidónico:

¿Cuáles son los trastornos alérgicos específicos más comunes en veterinaria?

- ✓ Shock anafiláctico
- ✓ Alergia alimentaria
- ✓ Dermatitis alérgica por pulgas
- ✓

¿Cómo se diagnostican las enfermedades alérgicas?

Existe una gama de técnicas *in vitro* e *in vivo* que van de la mano de una historia clínica que pueden llegar a orientar o bien confirmar el diagnóstico de alergia.

- ✓ Historia clínica y exploración física:

Pruebas *in vivo*

- ✓ Prueba cutánea directa

Pruebas *in vitro*

- ✓ RIST (Test de Radio InmunoAbsorbente) y RAST (Test de Radio AlergenoAbsorbente)
- ✓ ELISA

¿Cómo se tratan estas enfermedades?

La prevención y tratamiento más obvio es procurar evitar el contacto entre el animal y la sustancia a la que el animal es alérgico, si ésta es conocida, pero esta opción es a menudo difícilmente practicable, cuando no es imposible. Si con esto no se consigue nada, bien porque sea insuficiente o bien porque no se pueda evitar o disminuir el contacto, se puede administrar diferentes tratamientos, donde básicamente existen dos tipos:

1) No farmacológicos:

- a) Hipo-sensibilización o desensibilización
- b) Dieta hipoalergénica

2) Farmacológicos:

Fármacos antiinflamatorios/antipruríticos

- ✓ Glucocorticoides tópicos
- ✓ Glucocorticoides orales
- ✓ Ciclosporina
- ✓ Tacrolimus Cestodos

- ✓ **Antihistamínicos**
- ✓ **Ácidos grasos omega 3 y omega 6**
- ✓ **Pentoxifilina**
- ✓ **Interferón omega recombinante felino**
- ✓ **Tepoxalin**

No temas al enemigo que te ataca sino al falso amigo que te abraza...(Tupac Shakur)

HIPERSENSIBILIDAD TIPO 2: cuando los anticuerpos se transforman en armas de doble filo...

¿Qué es la hipersensibilidad tipo II?

Esta hipersensibilidad mediada por anticuerpos (Ac) IgG e IgM, se produce cuando estos Ac se combinan con una célula y estimulan fenómenos de citotoxicidad que destruyen a la célula por ello también es llamada hipersensibilidad citotóxica mediada por Ac.

¿Cuáles son los mecanismos de daño?

Una vez que se produce la unión entre los Ac con los antígenos (Ag) superficiales de la célula blanco, dejan libre su extremo Fc lo que hace que se activen los diferentes mecanismos citolíticos que causan daño en los tejidos, entre estos mecanismos se encuentran:

- a) Fagocitosis**
- b) Células NK**
- c) Activación del sistema complemento**
- d) fagocitosis frustrada**

¿Qué tipos de enfermedades se producen a través de este mecanismo?

Existen diversas enfermedades que median a través de este mecanismo, pero las más típicas son las reacciones hemolíticas...

- ✓ *Reacciones pos-tranfusionales:* ocurre una destrucción rápida de eritrocitos (hemólisis masiva) con signos tales como:
 - Temblores
 - Paresias

- Convulsiones
- Coagulación intravascular diseminada
- Hemoglobinemia
- Hemoglobinuria
- Fallo renal
- Palidez de mucosas
- Hipotensión
- Bradycardia
- Apnea
- ✓ *Enfermedad hemolítica del recién nacido (Isoeritrolisis neonatal):*
- ✓ *Sensibilidad a fármacos:*
- ✓ *Sensibilidad a los microorganismos:*
- ✓ Destrucción celular relacionada a enfermedades autoinmunes

Algunas enfermedades autoinmunes también están relacionadas con la hipersensibilidad tipo II. Tal es el caso de la anemia hemolítica autoinmune que puede clasificarse según diferentes aspectos:

1. Según donde se produce:

- a) Intravascular
- b) Extravascular

2. Según factores predisponentes

- a) Primarias
- b) Secundarias

3. Según el tipo de Ac:

- a) Fríos
- b) Calientes

Otras células como plaquetas o neutrófilos también pueden ser blancos para este tipo de hipersensibilidad al igual que en otras enfermedades autoinmunes tales como pénfigo, glomérulo nefritis autoinmune, miastenia grave, algunas formas de diabetes y alteraciones de tiroides.

4. ¿Cómo es el diagnóstico y tratamiento?

El diagnóstico y tratamiento de enfermedades mediadas por este tipo de mecanismo dependerá de cada caso en particular y algunas formas de diagnóstico fueron mencionadas anteriormente.

El tratamiento de enfermedades de este tipo básicamente consta de la utilización de inmunosupresores que disminuyan la producción de Ac.

“La precipitación y la superficialidad son las enfermedades crónicas del siglo”...

Aleksandr Isayevich Solzhenitsin

Hipersensibilidad tipo 3

Cuando el papel protagónico lo tienen los inmunocomplejos...

¿En qué consiste la reacción de hipersensibilidad tipo 3?

Son alteraciones originadas por inmunocomplejos (IC), mediadas por IgG o IgM. Los IC resultantes de la unión entre Ag y Ac es el paso previo para la activación del sistema complemento y la fagocitosis. Si estos complejos se forman en gran cantidad pueden causar en los tejidos alteraciones de mayor o menor importancia dependiendo de su cantidad y distribución en el organismo.

¿Qué tipos de reacciones de hipersensibilidad tipo 3 hay?

Básicamente pueden darse reacciones localizadas o generalizadas:

- a) Reacciones localizadas
- b) Reacciones generalizadas

¿En qué consiste la reacción de Arthus?

Es una reacción localizada de hipersensibilidad tipo III. Se pudo observar que al inyectar en forma subcutánea suero de caballo a un conejo originaba una reacción de eritema pasajero, pero que al seguir inyectando repetidamente el mismo suero provocaba una reacción inflamatoria local, dura y persistente con la consiguiente necrosis de la zona. Es decir que esta patología se produce mediante la administración reiterada del Ag.

¿En qué consiste la enfermedad del suero?

Esta enfermedad mediada por una hipersensibilidad tipo III de carácter generalizado se produce debido a la presencia de una gran cantidad de IC pudiendo ser aguda o crónica

¿De qué depende la formación de IC?

a) **El tamaño de los IC** es muy importante para regular su eliminación:

– IC grandes son eliminados rápidamente por el hígado, fijan mejor el complemento.

– IC pequeños, que se forman en el punto de equivalencia, no se eliminan bien. Lo suelen producir los Ac de baja afinidad.

b) **La ausencia de sistema complemento o deficiencia**, provoca una eliminación más lenta porque los IC son menos solubles y se depositan en los tejidos.

d) **Si la producción de IC es grande o hay un defecto en el SRE**, ocasiona un aumento de la semivida de los IC y hay depósito en el glomérulo renal.

¿Por qué se depositan los inmunocomplejos?

AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD CAPILAR.

PROCESOS HEMODINÁMICOS.

El depósito de IC es más probable en donde la presión sanguínea es mayor y existen fenómenos de turbulencia:

– En los capilares glomerulares, la presión arterial es 4 veces mayor a lo normal y los IC tienden a depositarse.

– En las bifurcaciones de las arterias hay turbulencias que favorecen el depósito de IC.

– En los plexos coroideos y en el cuerpo ciliar del ojo hay una red capilar que filtra el plasma y también tiene depósito de IC.

UNIÓN DEL Ag AL TEJIDO.

TAMAÑO DE LOS IC.

SOLUBILIZACIÓN DE LOS Ac POR EL COMPLEMENTO.

¿En qué enfermedades pueden darse estas reacciones?

Enfermedades infecciosas: las enfermedades de origen viral tales como anemia infecciosa equina, peste porcina clásica, hepatitis canina, leucemia felina, etc; las de origen bacteriano tales como *Borrelia burgdorferi* entre otras; y las de origen parasitario como babesiosis y dirofilariosis, pueden ocasionar glomerulonefritis por depósito de IC en la región mesangial del glomérulo.

Perros: se observa glomerulonefritis en infecciones por adenovirus , dirofilariosis, lupus eritematoso y deficiencia de C3.

Gatos: leucemia felina, peritonitis infecciosa felina y lupus eritematoso sistémico.

Cerdos: peste porcina clásica o africana, determinados tipos de dermatitis con vasculitis.

Caballos: anemia infecciosa equina, arteritis viral equina, e infecciones por estreptococos

Ovinos: se observaron casos de glomerulonefritis por hipersensibilidad tipo III pero su etiología no es clara.

¿Cómo se realiza el diagnóstico de la hipersensibilidad tipo 3?

Las reacciones del tipo III pueden sospecharse en las enfermedades en donde se produce vasculitis. La presencia de vasculitis es una prueba clínica que sustenta la participación de los IC y se pueden obtener pruebas adicionales por las pruebas de inmunofluorescencia directa (IFD) (como se describe arriba), lo que puede indicar la presencia del IC en el área de vasculitis.

En la detección de IC por microscopia de fluorescencia demuestra depósitos granulares a lo largo de la membrana basal al teñir los glomérulos animales para detectar Ig y complemento.

También puede utilizarse el microscopio electrónico para detectar depósitos electrodensos (similares a los que se ven en las enfermedad del suero experimental), que se cree son los IC.

Raramente, el Ag y el Ac pueden detectarse por IF en el tejido inflamado (esto se ha demostrado en la enfermedad renal del LES y en las lesiones vasculíticas de la enfermedad del suero asociada al Ag de la hepatitis).

Otra prueba que puede utilizarse en este tipo de hipersensibilidad es la detección de Ac circulantes. En el LES, por ejemplo, durante las exacerbaciones de la enfermedad renal se producen una elevación del Ac frente al ADN bicatenario no desnaturalizado nativo y una reducción del complemento sérico.

. ¿Cuál es el tratamiento...?

El tratamiento dependerá de cada caso en particular. La utilización de fármacos inmunosupresores permitirá una disminución en la producción de Ac y con ello de IC.

"¿Qué crees que tenemos de especial que nos hace tan perfectos?" (Efecto mariposa)

HIPERSENSIBILIDAD TIPO IV, RETARDADA O MEDIADA POR CELULAS

Buscando a los LTh

¿Cuál es el mecanismo de daño?

- Respuesta inflamatoria por LTh1 ó CD4, mediada por macrófagos.
- Daño por células citotóxicas (LTc ó CD8)

Existe otro tipo de respuesta normal que se produce por antígenos de vida intracelular facultativo, algunos ejemplos de bacterias son: *Mycobacterium*, *Brucella*. Estos microorganismos viven dentro de los macrófagos por lo tanto la acción de los Ac no es importante (porque no pueden llegar al citoplasma de las células) y de esta manera se pone en marcha una **respuesta celular** en donde los macrófagos presentan en la molécula de histocompatibilidad tipo II a ese antígeno que sobrevive y crece dentro del citoplasma a los linfocitos Th1 (CD4). Los linfocitos Th1 responden produciendo Interferón gamma (IFN- γ) que es una citoquina que activa al macrófago, principalmente a través del mecanismo del óxido nítrico para que pueda ser efectivo contra la bacteria intracelular que lo invade.

La otra **respuesta celular** es mediada por los linfocitos T citotóxicos (CD 8) que reconocen péptidos que están presentados a las moléculas de histocompatibilidad tipo 1. Estas moléculas de histocompatibilidad tipo 1 están en todas las células nucleadas del organismo, por lo tanto cualquier célula puede presentar proteínas antigénicas.

¿La tuberculosis bovina es una hipersensibilidad?

El agente causal es el *Mycobacterium bovis* que es una bacteria intracelular facultativa. Tiene la capacidad de vivir dentro de los macrófagos. Es endocitado y se sitúa dentro del fagosoma; crece, se reproduce y moverse libremente desde el fagosoma al citoplasma.

Entonces tanto en la tuberculosis, como en la dermatitis por contacto o prueba de tuberculina (ejemplos de hipersensibilidad tipo IV) se activan por dos poblaciones celulares (linfocitos T citotóxicos y linfocitos Th1).

¿Qué son las MOLECULAS DE HISTOCOMPATIBILIDAD?

Las moléculas de histocompatibilidad de clase I la tienen todas las células nucleadas y las moléculas de histocompatibilidad de clase II la tienen solamente las células presentadoras de antígeno (Linfocitos B, células dendríticas y macrófagos)

Se puede decir que son moléculas que determinan el éxito de una respuesta inmunitaria.

Una vez que los péptidos son presentados en estos surcos se produce la respuesta. En el caso de la activación de macrófagos hay un linfocito Th1 que tiene como receptor un TCR que reconoce el péptido presentado y las moléculas de histocompatibilidad clase 2, junto con el co-receptor CD4. Este linfocito T se activa, libera IFN- γ que actúa sobre los macrófagos y les aumenta el poder bactericida. Principalmente por el mecanismo de óxido nítrico. Es importante recordar que en este proceso si no hay moléculas co estimuladoras no hay respuesta inmunitaria.

El mecanismo de citotoxicidad tiene que ver con el LTc; que reconoce las moléculas de histocompatibilidad clase 1 con el péptido y libera perforinas y granzimas y produce la apoptosis de la célula a través de receptores FAS-FasL.

¿Los macrófagos siempre se activan?

No, cuando:

- Puede no haber recibido la estimulación del LTh1
- Puede no haber LTh1

La formación del granuloma es la reacción exagerada de la tuberculosis.

Otro ejemplo: PRUEBA DE LA TUBERCULINA

El método estándar para la detección de la tuberculosis bovina es la prueba de la tuberculina, la cual puede llevarse a cabo utilizando sólo tuberculina bovina o, en una prueba comparativa, con tuberculina aviar y bovina. La prueba de la tuberculina tiene el mismo mecanismo de daño que la enfermedad.

Se inyecta vía intradérmica PPD que es un derivado proteico del *Mycobacterium*. Las células de Langerhans son células presentadoras y llevan el antígeno al ganglio regional y de ahí se produce la selección y presentación del linfocito T. En el caso que el animal haya estado en contacto con el *Mycobacterium*, estos linfocitos van a estar sensibilizados y van a hacer linfocitos de memoria. Por lo tanto, van a recordar la entrada de ese antígeno. En el sitio de inoculación, la acumulación de LTh1 produce una induración que es lo que se observa en el pliegue ano caudal al revisar la prueba.

Hay mucha diferencia entre individuos y es por la variación entre las respuestas que tiene cada individuo dado por las moléculas de histocompatibilidad.

DERMATITIS POR CONTACTO

Alérgenos Son principalmente tinturas, venenos, vegetales, sustancias químicas.

Haptenos

Cuando estas sustancias químicas son hidrosolubles la respuesta citotóxica es mucho más importante. Estas sustancias químicas reactivas se fijan a las células de Langerhans en la dermis mediante la formación de proteínas unidas a sustancia química. Algunas células de Langerhans van al ganglio linfático de la región y activan a los linfocitos T. Luego de la exposición al antígeno los animales sensibilizados los macrófagos y linfocitos T infiltran la dermis en 24 horas. Los linfocitos destruyen y eliminan las células alteradas desarrollándose vesículas intraepiteliales, causando una enfermedad cutánea intensamente prurítica.

La dermatitis por contacto es una reacción retardada y hay que diferenciarla de la dermatitis atópica. Hay que diferenciar el mecanismo inmunológico y el diagnóstico. La dermatitis por contacto aparece a las 48-72 horas porque es mediada por células y aparece generalmente en la zona de contactos.

DIAGNOSTICO:

Prueba del parche:

Prueba zonal cerrada

Prueba zonal abierta

TRATAMIENTO

Una vez identificado el alérgeno se debe evitar su contacto. Se administran esteroides.

La hiposensibilización no es eficaz.

"¿Insignias? No tenemos insignias. No necesitamos insignias. "

El tesoro de Sierra Madre (1948)

AUTOINMUNIDAD – Enfermedades autoinmunes

...Una moneda, dos caras.

¿Por qué es una patología inmuno-mediada?

La **autoinmunidad** es el resultado de una falla en el proceso de tolerancia inmunológica, y es una consecuencia inevitable de la evolución de una respuesta inmune adquirida, ya que esto trae asociado la potencialidad de la autodestrucción.

¿Cuáles son las Causas primarias y secundarias?

Puede surgir como resultado de una respuesta inmune normal a un Ag poco frecuente, o una respuesta anómala a un Ag normal. También pueden aparecer como respuesta aberrante a un Ag específico, o un defecto generalizado en la regulación de las funciones de los LT y LB.

Como proceso multifactorial, involucra **causas predisponentes y desencadenantes**:

1. Desbalance inmunológico con inhibición de LT regulatorios
2. Background genético apropiado
3. Factores predisponentes (edad, género, estilo de vida, alimentación)
4. Factores ambientales (exposición radiación UV, químicos, agentes infecciosos)

¿Cuáles son los Factores predisponentes y desencadenantes?

Factores predisponentes

-Bases genéticas de la autoinmunidad.

Se ha encontrado una clara predisposición genética de la autoinmunidad, con mayor prevalencia en ciertas razas humanas o en individuos de relación parental. Por ejemplo, algunas razas de perros son susceptibles a enfermedades autoinmunes, y dentro de ellas, se presentan con más frecuencia en determinados pedigreos, debido a la consanguinidad. Un ejemplo clásico es la predisposición del Cocker Spaniel a leucopenias autoinmunes .

Otra posible asociación genética está relacionada con la deficiencia de IgA, con respuesta débil en las mucosas, y mayor susceptibilidad a la infección.

-Susceptibilidad por la edad.

Tanto en el hombre como en el perro, la autoinmunidad se presenta más comúnmente en la edad adulta o la senilidad. Con pocas excepciones (artritis reumatoidea juvenil o diabetes mellitus infantil). Se considera que esto ocurre por los cambios que sufre la función inmune (inmunosenescencia), con reducción de la respuesta celular y cambios en la relación de células CD4+/CD8+. Si la población disminuida incluye a las células reguladoras, podría acontecer un aumento de la reactividad autoinmune.

-.Influencia hormonal.

La influencia hormonal ha sido más estudiada en animales de laboratorio, dado que la relación de predisposición de género se presenta más en medicina humana que en veterinaria. Cuadros de diabetes mellitus o tiroiditis linfocitaria se asocian con desórdenes en células T. En los animales ovariectomizados, esos signos se reducen cuando son inyectados con estrógenos.

Factores desencadenantes

1.Antígenos ocultos

1-Neoplasias o tumores .

2-Factores ambientales.

3-Drogas y vacunas.

4-Desencadenantes infecciosos.

•Activación policlonal de LB con hipergammaglobulinemia, actúan como mitógenos sobre clones no específicos y se generan autoanticuerpos.

- Acción de “superantígenos” , sustancias microbianas como las toxinas de ciertos estafilococos, que inducen activación de clones de LT y LB no específicos.
- Depósito de complejos inmunes circulantes por exceso de antígeno (Hipers. Tipo III)
- Mimetismo molecular: algunos microorganismos comparten regiones de secuencias de péptidos.
- Ataque o infección de un agente a una célula, presentando sus antígenos en la membrana celular. Este efecto puede ser importante en enfermedades como la anemia infecciosa felina (Mycoplasma haemofelis)

Otros agentes infecciosos relacionados con autoinmunidad son: el virus del moquillo canino, los agentes de infecciones hemáticas transmitidos por artrópodos (Babesia, Borrelia, Anaplasma, Rickettsia, etc)

Que encontramos en la clínica?

- **Enfermedades autoinmunes sistémicas**
- **Enfermedades autoinmunes específicas de órgano**

Enfermedades autoinmunes

Cualquier sistema del organismo puede ser afectado por una enfermedad autoinmune. La mayoría son “*órgano-específicas*”, siendo el blanco un órgano o sistema , aunque algunas son “*multisistémicas*” e involucran a dos o más sistemas.

En medicina veterinaria, la autoinmunidad es más prevalente en el canino. Ocurre con menos frecuencia en gatos y equinos y solamente en forma esporádica en animales de producción, presumiblemente porque estos últimos no llegan a edad avanzada, que es cuando más se manifiestan estos cuadros. Las presentaciones clínicas pueden verse como distintos mecanismos inmunopatológicos, incluyendo reacciones de hipersensibilidad tipo I, II, III y IV, y su estudio sirve también como modelo para enfermedades humanas similares.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES ESPECIFICAS DE ORGANO

ENDOCRINAS	Hipotiroidismo	. Perro, aves, hombre
	Ac contra tiroglobulina y peroxidasa tiroidea	Caninos(gran danés,doberman, cocker spaniel, setter irlandés, viejo pastor inglés)
	Adrenalitis autoinmune	caninos
AUTOINMUNES DEL MÚSCULO	Miastenia gravis	humanos, perro y gato Bloqueo o deficiencia de receptores para acetilcolina en placa motora terminal de músculos estriados
	Polimiositis	Canino .Músculo liso y estriado. Ac antinúcleo y sarcolema. Infiltraciones de músculo con linfocitos y células plasmáticas.
	Miositis masticatoria autoinmune	En raza doberman. Anticuerpos contra isotipo particular de miosina presente en músculos masticatorios
NEUROLOGICAS AUTOINMUNES	Secuelas moquillo	Es posible que la desmielinización posterior al moquillo en el perro se deba a una agresión autoinmune
	Polineuritis equina. (Guillain-Barré en equinos)	Anticuerpos contra una proteína periférica de mielina.
OCULARES AUTOINMUNES	Uveitis recurrente del equino	. Reacción cruzada entre antígenos de córnea y cristalino con antígenos de <i>Leptospira interrogans</i> . Existen

		anticuerpos contra esos componentes en humor acuoso y lágrimas
REPRODUCTIVAS AUTOINMUNES	Orquitis autoinmune	traumatismo testicular y por obstrucción a largo plazo de conductos seminíferos. Se producen anticuerpos anti-espermatozoides
	Epididimitis crónica	Perros con <i>Brucella canis</i> desarrollan. Antígenos espermáticos son llevados por macrófagos a la circulación e incitan la formación de anticuerpos IgA e IgG
CUTANEAS AUTOINMUNES	Pénfigo vulgar Humanos, caballos, perro, gato.	Anticuerpos contra el cemento intercelular de la piel. Se detectan anticuerpos contra membrana basal de piel y mucosas. Ampollas en las uniones mucocutáneas
	Pénfigo foliáceo	Menos grave. produce dermatitis exfoliativa eruptiva.
	Pénfigo flictenular	Se da en pliegues inguinales, axilares y en uniones mucocutáneas. Las ampollas se originan en la capa subepitelial y es menos probable que se rompan e infecten. Pronóstico malo.
NEFRITIS AUTOINMUNE	Con ADN libre dan inmunocomplejos (IC), glomerulonefritis	Complejos inmunes (hipersensibilidad tipo III) sobre membrana basal

	membranosa	de glomérulo
<u>ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTEMICAS</u>		
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.	Hombre, perro, gato, con menos frecuencia en caballo	Anticuerpos contra ADN y algunas histonas Producción policlonal de anticuerpos contra distintos órganos. Los Acs anti-núcleo también opsonizan núcleos dando inmunofluorescencia en anillo. Esos núcleos, ya destruidos, son fagocitados por PMN circulantes dando las células LE (cél. del lupus eritematoso).
ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE	Se da en perros, gatos y a veces en caballos y bovinos. Es más frecuente en hembras que en machos. Existen 5 tipos según el isotipo del anticuerpo, la temperatura a la cual éste actúa y el tipo de proceso hemolítico.	Anticuerpos contra glóbulos rojos (GR). Anticuerpos + GR + C' da hemólisis intravascular.

Diagnóstico de laboratorio

PRUEBAS INMUNODIAGNOSTICAS PARA AUTOINMUNIDAD

La detección de autoanticuerpos constituye la prueba de oro para el diagnóstico. En medicina veterinaria hay pocos kits reactivos disponibles, tales como:

La prueba de Coombs (Test de antiglobulina directa) para detectar Ac unidos a GR

Detección de Ac anti plaquetas o anti PMN

Detección por PCR de Ac anti receptor de acetilcolina para diagnóstico de miastenia gravis

IFI, ELISA o Inmunoprecipitación para Ac antinucleares (lupus eritematoso)

IF o IHQ para detección de Ac o inmunocomplejos in situ en tejidos (pénfigo, glomérulonefritis autoinmune)

PARA CLASIFICAR COMO AUTOINMUNE UN CUADRO CLÍNICO

*DEBEN CUMPLIRSE LOS **POSTULADOS DE WITEBSKY**:*

*Para que una enfermedad sea clasificada como **autoinmune** se deberá cumplir:*

- 1. los **autoanticuerpos** deben encontrarse en todos los casos en que se presente la enfermedad*
- 2. la enfermedad debe ser **reproducible** en forma experimental por medio de alguna forma de inmunización con el antígeno*
- 3. la enfermedad experimental debe mostrar lesiones inmunopatológicas **semejantes** a las de la enfermedad natural*
- 4. la enfermedad debe poderse **transferir** de un animal afectado a otro normal, por medio del suero o de células linfoides vivas.*

INMUNODEFICIENCIAS

Las inmunodeficiencias surgen como falla parcial o total de procesos de la respuesta inmune y vuelven al paciente más susceptible a las Infecciones. Pueden ser originadas por **causas primarias o secundarias** y a su vez presentarse como **simples o combinadas**

Las ID primarias se relacionan con:

- ✗ la raza/línea genética
- ✗ Hereditarias
- ✗ Disfunciones inmunes clínicas a corta edad
- ✗ Mutaciones genéticas poco resueltas en MV (ligadas a otras anomalías , autoinmunidad, alergias o neoplasias)
- ✗ Relativamente raras
- ✗ Modelos para cuadros clínicos en humanos
- ✗ Pruebas diagnóstico para homocigotas/ heterocigotas portadores
Afecciones del SI con distinta severidad

Características clínicas o anamnesis que hagan sospechar de una ID

- ✓ Presentación frecuente en una determinada raza
- ✓ Enfermedades en etapa perinatal al terminar la protección de I. materna
- ✓ Infecciones recurrentes o crónicas
- ✓ Infección en múltiples sitios orgánicos
- ✓ Fallas en la terapia antimicrobiana
- ✓ Infecciones con saprófitos oportunistas
- ✓ Fallas en respuestas vacunales
- ✓ Linfopenia o hipogammaglobulinemia persistente

Las ID secundarias se relacionan con:

- ✗ cualquier raza/línea genética
- ✗ causas adquiridas
- ✗ Disfunciones inmunes clínicas a cualquier edad
- ✗ Funciones inmunes normales antes de algún cambio fisiológico o patológico
- ✗ Relativamente frecuentes

Posibles causas:

FALLA EN LA TRANSFERENCIA DE INMUNIDAD PASIVA + + +

Inmunosupresión por virus. Muchas infecciones virales cursan con inmunosupresión, con efectos más o menos severos ,y muchas veces recuperables luego de la convalecencia. Ejemplos de infecciones inmunosupresoras son: Herpesvirus ,Diarrea Viral Bovina, Distemper canino, Virus Inmunodeficiencia Felina, Newcastle-Marek

Inmunosupresión por bacterias: Mycobacterium , Pasteurella ,Actinobacillus , Streptococcus

Inmunosupresión por parásitos,Toxoplasma, Trypanosoma ,Trichinella , Demodex

Inmunosenescencia

- ✗ Relación CD4+/ CD8+ circulantes alterada
- ✗ Alteraciones en pruebas in vitro de I. celular
- ✗ Persistencia de Ac circulantes y de mucosas.
- ✗ Susceptibilidad a autoinmunes, neoplasias e infecciones

Inmunosupresión médica

- ✗ Terapias inmunosupresoras por autoinmunes o neoplasias (corticoides- inhibidores de mitosis- inhibidores de citocinas)

Stress

- ✗ Inmunosupresor y elevador de glucocorticoides
- ✗ endógeno.

Susceptibilidad a infecciones en animales sometidos a confinación, hacinamiento, transportes prolongados, ejercicios intensos en animales

jóvenes. El ejemplo típico es la **fiebre de embarque** en animales transportados en condiciones inadecuadas tales como: Distancias muy largas- Hacinamiento- Periodos prolongados sin descanso, agua o alimentos

Malnutrición

- ✗ Fallas en funciones de LT, adecuada respuesta I.Humoral
 - ✗ Fallas en zinc,acido fólico, vitaminas, Mg,Ca
 - ✗ Deficit en leptina por pérdida de masa corporal grasa.
 - ✗ La leptina (citoquina producida por adipocitos) es inmunoestimulante y proinflamatoria.
-

➤ ***Ejemplos de cuadros de inmunodeficiencias en caninos***

- **Granulocitopatía del Setter Irlandés**: Mecanismo inmune dañado: defecto de la actividad bactericida de los neutrófilos, que no pueden acudir al lugar de infección por la inexistencia de moléculas de adhesión en el endotelio vascular (déficit de adhesión leucocitaria).
- **Defectos de función neutrofílica en Doberman Pincher**: Mecanismo inmune dañado: incapacidad bactericida intracitoplasmática de los neutrófilos. Los casos descritos son pocos pero clínicamente muy aparentes.
- **Inmunodeficiencia de células T con enanismo en Weimaraner** : Mecanismo inmune: la aplasia/hipoplasia tímica con incapacidad de respuesta de proliferación linfocitaria.
- **Hematopoyesis canina cíclica**: Se trata de una enfermedad genética poco común, que afecta a la **célula madre pluripotencial, con desarreglo de la producción de células sanguíneas**.
- Está asociada a anomalías del color de la piel, por lo que se ha denominado "**enfermedad letal del Collie Gris**".

➤ ***Inmunodeficiencias en equinos***

- Inmunodeficiencia combinada grave.
- Es la más importante inmunodeficiencia en los potrillos, hay incapacidad de producir LT y LB funcionales en números normales. El calostrado permitirá que sobrevivan, pero al disminuir las Igs maternas, comienzan

a enfermar y mueren entre los 4 y 6 meses de edad., por bronconeumonías graves o enteritis.

- La enfermedad es de carácter autosómico recesivo, por lo cual ambos progenitores deben portar la mutación
 -
-

DIAGNOSTICO DE LAS INMUNODEFICIENCIAS

Signos clínicos y diagnóstico

Existe una gran variedad de presentaciones clínicas con infecciones recidivantes, que curan mal, y con presencia de gérmenes oportunistas. Sin embargo, otros signos de inmunodeficiencia incluyen muertes neonatales inexplicables, infecciones repetitivas en más de un animal perteneciente a una misma camada, infecciones crónicas que no responden a tratamiento antibiótico, enfermedad sistémica secundaria a vacunación, fallo en la respuesta frente a una vacuna o desarrollo exagerado de patología autoinmune.

La aproximación diagnóstica inicial en un animal con sospecha de padecer algún tipo de inmunodeficiencia se basa en realizar una buena anamnesis, una exploración física concienzuda en busca de alteraciones anatómicas (causa frecuente de infecciones recidivantes localizadas) y una analítica que incluya un perfil hematológico completo, bioquímica hepática y renal, urianálisis y ecografías con objeto de apreciar alteraciones anatómicas como hipoplasia o aplasias tímicas, esplenomegalias, etc. Se deben de incluir otros test como: proteinograma, titulación de anticuerpos IgG, IgM, IgE e IgA, principalmente, y recuentos de subpoblaciones linfocitarias. Otros estudios posteriores pueden incluir biopsias de timo, bazo y linfonodos, pruebas de intradermorreacción y mediciones de seroconversión vacunal

Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias

La historia familiar y la aparición de infecciones recurrentes son, en la mayoría de los casos, los datos iniciales que apuntan hacia un diagnóstico de inmunodeficiencia.

El tipo de infecciones orienta hacia el tipo de inmunodeficiencia.

Así los déficits puramente de anticuerpos tienen infecciones por bacterias piógenas, mientras que en las deficiencias que afectan también a los linfocitos T predominan las infecciones por virus, hongos, y bacterias intracelulares

Se trata de monitorear los efectores de la respuesta inmune desde lo más simple a lo más complejo, en la medida que se detecten alteraciones :

- 1- Hemograma- fórmula leucocitaria relativa-
- 2- Detección de Igs en suero (electroforesis- inmunodifusión radial)
- 3- Relación LT/LB (inmunofluorescencia-Citometría de flujo -)
- 4- Prueba intradérmica de la fitohemaglutinina (reacción in vivo)
- 5- Prueba in vitro de gamma-interferon
- 6- Pruebas de transferencia materno- filial: turbidimetría, coagulación con glutaldehido, inmunodifusión radial)

El matrimonio, como los injertos, prende bien o prende mal

Víctor Hugo

Rechazo a injertos: una falta de acuerdo entre las partes...

¿Qué son los injertos?

Es la transferencia de células vivas, tejidos u órganos de una parte del organismo a otra parte del mismo o de un organismo a otro.

¿Qué tipo de injertos hay?

Los injertos pueden clasificarse según diferentes aspectos:

a) Según los agentes dadores y receptores (Figura 1):

- **Autoinjerto:**

- **Isoinjerto:**

- **Alloinjerto u homoinjerto:**

- **Xenoinjerto o heteroinjerto:** proviene de individuos de distinta especie por lo que es el tipo de injerto más rápidamente rechazado.

b) Según su composición:

- **Simples**

- **Compuestos**

¿Cuáles son las características del rechazo a injertos?

El rechazo a un injerto posee dos características típicas de la inmunidad adaptativa que son **memoria** y **especificidad**. Un injerto que es rechazado por el huésped en un periodo de 10 días a través de un mecanismo mediado por LT (rechazo primario), en un segundo injerto procedente del mismo donante el rechazo será más rápidamente (menos de siete días) denominándose rechazo secundario.

En determinados tipos de trasplante, como el de médula ósea, puede haber una reacción por parte de los LT del injerto que reaccionan contra los tejidos del receptor, lo cual es denominado "reconocimiento allogénico de injerto contra huésped"

¿Cuáles son las bases celulares del rechazo a injertos?

✓ Reconocimiento allogénico:

a) Reconocimiento directo

b) Reconocimiento indirecto

Si bien los antígenos del CMH son los responsables principales de las reacciones de rechazo, existen otros sistemas de histocompatibilidad con una reacción de rechazo más débil y lenta y que se denominan **antígenos menores de histocompatibilidad**, los cuales serían los responsables de reacciones de rechazo en trasplantes entre individuos genéticamente iguales (isoinjertos). Estos son péptidos derivados de proteínas polimórficas ajenas al CMH. La magnitud de esta reacción de rechazo no posee poco valor debido a que entre donante y receptor puede haber mucha diferencia entre estos antígenos dando respuestas específicas y potencialmente aditivas.

¿Qué tipos de rechazo existen según los mecanismos implicados?

1) Rechazo hiperagudo

2) Rechazo agudo

3) Rechazo crónico

¿Cómo puede prevenirse un rechazo?

El rechazo a injertos se previene seleccionando a los receptores de la máxima histocompatibilidad y la mínima aloinmunidad.

La máxima histocompatibilidad se logra buscando un dador de injerto con un mayor número de moléculas del CMH idénticas, para poder evitar un rechazo agudo.

Para ello se utilizan las siguientes pruebas:

a. Determinación del grupo sanguíneo

b. Tipificación de los antígenos del CMH I y II

c. Realización de pruebas cruzadas linfocitarias

d. Prueba del cultivo mixto de linfocitos

¿Cuál es el tratamiento para disminuir el rechazo a injertos?

Para asegurar la supervivencia del injerto es necesario inmunosuprimir al receptor del injerto. Después del trasplante se puede actuar en la prevención del rechazo con la utilización de agentes inmunosupresores. Por supuesto, el agente inmunosupresor ideal, sería aquel capaz de reducir o anular la posibilidad de un rechazo, pero sin afectar al resto de las respuestas inmunes. Por desgracia este agente inmunosupresor no ha sido descubierto hasta el momento, por lo que es necesario tener en cuenta que los pacientes inmunosuprimidos presentan problemas de disminución de defensas frente a todo tipo de organismos patógenos y de desarrollo de determinados tipos de tumores.

Entre las drogas que pueden utilizarse para prolongar la supervivencia del injerto se pueden mencionar:

Corticosteroides

Azatioprina-MercaptopurinaClorambucil – Ciclofosfamida

Citotoxicos

Alquilantes

Rayos X

Ac monoclonales

Ciclosporina

Aquel que tiene un porqué para vivir se puede enfrentar a todos los "cómos".

Friedrich Nietzsche

Inmunidad contra los tumores

Un eficiente arsenal biológico contra un enemigo implacable...

Haciendo un poco de memoria...

Diariamente se generan en el organismo células alteradas, que debido a un proceso denominado "inmunovigilancia", son eliminadas sin llegar a evolucionar como tumores establecidos, sin embargo estos tumores pueden evadir dicho mecanismo de vigilancia...

Pero antes de adentrarnos en el concepto de "inmunovigilancia tumoral" es conveniente recordar algunos aspectos básicos sobre cómo funciona el sistema inmune (SI)...

¿Qué son los tumores?

Una célula que prolifera de manera incontrolada crea clones de células en crecimiento, las cuales más adelante desarrollan un tumor o una neoplasia (Figura 1). La palabra "tumor" alude a cualquier bulto que aparece en el cuerpo, mientras que la expresión "neoplasia" se refiere al crecimiento descontrolado o "nuevo" de células anormales.

Se acepta que el cáncer es una enfermedad de origen genético en general, pero esto no quiere decir que sea hereditaria, aunque un mínimo porcentaje lo sea, sino que tiene su punto de partida en una alteración genética, un fallo en el ADN. De forma simplificada se diría que una célula, a medida que se divide, va acumulando errores hasta que se produce uno de ellos fatal, a partir del cual ya no es capaz de controlarse y comienza a dividirse sin freno.

¿Qué tipos de tumores hay?

Existen dos tipos de tumores:

Benignos

Malignos

¿Qué es la inmunovigilancia?

El papel del SI en la prevención y erradicación de los tumores fue planteado por Paul Erlich en 1909, el cual sugirió que el cáncer sería más frecuente si el SI no controlara la aparición continua de células transformadas. Medio siglo más tarde, Frank Burnet postuló la teoría de la “inmunovigilancia o vigilancia inmunológica” contra los tumores, asumiendo que el SI vigila permanentemente al organismo en busca de células transformadas y anormales que vayan surgiendo a lo largo de la vida de un individuo, para destruirlas apenas sean localizadas.

No obstante, y aunque todavía no existen evidencias directas de que la inmunovigilancia proteja a los individuos de desarrollar cáncer, o de que estos progresen e invadan nuevos tejidos, las observaciones detalladas a continuación contribuyen a respaldar el concepto de vigilancia inmunológica:

- ✓ Existe una correlación clínico patológica entre el infiltrado leucocitario presente en algunos tumores y un mejor pronóstico, a diferencia de tumores similares que no lo presentan. Los infiltrados linfocitarios están asociados a la presencia de células tumorales apoptóticas.
- ✓ Existe una mayor incidencia de tumores primarios y secundarios en pacientes con inmunodeficiencias, al igual que en pacientes trasplantados sometidos a terapias inmunosupresoras.
- ✓ Se han detectado Ac circulantes y LT activados en pacientes portadores de tumores.
- ✓ En individuos de poca o avanzada edad (extremos de la vida en los cuales el SI es menos eficiente) existe una mayor incidencia de tumores, estos son grupos etarios que corresponden a periodos poco funcionales del SI.
- ✓ Se ha podido inmunizar a animales de experimentación contra diversos tipos de tumores.
- ✓ La regresión espontánea observada en algunos pacientes con determinados tumores (melanomas, carcinoma renal, neuroblastomas y algunas leucemias y linfomas), constituye una fuerte evidencia de la existencia de la inmunovigilancia.

¿Cómo reconoce el SI a las células tumorales?

Durante la carcinogénesis, la célula sufre una serie de alteraciones a nivel molecular que involucran cambios enzimáticos, receptores de membrana, Ag superficiales, etc. La aparición de nuevos Ag de membrana o bien la pérdida de determinadas proteínas esenciales para el reconocimiento y activación del SI son los eventos esenciales para que el SI reacciones contra el tumor.

Las células del SI que destruyen a las células tumorales pueden reconocer dos tipos de antígenos denominados antígenos de trasplante específicos de tumor (TSTA):

a) **de un tumor individual**

b) **de tumores relacionados**

- **Ag asociados a tumor**

Otros cambios antigénicos observados en las células malignas incluyen:

- ✓ **Ag fetales (Ag oncofetales).**
- ✓ **Expresión de Ag únicos,**
- ✓ **Ag tumorales de origen viral o inducidos por carcinógenos químicos**

¿Cómo se lleva a cabo la Inmunidad antitumoral?

Todos los componentes del SI (específicos e inespecíficos, humorales y celulares), pueden afectar la progresión de un tumor.

Dentro de estos componentes los LT son los principales efectores capaces de llevar a cabo una respuesta inmune específica antitumoral, sin embargo se han observado respuestas dependientes de células T_h e independientes de T_c .

También células como NK y macrófagos tienen un papel fundamental en la eliminación de células tumorales. Mientras los LT_c reconocen péptidos antigénicos asociados con tumores presentados con el CMH tipo I, las células NK son citotóxicas para aquellas células que han perdido la expresión del CMH-I, ya que se activan cuando la señal inhibitoria de este complejo desaparece o es drásticamente inhibida.

Los Ac contra células tumorales se encuentran con frecuencia en el suero de animales portadores de tumores y pueden tener cierto valor de protección ya que junto al sistema complemento pueden lisar las células tumorales libres, no pareciendo eficaces contra las células de una neoplasia sólida. Otras funciones de los anticuerpos frente a las células tumorales pueden involucrar la opsonización de las mismas y la activación de la citotoxicidad celular Ac dependiente.

¿Cómo evade el tumor al sistema inmunológico?

Cuando los mecanismos de vigilancia inmunológica fracasan, el tumor logra evadir la respuesta inmune, fortalecerse y progresar hacia un comportamiento más agresivo, esto se denomina “escape tumoral”.

Los factores que contribuyen a este escape inmunológico se relacionan con las diversas estrategias que el SI utiliza para reconocer y destruir células aberrantes.

Existen diferentes mecanismos para explicar porque las células cancerosas se escapan de la vigilancia inmunológica del huésped. Estos mecanismos pueden ser preexistentes en el tumor o ser generados por el mismo SI a través de un mecanismo denominado “inmunoedición tumoral” en el que intervienen células del tumor y su microambiente como así también las del SI, y consta de tres fases: **eliminación, equilibrio y escape**. Algunos de los mecanismos de evasión de la respuesta inmune por parte de los tumores pueden ser:

1. Muchas de las respuestas definidas como mecanismos efectores antitumorales del SI, pueden ser, en realidad, “armas de doble filo” pudiendo llegar a favorecer la progresión del tumor. Por ejemplo, fue demostrado que la IL-2 puede inducir la apoptosis de LT activados, que el IFN- γ induce la producción de sustancias inhibitorias de los LT y células NK y que los radicales libres producidos por macrófagos pueden inhibir los LT.
2. Los tumores pueden no expresar neo-Aginmunogénicos o carecer de moléculas fundamentales, como las co-estimuladoras B7 o moléculas de adhesión necesarias para la activación de LT. Ciertos tumores además pueden no expresar los Ag del CMH o hacerlo de manera pobre.
3. Durante la etapa temprana del desarrollo del tumor, la cantidad de Ag puede ser muy pequeña como para estimular al SI, y debido a la rápida proliferación de las células malignas, el SI se vería rápidamente superado.
4. Algunas células malignas pueden liberar sus Ag únicos o secretar mucinas y de esta manera enmascararse para impedir que los Ac o las células T las identifiquen y reaccionen contra ellas.
5. Secreción de moléculas inmunosupresoras como TGF- β , prostaglandina E-2 e IL-10. La galectina 1 (Gal-1), es una proteína que se une a azúcares específicos presentes en LT activados llevándolos a la apoptosis y de esta manera cumpliendo una importante función en el escape tumoral. Recientemente fue demostrado que la expresión de Gal-1 es inducida por TGF- β en varios tipos de líneas celulares tumorales, sugiriendo una cascada inmunosupresora promovida por el microambiente tumoral.

6. Algunos Ac desarrollados contra Ag de superficie pueden promover la supervivencia del tumor (Ac exaltadores). Además, si se unen al antígeno sin ser citotóxicos, lo ocultan frente a las células T o inducen una disminución en la expresión de dicho Ag.

7. El escape también puede involucrar la generación y/o activación de células supresoras del mismo SI, como células supresoras mieloides precursoras de macrófagos, neutrófilos y dendríticas que se acumulan en médula ósea, sangre y bazo.

8. Defectos en la funcionalidad de las células dendríticas y deficiencias en el proceso de diferenciación de las mismas. El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), producido por la mayoría de los tumores y que cumple con la formación de los vasos sanguíneos del tumor (angiogénesis) está asociado a una disminución en el número de células dendríticas que infiltran al tumor. La IL-6 y 10 también ejercen un efecto de bloqueo de los monocitos a células dendríticas.

9. Otro aspecto de gran importancia son las alteraciones en la inmunidad T y el bloqueo de la respuesta inmune inducido por los tumores:

A. Destrucción de LT

B. Anergia de LT

C. Bloqueo de la activación de LT

¿Qué es la inmunoterapia?

Es un método que representa un cambio de enfoque en el tratamiento del cáncer, emplea al SI para combatir los tumores en lugar de atacarlos directamente con compuestos químicos o radiación. Se refiere al conjunto de estrategias de tratamiento para estimular o reponer el SI frente al cáncer así como para aminorar los efectos secundarios de tratamientos muy agresivos usados contra el cáncer.

Básicamente, existen dos enfoques generales para afectar el crecimiento tumoral mediante un tratamiento de tipo inmunitario:

Inmunoterapia pasiva

a) Inespecífica

✓ **Células LAK**

b) Específica

- ✓ *Ac monoclonales*
- ✓ *Células TIL*
- ✓

Inmunoterapia activa

a) Inespecífica

a) Preparados de origen bacteriano

b) Levamisol

c) Citoquinas e interferones

b) Específica

- ✓ *Vacunas con Ag complejos*
- ✓ *Vacunas con Ag definidos*

INMUNODEFICIENCIAS

Las inmunodeficiencias surgen como falla parcial o total de procesos de la respuesta inmune y vuelven al paciente más susceptible a las Infecciones. Pueden ser originadas por **causas primarias o secundarias** y a su vez presentarse como **simples o combinadas**

Las ID primarias se relacionan con:

- ✗ la raza/línea genética
- ✗ Hereditarias
- ✗ Disfunciones inmunes clínicas a corta edad
- ✗ Mutaciones genéticas poco resueltas en MV (ligadas a otras anomalías, autoinmunidad, alergias o neoplasias)
- ✗ Relativamente raras
- ✗ Modelos para cuadros clínicos en humanos
- ✗ Pruebas diagnósticas para homocigotas/ heterocigotas portadores Afecciones del SI con distinta severidad

Características clínicas o anamnesis que hagan sospechar de una ID

- ✓ Presentación frecuente en una determinada raza
- ✓ Enfermedades en etapa perinatal al terminar la protección de I. materna
- ✓ Infecciones recurrentes o crónicas
- ✓ Infección en múltiples sitios orgánicos
- ✓ Fallas en la terapia antimicrobiana
- ✓ Infecciones con saprófitos oportunistas
- ✓ Fallas en respuestas vacunales
- ✓ Linfopenia o hipogammaglobulinemia persistente

Las ID secundarias se relacionan con:

- ✗ cualquier raza/línea genética
- ✗ causas adquiridas

- ✘ Disfunciones inmunes clínicas a cualquier edad
- ✘ Funciones inmunes normales antes de algún cambio fisiológico o patológico
- ✘ Relativamente frecuentes

Posibles causas:

FALLA EN LA TRANSFERENCIA DE INMUNIDAD PASIVA + + +

Inmunosupresión por virus. Muchas infecciones virales cursan con inmunosupresión, con efectos más o menos severos ,y muchas veces recuperables luego de la convalecencia. Ejemplos de infecciones inmunosupresoras son: Herpesvirus ,Diarrea Viral Bovina, Distemper canino, Virus Inmunodeficiencia Felina, Newcastle-Marek

Inmunosupresión por bacterias: Mycobacterium , Pasteurella ,Actinobacillus , Streptococcus

Inmunosupresión por parásitos,Toxoplasma, Trypanosoma ,Trichinella , Demodex

Inmunosenescencia

- ✘ Relación CD4+/ CD8+ circulantes alterada
- ✘ Alteraciones en pruebas in vitro de I. celular
- ✘ Persistencia de Ac circulantes y de mucosas.
- ✘ Susceptibilidad a autoinmunes, neoplasias e infecciones

Inmunosupresión médica

- ✘ Terapias inmunosupresoras por autoinmunes o neoplasias (corticoides- inhibidores de mitosis- inhibidores de citocinas)

Stress

- ✘ Inmunosupresor y elevador de glucocorticoides
- ✘ endógeno.

Susceptibilidad a infecciones en animales sometidos a confinación, hacinamiento, transportes prolongados, ejercicios intensos en animales jóvenes. El ejemplo típico es la **fiebre de embarque** en animales transportados en condiciones inadecuadas tales como: Distancias muy largas- Hacinamiento- Periodos prolongados sin descanso, agua o alimentos

Malnutrición

- ✘ Fallas en funciones de LT, adecuada respuesta I.Humoral
- ✘ Fallas en zinc,acido fólico, vitaminas, Mg,Ca
- ✘ Deficit en leptina por pérdida de masa corporal grasa.

- ✘ La leptina (citoquina producida por adipocitos) es inmunoestimulante y proinflamatoria.
-

➤ ***Ejemplos de cuadros de inmunodeficiencias en caninos***

- ***Granulocitopatía del Setter Irlandés***: infecciones recurrentes como dermatitis, gingivitis y osteomielitis linfadenopatía y neutrofilia con desviación a la izquierda.
- Mecanismo inmune dañado : defecto de la actividad bactericida de los neutrófilos, que no pueden acudir al lugar de infección por la inexistencia de moléculas de adhesión en el endotelio vascular (déficit de adhesión leucocitaria).
- ***Defectos de función neutrofilica en Doberman Pincher*** : cuadro dominado por rinitis y neumonías,
- Mecanismo inmune dañado: incapacidad bactericida intracitoplasmática de los neutrófilos. Los casos descritos son pocos pero clínicamente muy aparentes.
- ***Inmunodeficiencia de células T con enanismo en Weimaraner*** : Descrita en una familia endogámica de perros ,inmunodeficiencia celular asociada a enanismo por deficiencia de hormona del crecimiento.
- Mecanismo inmune : la aplasia/hipoplasia tímica con incapacidad de respuesta de proliferación linfocitaria.
- Estos perros manifiestan un cuadro de infecciones recurrentes con susceptibilidad al padecimiento de infecciones víricas, fúngicas y protozoarias severas.
- ***Hematopoyesis canina cíclica*** :Se trata de una enfermedad genética poco común, que afecta a la **célula madre pluripotencial, con desarreglo de la producción de células sanguíneas**.
- Está asociada a anomalías del color de la piel, por lo que se ha denominado **"enfermedad letal del Collie Gris"**.
- La marca indiscutible de esta patología es la presencia de una **neutropenia cíclica** que se da a intervalos de 14 días aproximadamente.
- Cuadro clínico caracterizado por la presencia de gingivitis, linfadenopatía, hemorragias, neumonía, diarrea y abscesos subcutáneos. Estos perros mueren a menudo debido a estas infecciones y de amiloidosis hepática y renal.

➤ ***Inmunodeficiencias en equinos***

- Inmunodeficiencia combinada grave.
- Es la más importante inmunodeficiencia en los potrillos, hay incapacidad de producir LT y LB funcionales en números normales. El calostrado permitirá que sobrevivan, pero

al disminuir las Igs maternas, comienzan a enfermar y mueren entre los 4 y 6 meses de edad., por bronconeumonías graves o enteritis.

- La enfermedad es de carácter autosómico recesivo, por lo cual ambos progenitores deben portar la mutación

-

DIAGNOSTICO DE LAS INMUNODEFICIENCIAS

Signos clínicos y diagnóstico

Existe una gran variedad de presentaciones clínicas con infecciones recidivantes, que curan mal, y con presencia de gérmenes oportunistas. Sin embargo, otros signos de inmunodeficiencia incluyen muertes neonatales inexplicables, infecciones repetitivas en más de un animal perteneciente a una misma camada, infecciones crónicas que no responden a tratamiento antibiótico, enfermedad sistémica secundaria a vacunación, fallo en la respuesta frente a una vacuna o desarrollo exagerado de patología autoinmune.

La aproximación diagnóstica inicial en un animal con sospecha de padecer algún tipo de inmunodeficiencia se basa en realizar una buena anamnesis, una exploración física concienzuda en busca de alteraciones anatómicas (causa frecuente de infecciones recidivantes localizadas) y una analítica que incluya un perfil hematológico completo, bioquímica hepática y renal, urianálisis y ecografías con objeto de apreciar alteraciones anatómicas como hipoplasia o aplasias tímicas, esplenomegalias, etc. Se deben de incluir otros test como: proteinograma, titulación de anticuerpos IgG, IgM, IgE e IgA, principalmente, y recuentos de subpoblaciones linfocitarias. Otros estudios posteriores pueden incluir biopsias de timo, bazo y linfonodos, pruebas de intradermorreacción y mediciones de seroconversión vacunal

Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias

La historia familiar y la aparición de infecciones recurrentes son, en la mayoría de los casos, los datos iniciales que apuntan hacia un diagnóstico de inmunodeficiencia.

El tipo de infecciones orienta hacia el tipo de inmunodeficiencia.

Así los déficits puramente de anticuerpos tienen infecciones por bacterias piógenas, mientras que en las deficiencias que afectan también a los linfocitos T predominan las infecciones por virus, hongos, y bacterias intracelulares

Se trata de monitorear los efectores de la respuesta inmune desde lo más simple a lo más complejo, en la medida que se detecten alteraciones :

- 7- Hemograma- fórmula leucocitaria relativa-
- 8- Detección de Igs en suero (electroforesis- inmunodifusión radial)
- 9- Relación LT/LB (inmunofluorescencia-Citometría de flujo -)
- 10- Prueba intradérmica de la fitohemaglutinina (reacción in vivo)
- 11- Prueba in vitro de gamma-interferon

12- Pruebas de transferencia materno- filial: turbidimetría, coagulación con glutaldehido, inmunodifusión radial)

PROCESO MULTIFACTORIAL

- Desbalance inmunológico con inhibición de LT regulatorios
- Background genético apropiado
- Factores predisponentes (edad, género, estilo de vida, alimentación)
- Factores ambientales (exposición radiación UV, químicos, agentes infecciosos)

AUTOINMUNIDAD

Dos caras, una moneda
GOGORZA Lidia M.

¿Por qué es una patología inmuno-mediada?

La **autoinmunidad** es el resultado de una falla en el proceso de tolerancia inmunológica, y es una consecuencia inevitable de la evolución de una respuesta inmune adquirida, ya que esto trae asociado la potencialidad de la autodestrucción.

¿Cuáles son las Causas primarias y secundarias?

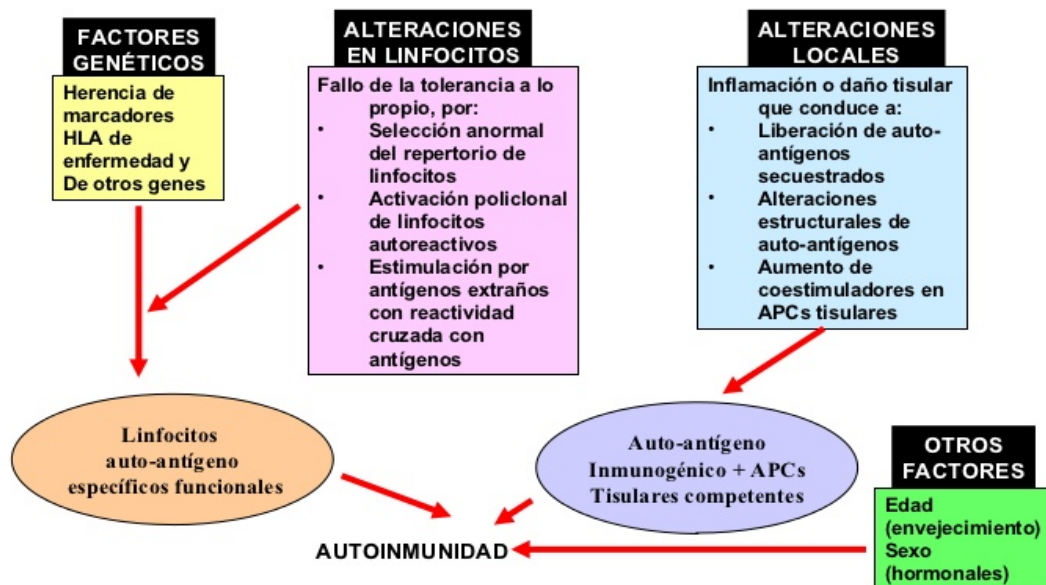
Puede surgir como resultado de una respuesta inmune normal a un Ag poco frecuente, o una respuesta anómala a un Ag normal. También pueden aparecer como respuesta aberrante a un Ag específico, o un defecto generalizado en la regulación de las funciones de los LT y LB.

Como proceso multifactorial, involucra **causas predisponentes y desencadenantes**:

5. Desbalance inmunológico con inhibición de LT regulatorios
6. Background genético apropiado
7. Factores predisponentes (edad, género, estilo de vida, alimentación)
8. Factores ambientales (exposición radiación UV, químicos, agentes infecciosos)

¿Cuáles son los Factores predisponentes y desencadenantes?

Factores de Predisposición en la Autoinmunidad:



Factores predisponentes

1. Bases genéticas de la autoinmunidad. Se ha encontrado una clara predisposición genética de la autoinmunidad, con mayor prevalencia en ciertas razas humanas o en individuos de relación parental. Por ejemplo, algunas razas de perros son susceptibles a enfermedades autoinmunes, y dentro de ellas, se presentan con más frecuencia en determinados pedigrees, debido a la consanguinidad. Un ejemplo clásico es la predisposición del Cocker Spaniel a leucopenias autoinmunes .

Los genes más estrechamente relacionados a las enf. autoinmunes son los asociados al CMH (HLA en humanos). Una posible explicación es su relación directa con la presentación de los péptidos a los linfocitos auto-reactivos.

Otra posible asociación genética está relacionada con la deficiencia de IgA, con respuesta débil en las mucosas, y mayor susceptibilidad a la infección. Esto puede agravarse si los agentes infecciosos involucrados actúan además como inmunosupresores.

2. Susceptibilidad por la edad. Tanto en el hombre como en el perro, la autoinmunidad se presenta más comúnmente en la edad adulta o la senilidad. Con pocas excepciones (artritis reumatoidea juvenil o diabetes mellitus infantil). Se considera que esto ocurre por los cambios que sufre la función inmune (inmunosenescencia), con reducción de la respuesta celular y cambios en la relación de células CD4+/CD8+. Si la población disminuida incluye a las células reguladoras, podría acontecer un aumento de la reactividad autoinmune.

3. *Influencia hormonal.* La influencia hormonal ha sido más estudiada en animales de laboratorio, dado que la relación de predisposición de género se presenta más en medicina humana que en veterinaria. Cuadros de diabetes mellitus o tiroiditis linfocitaria se asocian con desórdenes en células T. En los animales ovariectomizados, esos signos se reducen cuando son inyectados con estrógenos.

Factores desencadenantes

1. Antígenos ocultos: dado que la tolerancia T está condicionada a la presentación de los autoantígenos en la etapa fetal, al enfrentarse a antígenos ocultos en células o tejidos

1- Neoplasias o tumores . Un importante rango de tumores (linfomas, hemangiosarcomas, tumores de médula ósea) pueden presentar en forma concurrente reacciones autoinmunes, aunque las asociaciones están aun pobremente definidas.

2- Factores ambientales. Algunos cambios de hábitat, exposiciones solares, estrés, dietas, etc, pueden relacionarse al desarrollo de autoinmunidad. En el caso de la luz UV, se ha propuesto que puede modificar la estructura de los autoantígenos de la piel.

3- Drogas y vacunas. En estos casos, las drogas pueden actuar como haptenos, uniéndose a la membrana de las células blanco directamente, o modificar la estructura original de las proteínas propias. Algunas drogas como las trimetropinas-sulfonamidas pueden ser causa de estos cuadros.

4- Desencadenantes infecciosos. Los tipos de agentes infecciosos asociados son difíciles de identificar por métodos tradicionales, o inducen infecciones crónicas y el organismo es un reservorio. Los agentes infecciosos pueden presentar distintos mecanismos de acción:

- Activación policlonal de LB con hipergammaglobulinemia, actúan como mitógenos sobre clones no específicos y se generan autoanticuerpos.
- Acción de “superantígenos” , sustancias microbianas como las toxinas de ciertos estafilococos, que inducen activación de clones de LT y LB no específicos.
- Depósito de complejos inmunes circulantes por exceso de antígeno (Hipers. Tipo III)
- Mimetismo molecular: algunos microorganismos comparten regiones de secuencias de péptidos.
- Ataque o infección de un agente a una célula, presentando sus antígenos en la membrana celular. La respuesta inmune a esos antígenos actuará sobre la

superficie de la célula “víctima inocente”, produciendo una lesión autoinmune. Este efecto puede ser importante en enfermedades como la anemia infecciosa felina (Mycoplasma haemofelis)

Otros agentes infecciosos relacionados con autoinmunidad son: el virus del moquillo canino, los agentes de infecciones hemáticas transmitidos por artrópodos (Babesia, Borrelia, Anaplasma, Rickettsia, etc)

Que encontramos en la clínica?

- **Enfermedades autoinmunes sistémicas**
- **Enfermedades autoinmunes específicas de órgano**

Enfermedades autoinmunes

Cualquier sistema del organismo puede ser afectado por una enfermedad autoinmune. La mayoría son “*órgano-específicas*”, siendo el blanco un órgano o sistema, aunque algunas son “*multisistémicas*” e involucran a dos o más sistemas.

En medicina veterinaria, la autoinmunidad es más prevalente en el canino. Ocurre con menos frecuencia en gatos y equinos y solamente en forma esporádica en animales de producción, presumiblemente porque estos últimos no llegan a edad avanzada, que es cuando más se manifiestan estos cuadros. Las presentaciones clínicas pueden verse como distintos mecanismos inmunopatológicos, incluyendo reacciones de hipersensibilidad tipo I, II, III y IV, y su estudio sirve también como modelo para enfermedades humanas similares.

Confusamente, las enfermedades autoinmunes son a menudo consideradas “inmuno-mediadas”; en ese caso, se consideran inmuno-mediadas secundarias cuando se reconoce un factor distinto (drogas, vacunas, neoplasias, infección) que desencadenó respuesta a lo propio, en tanto que se consideran inmuno-mediada primaria, cuando no se identifica algún factor relacionado con el cuadro.

<u>ENFERMEDADES AUTOINMUNES ESPECIFICAS DE ORGANO</u>		
ENDOCRINAS	Hipotiroidismo	. Perro, aves, hombre
	Ac contra tiroglobulina y peroxidasa tiroidea	Caninos(gran danés, doberman, cocker spaniel, setter irlandés, viejo pastor inglés)

	Adrenalitis autoinmune	caninos
AUTOINMUNES DEL MÚSCULO	Miastenia gravis	humanos, perro y gato Bloqueo o deficiencia de receptores para acetilcolina en placa motora terminal de músculos estriados
	Polimiositis	Canino .Músculo liso y estriado. Ac antinúcleo y sarcolema. Infiltraciones de músculo con linfocitos y células plasmáticas.
	Miositis masticatoria autoinmune	En raza doberman. Anticuerpos contra isotipo particular de miosina presente en músculos masticatorios
NEUROLOGICAS AUTOINMUNES	Secuelas moquillo	Es posible que la desmielinización posterior al moquillo en el perro se deba a una agresión autoinmune
	Polineuritis equina. (Guillain-Barré en equinos)	Anticuerpos contra una proteína periférica de mielina.
OCULARES AUTOINMUNES	Uveitis recurrente del equino	. Reacción cruzada entre antígenos de córnea y cristalino con antígenos de <i>Leptospira interrogans</i> . Existen anticuerpos contra esos componentes en humor acuoso y lágrimas
REPRODUCTIVAS AUTOINMUNES	Orquitis autoinmune	traumatismo testicular y por obstrucción a largo plazo de conductos seminíferos. Se

		producen anticuerpos anti-espermatozoides
	Epididimitis crónica	Perros con <i>Brucella canis</i> desarrollan. Antígenos espermáticos son llevados por macrófagos a la circulación e incitan la formación de anticuerpos IgA e IgG
CUTANEAS AUTOINMUNES	Pénfigo vulgar Humanos, caballos, perro, gato.	Anticuerpos contra el cemento intercelular de la piel. Se detectan anticuerpos contra membrana basal de piel y mucosas. Ampollas en las uniones mucocutáneas
	Pénfigo foliáceo	Menos grave. produce dermatitis exfoliativa eruptiva.
	Pénfigo flictenular	Se da en pliegues inguinales, axilares y en uniones mucocutáneas. Las ampollas se originan en la capa subepitelial y es menos probable que se rompan e infecten. Pronóstico malo.
NEFRITIS AUTOINMUNE	Con ADN libre dan inmunocomplejos (IC), glomerulonefritis membranosa	Complejos inmunes (hipersensibilidad tipo III) sobre membrana basal de glomérulo
<u>ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTEMICAS</u>		
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.	Hombre, perro, gato, con menos frecuencia en caballo	Anticuerpos contra ADN y algunas histonas Producción policlonal de anticuerpos contra distintos órganos. Los Acs anti-núcleo también

		opsonizan núcleos dando inmunofluorescencia en anillo. Esos núcleos, ya destruídos, son fagocitados por PMN circulantes dando las células LE (cél. del lupus eritematoso).
ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE	Se da en perros, gatos y a veces en caballos y bovinos. Es más frecuente en hembras que en machos. Existen 5 tipos según el isotipo del anticuerpo, la temperatura a la cual éste actúa y el tipo de proceso hemolítico.	Anticuerpos contra glóbulos rojos (GR). Anticuerpos + GR + C' da hemólisis intravascular.

Diagnóstico de laboratorio

PRUEBAS INMUNODIAGNOSTICAS PARA AUTOINMUNIDAD

La detección de autoanticuerpos constituye la prueba de oro para el diagnóstico. En medicina veterinaria hay pocos kits reactivos disponibles, tales como:

La prueba de Coombs (Test de antiglobulina directa) para detectar Ac unidos a GR

Detección de Ac anti plaquetas o anti PMN

Detección por PCR de Ac anti receptor de acetilcolina para diagnóstico de miastenia gravis

IFI, ELISA o Inmunoprecipitación para Ac antinucleares (lupus eritematoso)

IF o IHQ para detección de Ac o inmunocomplejos in situ en tejidos (pénfigo, glomérulonefritis autoinmune)

PARA CLASIFICAR COMO AUTOINMUNE UN CUADRO CLÍNICO

DEBEN CUMPLIRSE LOS **POSTULADOS DE WITEBSKY**:

*Para que una enfermedad sea clasificada como **autoinmune** se deberá cumplir:*

- 1. los **autoanticuerpos** deben encontrarse en todos los casos en que se presente la enfermedad*
- 2. la enfermedad debe ser **reproducible** en forma experimental por medio de alguna forma de inmunización con el antígeno*
- 3. la enfermedad experimental debe mostrar lesiones inmunopatológicas **semejantes** a las de la enfermedad natural*
- 4. la enfermedad debe poderse **transferir** de un animal afectado a otro normal, por medio del suero o de células linfoides vivas.*

Pruebas de diagnóstico para enfermedades inmunomediadas.

INTRODUCCIÓN

Para el diagnóstico clínico de una enfermedad inmunomediada, muchas veces es muy importante clarificar la meta precisa de la prueba. Ante la necesidad de seleccionar una prueba de diagnóstico existen varios criterios, como por ejemplo: SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, COSTO, RAPIDEZ y DISPONIBILIDAD.

a) Sensibilidad: Es la habilidad de una prueba para detectar a TODOS los verdaderos positivos.

b) Especificidad: Es la habilidad de una prueba para detectar a los verdaderos negativos.

Si la prueba es 100% sensible no presentaría falsos negativos (no falla para detectar a los verdaderos positivos); si la prueba es 100% específica no presentaría falsos positivos (no falla para detectar a los verdaderos negativos).

La sensibilidad y la especificidad guardan relación entre sí, es decir cuando se afecta uno también se afecta el otro. El efecto esperado es cuando aumenta la sensibilidad, puede disminuir la especificidad o bien cuando aumenta la especificidad, puede disminuir la sensibilidad.

Objetivos:

DEFINIR EL CONCEPTO DE SEROLOGÍA Y SU APLICACIÓN.

DEFINIR LOS CRITERIOS A TOMAR PARA LA REALIZACIÓN DE PRUEBAS SEROLOGICAS Y LA INTERPRETACION DE RESULTADOS.

A. PRUEBAS DE DIAGNOSTICO SEROLOGICAS

Definición de Serología:

La serología se refiere al estudio del contenido de anticuerpos en el suero. En el laboratorio, los anticuerpos reaccionan con los antígenos de formas específicas, de tal manera que se pueden utilizar para confirmar la identidad del antígeno en particular.

Los laboratorios de inmunología y serología se concentran en lo siguiente:

- Identificar anticuerpos y/ o antígenos

- Investigar los problemas del sistema inmunológico, como las enfermedades inmunomediadas (hipersensibilidad- autoinmunidad- inmunodeficiencias- tumores del SI).

Elección de las pruebas serológicas a utilizar

Para las enfermedades inmunomediadas, existen distintas pruebas que confirman el diagnóstico clínico presuntivo:

B. PRUEBA DE DIAGNÓSTICO

BIBLIOGRAFIA

FRIEDHELM HORSCH, Inmunoprofilaxis De Los Animales Domésticos. Editorial Acribia España 1986.

IAN. R. TIZARD, Inmunología Veterinaria, quinta edición, editorial

•