

Nuevos mecanismos de hipersensibilidad en enfermedades alérgicas

New hypersensitivity mechanisms in allergic diseases

Dr. Ernesto Onuma Takane*

En 1887, el Dr. Paul Ehrlich anunció su teoría de las cadenas, que se referían a la interacción de anticuerpos con receptores en las células, concluyendo que el sistema inmune estaba diseñado para combatir agentes hostiles y nunca propios. En 1901, introdujo el término de «*horror autotoxicus*» para referirse a un estado fisiológico fatal cuando el sistema inmune combate componentes propios (*Figura 1*).¹

En 1906, el Dr. Clemens Freiherr von Pirquet describió la respuesta alérgica y la enfermedad del suero y refería en su libro *Allergie* que «el anticuerpo protector de enfermedad puede ser responsable de generar enfermedad, lo que parece un absurdo» (*Figura 2*).

En 1960, dos médicos austriacos, los Dres. Frank Macfarlane Burnet y Peter Brian Medawar introdujeron el término de tolerancia inmunológica y lo definieron como un estado indiferente de no reactividad a sustancias que normalmente producirían una respuesta inmune. Esta definición, permitió entender mejor el concepto de que la pérdida de esta tolerancia explicaba el daño a antígenos propios. Los trabajos sobre tolerancia inmune fueron reconocidos por el premio Nobel en medicina y/o fisiología en ese mismo año (*Figura 3*).

En 1963, el Dr. Ian Mackay junto con el Dr. Macfarlane editó uno de los primeros libros acerca de enfermedades autoinmunes¹ (*Figura 4*). En ese mismo año, los

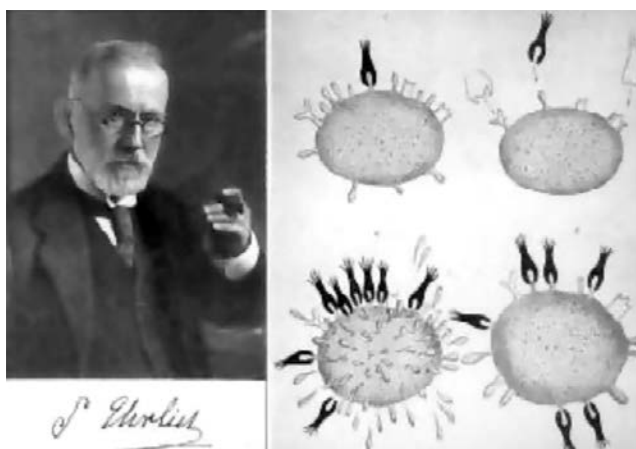


Figura 1: Dr. Paul Ehrlich y la ilustración de su teoría de las cadenas.

* Inmunólogo Pediatra
y Alergólogo.
ORCID:
0000-0002-5097-5856

doi: 10.35366/122274



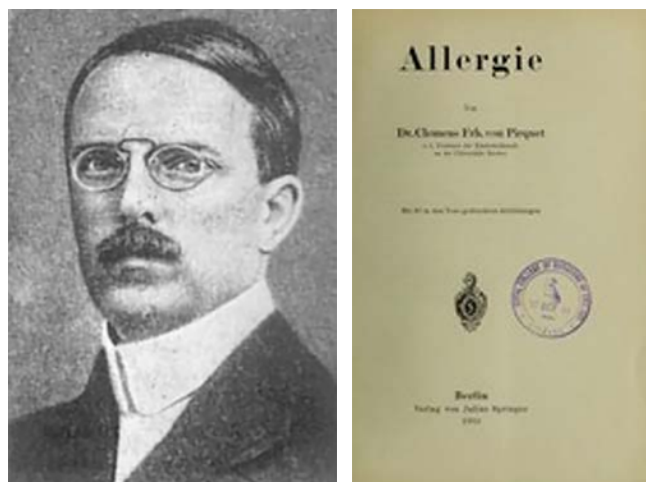


Figura 2: Dr. Clemens Freiherr Von Pirquet y portada del libro *Allergie*.



Figura 3: Dr. Frank Macfarlane Burnet y Dr. Peter Brian Medawar.

Dres. Philip Gell y Robin A. Coombs se refirieron a la pérdida de tolerancia inmune y sobre-reacción del sistema inmune ocasionando daño al huésped como hipersensibilidad² (**Figura 5**). Dividieron la hipersensibilidad en cuatro mecanismos y lo publicaron en su libro *Clinical Aspects of Immunology*. Estos cuatro mecanismos son: tipo I anafiláctica, dependiente de reagina; tipo II por citotoxicidad; tipo III por complejos tóxicos; y tipo IV por hipersensibilidad tardía, mediada por células² (**Figura 6**).

En 2003, el Dr. Rajan modificó la clasificación original de Gell y Coombs, introduciendo el concepto de célula Th2 y linfocitos CD4 y CD8 (**Tabla 1**).

Con base en el avance del conocimiento de los diferentes fenotipos de linfocitos, en 2008, el Dr. Kay agregó dos subtipos: 2a y 2b del tipo 2 de la clasificación original, respectivamente, las reacciones de citotoxicidad y las reacciones asociadas a estimulación del linfocito B

y tres subtipos del tipo 4 que incluían a las células Th1, Th2 y citotoxicidad³ (**Tabla 2**).

En 2013, el Dr. Pichler modificó el mecanismo de hipersensibilidad de Gell y Coombs, dando importancia a la célula efectora⁴ (**Tabla 3**).

Estas modificaciones expresan, en cierta forma, el avance en el conocimiento sobre la inmunopatogenia de las enfermedades y cómo se han ido integrando a la clasificación inicial de 1963 de los Dres. Gell y Coombs. El descubrimiento de nuevos mecanismos relacionados con la respuesta inmune innata y la respuesta inmune adaptativa tuvieron un impacto muy importante en la modificación de la clasificación original de Gell y Coombs.

El conocimiento de los diferentes fenotipos de linfocitos T CD4+ y T CD8+ permitieron un avance importante para entender mejor la respuesta inmune normal y su relación con la presencia de enfermedades alérgicas e inmunológicas⁵ (**Figura 7**).

En 1973, el Dr. Rolf Kiessling, del Instituto Karolinska, descubrió linfocitos capaces de lisar tumores que no pertenecían a un fenotipo B o T y las llamó células NK. En 2008, se reconocieron pertenecientes al grupo de células linfoides innatas.

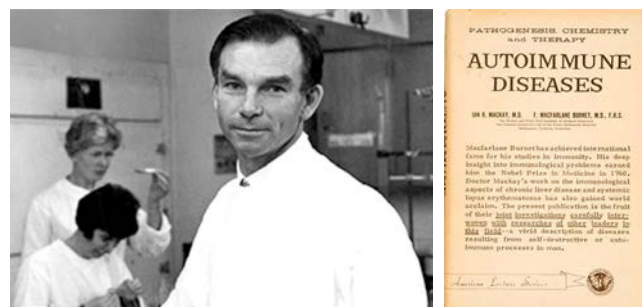


Figura 4: Dr. Ian Mackay y portada del libro *Autoimmune diseases*.

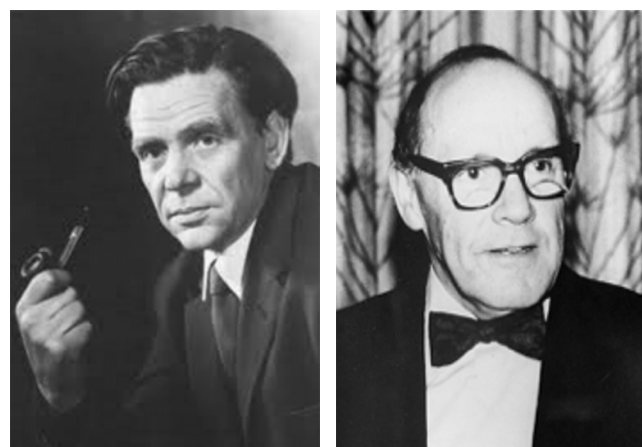


Figura 5: Dr. Philip Gell y Dr. Robin A. Coombs.

Figura 6:

Portada del libro y un dibujo de los diferentes mecanismos y definición de los cuatro tipos de reacción descritos por Gell y Coombs.

DEFINITION OF THE FOUR TYPES OF REACTION

TYPE I REACTION (ANAPHYLACTIC, REAGIN-DEPENDENT)
Initiated by allergen or antigen reacting with tissue cells passively sensitized (allergized) by antibody produced elsewhere, leading to the release of pharmacologically active substances (vasoactive hormones).

TYPE II REACTION (CYTOTOXIC)
Initiated by antibody reacting with either (a) an antigenic component of a cell or tissue element or (b) an antigen or hapten which has become intimately associated with these. Complement is usually, but not always, necessary to effect the cellular damage.

TYPE III REACTION (DAMAGE BY TOXIC COMPLEXES)
Initiated when antigen reacts in the tissue spaces with potentially precipitating antibody, forming microprecipitates in and around the small vessels causing damage to cells secondarily; or when antigen in excess reacts in the blood stream with potentially precipitating antibody forming soluble circulating complexes, which are deposited in the blood-vessel walls or in the basement membrane and cause local inflammation.

TYPE IV REACTION (DELAYED, TUBERCULIN-TYPE, CELL-MEDIATED)
Initiated essentially by the reaction of specifically modified mononuclear cells (actively allergized cells) containing a substance or mechanism capable of responding specifically to allergen deposited at a local site. The exact mechanism of this type of reaction is still uncertain, but it is manifested by the infiltration of cells, at the site where the antigen is, without the necessary participation of free antibody.

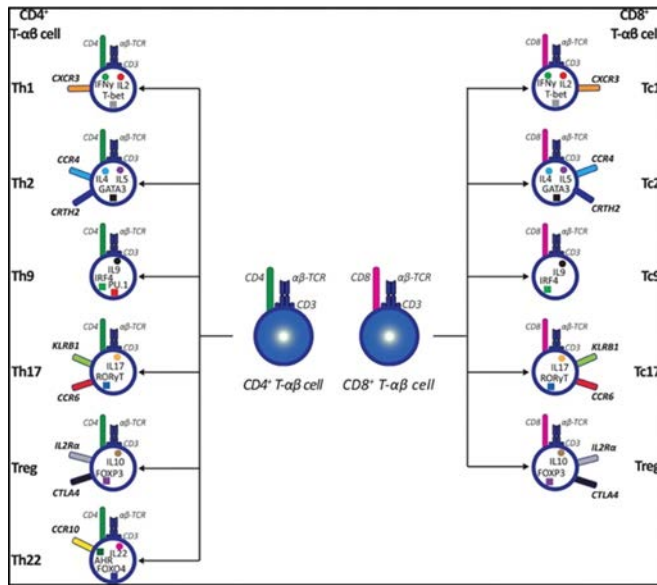


Figura 7:

Fenotipos de linfocitos CD4+ y CD8+. Tomado de: Mousset et al.⁵

Tabla 1: Clasificación modificada de Rajan.

Original de Gell y Coombs	Actualización de Rajan
<p>Tipo 1 Reacción de hipersensibilidad: IgE</p> <p>Tipo 2 Reacción de hipersensibilidad: anticuerpo vs antígeno, activación de complemento, PMN</p> <p>Tipo 3 Depósito de anticuerpo-antígeno, complemento, neutrófilo (complejos inmunes)</p> <p>Tipo 4 Células T, macrófagos, NK, leucocitos (hipersensibilidad mediada por células)</p>	<p>Orquestada por células Th2</p> <p>Anticuerpos a antígenos de superficie de microorganismos, liberación de C5a, PMN</p> <p>Complejos de anticuerpos con partículas virales circulantes</p> <p>Células CD4 y CD8 reconociendo antígenos virales presentados por el complejo mayor de histocompatibilidad</p>

Tomado de: Hopp RJ.³

Conocemos actualmente tres tipos de células linfoides innatas: ILC1, ILC2 e ILC3 con tres tipos de función inmune. El tipo 1 para las células NK e ILC1, el tipo 2 para las células ILC2 y el tipo 3 para las

células ILC3. Estos adelantos permitieron clasificar a la respuesta por célula efectora de acuerdo a la vía de activación y diferentes endotipos inflamatorios⁶ (Tabla 4).

Tabla 2: Clasificación de Kay.

Tipo 1	Inmediata tipo IgE o hipersensibilidad anafiláctica
Tipo 2a	Reacciones citotóxicas o citolíticas
Tipo 2b	Reacciones estimulantes células B
Tipo 3	Reacción tipo Arthus, complejos inmunes
Tipo 4 (Th1)	Hipersensibilidad retardada clásica
Tipo 4 (Th2)	Hipersensibilidad mediada por eosinófilos e inflamación crónica alérgica
Tipo 4	Daño tisular producido por linfocitos T citotóxicos

Tomado de: Hopp RJ.³

Tabla 3: Clasificación modificada de Pichler.

Tipo de reacción	Reactante inmune	Antígeno	Efector	Síntomas clínicos
Tipo I Inmediata	IgE	Antígeno soluble	Basófilo, célula cebada	Prurito, angioedema, urticaria, broncoespasmo
Tipo II Citotóxica	IgG	Antígeno asociado a célula o matriz	FcR en células NK y fagocitos	Anemia hemolítica, trombocitopenia
Tipo III Complejos inmunes	IgG	Antígeno soluble	FcR células positivas complemento	Enfermedad del suero
Tipo IV Retardada	Célula T	Célula presentadora de antígeno	IVa: Macrófago IVb: Eosinófilo IVc: Célula T IVd: Neutrófilos	Dermatitis por contacto, DRESS, Stevens Johnson, NET, AGEP

Tomado de: Rive CM et al.⁴

En 2001, la EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) organizó un grupo liderado por el Dr. Johansson para publicar una nueva nomenclatura en alergia. Dicho documento dividía las hipersensibilidades en diferentes categorías: mediadas por IgE, no mediadas por IgE y reacciones que involucraban células y reacciones no alérgicas que no tenían mecanismos inmunes involucrados.

En 2023, y tomando en cuenta los conocimientos adquiridos para las reacciones alérgicas, se realizó un EAACI Position Paper con base en las nomenclaturas previas de la EAACI y la WAO (*World Allergy Organization*)⁷ (Tabla 5).

Los mecanismos de hipersensibilidad de Gell y Coombs publicados en 1963 permitían explicar las reacciones inmunológicas que acompañaban a la mayoría de las enfermedades alérgicas y las diferencias clínicas observadas en estos pacientes. Sin embargo, debemos tomar en cuenta que no se conocían a profundidad dichos conocimientos y que después de 72 años esos conceptos han cambiado, por lo que es lógico pensar que incluso pudieran haber desaparecido.

Tabla 4: Clasificación de los mecanismos de hipersensibilidad de acuerdo a la respuesta inmune efectora.

Respuesta inmune efectora	Célula involucrada/citocina	Célula efectora
Tipo 1	CD4+Th1, CD8Tc1, ILC1, NK	Macrófago Neutrófilos
Tipo 2	IFNg, IgG1, IgG2, IgG3 CD4+Th2, CD8+Tc2, ILC2	Basófilos Eosinófilos
Tipo 3	IgE, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 CD4+Th17, CD8+Tc17, ILC3 IL-17	Célula cebada Neutrófilos

Tomado de: Vivier E et al.⁶

La genialidad de dichos médicos y los que precedieron es que los conceptos básicos se han mantenido a lo largo del tiempo y, más bien, se han modificado y seguramente se irán modificando a medida que se conozca la inmunopatogenia de las enfermedades alérgicas.

Tabla 5: Clasificación de los mecanismos de hipersensibilidad en enfermedades alérgicas.

Tabla 5: Clasificación de los mecanismos de hipersensibilidad en enfermedades alérgicas.									
Inflamación mediada por sistema inmune					Inflamación mediada por tejidos			Inflamación por químicos	
Mediada por anticuerpos			Mediada por células						
Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IVa	Tipo IVb	Tipo IVc	Tipo V	Tipo VI	Tipo VII	
inmediata Célula B: IgE Th2 ILC2 IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 Célula cebada	citotóxica Célula B: IgG, IgM PMN Macrófagos NK Citotoxicidad dependiente de complemento	complejos inmunes Célula B: IgG, IgM PMN Macrófagos Monocitos Basófilos Célula cebada Plaquetas Complemento	T1 Th1, ILC1, Tc1, NK IFNγ, TNF-α, gran cima B, perforinas Macrófagos	T2 Th2, ILC2, Tc2, NK IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-31 Eosinófilos Linfocitos B Célula cebada Basófilos	T3 Th17, ILC3, Tc17 IL-17, IL-22, IL-33 Neutrófilos	epitelial Epitelio, defectos de barrera y unión TSLP, IL-25, IL-33 Células epiteliales Impacto epigenético	Tipo VI metabólico Desregulación inmunológica Ácidos grasos de cadena corta Microbiana Metabolitos	Tipo VII respuesta inflamatoria y celular directa en respuesta a sustancias químicas	
<ul style="list-style-type: none">• Rinitis alérgica• Rinosinusitis• Asma• Dermatitis atópica• Urticaria aguda• Angioedema• Alergia alimentaria• Alergia insectos• Alergia a medicamentos	<ul style="list-style-type: none">• Citopenia inducida por drogas	<ul style="list-style-type: none">• Neumonitis por hipersensibilidad• Vasculitis asociada a drogas• Reacción de Arthus• Enfermedad del suero	<ul style="list-style-type: none">• Neumonitis por hipersensibilidad• Enfermedad celíaca• Asma• Rinitis alérgica• Rinosinusitis• Dermatitis atópica• Alergia a medicamentos• Alergia a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)• Stevens Johnson SJS, Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	<ul style="list-style-type: none">• Asma• Rinitis alérgica• Rinosinusitis• Alergia alimentaria• Alergia a medicamentos• Hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	<ul style="list-style-type: none">• Asma• Dermatitis atópica• Alergia a medicamentos• Pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP)	<ul style="list-style-type: none">• Asma• Rinitis• alérgica• Rinosinusitis crónica• Dermatitis atópica• Enterocolitis inducida por proteínas alimentarias• FPIES• Enfermedad celíaca• Esofagitis eosinofílica	<ul style="list-style-type: none">• Obesidad y asma• Enfermedades relacionadas con histamina	<ul style="list-style-type: none">• Enfermedad respiratoria asociada a aspirina (AERD, por sus siglas en inglés)• Reacciones idiosincrásicas	

Tomado de: Jutel M et al.⁷

REFERENCIAS

1. Iglesias-Gamarra A. Historia de la autoinmunidad. *Rev Colomb Reumatol.* 2009; 16: 11-31.
2. Coombs RRA, Gell PGH. Clinical aspects of immunology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1963.
3. Hopp RJ. Hypersensitivity reactions: an everyday occurrence in pediatric allergy clinics. *Ped Allergy Immunol Pulmonol.* 2020; 33: 12-18.
4. Rive CM, Bourke J, Phillips EJ. Testing for drug hypersensitivity syndromes. *Clin Biochem Rev.* 2013; 34 (1): 15-38.
5. Mousset CM, Hobo W, Woestenenk R, Preijers F, Dolstra H, van der Waart AB. Comprehensive phenotyping of T cells using flow cytometry. *Cytometry A.* 2019; 95 (6): 647-654.
6. Vivier E, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Di Santo JP, Eberl G et al. Innate lymphoid cells: 10 years on. *Cell.* 2018; 174 (5): 1054-1066.
7. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, Del Giacco S et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: an EAACI position paper. *Allergy.* 2023; 78 (11): 2851-2874. doi: 10.1111/all.15889. Epub 2023 Oct 10. Erratum in: *Allergy.* 2024; 79 (1): 269-273.

Correspondencia:

Dr. Ernesto Onuma Takane

E-mail: compedia1@gmail.com