

63
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LAS
ENFERMEDADES INMUNOLOGICAS
EN LAS DIFERENTES ESPECIES
DOMESTICAS**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA**

PRESENTAN :

**PAMANES GONZALEZ ROSA MARIA
ROJAS LOPEZ MARIA MARGARITA**

A SESOR :

M. V. Z. RAUL ARTURO MAR CRUZ

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX. 1988



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Objetivos.....	1
Justificación.....	2
Introducción.....	3
CONCEPTOS	
A) Concepto de Hipersensibilidad.....	6
B) Clasificación de HIPERSENSIBILIDAD.....	6
C) HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I. ANAFILACTICA.....	6
Definición.....	6
Inmunoglobulinas involucradas.....	7
Control de la producción.....	8
Genética de la respuesta alérgica.....	9
Células y Mediadores involucrados.....	10
Acción farmacológica.....	12
Pruebas útiles dentro de las alergias.....	21
Etiología de las alergias.....	22
Papel benéfico de la IgE.....	23
Anafilaxia.....	24
Asma.....	29
Rinitis alérgica.....	34
Urticaria.....	39
Dermatitis atópica.....	42
D) HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO II.....	44
Mecanismo de Lesión.....	44
Reacciones transfusionales.....	45
Enfermedades hemolíticas de los recién nacidos.....	47
Enfermedad hemolítica de los potros recién nacidos.....	48
Enfermedad hemolítica de los cerdos recién nacidos.....	48
Enfermedad hemolítica de los terneros recién nacidos.....	49
Anemia hemolítica autoinmune.....	50

Citopenia por medicamentos.....	55
A frigore.....	56
Trombocitopenia.....	59
Miastenia gravis.....	63
Pénfigo foliaceo.....	67
Pénfigo eritematoso.....	69
Pénfigo vulgar.....	71
Pemfigoide.....	74
Pénfigo vegetans.....	76
HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO III.....	80
Características.....	80
Enfermedad por complejos inmunes.....	80
Mecanismo inflamatorio.....	81
Modelos experimentales de enfermedades por complejos inmunes..	82
Fenómeno de Arthus.....	82
Detección de complejos inmunes.....	83
Parasitos que producen complejos ag-ac.....	83 B
Artritis reumatoide.....	84
Amiloidosis.....	89
Lupus eritematoso diseminado.....	95
Lupus eritematoso sistémico.....	104
Lupus eritematoso discoidal.....	110
HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO IV.....	111
Hipersensibilidad mediada por células.....	111
Hipersensibilidad retardada.....	111
Hipersensibilidad de Jones-Mote.....	112
Hipersensibilidad de contacto.....	112
Hipersensibilidad de tipo tuberculina.....	113
Hipersensibilidad granulomatosa.....	114
Hipersensibilidadalérgica de contacto.....	115

Enfermedades granulomatosas.....	119
Dermatitis por picadura de pulgas.....	121
Autoinmunidad.....	122
Teorías de autoinmunidad.....	122
Antígenos secuestrados.....	122
Modificación de componentes del cuerpo.....	123
Reacciones cruzadas.....	123
Sistema linforreticular anormal.....	124
Deficiencia en la función de las células Supresoras.....	124
Factores genéticos.....	125
Factores hormonales.....	125
Aspectos de tolerancia.....	125
Patogénesis.....	126
Ejemplos de enfermedades de este grupo.....	127
Discusión.....	128
Bibliografía.....	131

OBJETIVOS

Revisar la información existente y actualizada, sobre las enfermedades inmunológicas, en las diversas especies domésticas.

Analizar las características clínicas de las enfermedades inmunológicas, en las diferentes especies domésticas.

Servir como consulta, para alumnos que estén cursando la asignatura de Inmunología Veterinaria, u otras asignaturas relacionadas con el tema.

JUSTIFICACION.

El Médico Veterinario Zootecnista como todo profesionista, se enfrenta a muchos problemas cotidianos durante el desarrollo de la actividad profesional, dichos problemas tienen que ser resueltos, utilizando los métodos y medios adecuados para cada caso.

Por lo cual es necesario el conocimiento de padecimientos como las enfermedades inmunológicas, a las que se les resta importancia, comparandolas con las de tipo infeccioso. De aquí nace la inquietud de realizar éste trabajo, y así de alguna manera contribuir a la difusión del conocimiento de las mismas.

Además en esta época, las enfermedades inmunológicas están siendo más comunes que en otra época, quizá esto sea debido a que en la actualidad haya más información sobre estas enfermedades que en el pasado.

INTRODUCCION

El organismo animal posee un complejo sistema que tiene características de "vigilancia" para cualquier organismo o sustancia extraña que pudiera dañarlo. Mediante este sistema el individuo es capaz de reconocer materiales diferentes a su constitución y en esta forma también es capaz de reaccionar contra estos. Esto, básicamente es lo que constituye la capacidad inmunológica de protección (18,32).

El concepto de vigilancia se hace evidente si experimentalmente se suprime la respuesta inmune con diferentes sustancias o fármacos, de manera que se pueda tolerar la implantación de agentes infecciosos, de injertos exógenos o exacerbar la frecuencia de tumores como ejemplos clásicos (32,58,66).

El sistema inmune presenta, por lo tanto, características de protección contra el ataque, la invasión o la proliferación de agentes extraños dentro del organismo animal; es decir, es capaz de reconocer qué sustancias son propias y cuales no lo son.

La respuesta inmune contra los agentes extraños puede dividirse en una forma muy simple en respuesta humoral o mediada por anticuerpos y respuesta celular mediada por células específicas T de la respuesta inmune (32,58).

Por supuesto que existe una amplia gama de mecanismos de defensa inespecíficos dentro de la respuesta inmune, como por

ejemplo barreras mecánicas y productos químicos, como podrían ser las mucosidades que cubren las mucosas, aspectos de descamación, e inclusive flujos dentro de una clasificación física; o productos como enzimas, grado de acidez o alcalinidad dentro de una clasificación química. Y aún podríamos hablar de factores biológicos como competencia de bacterias con la flora normal del intestino por dar un ejemplo (32,75).

Se puede considerar que este sistema inmunológico tiene como finalidad fisiológica el proteger contra el daño que posibles agentes como microorganismos pudieran ocasionar, o la vigilancia y supresión de células extrañas y anormales que en cierta forma pudieran dañar al organismo (32,75).

De acuerdo con estos antecedentes, la protección por medio de inmunoprofilaxis suele llevarse a cabo en forma rutinaria para algunas especies con diversos antígenos específicos, consiguiéndose inmunidad protectora en un lapso razonablemente corto, considerándose exitosa la vacunación (58)

Por otro lado, se ha observado y experimentado, que en muchos casos la respuesta protectora esperada no se lleva a cabo, sino que ocurre lo contrario, presentándose un daño por aspectos inmunológicos que en ocasiones inclusive provoca la muerte del individuo (66).

Este fenómeno es lo que se considera una consecuencia patoló

gica de la respuesta inmune y es debido a un comportamiento celular diferente o no esperado, que ocasiona desde daño tisular local, hasta muerte del individuo, pasando por fases como enfermedades hemolíticas, padecimientos glomerulares, inmunodeficiencia y neoplasia, por mencionar solo algunas alteraciones (75).

CONCEPTOS.

A) Concepto de Hipersensibilidad.

Cuando un individuo ha sido inmunológicamente sensibilizado por primera vez, con un contacto adicional con el antígeno puede llevar no sólo a la respuesta inmune secundaria o anamnésica, si no también puede causar reacciones de daño tisular; entonces se habla de reacciones de hipersensibilidad. Coombs y Gell (66) definen cuatro tipos de hipersensibilidad de acuerdo con la clase de inmunoglobulinas involucradas y los mecanismos de reacción con el antígeno. La clasificación primaria o elemental de la hipersensibilidad coloca a esta última en dos grandes categorías: hipersensibilidad de tipo inmediato (I, II y III) e hipersensibilidad de tipo tardío (IV). La hipersensibilidad de tipo IV implica receptores ligados a la superficie de linfocitos y ha sido llamada sensibilidad de tipo tardía, porque la reacción ocurre en un lapso más largo (66,32, 75).

B) Clasificación de HIPERSENSIBILIDAD (tipos)

TIPO I HIPERSENSIBILIDAD ANAFILACTICA

TIPO II HIPERSENSIBILIDAD CITOTOXICA

TIPO III HIPERSENSIBILIDAD POR COMPLEJOS INMUNES

TIPO IV HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA MEDIADA POR CELULAS

C) HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I. ANAFILACTICA

Definición. Es una reacción de hipersensibilidad inmediata, y ocurre cuando un antígeno reacciona con una clase de anticuerpos ligados a mastocitos, células basófilas o células caba-

das. La reacción antígeno-anticuerpo lleva a la degranulación de los mastocitos y se produce la liberación de aminas vasoactivas. Los anticuerpos involucrados son llamados homocitotrópicos. La principal manifestación de la anafilaxia en todas las especies estudiadas, resulta ser primariamente la contracción de la musculatura lisa y daño del endotelio vascular, sin embargo la intensidad de la reacción difiere marcadamente entre las diferentes especies y la muerte puede ocurrir en materia de minutos, si no se da un tratamiento adecuado rápidamente (58,66,75).

Inmunoglobulinas Involucradas.

Los anticuerpos IgE, son de gran importancia clínica como mediadores de reacciones y enfermedades atópicas. Los anticuerpos IgE son citofílicos para los mastocitos, basófilos y neutrófilos; estas inmunoglobulinas están unidas a la superficie celular de las células cebadas por la fracción Fc del anticuerpo y la especificidad de la molécula de anticuerpo está dada por la fracción Fab que se encuentra libre y es capaz de unirse en forma específica con el antígeno. Cuando antígenos específicos reaccionan con anticuerpos IgE adheriéndose a los mastocitos o receptores de membrana de leucocitos, la reacción resulta en la degranulación de mastocitos o leucocitos, con liberación de histamina o el desarrollo de inflamación (6,32,58).

Algunas subclases de IgG también inducen anafilaxia, y son citotrópicas, y se ha demostrado que esta inmunoglobulina se une a los mastocitos con mayor afinidad (6,72)

Control de la Producción de IgE.

La IgE tiene la concentración más baja de las cinco clases de inmunoglobulinas en el suero y la magnitud de su confluencia metabólica es aproximadamente 100 mil veces más pequeña que la IgG. La baja concentración de IgE en el suero es el resultado de que tiene la mayor tasa de recambio de todas las inmunoglobulinas, la vida media más corta y la menor tasa de síntesis de las inmunoglobulinas (15,18,56).

La IgE sigue un patron único en el metabolismo, probablemente la inmunoglobulina IgE es catalizada en parte por un mecanismo único no disponible para otras inmunoglobulinas. La supervivencia de la IgE está prolongada en pacientes con aumento notorio en su concentración sérica de ella, especialmente en los enfermos de mieloma multiple. Esto ha sido atribuido a la tendencia normal de la IgE de fijarse a los receptores superficiales de las células en diversos tejidos. Es posible que la fijación normal de la IgE a los receptores de la superficie celular puede estar también involucrada en el catabolismo normal de IgE. Los enfermos con muy altas concentraciones de IgE pueden haber saturado las células con receptores superficiales involucrados en el catabolismo de IgE, dando por resultado la supervivencia prolongada para las moléculas de IgE que no están unidas a dichos receptores de la superficie celular.

La deficiencia de IgE se encuentra con frecuencia asociada a la deficiencia selectiva de IgA. La deficiencia de IgE presente en estos enfermos es debida a la disminución en la síntesis de la misma (58,72).

Genética de la Respuesta Alérgica.

Existe una fuerte predisposición hereditaria al desarrollo de manifestaciones alérgicas. Si un paciente es alérgico, su familia tendrá una historia clínica para estas alergias. Las razones para esta situación no son todavía comprendidas, se ha sugerido que individuos atópicos producen mayor cantidad de IgE que lo normal, posiblemente de un tipo variante. Sobre la producción de anticuerpos IgE por individuos atópicos puede ser particularmente estimulada cuando el antígeno es introducido por vía trans mucosal (6,58,72,75).

En individuos alérgicos se muestra la gran tendencia que tienen a la liberación de histamina al contacto con el alérgeno. Algunos sujetos alérgicos, se ha visto que son sensitivos a la histamina que la población normal.

Indudablemente, la constitución genética del individuo afecta esta respuesta. Por ej. alergias como la fiebre del heno del perro ocurre en familias de individuos relacionados. Además de la predisposición genética, la vía de exposición, también afecta la inducción de anticuerpos IgE. La exposición al alérgeno inhalado tiende a desarrollar hipersensibilidad tipo I, en tanto que la inyección parenteral del mismo inmunógeno produce anticuerpos IgG. Esta diferente vía se emplea clínicamente en procesos de desensibilización para tratar alergias (9,58,72,75).

CELULAS Y MEDIADORES INVOLUCRADOS EN LA HIPERSENSIBILIDAD TIPO I ANAFILACTICA

MEDIADOR	ORIGEN	CARACTERISTICAS
histamina	mastocitos, basófilos, plaquetas	contracción de la musculatura lisa.
serotonina	mastocitos, basófilos, plaquetas	contracción de la musculatura lisa.
bradiquinina	derivado de la gama 2 globulina del plasma	contracción de músculos lisos.
prostaglandina E2	plaquetas, leucocitos, células musculares lisas	vasodilatador, potencializador de los leucotrienos .
prostaglandina D2	plaquetas, mastocitos	vasodilatador, antiagregante, potencializador de los leucotrienos.
thromboxane A2	plaquetas, polinucleares.	proagregante, vasoconstrictor, broncoconstrictor.
leucotrienos SRS-A	leucocitos, macrófagos	miotropes, broncoconstrictor, aumentan la permeabilidad vascular, induce bradicardia.
leucotrieno B4	leucocitos, macrófagos	quimiotáctico, adhesión de los leucocitos, degranulación de los leucocitos, miotropes de parénquima pulmonar.
PAF	basófilos, monocitos neutrofilos y plaquetas	agregación de plaquetas
dopamina	mastocitos	aumenta la liberación de histamina y leucotrienos.

MEDIADOR	ORIGEN	CARACTERISTICAS
ECF-A	mastocitos que atraen a eosinófilos	inhibe la liberación de histamina, inactiva enz. de la histamina, inhibe regulación de mastocitos y basófilos.
PGF-A	mastocitos	induce la formación de prostaglandina PGF 2 y PGE.
NCF	mastocitos	provoca acumulación de <u>granulocitos neutro</u> fílicos que liberan enzimas lisosómicas.

Acción Farmacológica.

Los mediadores preformados (histamina, serotonina, dopamina, factor quimiotáctico eosinofílico de anafilaxis: ECF-A) son liberados como resultado de la unión del antígeno con las IgE membranas.

Estos son responsables de las primeras alteraciones que aparecen rápidamente (algunos segundos o algunos minutos después al contacto desencadenante, a lo que se le da el nombre de hipersensibilidad inmediata (72,75).

Histamina

La histamina, se sintetiza a partir de la histidina bajo la acción de una carboxilasa de histidina citoplasmática.

Esta es almacenada en los gránulos de basófilos y de los mastocitos de la mayor parte de los tejidos (notablemente dentro de los mastocitos de los pulmones, intestino y piel). En todos los mamíferos estudiados, especialmente en el caballo, la histamina puede ser liberada a partir de una serie de mecanismos inmunológicos.

Ella ejerce sus efectos farmacológicos y fisiológicos eficazmente sobre dos tipos de receptores membranosos: los receptores H_1 y H_2 .

La estimulación de los receptores H_1 es posible con débiles dosis de histamina, los receptores H_2 necesitan cantidades más importantes.

Por acción sobre los receptores H_1 la histamina provoca:
- contracción de las fibras musculares lisas de los bronquios y del intestino;

- aumento de la vasopermeabilidad capilar debida a una desunión de las células endoteliales;
- vasoconstricción pulmonar;
- prurito (la histamina es una de las más poderosas sustancias pruritoginas).
- excitación de las terminaciones nerviosas que pueden contribuir a la broncoconstricción y a la depresión cardíaca por reflejo vagal, por ejemplo:
- estimulación de la producción de moco nasal;
- quimiotactismo frente los granulocitos eosinófilos y neutrófilos;
- aumento de la tasa intracelular;
- liberación de prostaglandinas F₂ (PG F₂), PGE₂, PGD₂, tromboxane y prostaciclina.

Por acción sobre los receptores H₂ la histamina:

- estimula la producción de moco bronquial;
- estimula la actividad de los linfocitos T supresores;
- provoca una broncodilatación;
- aumenta la tasa celular de AMPc;
- inhibe el quimiotactismo de los granulocitos eosinófilos y neutrófilos;
- inhibe la liberación de IgE dependiente de los mediadores contenidos dentro de los basófilos y los mastocitos.

Los efectos de la histamina sobre una célula dada, o sobre un órgano son el reflejo de la repartición y del número relativo de estas dos categorías de receptores.

Clinicamente, la liberación de histamina conduce a:

- eritema cutáneo pruriginoso acompañado de la formación de pápulas edematosas;
- broncoconstricción e hiperproducción de moco dentro de las vías respiratorias;
- calambres intestinales e hipersecreción gástrica;
- hipotensión y arritmia cardíaca.

La liberación de histamina está sujeta a un efecto de acción negativa. Esta acción se ejerce a las concentraciones del orden de 10^{-7} M para la estimulación de receptores H_2 , como butiramide refuerza la liberación de histamina.

La liberación exagerada de histamina se acompaña de una disminución celular de tasa de AMPc. En consecuencia si el empleo de antihistaminicos H_1 (anti histaminicos clásicos) pueden atenuar las manifestaciones clínicas de la reacción anafiláctica, los antihistaminicos H_2 al contrario refuerzaban la reacción.

La histamina es reconocida en todos los mamíferos, ella juega un papel predominante dentro de todas las especies en la anafilaxia.

La histamina es uno de los mediadores principales en el hombre y en el perro. Por el contrario, en los bovinos, el papel parece ser reducido; participa en la hipotensión y en la angustia respiratoria.

En el caballo la histamina participa en la apnea provocando una contracción de los músculos lisos de las vías respiratorias, y también interviene dentro de la formación de los edemas y eritemas cutáneos, sin embargo, la histamina no parece ser el prin-

cipal mediador de la anafilaxia (6,15,19,34,43,46,58,72).

Serotonina

La serotonina es otro mediador preformado que provoca una respuesta inmunitaria de tipo I en ciertas especies animales en particular el conejo, los bovinos y el caballo.

Este mediador es sintetizado a partir del triptofano y es almacenado dentro de los gránulos de los mastocitos y de los granulocitos basófilos.

Las plaquetas contienen igualmente la serotonina, pero son incapaces de sintetizarla. La serotonina aumenta la vasopermeabilidad y provoca una contracción de los músculos lisos (15,32,58,75).

Dopamina

La dopamina es almacenada dentro de los mastocitos, pero únicamente en los bovinos. Esa liberación puede ser debida a un conflicto inmunológico que contribuye esencialmente a aumentar la liberación de histamina y de los leucotrienos a partir de los mastocitos pulmonares (58,75).

Factor Quimiotáctico Eosinofílico de Anafilaxis (ECF-A) :

Es una sustancia de poco peso molecular, liberada por los mastocitos, dotada de propiedades quimiotácticas para los eosinófilos y es llamada ECF-A.

Los eosinófilos son atraídos sobre el sitio de la reacción sobre un papel regulador.

- Producen un factor inhibidor de la liberación de histamina.

- Producen las enzimas inactivantes de la histamina, el factor activador de las plaquetas y ciertos leucotrienos.
- éstos inhiben la regranulación de los mastocitos y de los basófilos.

El papel de la ECF-A en los mamíferos domésticos es poco conocido (15,75).

Factor Quimiotáctico Neutrófilico de Anafilaxia: NCF-A

El NCF-A es liberado por los mastocitos y es una proteína de peso molecular de 600 000D.

Su actividad se ejerce sobre todo frente a los granulocitos neutrófilicos .

Provoca una acumulación de granulocitos neutrófilos que liberan el contenido de sus enzimas lisosómicas, contribuyendo a inflamación tisular (15,54).

Mediadores de Nueva Generación.

Factor Activador de Plaquetas: (PAF) :

En el conejo la liberación de este mediador es en el sitio de la interacción del antígeno con las inmunoglobulinas de la clase E membranas de los basófilos.

Otras células son susceptibles de producir PAF. Estos son los monocitos, granulocitos neutrófilos y las plaquetas, pero sobre todo los macrófagos alveolares y peritoneales, así como los mastocitos de los mamíferos.

Concierna a los macrófagos y a los mastocitos la liberación, y es dependiente de un contacto antígeno-IgE membranario

El PAF es un fosfolípido y la actividad principal del PAF se ejerce a dosis débiles; su acción consiste en una agregación de las plaquetas. Esta agregación requiere la presencia de calcio y se acompaña de la liberación del contenido intraplaquetario: histamina, serotonina, factor 4, tromboxano y el PAF mismo. Inyectado el PAF por vía intradérmica provoca un eritema y la aparición de pápulas.

La inyección por vía intravenosa acarrea una trombocitopenia, disturbios del ritmo cardíaco y una hipotensión susceptible de conducir un colapso cardiovascular y aún la muerte.

La administración en aerosol es seguida de la aparición de un broncoespasmo y de un edema pulmonar.

El PAF puede actuar sin intermediación de las plaquetas. En efecto, en la rata provoca una hipotensión y una vasodilatación, entonces las plaquetas de este animal son poco sensibles a esta acción (15,18).

Cininas.

La tasa sanguínea en cininas se aumenta durante las reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Las cininas aumentan la permeabilidad capilar y son agentes bronquioconstrictores.

Los mastocitos pulmonares liberan una enzima comparable a la calicreína, y engendra muchos péptidos dentro de la bradiquinina. La presencia de bradiquinina es puesta en evidencia en muchas especies: cobayo, perros, caballos, bovinos.

Los anti-inflamatorios no esteroideos, en particular los fenamates, inhiben la producción de cininas y protegen particu-

larmente al caballo de las consecuencias de la anafilaxia.

La bradicinina es igualmente capaz de provocar una liberación de prostaglandinas (6,15,32,58,75).

Factor Generador de Prostaglandina de Anafilaxia (PGF-A) :

La PGF-A es una sustancia regulada por los pulmones humanos dentro de la anafilaxia. Este es un pequeño péptido de peso molecular 1,450, producido por los mastocitos. Este compuesto no es preformado, pero es rápidamente sintetizado.

Una vez excretado el PGF-A induce a la formación rápida de prostaglandina principalmente de PGF₂ y de PGE. La concentración máxima de prostaglandina es alcanzada de 5 a 10 minutos.

El mecanismo por el cual el PGF-A conduce a la liberación de prostaglandinas no es bien conocido. Se dice que su actividad se ejerce a una temperatura comprendida entre 37°C y 41°C para un PH óptimo de 8 y que requiere la presencia de iones de calcio.

Su actividad parece ser limitada a estimular la síntesis de prostaglandinas, más no excluye que este involucrada en la síntesis de leucotrienos. Su papel en los animales domésticos es actualmente impreciso. (47).

Prostaglandinas.

Las prostaglandinas están implicadas dentro de las reacciones inflamatorias y en efecto sus concentraciones aumentan dentro de los líquidos inflamatorios; su síntesis es inhibida por los anti-inflamatorios, y tienen propiedades pirógenas. La pros-

taglandina F_2 es un activo broncoconstrictor, y la prostaglandina D_2 es igualmente vasodilatador y anti-agregador. pero es broncoconstrictor. Esta potencializa más la acción de los leucotrienos.

La prostaglandina E^2 aumenta la frecuencia de los movimientos ciliares del árbol respiratorio, y esta dotada de las mismas propiedades. Así, su inyección por vía intradérmica conduce a un eritema y a un edema. Además, potencializa los efectos quimiotácticos del leucotrieno, así como los efectos vasodilatadores de la bradicinina y el aumento de la vasopermeabilidad de la histamina 15,47,72,75).

Leucotrienos.

El leucotrieno B_4 ejerce numerosas actividades, es un poderoso agente que actúa sobre el parénquima pulmonar, potencializa los efectos de la bradicinina, y da propiedades quimiotácticas para los granulocitos y aumenta la permeabilidad capilar. Dentro de esta última actividad su modo de acción se parece a la del fragmento C_{5a} del complemento que afecta la permeabilidad de manera indirecta para el reclutamiento previo de los granulocitos.

Los leucotrienos C_4 , D_4 y E_4 constituyen el SRS-A (sustancia de reacción lenta de anafilaxia el cual provoca una contracción lenta y constante de los músculos lisos. Esta actividad es particularmente marcada sobre la musculatura de las vías respiratorias y se prolonga de 15 a 20 minutos .

La acción miotrope de los leucotrienos C_4 y D_4 es 100 veces superior a la de la histamina y 500 veces superior a la de la

prostaglandina F_2 .

La SRS-A es más activa sobre las vías respiratorias bajas y el parénquima pulmonar que sobre las vías respiratorias altas, esta actividad de contracción también se observa sobre el fleón. Los efectos de SRS-A no se limita a una acción sobre la musculatura lisa. El leucotrieno C4 es vasoconstrictor y el leucotrieno D4 induce un aumento de la permeabilidad capilar.

El SRS-A posee así efectos cardiovasculares importantes; la inyección intravenosa de LTC_4 provoca una hipotensión en el cobarzo a la dosis de 500 mg/kg.

En fin los leucotrienos son capaces de aumentar la producción de moco a una concentración superior a la de la actividad de la histamina (6,15,45,47,58).

Thromboxane.

El thromboxane sintetizado, esta presente sobre todo dentro de las plaquetas, pero también dentro de los macrófagos y el parénquima pulmonar; transforma las prostaglandinas G_2 y H_2 en thromboxane A_2 , convirtiendose ella misma rápidamente en una sustancia thromboxane B_2 .

El thromboxane A_2 es un agregador plaquetario, un vasoconstrictor y un poderoso broncoconstrictor .

El thromboxane y los leucotrienos son los principales mediadores en el hombre (en particular dentro del asma)

El thromboxane, las prostaglandinas y sobre todo los leucotrienos se cuentan entre los mediadores principales de la anafilaxia en los carneros y los bovinos (15,47).

Pruebas útiles dentro de las Alergias.

Reacción de Prausnitz-Küstner o prueba de anafilaxia cutánea pasiva (ACP). La cantidad de IgE humoral en el suero animal es muy baja (10-70 mg/100ml). Sin embargo, la inyección intradérmica de suero diluido de un animal donador inmune, sensibiliza los mastocitos de la piel de un animal receptor no inmune, esto puede ser demostrado al aplicar una inyección posterior de alérgenos específicos bajo estudio, en la misma área de piel. La introducción de antígenos a zonas de piel sensibilizadas pasivamente con anticuerpos induce una reacción inflamatoria característica con edema y enrojecimiento (32,58) .

La transferencia pasiva de anticuerpos reagénicos de sensibilización cutánea fué observada originalmente por Prausnitz-Küstner, por lo tanto la prueba se conoce como P-K. Los anticuerpos IgE homocitotrópicos transferidos en forma pasiva permanecen unidos a los monocitos de la piel por semanas. En comparación, la IgG heterocitotrópica transferida en forma pasiva desaparece de las células de la piel en unas horas. Así el tiempo transcurrido desde la inoculación diferencia estos dos tipos de anticuerpos (32,58) .

Prueba de Anafilaxia Cutánea Activa (ACA). La administración intradérmica (inyección, raspadura o pinchazo) de alérgenos específicos en individuos sensibilizados produce una respuesta anafiláctica local, si existen anticuerpos reagénicos homólogos. Esta prueba es el procedimiento estandar para identificar alér_

genos ambientales como polen, substancias alimenticias, moho y polvo que causan formas crónicas de asma o rinitis. También se emplea para determinar hipersensibilidad a medicamentos potenciales (32,19).

Etiología de las Alergias.

Los diferentes alérgenos mencionados en la literatura comprenden: polen de plantas, alimentos, caspa de caballos, moho, polvo, piquetes de insectos, venenos, drogas y parásitos, los cuales se han comprobado están involucrados en reacciones alérgicas en humanos, básicamente bajo condiciones de temperatura, humedad, presión atmosférica o estación del año (58).

Por ejemplo, los antígenos que son inhalados provocan inicialmente una respuesta a nivel de vías respiratorias superiores, que se traduce por exudación de líquidos por la mucosa nasal (fiebre del heno), y constricción traqueobronquial (asma). Si los antígenos se aplican por aerosol, entran en contacto con los ojos, ocasionando conjuntivitis con intenso lagrimeo. Los antígenos ingeridos originan diarrea y cólico, por contracciones violentas de los músculos lisos del intestino. Los antígenos que reaccionan con la piel dan lugar a fenómenos locales de hipersensibilidad tales como eritema y edema. La aplicación de cualquier antígeno, incluyendo las vacunas, antibióticos como la penicilina, hormonas y hasta substancias contenidas como preservadores de suturas como, catgut, pueden generar respuestas alérgicas. En general los helmitos desencadenan de preferencia respuestas de ti-

po IgE, y es frecuente que las infestaciones por helmitos vayan acompañadas de diversos signos de alergia y anafilaxia (75).

Papel Benéfico de la IgE.

La interacción de alérgenos de origen parasitario con complejos de mastocitos e IgE, pueden desempeñar diversas funciones benéficas de protección en el huésped en la infestación para parásitos. Por ejemplo, los cambios de permeabilidad vascular producida por reacciones anafiláticas locales facilitan el paso de anticuerpos fijadores del complemento (IgM, IgG), células inflamatorias y linfocitos T, a sitios secuestrados por infecciones microbianas y parasitarias. Se piensa que la diarrea entérica producida por reacciones de hipersensibilidad de tipo I desempeña una función importante en la expulsión de parásitos tremátodos en terneras y bacterias poliformes en cerdos y bovinos (75).

ANAFILAXIA.

La anafilaxia general es la presencia simultanea de reaccion de tipo I en múltiples órganos. El alérgeno causal habitual es un medicamento, veneno de insecto o alimento. La reacción puede ser provocada por una cantidad microscópica de alérgeno y es potencialmente mortal (2,31) .

La anafilaxia es una forma general de hipersensibilidad inmediata que afecta a diversos órganos de manera simultanea. La reacción ocurre con rapidez y puede causar la muerte a través de la obstrucción respiratoria o el colapso vascular irreversible. La anafilaxia general es habitualmente mediada por anticuerpos IgE con liberación de histamina y de SRS-A, pero los mecanismos que dependen del complemento mediado por las inmunoglobulinas IgG o IgM, generan anafilatoxina o cininas y pueden ser la causa de algunas reacciones anafilácticas (2,31,33).

En la mayoría de los enfermos, la anafilaxia es un efecto general de hipersensibilidad de tipo I. El alérgeno se combina con anticuerpos IgE existentes sobre las células cebadas, las cuales liberan histamina de sus reservas situadas en el interior de los gránulos citoplasmáticos y que genera SRS-A a partir de ácido araquidónico en los fosfolípidos de la membrana. Las propiedades vasodilatadoras aumentadoras de la permeabilidad y constrictoras del músculo liso de estos mediadores químicos, explican la mayoría de los cambios patógenos en la anafilaxia (2,33).

La liberación de histamina también puede ocurrir en ausencia de anticuerpos IgE pero el significado clínico es dudoso. Los anticuerpos IgG o IgM que activan el sistema del complemento pueden generar anafilatoxinas C3a y C5a, que son productos

del desdoblamiento de C3 y C5, capaces de estimular la liberación de histamina por las células cebadas. En enfermos con colapso vascular profundo es probable que las cininas, que son q ligopéptidos con actividad vasodilatadora, sean activadas por el cininógeno plasmático (33, 72).

La patogenia de la anafilaxia mediada por el complejo antígeno-anticuerpo IgE-células cebadas, es el mismo mecanismo responsable de la atopía, pero los alérgenos y la vía de exposición difieren, además los factores genéticos y órganos blanco con una respuesta muy intensificada no se encuentran en la anafilaxia. Las fuentes más comunes de alérgenos (33,72).

Características clínicas de la Anafilaxia.

La reacción empieza segundos o minutos después de la exposición al alérgeno. Puede ser una sensación inicial de pánico o destrucción inminente, seguida rápidamente por síntomas en uno o más de los órganos blanco de los sistemas cardiovascular, respiratorio, cutáneo y gastrointestinal. La respuesta cardiovascular puede ser periférica o central. La hipotensión y el choque son síntomas de vasodilatación arteriolar generalizada, y de aumento de la resistencia periférica y escurrimiento del plasma de la circulación a los tejidos extravasculares, disminuyendo la volemia. En algunos enfermos sin cardiopatía previa pueden ocurrir arritmias cardíacas. La muerte puede ocurrir por reducción del volumen sanguíneo y choque irreversible o por las arritmias cardíacas (33,43,72).

El sistema respiratorio desde la mucosa nasal hasta los bron

quiosos puede hallarse afectado. La congestión nasal desde la hinchazón y la hiperemia de la mucosa nasal y rinorrea acuosa profusa con prurito de la nariz y del paladar, simulan una reacción aguda de fiebre del heno. La hipofaringe y la laringe son especialmente susceptibles y la obstrucción de esta porción crítica de las vías respiratorias por el edema, es la responsable del fallecimiento de algunos enfermos. La obstrucción bronquial por el broncoespasmo, el edema de la mucosa y la hipersecreción de moco, dan por resultado un paroxismo semejante al del asma de disnea por jadeo. La obstrucción de las vías respiratorias de menor calibre por el moco conduce a la insuficiencia respiratoria.

La piel es un órgano que frecuentemente sirve de blanco en la anafilaxia, ocurriendo prurito generalizado, eritema, urticaria y angioedema. Ocasionalmente la urticaria puede persistir por muchas semanas o meses después de que todos los demás síntomas ya han desaparecido (8,15).

La afección del sistema digestivo ocurre debido a la contracción del músculo liso del intestino, resultando un dolor abdominal como calambre y a veces náuseas o diarrea. De manera semejante, la contracción del músculo uterino puede causar dolor pélvico (33,43,72,77).

Diagnóstico Inmunológico.

En los humanos donde se han estudiado este tipo de fenómenos la historia clínica de síntomas y signos de anafilaxia, inmediatamente después de la picadura de insectos, de la administración por vía parenteral de algún medicamento o alimento que pudiera causar anafilaxia, resulta suficiente para hacer el diagnóstico

Ocasionalmente alguna reacción ocurre después de la inyección de 2 medicamentos con alto potencial anafiláctico (por ejemplo, la penicilina y el suero de caballo) o después de alguna comida que incluya alimentos sospechosos como pescado, legumbres, nueces o fresas. Una prueba cutanea positiva inmediata al medicamento o alimento sospechoso puede dar el diagnóstico, pero una prueba con resultados negativos a estos alérgenos nunca excluye la sensibilidad. Las pruebas por picadura siempre deberán de ser hechas en primer lugar, seguidas por pruebas intradérmicas con alérgenos diluidos en serie si la prueba por picadura resultó negativa. Si la causa de la reacción es obvia según la historia clínica las pruebas cutáneas no deben ser practicadas (34,72).

Diagnóstico Diferencial.

Urticaria, angioedema, choque y broncospasmo inducidos por la aplicación intravenosa de los medios de contraste radiográficos son reacciones anafilactoides que aparecen en ciertos individuos susceptibles, causadas probablemente por la activación no inmunológica del complemento con síntesis de mediadores vasoactivos e inflamatorios.

Deben tenerse en cuenta las causas cardiógenas, hipovolémicas, sépticas y neurógenas del choque, puede ocurrir la obstrucción respiratoria aguda en el asma, el edema pulmonar, la obstrucción mecánica por cuerpos extraños o tumores o el síndrome de sufrimiento respiratorio en el adulto. Algunos experimentan síncope vasovagal después de la inyección, en particular de anestésicos locales (33,72).

Prevención.

Una vez que haya ocurrido un problema de anafilaxia se debe hacer todo lo posible para identificar el alérgeno para que el enfermo pueda evitar una exposición subsiguiente. Cualquier médico que administre medicamentos por vía parenteral debe estar preparado para tratar una posible reacción anafiláctica, teniendo medicamentos apropiados a la mano y los enfermos deben permanecer en observación por 15-20 minutos después de la inyección (33,72).

Tratamiento.

La terapia inmediata es esencial, pero el tratamiento debe de individualizarse según el órgano afectado. Siempre adminístrese epinefrina tan pronto como se sospeche de anafilaxia, luego examínase con cuidado al enfermo para determinar que medidas posteriores se requieren. La gravedad de la reacción está inversamente relacionada al intervalo transcurrido entre la exposición al alérgeno y el principio de los síntomas (33,72).

Complicaciones y Pronóstico.

La muerte por edema laríngeo, insuficiencia respiratoria, choque o arritmia cardíacas ocurre habitualmente minutos después de la reacción, pero en algunos enfermos el choque irreversible persiste durante horas. Puede resultar daño permanente al encéfalo debido a hipoxia provocada por la insuficiencia respiratoria o cardiovascular. La urticaria o el angioedema pueden recurrir meses después de la anafilaxia por penicilina (8,15,33,72).

ASMA.

El asma alérgica es una manifestación de alergia de tipo I localizada en los bronquios .

El asma bronquial es una enfermedad crónica caracterizada por hiperirritabilidad de la mucosa bronquial y por eosinofilia. Puede comenzar a cualquier edad y produce ataques de jadeo y disnea que pueden fluctuar en gravedad desde malestar leve hasta insuficiencia respiratoria que ponga en peligro la vida. Algunos enfermos están libres de síntomas entre los ataques, mientras que otros nunca están por completo libres de la obstrucción de las vías aéreas (2,31).

Asma Extrínseca (asma alérgica, atópica o inmunológica). Aproximadamente 50 % de los pacientes asmáticos tienen evidencia de alergia atópica. Otras manifestaciones de atopia, eczema o rinitis alérgica pueden coexistir a menudo. Los antecedentes familiares de enfermedad atópica son comunes. Los ataques de asma ocurren durante las estaciones de polinización, en presencia de animales o durante la exposición al polvo, plumas u otras sustancias dependiendo de la sensibilización específica del enfermo. Las pruebas cutáneas provocan roncha y eritema frente a los alérgenos sospechosos. La concentración total de IgE en el suero está elevada con frecuencia, pero a veces es normal (2,31,63,72).

Asma Intrínseca. Este tipo de asma no es de tipo alérgica. Se considera idiopática y se presenta después de alguna infección (2,31,63,72).

Patogenia Inmunológica

La causa del asma es desconocida. Hay evidencia de que la broncoconstricción esta mediada por un mecanismo reflejo autónomo que implica receptores aferentes en la mucosa o submucosa bronquial que responden a irritantes o mediadores químicos e impulsos colinérgicos eferentes que causan contracción de la mucosa bronquial .

La anormalidad al parecer es la misma en todos los asmáticos difirieneo sólo en la intensidad. En el asma alérgica, los ataques inducidos por el alérgeno pueden ser iniciados por la reacción directa entre el alérgeno inhalado y los anticuerpos IgE sobre las células cebadas a los bronquios, liberando histamina y SRS-A y estimulando los receptores bronquiales locales o de manera indirecta por el alérgeno o los mediadores que llegan al sitio mediante la circulación si el alérgeno es ingerido o inyectado (31,63,72).

Sintomas y Signos.

El ataque asmático causa acortamiento de la respiración, jadeo y presión en el pecho, con dificultad para mover el aire durante la inspiración y la espiración. Habitualmente hay tos y con el ataque prolongado de asma, la tos puede producir esputo espeso, y tenaz, que puede ser claro o amarillo. La exploración física durante el ataque muestra taquipnea, jadeo audible y el empleo de los músculos accesorios de la respiración. El pulso es habitualmente rápido y la presión arterial puede ser elevada. El pulso paradójico indica asma grave. Los campos pulmonares estan hiperresonantes y la auscultación revela disminución de los sonidos respiratorios, jaleos y ronquidos (63).

Datos de Laboratorio.

La eosinofilia de la sangre y del esputo es característica del asma, exista alergia o no. Las radiografías pueden ser normales durante el ataque o pueden mostrar signos de hiperinflación pueden haber densidades transitorias diseminadas del parénquima pulmonar, que indican atelectasia focal causado por tapones de moco en porciones esparcidas de las vías respiratorias

Las pruebas de la función pulmonar muestran anomalías de la enfermedad obstructiva de las vías respiratorias. Los volúmenes de flujo están disminuidos, la capacidad vital es normal o menor y la capacidad pulmonar total y la capacidad residual funcional están aumentadas por encima de los valores normales. La capacidad de difusión es habitualmente normal o está levemente elevada, pero puede estar disminuida con el broncoespasmo extremo. Después de la administración de un broncodilatador, como el isoproterenol en forma de aerosol, la ventilación mejora con aumento significativo en los volúmenes de flujo, indicando la naturaleza reversible de la obstrucción bronquial (63).

Diagnóstico Inmunológico.

El diagnóstico del asma bronquial está basado en la historia clínica, exploración física y pruebas de la función pulmonar los antecedentes son los datos primarios de diagnóstico para la evaluación de la presencia de alergia y la identificación del alérgeno específico. En general, aquellos alérgenos inhalados que resultan importantes en la rinitis alérgica se encuentran implicados también en asma alérgica: pólenes, hongos, caspa de animales y polvo (31,63).

La prueba de provocación con la inhalación bronquial de extractos alérgicos ha sido propuesta como un análisis más definitivo que las pruebas cutáneas, pero este procedimiento tiene un número mucho mayor de desventajas. El extracto alérgico acuoso en forma de aerosol no se deposita en la misma porción de las vías respiratorias que los granos de polen con inhalación natural, las esporas de moho u otras partículas alérgicas. Algunos extractos pueden ser irritantes y, por lo tanto, dar respuestas irritantes inespecíficas (31,33,72).

Diagnóstico Diferencial.

La bronquitis crónica y el enfisema (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) producen la obstrucción de las vías respiratorias la cual no cede con la aplicación de broncodilatadores simpaticomiméticos ni con la administración de corticoesteroides, habiendo eosinofilia no asociada en la sangre o en el esputo. Los tumores benignos o malignos de los bronquios, la compresión externa de una tiroides subesternal crecida, el crecimiento del timo, aneurisma o tumor mediastinal, pueden provocar jadeo. La bronquitis viral aguda puede producir suficiente inflamación bronquial síntomas de obstrucción y jadeo que puede ser confundida con la bronquitis asmática. El asma cardiaco es disnea intermitente leve (que se parece al asma alérgica), causada por insuficiencia ventricular izquierda. Los tumores carcinoides pueden ocasionar a veces jadeo debido a la liberación de serotonina o a la activación de cininas por la neoplasia (31,33,72).

Tratamiento.

Debido a que la causa del asma es desconocida, la corrección del defecto básico, la mucosa bronquial hiperirritable, no es factible. La finalidad del tratamiento es el control sintomático.

Pueden requerirse medicamentos, medidas ambientales e inmunoterapia .

Los medicamentos broncodilatadores adrenérgicos son la piedra fundamental del tratamiento. La administración de 0.2-0.5 ml/kg por vía subcutánea de epinefrina acuosa .

Xantinas como la aminofilina y los compuestos afines, se administran 250-500 mg IV .

Los corticosteroides son eficaces en el tratamiento del asma. La prednisona se puede dar 30-60 mg/día, siendo esta dosis variable para cada caso.

Dicromoglicato disódico estabiliza las células cebadas, previniendo así la degranulación .

Control del ambiente. Se deben evitar los irritantes como humo, polvo y aerosoles.

Se recomienda la inmunoterapia con desensibilización continua con dosis pequeñas del alérgeno (31,33,72,76).

Complicaciones y Pronóstico.

La enfermedad es crónica y su gravedad puede cambiar en forma no determinable (31,33,).

RINITIS ALERGICA (FIEBRE DEL HENO).

La rinitis alérgica es la expresión sintomática más común de la hipersensibilidad atópica. Es una alergia de tipo I localizada en la mucosa nasal y en la conjuntiva ocasionada por pólenes, esporas de hongos, polvo y caspa de animales, son los alérgenos habituales que se encuentran en el medio ambiente (2,31,72).

Características Clínicas.

Síntomas y signos.-- Un ataque típico consiste en síntomas de secreción acuosa profusa nasal, estornudos paroxísticos y obstrucción nasal. El prurito de la nariz y del paladar es común. Con frecuencia existe una blefarconjuntivitis acompañante con prurito intenso de la conjuntiva y de los párpados. En algunos enfermos, la conjuntivitis puede ocurrir en ausencia de los síntomas nasales. La enfermedad ocurre por estaciones en aquellos pacientes con alergia al polen todo el año; si la sensibilización es a un alérgeno perenne, como el polvo de la casa, o puede haber síntomas perennes con exacerbaciones por estaciones en aquellos enfermos con alergias múltiples. Los ataques intensos a menudo van acompañados por síntomas generalizados de malestar y en ocasiones de adolorimiento muscular después de períodos de intensa acción de estornudar. La fiebre no existe, la hinchazón de la mucosa nasal puede provocar dolor de la cabeza debido a la obstrucción de los orificios de las cavidades paranasales.

La exploración física muestra una mucosa nasal pálida, hinchada, con abundante secreción acuosa. La conjuntiva con frecuencia está enrojecida, inyectada y los párpados con frecuencia están congestionados e hinchados. Estos cambios se revierten a la

normalidad cuando no hay exposición a los alérgenos y entonces el enfermo se encuentra asintomático (2,31,72).

Datos de Laboratorio.

Los eosinófilos son numerosos en las secreciones nasales, pero la eosinofilia de la sangre es leve. La IgE sérica está elevada moderadamente pero puede ser normal (31,72).

Diagnóstico Inmunológico.

El diagnóstico de la rinitis alérgica está basada en los antecedentes, los datos de la exploración física durante la fase sintomática y la eosinofilia nasal. Las pruebas cutáneas de roncha y eritema detectarán las sensibilizaciones específicas (pruebas cutáneas) (31,72).

Diagnóstico Diferencial.

La rinitis vasomotora crónica es un trastorno común de causa desconocida, en el cual la queja primaria es la congestión nasal, habitualmente asociada con el desagüe nasal de la parte posterior hacia la nasofaringe. Difiere de la rinitis alérgica en que hay ausencia de paroxismos de estornudos, la rinorrea es mínima y no hay síntomas oculares. La congestión puede ser unilateral o bilateral y a menudo cambia con la posición del sujeto. Los síntomas ocurren todo el año y por lo general empeoran en clima frío o en los climas secos. La mucosa nasal está habitualmente sensibilizada a los irritantes como el humo e el "smog". Los síntomas habitualmente comienzan en animales adultos. El examen muestra una mucosa nasal congestionada, eritematosa, con hebras de se

creción mucoside espesa que desagüa por la faringe. Las pruebas cutaneas con los alergenos resultan negativas o no están relacionadas con los síntomas (72).

En la rinitis vasomotora no alérgica, las secreciones pueden o no pueden contener eosinófilos, de modo que la eosinofilia nasal no es un signo confiable de alergia pero puede indicar un estado preasmático. Hay una buena respuesta a los descongestionantes y a la humectación, pero los antihistaminicos, por lo general son ineficaces.

La rinitis medicamentosa denota la congestión intensa que ocurre debido al efecto de rebote producido por la nebulizaciones o gotas nasales usadas en exceso. En esta enfermedad, la mucosa se encuentra a menudo con un color rojo brillante y está hinchada, pero estos cambios son reversibles con el solo hecho de evitar por completo el uso de gotas o nebulizaciones nasales, inclusive si han sido empleadas con exceso durante muchos años .

La rinitis infecciosa es casi siempre debida a algún virus y la mayoría de los enfermos con rinitis alérgica puede distinguir sus síntomas de los síntomas del catarro común, el cual por lo general provoca fiebre, una mucosa nasal eritematosa y un exudado abundante en leucocitos polimorfonucleares (72).

Tratamiento.

Consiste en tomar medidas ambientales para evitar la exposición al alergeno, medicamentos y el uso de la inmunoterapia
El evitar el alérgeno en cualquier enfermedad alérgica, cong

tituye el método ideal de tratamiento .

Tratamiento con medicamentos. Los antihistamínicos son los medicamentos más comúnmente empleados en la rinitis alérgica, aun que tienen sus inconvenientes. Actúan como inhibidores por competencia de la histamina y, por lo tanto, deben ser empleados en forma repetida y regular para que sean efectivos, y su utilidad está limitada por sus efectos sedantes. Los antihistamínicos también poseen propiedades anticolinérgicas, produciendo resequead de la boca, la cual puede ser muy molesta para algunos enfermos, y en ocasiones provocan náuseas, mareo o visión borrosa. Los descongestionantes nasales pueden ser de utilidad, ya sea solos o en combinación con los antihistamínicos .

Las gotas oculares de simpaticomiméticos son útiles para la conjuntivitis alérgica

Los corticoesteroides pueden ser efectivos para el alivio de los síntomas de la rinitis alérgica, pero como la enfermedad es crónica recurrente y benigna deben ser empleados con cuidado extremo.

Inmunoterapia. Se ha demostrado que resulta eficaz en la rinitis alérgica. La hiposensibilización evita abusos medicamentosos (2,31,72).

Complicaciones y Pronóstico.

El asma bronquial puede presentarse en enfermos con rinitis alérgica, pero ésta es otra manifestación atópica en lugar de una complicación. La sinusitis purulenta secundaria y la otitis media pueden resultar por la obstrucción de los orificios de los senos

paranasales o de las trompas de Eustaquio, respectivamente. La aparición de pólipos nasales no está directamente relacionada con la gravedad de la enfermedad alérgica.

Aunque no se han hecho estudios definitivos, los síntomas recurren o persisten durante muchos años cuando esta enfermedad no se trata, aunque la gravedad de los síntomas dependen del grado de exposición al alérgeno (2,31,72).

URTICARIA.

Es una forma cutánea de anafilaxis. La urticaria afecta en algún período, habitualmente en forma de episodio agudo autolimitado, pero ocasionalmente en forma crónica o recurrente. La lesión es una zona localizada de aumento de la permeabilidad vascular que aparece como áreas múltiples de hinchazón perfectamente delimitadas en la piel, usualmente acompañadas por prurito. Puede resultar de una amplia variedad de causas, algunas de las cuales son inmunológicas. El angioedema es un trastorno semejante en el cual los vasos sanguíneos afectados están a mayor profundidad produciendo tumefacción difusa, habitualmente sin prurito. La urticaria y el angioedema pueden aparecer juntos en un mismo paciente. Cuando alguna causa alérgica puede ser hallada, la enfermedad es en realidad, una forma cutánea localizada de anafilaxis, ya que el mecanismo inmunológico y los alérgenos causales son semejantes (2,31,72)

Causas.

La alergia, las infecciones, los factores físicos, ciertas enfermedades generales y la tensión emocional, son culpados de urticaria.

Los alérgenos ingeridos constituyen una causa mucho más fuerte de urticaria que los inhalados. Cualquier alimento o medicamento puede causar ronchas. Los aditivos de los medicamentos y de los alimentos son responsables en ocasiones (31,72).

Una infección localizada o generalizada puede provocar urticaria, concomitante con la respuesta inmunitaria del huésped al

organismo. infectante. Esto es particularmente cierto con las enfermedades parasitarias, que a menudo se encuentran asociadas con eosinofilia y una respuesta inmunitaria prominente de anticuerpos IgE. La urticaria puede aparecer durante las fases prodrómicas de ciertas infecciones virales, especialmente en la hepatitis. Las infecciones bacterianas producen urticaria con mucho menor frecuencia.

La urticaria es una signo de enfermedad general fundamental. Las neoplasias, en especial la enfermedad de Hodgkin, los linfomas y los trastornos del tejido conjuntivo, han sido reportados como causantes de alteraciones cutáneas (31).

Patogenia Inmunológica.

Varios mecanismos diferentes son capaces de afectar la permeabilidad vascular cutánea dando manifestaciones como la urticaria y el angioedema. Los anticuerpos IgE contra alimentos, medicamentos o venenos de insectos sensibilizan a las células cebadas cutáneas para que liberen histamina, la cual produce urticaria aguda ante la exposición al alérgeno. Los anticuerpos IgG o IgM que forman complejos con el antígeno o agregados inmunoglobulínicos sin antígeno pueden activar la vía clásica del complemento generando las anafilatoxinas (2,31,72).

Diagnóstico Inmunológico.

Como en cualquier diagnóstico de alergia son esenciales una meticulosa historia médica y un examen físico completo para interpretar el significado de cualquier prueba subsecuente. La prueba

cutanea con los alergenos que son habitualmente inhalados se garantiza sólo en aquellos casos extraordinarios en los cuales los antecedentes sugieren una relación de tales alergenos con la urticaria del paciente (2,31,72).

Diagnóstico Diferencial.

Las picaduras múltiples de insectos pueden ocasionar alteraciones cutaneas, pero una cuidadosa inspección mostrará el punto de la picadura en el centro de la lesión. El angioedema puede distinguirse del edema ordinario o del mixedema por su ausencia de áreas dependientes de localización y su apariencia de desvanecimiento (2,31,92).

Tratamiento.

La urticaria provocada por alimentos o medicamentos es prevenida evitando los agentes causales, el tratamiento medicamentoso es un auxiliar útil en el tratamiento de todos los enfermos, haya sido encontrada o no la causa, pero una buena respuesta al tratamiento sintomático no debe frenarse para encontrar la causa fundamental de la enfermedad. Los antihistamínicos son el método principal de tratamiento, pero deberán ser administrados en dosis adecuadas. Las inyecciones de epinefrina pueden aliviar las ronchas en forma transitoria y deben ser empleada para el tratamiento del angioedema que afecta la faringe y la laringe. Los corticoesteroides, por lo general, son ineficaces y no deben ser empleados para el tratamiento de la urticaria de causa desconocida (2,31,72).

DERMATITIS ATOPICA.

Los alérgenos principales para este desorden inmunológico son los alimentos y los pólenes, que suelen variar con la estación del año. Y éstos pueden ser transmitidos a veces por artrópodos (75,79,60).

La dermatitis atópica canina es comúnmente descrita como una reacción de hipersensibilidad mediada por las inmunoglobulinas E (IgE) para alérgenos inhalados (60).

Datos clínicos.

En la dermatitis atópica se presenta hiperemia, urticaria y prurito intenso que produce una autoestimulación. Los animales atópicos durante algún tiempo muestran síntomas oculares y nasales semejantes a la descarga nasal acuosa, estornudo y epifora.

Además pueden masticar o lamer su pata excesivamente. La distribución de las lesiones principalmente es en la cara, nariz, ojos, patas y peritoneo.

Otros signos de alergia atópica son una eosinofilia o infiltración de las lesiones por eosinófilos (75,79).

Diagnóstico.

Respuesta eritematosa rápida en las pruebas intradérmicas y del parche (75).

Tratamiento.

Esencialmente existen tres métodos que pueden ser considerados para el tratamiento.

1.- idealmente, la identificación de alergen^{os}, para que puedan ser eliminados, pero esto muchas veces es impracticable

2.- El uso de corticoesteroides es el mejor tratamiento indicado para perros con alergia estacional de corto tiempo.

3.- En caso de hiposensibilización, el perro con dermatitis ató

gica es tratado con dosis incrementadas del alergen^o implicado parenteralmente (60,72,75,79)

D) HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO II.

Las reacciones o respuestas inmunitarias de tipo II corresponden según a la clasificación de Gell y Coombs (66), a las reacciones de citotoxicidad inducida por los anticuerpos en presencia o no de complemento. Intervienen dentro de numerosas circunstancias y pueden ser benéficas o nefastas para el organismo en que se produce (66, 76).

Mecanismo de Lesión.

Esta respuesta pone en juego a los anticuerpos circulantes, y a los antígenos de la membrana celular o de los haptenos intímicamente ligados a la célula fijando o no al complemento. Varios mecanismos pueden intervenir, y éstos conducen en un término mediano a la desaparición de la célula portadora o "célula blanco". Se distinguen dos casos:

a) Complejo antígeno-anticuerpo no fijado al complemento.

La célula blanco, recubierta por los anticuerpos, es capturada por las células fagocíticas: los macrófagos o monocitos. Estos fagocitos son facilitados por la fijación del fragmento Fc de los anticuerpos sobre los receptores específicos de los macrófagos o de los monocitos. Este es el fenómeno de adherencia opsonica. La simple fijación de las inmunoglobulinas sobre las células blanco trastorna la estabilidad membranaria. Las bajas de las concentraciones de lípidos y de acetilcolinesterasa así como la baja de potasio disminuyen la vida media de las células blanco (64, 76).

b) Complejo antígeno-anticuerpo fijado al complemento.

Das posibilidades se pueden presentar, que el complemento súbitamente experimenta una activación completa, la célula blanco portadora del sistema antígeno-anticuerpo-complemento es lisisado, los factores quimiotácticos liberados por la activación secuencial del complemento atraen los polimorfonucleares creando así una mini-inflamación local. Este caso es raro. Por otro lado si el complemento no sufre de súbito una activación completa, la célula blanco cuya membrana se vuelve fragil, es fagocitada por los macrófagos; después un fenómeno de inmunoadherencia pone en juego los receptores macrofágicos para la fracción C3 del complemento (64, 76).

Reacciones transfusionales.

Los hematíes, pobres en antígenos de histocompatibilidad, son caracterizados en todas las especies, por los antígenos de superficie de los eritrocitos que permiten definir los grupos sanguíneos. Estos antígenos eritrocíticos pueden ser el origen de anemia hemolítica en dos casos: después de una transfusión sanguínea (anemia hemolítica post-transfusional) y después de la absorción de calostro en el recién nacido (anemia hemolítica del recién nacido (64, 76).

En el hombre donde se han realizado la mayoría de los estudios de este tipo existen dos sistemas principales de grupos sanguíneos: el sistema ABO y el sistema Rhesus.

El sistema ABO es definido como grupos de los antígenos A y de los antígenos B. La sangre del grupo A se caracteriza por te-

hematíes portadores del antígeno A y por el suero que contiene los anticuerpos anti-B, llamados aglutininas regulares o naturales. La sangre del grupo B se caracteriza por tener hematíes portadores del antígeno B y por el suero que contiene los anticuerpos anti-A, llamados aglutininas regulares o naturales. El sistema Rh no se compone de aglutininas naturales o regulares. Los individuos Rh^- (hematíes no portadores del antígeno Rh^-) no poseen anticuerpos anti Rh. Esto no parece ser el curso de inmunización, es decir que entonces un organismo Rh^- reconoce en una transfusión a los antígenos de la Rh^+ . Estos anticuerpos anti Rh son llamados aglutininas inmunes. En los animales existen diversos grupos sanguíneos que dan la mayor parte de las características del sistema Rh (salvo el determinante antigénico J de los bovinos) (58, 66, 75).

La primer transfusión efectuada en un animal con la ayuda de sangre de la misma especie ocurre sin riesgo mayor puesto que no existen aglutininas regulares o naturales. En cambio una segunda transfusión en el mismo animal dentro de las dos semanas siguientes es más riesgosa. Ahí efectivamente, hay grandes probabilidades para que el animal transfundido con una sangre antigénicamente diferente a la suya desencadene una reacción inmunitaria de tipo II. Los anticuerpos citotóxicos dirigidos contra los antígenos eritrocíticos extraños son sintetizados y preparados (2 semanas después de la primera transfusión) para destruir los hematíes de la segunda intervención. La anemia hemolítica post-transfusional es la consecuencia de una reacción inmunitaria de tipo II .

Para evitar estos problemas, es aconsejable conocer los grupos sanguíneos del donador y del receptor a fin de proporcionar sangre compatible. Esto es realizable en la práctica. Se prefiere seleccionar a los donadores no peligrosos. Por ejemplo la sangre de un perro A negativo (diferente del sistema ABO del hombre) es un material de transfusión de elección, y los perros del grupo A son considerados como donadores universales (58,66, 75).

Enfermedades hemolíticas de los recién nacidos.

Anemia Hemolítica del Recién Nacido.

En los animales como en el hombre, las incompatibilidades sanguíneas feto-maternas ponen en juego las respuestas inmunitarias del tipo II que se traduce en anemias hemolíticas del recién nacido.

En condiciones normales, la madre jamás conoce la sangre fetal salvo cuando existe lesiones placentarias. Si los hematíes fetales portan los antígenos diferentes de los de la madre, éstos desencadenan la síntesis de anticuerpos citotóxicos. En este caso, cuando estos anticuerpos son absorbidos por el recién nacido, a la toma del calostro, los anticuerpos pasan la barrera digestiva y provocan la hemólisis de los eritrocitos del neonato.

A veces, la madre puede sintetizar los anticuerpos anti eritrocitarios antes de la gestación. En efecto, ciertas vacunas dirigidas contra los parásitos intracelulares (anaplasmosis bovina) contienen el antígeno vacunal y los extractos eritrocitarios. Estos últimos pueden desencadenar en la madre la síntesis de anticuerpos citotóxicos. Entonces para una gestación futura, si el recién nacido posee los mismos determinantes antigénicos que los

presentes dentro de la vacuna sensibilizante, él ingerirá el calostro contenido las hemolisinas dirigidas contra sus propios hematíes (52, 64).

Enfermedad Hemolítica de los Potros Recién Nacidos.

Los potros afectados son normales al nacer, pero pueden absorber niveles peligrosos de isoanticuerpos a través de su tracto alimentario hasta 36 horas después, si toman calostro de la madre. La isocitrolisis neonatal, clínicamente reconocible, rara vez se produce en los potros de yeguas primerizas, generalmente se ve en yeguas de tercero o cuarto parto. Las madres son isoimmunizadas de modo natural por rotura placentaria focal que permite hemorragia fetoplacentaria de sangre incompatible del potro en la circulación materna. Puede ser necesaria una hemorragia fetoplacentaria bastante grande para isoimmunizar inicialmente a una yegua en grado significativo. La reestimulación de la yegua en gestaciones subsiguientes requiere menos sangre incompatible del potro, del mismo tipo. Además los agentes terapéuticos tales como transfusiones de sangre y vacunas de tejido incompatible pueden cubrir el problema. La isocitrolisis neonatal puede producirse solo cuando un potro y su padre poseen un factor sanguíneo ausente en la yegua (con frecuencia el factor C, Q, E₂ o A₁) (52).

Enfermedad Hemolítica de los Cerdos Recién Nacidos.

La sensibilización materna puede producirse por uso de una vacuna contra el cólera del cerdo inactivada con cristal violeta.

ta. Estas vacunas son de origen sanguíneo. La enfermedad es espontánea, es primariamente una trombocitopenia isoinmune con efectos menores sobre el sistema de los hematíes. Los lechones son normales al nacer y la enfermedad se produce después de mamar. Los isoanticuerpos son generalmente contra los antígenos Ea, Ee, Gb y Kb de los hematíes.

Los primeros signos se deben a la destrucción de hematíes y plaquetas en la sangre periférica. La médula ósea al principio responde y la enfermedad se corrige por sí misma durante la primera semana. Conforme continúan absorbiéndose anticuerpos, hay depresión de los precursores de la médula ósea y la petequias terminales se asocian a una reducción disminuida de plaquetas por aplasia de la médula ósea. La anemia terminal se debe a la hemorragia como a la hipoproliferación (52).

Enfermedad Hemolítica de los Terneros Recién Nacidos.

La sensibilización espontánea del ganado vacuno por los antígenos de hematíes fetales es rara o no se produce. Las vacunas derivadas de sangre y usadas para la babesiosis y anaplasmosis pueden contener antígenos de hematíes que inmunizan a las madres. Si el toro tiene los antígenos de hematíes del donante de la vacuna, los terneros compartirán estos antígenos y pueden desarrollar anemia hemolítica isoinmune cuando reciban el calostro. La gestación es normal. El anticuerpo extraído de los hematíes del ternero afectado se ha demostrado que es una IgG, y es hemolítica en ciertos casos. La prueba de Coombs suele ser fuertemente positiva. Los antígenos implicados suelen ser los sistemas B, F-V y S-V (52).

ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE.

Esta enfermedad es el prototipo de las enfermedades autoinmunes, en las cuales el antígeno causal es accesible en la superficie de las células rojas, es una anemia progresiva rápidamente asociada con autoanticuerpos contra las células sanguíneas rojas y es la causa más común de anemia hemolítica en el perro. Está puede ocurrir en forma primaria, la más común, o secundaria a un número de infecciones, neoplasias u otros desordenes autoinmunes. La enfermedad puede ocurrir en ambos casos (pero es predominante en hembras) y en cualquier raza, aunque las razas Cocker Spaniel, Podle, Whippet, Collie o Musterlander parecen ser las más comunes. Puede darse en perros inmaduros o perros jóvenes (1,4,13,21, 25, 28, 30).

Existen diferentes formas de anemia hemolítica autoinmune basado en diferentes autoanticuerpos característicos como se muestra en la siguiente tabla (4).

Clasificación de anemia hemolítica autoinmune en el perro de acuerdo al tipo de anticuerpo

El autoanticuerpo puede ser patogénico óptimamente a temperatura corporal o a varias temperaturas abajo de el calor corporal, el anticuerpo caliente y el anticuerpo frío respectivamente

TIPO DE ENFERMEDAD

ALGUNAS CARACTERISTICAS DE ANTI-CUERPO

hemólisis intravascular

tipo caliente; complemento activado, destrucción de células rojas sanguíneas dentro de la circulación

destrucción extravascular (anticuerpo incompleto)

tipo caliente; activación incompleta o no. Células sanguíneas rojas tienen reducida vida; remp vida de la circulación por bazo, médula ósea e hígado.

autoaglutinación in-saline

tipo caliente; causa aglutinación de células rojas in vitro

hemaglutinación fría

tipo frío; células rojas aglutinadas en extremidades causando isquemia de piel

no aglutinación fría

tipo frío; enfermedad clásicamente observable en tiempo frío.

Clinicamente

Los rasgos clínicos varían de acuerdo a cual tipo de autoanticuerpo es presente. La hemólisis intravascular y la autoaglutinación in-saline son formas de anemia hemolítica autoinmune, Las más fulminantes: la destrucción extravascular o el tipo de anticuerpo incompleto. Estos 2 anteriores son las más comunes

Los animales se presentan con letargia y debilidad; dolor constante e ictericia en membranas mucosas. Pirexia, inapetencia, polidipsia, hiperpnea, taquicardia, vómito y murmullo cardíaco sin otros signos menos frecuentes (4, 13).

La anemia fría (no aglutinante) es una enfermedad generalmente vista en tiempo de frío pero no es aguda o severa. El animal puede mostrar hemoglobinuria e ictericia en la adición a la anemia. La anemia de hemaglutinación fría es similarmente vista en tiempo frío aunque el rasgo clínico principal es el involucramiento de la piel. Los autoanticuerpos, entonces activados por temperaturas bajas, causa aglutinación de células rojas dentro de los capilares de la piel; la corriente sanguínea es impedida y la piel comienza a ser isquémica y necrótica (4, 13).

Diagnóstico Diferencial.

El diagnóstico diferencial de anemia hemolítica autoinmune puede incluir todas las causas de anemia en el perro: anemia hemorrágica, anemia hemolítica, anemia dishematopoyética. La anemia es invariablemente de regular ataque rápido el cual excluye más causas de anemia crónica. La ausencia de hemorragia obviamente es de gran ayuda.

La presencia de anemia hemolítica puede usualment ser confirmada por pruebas bioquímicas de la sangre o por demostración de hemoglobinuria y anemia hemolítica autoinmune es la causa más común de anemia hemolítica en el perro.

Ciertas infecciones bacterianas pueden causar una anemia hemolítica aguda pero son raras. Lupus eritematoso sistémico puede también ser incluida en el diagnóstico diferencial.

Depositos de anticuerpo y complemento sobre las células sanguíneas rojas son establecidas en numerosos estados de enfermedad por ej. infecciones, neoplasias. Ocasionalmente pueden ser asociadas con anemia hemolítica autoinmune secundaria.

Casos semejantes pueden ser identificados .

En el caso de enfermedades de la piel producida por la forma de anemia hemolítica autoinmune como el a frigore, el diagnóstico diferencial incluye varios desordenes de la piel. La Crioglobulinemia puede ser asociada con lesiones similares; estas inmunoglobulinas anormales causan densidad cuando la temperatura es baja y causa retardo en el flujo sanguineo de capilares. La Crioglobulinemia puede ocurrir en otras bases de enfermedad inmunológica ej. lupus eritematoso sistémico, mieloma, vagculitis cutanea de etiología desconocida es otro diagnóstico diferencial (4).

Rasgos de Laboratorio.

Los exámenes hematológicos pueden confirmar la anemia asociada con una eritropenia. La sangre de un frotis puede mostrar esferocitosis. La leucocitosis esta presente aunque los estados de leucopenia son también reportados. Un grado de trombocitopenia puede estar presentes. Los niveles de bilirrubina pueden ser incrementados, particularmente el tipo no conjugado. La bilirrubina y la hemoglobinuria pueden ser otros datos importantes. El incremento de reticulocitos en la sangre, es un buen signo para el pronóstico, aunque en algunos casos falla la regeneración de globulos rojos. La urea, enzimas y globulinas sanguineas estan frecuentemente elevadas.

La confirmación del diagnóstico depende en mostrar la presencia de autoanticuerpos de eritrocitos, y en algunos casos complemento, sobre la superficie de los eritrocitos afectados.

Similarmente la enfermedad de hemaglutinación fría puede ser diagnosticada por observación de sangre conservada en refrigeración.

La hemolisina en vivo y tipo de anticuerpo incompleto son considerados para la ejecución de la prueba de Coombs, antiglobulina directa ej. produciendo aglutinación de los glóbulos rojos afectados por la adición de un reactivo anti-inmunoglobulina G (IgG), anti IgM y anti C3 (1,4, 21, 25).

Tratamiento.

Largas dosis de corticosteroides como por ejemplo la prednisolona a una dosis de 2 a 4 mg/kg son indicados, la dosis es gradualmente reducida una vez que la mejoría clínica ha ocurrido y se mantiene ese tratamiento 3 o 4 semanas. La ciclofosfamida puede ser usada especialmente en casos severos.

Las transfusiones sanguíneas deben ser evitadas si es posible, pero si el volumen celular es muy bajo, entonces se recomienda realizarlas .

La ovariectomía puede ser efectuada si recae, en relación al estro. La mortalidad es aproximadamente en un porcentaje de 1 a 2 %; la mayoría de los casos se recuperan completamente aunque en algunos casos puede mostrar recaídas (4, 21).

Citopenia por Medicamentos.

Existen drogas que inducen anemias hemolíticas mediadas inmunológicamente, como la púrpura trombocitopénica y neutropenia. El fenómeno autoinmune puede explicarse por ciertas drogas que inducen neutropenias y trombocitopenia, las cuales pueden ocurrir en el contexto de enfermedades autoinmunes preexistentes. Las neutropenias autoinmunes pueden o no predisponer a infección, las leucocoglutininas son muchas veces, aunque no siempre, las que establecen la correlación con el grado de neutropenia. Los anticuerpos pueden también establecer la capacidad de supresión del crecimiento de células de la médula tanto in vitro como in vivo. Una parte de complejos inmunes y anticuerpos presentes sugieren también que el tratamiento requiere esteroides que son agentes inmunosupresores. En la trombocitopenia púrpura idiopática se ve que hay destrucción de plaquetas en la circulación por anticuerpos antiplaquetarios. Cuando la trombocitopenia es severa se ha visto que hay una hemorragia severa. La trombocitopenia muchas veces sigue a una infección viral, especialmente en niños.

En otros casos, la trombocitopenia es sólo un factor de enfermedad autoinmune (4).

A FRIGORE.

Esta enfermedad es una forma de anemia hemolítica autoinmune con autoanticuerpos eritrocíticos de acción fría, es llamada anemia hemolítica autoinmune criopática o a frigore. La actividad fría de los anticuerpos eritrocíticos difieren de la acción caliente en actividad serológica, frecuencia de ocurrencia, y en varias características físicas antigénicas y químicas. En esta enfermedad se presentan usualmente altos títulos de inmunoglobulinas que pertenecen a la clase IgM aunque algunos investigadores han encontrado otras clases de anticuerpos. El anticuerpo criopático, es usualmente más activo a temperaturas frías (0 - 4 °C), pero con un amplio rango de actividad termal (0 - 30 °C). Este es un anticuerpo completo, frecuentemente envuelve complemento y puede inducir in vivo aglutinación y hemólisis. Esta enfermedad es más común en perros y caballos.

Los signos clínicos son variables y se relacionan con el estado anémico o hemaglutinación fría intracapilar, o ambos (4).

Las lesiones en piel resultan de estasis microcapilar, son exacerbadas con exposición al frío y generalmente envuelven la nariz, orejas y otras extremidades. Acrocianosis o decoloración azul de la piel afectada es un hallazgo característico de la forma más crónica de esta enfermedad. Con una exposición continua al frío, la gangrena de las extremidades y las lesiones permanentes pueden desarrollarse. La hemoglobulinemia y hemoglobinuria están ausentes frecuentemente, sin embargo, pueden predominar en ciertos casos donde se presentan restos de acrocianosis latente (4, 26).

Cuando se establece la hemólisis, la enfermedad, se asocia comúnmente con la estación fría del año, exposición repentina a temperaturas frías y formas más agudas. La anemia no es usual y es menos evidente que lo observado en enfermedades autoinmunes, las cuales son causadas por autoanticuerpos de actividad caliente. El grado de anemia puede reflejar similarmente exposición previa al frío, o es de naturaleza estacional. También se puede ver edema inguinal asociado con dermatitis escrotal exudativa. El testículo puede estar afectado (4, 26).

In vitro la hemaglutinación de sangre a temperaturas cercanas a 22 °C puede ser diagnosticada por anticuerpos de actividad fría. La reacción puede ser acentuada por la sangre fría a 0 °C, o ésta puede ser reversible por el calor de la sangre a 37 °C. La autoaglutinación puede ocurrir en asociación con gamopatías monoclonales y con autoanticuerpos eritrocíticos de acción caliente; sin embargo, éstos no desaparecen a 37 °C

La clasificación etiológica de la enfermedad a frigore es similar a la forma de actividad caliente, ocurre más comúnmente; es todo secundariamente a varias neoplasias o enfermedades infecciosas asociadas con macroglobulinemia. La demostración de títulos altos para IgM de autoanticuerpos de actividad fría, es considerada patognomónico de a frigore (4).

Diagnóstico.

Las biopsias son hechas de orejas, cola y regiones nasales; los hallazgos histológicos consisten en úlceras epidermales, con

edema de la dermis, inflamación perivascular e infiltración celular consistente de macrófagos, linfocitos y neutrófilos; hay adelgazamiento de las paredes de los vasos sanguíneos, los cuales tienen colágena prominente

La prueba de antiglobulina directa es positiva. La prueba de antiglobulina indirecta demuestra bajos títulos de anticuerpos de actividad fría (IgM). La inmunoelectroforesis demuestra el componente C'3 (4, 26).

Tratamiento.

Se utiliza prednisona 3.5 mg/kg/día y cloramfenicol tópicco para combatir las infecciones secundarias, 50 mg/kg (4, 26).

TROMBOCITOPENIA.

Esta enfermedad resulta de una reducción significativa en el número de plaquetas de la circulación sanguínea esencial para el mantenimiento de la integridad vascular y la homeostasis normal (4,49, 74, 78).

La trombocitopenia se asocia con el sangrado de tipo capilar, manifestada como petequias y equimosis en la piel y megabranza mucosa de la boca, sangrado gingival, epistaxis, hematoma subcutáneo, melena y hematuria (38, 74, 78).

La trombocitopenia puede ser causada por una disminución de megacariocitos, que son producidos en la médula ósea, por disminución de la vida plaquetaria por utilización media y por destrucción del sistema endotelial. Puede ser secundaria a los efectos de ciertas drogas o agentes tóxicos, septicemias, desórdenes linfoproliferativos y transfusiones de sangre incompatible. Esto ha sido descrito también en asociación con otras enfermedades autoinmunes incluyendo anemia hemolítica autoinmune (Síndrome de Evans) y lupus eritematoso sistémico (4,25, 74,78).

Las drogas que inducen trombocitopenia son: antibióticos, sulfonamidas, cininas, analgésicos, salicilatos, tiazidas y sus derivados, digitoxina, estrógenos y muchos otros compuestos

La droga actúa como un hapteno, el cual combinado con plaquetas forman un complejo antigénico al huésped, las plaquetas pueden involucrarse, porque ellas adsorben ciertas drogas, anti drogas y complejos inmunes sobre su superficie (25,38,74).

Una vez que la droga ofensora es removida, el estímulo para la producción de actividad antiplaquetaria se pierde. La cues

ta plaquetaria se incrementa de 2 a 3 días siendo reversible hacia la normalidad dentro de 7 a 10 días

Se han reconocido tres formas clínicas de esta enfermedad en el hombre: aguda, crónica y recurrente. En los animales no existen muchos datos, por lo que el modelo humano se toma de referencia.

Las formas agudas de trombocitopenia son muchas veces secundarias a infecciones a infecciones virales o bacterianas. Ciertos virus semejantes a los Myxovirus, pueden ser adsorbidos sobre la superficie plaquetaria; este complejo virus plaqueta comienza a ser extraño al huésped. Se ha postulado el desarrollo subsecuente de un anticuerpo a este complejo, y un número de mecanismos inmunológicos ha sido propuesto para explicar el curso prolongado de trombocitopenia, que puede acompañar a estas infecciones

Varios mecanismos se han postulado para explicar la naturaleza inmunológica de la trombocitopenia ya que las plaquetas son de vida corta. Esto puede ocurrir porque los anticuerpos humorales que son atraídos a las plaquetas, han adsorbido complejos antígeno-anticuerpo de la circulación sobre su superficie; finalmente los anticuerpos pueden ser dirigidos específicamente frente a la membrana alterada estructuralmente, la cual es una expresión de verdadera trombocitopenia autoinmune (4,25,74,78).

Datos más recientes de un estudio de trombocitopenia crónica y recurrente en el hombre han implicado hipersensibilidad retardada, mediada por células y mecanismos sin liberación de anticuerpo humoral PF-3, aunque esto ha sido demostrado en perros (74).

La trombocitopenia aguda se puede inducir en perros por infusión repetida con plaquetas homólogas a la trombocitopenia

Esta enfermedad es más frecuente en hembras y perros de la raza Cocker.

Estudios concernientes a la patogénesis de esta enfermedad son escasos, probablemente porque no existe modelos experimentales animales a nivel laboratorio (4,25,74,78).

Diagnóstico.

La prueba factor plaquetario 3 PF-3 modificada es muy simple y rápida y puede ser fácilmente usada como procedimiento de laboratorio de rutina para detectar anticuerpos antiplaquetarios en el humano, esta depende de la aceleración de coagulación de plasma causada por la liberación de PF-3 (factor plaquetario 3) que daña las plaquetas, esta prueba es muy laboriosa y poco confiable en el perro .

Immunofluorescencia Directa e Indirecta. Estas pruebas sirven para el estudio de megacariocitos de la médula ósea que concuerdan bien con los resultados de la prueba PF-3, la aplicación de inmunofluorescencia es muy útil para la detección de anticuerpos antiplaquetarios. La inmunofluorescencia indirecta se considera una prueba útil (4,25,73,74,78).

Diagnóstico Diferencial.

El diagnóstico diferencial incluye otras causas de anemias en particular la anemia hemorrágica.

El veneno de la warfarina es uno de los diagnósticos dife-

rencial más importante y muchas veces la historia clínica es útil para confirmar este diagnóstico.

Sin embargo, cuando la trombocitopenia mediada por inmunidad es diagnosticada como envenamiento por warfarina, falla a la respuesta de la terapia con vitamina K .

La hemorragia asociada con cirugía o trauma adquirido es obvia usualmente, aunque algunas causas de trombocitopenia por inmunidad mediada sólo son aparentes al tiempo de cirugía de rutina y entonces el sangrado excesivo es el problema. La hemorragia asociada con neoplasia ej. Hemangiosarcoma esplénico debe también considerarse en el diagnóstico diferencial. La hemofilia en el perro joven y enteritis hemorrágica también son importantes. Ciertas infecciones bacterianas y toxemias pueden causar petequias y equimosis. El lupus eritematoso sistémico, la coagulación intravascular diseminada y la ehrlichiosis también deben de considerarse (4).

Tratamiento.

Entre los corticoesteroides usados en el tratamiento de trombocitopenia se encuentra la prednisona, que es el más usado, a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día .

Cuando la anemia es severa se pueden utilizar transfusiones de sangre entera fresca, las transfusiones plaquetarias son indicadas cuando hay amenaza de vida o a previa cirugía

La esplenectomía es recomendable en casos de trombocitopenia refractoria crónica .

El vincristine puede ser dado una vez a la semana a dosis de 1 mg/kg (4,25,28,58,78).

MIASTENIA GRAVIS.

El principal rasgo de esta enfermedad en los animales es la debilidad del músculo esquelético después del ejercicio, y recuperación con el descanso, proporcionando al mismo tiempo drogas anticolinesterasicas. Pruebas farmacológicas y estudios electrográficos indican que el desorden se parece a miastenia gravis en el humano.

Este desorden es poco común, y lo presentan uno de cada 20 000 animales. Los animales afectados por lo regular son no relacionados genéticamente y la mayoría de las veces se presenta a temprana edad (23,36,37,53).

Datos Clínicos.

Por lo general los animales afectados tienen buena condición. Se presenta debilidad después del ejercicio, aunque este ejercicio sea mínimo. Un hallazgo significativo al examen físico es la locomoción anormal. En esta enfermedad los músculos de las piernas y el cuello son los más afectados. Se presenta vómito después de comer, principalmente abundante al principio de la enfermedad. Este vómito de los animales afectados sugiere que hay anormalidad esofágica, ésto es debido a dilatación del esófago. Aquí se ven afectadas las fibras de los músculos estriados del esófago (megaesofago). La postura al defecar y orinar es anormal .

Ocurren anormalidades en el hombre como en los animales, se observan trastornos del timo (neoplasias), variando de timoma a formación de centros germinativos, aunque esto no siempre está presente. Estudios electrofisiológicos indican un defecto en la unión neuromuscular (23,36,37).

El exceso de anticolinesterasa en el tratamiento, produce prolongada despolarización muscular y debilidad. La debilidad neuromuscular en miastenia gravis adquirida en el perro es causada por la disminución de receptores para la acetilcolina de la membrana muscular post-sináptica, como consecuencia de la interacción con autoanticuerpos específicos. En perros se han descrito ambas formas, adquirida y congénita de miastenia gravis; la circulación de anticuerpos contra receptores para acetilcolina son demostrables en suero de aproximadamente 90% de los perros con miastenia gravis adquirida, y muchas inmunoglobulinas han sido localizadas inmunocitoquímicamente a la unión neuromuscular. Se han reportado casos de miastenia congénita en Terriers, Springer spaniels y Fox Terriers. En estas razas la miastenia gravis parece ser heredada con un gen recesivo autosomal y gradualmente es clínicamente aparente de 6 a 9 semanas. Aunque no son detectables autoanticuerpos en suero o músculo en miastenia gravis congénita, ésta es una deficiencia de los receptores de acetilcolina. Esta fisiología básica para la debilidad muscular es esencialmente una forma autoinmune de miastenia gravis.

Solo dos casos de miastenia gravis en gato han dado reportados (36,37).

Diagnóstico.

El examen neurológico después del descanso no revelan anomalías, pero inmediatamente después del ejercicio el reflejo espinal se abate. Los exámenes radiográficos no revelan anomalías. Los resultados de exámenes hematológicos repetidos no son notables

Estudios electromiográficos ejecutados bajo anestesia general, estimulan el nervio tibial y se registran los músculos pequeños del pie. El estímulo supramaximal es pronunciado

Pruebas Farmacológicas. Se puede administrar sulfato de metil neostignina (0.075 mg) por vía intramuscular; 20 minutos después los animales afectados son capaces de caminar y correr por 30 minutos, después de este tiempo los signos de debilidad retroceden (37).

También se puede dar un inhibidor de colinesterasa (0.2 mg de cloruro de edroponio intravenoso) como una prueba de diagnóstico para miastenia gravis. La respuesta aquí es dramática, acentuando los signos de la enfermedad (37).

Estudios de miastenia gravis, muestran los sitios antigénicos activos relacionados con la inducción de anticuerpos humorales. La purificación de proteínas del músculo estriado por extracción de cloruro de potasio 0.5 M, por solubilidad diferencial y centrifugación, produce fracciones, las cuales en su reactividad y al ser suministrados al animal ocasionan miastenia gravis. La adsorción con miosina y actinmiosina es capaz de remover toda la actividad que es mostrada por estudios de inmunofluorescencia indirecta. La cantidad de complemento fijado muestra que fracciones incluyen preparaciones iniciales. Las preparaciones de actina no presentan actividad antigénica. La miosina contiene un mínimo de 50 tiempos más activos que la actinmiosina. Esto sugiere que la miosina posee los sitios antigénicos relacionados a la inducción de anticuerpos humorales en miastenia gravis. Células del timo y más

culo cardiaco reaccionan con anticuerpos del suero de pacientes miasténicos, aunque esto no sucede con el músculo liso

El sitio general de la reacción antígeno-anticuerpo ha sido localizada en el anisotropio en las bandas del músculo. Estas contienen actinmiosina (69)

Estudios previos usando la prueba de Inmunofluorescencia In directa han indicado que de un 30 a 40% de los sueros obtenidos de pacientes con miastenia gravis contienen anticuerpos anti antígeno de músculo. Este porcentaje se incrementa a un 54% por los métodos de precipitación y hemaglutinación pasiva, usando fracciones de músculo como antígeno incluido. La iniciación de producción de anticuerpo, y el papel de anticuerpos humorales en el proceso de la enfermedad de miastenia gravis no está claramente entendido. La purificación de fracciones del músculo demuestra que la molécula más activa involucrada en la contracción muscular es la miosina, ésta contiene el sitio más antigénico para anticuero por humorales. Se han realizado estudios con especímenes que fueron obtenidos de la porción media del musculo semimembranoso de los animales afectados y se han obtenido de suero para estudios inmunológicos. Histológicamente no se presentan anomalías (23,36, 69).

Tratamiento.

El tratamiento es a base de drogas anticolinesterasicas como la neostigmina, piridostigmina y cloruro de edroponio. La dosis debe ser ajustada a cada caso. Para contrarrestar el vómito se puede emplear el sulfato de atropina (23,36).

PENFIGO FOLIACEO.

El pénfigo foliáceo es una enfermedad caracterizada por la circulación de autoanticuerpos, éstos están unidos tisularmente con especificidad inmunológica para un antígeno de la epidermis intercelular (AEI). Los animales afectados son presentados con dermatitis exfoliativa generalizada, la cual incluye ampollas, erosiones, collaretes en epidermis, eritema, costras, escama, y alopecia. Las erupciones son más severas en la cabeza y nariz, pero eventualmente se generaliza. Hay prurito ocasional dolor o ambos. Las lesiones orales son raras, también se ven afectadas orejas, patas abdomen ventral y regiones anogenitales. En esta enfermedad se ve que no es evidente la predilección a raza, sexo o edad. Hallazgos clínicos claves incluyen la formación de ampollas subcorneales, acantolisis prominente, y presencia células del estrato granuloso adheridas al techo de la ampolla, así como envolvimiento folicular (4,50).

Diagnóstico.

Por medio de la tinción de inmunofluorescencia directa, los hallazgos inmunopatológicos demuestran la presencia de inmunoglobulina huésped intercelular (usualmente IgG), con o sin complemento en lesiones de la piel. La circulación de autoanticuerpos dirigidos contra AEI en el epitelio escamoso estratificado canino normal puede ser demostrado por técnicas de inmunofluorescencia indirecta (50).

Histopatológicamente los hallazgos claves que se presentan en penfigo foliáceo, que ayudan a distinguir ésta de otras en,

fermedades de vesícula subcorneal son:

- acantolisis prominente
- células del estrato granuloso adheridas excesivamente a el estrato córneo.
- envolvimiento del epitelio del folículo piloso

Estos hallazgos no logran, sin embargo, distinguir entre pénfigo foliáceo y pénfigo eritematoso

Otras pruebas de diagnostico más usadas son frotis directo del fluido de vesículas y pústulas.

Cultivo bacterial de fluido de vesículas y pústulas.

Biopsias de piel. Estos exámenes no son usualmente recomendables (50).

Diagnóstico Diferencial.

Incluye pioderma superficial (impétigo, folliculitis), dermatofitosis, demodicosis, dermatofilosis, dermatosis pustular subcorneal, candidiasis y erupción por drogas.

Un punto importante aquí es que las vesículas pueden comenzar a ser purulentas rápidamente e indistinguibles de pústulas (50).

Pronóstico.

El pronóstico para pénfigo foliáceo en el hombre no tratado, es pobre, con un 60 % de mortalidad en los casos reportados. Las experiencias limitadas en pénfigo foliáceo canino sugiere un pronóstico similar al del hombre (50).

PENFIGO ERITEMATOSO.

El pénfigo eritematoso es un desorden inmunológico caracterizado por erupciones vesiculopustulares en la cara, nariz y orejas. El diagnóstico está basado en hallazgos de biopsias de piel de dermatitis pustular subcorneal a intragramular, con marcada acantolisis, los hallazgos inmunopatológicos de inmunoglobulina (usualmente IgG), revelan depósitos en los espacios intercelulares de la epidermis de las lesiones de la piel. En adición se pueden demostrar inmunoglobulinas y/o complemento en la zona de la membrana basal de la epidermis en casi 50 % de los pacientes (71).

En la dermatitis se nota una marcada degeneración hidrópica de las células de la epidermis basal, la cual es típicamente vista en el lupus eritematoso. Así, la histopatología contiene cambios consistentes con ambos pénfigo eritematoso y lupus eritematoso. En pénfigo eritematoso se presenta pústula, costra y despigmentación de la nariz, con un progreso adicional en la nariz, alrededor de los ojos.

También se presenta prurito que es manifestado por rubor en la nariz y en los ojos. Además la nariz es ulcerada y eritematosa. El puente de la nariz, la piel periorcular son afectados con pústulas, costras, eritema, erosiones circulares y partes alopecicas (71).

Diagnóstico.

Se hace por medio de frotis del líquido de pustulas intactas que revelan por lo general neutrófilos y queratinocitos acantoli-

ticos y de hecho no se encuentran microorganismos .

Las biopsias de piel revelan dermatitis pustular subcorneal con marcada acantolisis y dermatitis interfásica con marcada degeneración hidrópica de las células de la epidermis basal.

Con la Prueba de Inmunofluorescencia Directa, se demuestra la presencia de inmunoglobulina IgG en los espacios intercelulares de la epidermis en la zona de la membrana basal. La IgG es también depositada en los queratinocitos dentro de las pustulas (71).

PENFIGO VULGAR.

Pénfigo vulgar es una enfermedad caracterizada por lesiones ulcerativas en la cavidad oral, en la piel y en las uniones mucocutáneas. Histológicamente, el primer signo de la enfermedad es la desaparición de los puentes intercelulares en la epidermis. Es una enfermedad del grupo vesicular, que envuelve la piel o membranas mucosas o ambas. Esta es caracterizada por una vesícula flácida, que se rompe fácilmente, dejando áreas desnudas de la piel, y esta situación tiende a incrementarse por desprendimiento progresivo periférico de la epidermis. Casi invariablemente, se desarrollan lesiones extensivas orales y son muchas veces el primer signo de la enfermedad. Alrededor de la vesícula se desarrolla eritema, escama, costra y alopecia, y una extensión gradual de las lesiones pueden guiar el involucramiento de largas áreas de la superficie del cuerpo como labios, barba, vulva y cojinete plantar. Se presenta prurito que va desde leve a severo. Se presentan hendiduras dentro del epitelio (5,59,52).

Un rasgo característico de pénfigo vulgar es la acantolisis, separación de células de la epidermis debido a degeneración de la substancia del espacio intercelular (ICSS) y a la pérdida del puente intercelular. La acantolisis es un prerrequisito para el diagnóstico histopatológico de pénfigo que guía éste a la formación de una grieta intraepitelial y finalmente la vesícula. La vesícula es localizada por encima de las células basales que quedan adheridas a la dermis. Las células epidermales tienden dentro de la cavidad de la vesícula a perder su cohesividad. La causa de la enfermedad no es conocida; sin embargo, el suero de pacientes

con pénfigo vulgar contiene autoanticuerpos contra ICSS de la epidermis y epitelio oral. Esto es común de pensar que pénfigo es una enfermedad autoinmune caracterizada por anticuerpos antitejidos, el papel que juegan estos anticuerpos es desconocido. Ahí no parece haber una correlación entre los sitios de fijación de anticuerpos y la patogénesis de la enfermedad. Los anticuerpos que se combinan con antígenos en el área del ICSS son asociados con acantolisis. El título de estos anticuerpos antitissulares muchas veces se correlaciona con la severidad de la enfermedad (5,35,52,55).

Diagnóstico.

Se basa en la historia, signos clínicos histopatológicos y se confirma por inmunofluorescencia directa tisular .

Pénfigo vulgar puede ser considerada en el diagnóstico diferencial de muchas enfermedades ulcerativas o erosivas que envuelve la mucosa oral y unión mucocutaneas de la piel. Un diagnóstico definitivo requiere de varios especímenes de biopsia sean llevados para su examen histológico (35,50).

Son necesarias biopsias de vesículas tempranas, puesto que como los rasgos histológicos en una vesícula vieja muchas veces son oscurecidas por cambios secundarios, semejante a degeneración o infección (5,35).

La inmunofluorescencia directa también se practica en el diagnóstico de la enfermedad (5,35).

Pronóstico.

Esta enfermedad se considera de curso crónico, no remitible, y con el tiempo, fatal. Los factores para el control, ataque y regresión de éste son pobremente entendidos. (35).

PEMFIGOIDE.

Pemfigoide es una enfermedad inmunológica de la piel, que se caracteriza por la separación subepitelial y la formación de vesículas (5).

Datos Clínicos.

Clínicamente la enfermedad se manifiesta por eczema labial, halitosis, salivación excesiva, ulceración gruesa de la boca que envuelve la mucosa del paladar, carrillos y labios. También existe tracción de la encía, enrojecimiento de la lengua por pérdida de papilas, con consiguiente dolor de la cavidad oral, y en consecuencia dolor al comer. Los nódulos linfáticos locales están agrandados. En algunos casos se llega a presentar otitis externa y dermatitis ulcerativa de las patas. La vesícula se desarrolla entre la epidermis y dermis, y la separación ocurre en la zona de la membrana basal; sin embargo, la regeneración del epitelio en el piso de la vesícula, comenzando en la periferia, puede ocurrir rápidamente y dar la impresión de una vesícula intraepitelial. La enfermedad se presenta por lo regular en animales viejos, y en ca ninos de la raza Collie preferentemente (5).

Diagnóstico.

En las pruebas bioquímicas de sangre no se observan anomalías. Estudios microbiológicos por lo general denuncian infecciones secundarias.

La histopatología de rutina de las biopsias revelan la evi-

dencia de la separación del epitelio y el tejido conectivo con la vesícula subepitelial y con la formación de hendidura. La vesícula contiene depósitos de fibrina juntamente con células inflamatorias, ambos de polimorfonucleares del tipo mononucleares. Los tejidos que están debajo y a los bordes de la vesícula contienen vasos sanguíneos dilatados con infiltración de células inflamatorias, principalmente células mononucleares y pocas células polimorfonucleares. Las células epiteliales aparecen inmediatamente encima de la vesícula hinchada, con evidencia de separación de una a otra (5).

PENFIGO VEGETANS.

Esta enfermedad se considera presente en perros; las lesiones son caracterizadas clínicamente por la presencia de pústulas y vegetaciones verrucosas. Exámenes histopatológicos revelan varias lesiones; la más característica es de abscesos intraepidermales múltiples, compuesta casi enteramente por eosinófilos.

Las pústulas y vegetaciones son comunes en piel del abdomen, pecho, axilas y extremidades (5).

Diagnóstico Diferencial.

El diagnóstico diferencial de las enfermedades autoinmunes de la piel puede ser difícil, especialmente si ésta no muestra el involucramiento más característico de las uniones mucocutáneas y membranas de la mucosa oral. Las infecciones parasitarias y fúngicas necesitan ser eliminadas. La dermatitis alérgica de contacto e inhalante y erupciones por drogas; en esta lista se pueden incluir pioderma y neoplasia. Otras causas de enfermedades de la piel inmunitarias pueden ser incluidas, por ejemplo lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoidal, dermatitis herpetiformis. Dermatitis subcorneal pustular, impetigo, necrosis epidermal tóxica, epidermolisis bullosa son posibles. Otros diagnósticos diferenciales muestran casos de dermatitis nasal que incluye la dermatitis solar nasal, trauma, despigmentación hiperqueratosis, dermatitis por zinc y dermatitis nasal idiopática. También la ulceración oral puede ser considerada, por ejemplo infecciones bacterianas y micóticas, traumas, químicos, cáusticos, enfermedad dental, uremia crónica, deficiencias vitamínicas, neoplasias y estomatitis idiopática (necroulcerativa) (4).

Rasgos de Laboratorio.

La confirmación del diagnóstico de enfermedades vesiculares inmunológicas de la piel y esta categorización depende en los rasgos histopatológicos e inmunopatológicos de la piel y/o, biopsias de la membrana mucosa. Varias biopsias pueden ser llevadas, especialmente de lesiones recientes, para considerar los hallazgos de rasgos (4, 28).

Histológicamente, la patología busca áreas de separación (formación de hendiduras o formación de ampolla) en el epitelio (epidermis) o entre el epitelio y el tejido conectivo fundamental (dermis). Con pénfigo vulgar, la separación ocurre bajo la epidermis, o en la periferia de la interface celular. Con pénfigo foliáceo y eritematoso la separación ocurre debajo del estrato córneo. Con pemfigoide la formación de ampolla o hendidura ocurre entre el epitelio y el tejido conectivo. Abscesos intraepidermales compuestos casi enteramente de eosinófilos (4).

Se examinan secciones congeladas de la piel o biopsias de mucosa, por la prueba de inmunofluorescencia directa para detectar inmunoglobulinas (autoanticuerpos) y depósitos de complemento. La circulación de autoanticuerpos se pueden detectar por la prueba de inmunofluorescencia indirecta, pero anticuerpos semejantes parecen ocurrir a muy bajos títulos en el perro y son así difíciles para detectar. Los anticuerpos pueden atacar el material del espacio intercelular del epitelio en pénfigo vegetans, foliáceo y vulgaris (4, 28).

En el pemfigoide se producen anticuerpos contra la membrana basal, en cambio en pénfigo eritematoso los anticuerpos se producen contra ambos el material intercelular y la membrana basal. En adición, algunos casos tienen circulación de anticuerpos antinucleares (4).

Tratamiento.

Históricamente estas enfermedades se han caracterizado por ser refractarias para antibióticos, preparaciones antiseborreicas y agentes antifungales .

Dosis elevadas de corticoesteroides vía sistémica son recomendadas a dosis de 3 mg/kg. Este tratamiento controla usualmente las manifestaciones agudas de estas enfermedades, la dosis puede reducirse cuando ocurra mejoramiento clínico. Sin embargo, los animales requieren medicación constante, y algunos casos sólo son controlados con altas dosis .

Las complicaciones causadas por la administración a largo tiempo de altas dosis de corticoesteroides reduce gradualmente su utilidad para el mantenimiento y control de éstas. La terapia debe ser individualizada en cada paciente .

La azatioprina en dosis de 1.5 mg/kg da buenos resultados

Otras drogas con relativo éxito son : ciclofosfamida, metotrexato de ciclofosfamida.

El pronóstico de estas enfermedades es reservado; algunos animales mueren presumiblemente de toxemia (35,59).

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO III.

La unión de antígenos solubles y anticuerpos dentro del cuerpo pueden dar lugar a una reacción aguda inflamatoria. Si el complemento es fijado, se pueden liberar anafilatoxinas y dividir productos de C3 y C5 y éstas fracciones pueden causar la liberación de histamina con cambios en la permeabilidad vascular. Los factores quimiotácticos también producen y guían la entrada de polimorfonucleares (leucocitos), los cuales fagocitan el complejo inmune; ésto da como resultado la liberación de los gránulos polimorfos de enzimas proteolíticas, formación de enzimas como kininas y proteínas policariónicas, las cuales incrementan la permeabilidad vascular. Esto puede ocasionar daño tisular local y provocar la intensidad de la respuesta inflamatoria. Un daño adicional puede ser mediado por la reactivación de lisis en la cual C567 es activada y comienza atrayendo a la superficie o cerca de las células y une C8 y C9. Bajo condiciones apropiadas, las plaquetas pueden ser agregadas con dos consecuencias: proveen de un origen adicional de aminas vasoactivas y puede también formar microtrombos los cuales pueden guiar a una isquemia local (18, 66).

Enfermedad por Complejos Inmunes.

Estas reacciones se producen como resultado de la localización de complejos antígeno-anticuerpo, generalmente en las paredes vasculares. Los prerrequisitos de tal enfermedad son una fuente continua de antígeno circulante y una producción constante de anticuerpos. Cuando el nivel de antígeno circulante y de anticuerpo alcanza concentraciones críticas, se produce complejos antígeno

anticuerpo de tamaño intermedio, los complejos más pequeños son solubles y pasan a través de las paredes vasculares, mientras que los complejos mayores son eliminados por el sistema retículo endotelial. Los complejos de tamaño intermedio tienen una tendencia a pasar a través de los espacios celulares endoteliales, pero quedan atrapados, en torno a la membrana basal. El complemento está vinculado a los complejos, atrae células polimorfonucleares y como resultado los neutrófilos liberan sus enzimas lisosómicas. Este proceso daña los tejidos anexos (52, 66).

Mecanismo Inflamatorio.

Ya se ha demostrado la secuencia celular de fenómenos en la reacción intradérmica de Arthus y es muy parecida a la inflamación local producida por agentes flogísticos. La dilatación vasa y capilar ocurre después de 30 minutos de haber administrado el antígeno. Las plaquetas y los leucocitos se adhieren al endotelio y los microtrombos consistentes de elementos sanguíneos y de fibrina se acumulan rápidamente. Los neutrófilos se aíslan y después emigran a través de las paredes de los vasos hacia el espacio tisular adyacente. La hemorragia y el edema siguen a la angiocrosis segmentaria de arteriolas y vénulas. En término de 24 horas se encuentran en el área células mononucleadas y eosinófilos. Las células fagocíticas, principalmente neutrófilos, ingieren los complejos antígeno-anticuerpo-Complemento, y los digieren. Durante este proceso digestivo los neutrófilos liberan enzimas lisosómicas hacia el líquido adyacente lo que produce lesiones adicionales al tejido. En 24 a 48 horas se eliminan la mayor parte de los

complejos lesionantes y empieza la fase de cicatrización independientemente del tejido. Esta secuencia general de acontecimientos se observa después del depósito de complejos inmunitarios; el desarrollo de la respuesta inflamatoria a estos complejos es lo que produce las manifestaciones clínicas de las enfermedades del complejo inmunitario (45, 58).

Modelos Experimentales de Enfermedades por Complejos Inmunes. (45).

- Fenómeno de Arthus
- Enfermedad del suero
- Vasculitis inmune (alergia vascular)
- Poliartritis nodosa
- Glomerulonefritis.

Fenómeno de Arthus.

Maurice Arthus aplicó la inyección de antígeno soluble intradérmicamente dentro de conejos hiperinmunizados con altos niveles de anticuerpos precipitantes, produciendo una reacción eritematosa y edematosa, alcanzando un pico máximo de 3 a 8 horas. La lesión fue caracterizada por una intensa infiltración de linfocitos polimorfonucleares. El antígeno precipitante con anticuerpo muchas veces une el complemento al complejo en la vena; usando reactivos fluorescentes apropiados, el antígeno, inmunoglobulina y componentes del complemento se pueden demostrar en esta lesión. La anafilatoxina es generalizada y causa liberación de histamina. Los complejos intravasculares causan agrega-

ción de plaquetas y aminas vasoactivas liberadas, esta fase temprana es observada rápidamente en el hombre. Esta fase temprana se ha visto en el hombre como una reacción eritematosa, la cual se confunde con la anafilaxia inmediata Tipo I. La formación de factores quimiotácticos conduce a la influencia de polimorfos y es el resultado del incremento de eritema y edema. La reacción de Arthus puede ser bloqueada por depleción de complemento o de neutrófilos polimorfos (18, 32, 66).

Detección de Complejos Inmunes.

Estudios de inmunofluorescencia directa usando antisuero fluorescente dirigido contra el antígeno, anticuerpo o complemento, demostraron complejos ag-ac- C en la pared de los vasos sanguíneos afectados, esto se observa bien en el tejido circundante.

La histología de la lesión de Arthus es una inflamación aguda con una notoria complicación de vasos sanguíneos. Aquí hay vasculitis con hemorragia y trombosis (45)

En animales, de hecho no existen referencias en cuanto a este fenómeno, pero se presume que el mecanismo es similar al que ocurre en el hombre .

Parasitos que producen complejos ag-ac.

Parasito	Lesión	Tipo de reacción	Especies afectadas
D. filaria	Reacciones en piel	Tipo III	ovejas
Tripanosoma cruzi	Complejos ag-ac en el glomerulo	Tipo III	ratas
Babesia argentina	complejos inmunes en capilares viscerales	Tipo III	ganado
Trichinella spiralis	complejos ag-ac en la circulación sanguínea	Tipo III	cerdo, rata, hombre
Onchocerca spp.	Fenomeno de Arthus	Tipo III	caballo
Leishmania visceralis	Complejos inmunes.	Tipo III	

(3)

En la Fasciola hepatica solo se producen complejos inmunes en la prueba de intradermoreacción para el diagnostica de la fascioliasis que se presenta de 2-4 horas de aplicada la prueba (56):

La presencia de complejos inmunes en animales infectados con F. hepatica ha sido sugerida por algunos autores basados en estudios serologicos e histopatologicos, pero no existen reportes en que se haya confirmado la formación de estos complejos. (68)

ARTRITIS REUMATOIDE.

La etiología de artritis reumatoide se desconoce, aunque la patogénesis parece ser que implica un complejo estado de hipersensibilidad en la sinovia. Estos complejos probablemente envuelven el factor reumatoide, el cual es un autoanticuerpo contra las inmunoglobulinas del perro (4, 57).

La artritis reumatoide es una inflamación progresiva poliartropática crónica, la cual difiere de la artritis vista en lupus eritematoso sistémico, en que ésta es una artritis erosiva y destructiva (4, 22, 28).

Ciertos criterios son considerados en el diagnóstico de Artritis reumatoide:

- rigidez por las mañanas
- dolor al movimiento más mínimo de la articulación
- inflamación mínima de la articulación
- inflamación de una u otra articulación dentro de un periodo de 3 meses
- inflamación simétrica de las articulaciones
- nódulos subcutáneos
- cambios radiográficos típicos
- factor reumatoide presente en sangre
- fluido sinovial anormal
- cambios histológicos característicos en biopsias de membrana sinovial
- cambio histológicos en biopsias de nódulos subcutáneos

Para el diagnóstico clásico de artritis reumatoide, 7 de es

tos criterios pueden ser suficientes, y para un diagnóstico definitivo, 5 pueden ser encontrados. Del criterio 1 al 5 pueden estar presentes en un mínimo de 6 semanas. Los criterios 7, 8 y 10 son los 3 más típicos de la enfermedad y 2 pueden estar presentes (4, 22, 28, 33, 57).

Rasgos Clínicos.

La artritis reumatoide ocurre en una variedad de razas de u no u otro sexo. La edad de ataque es variable, con un promedio de 4 a 6 años. La cojera es el principal signo presente aunque un tercer caso también presenta fiebre, inapetencia y letargia. El grado de cojera es variable, algunos perros son así seriamente afectados y es imposible que ambulen por alguna temporada, otros muestran sólo una rigidez o cojera en un solo miembro .

Las articulaciones estan generalmente inflamadas con algún dolor, y ésto es una situación bilateral simétrica. Los ligamentos comienzan a debilitarse, y esto conduce a una ruptura e inestabilidad de la articulación. El último paso lleva a la destrucción del cartilago y hueso, y puede guiar a la deformación de la articulación (4, 28, 57).

Diagnóstico Diferencial.

El diagnóstico diferencial de artritis reumatoide incluye todos los tipos de poliartritis (vistas en lupus eritematoso sistémico). La artritis reumatoide es la causa más común de destrucción de hueso. En ocasiones envuelve multiples articulaciones, particularmente de manera bilateral simétrica, aunque ésto es extremadamente raro (4, 22).

Datos de Laboratorio.

La elevación del porcentaje de sedimentación de eritrocitos es común. Una débil anemia se presenta muchas veces y en algunos casos se muestra una leucocitosis. La globulina en suero es muchas veces elevada y varios niveles de enzimas sanguíneas son incrementadas algunas veces (18).

Las muestras de fluido sinovial se incrementan en cantidad y turbidez y tienen una pobre coagulación. La viscosidad es baja y la cuenta de células blancas se eleva (en promedio $2.6 \times 10^4/\text{mm}^3$) la mayoría de las veces son polimorfos. La muestra muchas veces coagula al ser expuesta al aire. Las células blancas contienen inclusiones citoplasmáticas, esto hace pensar que es una alteración de la globulina (esto puede verse en frotis) (4, 22).

El factor reumatoide es detectado en la sangre del perro por una técnica modificada de Rose Waler. El reactivo se prepara como es requerido con células rojas de borrego cubiertas con anticuerpos de perro de la clase IgG. El suero del paciente se mezcla con el reactivo y si el factor reumatoide está presente éste se une a la IgG sobre las células rojas y causa la aglutinación (4, 22, 28, 33).

La prueba es cuantificada por reacción de diferentes diluciones del suero con el reactivo. Un título de 1:200 es considerado como normal. El factor reumatoide ocurre en casi el 80% de los perros con artritis reumatoide; sin embargo, esto también o

corre en otros estados de enfermedad. Las pruebas de rutina del hospital usadas para detectar el factor reumatoide en el hombre no son aplicadas en el perro (4, 28, 57).

Los rasgos histopatológicos de biopsias de la membrana sinovial son de ayuda en el diagnóstico de artritis reumatoide. Clásicamente la sinovia muestra hipertrofia, proliferación celular, una marcada infiltración de células inflamatorias crónicas, especialmente linfocitos y células plasmáticas, focos de células necróticas y la deposición de fibrina (4, 28, 57).

El examen por inmunofluorescencia directa de una biopsia puede mostrar inmunoglobulinas con actividad antiglobulínica. Los nódulos subcutáneos son muy raros en artritis reumatoide canina, pero si pueden estar presentes, y ser removidos quirúrgicamente para ser examinados histológicamente (4).

Rasgos Radiográficos.

El dato clásico es una destrucción erosiva del hueso. Esto, sin embargo, no puede estar presente en casos tempranos, se requiere el estudio con rayos X. Otros datos patológicos pueden manifestarse como tejido blando inflamado, la fusión de fluido sinovial, luxación, subluxación, deformidad periosteal del hueso y cambios osteoartríticos secundarios (4, 22, 28, 33, 57).

Tratamiento.

El tratamiento es difícil y en muchos casos sólo da un débil mejoramiento. La prednisolona da mejor resultado, pero su me

dicación constante es usualmente necesaria y muchas veces la dosis es incrementada con el tiempo (4, 28, 57).

Varias drogas anti-inflamatorias no esteroides han sido usadas, por ejemplo la aspirina, la fenilbutazona, el ácido meclofenámico y el ácido mefenámico, pero rara vez con algún beneficio real (4, 14, 22, 57).

Las inyecciones intramusculares semanalmente de sales de oro (aurotiomalato de sodio) ayuda algún tiempo, particularmente si se combina con terapia de esteroides. Inyecciones semejantes se aplican una vez a la semana durante seis semanas (5.0 a 40 mg, dependiendo del tamaño del perro); el curso puede repetirse más tarde (4, 22, 33, 57).

El levamisol ha sido usado en un ensayo para estimular la función de las células T supresoras, pero sin éxito (4, 8).

La terapia quirúrgica puede ser indicada en algunos casos, especialmente si una articulación es considerablemente más afectada que otras. La sinovectomía, la reparación de ligamentos, la artrodesis, la patelectomía y la remoción artropática han sido realizadas con éxito limitado (4, 22).

AMILOIDIOSIS.

El amiloide es una sustancia de naturaleza proteica inmunógena (glucoproteína), la cual se deposita extracelularmente y muestra variación entre especies, individuos y casos. Varios autores han sugerido la importancia de un proceso inmunológico en la producción de amiloidosis y en la patogénesis de amiloidosis. La amiloidosis ha sido considerada como el resultado de la unión antígeno-anticuerpo, y ésta aparece en diferentes órganos. Ha sido postulada como iniciativa de la acumulación del complejo antígeno-anticuerpo. La alta incidencia de amiloidosis en relación a gatos abisinios, la sugiere como una enfermedad familiar, y estudios retrospectivos la definen como una enfermedad de naturaleza genética (predisposición) (9, 14, 39, 48, 75).

La amiloidosis en el perro es una condición patológica secundaria siguiendo a una enfermedad primaria. Esto ocurre a más del 1% de perros sometidos a la necropsia. Recientemente se ha reportado en perros en asociación con tuberculosis, lupus eritematoso sistémico, blastomicosis, neutropenia cíclica, pleuritis asociada por *Nocardia asteroides*, coccidiomicosis, metritis purulenta crónica, artritis purulenta complicada con osteomielitis, linfosarcoma, pioderma, adenoma perianal ulcerativo, prostatitis purulenta y flegmón. Esta postulación fué sostenida por observaciones, indicando que la amiloidosis ocurre después de un estímulo antigénico persistente. Dependiendo de las características (peso molecular y proporción de la producción), los depósitos producidos de complejos antígeno-anticuerpo, tienen diferentes grados, ej. intracelularmente, en la pared de pequeños vasos san

guineos, tejido conectivo y a lo largo de membranas basales de diferentes órganos. (14, 39, 48, 75).

En la amiloidosis los riñones (particularmente el glomérulo) son los órganos más afectados. Como existe una alta presión relativamente alta, el glomérulo está predispuesto por la deposición de diferentes sustancias que incluye el amiloide. Sin embargo en los gatos el depósito de esta proteína es en las papilas y médula respetando los glomerulos, se desconoce el porque (9, 14, 39).

En el hombre como en los animales se pueden dar dos formas de depósitos en la amiloidosis, en el glomerulo entre la membrana basal de capilares y células endoteliales, como una característica. Sin embargo, en algunos casos la deposición de la proteína en la membrana basal de capilares también se observa. En algunos sitios, la amiloidosis aparece también en forma radial entre las proyecciones de podocitos (subepitelialment) (14, 39).

En base de estudios de estabilidad ultraestructural, existen dos tipos de amiloidosis que se pueden distinguir:

La estructuralmente lábil. Esta amiloidosis es generalizada (amiloidosis secundaria)

La amiloidosis estructuralmente estable en caso generalizada (amiloidosis primaria y amiloidosis senil) (14, 39).

Ocasionalmente, la extensión del depósito subendotelial de amiloidosis en el glomérulo puede igual causar obstrucción del lu

lumen capilar, descontinuación o ultrafiltración, debido al factor que capilares glomerulares quedan impenetrables a la sangre. Si ésta condición queda extensiva, ésta puede guiar a una falla renal aguda (insuficiencia renal) (14).

El daño es debido a la deposición subendotelial de proteína. Como consecuencia, la filtración queda permeable a proteínas de alto peso molecular, resultando en la presencia de proteínas (albumina primariamente) en la orina. Aunque las células del túbulo epitelial pueden reabsorber considerable cantidad de proteína (30-34 g/l) de la cual 6.7-14.2 g/l es albúmina, esa albúmina se excreta en la orina. (14, 39)

Debido a la considerable pérdida de proteína total, el estado nutricional de los animales afectados puede sufrir un marcado deterioro. La prolongada albuminuria guía a una hipoalbuminemia. La deficiencia en albúmina en el plasma es importante para mantener la presión osmótica coloidal, que resulta en edema en varias partes del cuerpo. La reabsorción selectiva de este proceso puede complicar adicionalmente el proceso de formación de orina y desórdenes de homeostasis de plasma sanguíneo. La hipoalbuminemia causada por disturbios en la función renal resulta en la formación de edema en tejidos subcutáneos y en las cavidades del cuerpo (llamado edema renal) (14).

En perros, la formación de edema difuso puede ser reconocida por una baja de albúmina en el plasma por debajo de 8 g/l. En este contexto nos referimos a los estudios de Slauson y Gripble (14) quienes establecieron que de un estudio de 61 perros,

52 de ellos padecían amiloidosis, 20 perros tuvieron trombosis en diferentes órganos (arteria pulmonar, coronarias, arterias del bazo y riñones, arterias mesentéricas, arterias ilíacas, arteria bronquial y vena porta). De acuerdo con Slauson y Gribble la formación de trombos acompaña la amiloidosis renal como una consecuencia de síndrome nefrótico (14).

Aparte de amiloidosis glomerular, el síndrome nefrótico puede asociarse con otras glomerulopatías. El mecanismo patológico glomerular no es completamente entendido todavía. Sin embargo, cierto fenómeno es valioso de ser mencionado: entre otros el factor que la presión osmótica coloidal del plasma sanguíneo, da una significativa disminución debida a la hipalbuminemia, resultando que la sangre se espesa. Esto conduce a un incremento de la viscosidad y reducción proporcional de la corriente sanguínea (14, 39).

La adhesión entre las células endoteliales de los vasos sanguíneos y los elementos celulares ofrece condiciones favorables para iniciar el proceso de formación de trombos

Los casos de amiloidosis glomerular hiperfibrino son otros fenómenos que favorecen la tendencia trombocítica (14).

La amiloidosis glomerular se acompaña por cambios regresivos de las células epiteliales tubulares y atrofia y destrucción de la nefrona. Los cambios en los túbulos e infiltración del intersticio renal con inflamación de células, puede ser observada en estados iniciales como un proceso reactivo. Subsecuentemente durante el proceso de reparación, nefronas destruidas son reempla

zadas por tejido conectivo colágena (amiloidosis nefrocirrosis, la cual también guía a una insuficiencia renal: uremia prolongada) (9, 14).

Diagnóstico.

A la necropsia la condición de los perros suele ser emaciada antes de morir con marcado edema subcutáneo, estando presente gran cantidad de exudado seroso transparente. Las cavidades torácica y abdominal también tienen gran cantidad de exudado seroso.

El hígado por lo regular muestra hiperemia congestiva aguda. El corazón puede mostrar desde una simple dilatación general hasta endocarditis crónica asociada con tejido conectivo proliferativo, pudiendo presentarse en la válvula

Los pulmones se encuentran hiperémicos y edematosos. Los riñones están pálidos, agrandados y de consistencia friable; pueden tener una apariencia gris-blanco moteado. La estructura de los riñones puede ser indistinta y puede haber una cistitis endometrial con hiperplasia (14, 39).

Histopatológicamente.

Estudios histopatológicos revelan desintegración de la estructura glomerular, habiendo deficiencia de células glomerulares; los capilares tienen apariencia espesa debido a los depósitos de substancia homogéneamente coloreada, siendo éstas de color naranja-roja con la tinción de rojo congo, café oscuro con lugol, rojo violeta con genciana o verde-amarillo con rojo congo cubierta con goma arábica (9, 14, 75).

Al microscopio se ven depósitos de proteína (amiloidosis)

primariamente entre las membranas basales de capilares glomerulares y las células endoteliales. Los depósitos de amiloide causan marcada estenosis de ciertos capilares; también se deposita la proteína (amiloidosis) subendotelialmente, y en los podocitos (células epiteliales). La mayoría de los túbulos presentan acumulación de materia homogénea (cilindros hialinos). En estos casos las células epiteliales de los túbulos proximales mostraron degeneración hialina y atrofia o destrucción completa del túbulo, o solo hiperplasia. El tejido conectivo denota destrucción de la neurona. (14).

En la cápsula de Bowman de numerosos glomérulos y en la membrana basal de muchos túbulos, puede haber depósito de gránulos compuestos de calcio, indicando uremia prolongada.

En otros órganos como hígado, bazo, páncreas la amiloidosis puede estar presente (14).

LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO (LED).

El lupus eritematoso diseminado es una enfermedad de origen inmunitario, caracterizada por la inflamación de varios tejidos y órganos y por la presencia sérica de varios autoanticuerpos dentro de los anticuerpos antinucleares (41, 42, 44, 51).

Etiología.

Se piensa en infecciones virales, factores genéticos, deficiencias de enzimas, influencia hormonal como aspectos relacionados con la etiología

En Medicina Veterinaria muchos estudios reportan una incidencia de lupus eritematoso diseminado en perros de edad mediana, cuando ciertos autores no notan predisposición ligada al sexo, otros estudios realizados en pacientes que padecen esta enfermedad de ambos sexos revelaron una alteración en el metabolismo de los estrógenos, con producción de metabolitos de efecto feminizante más pronunciado (22, 51)

La exposición al sol después de mucho tiempo se asocia con la aparición de LED, o a la exacerbación de la enfermedad en ciertos pacientes (51).

En inmunopatología la teoría de Linfocitos T supresores asociados con la enfermedad ganan más popularidad, esto es basado sobre el hecho que más del 80 % de los casos de LED presentan anticuerpos antilinfocíticos. Ciertos estudios demostraron una disminución de la función de linfocitos T en varios pacientes atendidos de LED. Esta teoría se enuncia como sigue: en un individuo normal, los linfocitos B son frecuentemente sensibles al DNA u otros autoantígenos circulantes más la diferenciación en plasma

citos secretores de anticuerpos es impedida por los linfocitos T supresores. En los pacientes que sufren de LED los anticuerpos antilinfocitarios impiden a los linfocitos T supresores producir los linfocitos T sensibilizados que se transforman en plasmocitos que producen una gran cantidad de anticuerpos antinucleares (41, 42, 51).

Patogenia.

El LED representa el prototipo de enfermedad de complejos inmunes (tipo III), las lesiones son debidas a depositos de complejos antígeno-anticuerpo circulante dentro de la pared de los vasos y sobre la membrana basal de varios tejidos y en el sitio de activación del complemento por vía normal y por la vía alterna. Los fragmentos C3 y C5 del sistema del complemento, aumentan la liberación de histamina que incrementa a su vez la permeabilidad vascular con formación de edema. Por quimiotactismo, los fragmentos C5 y C567 inducen una excitación importante de neutrófilos que liberan las enzimas proteolíticas causando así la destrucción de la integridad vascular, esto causa las hemorragias tisulares, la agregación de plaquetas y la activación en cascada de coagulación donde el factor Hageman (F:XII) tiene un papel importante dentro de la amplificación de la reacción inflamatoria. Los trombos pueden igualmente ser formados dentro de los pequeños vasos isquémicos de los tejidos cercanos (41, 42, 44, 51).

La naturaleza exacta de estos complejos antígeno-anticuerpo y la forma mediante la cual se forman no se dilucidan todavía completamente, más se sabe que el LED es caracterizado por la presencia

de una gran cantidad de autoanticuerpos dentro del suero. Estos anticuerpos pueden ser dirigidos contra muchos constituyentes de las células. Estos son dirigidos contra los antígenos del núcleo comúnmente llamado anticuerpos antinucleares o AAN. Se puede sin embargo, encontrar estos AAN en otras enfermedades así que los títulos pueden elevarse en los pacientes normales (41,42,51).

Investigaciones más profundas permiten determinar la naturaleza precisa de un cierto número de antígenos contra los que son dirigidos estos anticuerpos. Los anticuerpos dirigidos contra el DNA nativo son dirigidos al DNA de doble hélice y éste es dirigido contra una glucoproteína ácida del núcleo denominada SM que son muy específicas del LEE. Los anticuerpos antihistones (proteína básica del núcleo) y los anticuerpos antinúcleo proteínas (combinación de DNA y de histonas son frecuentes dentro del 20% de los casos de artritis reumatoide. La mayoría de los pacientes que sufren de LED presentan igualmente los anticuerpos dirigidos especialmente contra los eritrocitos, los leucocitos, las plaquetas o ciertos factores de coagulación (41,42, 51).

Signos Clínicos y Lesiones.

El LED se manifiesta clínicamente por una alteración simultánea o sucesiva de muchos tejidos u órganos. Los signos clínicos más frecuentemente presentes en el perro son, por orden de creciente, una poliartritis no erosiva, una glomerulonefritis, lesiones cutáneas, desórdenes hematológicos, fiebre e hipertrofia de los ganglios (41, 42, 44, 51)

Las articulaciones son los sitios menos afectados. La artri

tis se caracteriza por dolor asociado a una distinción de la articulación. Dentro de los casos avanzados puede haber deformación de las articulaciones, sitios de fibrosis de las cápsulas articulares. Generalmente no se nota ninguna lesión radiológica por el edema periarticular. La histopatología demuestra una infiltración de la membrana sinovial por los neutrófilos y los mononucleares. El análisis citológica del líquido sinovial revela una cuenta leucocitaria elevada. El porcentaje de los neutrófilos varía de 20 a 85 % y éstos no son degenerados. Se nota igualmente una disminución de la viscosidad y una mucina de pobre calidad (41,42,44,51).

El riñón se encuentra afectado en la enfermedad, esta alteración se caracteriza por una glomerulonefritis que puede conducir a una deficiencia renal, reconocida como causa principal de mortalidad de los pacientes con LED. Las manifestaciones clínicas y la evolución varían en función de la gravedad de las lesiones renales. Un análisis de orina puede evaluar el grado de proteinuria y la presencia de cilindros así como una determinación sérica de urea y de creatinina cuando se sospecha de LED. En presencia de una proteinuria se observan otros signos clínicos, sin embargo, se debe eliminar la posibilidad de cistitis o de otra infección del tracto genitourinario. Las lesiones glomerulares desencadenadas por la histopatología, la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica son características en pacientes con LED. Se nota un grado variable de proliferación de las células del mesangio y endoteliales con infiltración más o menos marcada por las células inflamatorias y engrosamiento de la membrana basal. La inmunofluorescencia permite detectar los depósitos de anticuerpos y de ciertos fragmentos del complemento (41, 42, 44, 51).

Muchos animales y humanos sufren de LED presentando las lesiones cutáneas. Ellas son generalmente limitadas a la cara, más puede afectar ocasionalmente otras partes del cuerpo, así como la mucosa bucal y la faríngea. Se nota muchos eritemas, úlceras e hiperqueratosis dentro de los casos crónicos. La inmunofluorescencia permite poner en evidencia un depósito típico de anticuerpos y de ciertos fragmentos del complemento, a la unión dermoepidermal no sólo a nivel de las lesiones cutáneas pero igualmente dentro de las reacciones normales de la piel expuestas a los rayos solares

En el perro los episodios de fiebre y de hipertrofia de los ganglios linfáticos y del bazo se observan frecuentemente. En dicha especie se reportan también signos clínicos de polimiositis, miocarditis, pericarditis, trastornos del sistema nervioso central y pleurosis (41, 42, 44, 51).

Cambios Hematológicos.

Una anemia normocítica normocrómica no regenerativa es común en los pacientes atendidos de LED y resulta generalmente de la inflamación crónica. La prueba de Coombs directa puede verificar la presencia de anticuerpos y/o de porciones de complemento en la superficie de los glóbulos rojos, y puede ser acompañado de una anemia hemolítica o extra o intravascular con presencia de esferocitos y de signos de regeneración al frotis sanguíneo. La leucopenia es menos frecuente en las diferentes especies animales que en los humanos afectados. Una trombocitopenia, con presencia de anticuerpos dirigidos contra las plaquetas es reportada en casos de recuperación en perros (42, 44, 51).

Pruebas Inmunológicas.

La más antigua prueba es la que pone en evidencia las células de lupus eritematoso. A pesar que es muy específica, esta prueba es sensible y positiva solamente en 60 % de los casos de LED. La inmunofluorescencia indirecta llamada anticuerpos anti-nucleares (A.A) es actualmente la técnica más utilizada para detectar la presencia de los anticuerpos antinucleares. Este método es el de elección para descubrir LED. Si la prueba es positiva se pueden efectuar investigaciones más a fondo en laboratorios especializados con el fin de determinar los antígenos específicos. Los porcentajes de fijación elevados son exclusivos de lupus (41, 42, 44, 51).

Diagnóstico

La tabla siguiente presenta un resumen de los medios de diagnóstico útiles para identificar el LED

1.- Hematología

- a.- Hemograma completo (anemia, leucopenia)
- b.- Cuenta plaquetaria (trombocitopenia)
- c.- Pruebas de coagulación

2.- Análisis de orina (proteinuria, cilindros urinarios)

3.- Bioquímico

- a.- Urea
- b.- Creatinina
- c.- Albúmina

4.- Arthrocentesis

- a.- Cuenta leucocitaria

- b.- Examen microscopico
- c.- Cantidad de mucina

- 5.- Radiológico (artritis no erosiva)

- 6.- Pruebas inmunológicas
 - a.- Células de LED
 - b.- Inmunofluorescencia indirecta
 - c.- Prueba de Coombs
 - d.- Factor 3 plaquetario

- 7.- Biopsias (piel, riñon)
 - a.- Histopatología
 - b.- Inmunofluorescencia directa

En Medicina Veterinaria existe una clasificación de los signos clínicos en signos mayores y signos menores para establecer un diagnóstico

SIGNOS MAYORES (frecuencia)

poliartritis
lesiones cutaneas típicas
glomerulonefritis
anemia positiva a la prueba de
Coombs
trombocitopenia
leucopenia

SIGNOS MENORES (frecuencia)

pleuresia
fiebre
alteración del sistema nervioso
central
pericarditis
miocarditis
polimiositis

Diagnóstico Positivo.

Dos signos mayores o un signo mayor o dos signos menores presentes se asocian a un título significativo de ANA o una preparación para células LE positivas

Un diagnóstico probable de LED se justifica si un signo mayor se presenta con una preparación para células LE positivas, o un título significativo de ANA o si dos signos mayores presentan serología positiva (44, 51).

Tratamiento.

Para establecer un programa de tratamiento, se toma en consideración los tratamientos médicos eventuales, los órganos afectados, la gravedad de los síntomas y el estado de la enfermedad. Como muchas sustancias medicamentosas pueden producir un síndrome semejante a LED o aún agravar sus manifestaciones clínicas, la disposición para utilizarlas es una de las primeras acciones a tomar. Considerando los órganos o tejidos afectados, el objetivo del tratamiento es doble, por una parte aliviar los dolores del paciente y por la otra detener la progresión de la enfermedad .

La artralgia y la mialgia son controlados eficazmente por la disminución en el ejercicio y el uso de anti-inflamatorios no esteroideos. Las exposiciones a los rayos solares son evitadas porque pueden precipitar o exacerbar las manifestaciones cutáneas y sistémicas. Si estas primeras recomendaciones no son suficientes o si es evidente la glomerulonefritis, la anemia hemolítica o trombocitopenia, los corticosteroides o ciertas sustancias inmunosupresivas son indicadas para intentar controlar la progresión de LED (41, 42, 51).

La prednisona o prednisolona es uno de los corticoesteroides más usados, la dosis recomendada es de 3 a 6 mg/kg diariamente durante 12 días y se disminuye progresivamente la dosis para llegar a determinar aquella dosis mínima permitida para mantener la remisión.

Ciertos autores usan la dexametasona de rutina en anemia hemolítica y trombocitopenia y afirman obtener buenos resultados sin efectos secundarios significativos. La dosis propuesta es de .28 mg/kg/día en 2 o 3 dosis. Esta dosis es mantenida durante 7 días y reducida en el tercer día, durante una semana. Para la siguiente semana la dosis es mantenida de .6 a .10 mg y a los 2 días disminuye para encontrar la dosis mínima requerida.

La ciclofosfamida y la azatioprina son usadas en dosis de 2 mg/kg durante 4 días consecutivos por semana. Estos medicamentos son sin embargo potencialmente tóxicos a nivel de la médula ósea. La ciclofosfamida es causante de una cistitis hemorrágica y la clorambucil 0.2 mg/kg/día deberá ser sustituida por ésta. La vincristina .02 mg/kg IV una vez por semana es igualmente utilizada en los casos de trombocitopenia refractaria.

La esplenectomía es también considerada como una alternativa en casos de anemia hemolítica y purpura trombocitopenia refractaria (41, 42, 51).

Los pacientes que sufren de glomerulonefritis extensiva presentan sin embargo un pronóstico pobre y casi no responden a los tratamientos

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

El lupus eritematosos sistémico es una enfermedad multidistémica asociada con la presencia de anticuerpos antinucleares en la sangre. La patogénesis involucra la autoinmunidad y los complejos inmunes de hipersensibilidad. Los autoanticuerpos frente a las células rojas, células blancas y plaquetas de la sangre, pueden estar presentes acompañadas por depósitos de complejos de antígenos nucleares y anticuerpos antinucleares en tejidos tales como piel, riñón y articulaciones. Los anticuerpos antinucleares también pueden ser de efectos patogénicos directos. Ahí es algo evidente que el lupus eritematosos sistémico en el perro es fundamentalmente una infección viral. Los anticuerpos antinucleares no están presentes en todos los estados en un nivel significativo. Las pruebas de laboratorio son necesariamente repetidas, preferiblemente durante la fase aguda de la enfermedad (4,25, 28)

Clínicamente el rasgo más consistentemente presente es la cojera con poliartritis sinéfrica bilateral. El animal puede mostrar rigidez justa o ser severamente afectado en la capacidad de desplazamiento. Las articulaciones están obviamente inflamadas y dolorosas. Las lesiones en piel no son comunes pero son muy variables; ellas incluyen costra y escamas con alopecia, prurito generalizado con eritema y erupciones de las uniones mucocutáneas .

La anemia puede estar presente asociada con anemia hemolítica autoinmune y ahí los signos pueden ser referibles a trombocitopenia mediada inmunológicamente. La glomerulonefritis es otra po-

sible manifestación de lupus eritematoso sistémico y puede mostrarse clínicamente como una pérdida de condición, retención de fluido y una eventual falla renal y muerte (4, 24, 25, 28).

La polimiositis es otro rasgo y es caracterizado por rigidez y dolor. Los signos respiratorios pueden ser asociados con pleuritis. El involucramiento del sistema nervioso central puede producir una variedad de signos neurológicos como ataxia, epilepsia o cambios personales. La fiebre cíclica y linfadenopatía periférica son otros signos. Cuando un perro presenta lupus eritematoso sistémico puede mostrar muchas veces una combinación de signos clínicos dependiendo de cuales sean las manifestaciones de la enfermedad presentes; más de un sistema corporal puede ser afectado para diagnosticar lupus eritematoso sistémico, aunque puede involucrar multisistemas. Varias razas pueden ser afectadas, aunque en el caso del Pastor alemán y Setter irlandés la tendencia parece ser predominante (28, 48).

Diagnóstico.

Cráterios para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.

1.- Multisistemas envueltos. Ej. pueden ser referidos 2 o más de las siguientes manifestaciones: poliartritis, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia mediada inmunológicamente, leucopenia, glomerulonefritis, enfermedad en piel, enfermedad del sistema nervioso central, polimiositis, piroxia, pleuritis, enfermedad gastrointestinal

2.- Anticuerpos antinucleares en sangre presentes

3.- Factores inmunopatológicos consistentes del involucramiento clínico ej. autoanticuerpos frente a células sanguíneas rojas, plaquetas, células blancas sanguíneas en anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia mediada inmunológicamente y leucopenia, inmunoglobulina y complementos depositados en la sinovia, piel y glomérulo renal con poliartritis, dermatitis, glomerulonefritis (4, 25)

Diagnóstico Diferencial.

Puesto que las manifestaciones de lupus eritematosos sistémico son variables y los factores clínicos diversos, el diagnóstico diferencial es extensivo. Cuando un perro es presentado con enfermedad de más de un sistema corporal, puede ser considerado como lupus eritematosos sistémico, aunque coincidental, enfermedades no relacionadas de múltiples sistemas corporales son siempre posible (4, 24).

La causa de poliartritis en el perro es de tipo idiopática (no autoinmune). Ellos difieren en la ausencia de circulación de anticuerpos antinucleares. La endocarditis bacteriana puede ser asociada con una poliartritis y envuelve multisistemas y este reconocimiento es difícil; casos semejantes son probablemente hechos en murmullo del corazón y puede dar un cultivo sanguíneo positivo

La enfermedad de la degeneración articular puede afectar articulaciones múltiples, pero ésta no es común y radiográficamente y al análisis de fluido sinovial puede generalmente distinguir degeneración e inflamación de la articulación afectada (4, 24).

Rasgos de Laboratorio.

Si la anemia hemolítica autoinmune o trombocitopenia por inmunidad mediada están presentes, los factores hematológicos pueden ser similares a los anteriormente descritos. La prueba de Coombs y PF-3 son usadas para diagnóstico. La leucopenia se puede presentar y esta asociada con autoanticuerpos frente a células blancas, los autoanticuerpos pueden ser mostrados por la prueba de consumo de antiglobulina (4, 24).

Los niveles de globulina en sangre son usualmente elevados y los niveles en sangre de enzimas musculares (creatinina fosfokinasa y aldolasa) pueden ser incrementadas en caso de mostrar poli-miositis. La proteinuria está presente en casos con glomerulonefritis y, dependiendo de la severidad del involucramiento del riñon, el examen bioquímico de la sangre puede revelar daño en la función renal (28).

El análisis de fluido sinovial para la articulación inflamada mostro elevadas células blancas (promedio $3 \times 10^4/\text{mm}^3$), las células predominantes son usualmente polimorfonucleares, El fluido es usualmente descolorido, turbio y de baja viscosidad con escasa cantidad de mucina, ocasionalmente las células de lupus eritematosos pueden ser establecidas en el fluido .

La identificación de anticuerpos antinucleares en el suero de pacientes es importante, el método más usual es la prueba de inmunofluorescencia indirecta usando secciones congeladas de hígado de rata como sustrato para antígenos nucleares. Un título de 1:32 es normal. La prueba da falsos positivos cuando anticuerpos antinucleares son relacionados en muchas otras enfermedades, especialmente infecciones (4, 25).

Las técnicas de radioinmunoensayo, usadas para detectar anticuerpos anti-DNA están disponibles para pacientes humanos, pero no son aplicables a los perros, porque el DNA no específico no une proteínas del suero en el perro (4, 25).

Los exámenes histopatológicos e inmunológicos de biopsias tomadas de tejidos afectados son de ayuda al diagnóstico. Los cambios histológicos pueden ser vistos en la piel, glomérulo y membrana sinovial. El examen de inmunofluorescencia directa de secciones de tejido congelado pueden mostrar inmunoglobulinas y depósitos de complemento (representando complejos inmunes de antígenos nucleares, anticuerpos antinucleares y complemento) en el glomérulo, a lo largo de la membrana basal de la piel y en la sinovia. Los depósitos en la piel pueden ser establecidos en ambos, tejido normal y afectado (4, 25, 28).

Radiográficamente.

Radiográficamente las articulaciones afectadas pueden mostrar tejido adelgazado alrededor de la articulación e incremento de tejido blando en la densidad dentro de la articulación y distensión de capsulas articulares. Obviamente los cambios destructivos están ausentes. Radiografías de abdomen y torax pueden ser de ayuda en algunos casos (4, 25).

Tratamiento.

Se recomiendan altas dosis de prednisolona. La dosis se puede reducir gradualmente, una vez que el mejoramiento clínico ha ocurrido se requiere a menudo de un largo periodo de mantenimiento, pero esto puede usualmente ser logrado por terapia alternada. La combinación de prednisolona y drogas citotóxicas (ciclofosfami

da o azatioprina). La remoción de complejos inmunes circulantes por la técnica de plasmaferesis/inmunoabsorción ha sido también empleada (4, 25).

Pronostico.

El pronostico para el lupus eritematoso sistémico es reservado en una recaída y la constante medicación a menudo es necesaria (4).

LUPUS ERYTEMATOSO DISCOIDAL

Este es un desorden mediado por inmunidad, caracterizado por eritema, escama, despigmentación y ulceración de la nariz. Lesiones similares pueden ser establecidas periocularmente. El diagnóstico es basado en hallazgos de biopsias de la piel como dermatitis, degeneración hidropica, hallazgos inmunopatológicos de inmunoglobulina y/o complemento depositado en la zona de la membrana basal de la epidermis de las lesiones de la piel. (4, 71).

Los exámenes revelan alopecia, eritema, escama, costra estas presentes en la superficie medial y lateral de la porción distal de la pinna. (4, 71).

Diagnóstico.

Las biopsias de piel afectada revelan dermatitis con marcada degeneración hidrópica de células de la epidermis basal, incontinencia pigmentaria, disqueratosis, adelgazamiento focal de la zona de la membrana basal y acumulación perivascular superficial y profusa de células mononucleares, células plasmáticas y cuerpos de Russell (71).

La inmunofluorescencia Directa. Demuestra el depósito de IgG y C3 en la zona de la membrana basal en las lesiones en piel (4, 71).

Diagnóstico Diferencial

Vasculitis, a frigora, demodicosis y dermatofitosis

Tratamiento.

Se emplea vitamina E a razón de 1200 UI y corticosteroides como prednisolona o prednisona (1 mg/kg) (71).

HIPERSENSIBILIDAD TIPO IV. Hipersensibilidad Mediada por Células.

Cuando se inyectan determinados antígenos en la piel de animales sensibilizados, puede presentarse en el foco de inyección una respuesta inflamatoria que tarda varias horas para instalarse. Puesto que esta reacción de "hipersensibilidad tardía" no es transferible de un animal sensibilizado a uno normal con el suero, sino solamente con el trasplante de linfocitos, no hay duda de que la reacción se debe a células. Las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV, se deben a la interacción entre el antígeno inyectado y los linfocitos T sensibilizados. Un ejemplo destacado de reacción de hipersensibilidad retardada es la reacción a la tuberculina (17, 33, 55, 75).

HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA.

La hipersensibilidad retardada, es inducida comúnmente por agentes infecciosos, ciertos químicos y células animales extrañas. Reacciones en animales con hipersensibilidad retardada requieren horas de desarrollo y persiste por días después de la aplicación de la prueba del antígeno. El término de hipersensibilidad retardada significa que el arranque de la reacción es retardado y se compara con otras reacciones de hipersensibilidad en las cuales el arranque de la reacción es más temprano (2, 76).

En la actualidad no es conocido qué anticuerpos hipotéticos sean los responsables de la hipersensibilidad retardada. Ciertos receptores similares a fracciones Fab de los anticuerpos existen

en las células para la sensibilidad específica y puede ser transferida pasivamente a células vivas, pero no en el suero de animales sensitivos (2, 8).

Aunque el origen de anticuerpos de hipersensibilidad retardada no se ha podido esclarecer si este anticuerpo puede ser formado por otras células, en pacientes agamaglobulinémicos (los cuales son deficientes en células del plasma), se puede desarrollar en grado substancial este tipo de reacción. Acaso el anticuerpo de sensibilidad retardada es formado por células de la serie linfocítica (76).

HIPERSENSIBILIDAD DE JONES-MOTE.

Esta reacción es de débil intensidad, observada pocos días después de la primera inyección de antígeno proteico en solución acuosa, que induce a la formación de anticuerpos, pero generalmente no produce una hipersensibilidad retardada durable. El antígeno es introducido de manera experimental en una emulsión de Adyuvante Completo de Freund, este adyuvante incluye aceite mineral, un agente emulsificante, y una mycobacteria. El adyuvante de Freund incrementa considerablemente la producción de anticuerpos (2, 33, 76).

HIPERSENSIBILIDAD DE CONTACTO.

Puede ser una lesión aguda o crónica de la piel seguida al contacto directo de la piel con substancias químicas, la substancia química puede tener propiedades irritantes en semejante instancia, la substancia química puede no ser irritante, pero sí pue

de actuar como un antígeno o un hapteno y pueden guiar hipersensibilidad mediada por células al estar en contacto repetido o prolongado del antígeno con la piel. (7,8,17, 75, 76).

La patogénesis de la hipersensibilidad de contacto depende de el ataque de la estructura química de las proteínas de la piel, entonces el químico funciona como hapteno y guía a la alteración de la estructura antígenica de las proteínas de la piel. Una reacción inflamatoria resulta entonces, la cual incluye prurito, mácula eritematosa, pápula, vesícula, exudación y costra (7, 17, 75,76).

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO TUBERCULINA.

Esta representa la prueba de diagnóstico en piel más común. Puede ser descrita como provocada, de evolución lenta, unida a la reacción celular, ocurre en individuos que han sido sensibilizados por una infección previa con el bacilo tuberculoso. La reacción se puede provocar por la inyección de tuberculoproteína. Sin embargo una secuencia similar de eventos puede ser ocasionada por la reinfección por el bacilo o por reactivación de la mycobacteria (8,32, 66, 75).

La reacción de tuberculina no es mediada por anticuerpos circulantes, consecuentemente individuos sin sensibilizar no pueden ser estimulados pasivamente por inyecciones de antiseros de individuos sensibilizados. Sujetos no reactivos a la tuberculina pueden ser estimulados pasivamente por tuberculoproteínas, pero esto es un fenómeno celular (66, 75).

Los linfocitos sensibilizados son los mediadores de todos los tipos de inmunidad celular, estas células reconocen y reaccionan con el alérgeno (2,55, 75, 76).

HIPERSENSIBILIDAD GRANULOMATOSA.

Reed en 1974 propuso el concepto de hipersensibilidad granulomatosa. Este proceso puede ser de la siguiente manera:

- I.- Ingestión de gran cantidad de polvo orgánico por macrófagos
- II.- Formación de granuloma debido a el estado particular que el antígeno depende de la reacción en el huésped.
- III.- Efecto adyuvante en la producción de anticuerpos y la hipersensibilidad retardada en el antígeno en el polvo.
- IV.- La reexposición para el polvo resulta en:
 - a.- Hipersensibilidad retardada con infiltración linfocítica y formación de granuloma para el antígeno particular.
 - b.- Formación de complejos antígeno-anticuerpo insolubles, que equivale a un exceso de anticuerpos. Este complejo incita a la fuerte formación de granuloma y persiste, aunque hay resistencia e insolubilidad para degradación de enzimas lisosómicas en los macrófagos (17,33).

DERMATITIS ALERGICA DE CONTACTO.

La dermatitis alérgica de contacto es regularmente encontrada en perros, la incidencia de dermatitis alérgica de contacto es difícil de determinar. Se estima que esta se presenta en el uno por ciento de los casos dermatológicos (20, 26, 55).

Alergenos de Contacto.

La lista de alergenos de contacto en el perro es pequeña aun que el número de agentes sensibilizantes potenciales es grande. Esta incluye pinturas usadas en fábricas, alfombras y ropa de cama, aceleradores y antioxidantes usados en el proceso de gomas y plásticos, ungüentos, jabones (especialmente derivados del cresol y alquitrán), y el agua clorinada .

Se han descrito resultados de dermatitis alérgica por el uso de collares antipulgas, para la prevención de infestaciones por pulgas, esta dermatitis en este padecimiento se debe al diclorvos que contienen los collares antipulgas (2, 17, 20, 26).

También pudiera considerarse el polen de las plantas

Mecanismos Inmunológicos.

La mayoría de los alergenos de contacto son sustancias de bajo peso molecular, los cuales no son ellos mismos alergénicos. Estas sustancias se unen con las proteínas de la piel; un ejemplo puede ser el azufre y así se forma el hapteno (26).

Pequeñas cantidades de la proteína/hapteno conjugada son fagocitadas por macrófagos y son llevadas hacia el nódulo linfático de local en donde se inicia una respuesta inmune. Las células T específicas son estimuladas y emigran quimiotácticamente hacia

la piel y, una reexposición al alérgeno provoca la interacción . Esto da como resultado la liberación de ciertos mediadores los cuales incitan una respuesta inflamatoria (2, 17, 20, 26).

Signos Clínicos.

Los sitios de predilección son aquellas áreas en las cuales tienen contacto con el alérgeno cuando el perro es mantenido acostado, los signos de la dermatitis se presentan en las regiones sin pelo.

Las lesiones por consiguiente pueden afectar la membrana interdigital, la punta de la barba, las superficies ventrales del cuello, torax y abdomen. Los aspectos mediales de el escroto, el periné y la superficie ventral de la cola puede también estar afectada. El resultado de la alergia de contacto a la comida envuelta en plástico se ha reportado siendo el labio el sitio afectado. Raramente si el alérgeno es líquido la penetración en el pelo puede ocurrir y las lesiones se desarrollan en la piel.

El principal signo clínico es el prurito. La piel se encuentra usualmente hiperémica pero no siempre es una respuesta papular, algunas veces se puede presentar trauma dando como resultado una pioderma secundaria. Es frecuente una seborrea secundaria, dando a la piel una apariencia grasa y hasta se puede presentar una otitis externa. En los casos crónicos la piel se engrosa con hiperpigmentación (2, 20, 26).

Examen Clínico.

Los signos pueden ocurrir a cualquier edad, siendo más comunes alrededor de los dos años de edad y raramente antes de los seis meses de edad debido a la refracción larga requerida para la iniciación de la respuesta.

Puntos importantes a considerar son:

1.- que sean tiempos de remisión natural ej. fuera de la estación de polen, que en época de vacaciones el perro sea llevado a otra casa y presente manifestaciones de contacto

2.- que el perro sea llevado a otras partes de la casa y que por lo regular no acostumbre. Tomando en consideración otras gentes, sitios públicos, automoviles o lugares de ejercicio donde suela ir el perro.

3.- tratamientos previos. por ej. el uso de corticoesteroides que puede dar una alteración considerable en la piel original (26, 40).

Diagnóstico Diferencial.

Dermatitis irritante primaria, dermatitis atópica, hipersensibilidad a la saliva, hipersensibilidad por mordedura de pulga, sarna demodésica, sarna sarcoptica, dermatitis parasitaria, impetigo juvenil (26).

Diagnóstico de Confirmación.

Siguiendo un diagnóstico provisional de dermatitis de contacto se puede hacer la prueba para identificar el alergen de contacto, para llevarla a cabo se incluye la eliminación de posibles alergenos siguiendo una exposición provocada y la prueba del parche (26).

Tratamiento.

Al ser conocido el alérgeno que afecta al animal, provocándole la dermatitis de contacto, se debe evitar el contacto con éste por ej. el polen .

Si el dueño no desea cooperar para encontrar el alérgeno que afecta al animal, es necesario el uso de una terapia sintomatológica a base de corticoesteroides. Estas drogas controlan la condición. Cuando esta medicación se efectúa a largo tiempo permite cambios crónicos como un hiperadrenocorticalismo. Recientemente la terapia en días alternos, emplea preparaciones como la prednisona (20, 26, 40).

ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS.

La inyección intradérmica de un antígeno específico en un animal sensibilizado conduce, al desarrollo de una reacción cutánea. Cuando el antígeno se encuentra localizado en el seno del tejido, existe de la misma manera una reacción inflamatoria. Cuando esta reacción es intensa y prolongada, ella provoca la formación de un granuloma inmune. Esta necesita la persistencia del antígeno dentro de los tejidos. Así una proteína administrada a un individuo sensibilizado, por vía intradérmica, conduce a una clásica reacción cutánea, entonces la misma proteína es ligada a un apoyo insoluble que entraña la formación de un granuloma (17).

Cuando se trata de microorganismos, la persistencia del antígeno es debida al poder de multiplicación del seno de los fagocitos, bien a la presencia de constituyentes químicos difícilmente metabolizados (ácidos micólicos, que encierra la pared de las mycobacterias por ejemplo (17).

Así la formación de granulomas es una reacción típica observada:

- de las bacterias, parasitos intercelulares facultativos (mycobacterias, Listeria monocitogenes, Brucella abortus, Actinobacillus bovis, Salmonella)
- de los hongos (Histoplasma capsulatum, Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis.)
- de los huevos de parásitos
- de ciertas substancias químicas (componente de la pared, zirconio, etc.)

Estos granulomas resultan de la acumulación local de fagocitos mononucleares. La base histológica principal constituye macró

factos y sus derivados: células epiteloideas y células multinucleadas (Células de Langhans). Otros tipos de células pueden sin embargo reconocerse dentro de los granulomas (linfocitos, polimorfonucleares). Los granulomas así constituidos son de los tejidos altamente activos. La formación de estos granulomas inmunes (llamados, entonces de la tuberculosis, folículos tuberculosos o de K^Wster) constituyen entonces, dentro del caso de los microorganismos, un mecanismo destinado a detener el crecimiento y la diseminación de los gérmenes (17).

DERMATITIS POR PICADURA DE PULGAS.

Al picar, las pulgas inyectan saliva a la herida de la piel. Algunos componentes de la saliva de pulga, de peso molecular bastante bajo, pueden actuar como hapteno y fijarse a la colágena de la dermis. El resultado es una reacción local de Hipersensibilidad Tipo IV, caracterizada por la infiltración con células mononucleares. En los animales sensibilizados, esta reacción de tipo IV queda reemplazada al cabo de algunos meses por una reacción de Tipo I, y cuando persiste la infestación, la infiltración de mononucleares se transforma progresivamente en infiltración de eosinófilos (75).

AUTOINMUNIDAD.

Por 1900, el microbiólogo alemán Paul Ehrlich, introdujo el concepto de horror autotóxico para expresar el principio biológico, de que un animal generalmente no responde a los grupos sanguíneos de su propio cuerpo (4, 8, 42, 65, 67).

Ehrlich especuló que si esto fuera cierto, el sistema inmune del cuerpo podía dañar sus propios tejidos, causando enfermedad autoinmune. Es conocido ahora, que la autoinmunidad es la causa primaria, o contribuye secundariamente en muchas enfermedades bien conocidas (4, 42, 65).

Las enfermedades autoinmunes son caracterizadas por la presencia en la sangre y/o tejidos de autoanticuerpos o células autoreactivas. Los autoanticuerpos son capaces de reaccionar contra componentes de sí mismo. Células autoreactivas son inmunocitos capaces de reaccionar también contra de sí mismo. Para una enfermedad en verdad autoinmune, estos autoanticuerpos y células autoreactivas pueden ser envueltas en la patogénesis (4, 44, 65).

TEORIAS DE AUTOINMUNIDAD.

Antígenos Secuestrados

El reconocimiento corporal de sí mismo depende en el establecimiento de tolerancia inmunológica en el embrión y neonato. El sistema inmune encuentra componentes corporales a un estado cuando éste es incapaz de montar una respuesta inmune contra ellos, y entonces en ocasiones subsecuentes, a éstos los reconoce como constituyentes corporales y no continúa al ataque en una respuesta inmune. Sin embargo, si estos componentes son se-

ocultado u "oculto" para el sistema inmune en el animal inmaduro (cristalino del ojo, mielina), hay otros que se desarrollan después durante la vida (espermatozoides), todos estos pueden conducirse como antígenos para el sistema inmuno competente (4, 28, 44, 65, 76).

Modificación de Componentes del Cuerpo.

La alteración de componentes corporales puede resultar en el establecimiento de nuevo material extraño para el cuerpo o en el desmascaramiento de material hasta hoy "oculto" del cuerpo. Modificaciones semejantes pueden resultar de procesos químicos, físicos o biológicos. Ejemplos incluyen interacciones de drogas (por mecanismos hapténicos directos o por la formación de complejos inmunes, la cual se adhiere a membranas celulares), infecciones bacterianas, especialmente de antígenos virales dentro de la membrana celular, y cambios neoplásticos, causando antígenos tumorales que aparecen en la superficie celular (4, 28, 62, 65).

Reacciones Cruzadas.

Determinantes antígenicos sobre un antígeno exógeno, pueden ser idénticos o muy similares a los componentes del cuerpo. Los anticuerpos producidos contra el antígeno exógeno puede dar una reacción cruzada con el componente del cuerpo para producir enfermedad. La encefalitis que sigue a la vacunación de la rabia puede resultar de una reacción semejante, iniciada por tejido nervioso heterólogo en la vacunación. Ciertas drogas pueden ser responsables en reacciones cruzadas (4)

Sistema Linforreticular Anormal.

Un cambio espontáneo en el sistema inmune normal puede ocurrir, contra componentes de sí mismo. Esto puede ocurrir a través de una mutación al azar que guía al desarrollo de clones dañinos de linfocitos o por infección o neoplasia del sistema linfático (4,28, 55, 65).

Deficiencia en la Función de las Celulas Supresoras.

Es muy interesante el papel de las células T supresoras en enfermedades autoinmunes. Las células T supresoras son importantes en el control del sistema inmune, porque ayudan a terminar en una respuesta inmune requerida. Una deficiencia en la función celular supresora puede permitir una respuesta autoinmune, e incluso hasta inherente en esta teoría, es la suposición que la autoinmunidad es una respuesta inmune normal, la cual es siempre presente pero guarda una señal debajo de poderosa inhibición de células T supresoras (4, 28, 62, 65).

Algunos sostienen para esta teoría que, ha sido provechosa para el estudio de encefalomiелitis autoinmune experimental en animales de laboratorio. Ahí parece ser que hay dos regiones importantes de proteína de mielina, en explicación al establecimiento de una respuesta autoinmune .

Una de éstas es cuando el determinante encefalitogénico, purificado e inyectado dentro de un animal experimental, causa enfermedad autoinmune. La otra es cuando el determinante tolerogénico, es inyectado antes que el determinante encefalitogénico puede proteger al animal contra la enfermedad autoinmune, ésta crea un estado de tolerancia hacia la mielina por estimulación de la

función de las células T supresoras (4, 12, 28).

Un esquema semejante puede operar en el animal normal, tolerancia natural de sí mismo para mielina es mantenida por la liberación de pequeñas cantidades de la fracción tolerogénica de la proteína mielina, durante el cambio de mielina (4, 8, 12).

Factores Genéticos.

Algunos animales tienen una susceptibilidad mínima a ciertos tipos de enfermedades autoinmunes. Estudios en el hombre sugieren que individuos de cierto tipo tisular poseen ciertos antígenos histocompatibles, por esto son más susceptibles a padecer ciertas formas de enfermedades autoinmunes. Se considera que los genes que controlan los antígenos histocompatibles están íntimamente relacionado a éstos, los cuales gobiernan el sistema inmune (4, 65).

Factores Hormonales.

Ciertamente en humanos, las enfermedades autoinmunes parecen ser más comunes en mujeres. Existen datos en la literatura que mencionan la influencia hormonal en el desarrollo o aparición de enfermedades autoinmunes. (en animales no existen referencias sobre este fenómeno) (4, 28, 55, 62).

Aspectos de Tolerancia.

La tolerancia a las células y los tejidos propios, es carácter adquirido durante la vida prenatal. Se tienen pocos datos de

cómo el individuo, se torna tolerante a sus células y tejidos. Hay muchas teorías. Los antígenos celulares podrían estar secuestrados y, en consecuencia, no ser accesibles al sistema inmunitario. Por otro lado los antígenos podrían presentarse en la circulación o en contacto con el sistema inmunitario durante toda la vida y suscitar parálisis inmunitaria. Cualquier clon de linfocitos dirigidos contra autoantígenos es destruido durante la embriogénesis (44, 65).

Patogénesis.

Se ha sugerido un criterio a seguir para establecer el orden de las enfermedades autoinmunes. Los postulados son esencialmente los siguientes:

- 1.- Anticuerpos que reaccionan con antígenos de individuos, preferentemente de ellos mismos, están presentes en algunos casos de enfermedades.
- 2.- El antígeno específico es identificable y está presente en tejidos.
- 3.- La enfermedad es pasivamente transferida a individuos normales entre animales con el suero de individuos afectados.
- 4.- Es posible la reproducción experimental de la enfermedad activa en animales
- 5.- En el curso, los síntomas clínicos, y las manifestaciones patológicas de la enfermedad son características de la enfermedad conocida como alergia.
- 6.- La patología encontrada incluye la presencia de células monocleares y gammaglobulinas en la lesión y los niveles de gammaglobulinas son elevadas en el suero (12, 44, 65).

Ejemplos de Enfermedades Autoinmunes

Autoinmunidad endócrina: tiroiditis autoinmune
hipoparatiroidismo idiopático
hiposuprarrenalismo idiopático
orquitis.

Encefalitis: encefalitis post-vacunal
desmielinización del moquillo canino.

En órganos formadores de sangre: anemia hemolítica autoinmune
trombocitopenia

Piel:

Enfermedad autoinmune generalizada: artritis reumatoide
lupus eritematoso generalizado. (75).

DISCUSION.

a) Importancia de las enfermedades inmunológicas.

La importancia de estas enfermedades, debe considerarse de primer orden, ya que al presentarse alguna enfermedad, se piensa que su etiología podría ser bacteriana, viral, parasitaria, etc. Y nunca, o casi nunca, que pudiera ser un problema inmunológico. Y se considera que ni siquiera tiene una importancia económica, ya que estas enfermedades tienen un bajo porcentaje de presentación.

Sin embargo, de acuerdo con las observaciones de los casos observados en este trabajo, se deduce que no son tan raros los casos de este tipo de padecimientos, por lo cual es necesario tomar conciencia de un análisis cuantitativo de las mismas.

La información es escasa, en el hombre se han descrito diferentes deficiencias heredadas; esto se logra mediante reactivos apropiados y pruebas para clasificar el defecto en forma definitiva. Este conocimiento en los animales está, menos bien definido, y sin duda, hay gran variedad de posibles defectos. Sin embargo, con frecuencia éstos no son reconocidos debido a su baja frecuencia y falta de mecanismos de investigación disponibles para seleccionar candidatos sospechosos con alguna enfermedad inmunológica. El descubrimiento e identificación de trastornos por inmunodeficiencia es de gran importancia teórica y clínica en Medicina Veterinaria, ya que los resultados obtenidos en casos experimentales podrían ser similares a casos en humanos, lo que daría mejores explicaciones en cuanto a este tipo de padecimientos en el hombre.

Muchos datos en animales y seres humanos apoyan la noción de dualidad del sistema inmunitario. En los animales, la timectomía al nacer inhibe la respuesta inmunitaria con participación de células, pero carece de efecto sobre la producción de inmunoglobulinas. La timectomía poco después del nacimiento o en el animal adulto, en etapa inicial tiene poco efecto, pues sólo causa pequeño descenso del número de linfocitos periféricos y trastorno pasajero mínimo del mecanismo mediado por células. En este simple ejemplo nos podemos dar cuenta que esto que se puede realizar en los animales sin mayor problema. En un niño recién nacido jamás se podría hacer, porque no sería ético. Además los familiares de algún niño jamás lo permitirían.

Por lo tanto cabe suponer, que es mucho más fácil estudiar cualquier enfermedad inmunológica en los animales, ya sea que la presenten o que se les pueda provocar experimentalmente. Los resultados obtenidos en los animales, se podrían comparar con los de los humanos. Además existe otra cuestión que es la del tratamiento, en los animales se pueden experimentar diferentes tratamientos, para determinar cual es el mejor, o que traiga menos efectos colaterales, y con menos riesgo se apliquen en el humano.

Con lo anteriormente expuesto se ve que es de gran ayuda la Medicina Veterinaria a la Medicina Humana.

b) La Frecuencia de las enfermedades inmunológicas.

La frecuencia de estas enfermedades parece ser baja. Existen muchos factores que hacen que sea más difícil de precisar la frecuencia exacta de estas enfermedades. Como podrían ser el problema del diagnóstico. Al llegar un animal enfermo a un consulto-

rio, se le da tratamiento para alguna enfermedad bacteriana, viral o parasitaria; el animal es tratado sintomatológicamente, y tal vez se note mejoría al animal, se retira el tratamiento y al cabo del tiempo el animal recae. Se puede pensar que se le repita el tratamiento sintomatológico, vuelve a mejorar y hasta ahí llega el problema. Otro problema que se presenta es que muchas veces los dueños no se preocupan como debiera de sus animales y entonces es cuando se presentan las infecciones secundarias que enmascaran y hacen más difícil el caso.

Los dueños al darse cuenta que se trata de una enfermedad inmunológica, que tal vez su animal no vuelva a estar sano completamente, que tal vez va a sufrir mucho, esto aunado a que el tratamiento va a ser largo y costoso, prefiere solicitar la eutanasia para su animal, o que el mismo animal muera a consecuencia de la enfermedad que padece.

Estas problemáticas mencionadas hacen que no existan reportes, y por consecuencia no se puede cuantificar los casos que existan.

Entonces como estos padecimientos tienen una baja presentación, se considera que no representan gran importancia económica.

Otro punto a considerar es que estas enfermedades no representan un riesgo epizootiológico o de zoonosis, ya que estas enfermedades no son transmisibles, si acaso pudieran ser heredadas.

Otra problemática que se presenta son las pruebas de laboratorio, que son las pruebas inmunológicas específicas, como serían la prueba de Coombs, la prueba del factor plaquetario-3, la prueba de anticuerpos antinucleares (ANA), por mencionar solo algunas; éstas son caras, laboriosas y poco precisas, lo que hace más difícil el diagnóstico de estas enfermedades.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Avoit, Martin D. : Lund John L., 1973. Autoimmune Hemolytic Anemia in a Dog. JAVMA. vol 162: no. 1 :45-46.
- 2.- Bach, Jean Francois., 1982. Immunology, segun da Edición, Ed. John Wiley & Sons Inc. copyright, "SA, pp 365-392, 742-754, 983.
- 3.- Barriga, O . 1981. The Immunology of Parasitic Infections, "University Park Press, Baltimor, "SA.
- 4.- Bennett, David., 1984. Autoimmune Disease in the Dog. In Practice. vol. 6 no. 3, pp. 74-93.
- 5.- Bennett, David, Lauder I. M. 1980. Eullons skin in the dig. Clinical and Pathological Assessment. The Veterinary Record. vol. 106, pp. 497-503.
- 6.- Benveniste, J. et Mencia-Huerta J.M. 1978. Anti-corps, cellules et mediateurs impliqués dans le choc anaphylactique. Extrait des Journées de Reanimation de l'hospital Claude-Bernard, pp149-155.
- 7.- Benezra, Claude et Dupuis Giles. 1983. L'allergie de Contact. La Recherche. vol 14, pp.1062-1071.
- 8.- Boyd, Williams C. 1970. Fundamentos de Inmunología. Ed. Eudeba "Universitaria. 2da edición. Buenos Aires.
- 9.- Boyce, J.T., Dibartola S.P. 1984. Familial Renal Amyloidosis in Abyssinian Cats. Vet. Pathol. vol 21, pp 33-38.
- 10.- Euisseret, Paul. 1982. L' allergie Pour la Science, pp 26-36.
- 11.- Davis, John W. 1972. Enfermedades Infecciosas de los Mamíferos Salvajes. Editorial Acriba. España.
- 12.- Dixon, Frank. 1972. Pathogenesis of Immunologic Disease. The Journal of Immunology. vol. 109. no. 2, pp. 187-191.
- 13.- Dixon, F.M., Matthews, A.G. 1978 Bovine Auto-immune Haemolytic Anaemia. The Veterinary Record. Vol. 19, pp.155-157.

- 14.- Dobos- Kovacs, K. Deak Gy. 1982. Secondary Renal Amyloidosis and Its Consequences in the Dog. Acta Veterinaria Academiae Hungarica. vol. 30, no. 4, pp. 171- 186.
- 15.- Dry, Jean. 1983. Evolution des Techniques de L' immunothérapie spécifique dans les allergies immédiates. Bull. Acad. Nat. Med. vol. 167, no. 7, pp. 731- 735.
- 16.- Euzéby, J.F. Les Médiateur de l' hypersensibilité de type I : Conséquences Thérapeutiques. Pathologie Générale, Microbiologie, Immunologie, Ecole Nationale Veterinaire de Toulouse, pp. 569- 584.
- 17.- Euzéby, J. 1983. Hypersensibilité de type IV. Le Point Veterinaire. vol. 15, no. 71, pp. 7-16.
- 18.- Euzéby, J. Guerin, V. 1984. Hypersensibilité de type III: Complexes Immuns en Pathologie Animale. Le Point Veterinaire. vol. 15, no. 78, pp. 23-36.
- 19.- Eyre, P. 1972. Anaphylactic (skin-sensitising) Antibodies in the Horse. Vet. Record, pp. 36-37.
- 20.-Evinger, Joan V. and Blackmore, James C. 1984. Dermatitis in a dog Associated with Exposure to an Arsenic Compound. JAVMA. vol. 184, no. 10, pp.1281- 1282.
- 21.- Ford, Richard B. 1980. Immune-Mediated Hemolytic Anemia: A Critical Review. California Veterinarian. vol 2, pp. 13-16.
- 22.- Fudenberg, Eug, Stites Daniel P. 1983. Immunología Básica y Clínica 4a. ed. Editorial El Manual Moderno. México.
- 23.- Fraser, D.C. , Falmer, A.C. 1971. Myasthenia Gravis in the Dog. Journal Small Anim. Pract. vol. 12, pp. 193-196.
- 24.-Godeau, D., Herreman, F. 1976. Le Lupus Erythémateux. Historique et Evolution des Idées. La Revue du Practicien. vol. 26, no. 13, pp. 923- 945.

- 25.- Gollston, Richard T., Wilkes, Richard. 1983. Clinical Immunology- 1: Normal and Abnormal Immune Responses and Systemic Immune-mediated Diseases Veterinary Medicine- Small Animal Clinician, pp. 211-216.
- 26.- Grant, David, Thoday Keith L. 1980. Canine Allergic Contact Dermatitis: a Clinical Review. J. Small Anim. Pract. vol. 21, pp. 17- 27.
- 27.- Green Kristensen C.E. & Hoff, F. 1977. Cold Hemagglutinin Disease in a Dog. J. Am. Vet. Med. Assoc. vol. 70, pp. 505-510.
- 28.- Halliwell Richard. E. W. 1982. Autoimmune Diseases in Domestic Animals. JAVMA. vol. 181, no.10, pp. 1084- 1095.
- 29.- Halliwell R.E.W. 1971. The immunology of Allergic Skin Disease. J. Small Anim. Pract. vol. 12 pp. 431.
- 30.- Hapis Clleon, Fournel-Fleury. 1980. Les Anémies Hémolytiques Auto-immunes du chien. Bull. Soc. Sci. Vet. et Méd. Comparée vol. 82, no. 4, pp. 209-219.
- 31.- Henocq, E. 1983. Hypersensibilite de type Immédiat (chez l' Homme). "Nite d' Allergologie, Hospital de l' Institut Pasteur, pp. 1-7.
- 32.- Herbert, W. J. 1970. Veterinary Immunology. Blackwell Specific Publications Printed in Great Britain by Billing & Sons first published, pp. 72- 85.
- 33.- Holborow, E.J., 1977. Immunology in Medicine. Ed. Academic Press London. Grune Straton N.Y. pp. 265-277, 545, 802.
- 34.- Holroy de M.C., Eyre P. 1975. Immunologic Release of Histamine from Bovine Polymorphonuclear Leukocytes. Am. J. Vet. Res. vol. 36, no. 12, pp. 1801- 1802.
- 35.- Horvitz, I, Feldman. 1975. Disease in Dogs Resembling Human Pemphigus Vulgaris Case Reports. JAVMA. vol. 166, no.6, pp.585-590.
- 36.- Indrieri, Richard, Creighton Stanley R. 1983. Myasthenia Gravis in two Cats. JAVMA. vol. 182, no. 1, pp. 57-60.

- 37.- Johnson, R.P. , Watson, A.D.J. 1975. Myasthenia in Springer Spaniel Littermates. J. Small Anim. Pract. Vol. 16, pp.641-647.
- 38.- Joshi, B.C., Raplee, R.G., Powell , Archie. 1979. Autoimmune Thrombocytopenia in a Cat. vol. 15, pp. 585-588.
- 39.- Jubb, Peter K.V.F., Kennedy Peter C. Patologia de los Animales Domésticos. Tomo II. Ediciones "POME.
- 40.- Knowlas, Jack O. 1966. Provocative Exposure for the Diagnosis and Treatment of Certain Canine Allergies JAVMA. Vol. 149, no. 10, pp. 1303- 1306.
- 41.- Koffler, David. Le Lupus Erythemateux Dissemine pp. 72-84.
- 42.- Kohler, Peter F., Vaughan John. 1983. Les Maladies Auto-immunes. JAMA. vol. 8, no. 74, pp. 313-335.
- 43.- Ladiges, Warren C. Dickenson Earl.Gorham John R. 1974. Clinical and Pathologic Comparison of the Pulmonary Response During Experimentally Induced Anaphylaxis in shepp and Cattle. Am. J. Vet. Res. vol. 35, no. 3 pp. 389-392.
- 44.- Lapras et Monier. 1980. Considerations Actuelles et Recherches sur les Maladies Auto-immunes Animales. Mise au Poin D' Actualite. vol. 82, no. 4, pp. 193-228.
- 45.- Lee Gordon, Benjamin. Ford, Deny K. 1973. Essentials of Immunology. F.A. Davis Company, Philadelphia 5ta. Printed.
- 46.- Mc. Gavin,M.D. & Gronwell RR. 1972. Pathologic changes in Experimental Equine Anaphylaxis. JAVMA. vol. 160, no. 12, pp. 1632-1636.
- 47.- Macloof, J. Borgeat, F. 1984. Prostaglandine, Thromboxanes et Leucotrienes. La Presse Medicale. vol. 13, no. 2, pp. 91-96.
- 48.-Machado, E.A., Gregory R.S. 1978. The cyclic Hematopoietic Dog: A Model for Spontaneous Secondary Amyloidosis. American Journal of Pathology. vol. 192, no. 1, pp. 23-30.

- 49.- Magrane, H. J. , Macrane, W.G. and Ross, J.R. 1959. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in a Dog- A case Report. JAVMA. vol. 135, pp.520-522.
- 50.- Manning, Thomas O. Scott, Danny. 1980. Three Cases of Canine Pemphigus Foliaceus and Observations on Vhryotherapy. Journal of the Animal Hospital Association. vol. 16, pp. 585-590.
- 51.- Menard, M., Vrius, A. 1983. Le lupus Erythemateux Sissemine: Revue de la Letterature. Med. Vet. Quebec. vol. 13, no. 3, pp. 92-99.
- 52.- Merck. Manual de Veterinaria. 1979. The veterinary y Manual Copyright, pp. 1- 11.
- 53.- Miller, Ln, Lennon Va.1983. Congenital Myasthenia gravis in Thirteen Smooth Fox Terriers. J. Am. Vet Med. Assoc.: In Press.
- 54.- Molina, Cl et Menaut P. L' allergies: acquisitions de la Derniere decennie. 1981. Tempo Medical. no. 91, pp. 1-30-.
- 55.- Montiel, J.C. 1974. Les Bases de l' Immunitell Le poin Veterinaire. vol. 11, no. 7, pp. 37-40.
- 56.- Morilla, G., Bautista, R. 1976. Manual de inmunologia. la. ed. Editorial Siana. México.
- 57.- Newton, Charles D., Lipowitz, Alan J., 1976. Rheumatoid Arthritis in Dogs. JAVMA. vol. 168, no. 2, pp. 113-121.
- 58.- Olsen, Richards G., Krakowka, Steven. 1983. Inmunologia e Immunopatologia de los Animales Domésticos. Editorial El Manual Moderno. México .
- 59.- Olynyk, G.P., Gethrie, B.J. 1964. Canine Vulgaris Treated with Gold Salt Therapy. Can. Vet. J. Vol. 25, pp. 168-170.
- 60.- Osebold, J.W. M 1982. Mechanisms of Action by Immunologic Adjuvants. J. Am. Vet Med. Assoc. vol. 181, pp.983-987.

- 61.- Palmer, A.C. Barker. 1974. Myasthenia Gravis in the Dog. Vet. Rec. vol: 95. pp. 452-577.
- 62.- Perryman, E. Mechanisms of Immune Deficiency Diseases of Animals. JAVMA. vol. 10, no. 10, pp. 1097-1100.
- 63.- Peters, James, Hirschman Carol. 1982. The Basenji Greyhounds Dogs Model of Asthma: Leukocyte Histamine Release, serum IgE, and Airway Response to Inhaled antigen. The Journal of Immunology. vol. 129, no. 3, pp. 1245-1249.
- 64.- Quintin- Colonna F. 1982. Les Reactions Immunitaires de Type II. Le Poin Veterinaire. vol. 14, no. 67, pp. 19-29.
- 65.- Robbins, Stanley L. 1980. Patología Funcional y Estructural. Editorial Interamericana. 6ta reimpression. México.
- 66.- Roitt, Ivan. 1974. Essential Immunology. Blackwell Specific Publications. second edition. Oxford London. pp. 173-185.
- 67.- Rose Noel. Les Maladies Auto-immunes. Scientific American, pp 50-63.
- 68.- Ruiz Navarrete, Arriaga C. Detección de Complejos Inmunes en Animales Infectados con Fasciola Héptica. Memorias INIP. México.
- 69.- Rule, Allyn H., Bortlett patricia. 1973. Studies in Myasthenia Gravis: Active Antigen Sites Related to Humoral Antibody Induction. The Jour. Immunology, vol. 110, no. 2, pp. 401-407.
- 70.- Scott D., Manning, T.O. 1982. Observations on the Immunopathology and Therapy of Canine Pemphigus and Pemphigoid. JAVMA. vol. 180. pp. 48-52.
- 71.- Scott, Darryl W., Walton, Donna K. 1984. Unusual Findings in Canine Pemphigus Erytematosus and Discoid Lupus Erythematosus. Journal American of Animal Hospital Association. Vol. 20, pp. 579-584.

- 72.- Stites Daniel P, Stobo John D. 1985. *Inmunología Básica y Clínica*. Ed. El Manual Moderno. 5ta edición. México.
- 73.- Stuart Helfand C., Fawl Michel. 1984. Vincristine-Leaded-platelet therapy for Idiopathic Thrombocytopenia in a Dog. *JAVMA*. vol. 155, no. 2, pp. 224-226.
- 74.- Thomason Karen, Feldman Bernard. 1972. Comments on Hapten-induced Immuns-mediated thrombocytopenia in the Dog. *JAVMA*. vol. 163, no. 3, pp. 277- 282.
- 75.- Tizard Ian. 1986. *Inmunología Veterinaria*. Ed. Interamericana. 2da edición. México.
- 76.- Weiser Russell S. Myrvik Quentin N. 1972. *Fundamentals of Immunology for Students of Medicine and Related Sciences*. Lea & Febiger. Philadelphia. 4ta reprinted. pp.197-209.
- 77.- Wells, P.W., Pass D.A. and Eyre. 1974. Acute Systemic Immediate Hypersensitivity in the Pig. *Res.Vet. Sci.* vol. 16, pp.347-350.
- 78.- Wilkins Roberts J. Hurvitz Arthur. 1972, Immunologically Mediated Thrombocytopenia in the Dog. *JAVMA*. vol. 163, no. 3, pp. 277-282.
- 79.- Willense, W.E., Van den Bron. 1984. Effect of Hyposensibilization on Atopic Dermatitis in Dogs. *JAVMA*. vol. 184, no. 10, pp. 1277-1280.