

# INMUNOPATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES POR COMPLEJOS INMUNOLÓGICOS

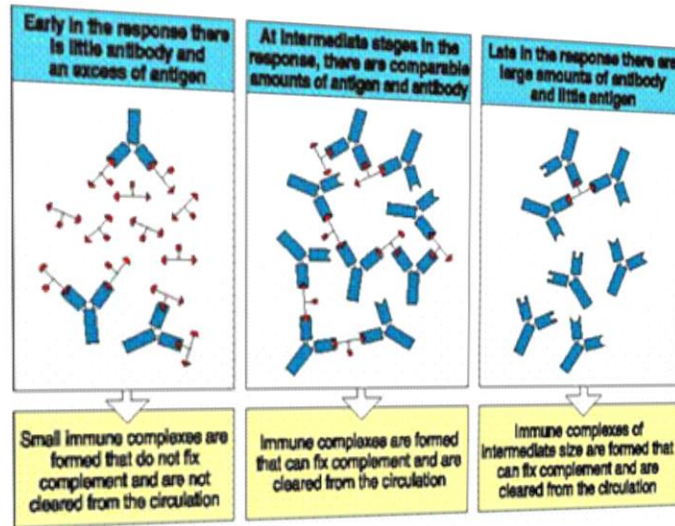


José Angel Cova  
Instituto de Inmunología  
Clínica

Tamaño del complejo  
Carga  
Valencia  
Iso tipo

Sitios comunes de depósito:  
Glomérulo  
Tejido sinovial  
Arterias de pequeño calibre

Eliminación de complejos  
inmunes



ELIMINACION

La reacción Antígeno-Anticuerpo genera inmunocomplejos (IC) que por lo general facilitan la depuración del Ag por las células fagocíticas y los eritrocitos

# Eliminación de los IC

Los IC son eliminados a través del **Complemento**, los **Glóbulos Rojos** y los **macrófagos del hígado y el bazo**.

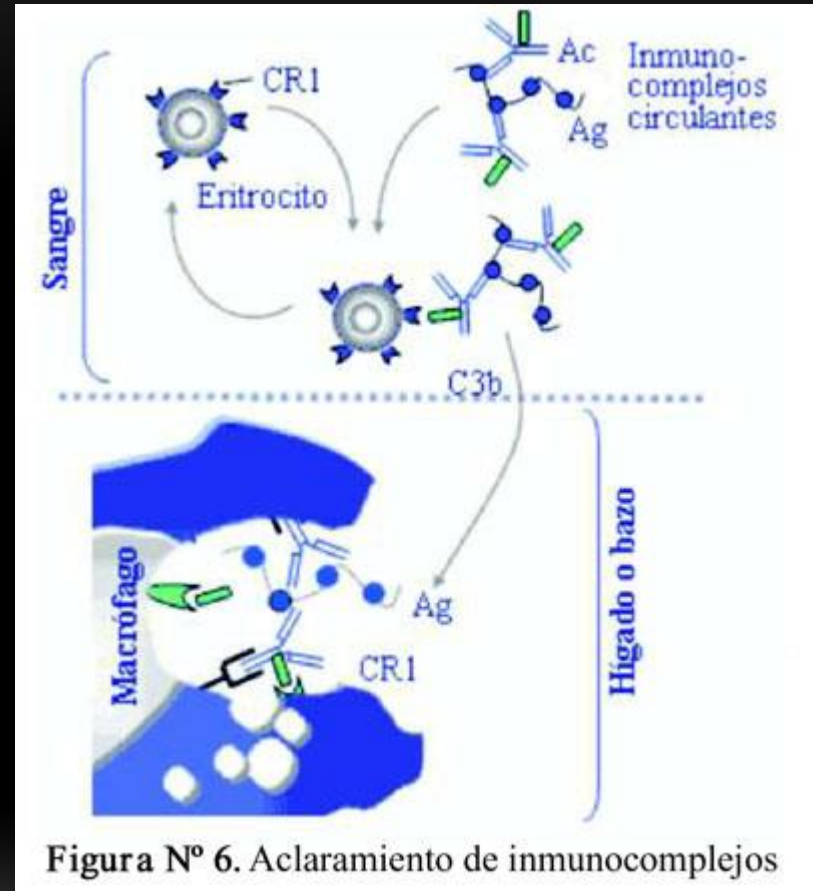
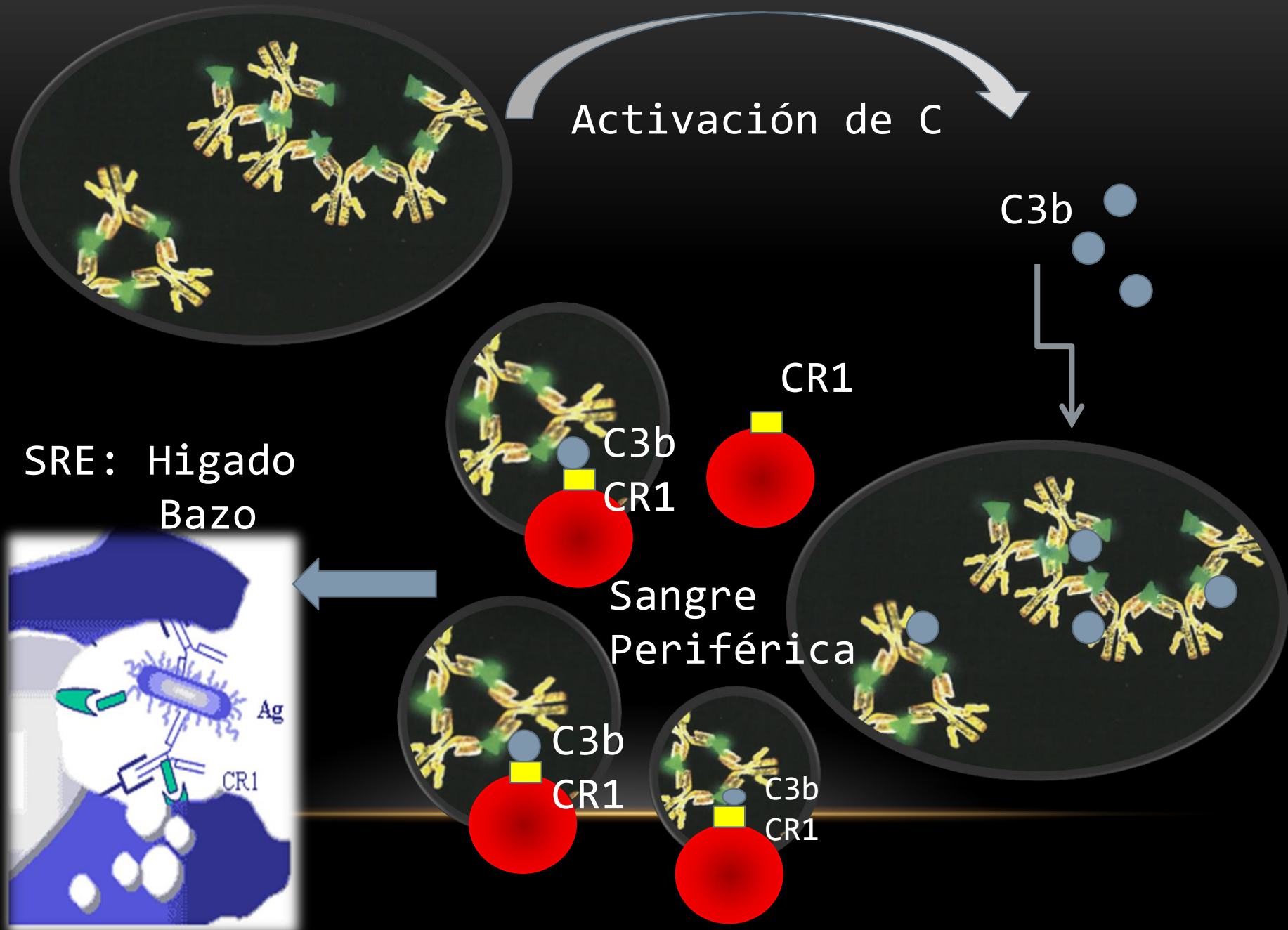


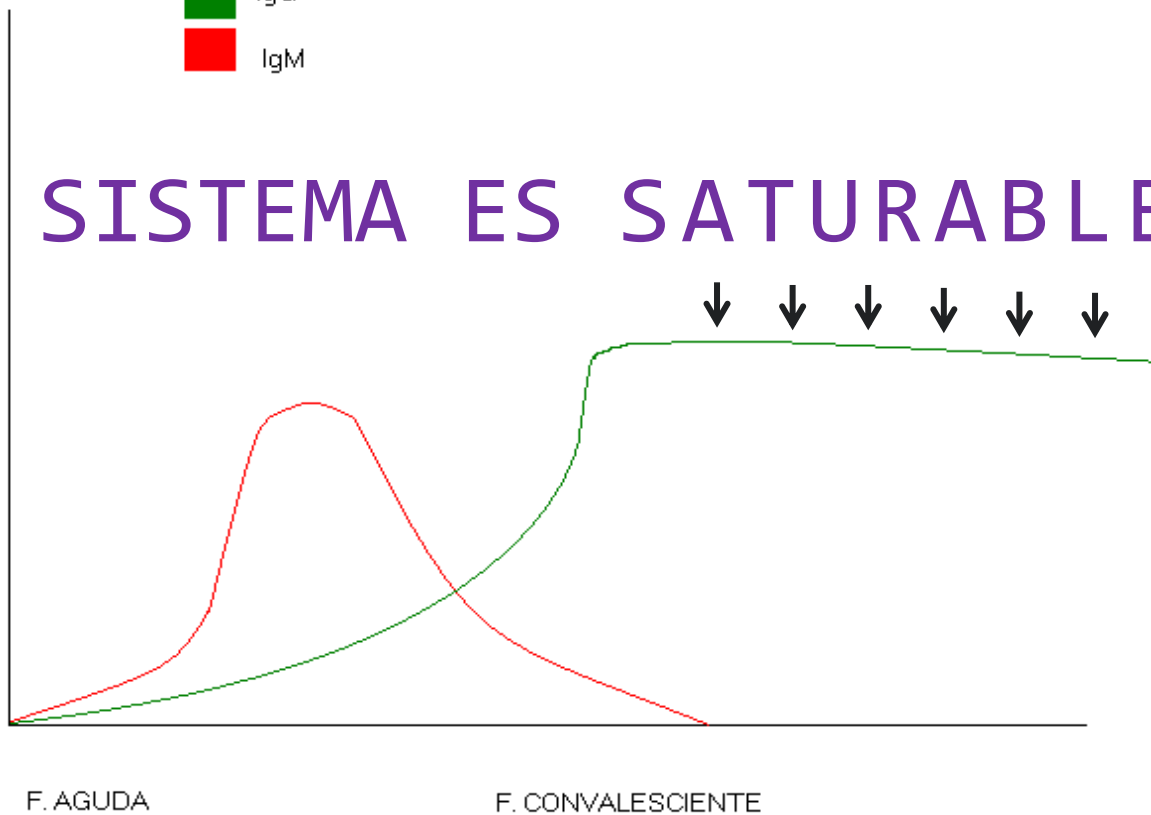
Figura Nº 6. Aclaramiento de inmunocomplejos



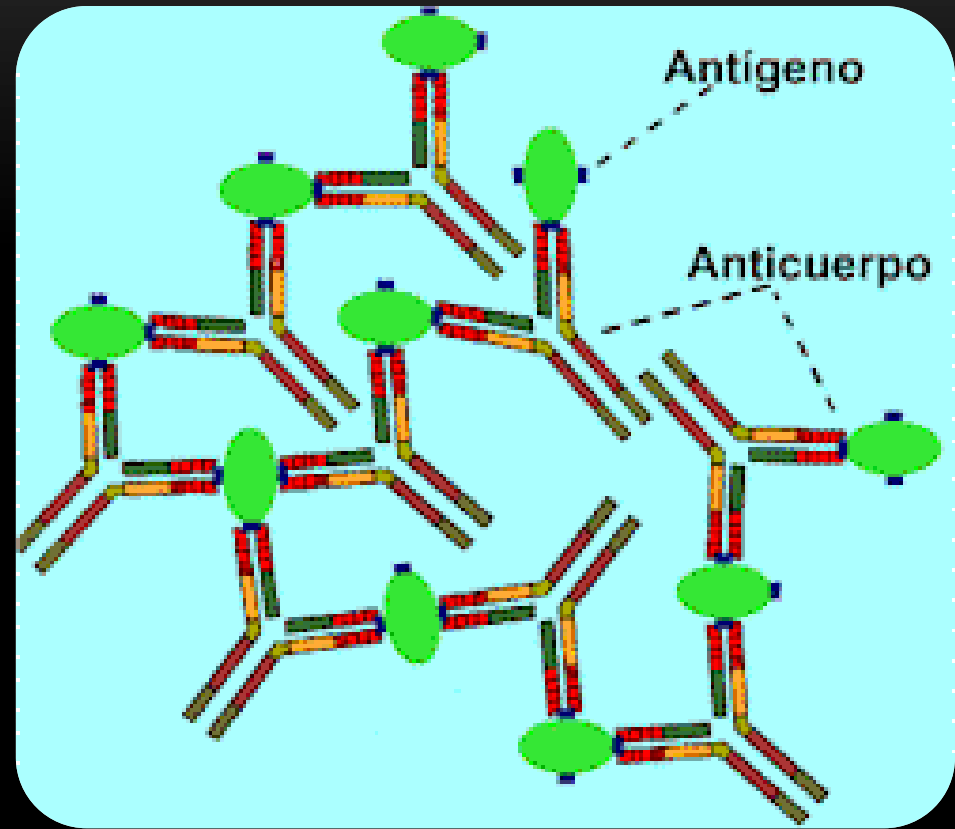
TÍTULO DE  
ANTICUERPOS

 IgG  
 IgM

**EL SISTEMA ES SATURABLE**

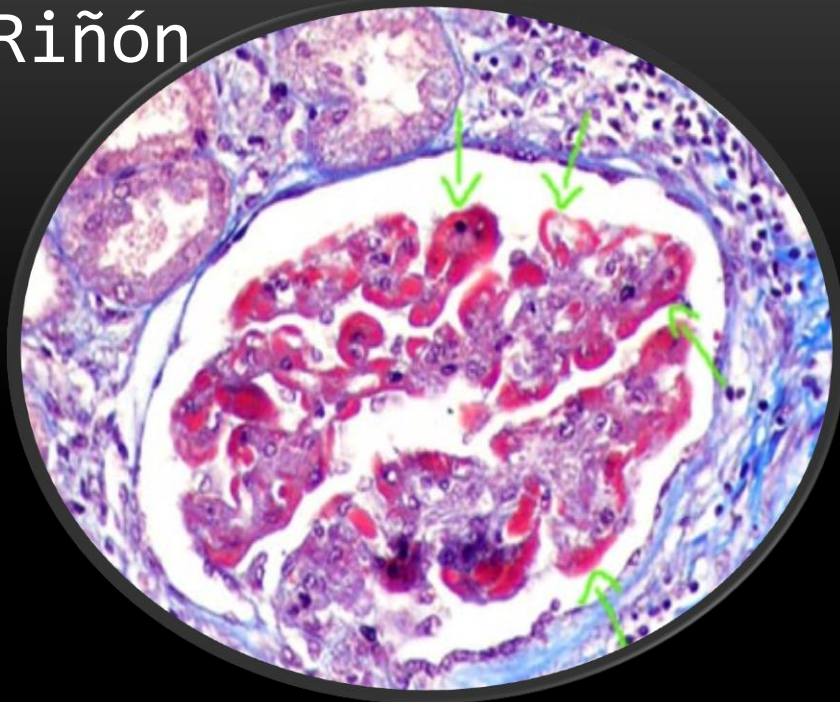


Las reacciones de hipersensibilidad de tipo III o enfermedades por inmunocomplejos son el resultado de la unión **antígeno-anticuerpo** con mediación del **complemento y activación de células efectoras**.





# Riñón



Desde el punto de vista etiológico estas reacciones pueden estar en relación con:

**Infecciones persistentes** (endocarditis infecciosa, lepra, paludismo, hepatitis víricas).

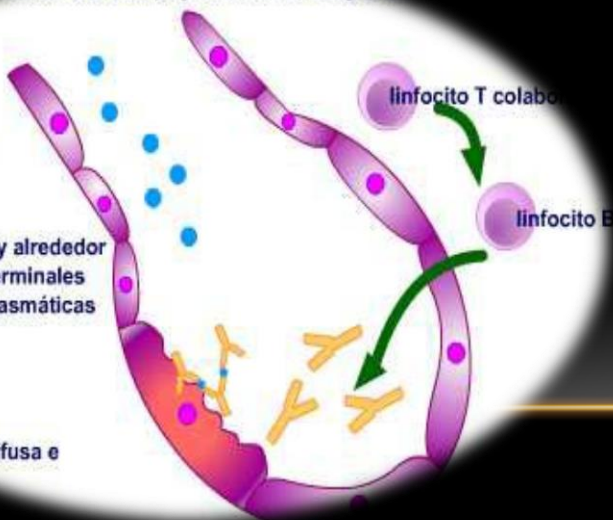
**Enfermedades autoinmunes** (artritis reumatoide, poliomiocitis, LES).

**Inhalación de productos antigénicos** procedentes de mohos, vegetales o animales

# Pulmón

Infiltrado de células mononucleares en alveolos y paredes alveolares y alrededor de los bronquiolos terminales (linfocitos, células plasmáticas y macrófagos)

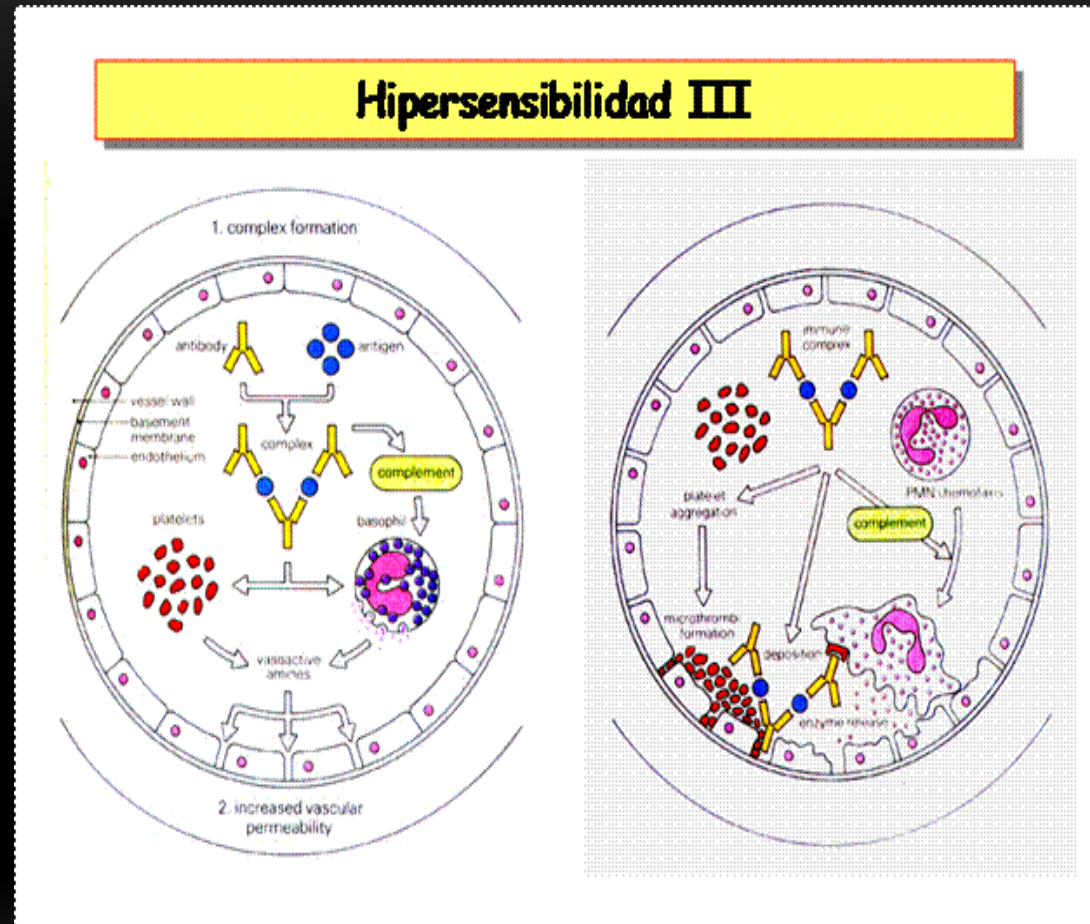
Inflamación intersticial difusa e



# Enfermedades por IC

Primera fase:  
Los IC pueden inducir la **activación del C** dando lugar a la **formación de C3a y C5a** que estimulan la liberación de **aminas vasoactivas** por los basofilos, estas aminas

**provocan la retracción del endotelio.**  
También hay participación de plaquetas





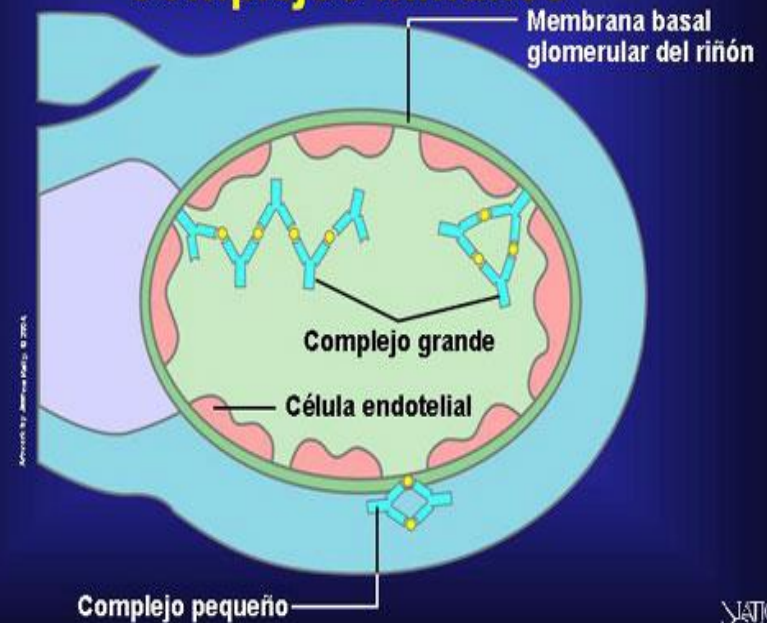
## Segunda fase:

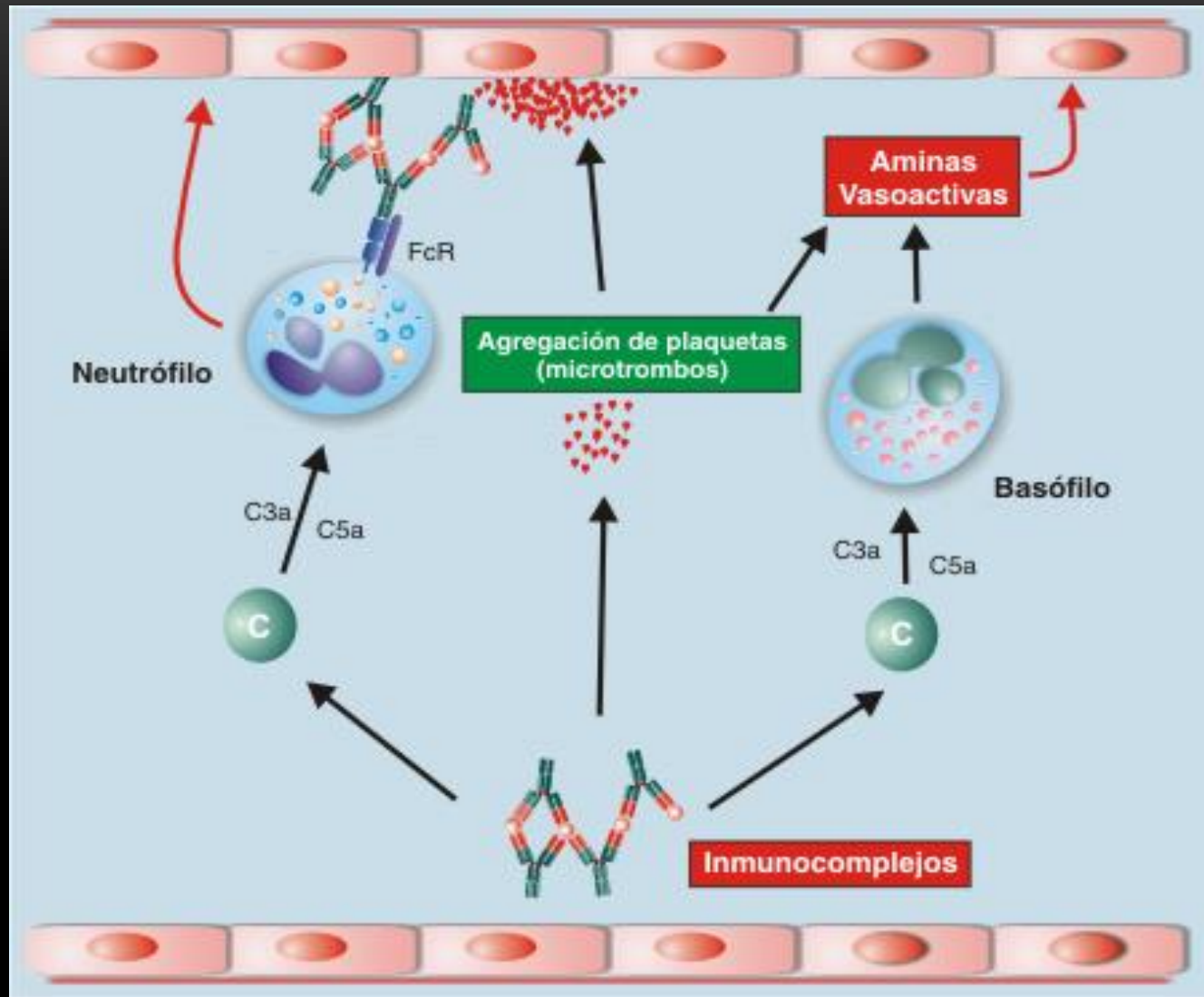
El aumento en la permeabilidad vascular

facilita el depósito de los IC sobre la pared del vaso con formación de agregados plaquetarios y microtrombos. Los PMN neutrófilos, atraídos al foco por productos de C, liberan enzimas

Lisosómicas agravando la lesión.

### Enfermedades del Sistema Inmunológico: Enfermedad por Complejos Inmunes





C5a y C3a son quimioatrayentes de neutrófilos PMN, que llegan al sitio

# Papel de los receptores de C en las EIC

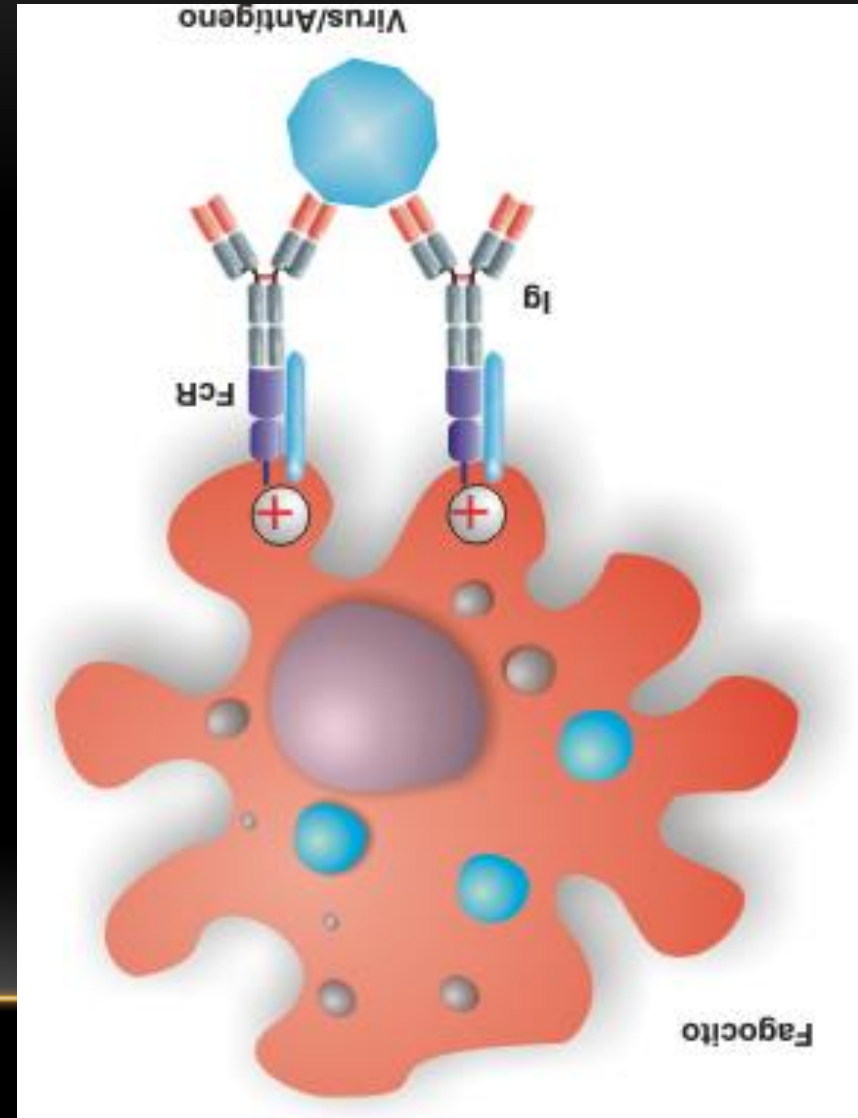
	<b>EXPRESION</b>	<b>FUNCIONES</b>
<b>C3aR</b>	Neutrófilos	Estallido respiratorio en neutrófilos
	Basofilos	
	Eosinofilos	Quimiotaxis, degranulación y estallido respiratorio en eosinofilos y mastocitos
	Células B activadas	Incrementa la expresión de $\beta 2$ integrina y L-selectina sobre eosinófilos

# SISTEMA DEL COMPLEMENTO

	Expresión	Funciones
C5aR	<p>Neutrófilos, macrófagos, basófilos, eosinófilos, mastocitos y células T activadas.</p> <p>Células epiteliales del túbulo proximal del riñón, neuronas y células gliales del cerebro</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Degranulación de neutrófilos, eosinófilos y mastocitos</li> <li>• Liberación de metabolitos reactivos del O<sub>2</sub> por activación de la NADPH oxidasa</li> <li>• Incremento en la expresión de moléculas de adhesión               <ul style="list-style-type: none"> <li>β<sub>2</sub> integrina sobre neutrófilos, eosinófilos y monocitos</li> <li>P- selectina sobre células endoteliales</li> </ul> </li> <li>• Incremento en la permeabilidad vascular</li> <li>• Quimiotaxis de PMN</li> <li>• Producción de citoquinas proinflamatorias como TNFα, IL-1, IL-6, quemokinas como IL-8, MIP-2, MIP-1α</li> <li>• Incremento en la expresión del FcγRIII y disminución de FcγRII</li> </ul>

# Enfermedades por IC

La interacción de los IC también puede ocurrir a través de los FcR activando a los neutrofilos y a los macrófagos, produciendo liberación enzimática y fagocitosis.





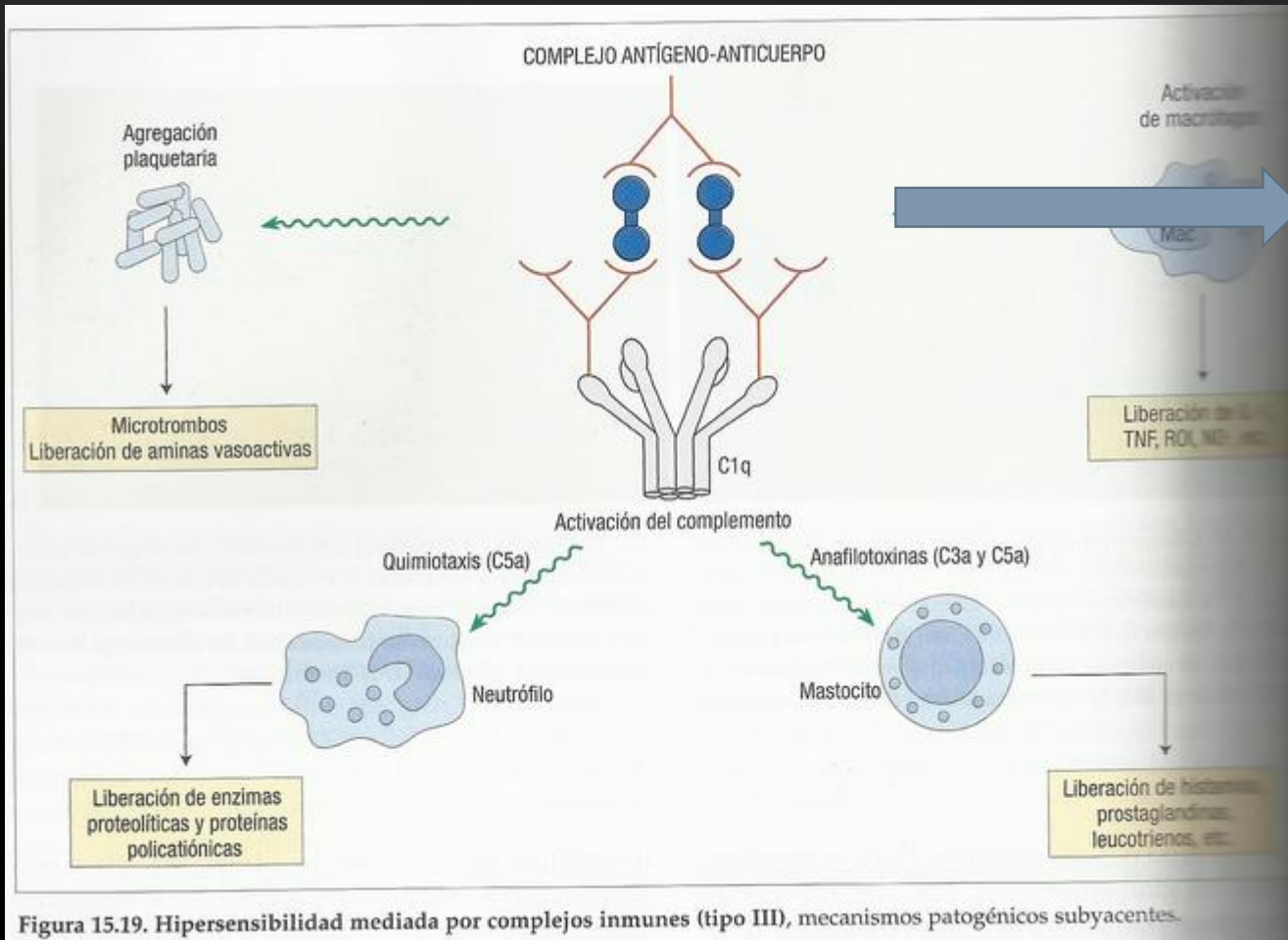


Figura 15.19. Hipersensibilidad mediada por complejos inmunes (tipo III), mecanismos patogénicos subyacentes.

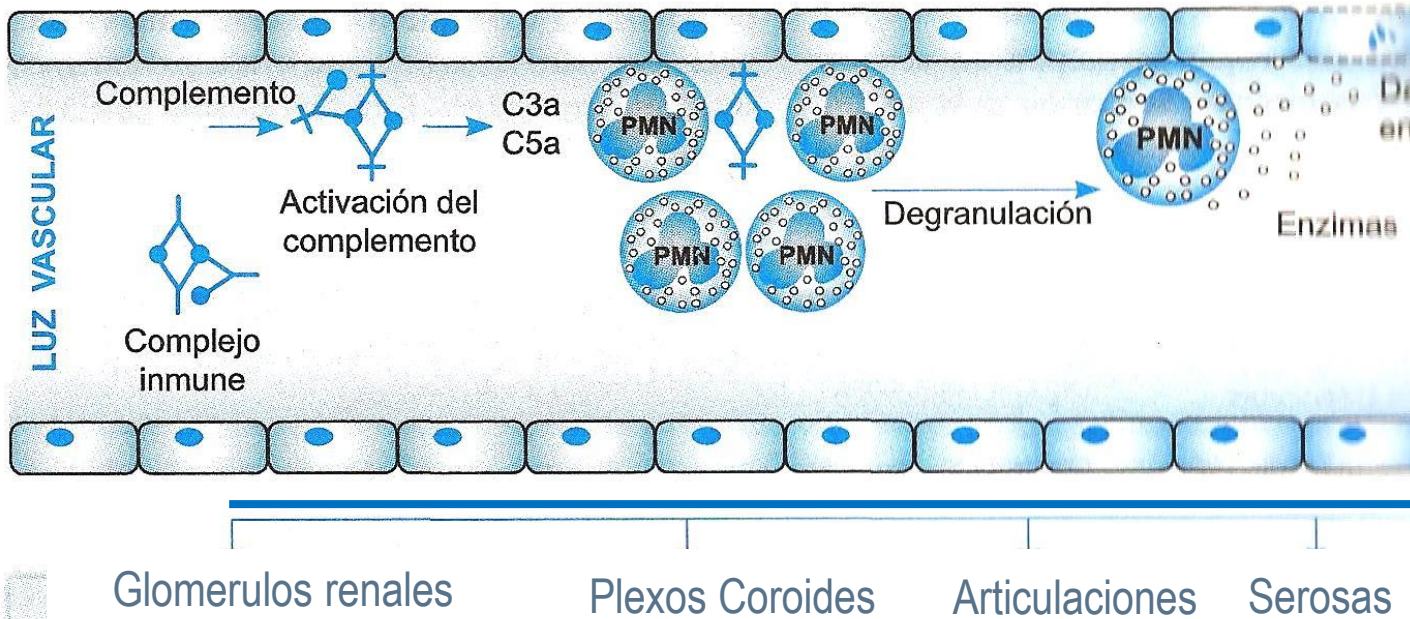
Monocitos

IL-1  
TNF  
ROI  
NO

INFLAMACION

Vasculitis  
Alveolitis  
Glomerulonefritis

Necrosis  
Trombosis

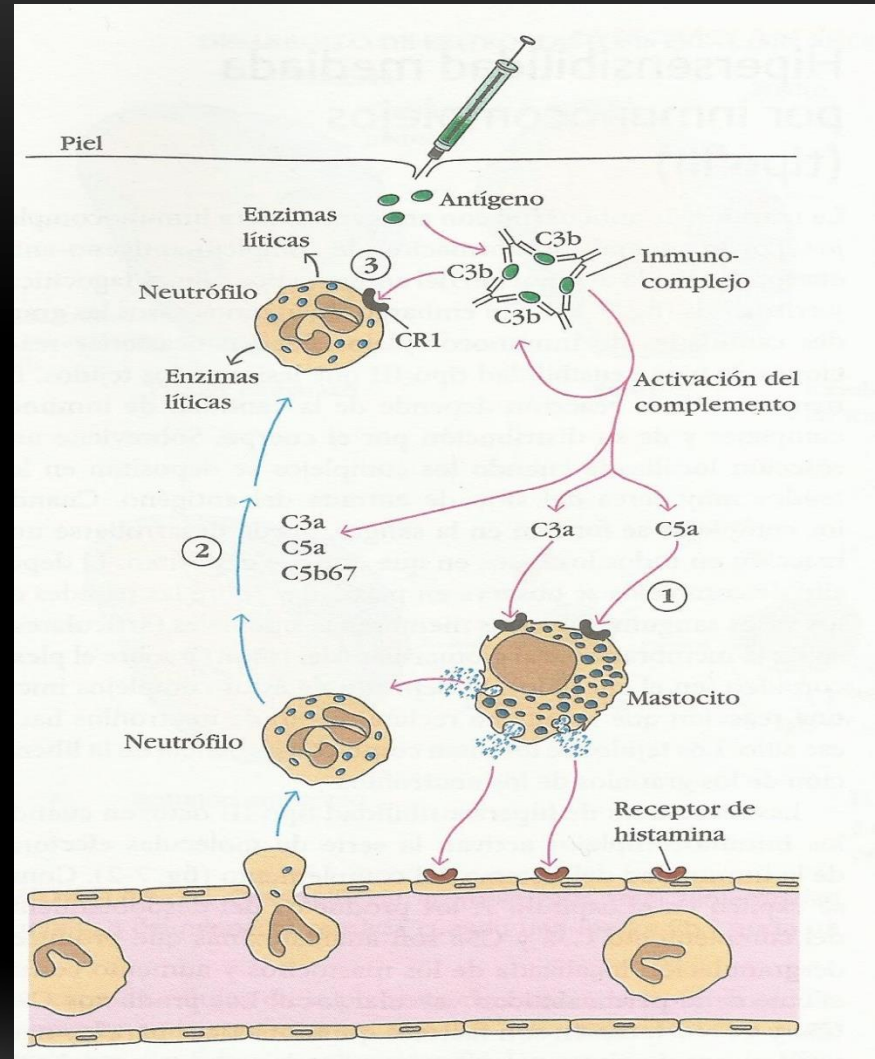


Daño del endotelio

*Figura 36-4. La precipitación de complejos inmunes en diferentes territorios, y la consecuente activación del complemento generan daño vascular.*

# Reacción de Arthus como modelo experimental.

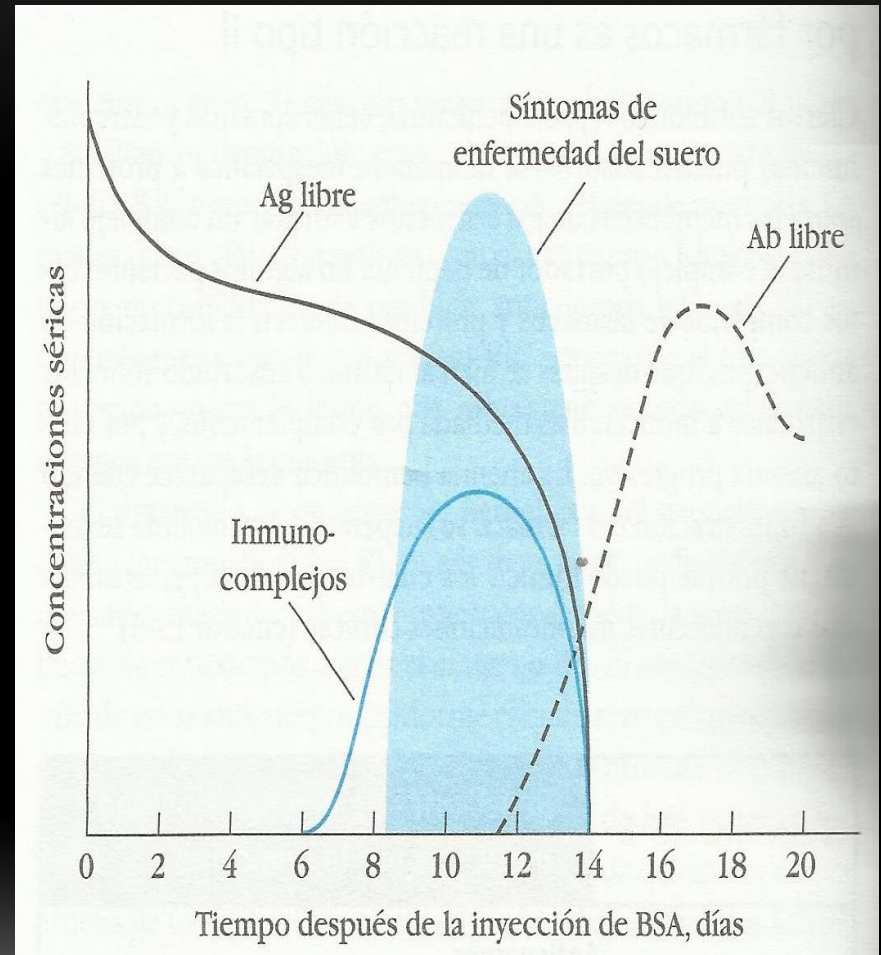
**Respuesta local:**  
Inyección intradérmica  
o subcutánea de un Ag  
a un animal que tiene  
concentraciones altas  
de Acs circulantes  
específicos, conduce  
a la formación de ICs  
localizados







Enfermedad del suero como hipersensibilidad tipo III **sistémica**: Reacción de hipersensibilidad después de la administración de suero extraño, como el anti-tetánico o el anti-diftérico de caballo



Los ICs formados se pueden depositar en vasos sanguíneos, sinovia, MBG, plexos coroideos



# Th1 and Th17 lymphocytes expressing CD161 are implicated in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica pathogenesis

Samson et al. Arthritis Rheum. 2012;64:3788-3798

Estudio prospectivo que determinó el fenotipo y la función de los linfocitos T CD4+ en Arteritis de Células Gigantes y Polimialgia reumática, en 34 pacientes y 31 sujetos sanos, en biopsias de arteria temporal

La frecuencia de células Treg esta disminuida en pacientes con ACG y PMR. Un incremento en las células Th17 y células T fenotipo CD4+CD161+, en los pacientes, comparado con el control

Vasculitis de vaso  
de gran tamaño

Arteritis temporal

Enf de Takayasu

Vasculitis de  
vaso de mediano  
tamaño

PAN

Enf de Kawasaki

Síndrome Vasculitis

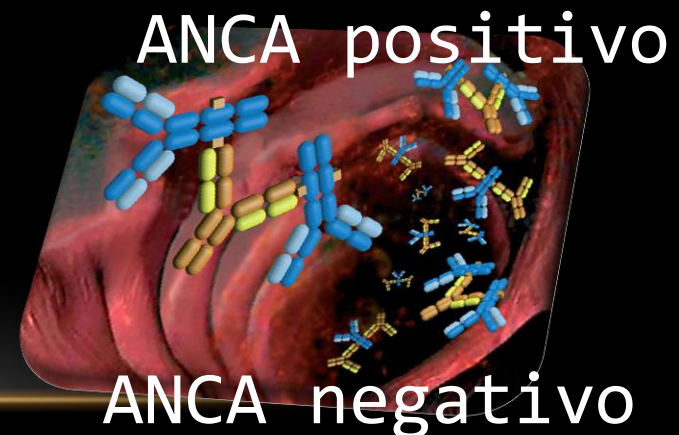
Vasculitis de vaso  
de pequeño tamaño

Granulomatosis de Wegener

Síndrome de Churg Strauss

Poliangeitis microscópica

Vasculitis por hipersensibilidad



# Síndrome Vasculitis

Table 1 Cutaneous Manifestations of Vasculitis Syndromes

		Palpable Purpura	Papules	Vesicles	Urticaria	Nodules	
Small vessel							
Cutaneous small-vessel vasculitis		++++	++	++	++	+	
Urticarial vasculitis		+++		++	+++	++	
Henoch–Schönlein purpura		++++	+++				
	<b>C U T A N E A S</b>						
Cryoglobulinemic vasculitis		++++	++			++	
Medium vessel							
Polyarteritis nodosa			+++				++++
Cutaneous PAN							++++
Mixed vessel							
Microscopic polyangiitis		++++					
Wegener granulomatosis		++++				++	
Churg–Strauss syndrome		+++			+	++ scalp limbs	

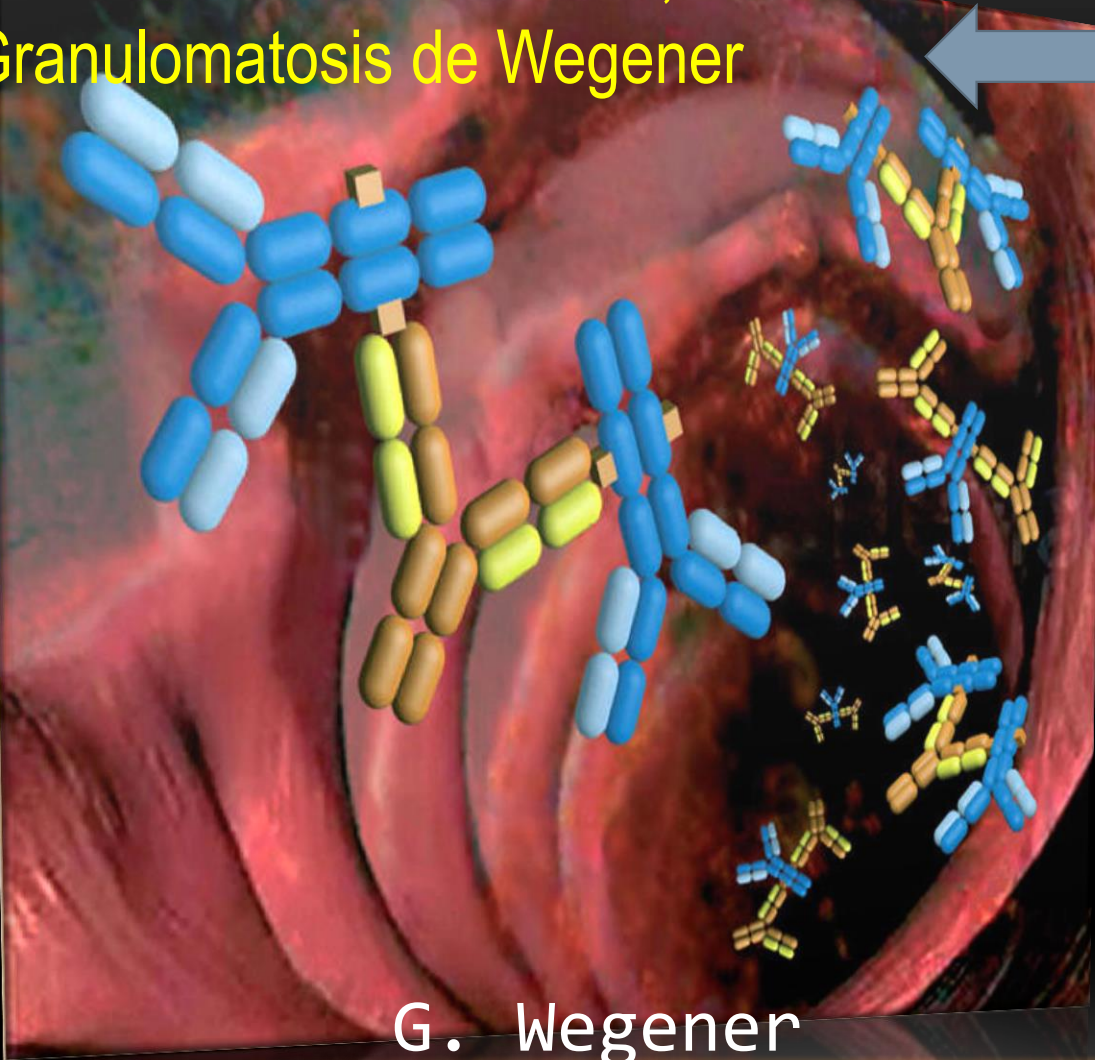
++++, most common skin sign; +, least common skin sign.

# Síndrome Vasculitis

	Livedo Reticularis	Ulcers	Necrotic Papules	Digital Infarct	Other Features
<b>Small vessel</b>					
Cutaneous small-vessel vasculitis		+	+		
Urticarial vasculitis	++				Angioedema
Henoch–Schönlein purpura					Arthritis/arthralgia
					Abdominal pain
					Hematuria
Cryoglobulinemic vasculitis					Arthralgia/arthritis
					Hepatitis C
					Raynaud's syndrome
<b>Medium vessel</b>					
Polyarteritis nodosa	+++	+++		+	Calf pain, weight loss
					Fever, mononeuropathy
Cutaneous PAN	+++			++	
Mixed vessel					
Microscopic polyangiitis					Pulmonary hemorrhage
					Glomerulonephritis
Wegener granulomatosis		+++ oropharynx	+++ elbows		Sinusitis
					Glomerulonephritis
					Pulmonary infiltrates
Churg–Strauss syndrome	+		+		Severe asthma
					Eosinophilia
++++, most common skin sign; +, least					

**S  
I  
S  
T  
E  
M  
I  
C  
A  
S**

Poliangitis microscópica, Síndrome de Churg-Strauss,  
Glomerulonefritis semilunar, Síndrome de Goodpasture  
y Granulomatosis de Wegener



G. Wegener

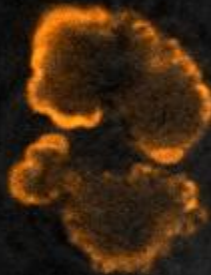
PAM

Otras

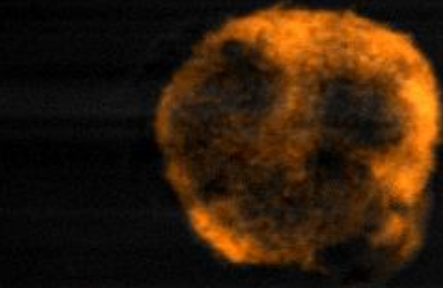
MPO



P-ANCA



PR3



C-ANCA





# Vasculitis Cutáneas:

## Aproximación diagnóstica

Historia clínica y exploración física SIN datos de afección sistémica



Bx de piel  
Histopatología e IFD  
Sitio más proximal  
24 a 48 hrs evolución



ANCA c  
ANCAp

Descartar asociación con medicamentos e infecciones



Vasculitis Cutánea de pequeño calibre  
Leucocitoclástica/Neutrofilica

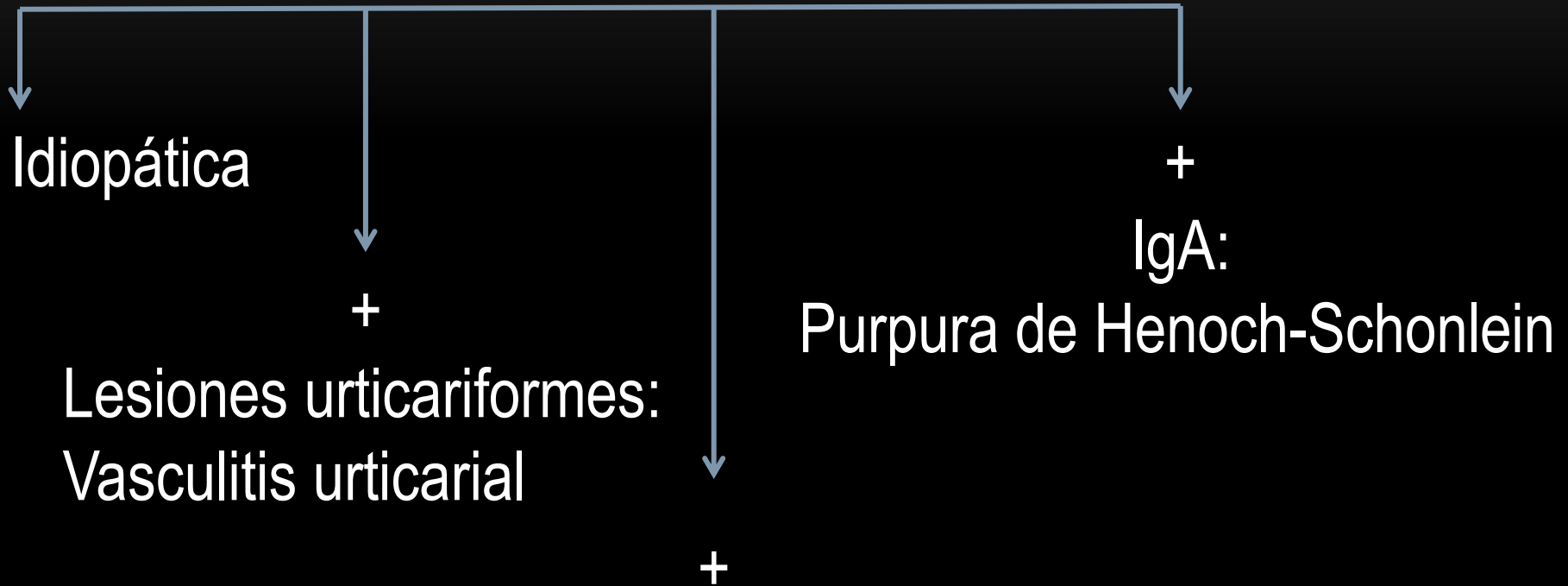


Hematología Completa + VSG  
Química sanguínea,  
Coagulación, guayaco sin alteraciones



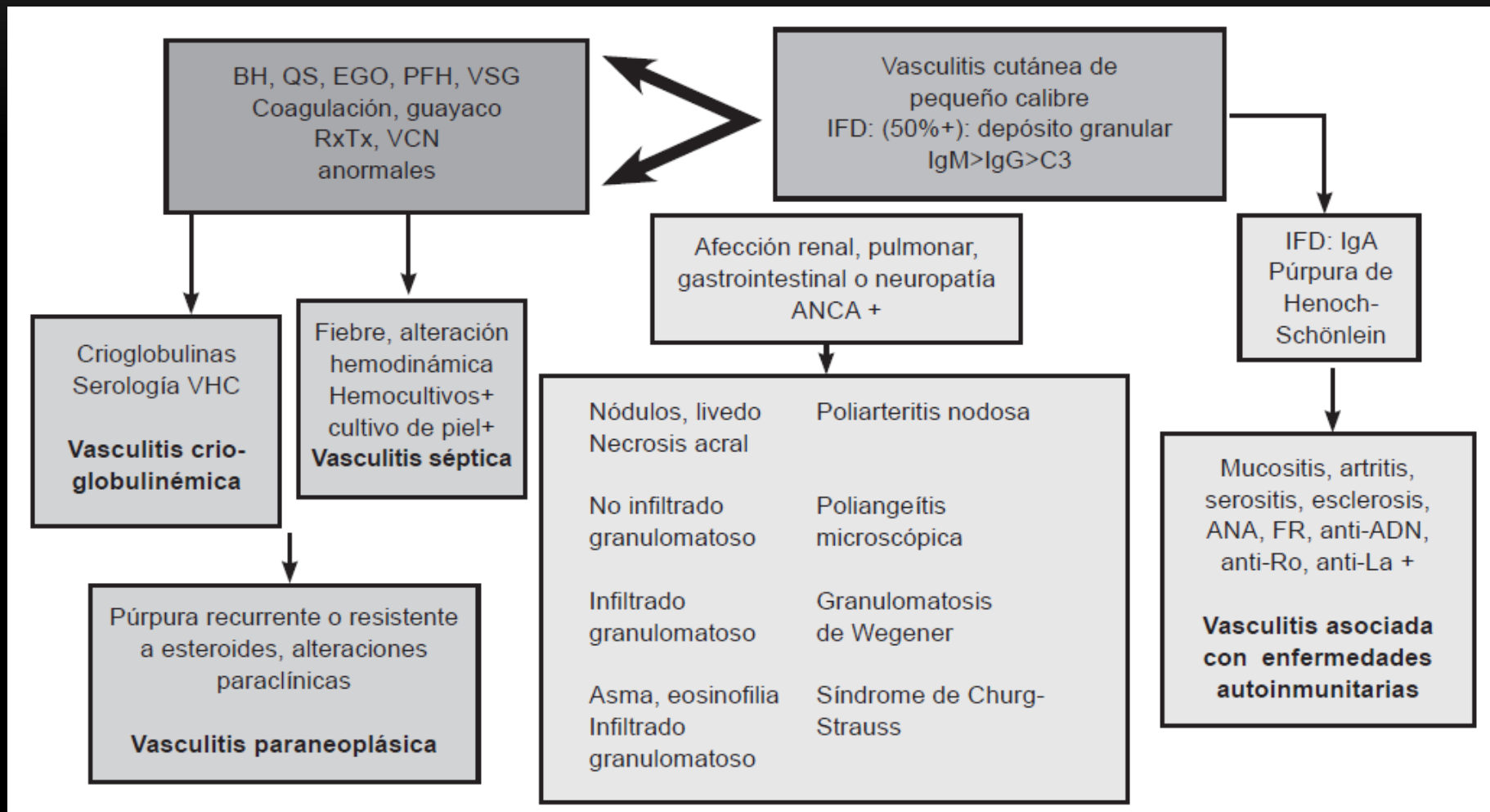
Vasculitis leucocitoclástica asociada con medicamentos o infección

# Vasculitis Cutánea de pequeño calibre Leucocitoclástica/Neutrofilica



Predominio de área extensoras de las extremidades o eritema elevado:  
Gammapatia monoclonal o policlonal  
EII, AR, LES, VIH

# Vasculitis con afectación sistémica: Aproximación diagnóstica



# Frecuencia de las Vasculitis:

**Cuadro 1.** Frecuencia de las causas de vasculitis cutánea

<i>Tipo de vasculitis</i>	<i>n = 59 (100%)</i>
<b>Vasculitis primarias</b>	<b>14 (23.7%)</b>
Poliarteritis nodosa cutánea	3 (5.1)
Síndrome de Churg-Strauss	2 (3.4)
Púrpura de Henoch-Schönlein	1 (1.7)
Vasculitis leucocitoclástica cutánea, idiopática	8 (13.5)
<b>Vasculitis secundarias</b>	<b>44 (74.6%)</b>
Enfermedades del tejido conectivo	29 (49.1)
Infección	4 (6.8)
Virus de hepatitis C	3 (5.1)
Neoplasia	2 (3.4)
Medicamentos	2 (3.4)
Crioglobulinemia tipo I	2 (3.4)
Enfermedad inflamatoria intestinal	2 (3.4)
<b>Otros</b>	
Eritema elevatum diutinum	1 (1.7%)

En su  
mayoría son  
secundarias

## Vasculitis y Reumatología:

Cuadro 2. Vasculitis cutáneas asociadas con enfermedades del tejido conectivo,  $n = 29/59$  (49.1%)

---

Lupus eritematoso sistémico	18 (30.5)
Artritis reumatoide	5 (8.4)
EMTC+SAF secundario	2 (3.4)
Enfermedad de Behçet	2 (3.4)
Síndrome de Sjögren primario	1 (1.7)
Esclerodermia	1 (1.7)

---

EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; SAF: síndrome antifosfolipídico.

## Vasculitis Cutáneas secundarias:

Cuadro 3. Descripción de vasculitis cutáneas secundarias

### **Infección, $n = 4$**

*Escherichia coli*

*Staphylococcus aureus*

*Mycobacterium avium*

Virus de Epstein Barr

### **Virus de hepatitis C, $n = 3$**

VHC

Crioglobulinemia tipo II

Crioglobulinemia tipo II

### **Neoplasia, $n = 2$**

Carcinoide renal

Melanoma

### **Medicamentos, $n = 2$**

Penicilina/metoprolol

Nitrofurantoína

Vasculitis Cutáneas secundarias (n=59):

**INFECCIOSAS**

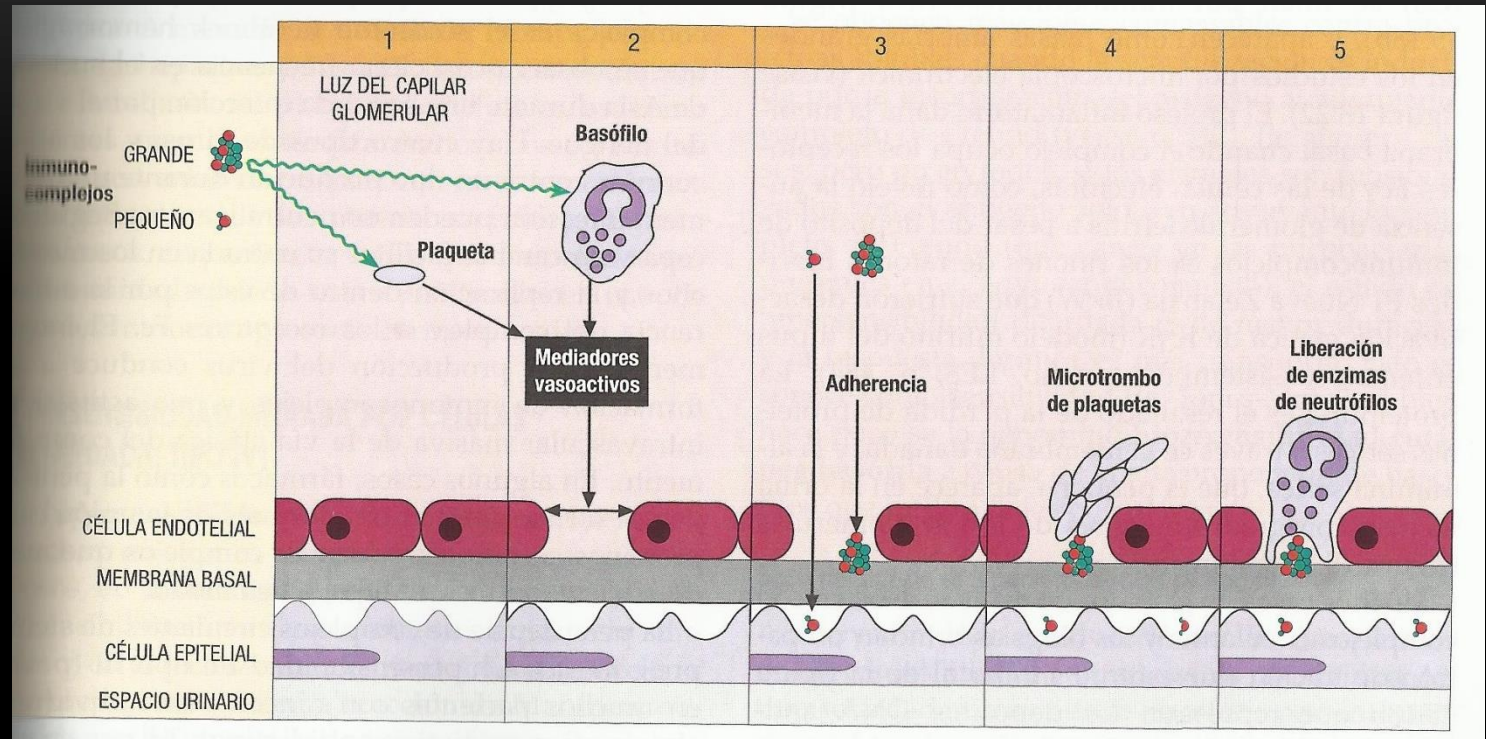
**Enf. AUTOINMUNES**

**NEOPLASICAS**

**MEDICAMENTOSAS**



# Lesión capilar glomerular por IC



La GN lupica es una reacción tipo III, donde los IC se depositan en la membrana basal glomerular renal

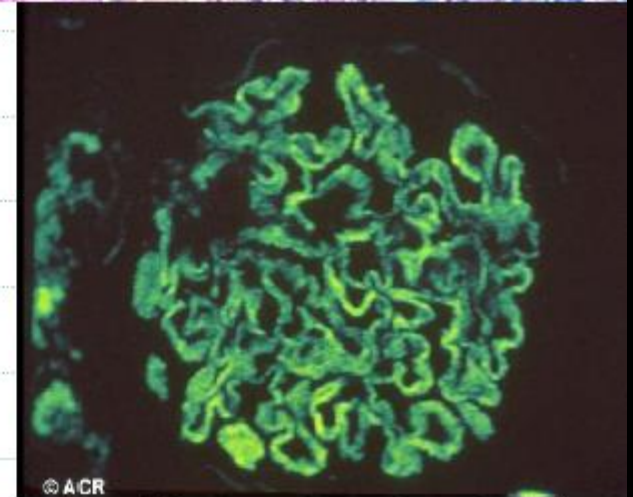
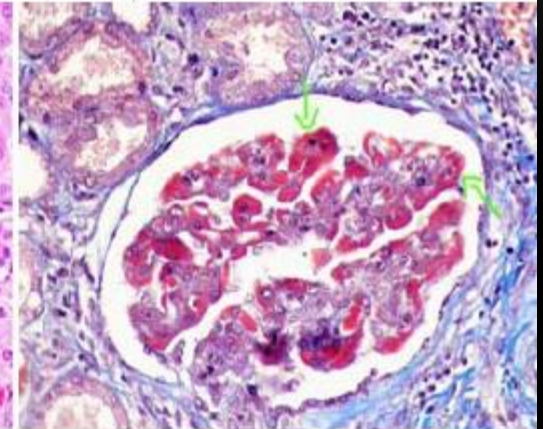
# NEFRITIS LÚPICA

## ♦ MECANISMO DE FORMACIÓN DE DEPÓSITOS INMUNITARIOS

Tres teorías

- ❶ Depósito de IC circulantes
- ❷ Unión directa a Ag renales endógenos
- ❸ Unión directa a Ag endógenos localizados dentro del riñón (Ag plantado)

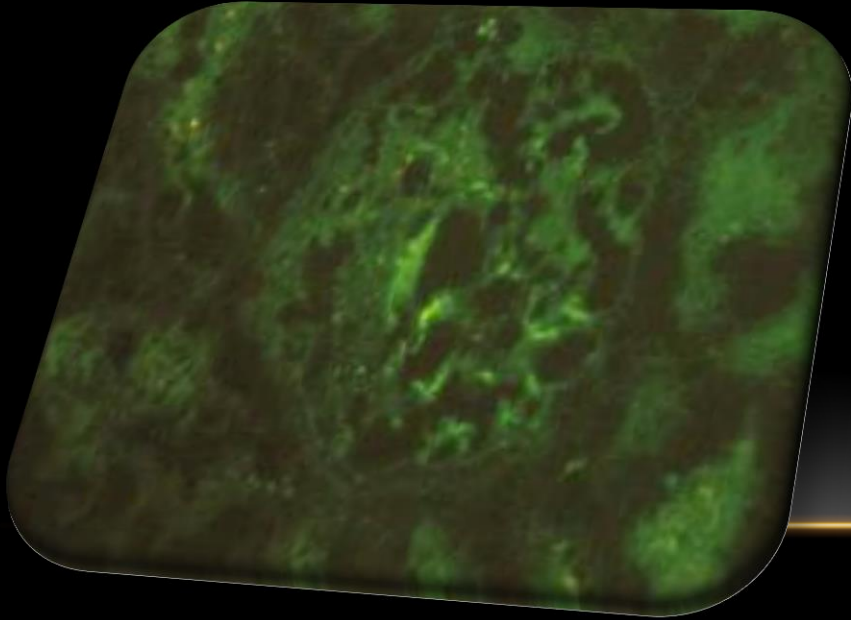
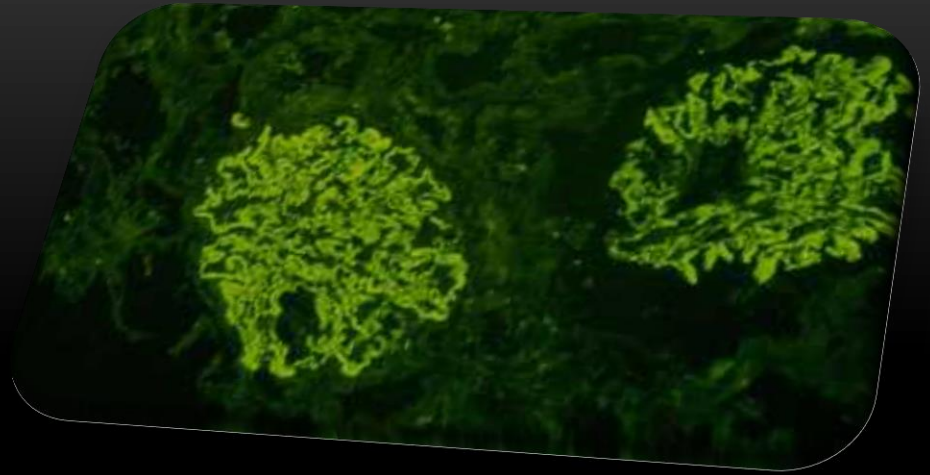
Mayor contribución de la formación de ICs *in situ* (teorías 2 y 3)





Anti-DNA

Anti  $\alpha$ -actinin  
están asociados  
a complicaciones  
renales en el  
LES



# Síndrome Vasculitis



Purpura palpable



Lesiones urticariformes



# RESUMEN:

HS tipo III son enfermedades por depósito de CI en diferentes órganos con participación del C y células del S

