

INMUNOPATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES POR COMPLEJOS INMUNOLÓGICOS

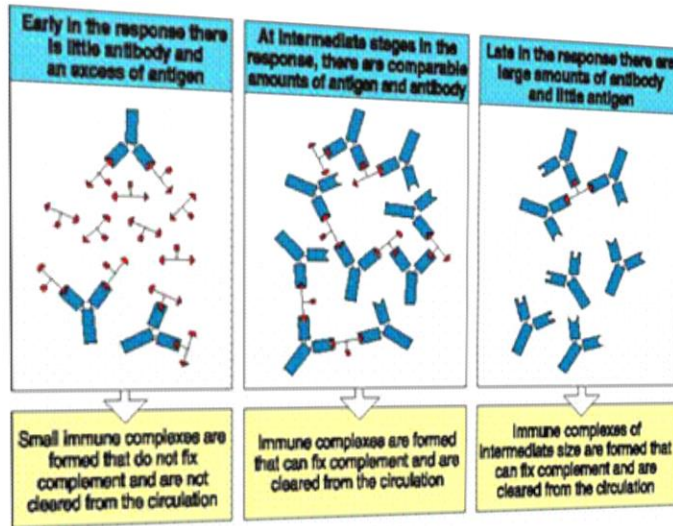


José Angel Cova
Instituto de Inmunología
Clínica

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**.

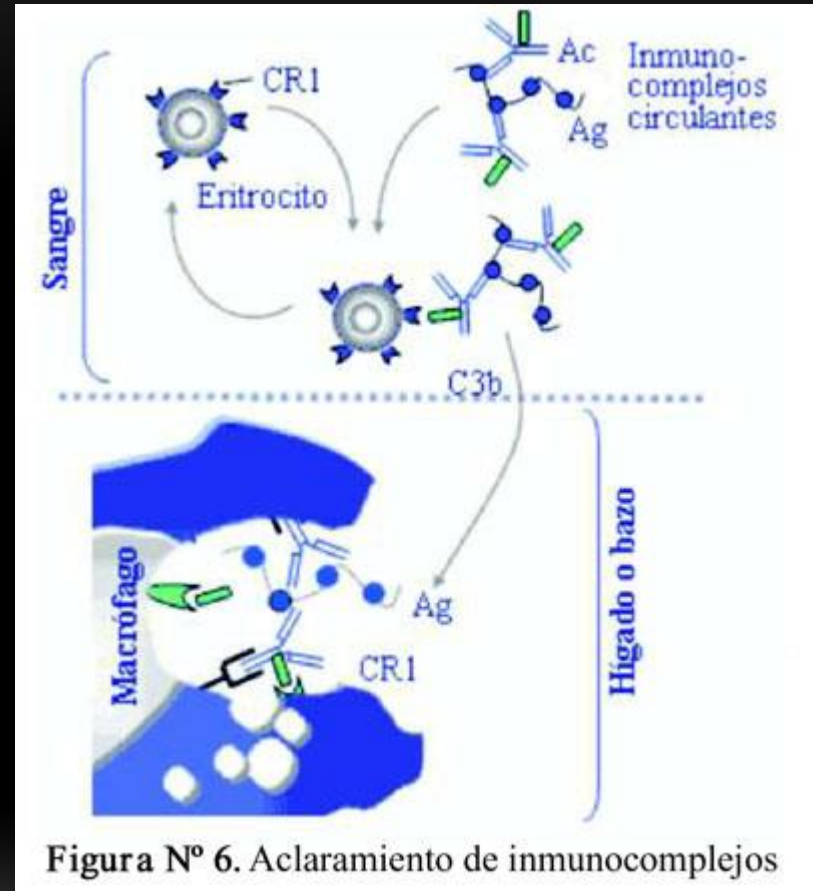
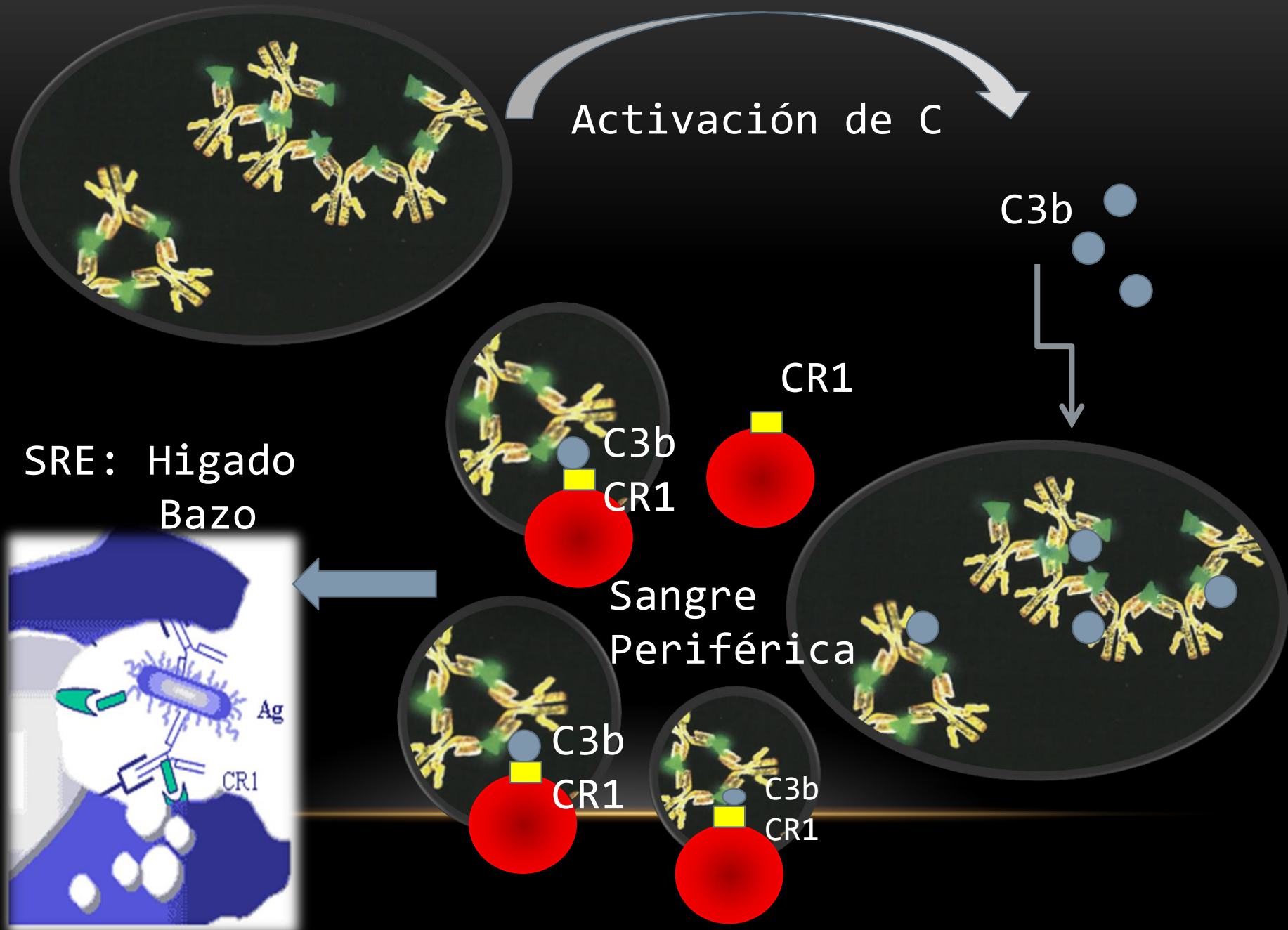


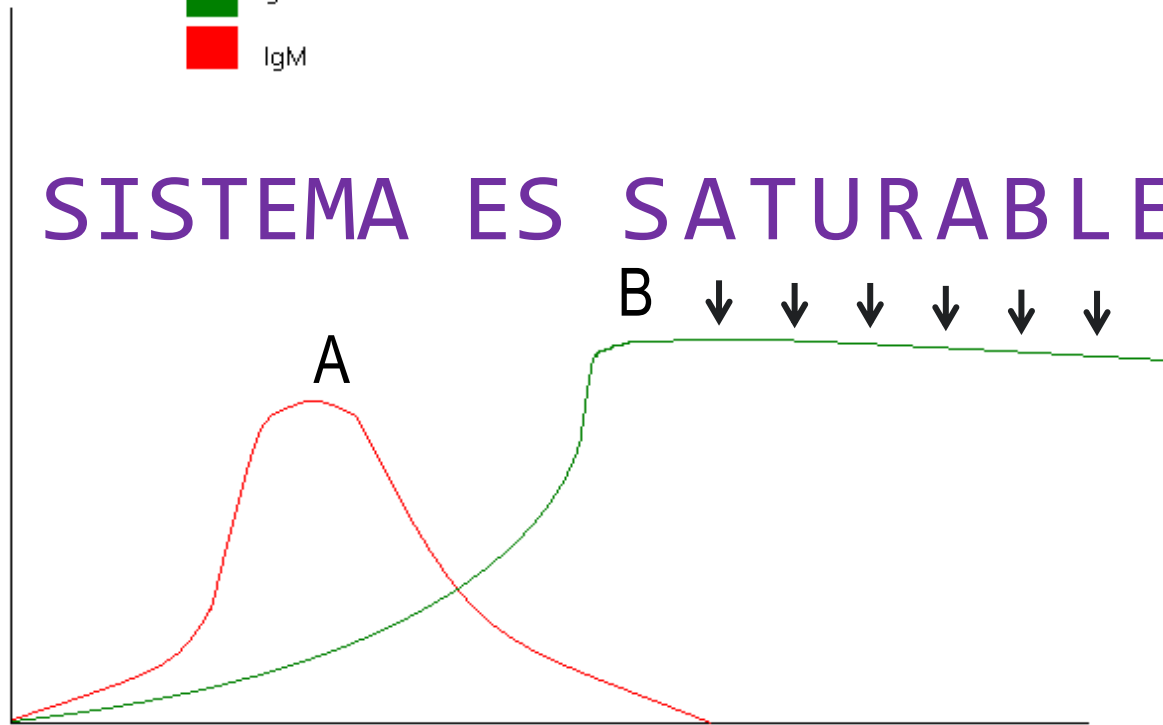
Figura Nº 6. Aclaramiento de inmunocomplejos



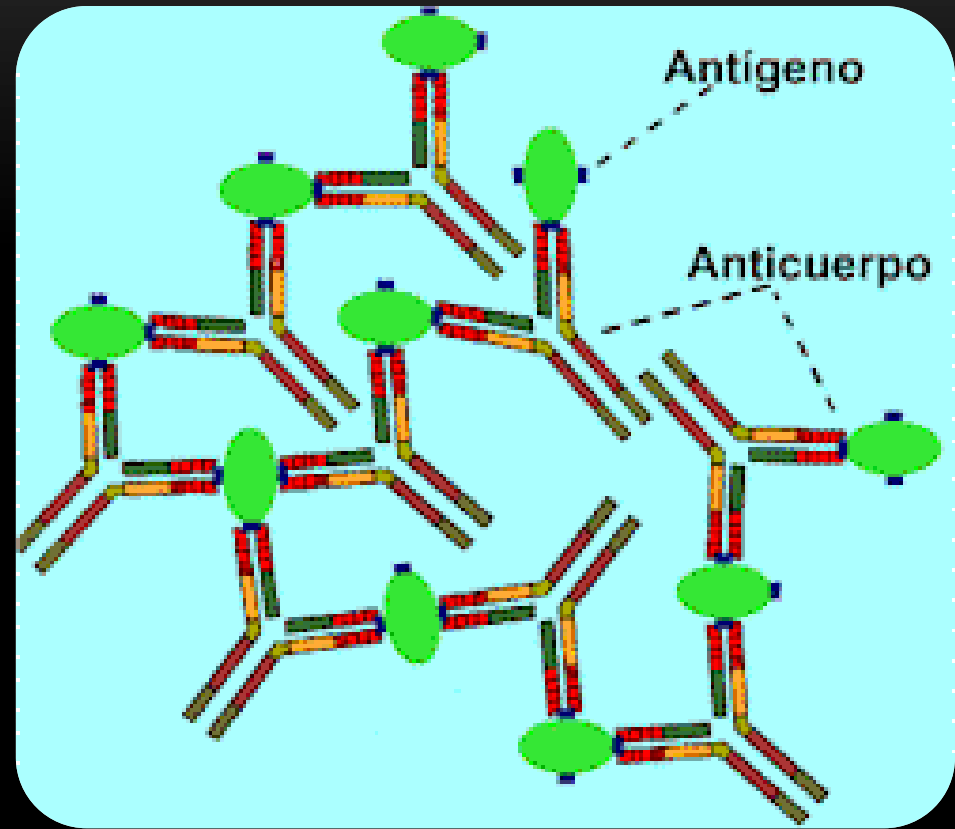
TÍTULO DE
ANTICUERPOS

IgG
IgM

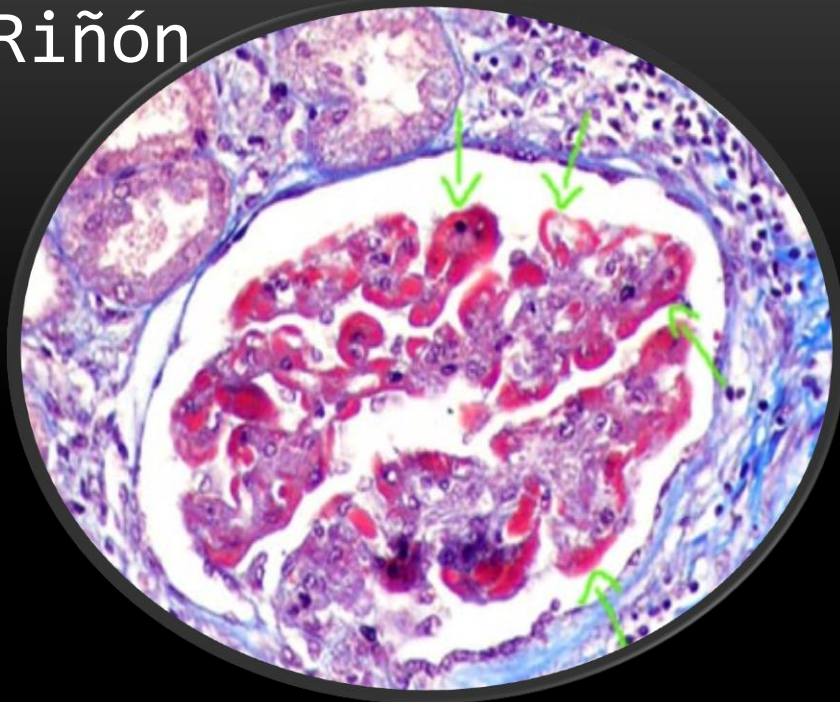
EL SISTEMA ES SATURABLE



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



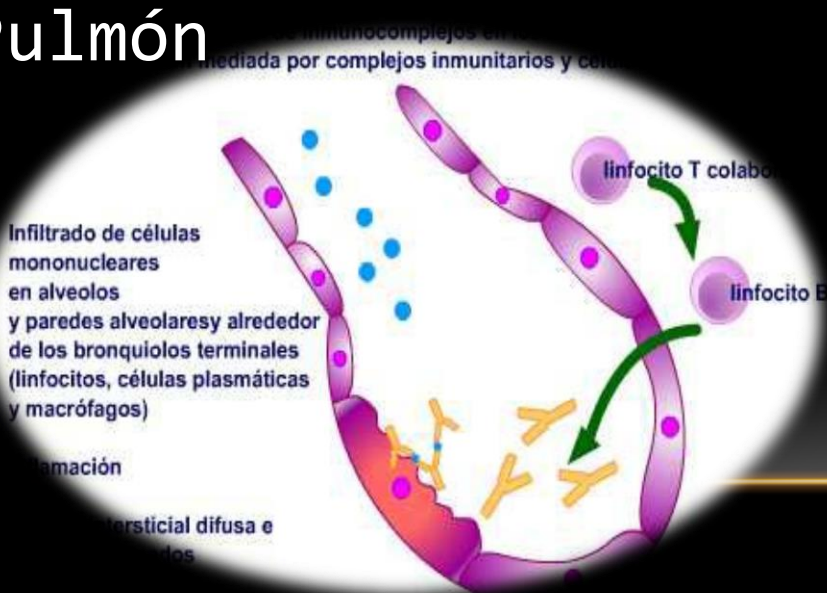
Desde el punto de vista etiológico estas reacciones pueden estar en relación con:

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

Enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, poliomiocitis, LES).

Inhalación de productos antigénicos procedentes de mohos, vegetales o animales

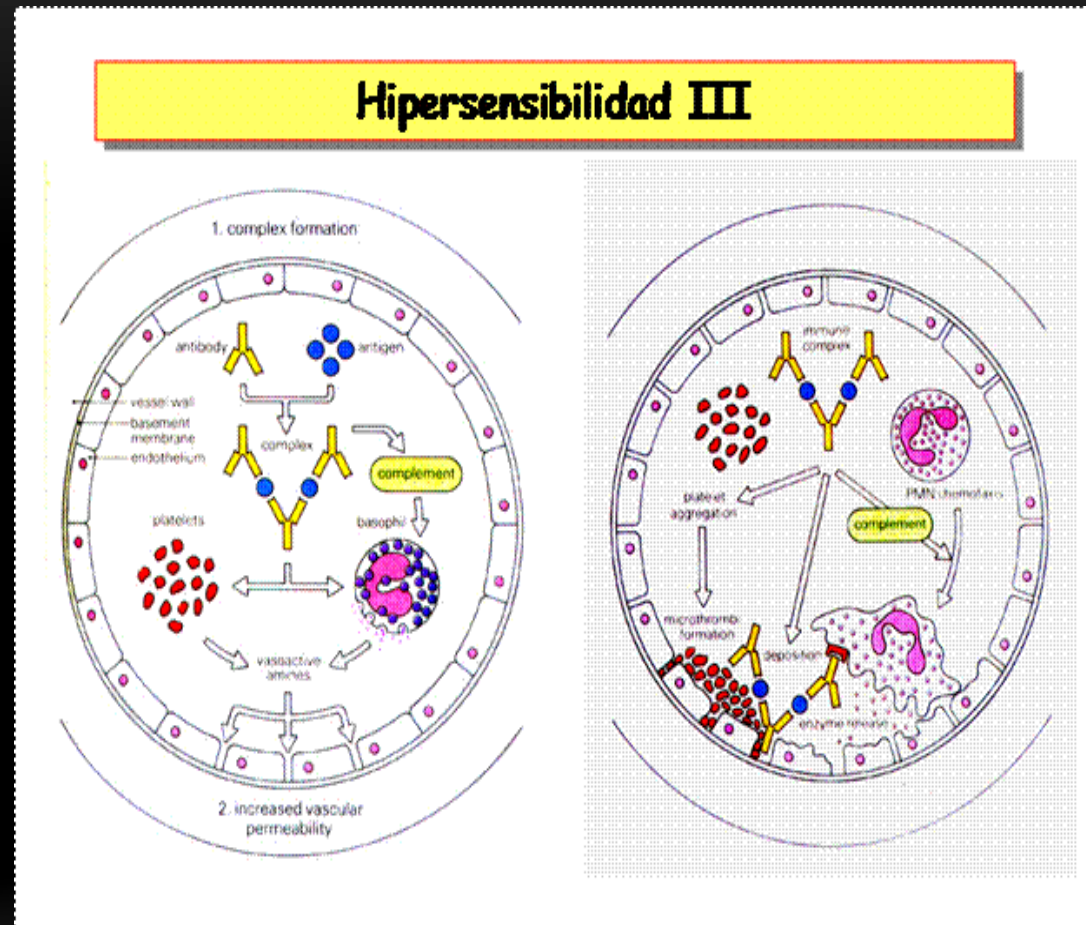
Pulmón



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



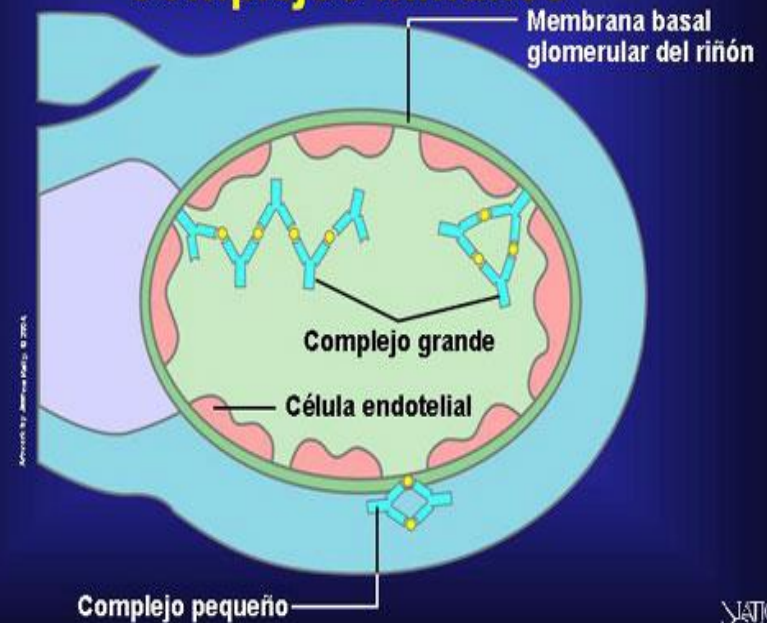
Segunda fase:

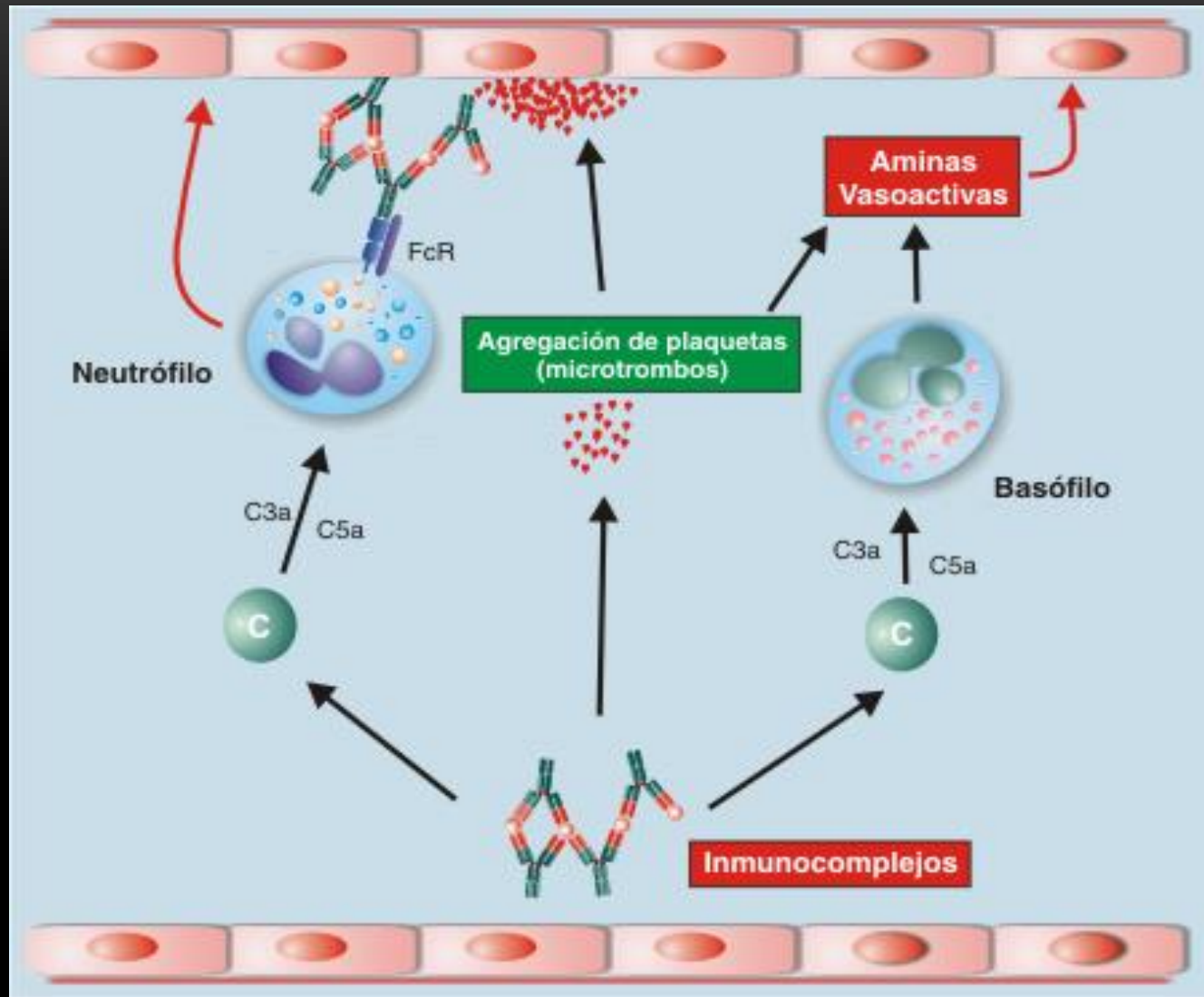
El aumento en la permeabilidad vascular

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

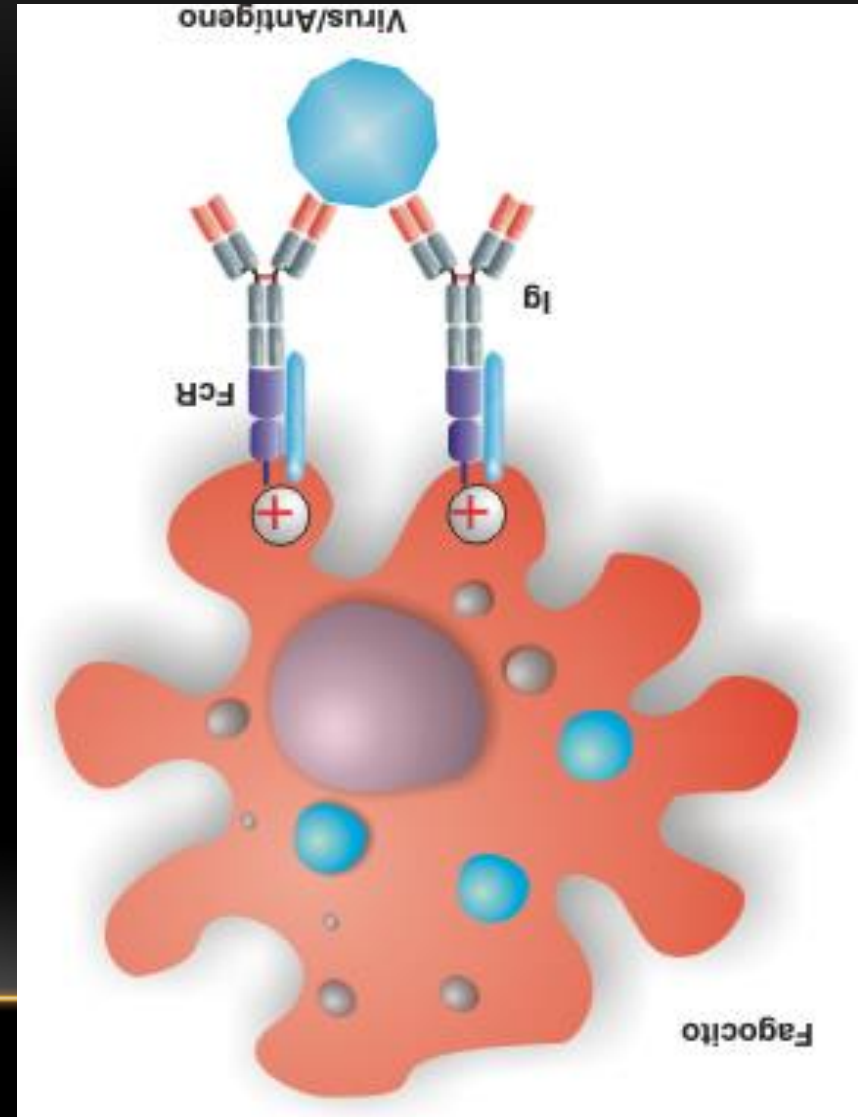
| | EXPRESION | FUNCIONES |
|-------------|---------------------|---|
| C3aR | Neutrófilos | Estallido respiratorio en neutrófilos |
| | Basofilos | |
| | Eosinofilos | Quimiotaxis, degranulación y estallido respiratorio en eosinofilos y mastocitos |
| | Células B activadas | Incrementa la expresión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

Papel de los receptores de C en las EIC

| | EXPRESION | FUNCIONES |
|-------------|--|--|
| C5aR | Neutrófilos | Degranulación de neutrófilos, eosinófilos y mastocitos |
| | Macrófagos | |
| | Basófilos | Liberación de ROI |
| | Eosinófilos | Incremento en la permeabilidad vascular |
| | Mastocitos | Quimiotaxis del PMN |
| | Cel. T activadas | |
| | Cel. epiteliales del tubulo proximal del riñón | Producción de citocinas pro-inflamatorias |
| | Neuronas | Incremento en la expresión de FcyRIII |
| | Cel gliales | Disminución de FcyRII |

Papel de los FcR en EIC

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.



Participación del Monocito en EIC

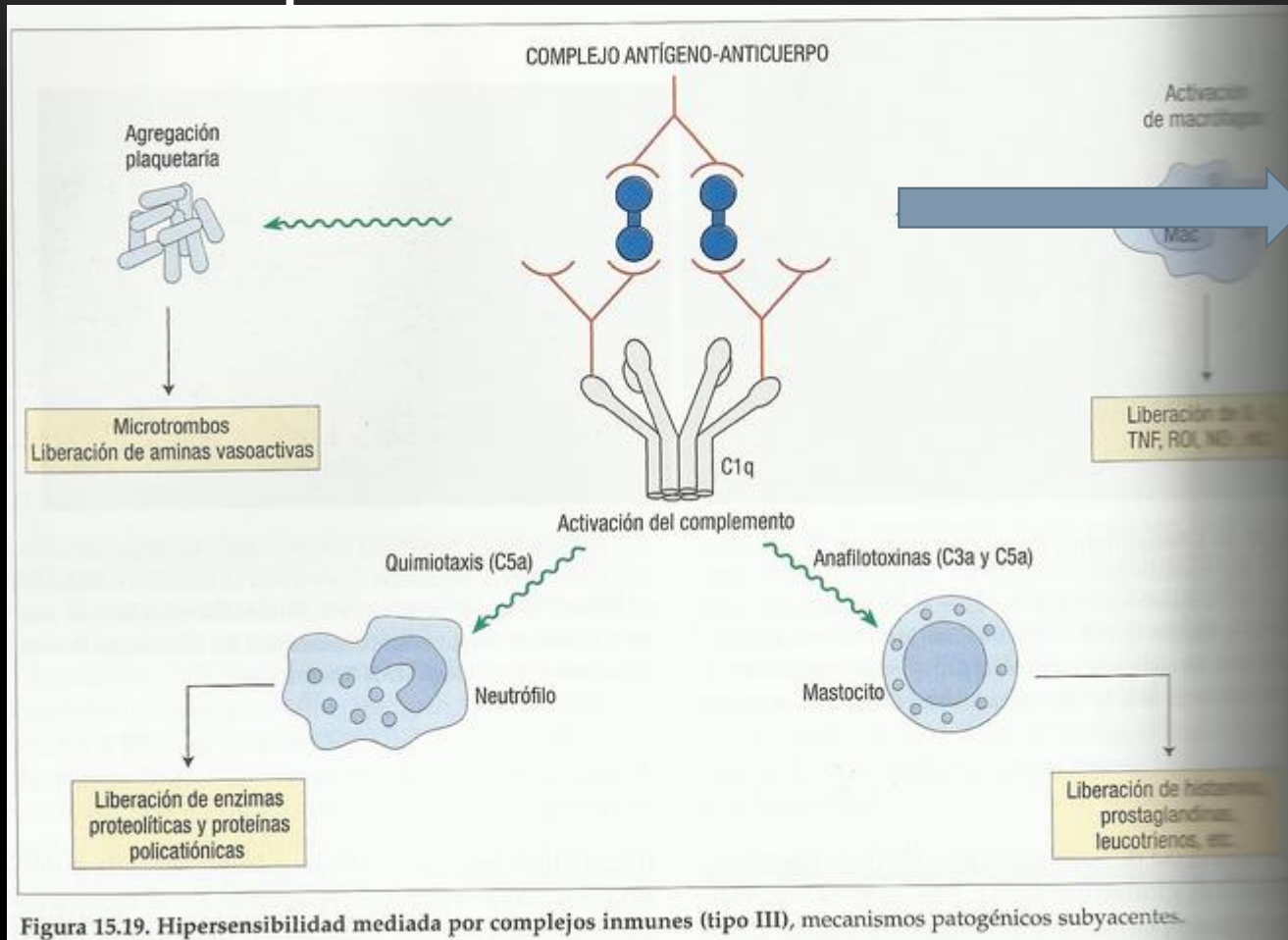


Figura 15.19. Hipersensibilidad mediada por complejos inmunes (tipo III), mecanismos patogénicos subyacentes.

Monocitos



IL-1
TNF
ROI
NO



Vasculitis
Alveolitis
Glomerulonefritis

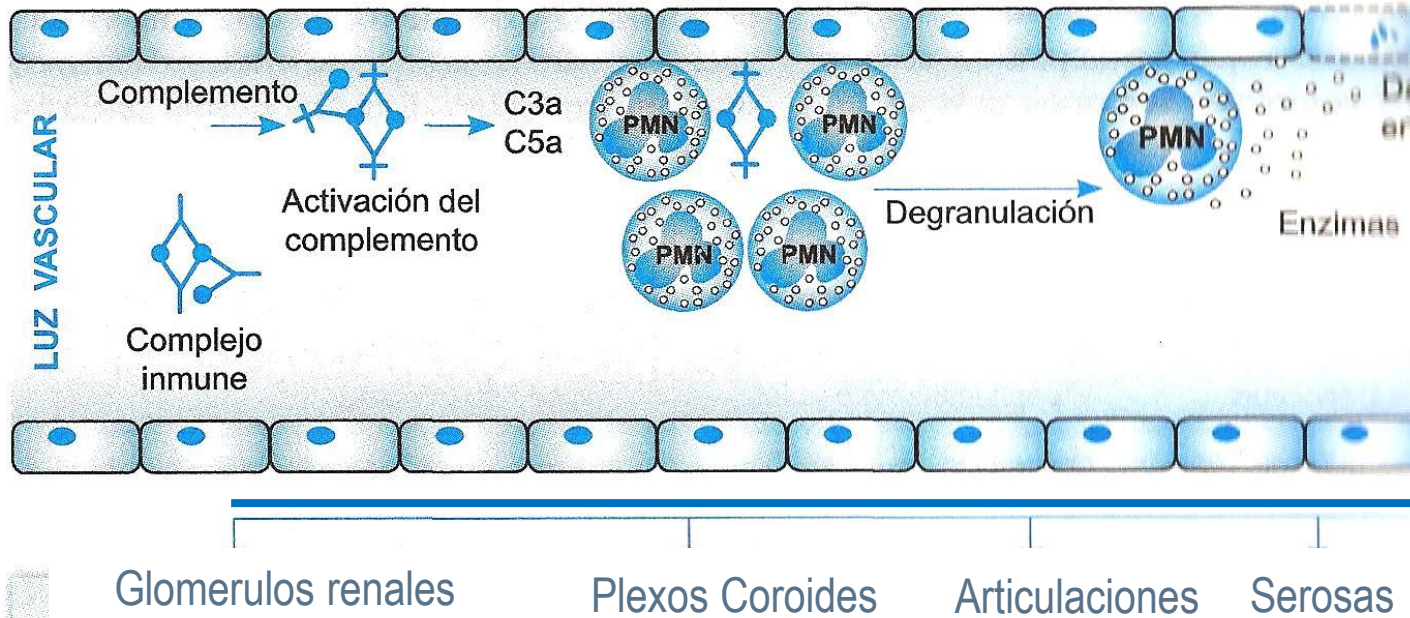


Necrosis
Trombosis



INFLAMACION

Participación del Polimorfonuclear en EIC

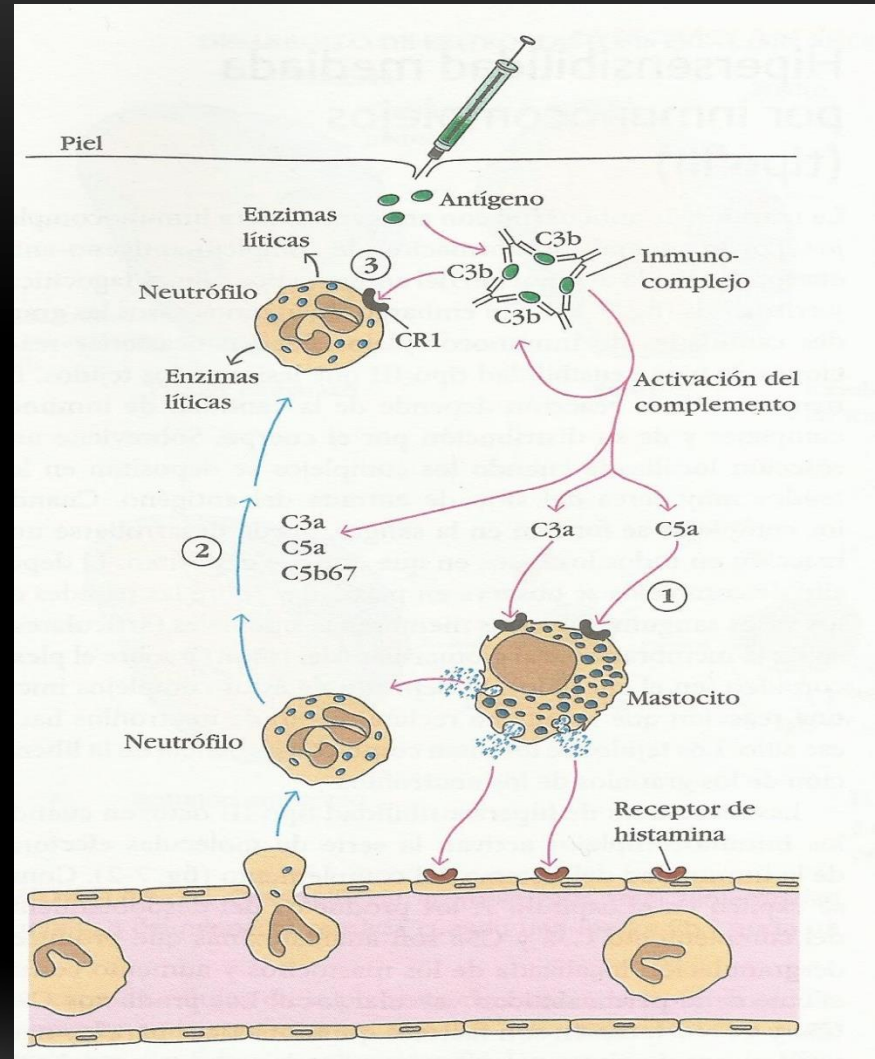


Daño del
endotelio

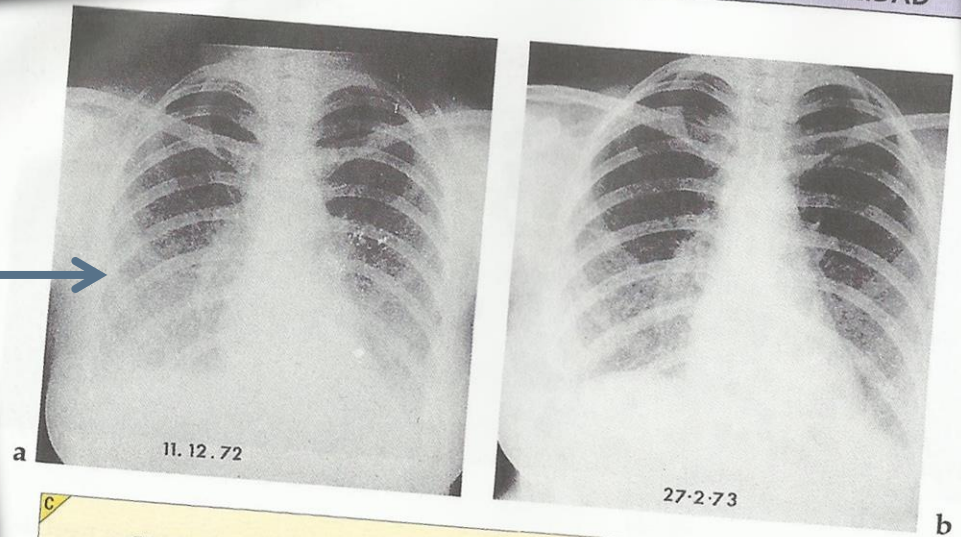
Figura 36-4. La precipitación de complejos inmunes en diferentes territorios, y la consecuente activación del complemento generan daño vascular.

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



Pulmón de Granjero Criadores de Pájaros

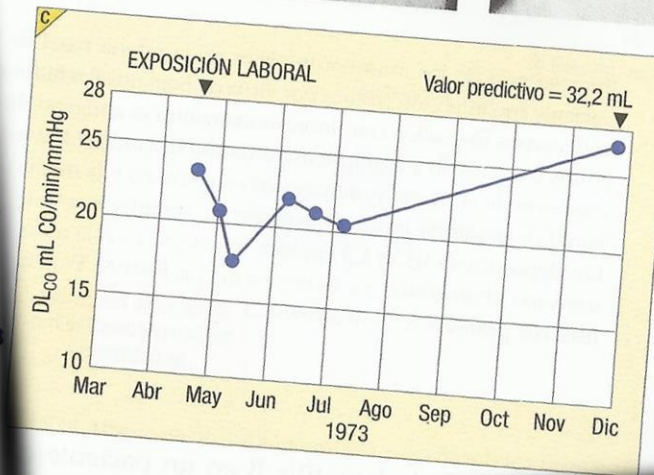
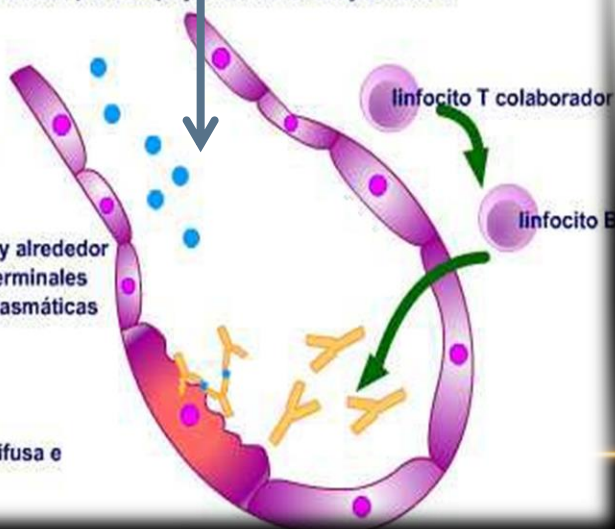


Formación de inmunocomplejos en los alveolos
Lesión mediada por complejos inmunitarios y células T

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

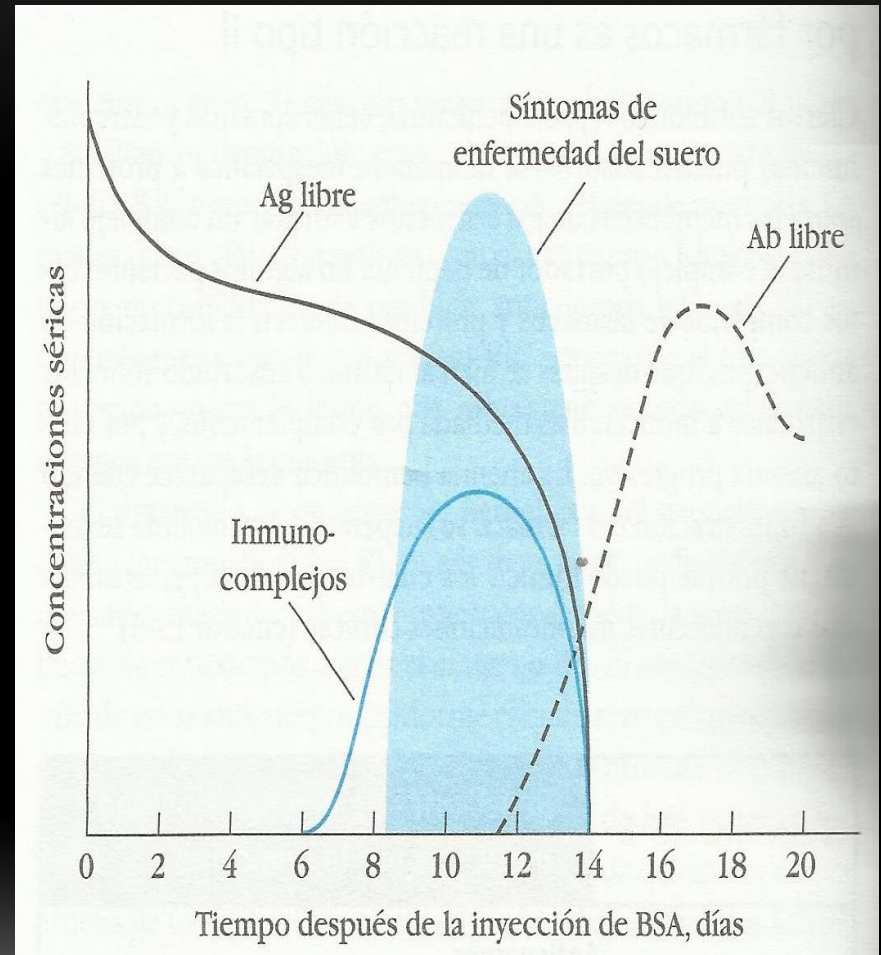
inflamación

fibrosis intersticial difusa e n casos avanzados



desencadenaron reacciones
picas con la inhalación y pru
suero del paciente tenía precip
séricas presentes en la orina d
nodulares bilaterales durante
Mejoría evidente en el transcur
cese de la exposición a las rata
toria del intercambio pulmona
mediante el DL_{CO} (medición de
de carbono por respiración únic
ción durante 3 días a ratas en el
Carroll K.B. y col. 1197

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, sinovial, 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

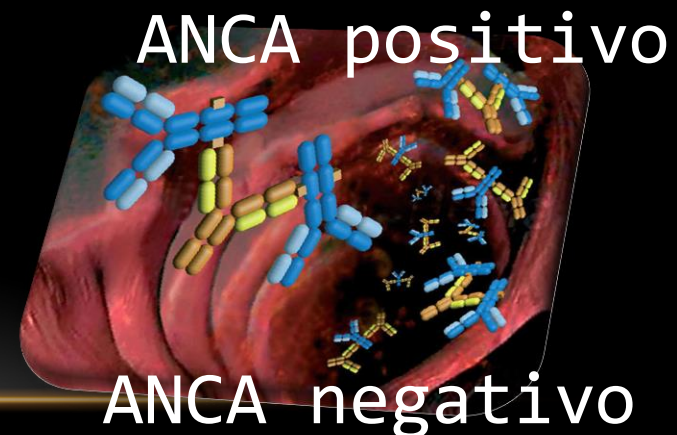
Vasculitis de vaso
de pequeño tamaño

Poliangitis con granuloma (antes
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 | | ++++ | +++ | | | | |
| | C U T A N E A S | | | | | | |
| Cryoglobulinemic vasculitis | | ++++ | ++ | | | ++ | |
| Medium vessel | | | | | | | |
| Polyarteritis nodosa | | | +++ | | | | ++++ |
| Cutaneous PAN | | | | | | | ++++ |
| Mixed vessel | | | | | | | |
| Microscopic polyangiitis | | ++++ | | | | | |
| Wegener granulomatosis | | ++++ | | | | ++ | |
| Churg–Strauss syndrome | | +++ | | | + | ++ scalp limbs | |

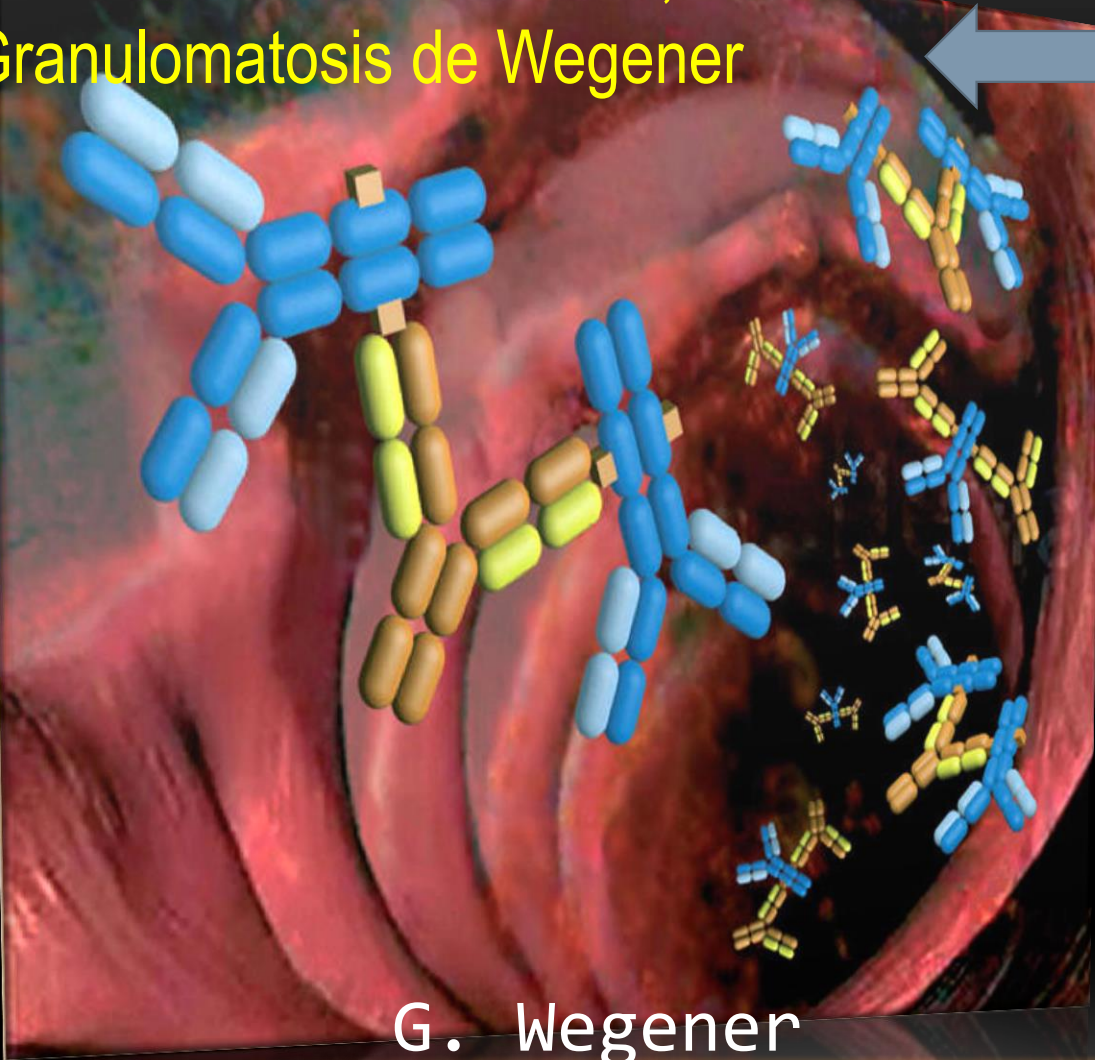
++++, most common skin sign; +, least common skin sign.

Síndrome Vasculitis

| | Livedo Reticularis | Ulcers | Necrotic Papules | Digital Infarct | Other Features |
|---------------------------------------|--------------------|----------------|------------------|-----------------|---|
| Small vessel | | | | | |
| Cutaneous small-vessel vasculitis | | + | + | | |
| Urticarial vasculitis | ++ | | | | Angioedema |
| Henoch–Schönlein purpura | | | | | Arthritis/arthralgia Abdominal pain Hematuria |
| Cryoglobulinemic vasculitis | | | | | Arthralgia/arthritis Hepatitis C Raynaud's syndrome |
| Medium vessel | | | | | |
| 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

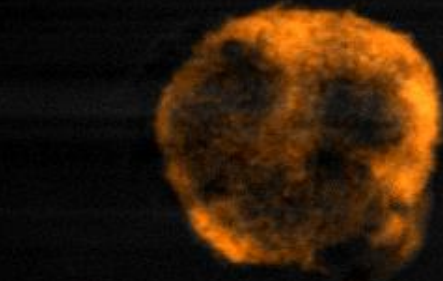
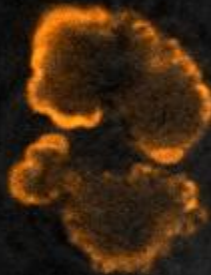
PAM

Otras

MPO

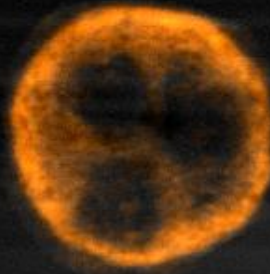


P-ANCA



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

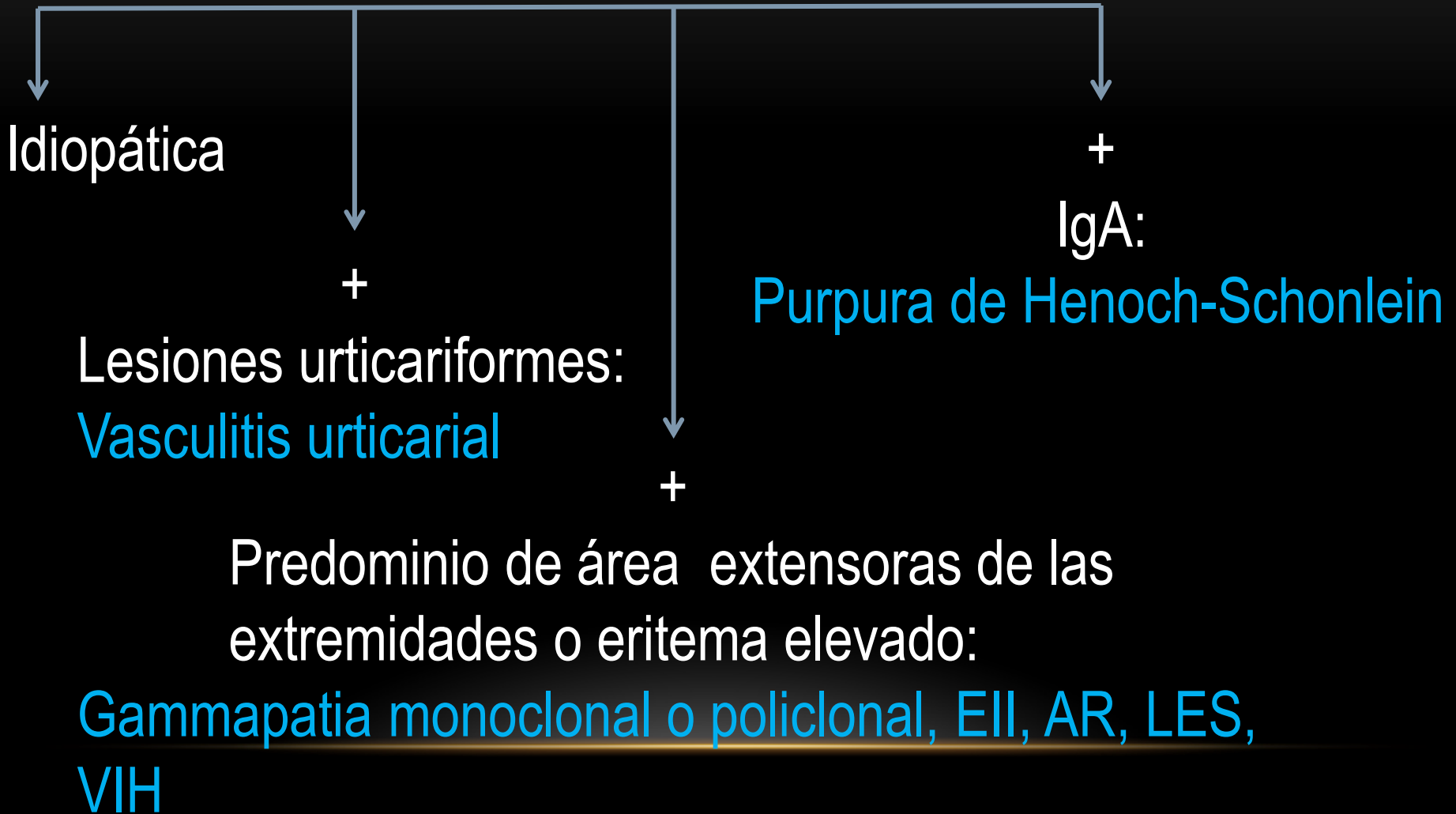


Hematología Completa + VSG
Química sanguínea,
Coagulación, guayaco sin alteraciones

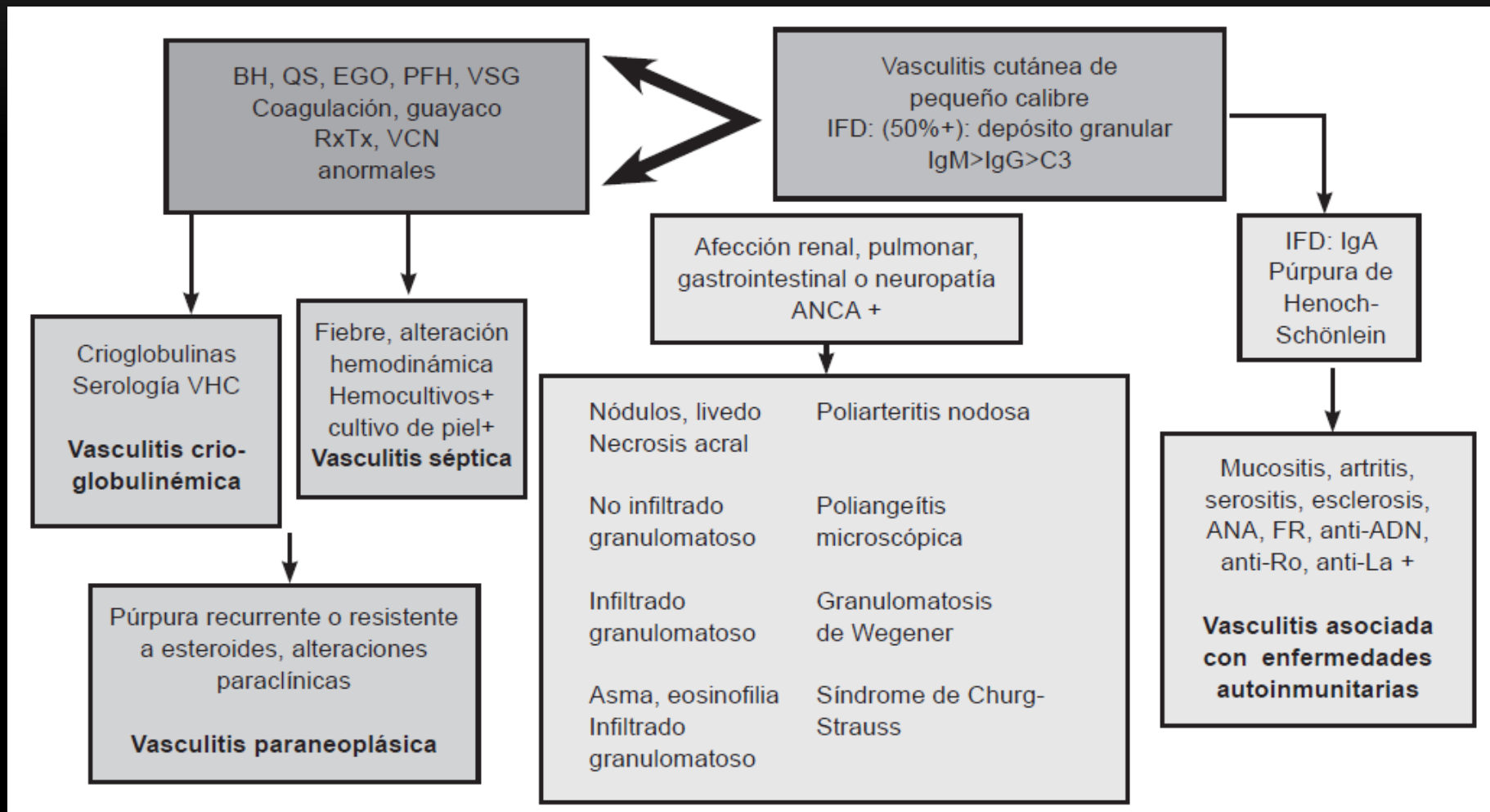


Vasculitis leucocitoclástica asociada con medicamentos o infección

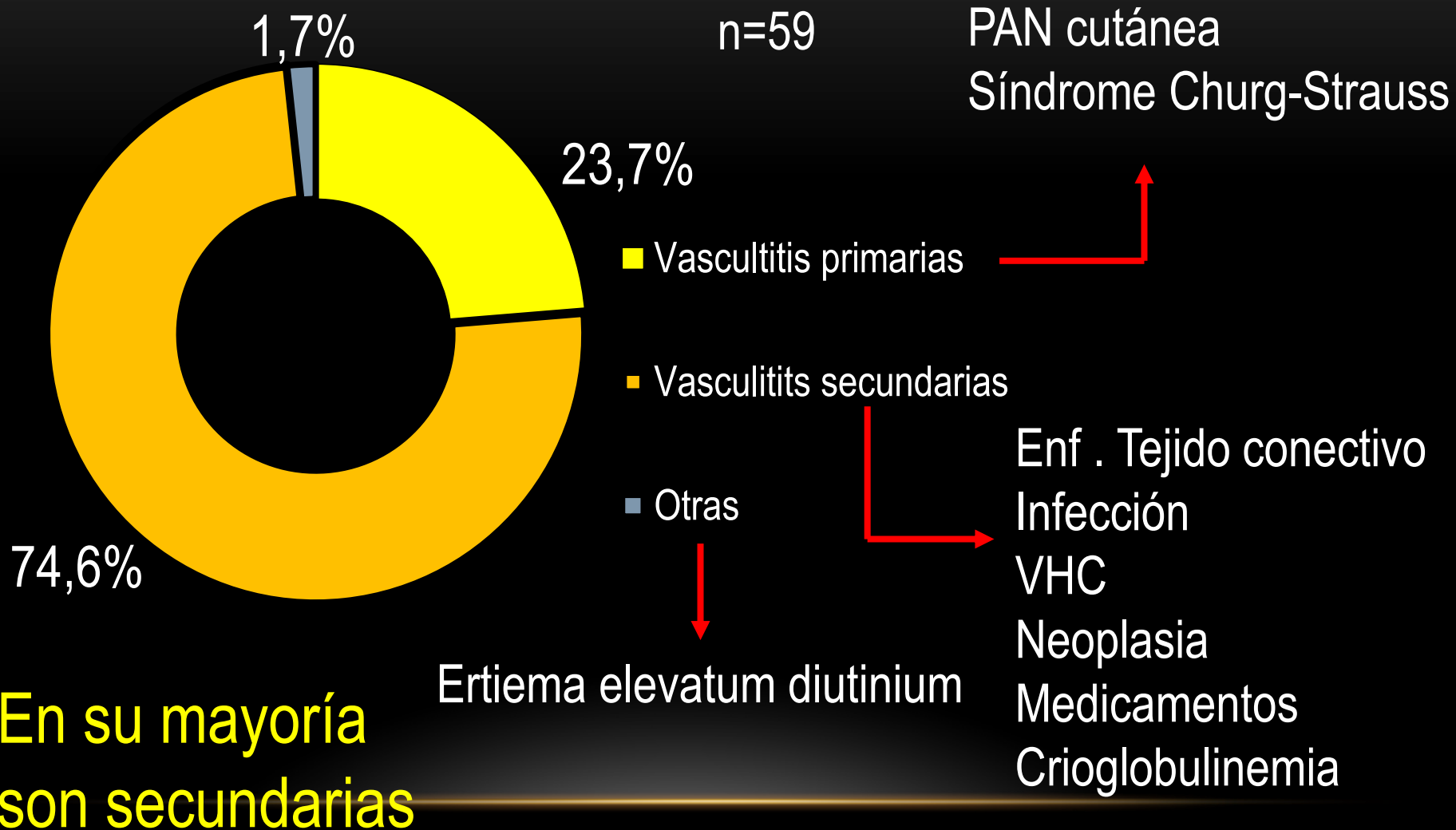
Vasculitis Cutánea de pequeño calibre Leucocitoclástica/Neutrofilica



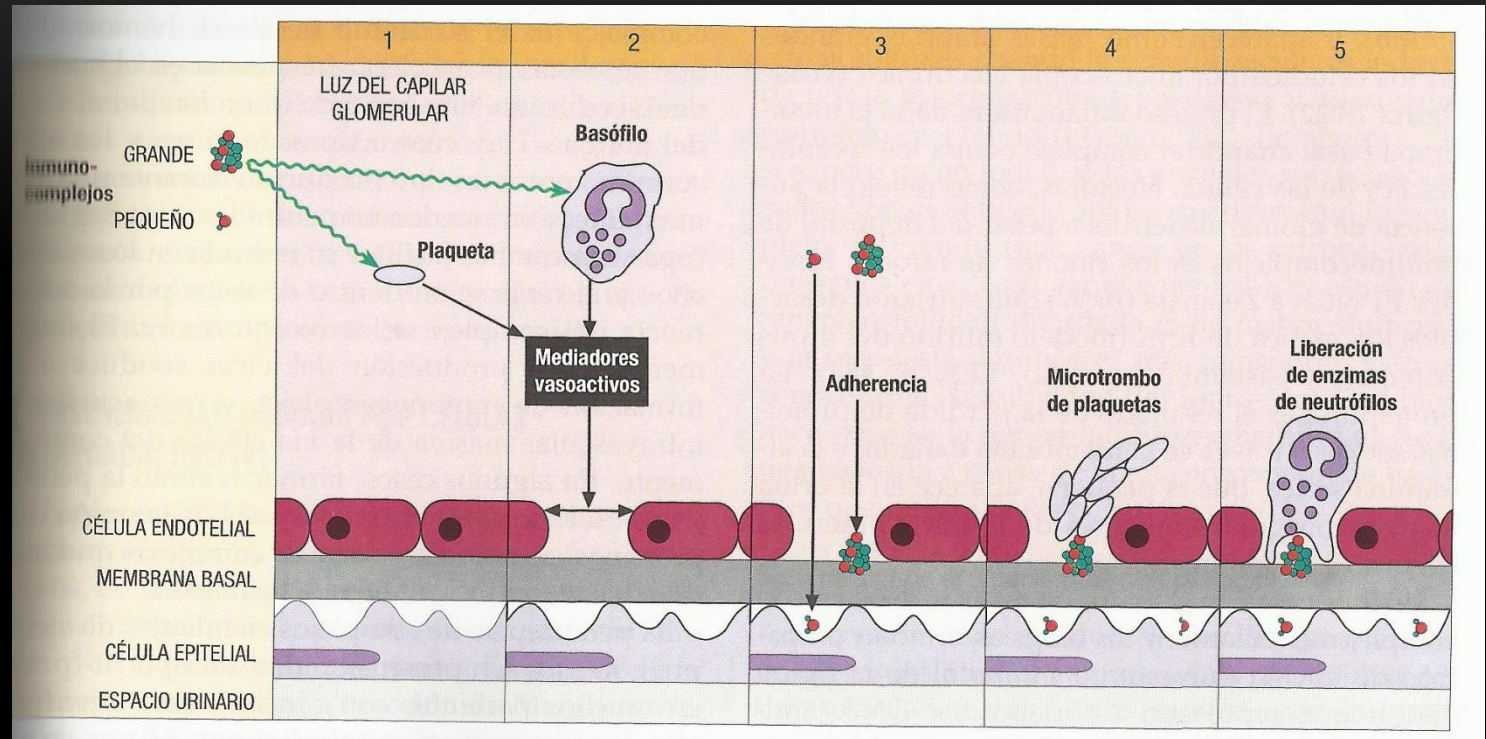
Vasculitis con afectación sistémica: Aproximación diagnóstica



Frecuencia de las Vasculitis:



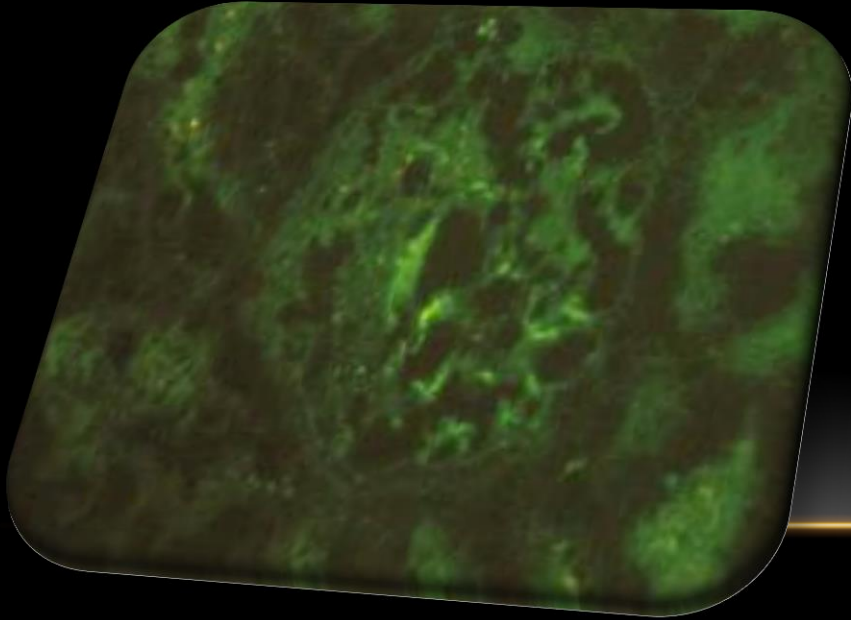
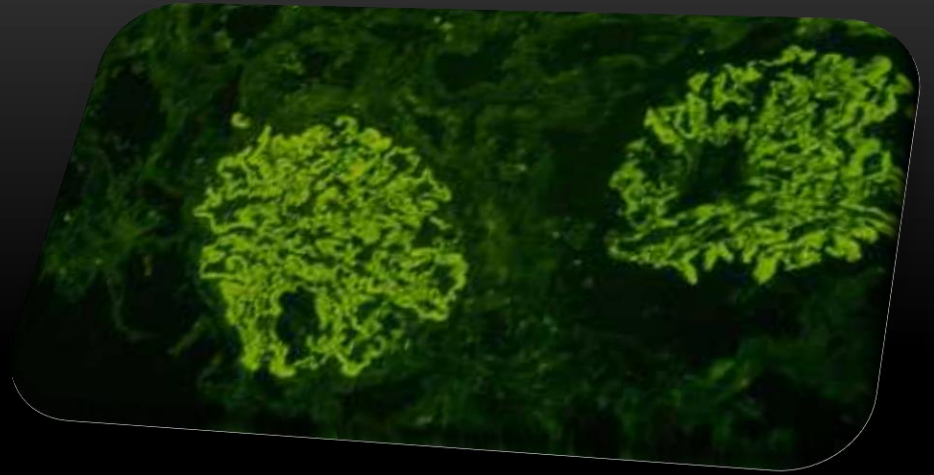
Lesión capilar glomerular por IC



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

Anti-DNA

Anti α -actinin
están asociados
a complicaciones
renales en el
LES



RESUMEN:

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

