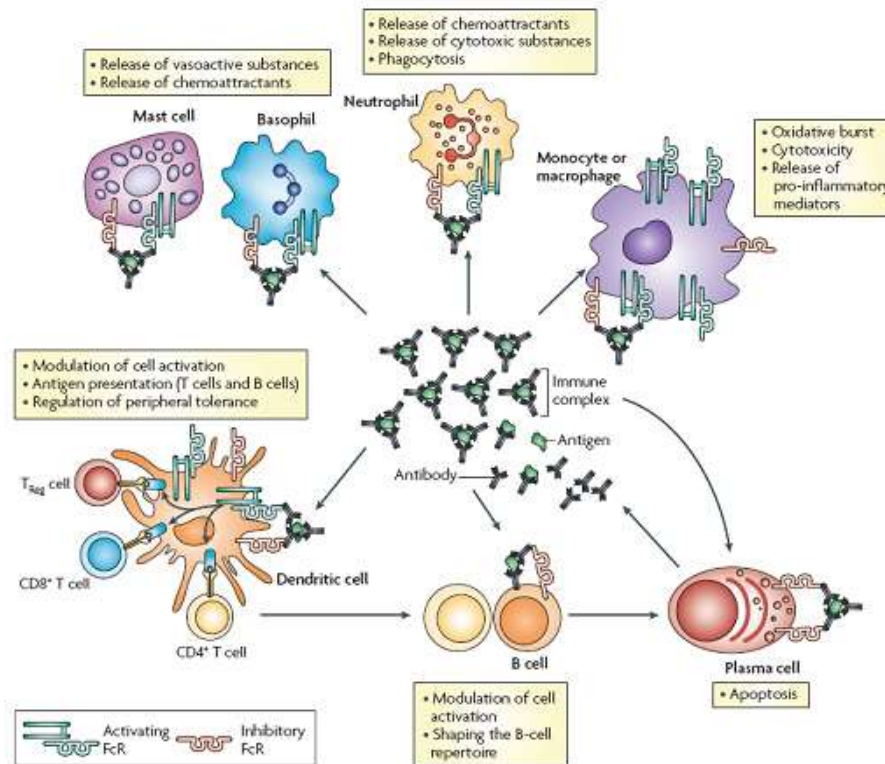
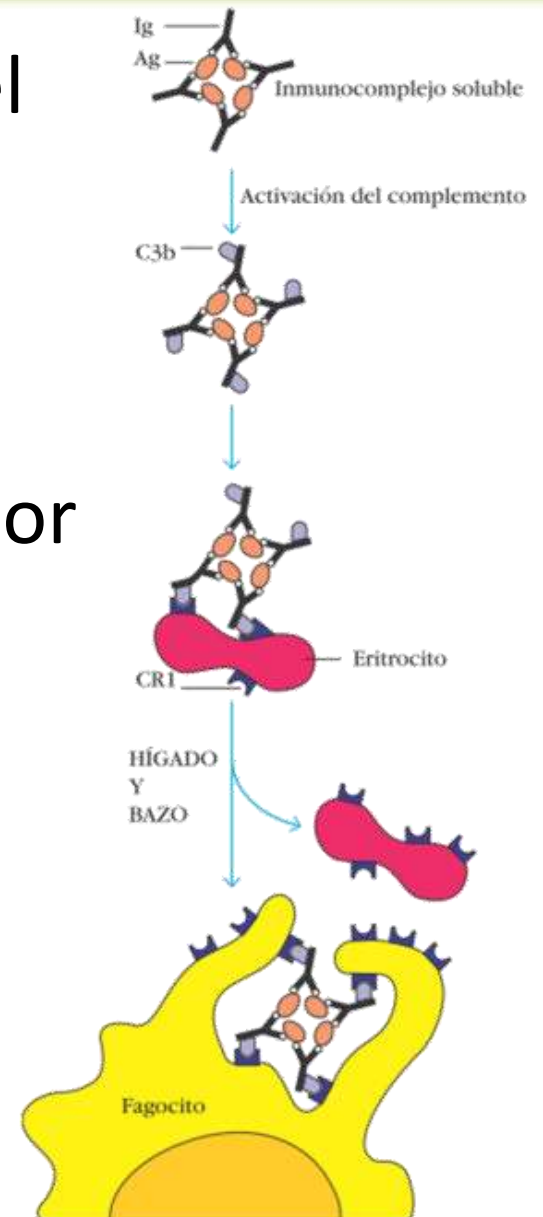


# Inmunopatogenia de las enfermedades por complejos inmunológicos



# Reacciones de hipersensibilidad tipo III

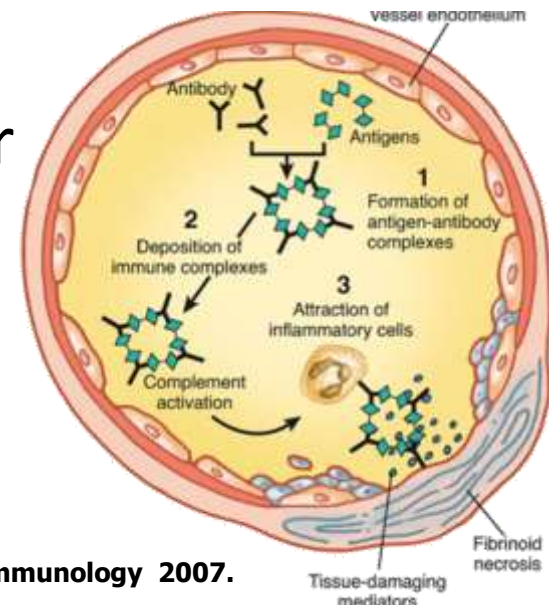
- Toda reacción entre el antígeno y el anticuerpo conduce a la formación de inmunocomplejos
- Función: facilitar la depuración del antígeno por células fagocíticas y por los eritrocitos



# Reacciones de hipersensibilidad tipo III

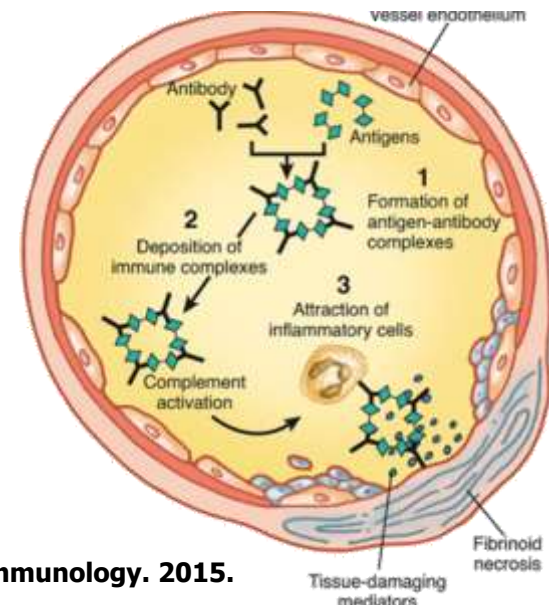
Para que un inmunocomplejo cause patología debe:

- Formar un complejo estable con una célula en circulación o ser capaz de abandonar el compartimiento intravascular y fijarse en un tejido.
- Activar el complemento.
- Interactuar con células capaces de liberar enzimas y mediadores inflamatorios.



# Reacciones de hipersensibilidad tipo III

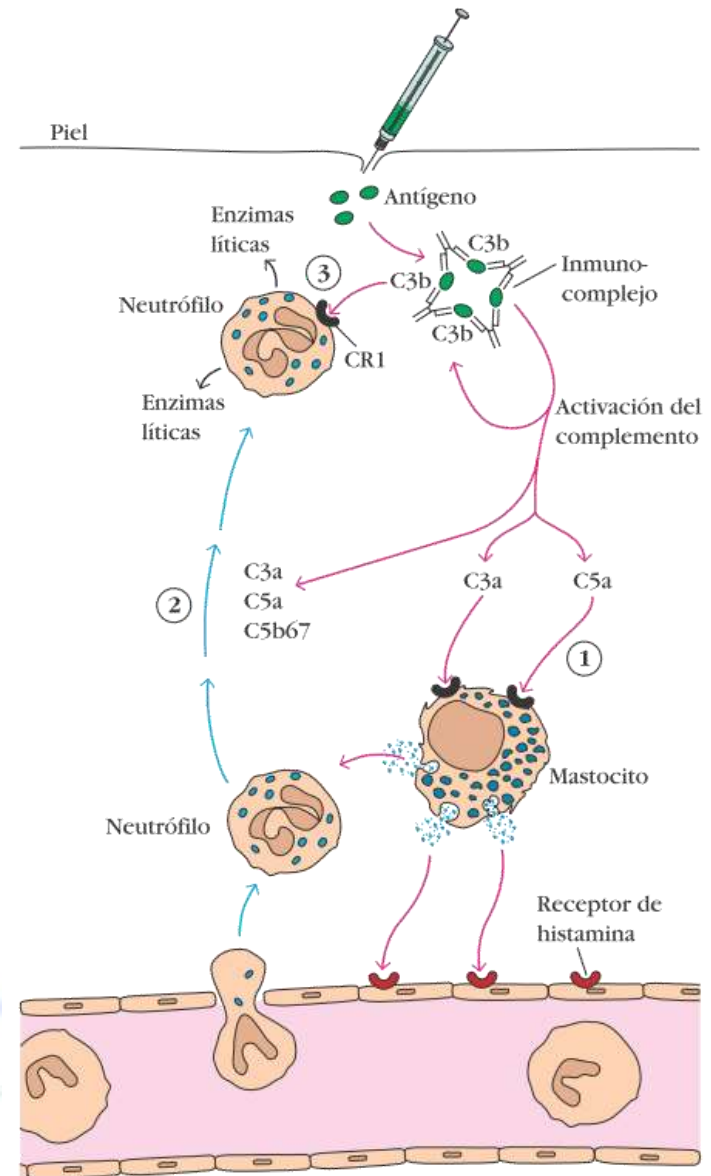
- Se pueden originar a partir de antígenos solubles.
- La anatomía patológica es causada por el depósito de agregados de antígeno: anticuerpo en tejidos o sitios específicos.
- Potencial patógeno de los inmunocomplejos depende de:
  - ✓ Tamaño
  - ✓ Cantidad
  - ✓ Afinidad e isotipo del anticuerpo



# Reacciones de hipersensibilidad tipo III

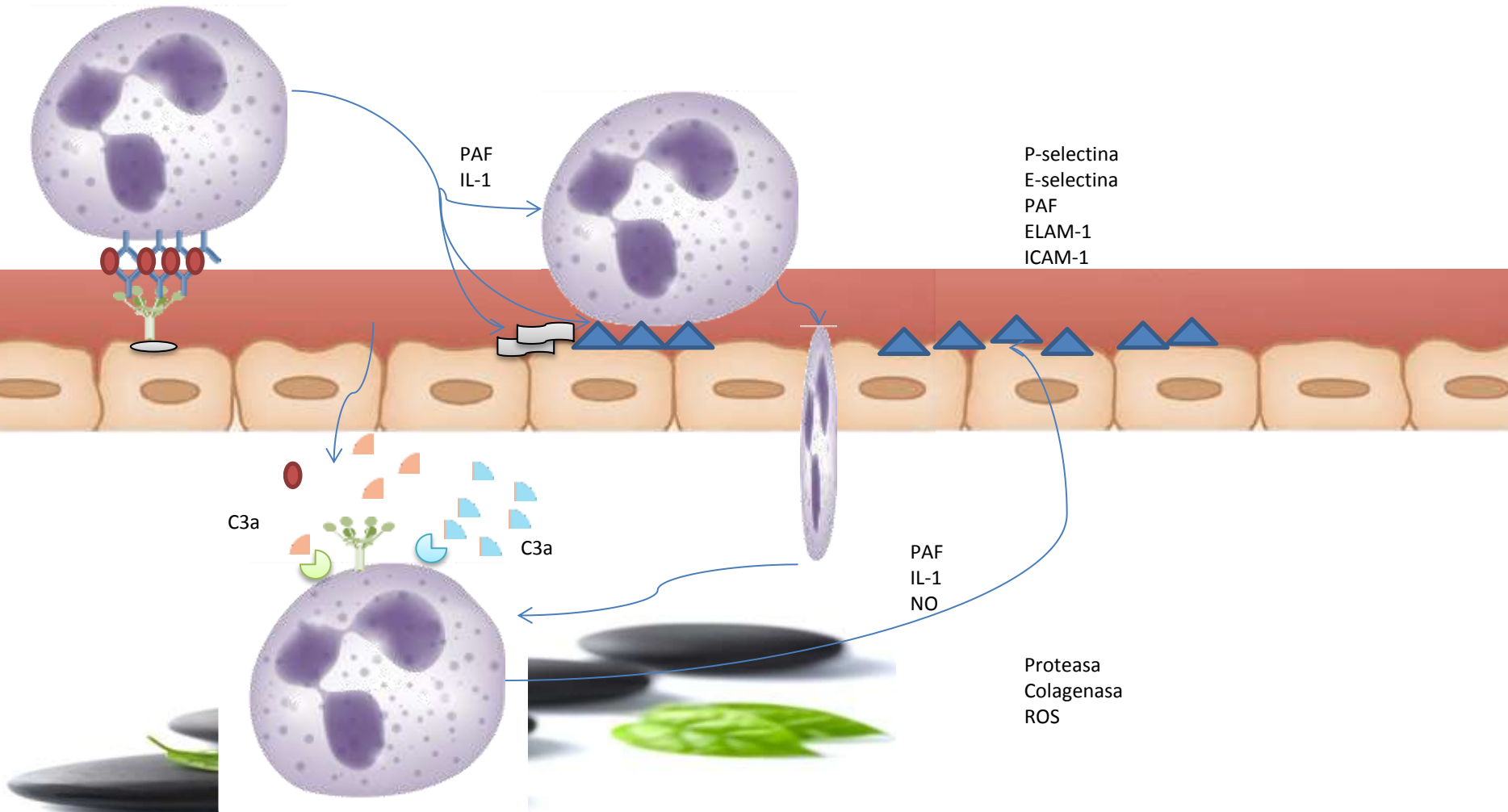
¿Cómo se producen?

- Activación del sistema de complemento (C3a y C5a)
- Desgranulación localizada de mastocitos
- Aumento de la permeabilidad vascular local
- Reclutamiento de neutrófilos
- Inmunocomplejos de mayor tamaño se depositan sobre la membrana basal de los vasos sanguíneos o los glomérulos renales
- Complejos de menor tamaño pueden pasar por la membrana basal y albergarse en el subepitelio.
- **El tipo de lesión depende del sitio en que los complejos se depositan.**



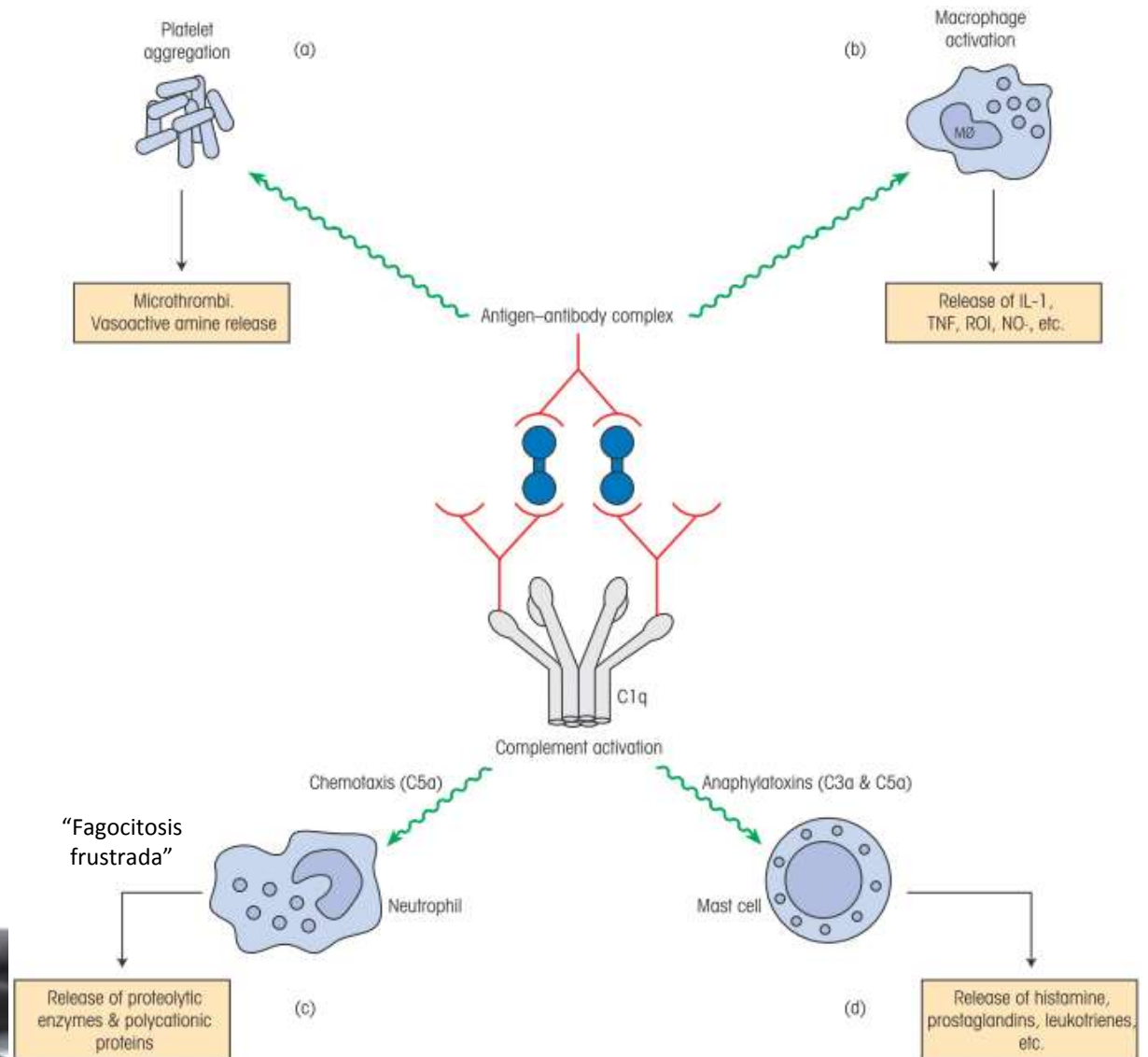
# Reacciones de hipersensibilidad tipo III

- Fisiopatología:



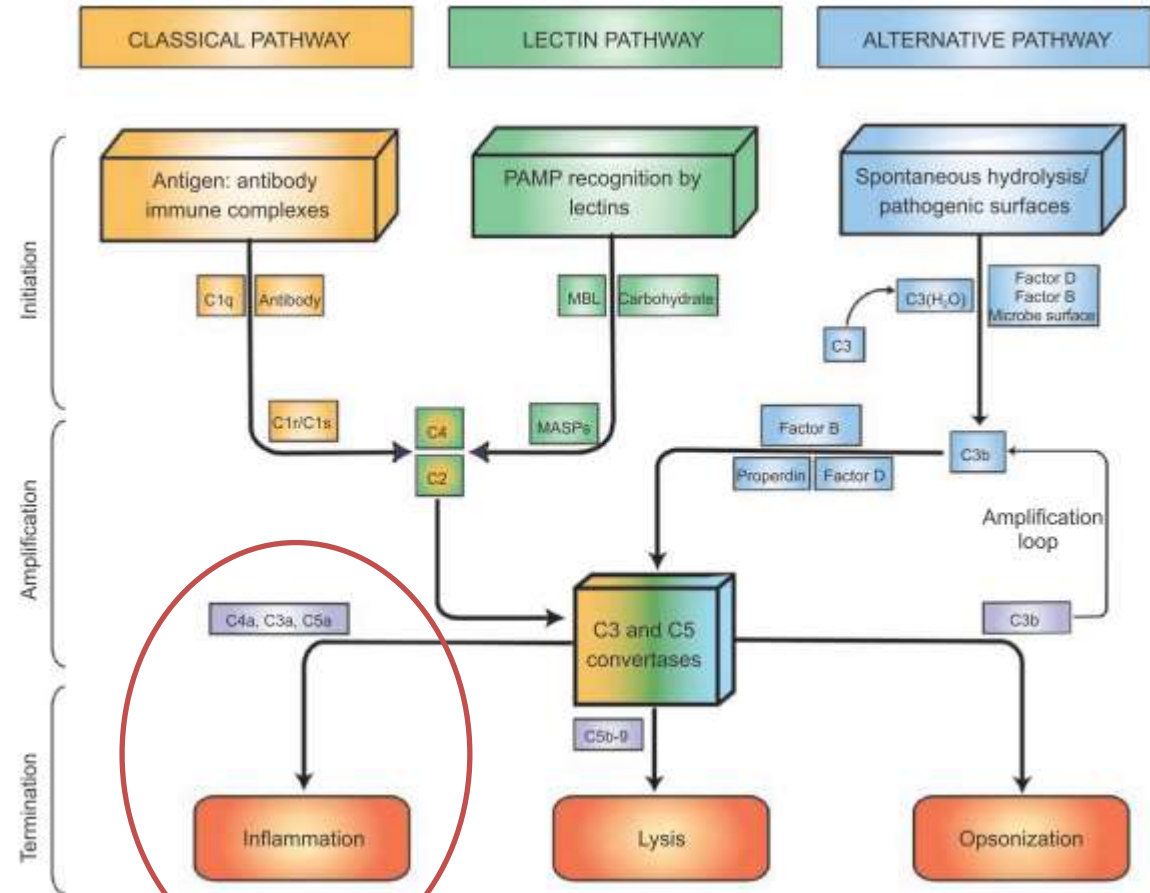
# Reacciones de hipersensibilidad tipo III

- Fisiopatología:



# Reacciones de hipersensibilidad tipo III

- Papel del complemento:

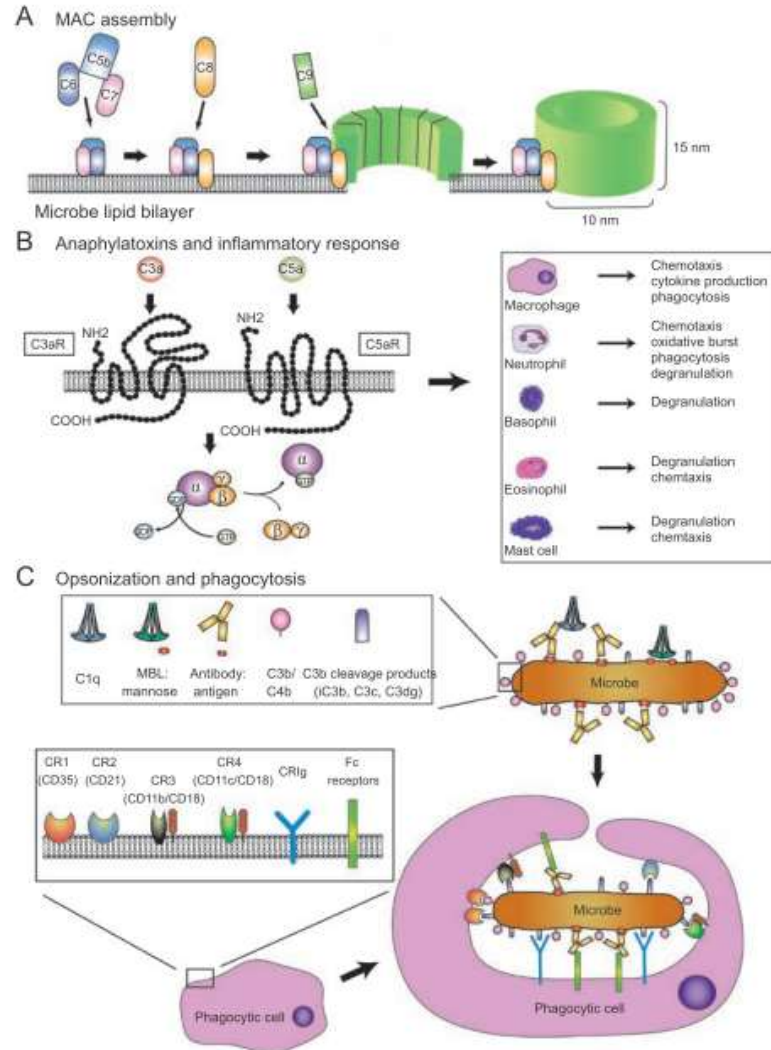


Potentes quimio  
atrayentes para los  
PMN



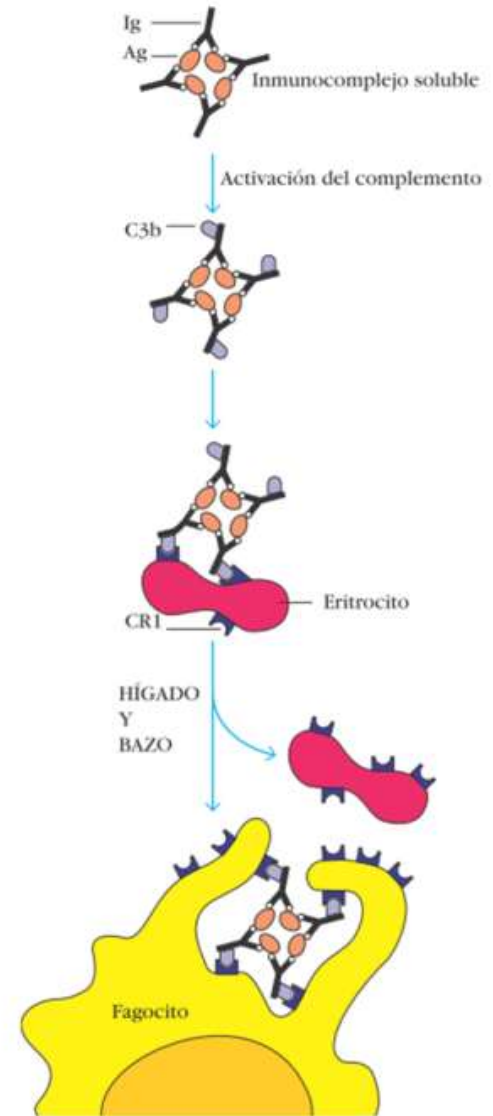
# Reacciones de hipersensibilidad tipo III

- Papel del complemento:



# Reacciones de hipersensibilidad tipo III

- Reacción localizada: Cuando los complejos se depositan en los tejidos muy cerca del sitio de entrada de antígeno.
- Cuando los complejos se forman en la sangre, puede desarrollarse una reacción en todos los casos en que éstos se depositen.

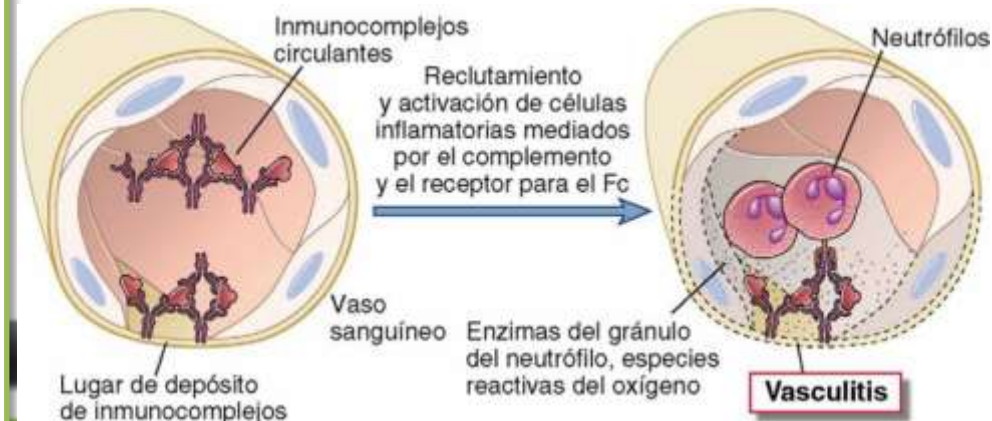


# Reacciones de hipersensibilidad tipo III

¿Dónde se depositan principalmente los inmunocomplejos?

- Paredes de los vasos sanguíneos, en las membranas sinoviales (articulares).
- Membrana basal glomerular (del riñón).
- Plexo coroideo (en el encéfalo).

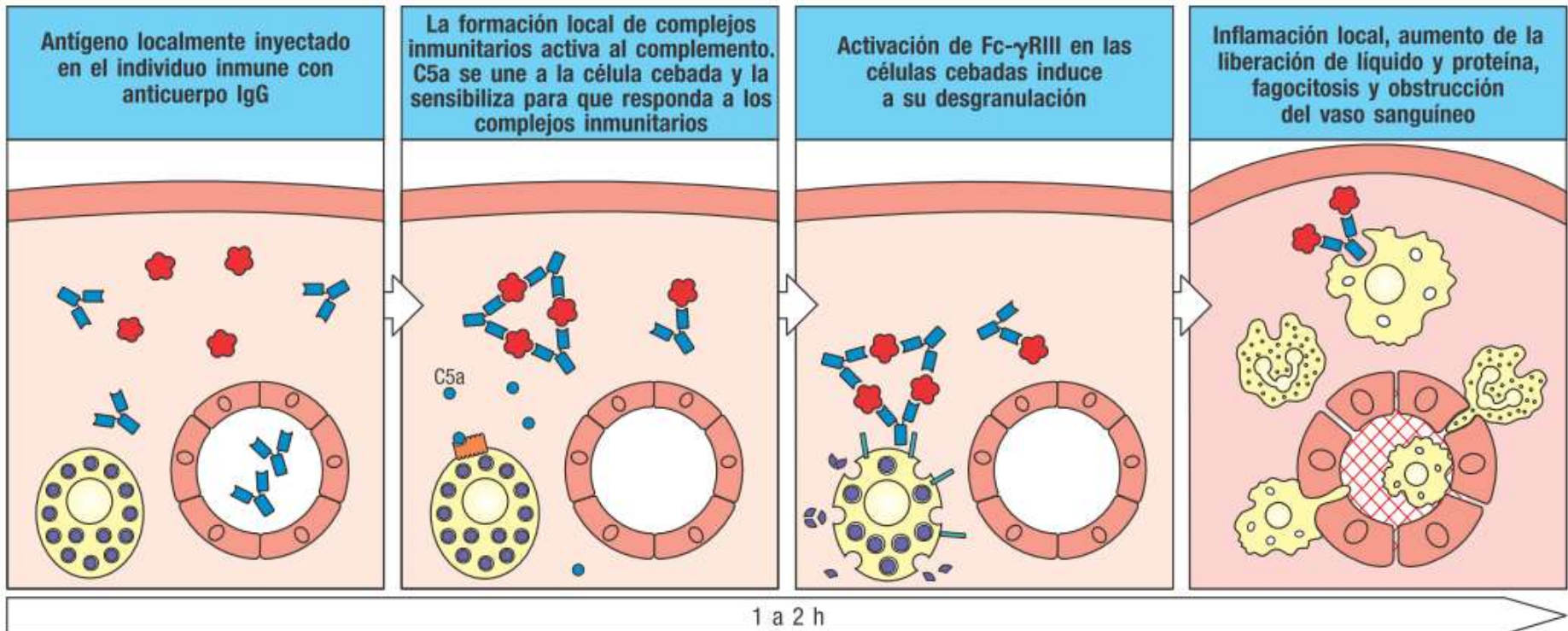
El depósito de estos complejos inicia una reacción que resulta en reclutamiento de neutrófilos hacia ese sitio. Los tejidos se lesionan como consecuencia de la liberación de los gránulos de los neutrófilos.



# Reacciones de hipersensibilidad tipo III

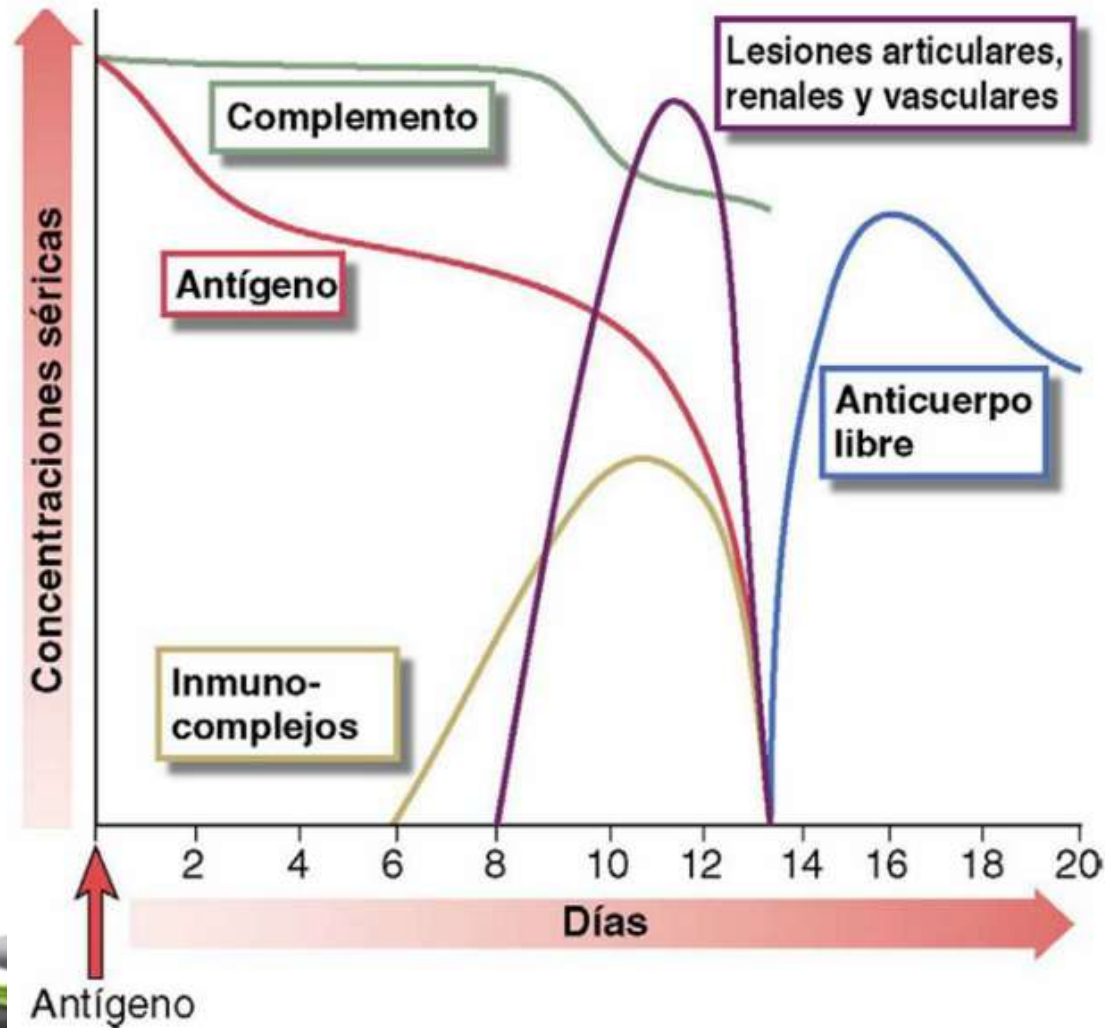
## Reacción de Arthus:

- Vasculitis cutánea local con necrosis tisular
- Resolución entre 3-8 horas
- Atenuación: Depleción de neutrófilos: anti-C5a, CD46 y CD55



# Reacciones de hipersensibilidad tipo III

- La enfermedad del suero:

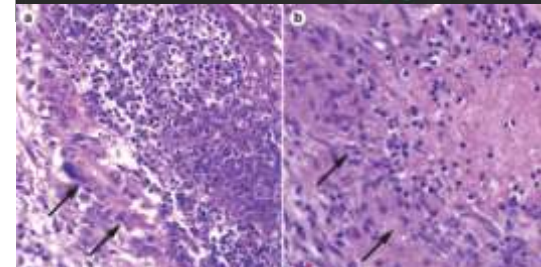
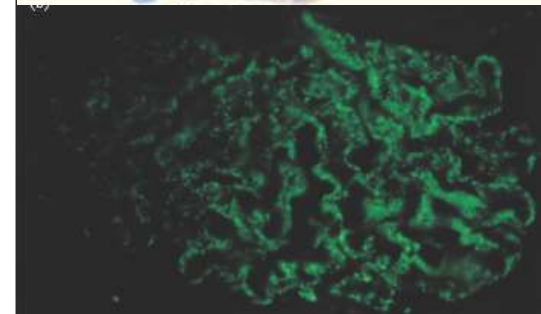
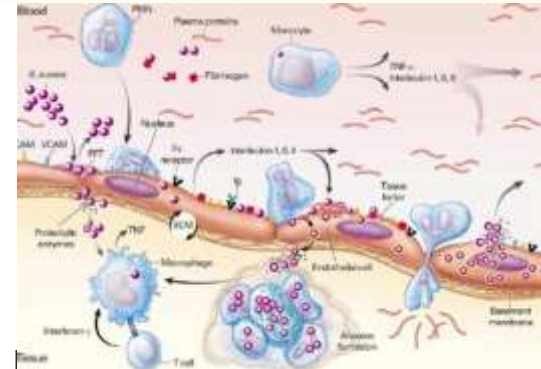


Fiebre, vasculitis,  
artritis, nefritis

# Reacciones de hipersensibilidad tipo III

Etiología relacionada con:

- Infecciones persistentes (endocarditis infecciosa, lepra, paludismo, hepatitis víricas).
- Enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, poliomiositis, LES).
- Inhalación de productos antigénicos procedentes de mohos, vegetales o animales (pulmón del granjero, pulmón del cuidador de palomas).



# Reacciones de hipersensibilidad tipo III

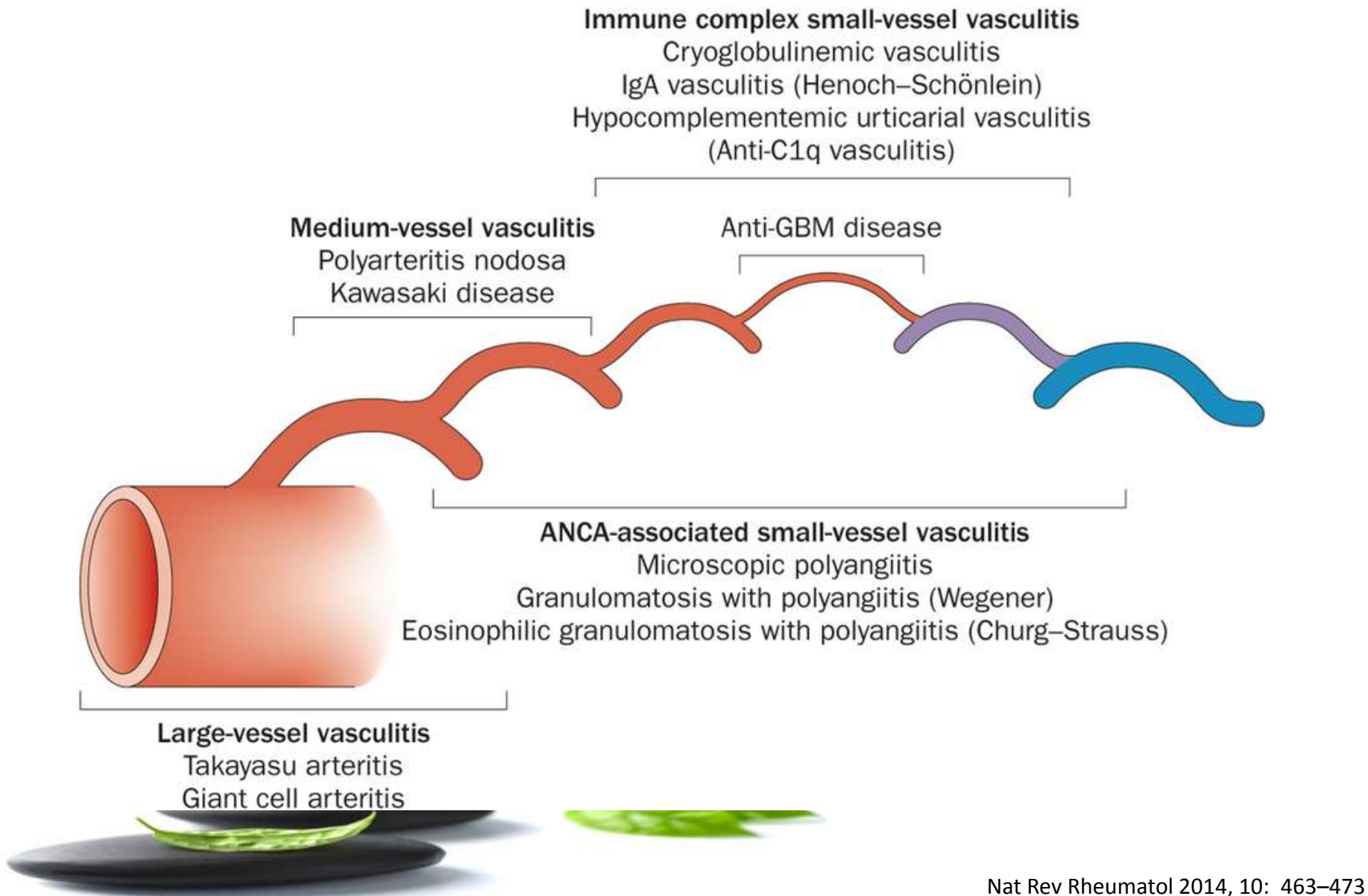
Etiología relacionada con:

**Table 23.4** A Classification of Immune Complex Diseases According to the Antigen Involved

- 
1. ICD involving endogenous antigens
    - Immunoglobulin antigens, e.g., rheumatoid arthritis, hypergammaglobulinemic purpura
    - Nuclear antigens, e.g., systemic lupus erythematosus
    - Specific cellular antigens, e.g., tumors, autoimmune diseases
    - Modified lipoproteins, e.g., atherosclerosis
  2. ICD involving exogenous antigens
    - Medicinal antigens, e.g., serum sickness, drug allergy
    - Environmental antigens
      - Inhaled, e.g., extrinsic alveolitis
      - Ingested, e.g., dermatitis herpetiformis
    - Antigens from infectious organisms
      - Viral, e.g., chronic hepatitis B and C, HIV/AIDS
      - Bacterial, e.g., poststreptococcal glomerulonephritis, subacute endocarditis, leprosy, syphilis
      - Protozoan, e.g., malaria, trypanosomiasis
      - Helminthic, e.g., schistosomiasis, onchocerciasis
  3. ICD involving unknown antigens
    - Most forms of chronic immune complex glomerulonephritis, vasculitis with or without eosinophilia, and many cases of mixed cryoglobulinemia
- 



# Síndromes de Vasculitis





# Síndromes de Vasculitis

Table 1 Cutaneous Manifestations

Small vessel	
Cutaneous small-vessel vasculitis	
Urticarial vasculitis	
Henoch-Schönlein purpura	
Cryoglobulinemia	
Medium vessel	
Polyarteritis nodosa	
Cutaneous PAN	
Mixed vessel	
Microscopic polyangiitis	
Wegener granulomatosis	
Churg-Strauss syndrome	

Table 2: Types of cutaneous vasculitides on histopathology (n=37)

Histopathological Diagnosis	Frequency(n=37)	Percentage
Leukocytoclastic vasculitis	10	27
Nonspecific vasculitis	7	18.9
Cryoglobulinemic vasculitis	4	10.8
Panniculitis with vasculitis	3	8.1
Lymphocytic vasculitis	3	8.1
Urticarial vasculitis	2	5.4
Polyarteritis Nodosa	2	5.4
Endarteritis	1	2.7
Erythema induratum	1	2.7
Granulomatous inflammation with vasculitis	1	2.7
Churg Strauss Syndrome	1	2.7
Capillaritis	1	2.7
Drug induced vasculitis	1	2.7

Urticaria	Nodules
+	+
++	++
+++	+++
++++	++++
+	++
+	++ scalp limbs

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

# Síndromes de Vasculitis

## Vasculitis sistémicas

	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					

# Vasculitis mediadas por ANCA

Entidades clínicas:

- Granulomatosis con poliangitis (GPA)
- Poliangitis microscópica (MPA)
- Granulomatosis eosinofílica (EGPA)

Presencia de ANCA:

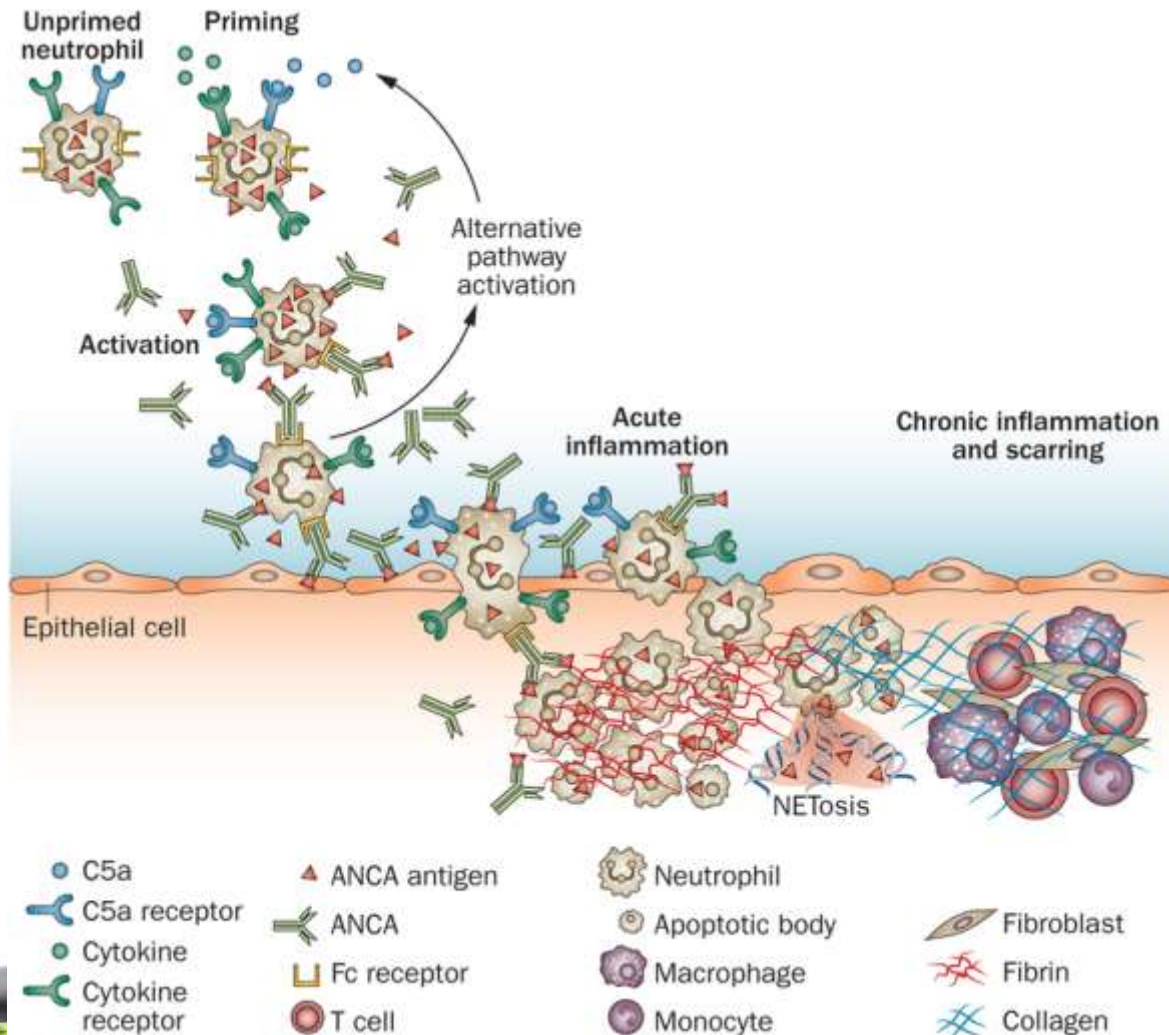
- Contra proteinasa 3 (PR3), particularmente en pacientes con GPA
- Myeloperoxidasa (MPO) en pacientes con MPA
- EN EGPA:
  - 50% de los pacientes son positivos para ANCA, principalmente MPO-ANCA, clínicamente: Vasculitis de pequeños vasos)
  - ANCA-negativos infiltración de los tejidos con eosinofilia

**Table I.** ANCA as present in patients with ANCA-associated vasculitis from a single center.

Diagnosis	PR3-ANCA	MPO-ANCA	Elastase-ANCA	No ANCA detected	% of patients with ANCA
GPA (n=364)	323	25	4	12*	96
EGPA (n=36)	0	23	0	13	64
MPA (n=85)	16	67	1	1	98
NCGN (n=54)	4	47	1	2	94

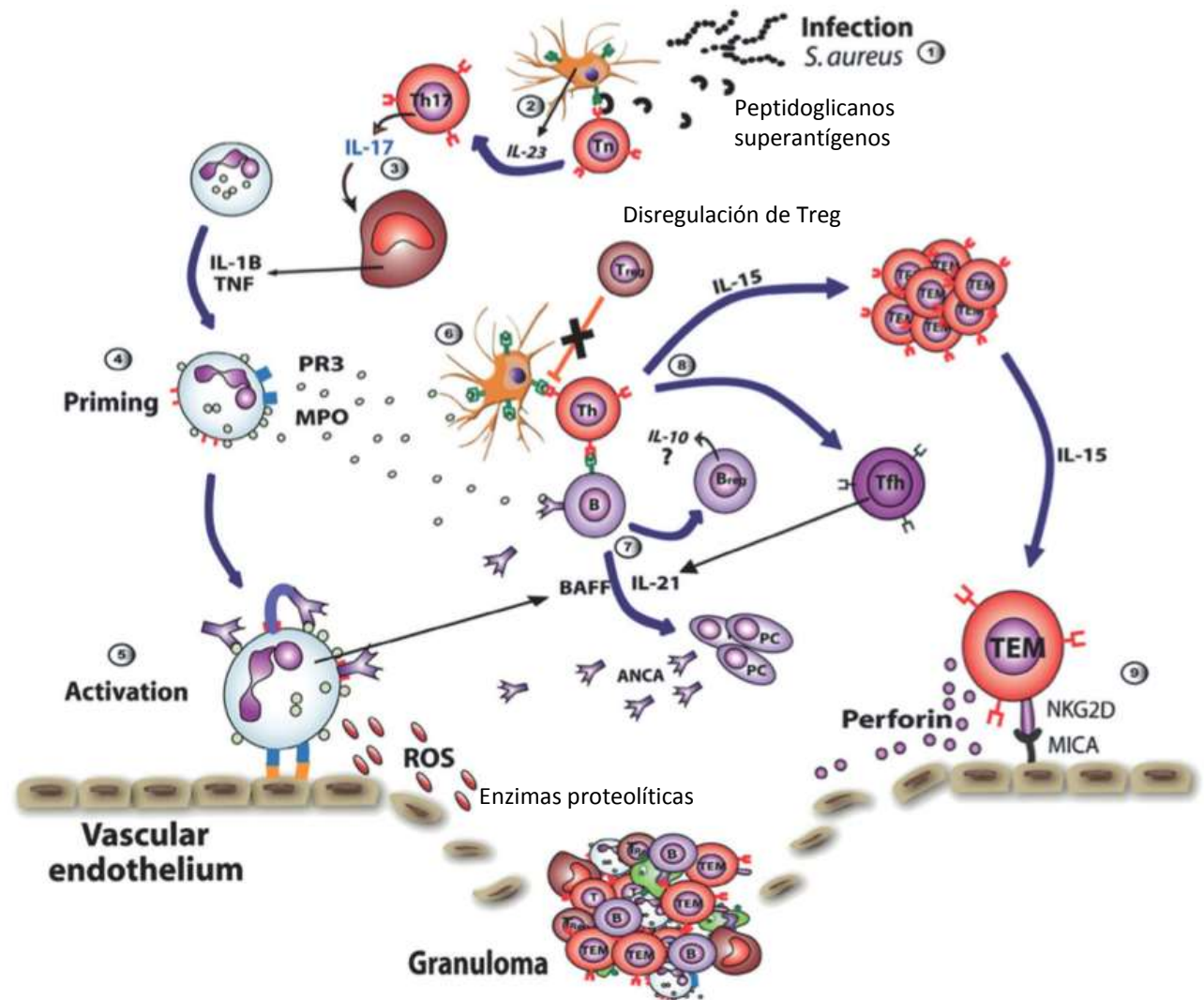
\*10 of 12 were ENT-limited GPA.

# Vasculitis mediadas por ANCA



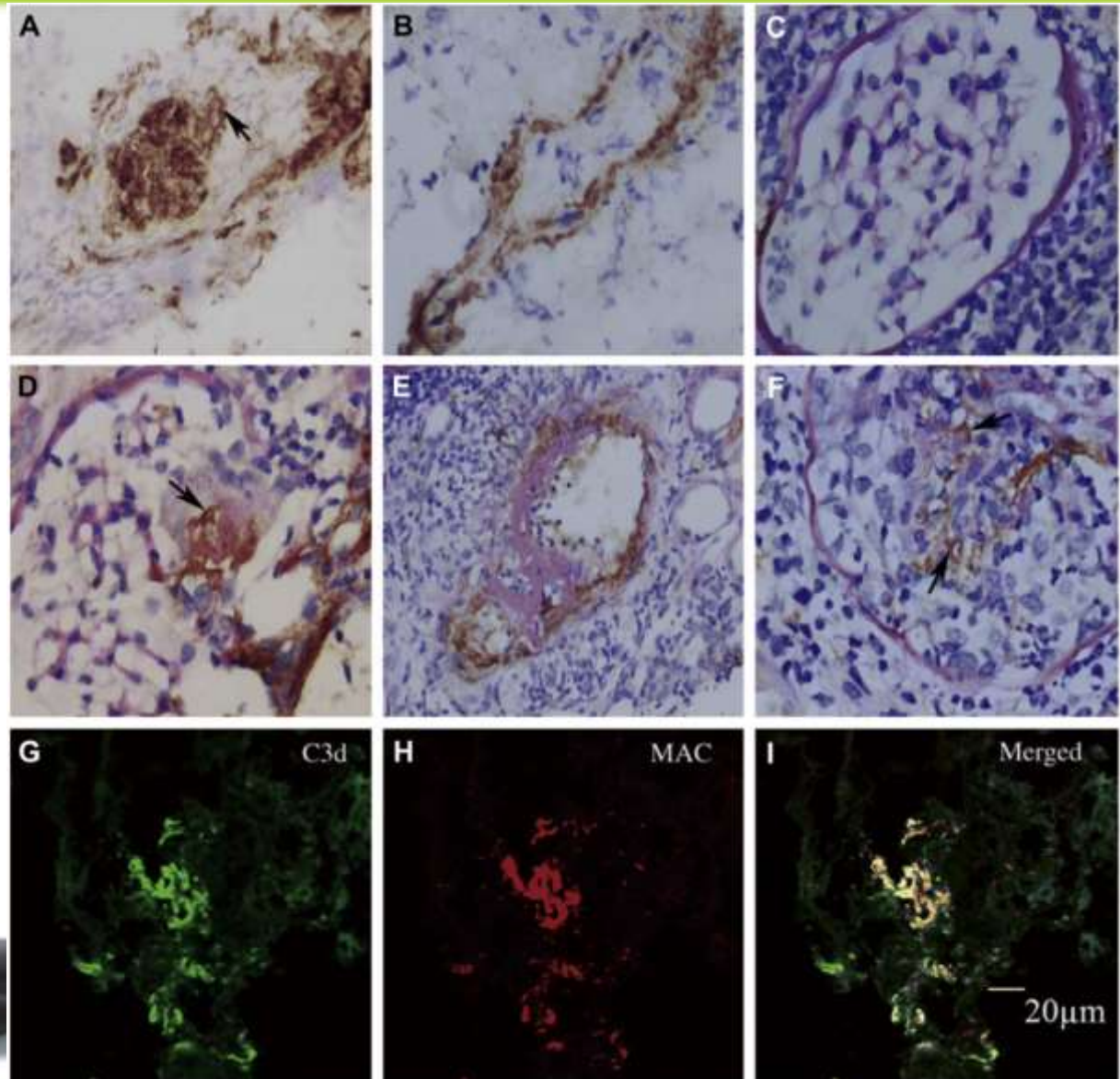
# Vasculitis mediadas por ANCA

- Respuesta innata y adaptativa

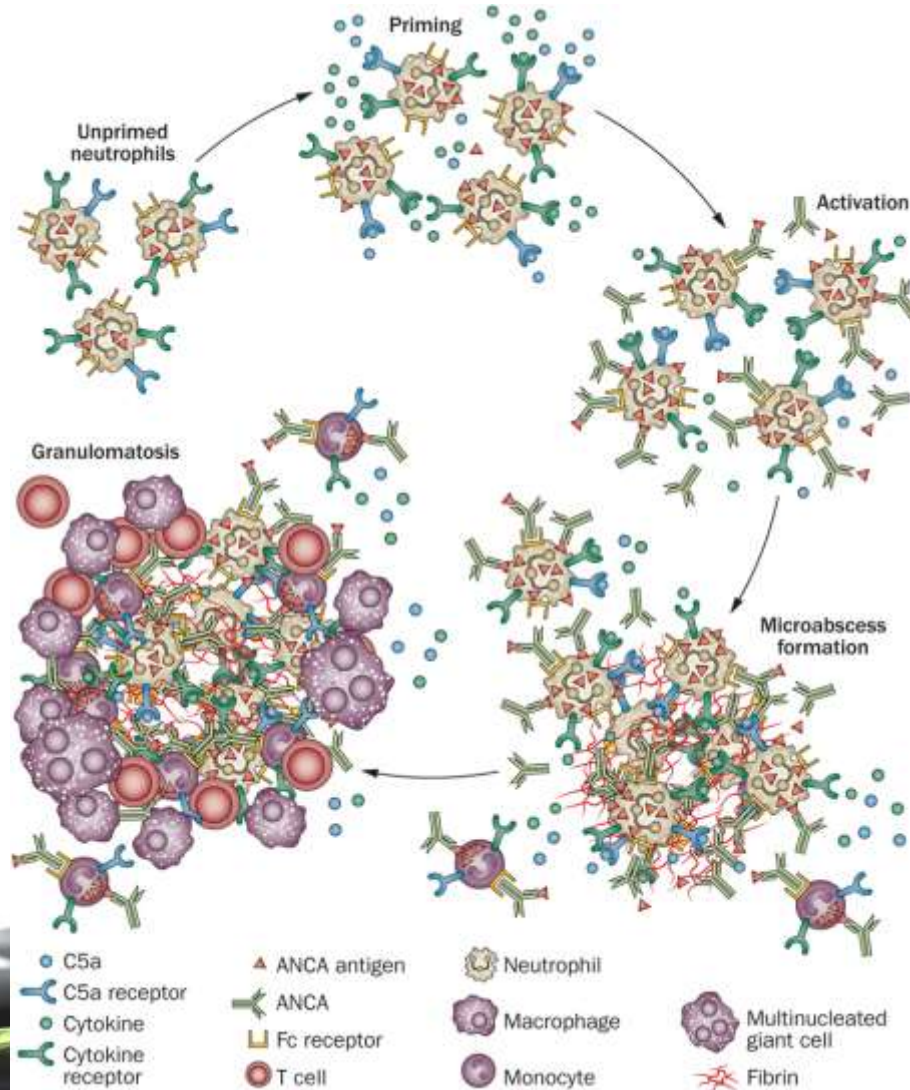


# Vasculitis mediadas por ANCA

- Complemento:



# Granulomatosis necrotizante mediada por ANCA



# Vasculitis de vasos de mediano tamaño

- Panarteritis nodosa: 50% de los casos de vasculitis de vasos de mediano calibre
  - Debida principalmente a infección por VHB
- Glomerulonefritis postestreptocócica

**TABLA 18-3 Ejemplos de enfermedades humanas mediadas por inmunocomplejos**

Enfermedad	Antígeno implicado	Manifestaciones clínico-patológicas
Lupus eritematoso sistémico	ADN, nucleoproteínas, otros	Nefritis, artritis, vasculitis
Panarteritis nudosa	Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B	Vasculitis
Glomerulonefritis postestreptocócica	Antígenos de la pared celular del estreptococo; pueden «plantarse» en la membrana basal glomerular	Nefritis
Enfermedad del suero	Varias proteínas	Artritis, vasculitis, nefritis

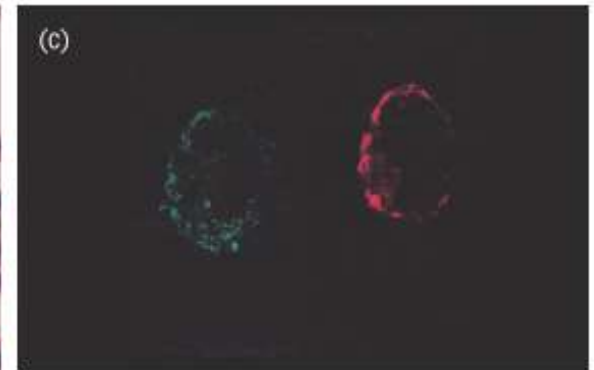
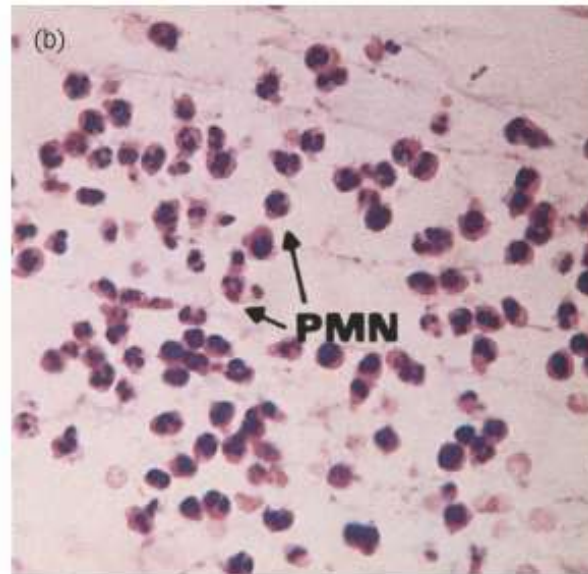
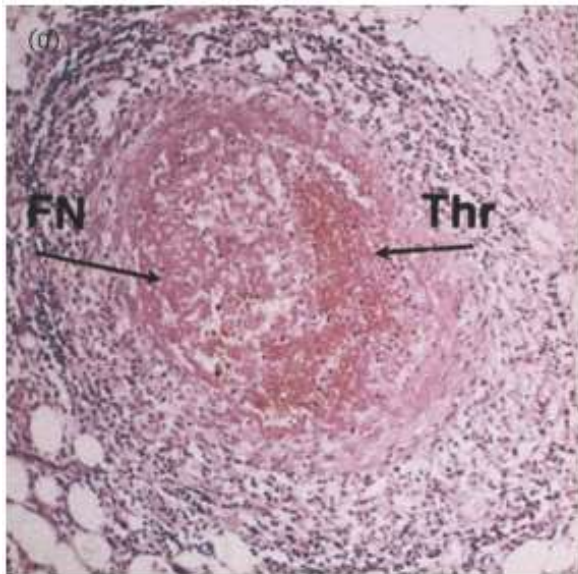




# Vasculitis de vasos de mediano tamaño

Panarteritis nodosa:

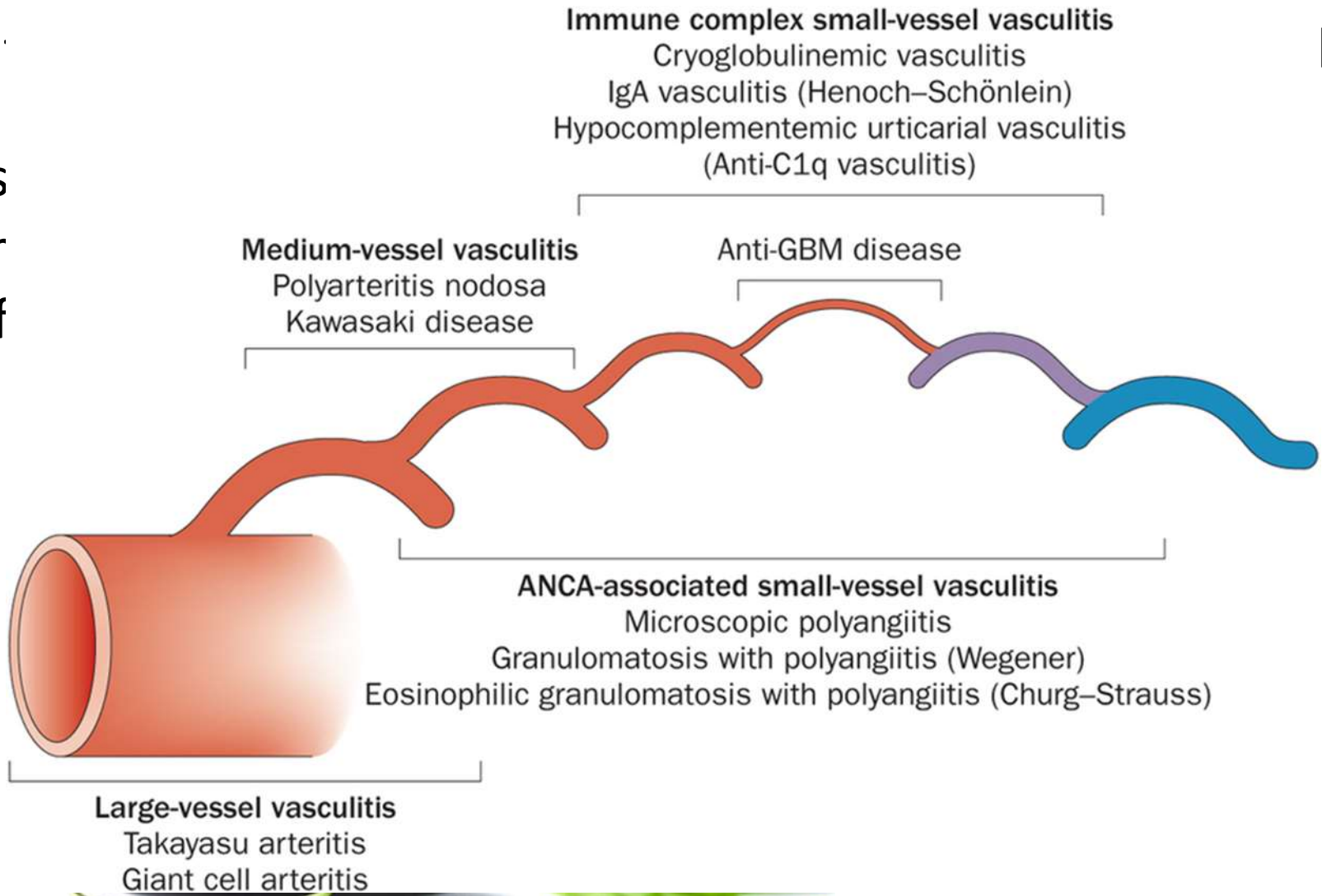
- Presencia de HBsAg y Ac (IgM) en capas media e intima de la arteria renal



# Vasculitis de vasos grandes

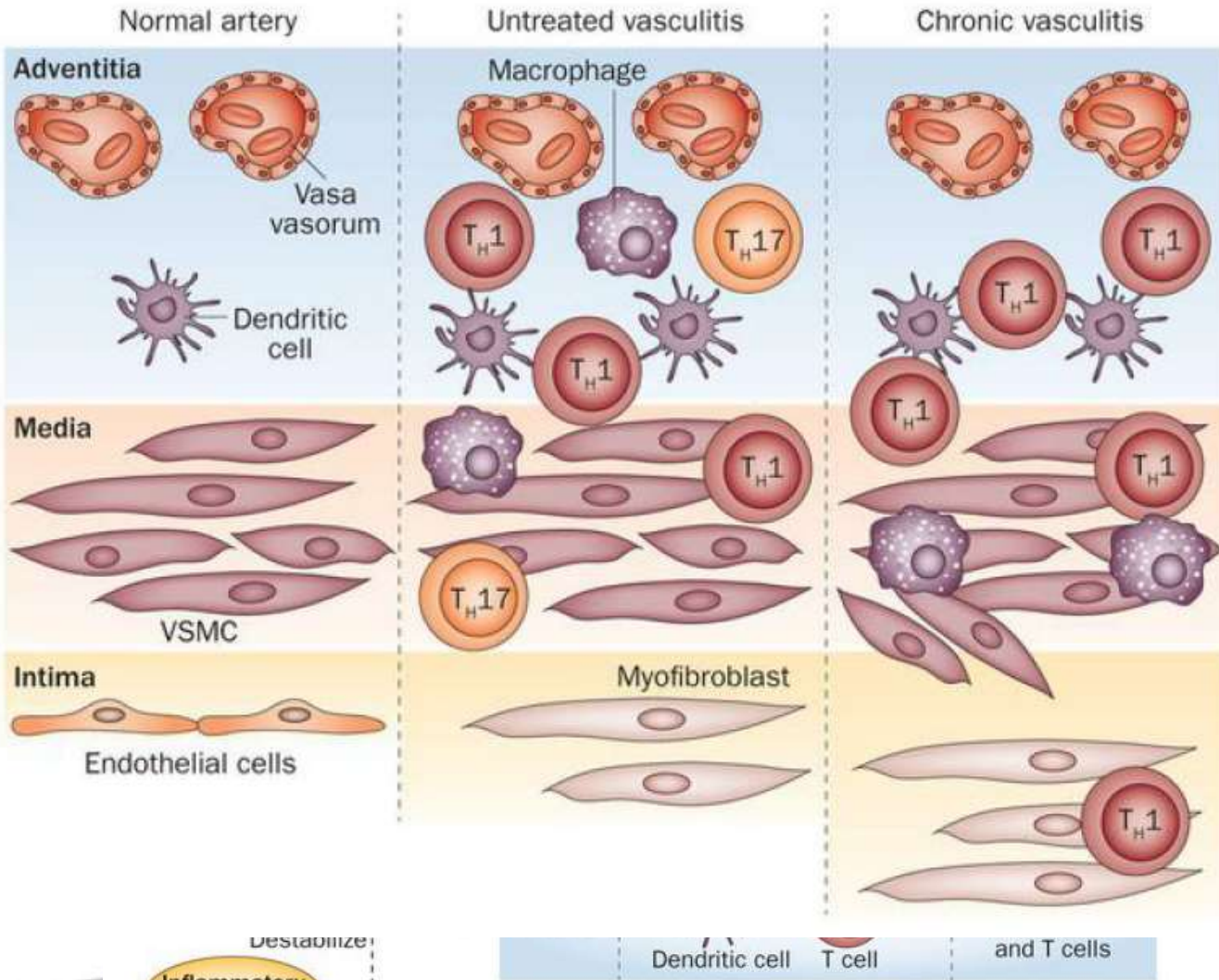
- In
- al
- Es
- Er
- Af

e



# Vasculitis de vasos grandes

- Frec
- GCA
- Disr

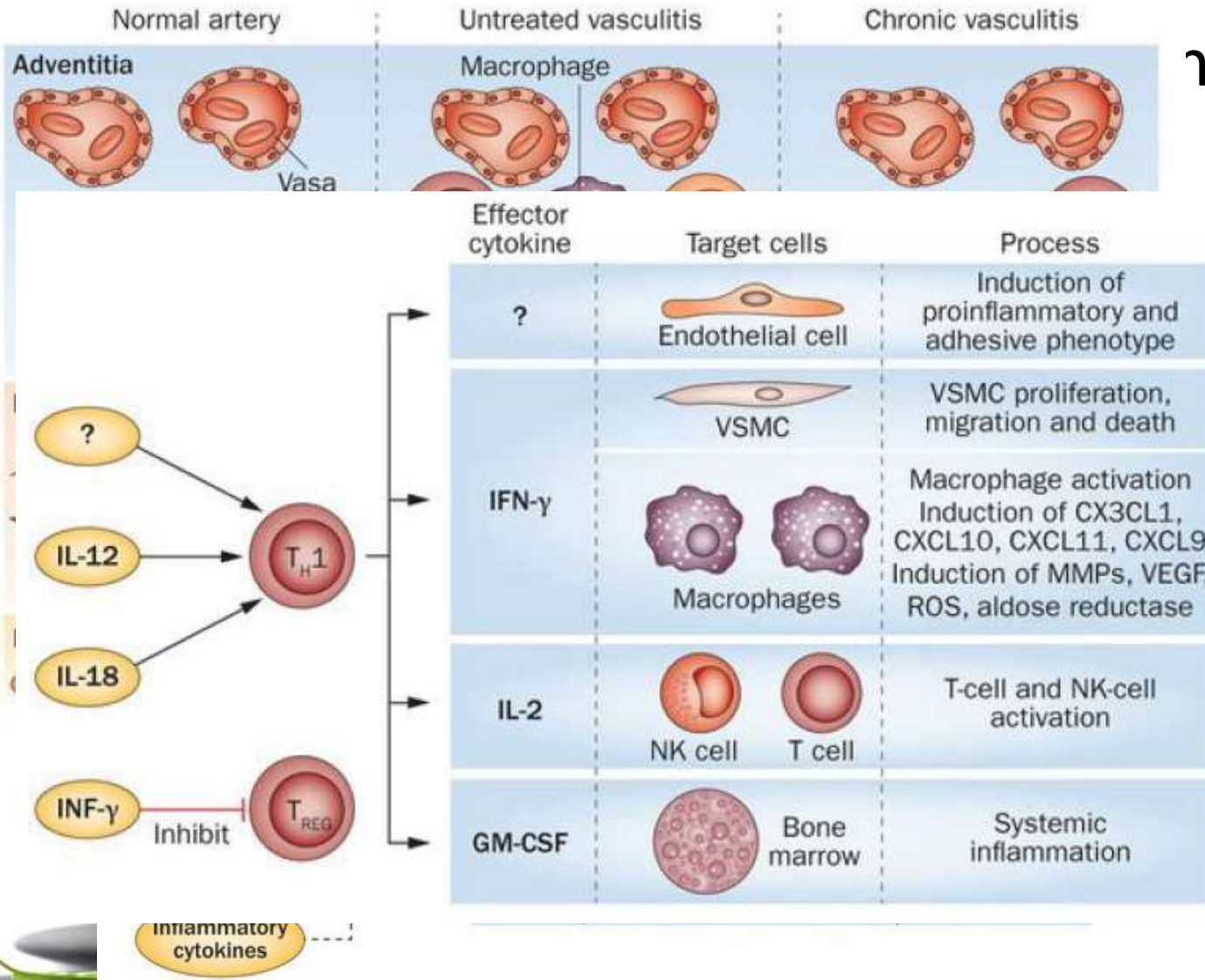


1

3

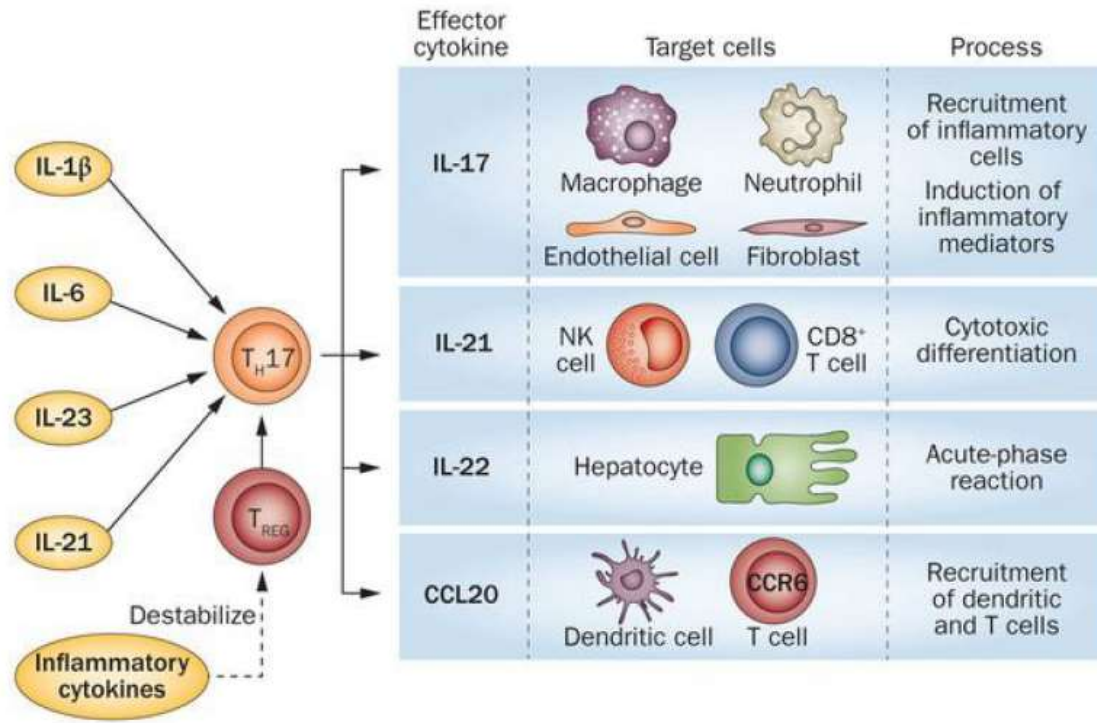
# Vasculitis de vasos grandes

- Frec
- GCA
- Disr



# Vasculitis de vasos grandes

- Frecuencia de células Th17 en pacientes con GCA (10 veces más que en individuos sanos)
- Disminución de la frecuencia de células Treg



# Reacciones de hipersensibilidad tipo III

## Terapéutica:

- Erradicación del antígeno (ejemplo: infecciones, tumores)
- Anti-inflamatorios (corticoesteroides, agentes no esteroideos)
- Inmunosupresores: ciclofosfamida, azatioprine, ciclosporina
- Remoción del IC (plasmaferesis)
- Terapias biológicas:
  - Bloqueo de citokinas: Anticuerpos anti-TNF
  - Interrupción de la interacción del leucocito al endotelio: anti-ICAM-1 humanizado
  - Inhibición de la cascada del complemento: (inhibidor de C1, MCP, DAF, CR1, anticuerpos anti-C5)



# Reacciones de hipersensibilidad tipo III

Vasculitis crioglobulinémicas:

- Vasculitis leucocitoclásticas de vasos de pequeño y mediano tamaño
- Fuerte asociación con infección por VHC
- Hipocomplementemia
- [ ] séricas bajas de C4 y C1q
- Títulos bajos de CH50
- Activación de la vía clásica, presencia de IC y C1q en tejidos implicados

