

INMUNOPATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES POR COMPLEJOS INMUNOLÓGICOS

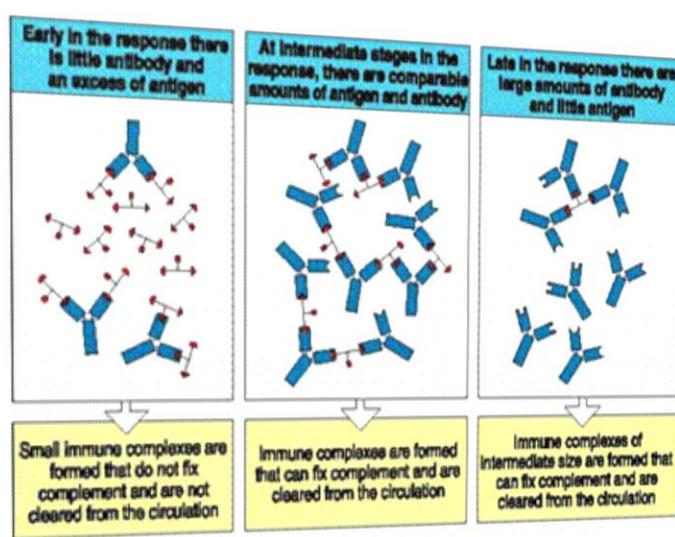


José Ángel Cova Instituto de Inmunología Clínica

Tamaño del complejo
Carga
Valencia
Isotipo

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.

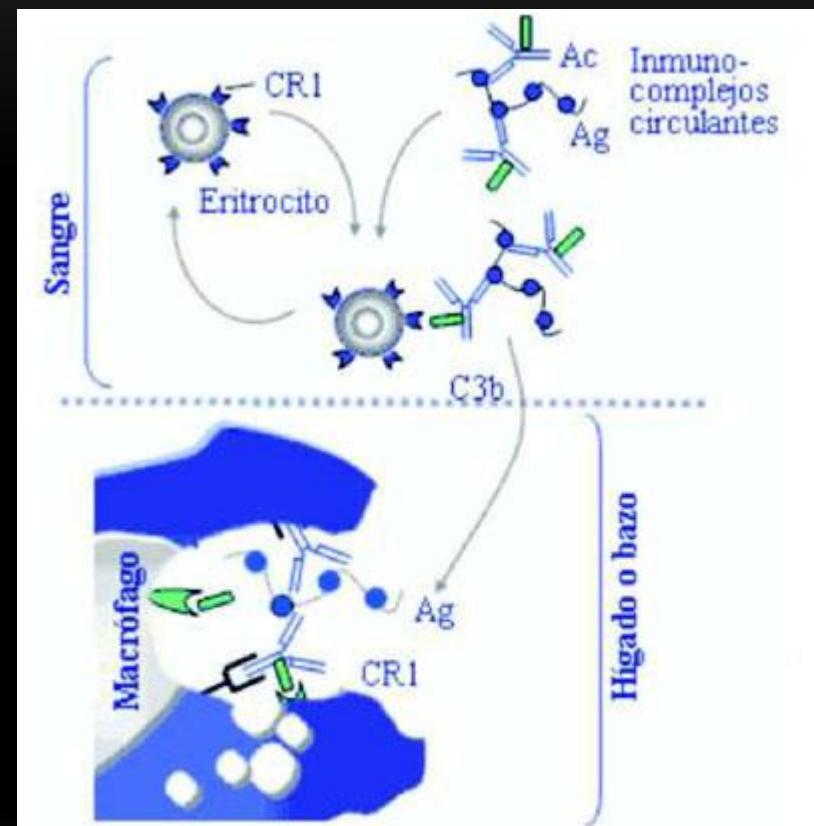
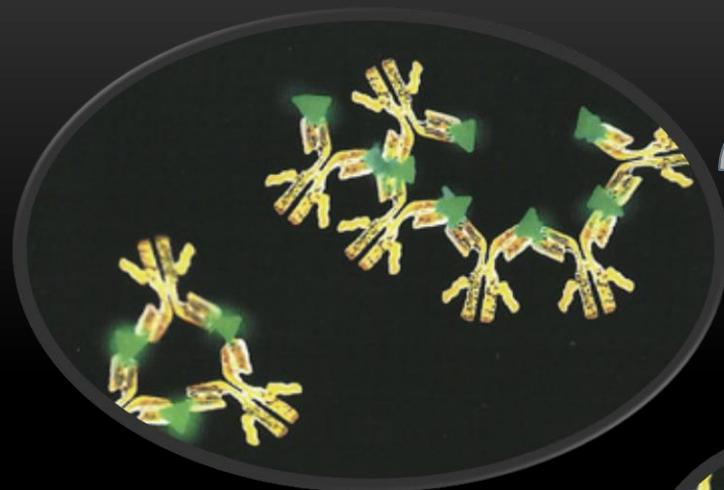
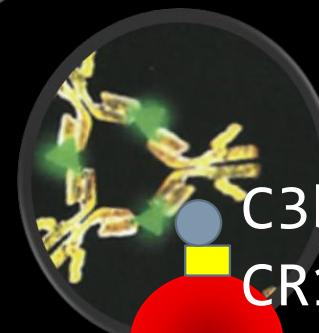
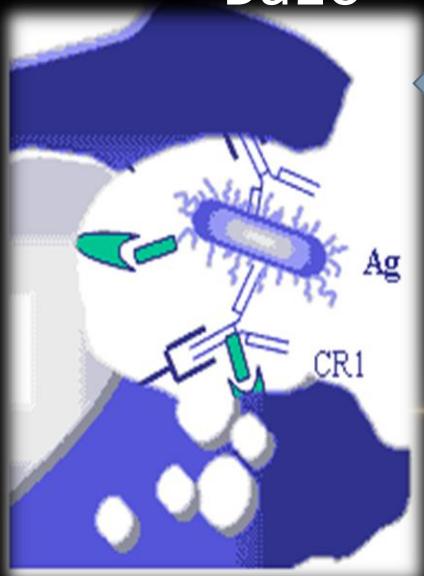


Figura N° 6. Aclaramiento de inmunocomplejos

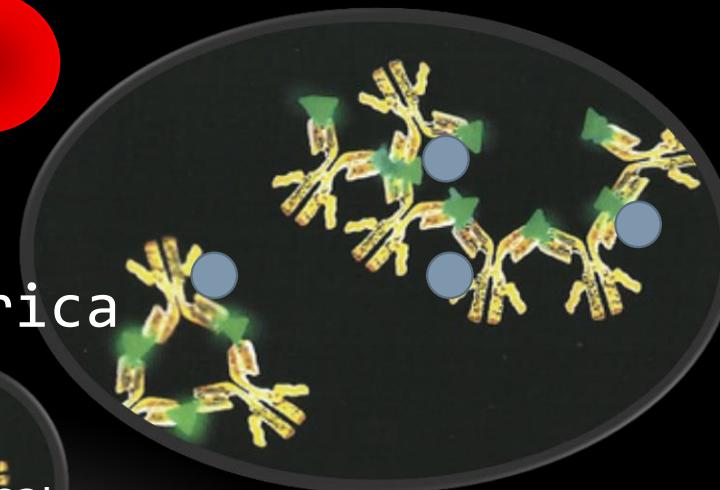
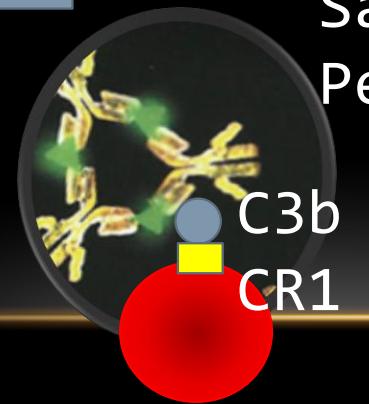
Activación de C



SRE: Higado
Bazo



Sangre
Periférica

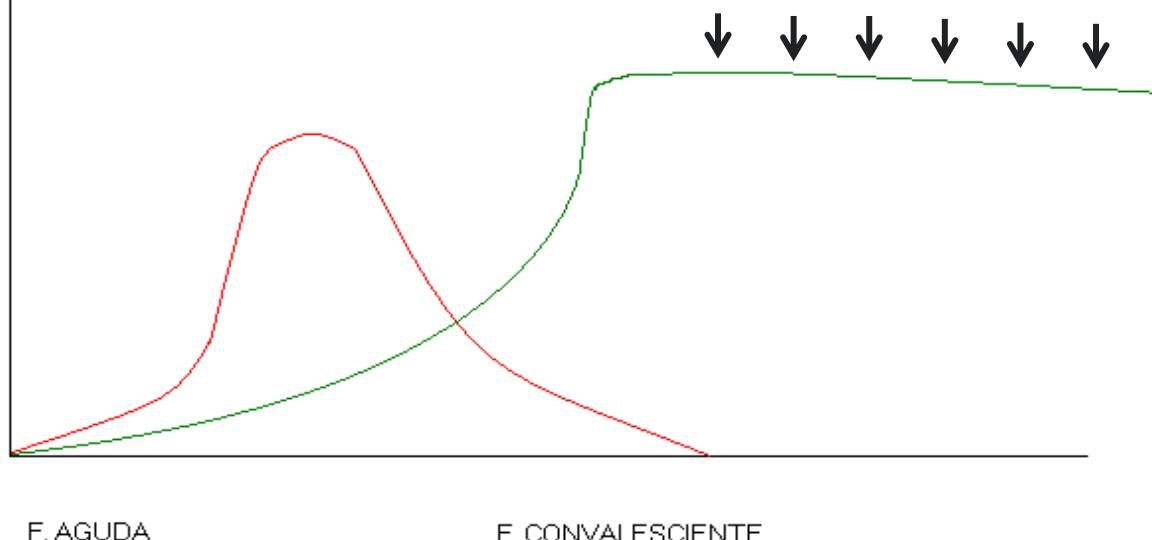


TÍTULO DE

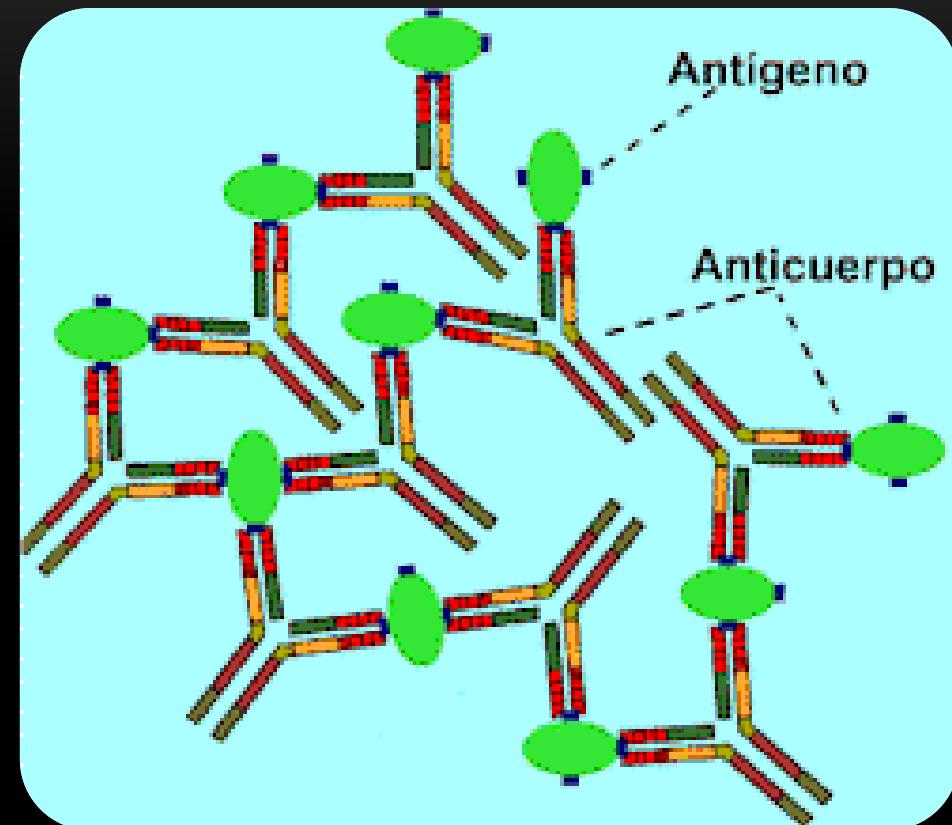
ANTICUERPOS

EL SISTEMA ES SATURABLE

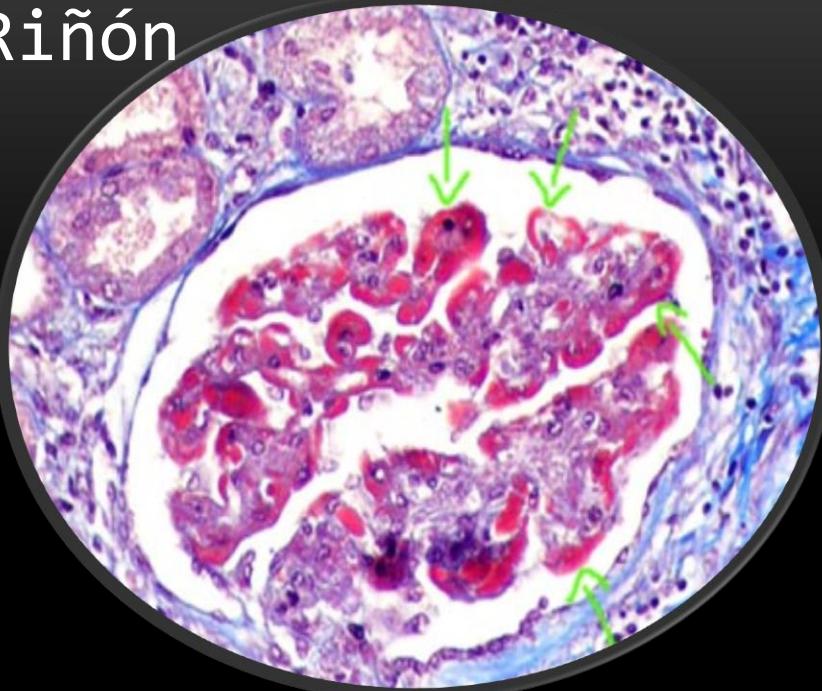
IgG
IgM



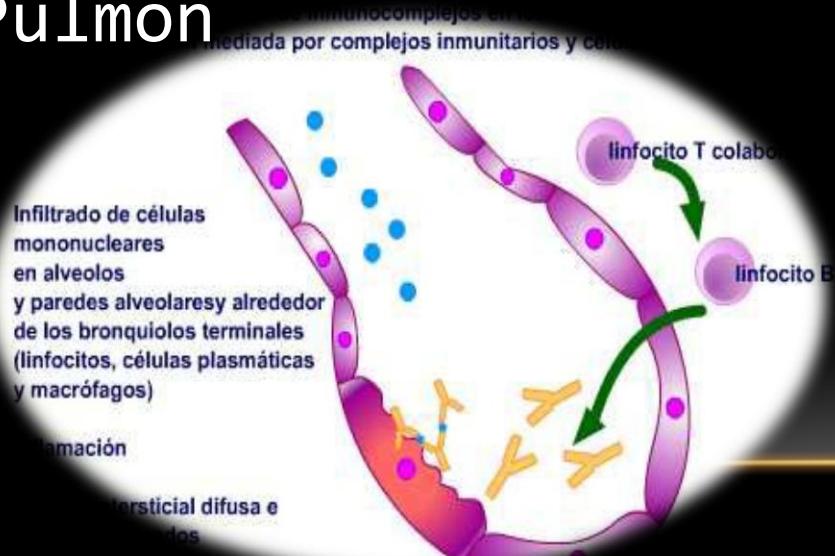
Las reacciones de hipersensibilidad de tipo III o enfermedades por inmunocomplejos son el resultado de la unión **antígeno-anticuerpo** con mediación del complemento y activación de células efectoras.



Riñón



Pulmón



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

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

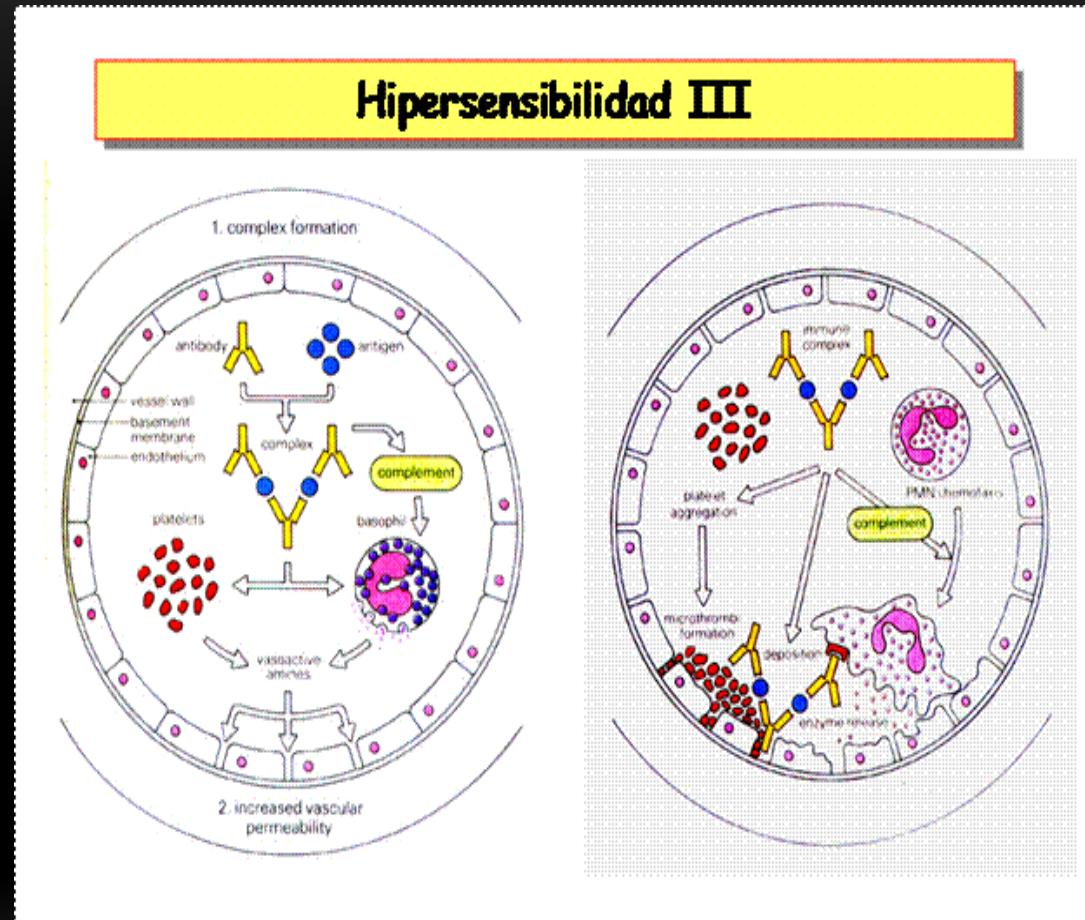
Enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, poliomiositis, LES).

Inhalación de productos antigenicos procedentes de mohos, vegetales o animales

Enfermedades por IC

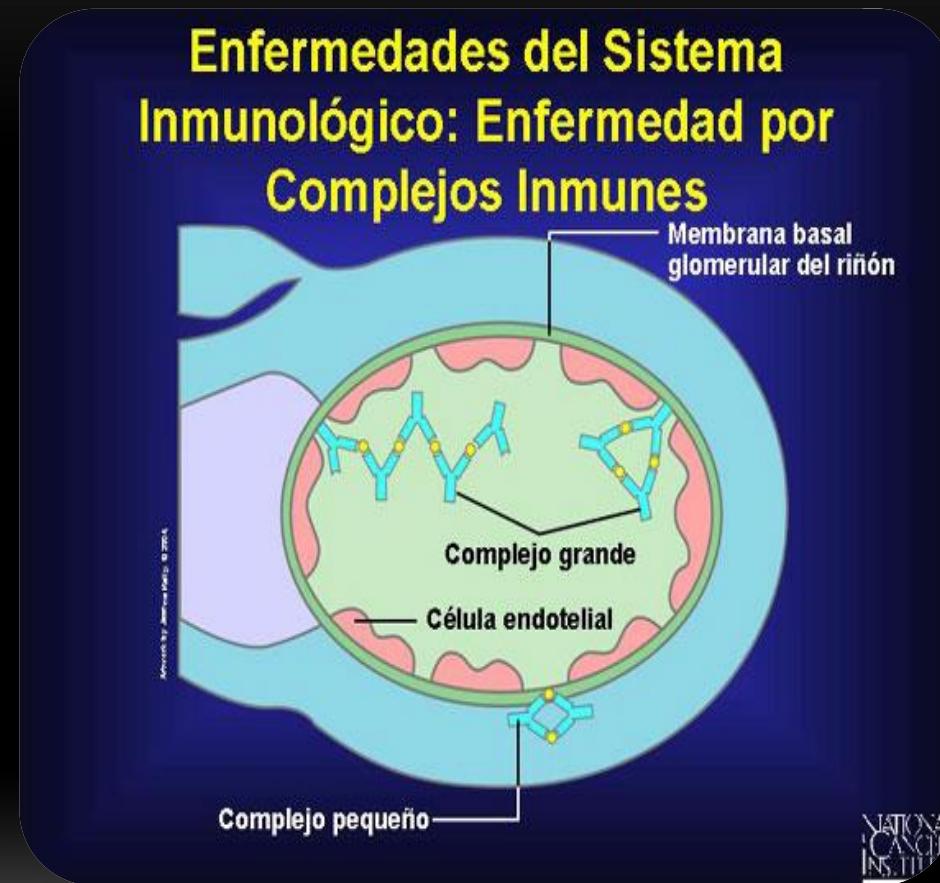
Primera fase:
Los IC pueden
inducir la
activación del C
dando lugar a la
formación de C3a y
C5a que estimulan
la liberación de
aminas vasoactivas
por los basófilos,
estas aminas

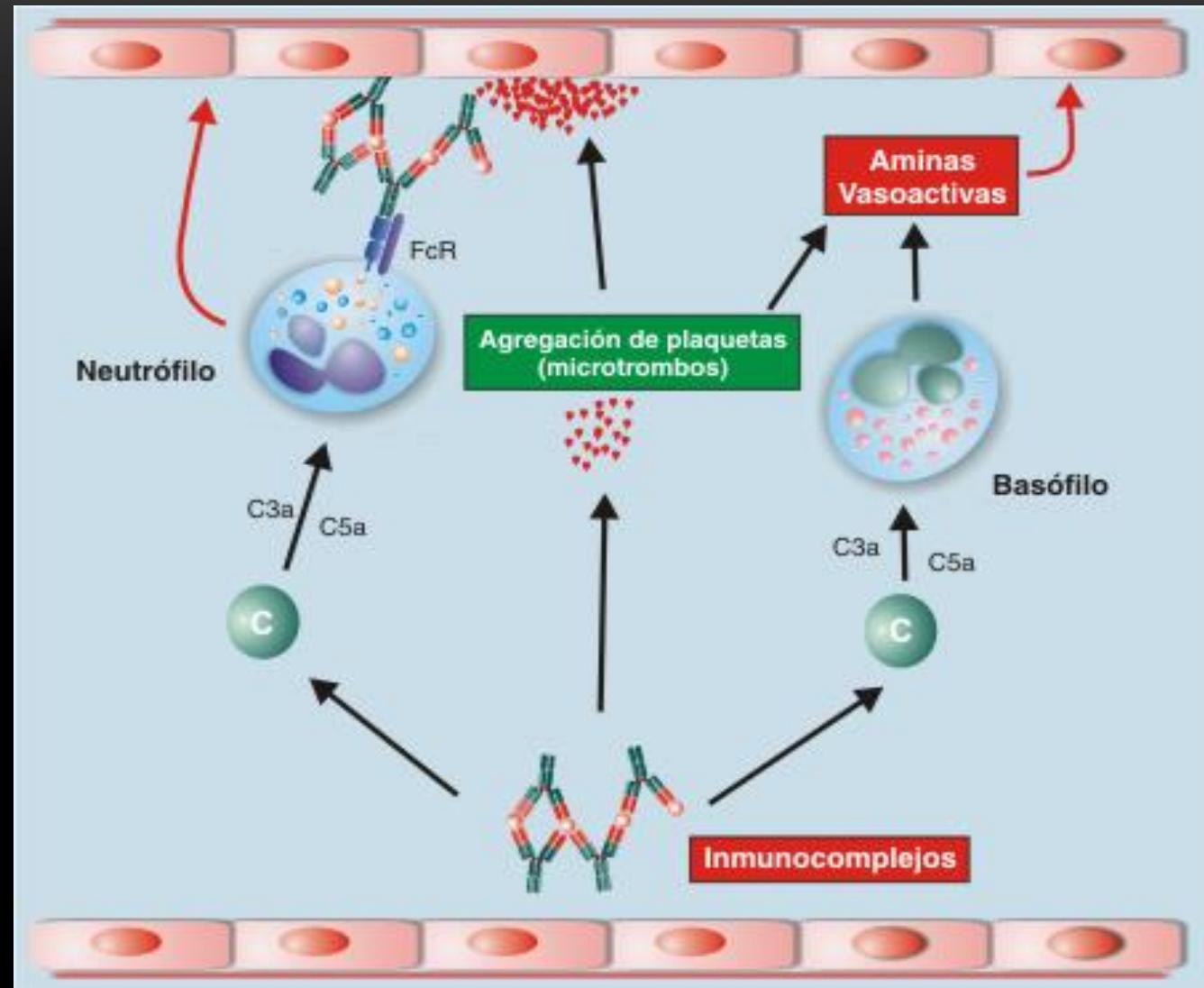
provocan la retracción del endotelio.
También hay participación de plaquetas



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 micro trombos. Los PMN neutrófilos, atraídos al foco por productos de C, liberan enzimas lisosómicas agravando la lesión.





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

Papel de los receptores de C en las EIC

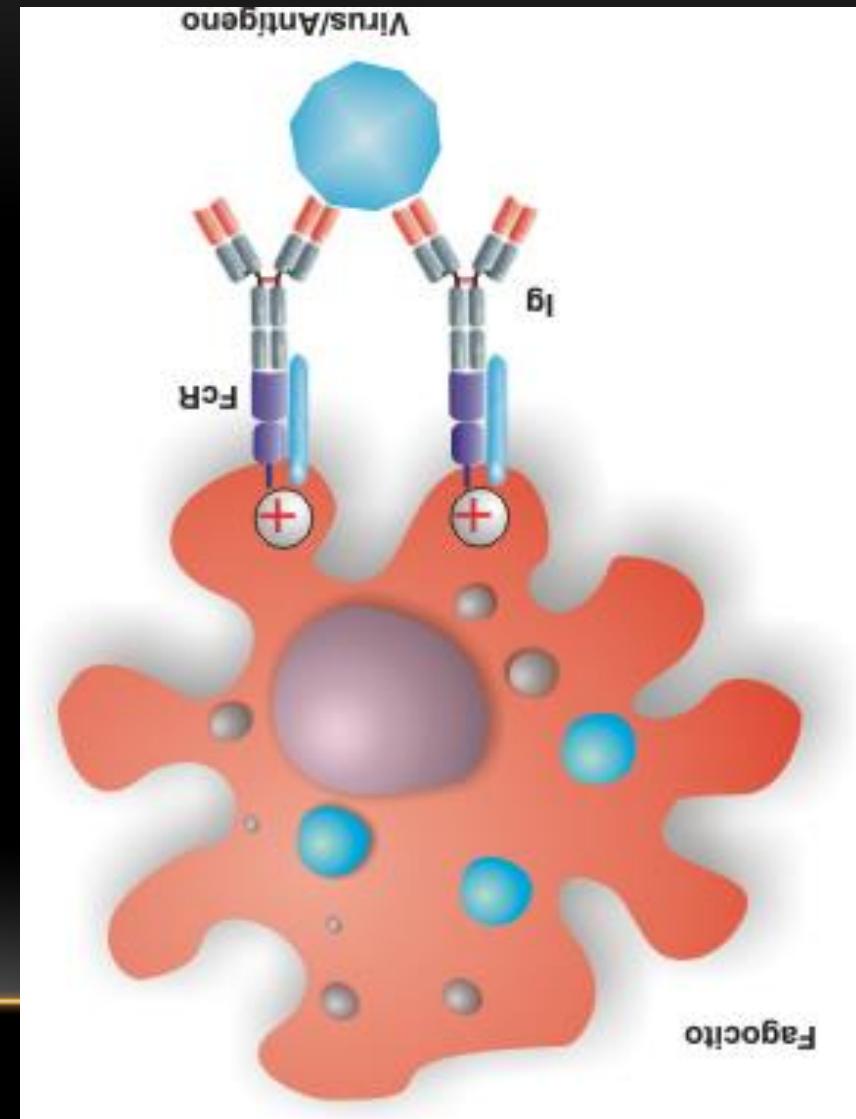
	EXPRESION	FUNCIONES
C3aR	Neutrófilos Basofilos Eosinofilos Células B activadas	Estallido respiratorio en neutrófilos Quimiotaxis, degranulación y estallido respiratorio en eosinofilos y mastocitos
		Incrementa la expresión de $\beta 2$ integrina y L-selectina sobre eosinófilos

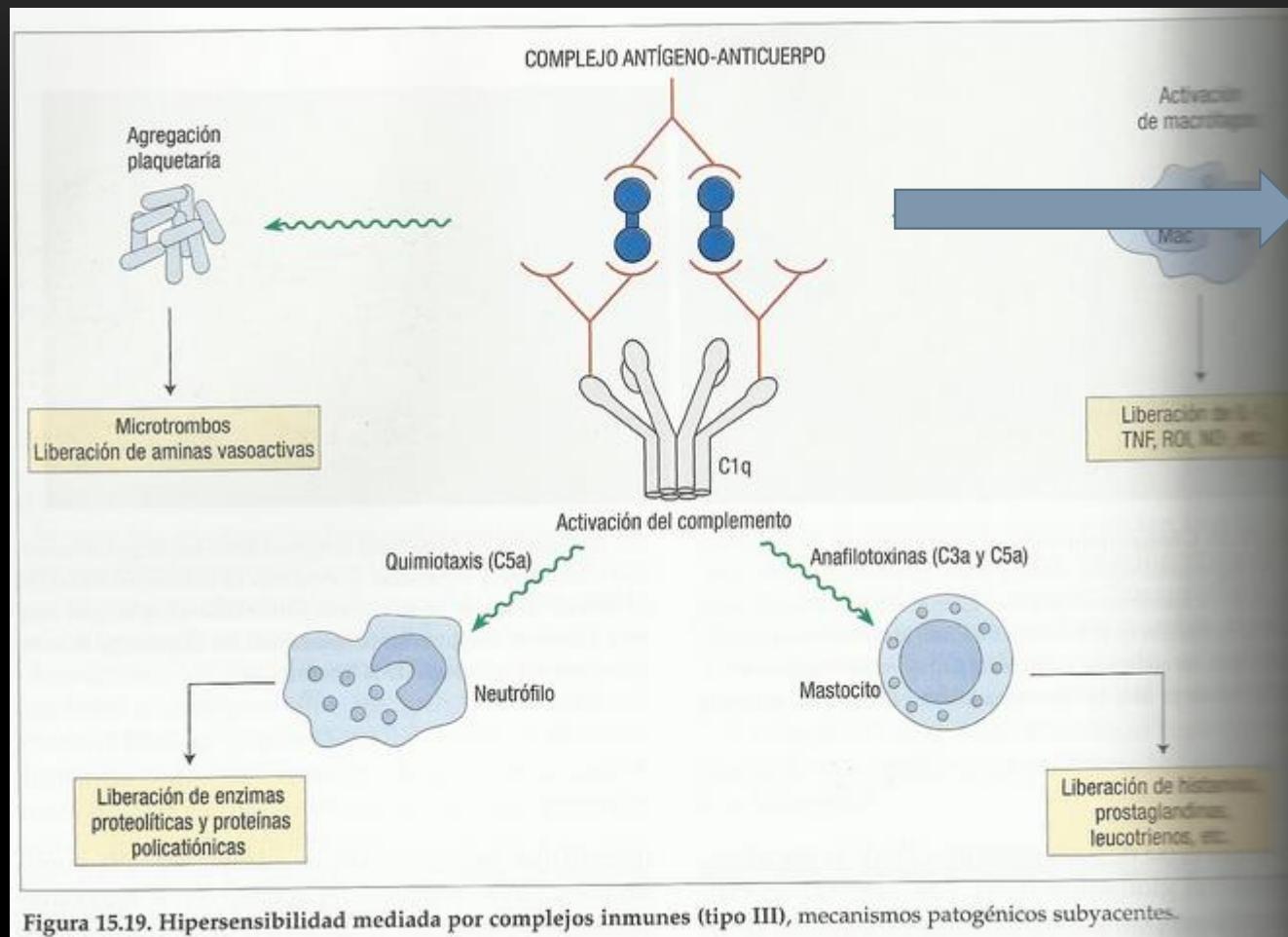
SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Expresión	Funciones
<p>C5aR</p> <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">• Degranulación de neutrófilos, eosinófilos y mastocitos• Liberación de metabolitos reactivos del O₂ por activación de la NADPH oxidasa• Incremento en la expresión de moléculas de adhesión β_2 integrina sobre neutrófilos, eosinófilos y monocitos P-selectina sobre células endoteliales• Incremento en la permeabilidad vascular• Quimiotaxis de PMN• Producción de citoquinas proinflamatorias como TNFα, IL-1, IL-6, quemokinas como IL-8, MIP-2, MIP-1α• Incremento en la expresión del FcγRIII y disminución de FcγRII

Enfermedades por IC

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



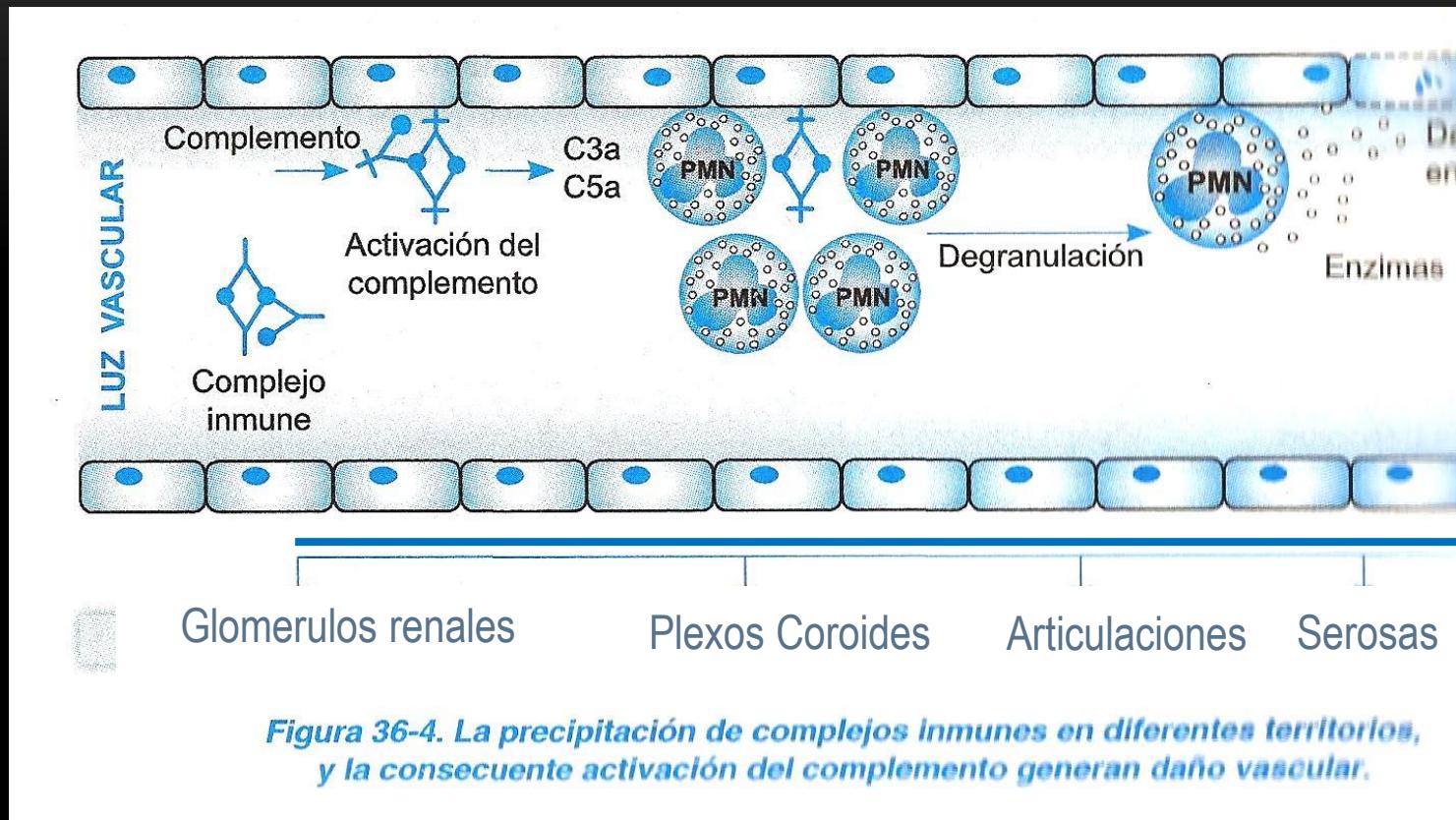


Vasculitis
Alveolitis
Glomerulonefritis

Necrosis
Trombosis

INFLAMACION

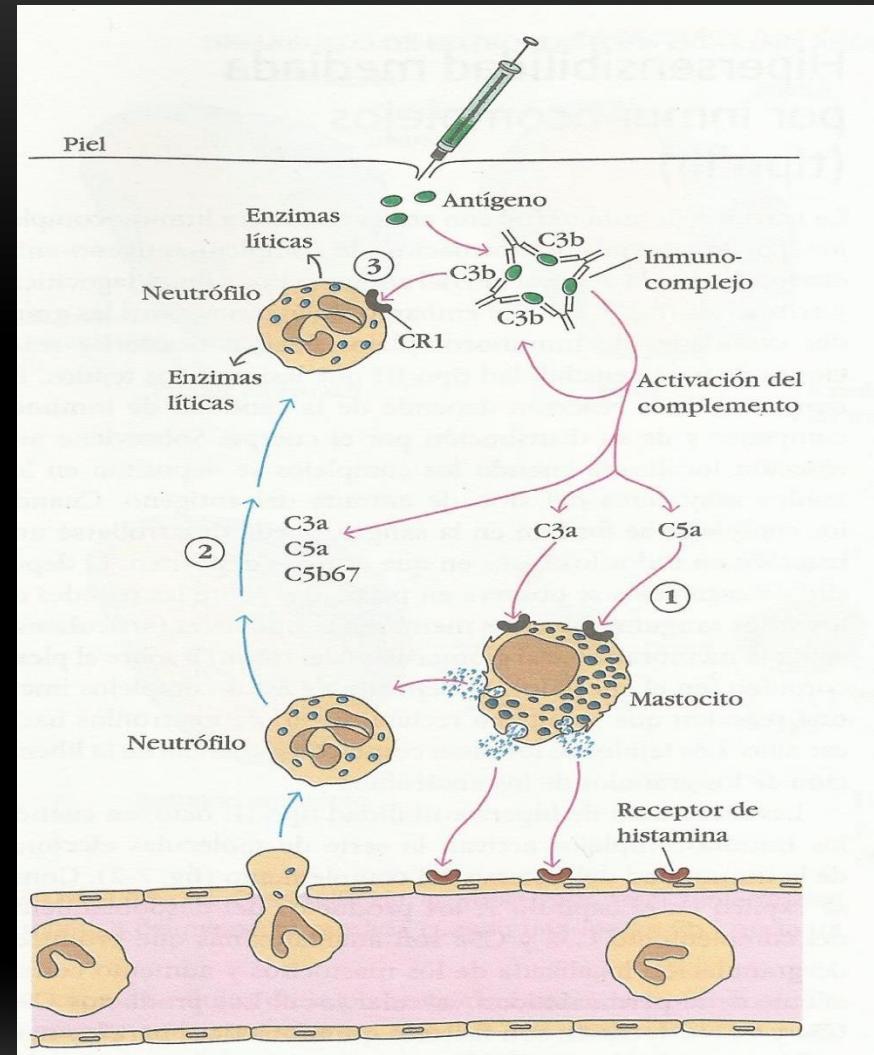
Daño del endotelio



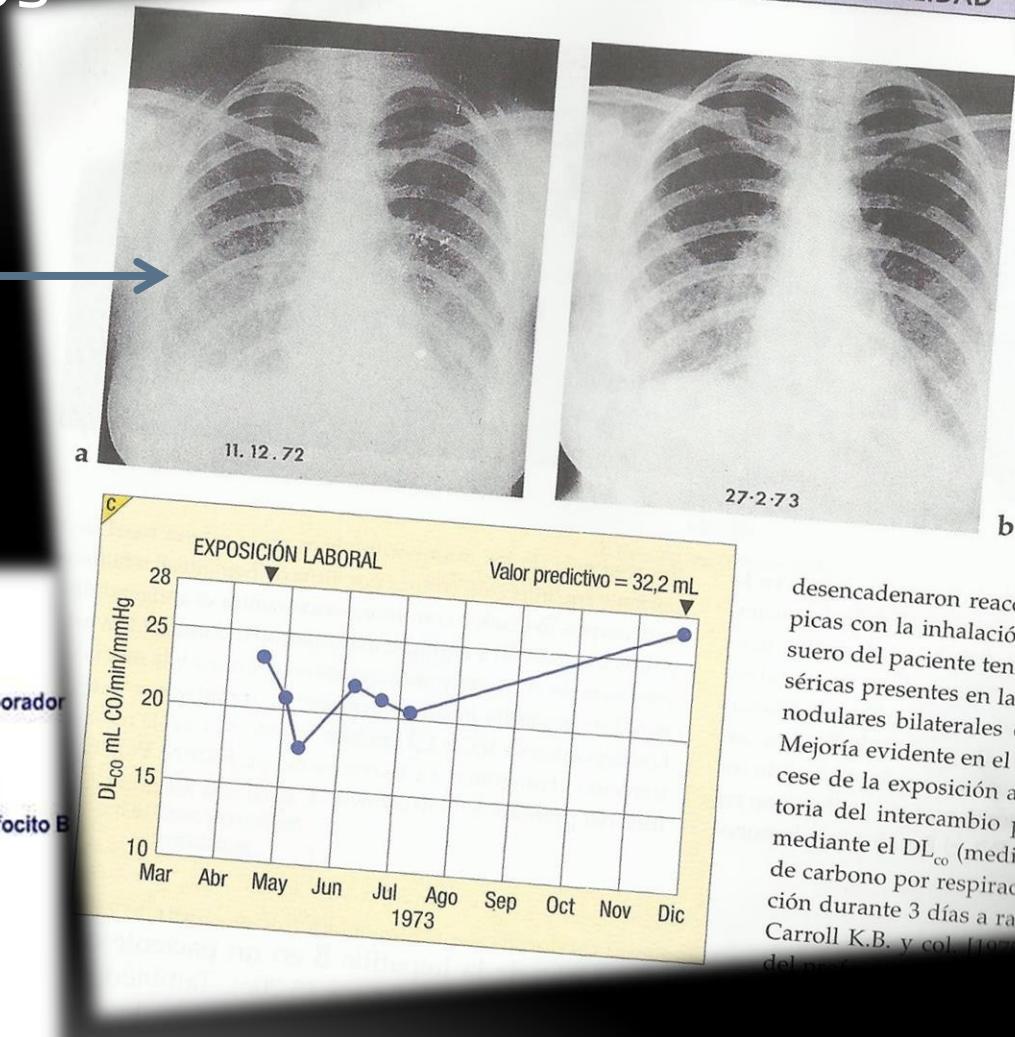
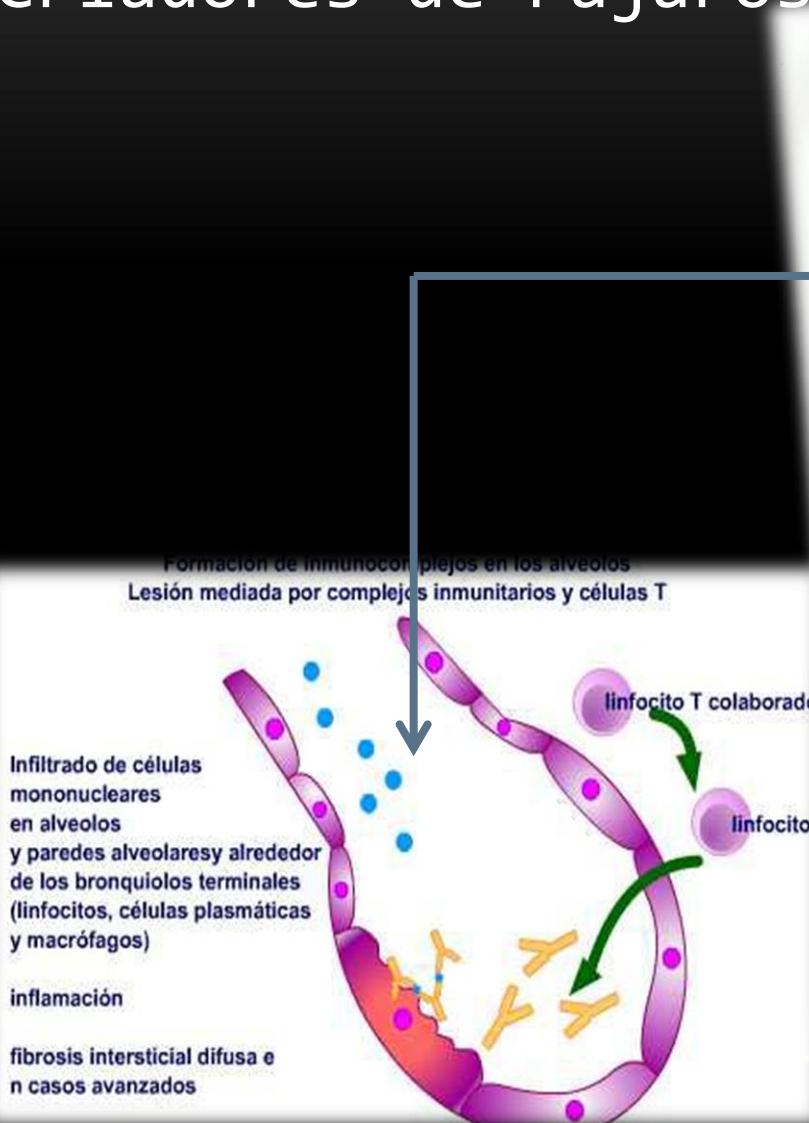
Reacción de Arthus como modelo experimental.

Respuesta local:

Inyección intradermica o subcutánea de un Ag a un animal que tiene concentraciones altas de Acs circulantes específicos , conduce a la formación de ICs localizados

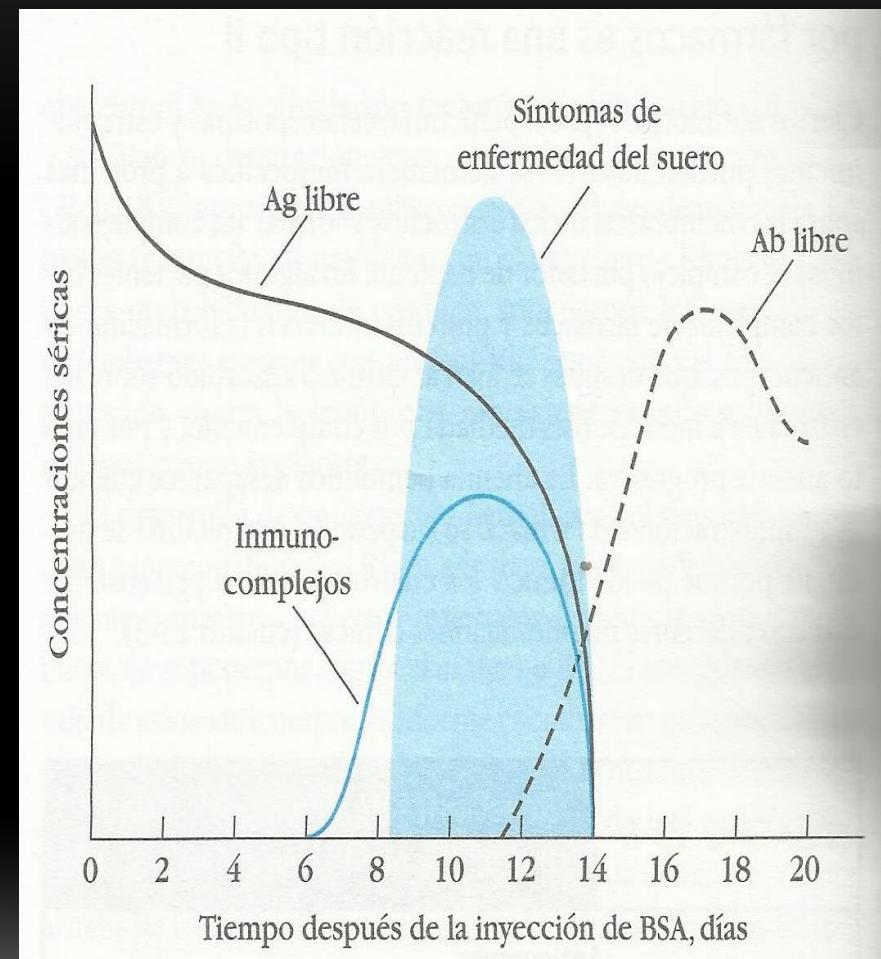


Pulmón de Granjero Criadores de Pájaros



desencadenaron reacciones súbitas con la inhalación y el suero del paciente tenía precipitinas presentes en la orina y nodulares bilaterales durante la exposición a las ratas. Mejoría evidente en el transcurso de la exposición a las ratas mediante el DL_{CO} (medición de DL_{CO} de carbono por respiración única durante 3 días a ratas en el laboratorio de Carroll K.B. y col. [1973]).

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-difterico 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

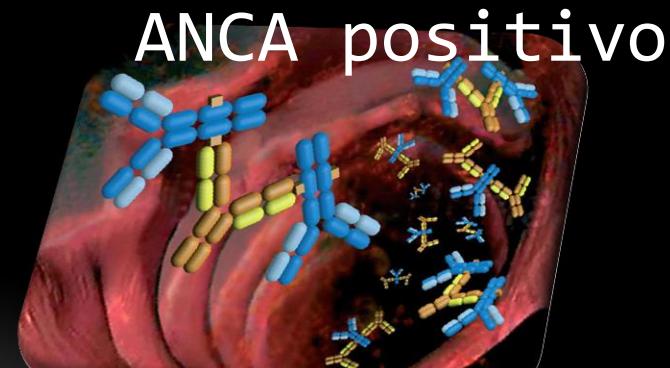
Vasculitis de vaso
de pequeño tamaño

Granulomatosis de Wegener

Síndrome de Churg Strauss

Poliangiitis microscópica

Vasculitis por hipersensibilidad



ANCA negativo

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

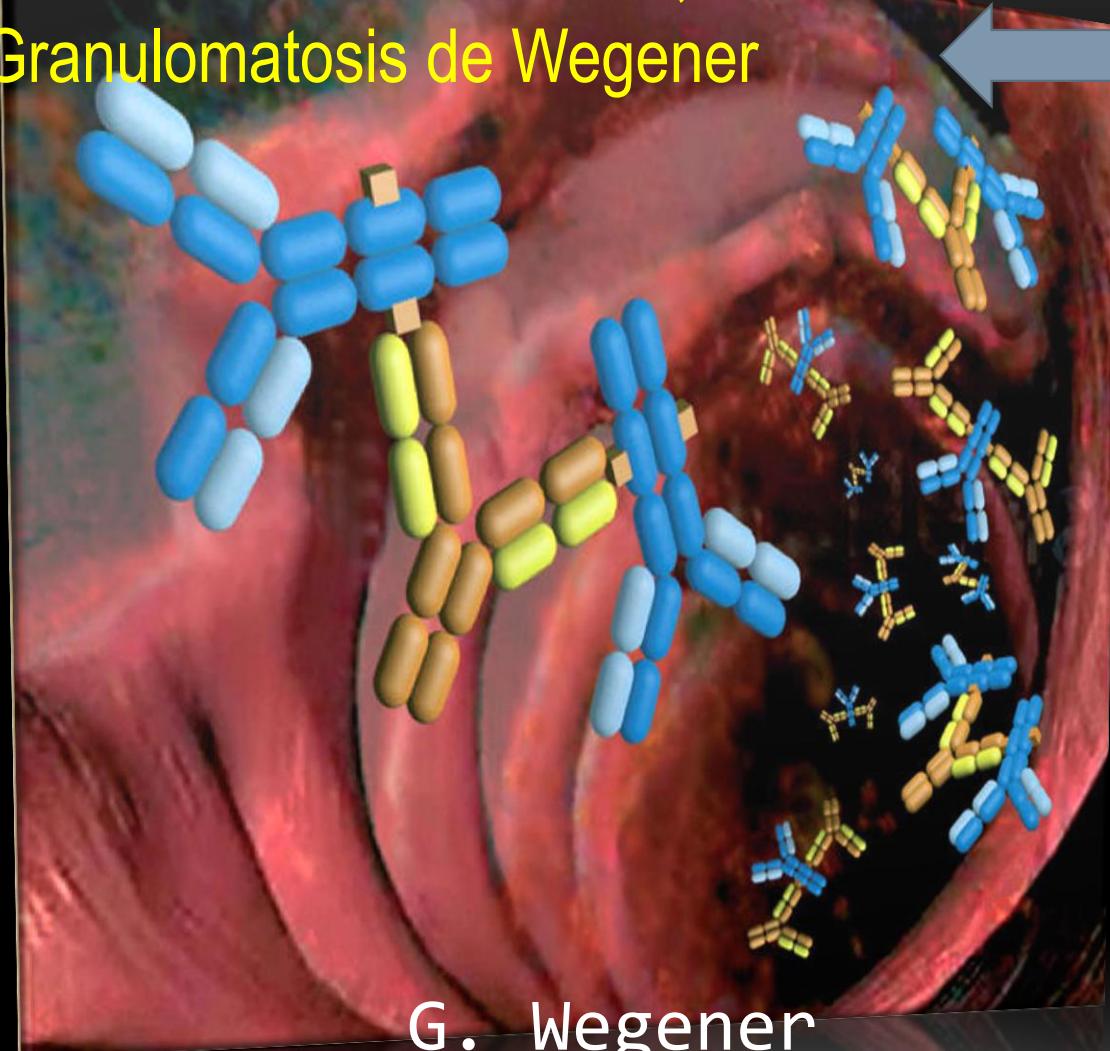
++++, most common skin sign; +, least common skin sign.

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 Arthralgia/arthritis
Cryoglobulinemic vasculitis					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

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



MPO

P-ANCA

PR3

C-ANCA

G. Wegener

PAM

Otras

Vasculitis Cutáneas: Aproximación diagnóstica

História clínica y
exploración física SIN
datos de afección
sistémica

Descartar asociación
con medicamentos e
infecciones

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

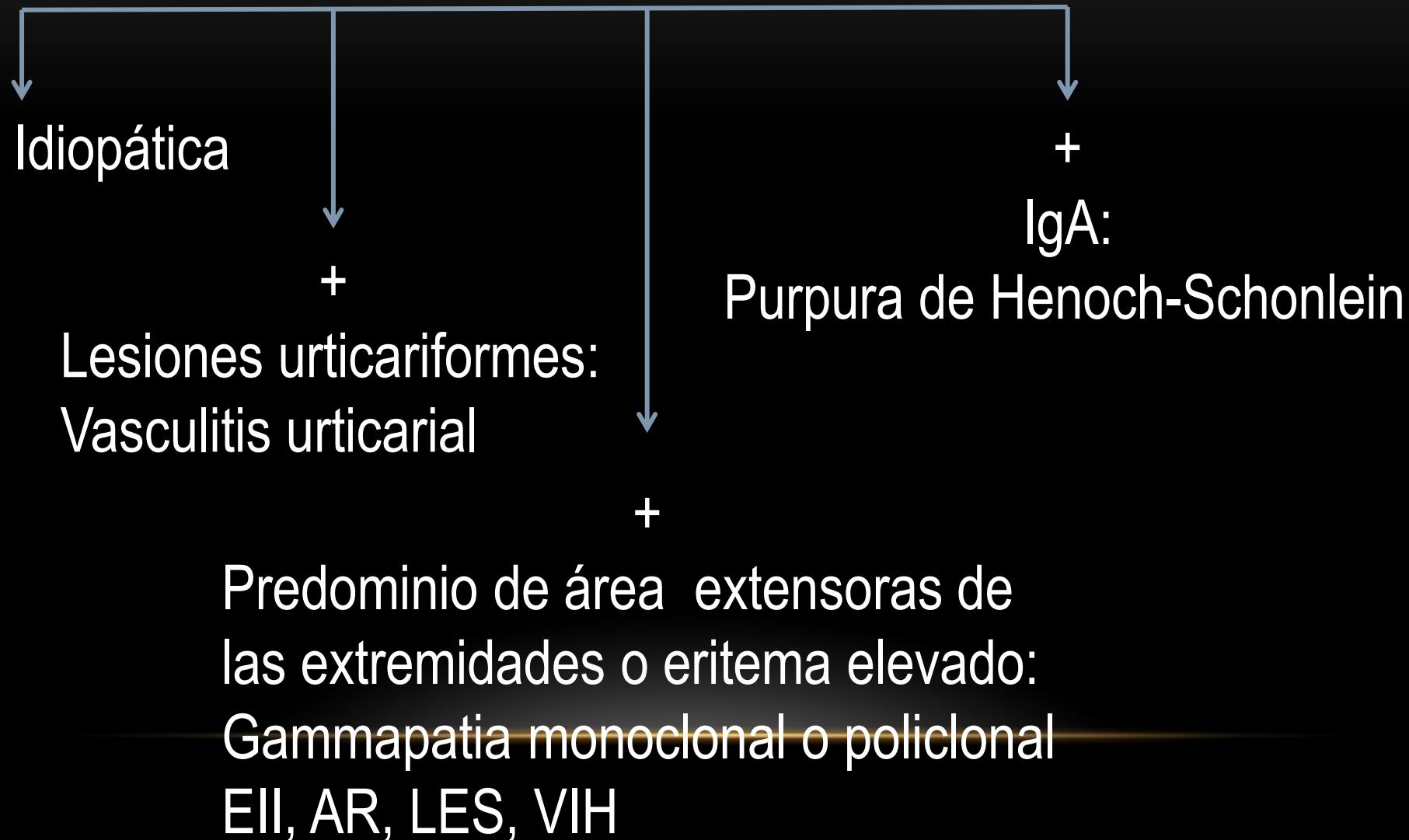
Bx de piel
Histopatología e IFD
Sitio más proximal
24 a 48 hrs evolución

ANCA c
ANCAp

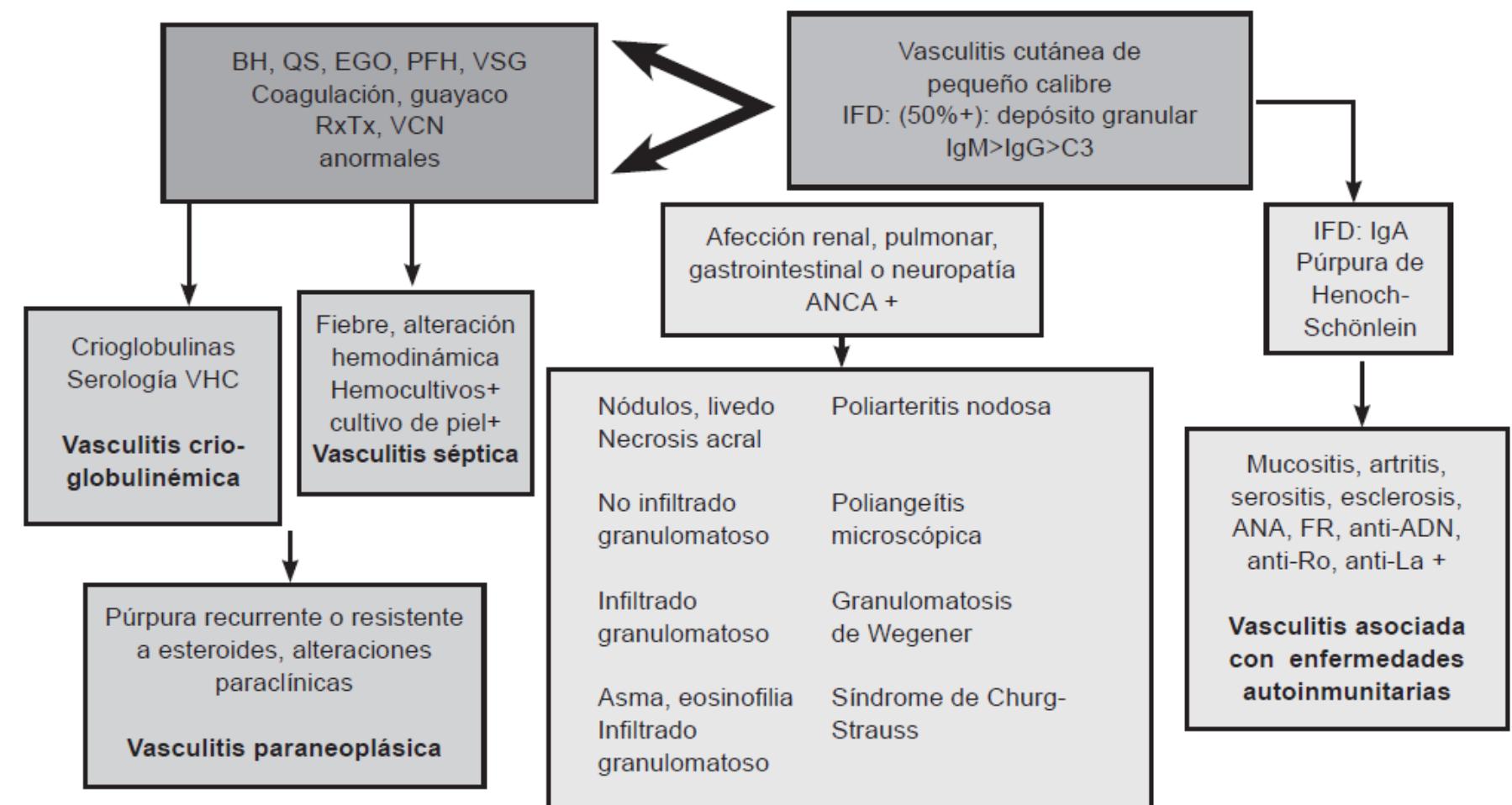
Vasculitis Cutánea de
pequeño calibre
Leucocitoclástica/Neutrofilica

Vasculitis leucocitoclástica
asociada con medicamentos
o infección

Vasculitis Cutánea de pequeño calibre Leucocitoclástica/Neutrofílica



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>
Vasculitis primarias	14 (23.7%)
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)
Vasculitis secundarias	44 (74.6%)
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)
Otros	
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, $n = 2$

- Carcinoma renal
- Melanoma

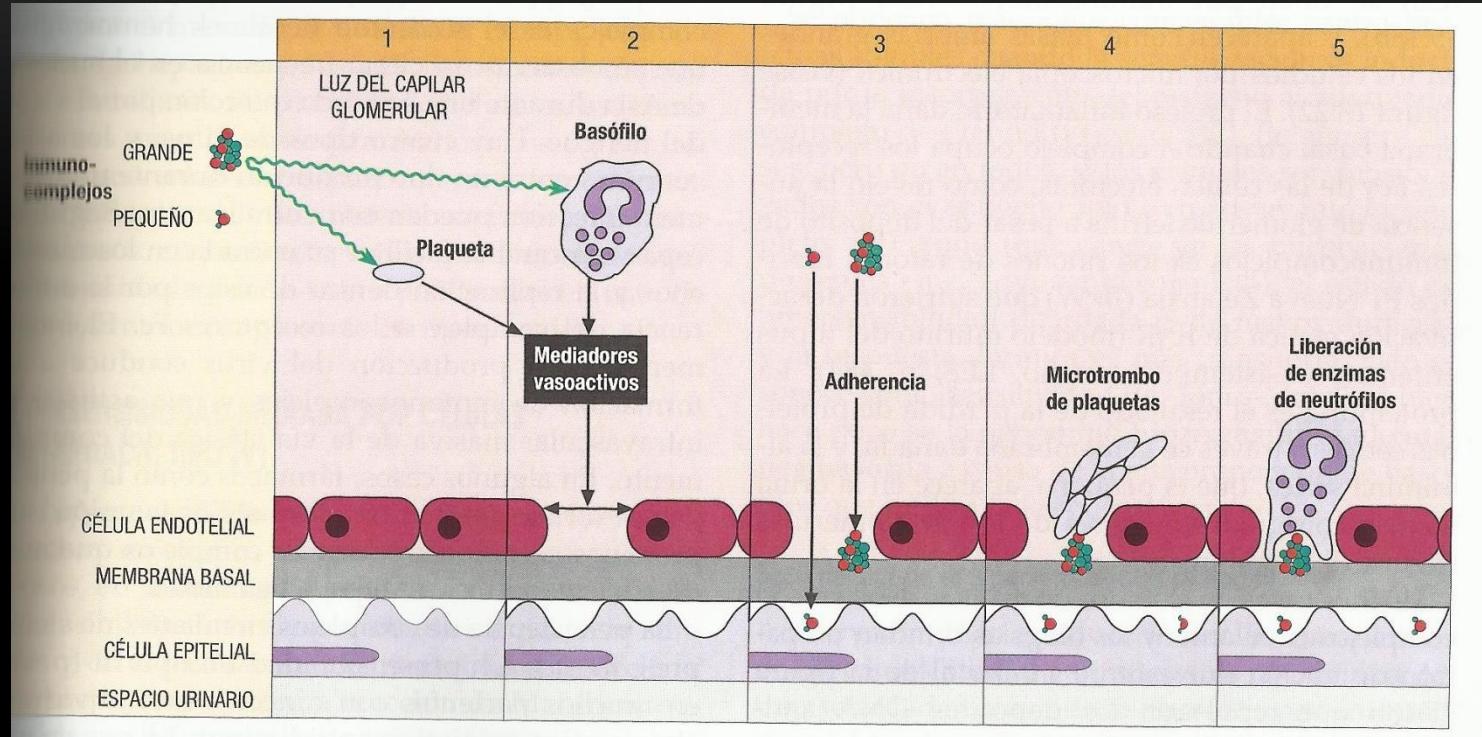
Medicamentos, $n = 2$

- 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

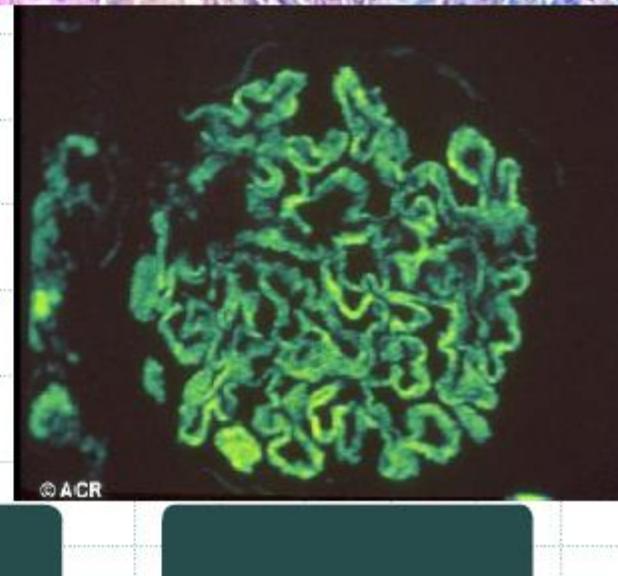
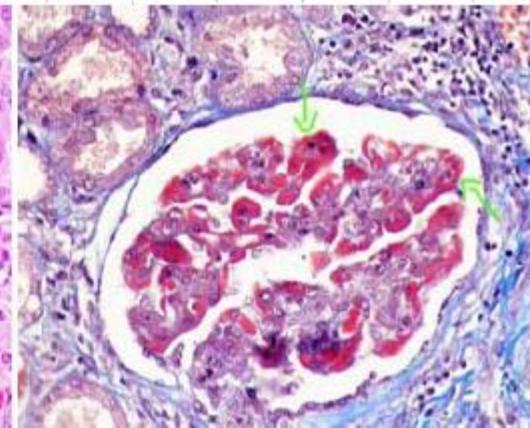
NEFRITIS LÚPICA

MECANISMO DE FORMACIÓN DE DEPÓSITOS INMUNITARIOS

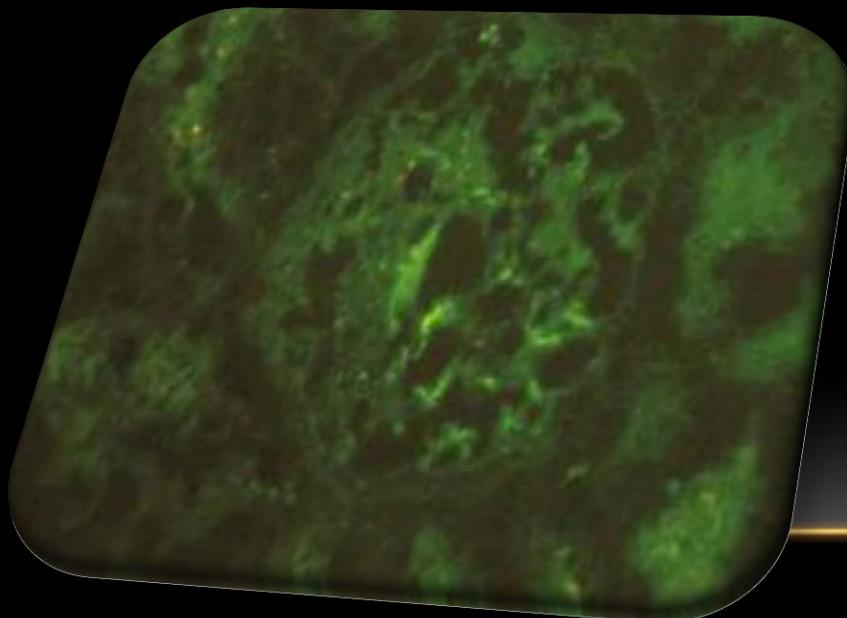
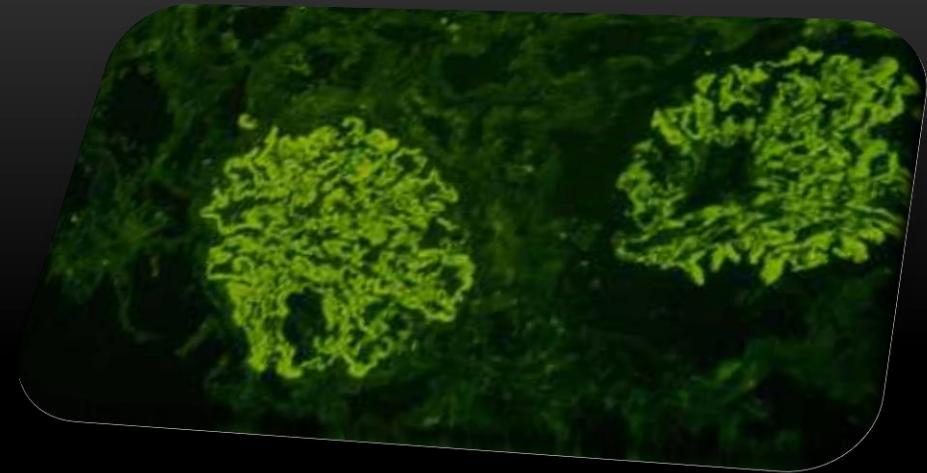
Tres teorías

- 1 Depósito de IC circulantes
- 2 Unión directa a Ag renales endógenos
- 3 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 α -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:

