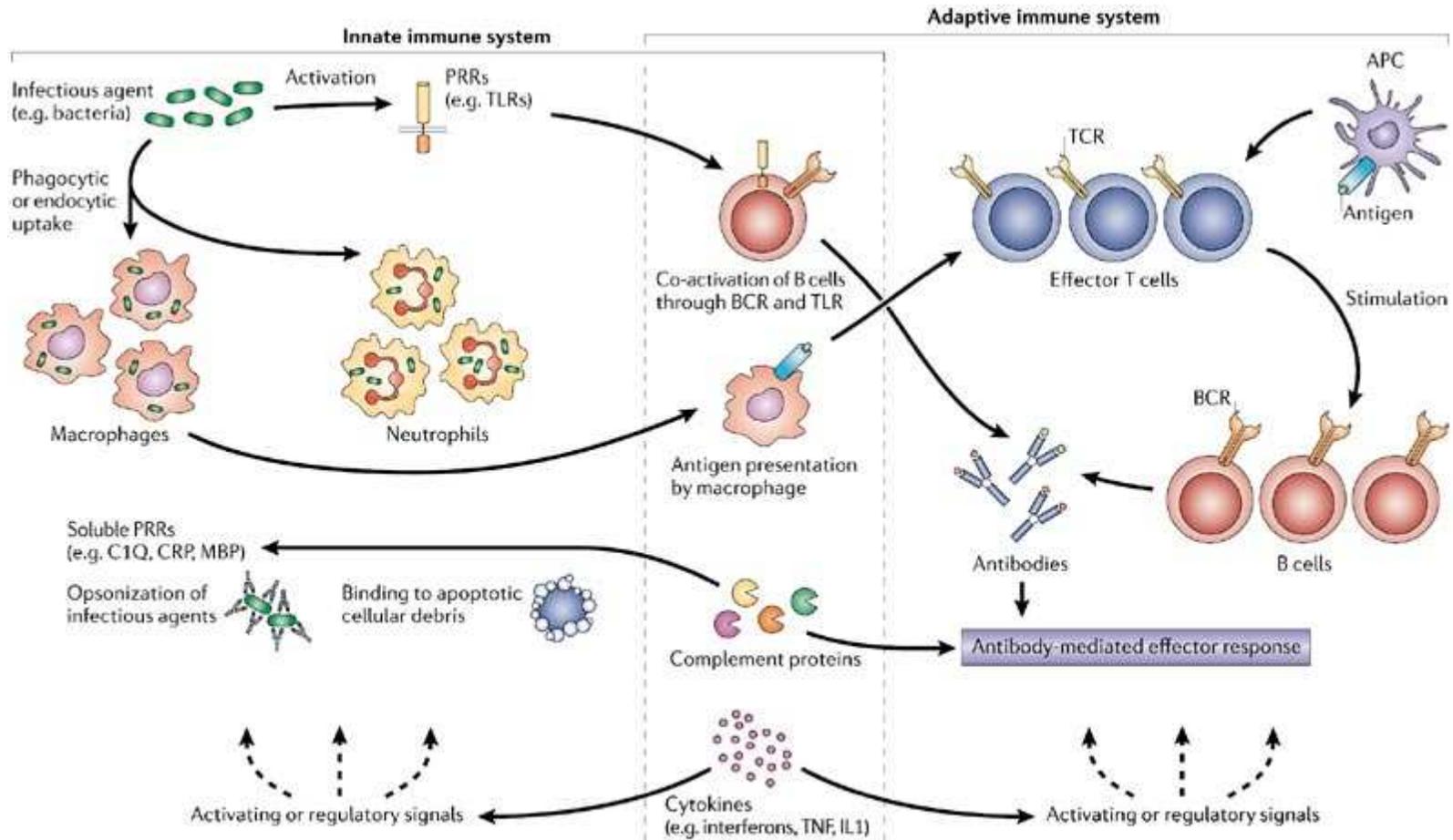


Inmunología Clínica 2009

Bioq Graciela R Svibel de Mizdraji



MECANISMOS DE TOLERANCIA INMUNITARIA

- **Delección clonal:** timo eliminaría células T primordiales con receptores para auto-antígenos.
- **Anergia clonal:** no se elimina la célula T primordial sensibilizada, pero ésta no prolifera y no se activa (Delección funcional).
- **Supresión periférica de células T:** mediante la acción de linfocitos T supresores (CD8⁺).

Layers of self-tolerance		
Type of tolerance	Mechanism	Site of action
Central tolerance	Deletion Editing	Thymus Bone marrow
Antigen segregation	Physical barrier to self-antigen access to lymphoid system	Peripheral organs (eg, thyroid, pancreas)
Peripheral anergy	Cellular inactivation by weak signaling without co-stimulus	Secondary lymphoid tissue
Regulatory cells	Suppression by cytokines, intercellular signals	Secondary lymphoid tissue and sites of inflammation
Cytokine deviation	Differentiation to T _H 2 cells, limiting inflammatory cytokine secretion	Secondary lymphoid tissue and sites of inflammation
Clonal exhaustion	Apoptosis post-activation	Secondary lymphoid tissue and sites of inflammation

Figure 13-16 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Enfermedades autoinmunes

- **Las enfermedades autoinmunes constituyen la tercera causa de morbilidad no traumática en los países occidentales.**
- **La ausencia de una terapéutica específica, y el conocimiento solo parcial de los mecanismos de autoinmunidad, requiere que se sigan haciendo esfuerzos importantes en la investigación de estas enfermedades.**

AUTOINMUNIDAD

INSUFICIENCIA O PÉRDIDA DE LOS MECANISMOS QUE EN CONDICIONES NORMALES SON RESPONSABLES DEL MANTENIMIENTO DE LA AUTOTOLERANCIA EN LOS LB, LT O AMBOS.

RESPUESTA AUTOINMUNE

**HAY AUTOANTICUERPOS Y/O
AUTOINMUNIDAD CELULAR,
PERO NO HAY ENFERMEDAD**

ENFERMEDAD AUTOINMUNE

**LOS AUTOANTICUERPOS Y/O LA
AUTOINMUNIDAD CELULAR DAN LUGAR A
TRASTORNOS QUE SE MANIFIESTAN
CLÍNICAMENTE EN LOS SUJETOS QUE
PRESENTAN LA RESPUESTA AUTOINMUNE**

Enfermedades Autoinmunes

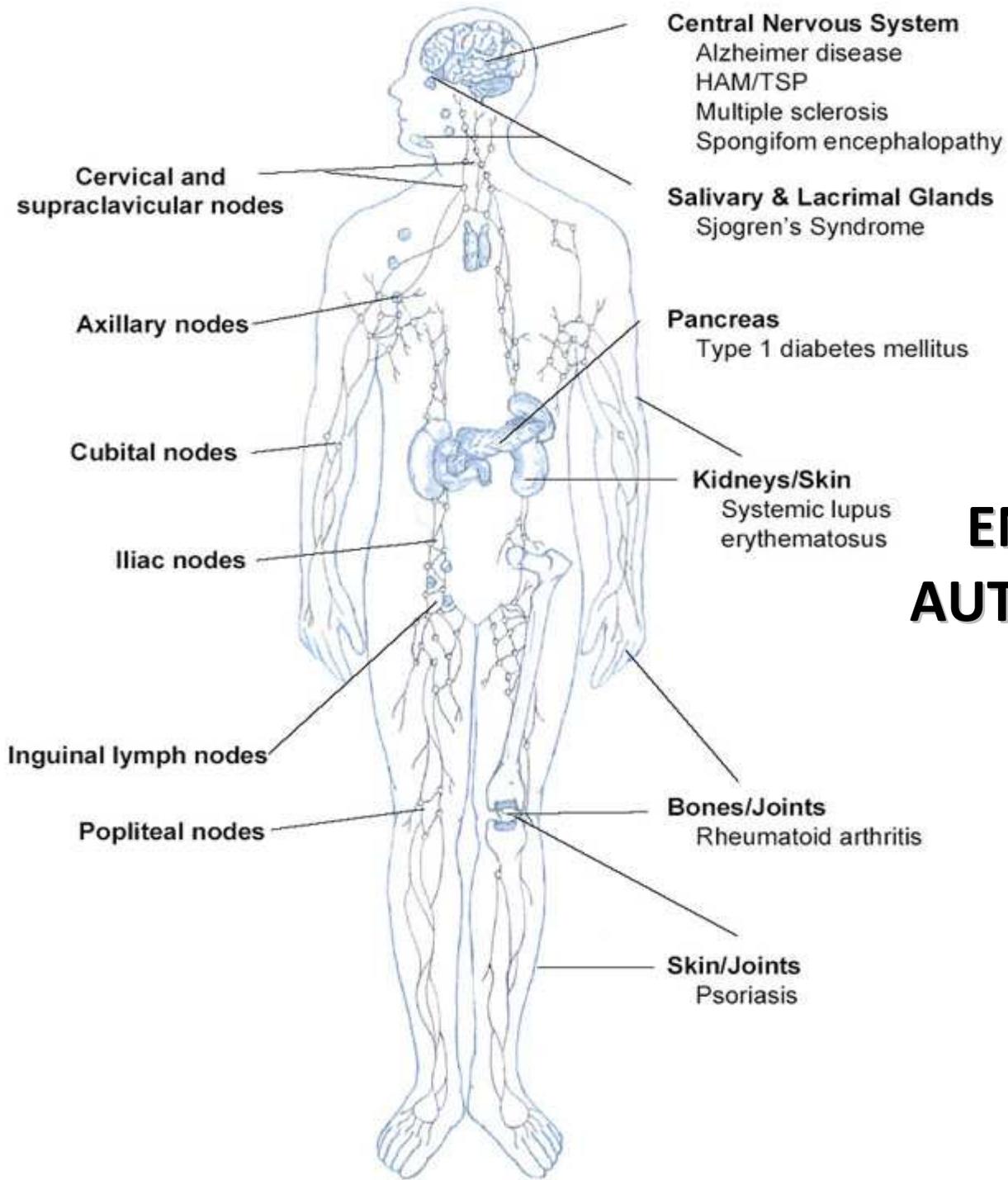
- **Reacción inmunitaria patológica hacia los propios componentes del organismo**
- **Afecta entre el 1-2% de la población**
- **Las causas propuestas para su desarrollo son múltiples**
- **La etiología sigue siendo desconocida**
- **Se conocen ampliamente las características clínicas de las enfermedades autoinmunes, pero no el trastorno que subyace en su patogenia**
- **La comprensión de las mismas ha mejorado en los últimos años debido al desarrollo de modelos animales y a la identificación de genes que podrían predisponer a las mismas**

Enfermedades Autoinmunes

- Los autoanticuerpos circulantes reaccionan con componentes normales del organismo
- Los pacientes presentan aumento de las inmunoglobulinas en el suero
- Los anticuerpos son predominantemente de isotipo IgG, de alta afinidad.
- Mayor incidencia en mujeres
- Proceso patológico no siempre progresivo, la característica es que haya remisiones y exacerbaciones
- Asociación con HLA
- Enfermedades espontáneas en animales genéticamente programados

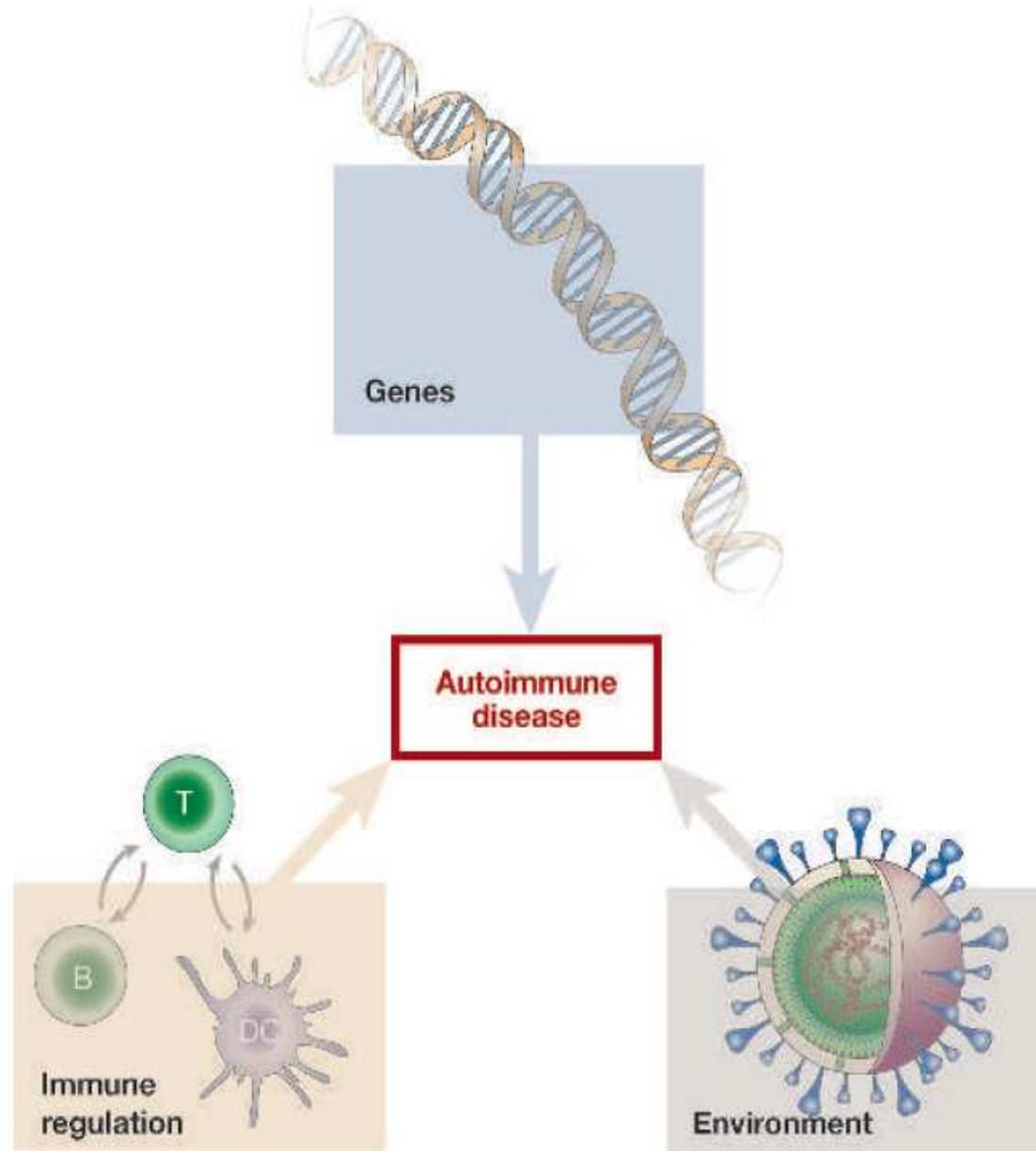
La determinación de AUTOANTICUERPOS:

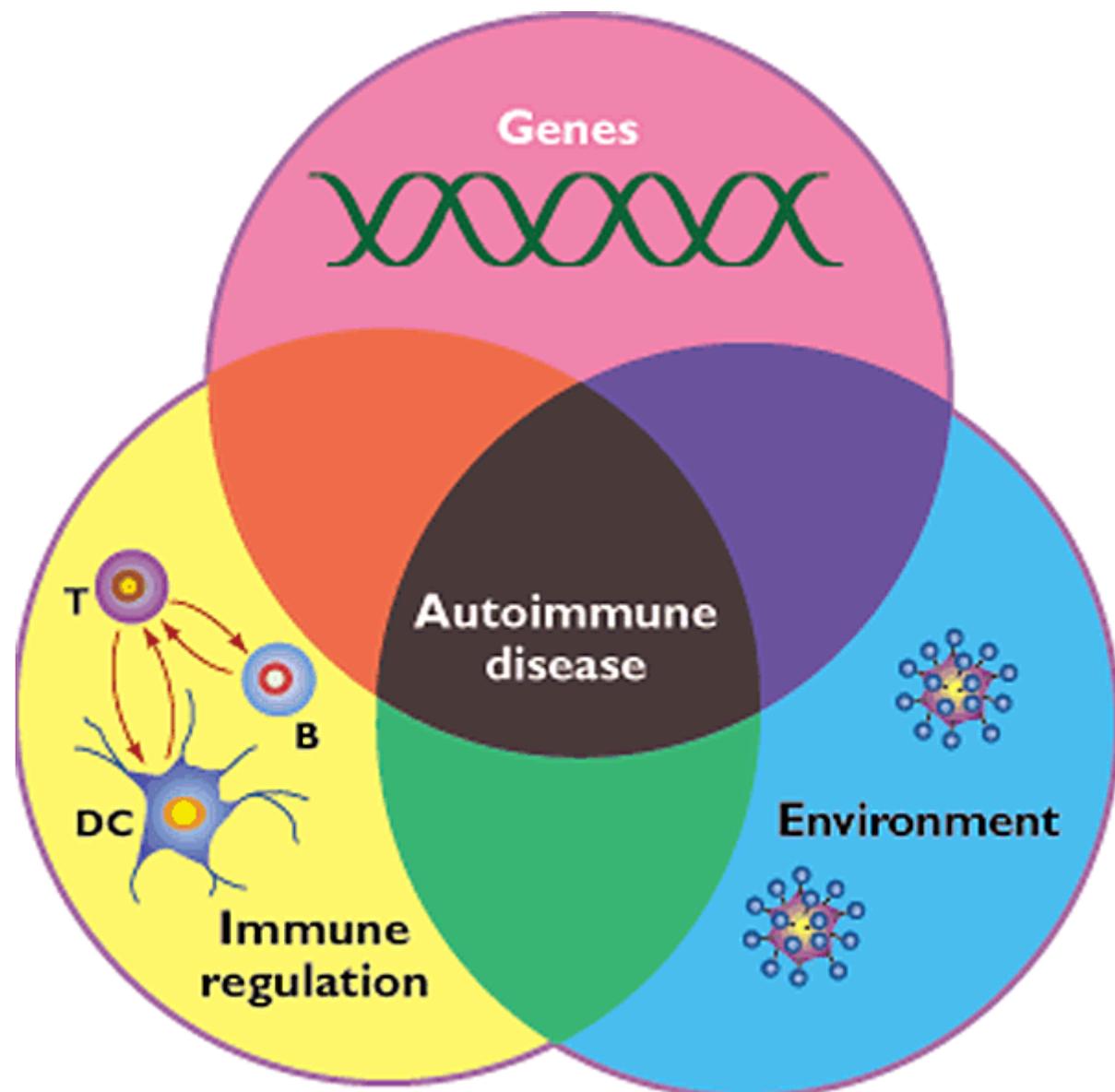
- **Ayuda al diagnóstico de las enfermedades autoinmunes**
- **Permite monitorear el curso de la enfermedad**
- **Permite predecir el desarrollo de la enfermedad o la fase de exacerbación de la misma**
- **Permite evaluar la respuesta al tratamiento**
- **Permite predecir la etiología o patogénesis de la enfermedad**



ENFERMEDADES AUTOINMUNES MÁS FRECUENTES

Causas de Autoinmunitad





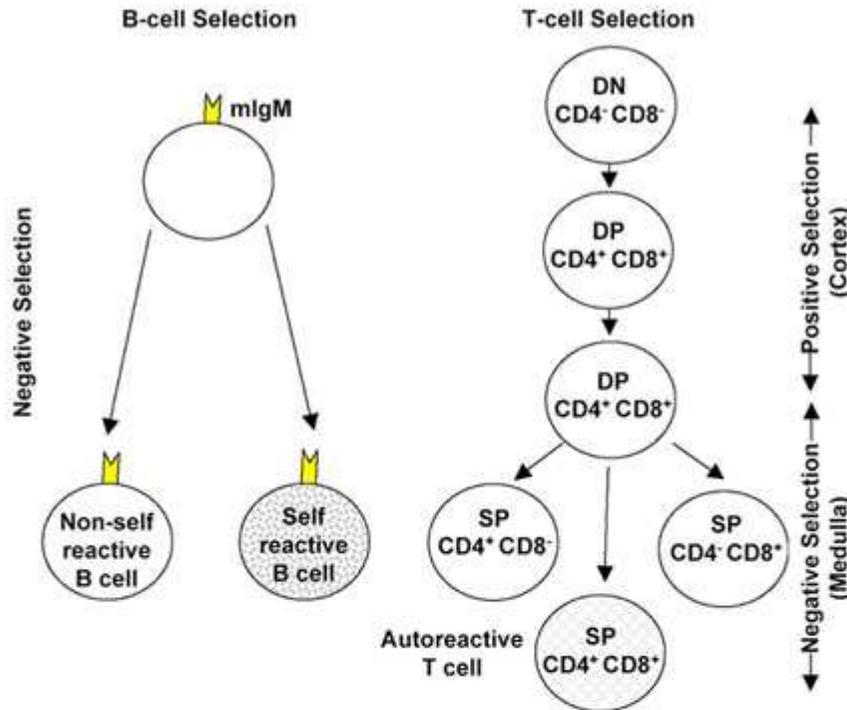
PATOGENIA DE LA AUTOINMUNIDAD

- **Pérdida de la Tolerancia Periférica**
- **Factores Genéticos Asociados**
- **Mecanismos Ambientales Asociados**

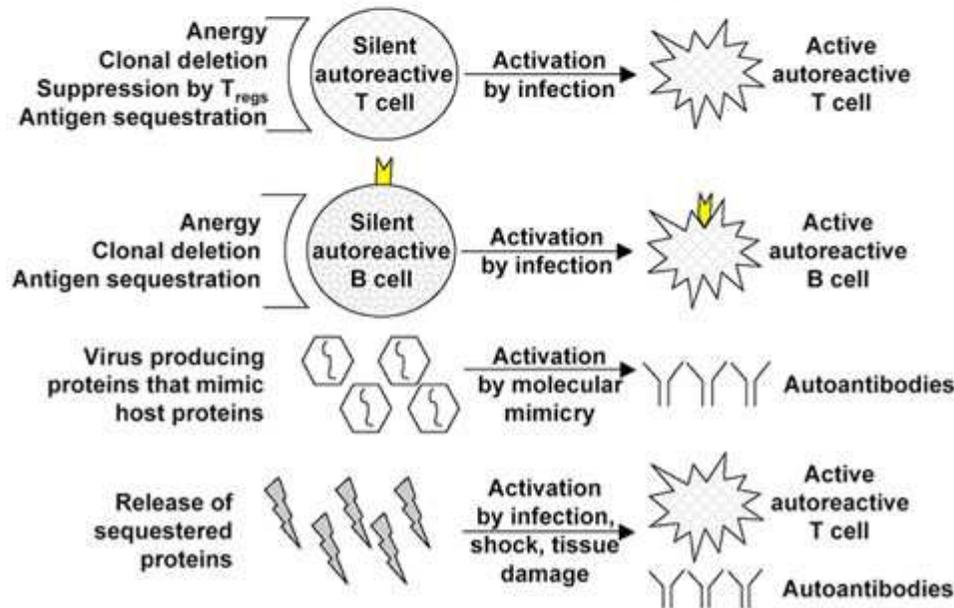
PÉRDIDA DE LA TOLERANCIA PERIFÉRICA

- **Desrepresión de clones T anérgicos**
- **Falla en la apoptosis inducida por activación**
- **Falla en la supresión mediada por células T**
- **Activación policlonal de linfocitos**
- **Liberación de auto-antígenos secuestrados**
- **Exposición de auto-antígenos crípticos**

A



B



Mechanism of B and T lymphocyte selection, generation and activation of autoimmune cells. (A) In the bone marrow, immature B cells that express autoantibodies are negatively selected and thus undergo apoptosis. A few of these cells are able to escape negative selection and reach the periphery. The immature T cells undergo positive selection first in which only those cells whose TCR recognize self-MHC are selected, while the rest undergo apoptosis. Negative selection follows, in which cells that react too strongly with self-peptides or self-MHC undergo apoptosis. As with B cells, some autoreactive T cells manage to evade this selection process and then reach the periphery where they become activated and thus proliferate. (B) The escaped autoreactive cells lie in the periphery and are usually kept in check by anergy, protein sequestration or T_{regs} (only for T cells), however during infection these cells may get triggered and lead to autoimmunity. Viruses can produce proteins that mimic host proteins thus allowing the host immune system to target self-proteins. Yet another cause of autoimmunity is the release of sequestered self-proteins after injury.

Linfocitos ignorantes y autoinmunidad

- Son linfocitos con baja afinidad a los Ag propios que no responden a éstos en condiciones normales
- Si hay un estímulo fuerte, estos linfocitos podrían dejar de ignorar a los antígenos propios
- Una infección puede activar las células ignorantes

¿Cómo se activan las células ignorantes?

- Las células B autoreactivas pueden activarse por medio de Ag propios que se unen a los TLR
- Estos receptores se consideran específicos para Ag patógenos, sin embargo también pueden reaccionar con Ag propios
- Por ejemplo, el TLR9 que reconoce secuencias CpG no metiladas en el ADN

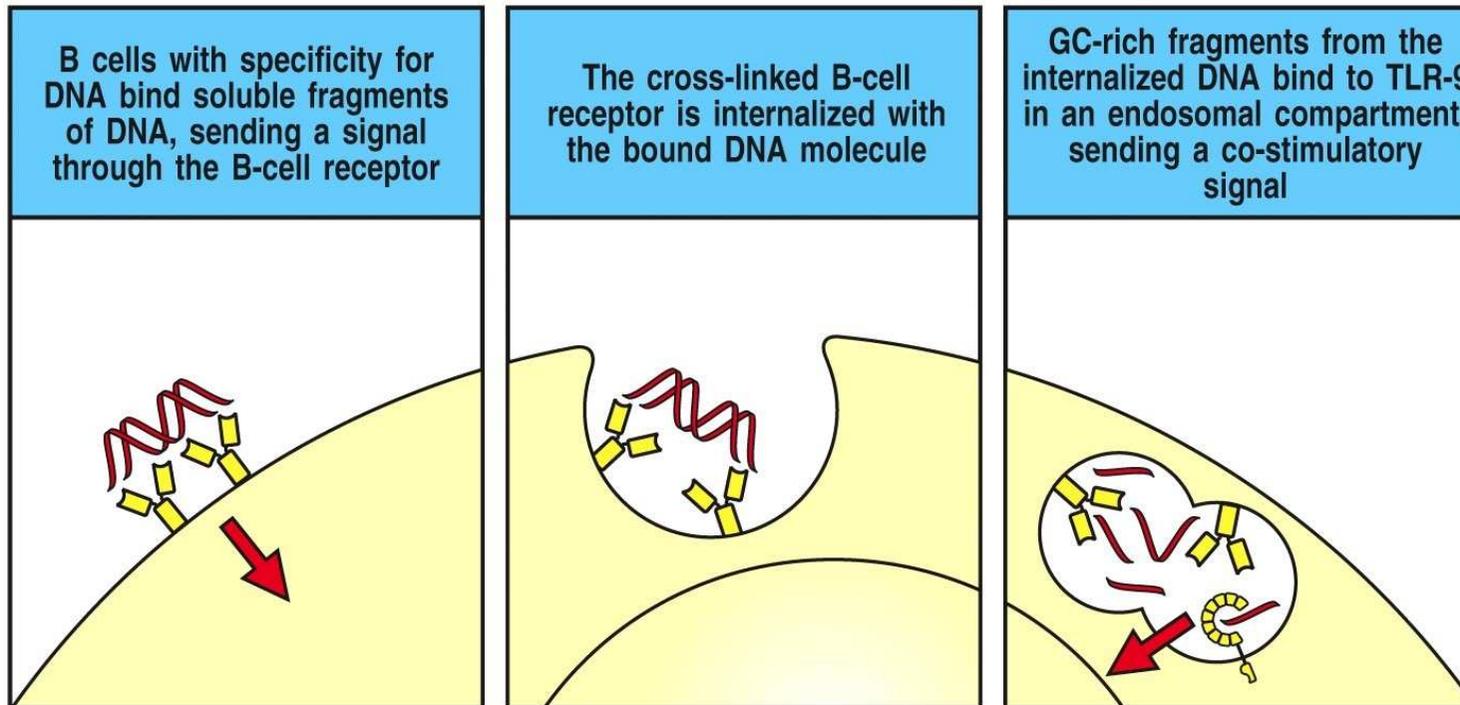


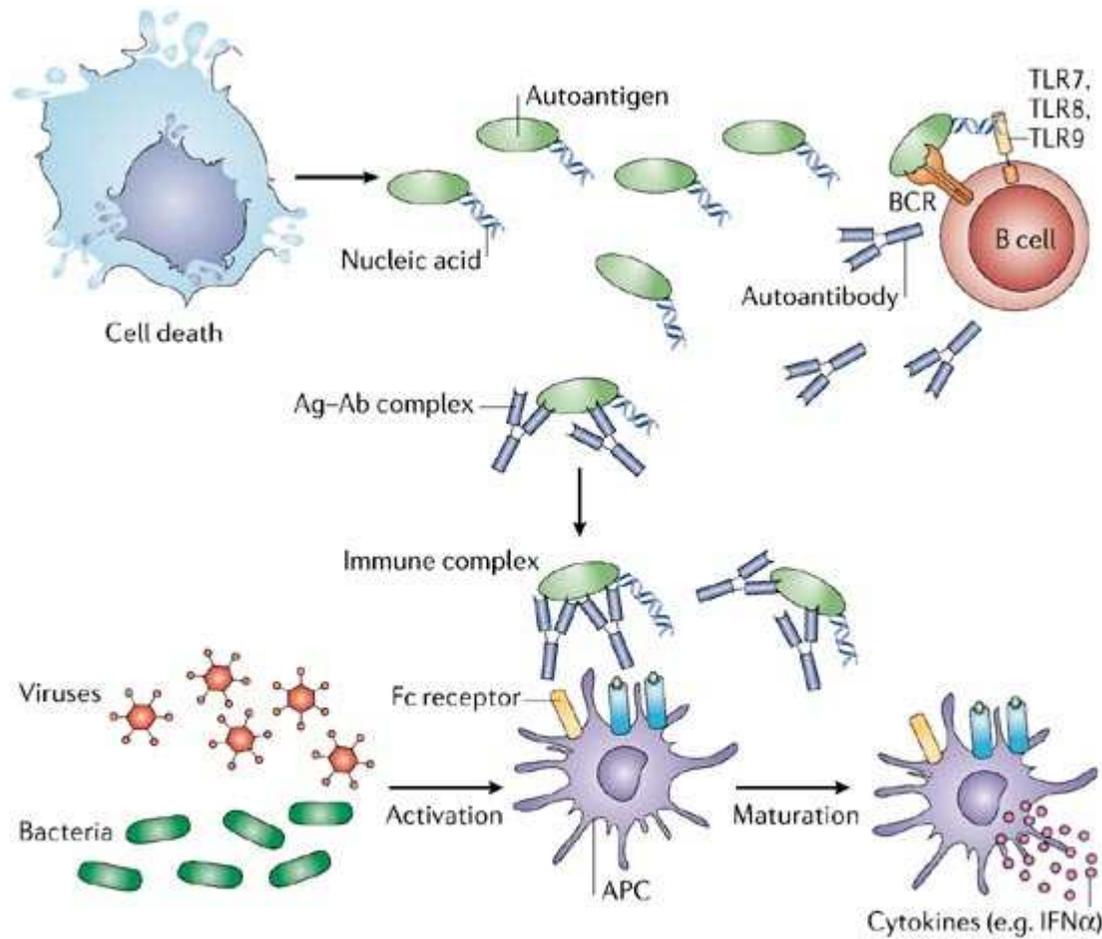
Figure 13-10 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

- La concentración de ADN con secuencias CpG no metiladas, incrementa
- Aumentan las uniones del ADN a los receptores de células B
- El ADN es endocitado
- El TLR9 entra en contacto con el ADN
- Se activan las células B autoreactivas y se producen anticuerpos anti-ADN

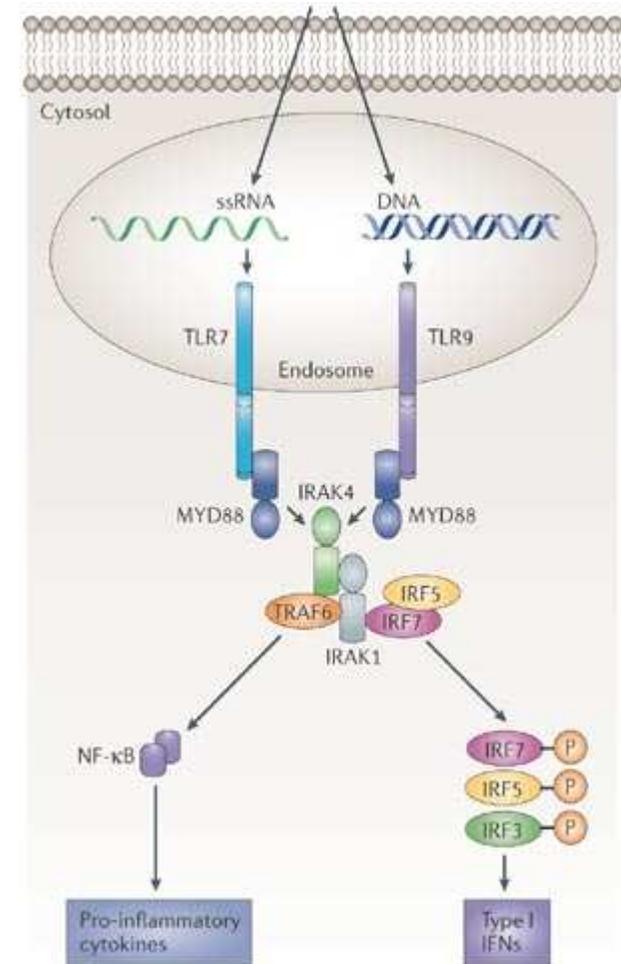
¿Cómo se activan las células ignorantes?

- Cambio en la disponibilidad o en la forma del antígeno propio
 - Linfocitos sin acceso a antígenos intracelulares; una muerte celular masiva y/o una inflamación pueden liberar estos antígenos. Se produce una activación de células ignorantes
 - Algunos antígenos están presentes en grandes cantidades, pero no en una forma inmunogénica. Un ejemplo son las IgG
 - IgG monomérica no puede unirse a receptores de los LB
 - IgG en forma multivalente sí estimulan a los LB

Formación de anticuerpos anti-DNA: rol del TLR9



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Genetics



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Genetics

Susceptibilidad genética a la Autoinmunidad

- La mayoría de las enfermedades AI son **POLIGÉNICAS** y los pacientes afectados heredan múltiples polimorfismos genéticos que contribuyen a la susceptibilidad a estas enfermedades.
- Entre los genes relacionados con AI la asociación más intensa es con MHC-II.

EJEMPLOS DE ENFERMEDADES INMUNES RELACIONADAS CON EL HLA

Enfermedad	Alelo HLA	Riesgo relativo*
Artritis reumatoidea	DR4	4
Diabetes mellitus insulinodependiente	DR3 DR4 heterocigoto DR3/DR4	5 5-6 25
Esclerosis múltiple	DR2	4
Lupus eritematoso sistémico	DR2/DR3	5
Pénfigo vulgar	DR4	14
Espondilitis anquilosante	B27	90-100

* El riesgo relativo se define como la probabilidad de desarrollar una enfermedad en personas portadoras de un alelo HLA dado, en comparación con las que carecen del alelo.

Enfermedades autoinmunes y susceptibilidad genética

Associations of HLA serotype with susceptibility to autoimmune disease			
Disease	HLA allele	Relative risk	Sex ratio (♀:♂)
Ankylosing spondylitis	B27	87.4	0.3
Acute anterior uveitis	B27	10	<0.5
Goodpasture's syndrome	DR2	15.9	~1
Multiple sclerosis	DR2	4.8	10
Graves' disease	DR3	3.7	4-5

Figure 13-20 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

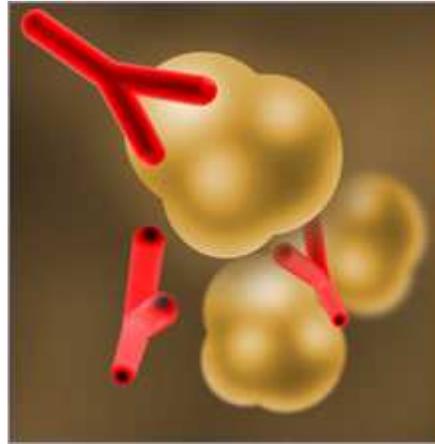
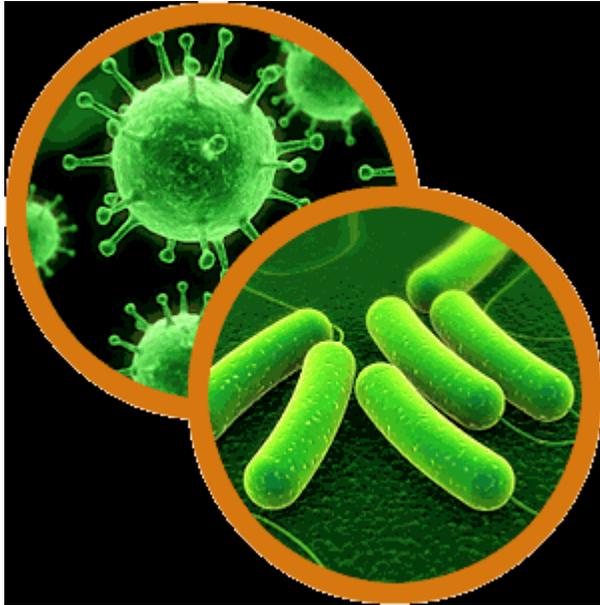
EJEMPLOS DE MUTACIONES GÉNICAS QUE PRODUCEN AUTOINMUNIDAD

Gen	Fenotipo del ratón modificado genéticamente	Mecanismo del fracaso de la tolerancia	Enfermedad humana?
CTLA-4	Linfoproliferación; infiltrados de LT en múltiples órganos (corazón); mortal en 3-4 semanas)	Ausencia de anergia de los LT CD4+	Polimorfismos de CTLA-4 asociados a varias enfermedades autoinmunes
Fas/FasL	Anti-ADN y otros Acs; nefritis por inmunocomplejos; artritis; linfoproliferación.	MCIA de los LT CD4+ y eliminación de LT autorreactivos anérgicos, defectuosos	Síndrome linfoproliferativo autoinmune (SLPA)
IL-2; IL-2R α/β	Enfermedad inflamatoria intestinal (EII); autoAcs antieritrocitos y anti-ADN	Desarrollo defectuoso de la función de los LT reguladores; MCIA defectuosa de los LT CD4+	Ninguna conocida
SHP-1	Numerosos autoAcs	Fracaso de la regulación negativa de los LB	Ninguna conocida
PD-1	Miocardiopatía dilatada mediada por Acs (en algunos contextos genéticos aparece enfermedad semejante a LES)	Fracaso de la anergia de los LT?	Ninguna conocida
C4	LES	Eliminación defectuosa de los inmunocomplejos; Fracaso de la tolerancia de los LB?	LES

FACTORES AMBIENTALES

- ❖ MICROBIANOS
- ❖ NO MICROBIANOS



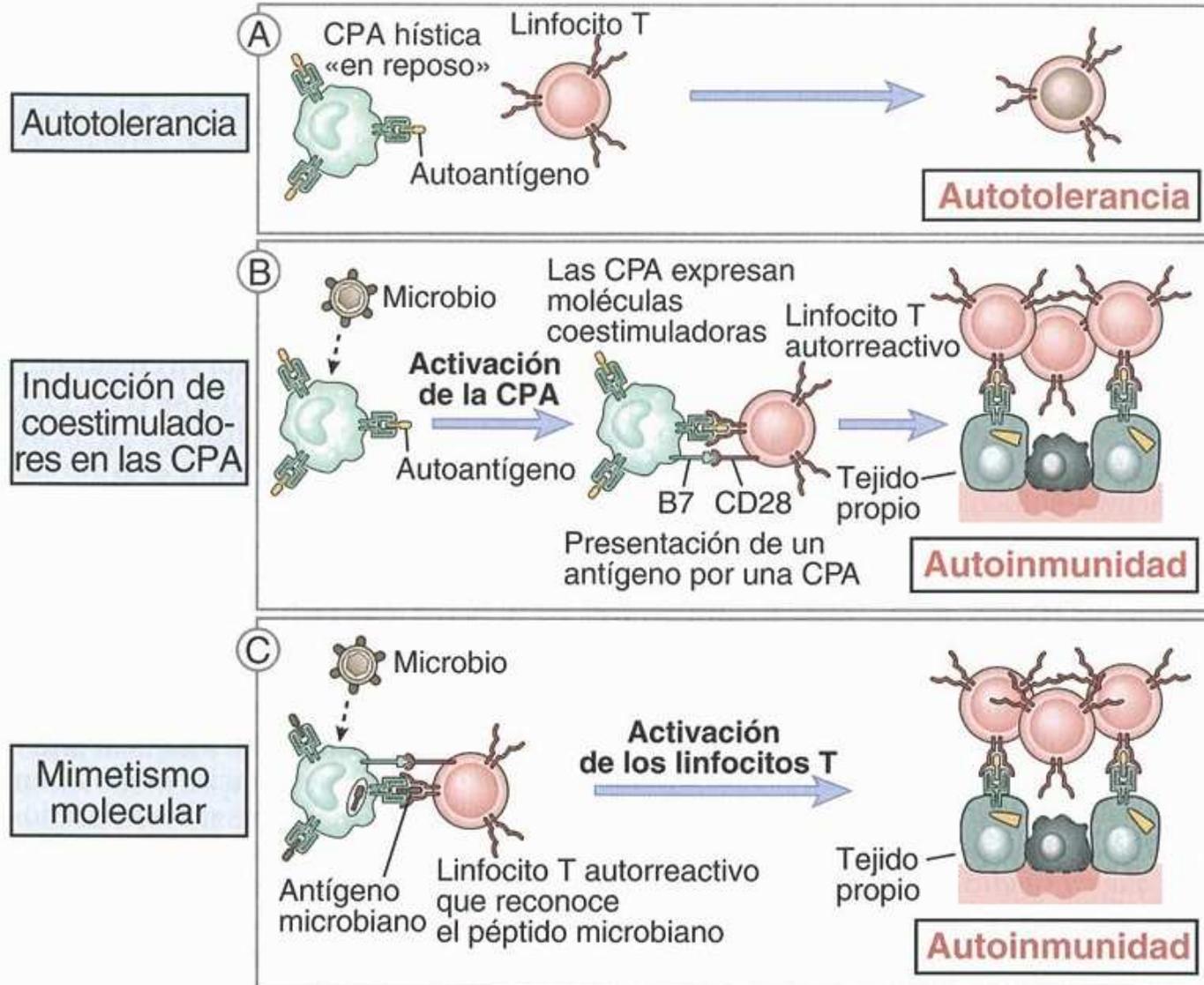


INFECCIONES Y AUTOINMUNIDAD

**LAS INFECCIONES VIRICAS Y BACTERIANAS
PUEDEN CONTRIBUIR AL DESARROLLO Y
EXACERBACIÓN DE LA AI.....**

- ❑ En la mayoría de los casos el microorganismo no está presente en las lesiones ni en el organismo cuando se desarrolla la autoinmunidad
- ❑ Promueven el desarrollo de la autoinmunidad por varios mecanismos:
 - provocando un aumento en la expresión de moléculas coestimuladoras en CPA (ruptura de anergia de LT)
 - La lesión tisular puede llevar a la formación de neoantígenos (reacción cruzada) o liberación de antígenos secuestrados (ruptura de la ignorancia clonal)
 - Reacción cruzada de antígenos microbianos y autoantígenos (**mimetismo molecular**)
 - Activación policlonal de linfocitos B

PARTICIPACIÓN DE LAS INFECCIONES EN EL DESARROLLO DE LA AUTOINMUNIDAD



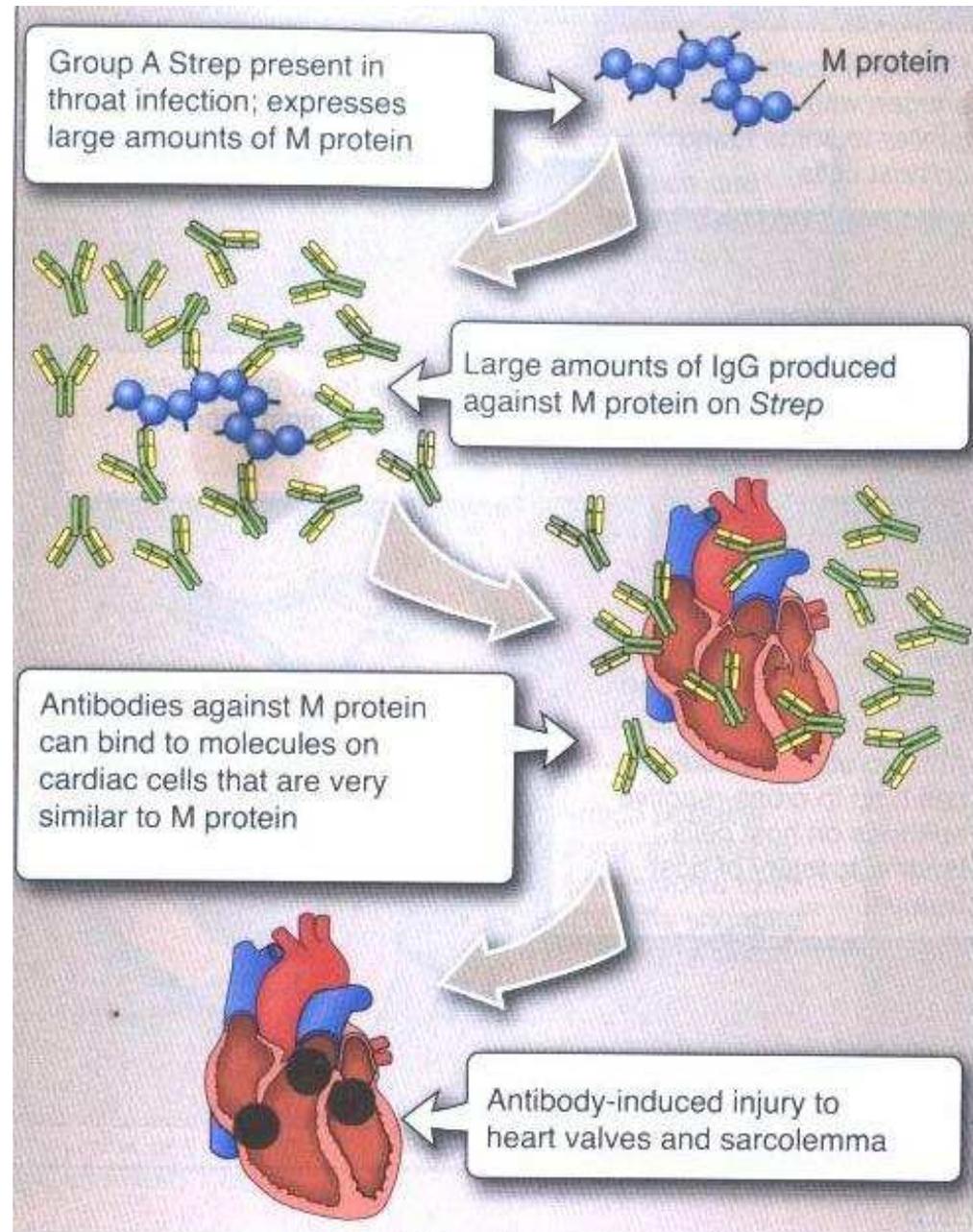
Mimetismo molecular entre patógenos y enfermedades autoinmunes

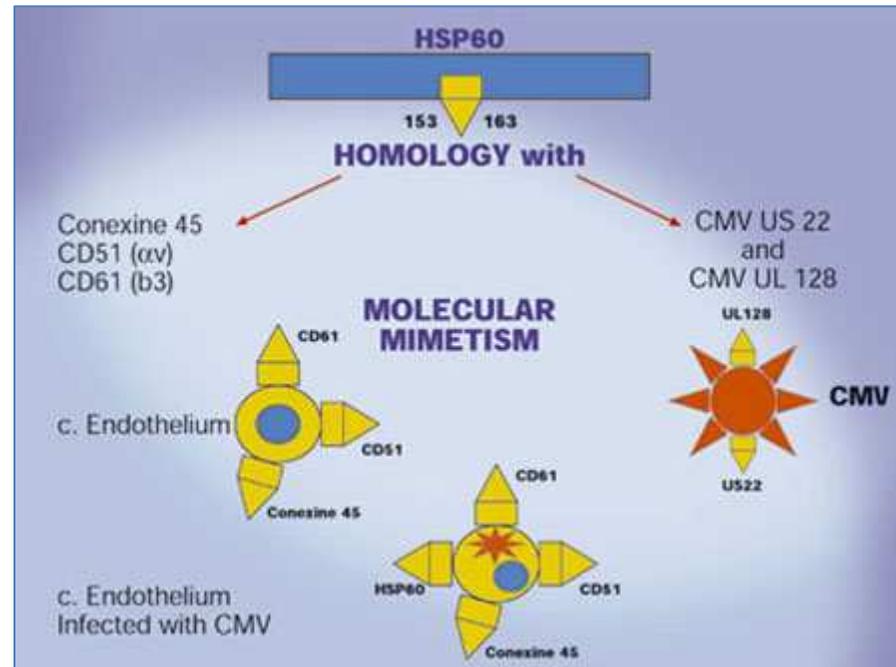
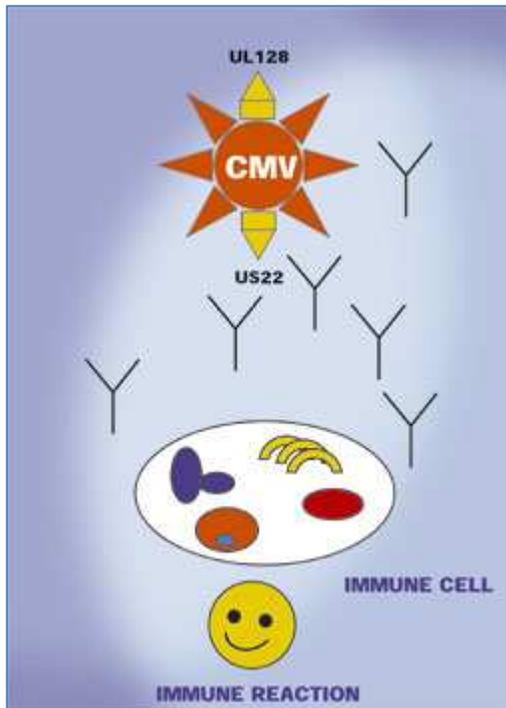
Clinical Reviews in Allergy and Immunology
 © Copyright 2007 by Humana Press Inc.
 All rights of any nature whatsoever reserved.
 ISSN 1080-0549/07/32(1):111-118/\$30.00
 ISSN Online 1559-0267

Table 1
 Main Examples of Molecular Mimicry Between a Pathogen and Auto-Immune Disease

Disease	Host antigens	Pathogens	References
Chagas' cardiomyopathy	Ribosomal protein 23 kD, myosin, B13 protein, Cha-peptide	<i>Trypanosoma cruzi</i>	3,4,8,9
Rheumatic fever	Cardiac myosin, tropomyosin laminin, vimentin, actin, keratin, N-acetyl-glucosamine	<i>Streptococcus pyogenes</i>	10-12
Myasthenia gravis	Acetylcholine receptor, neurofilaments	Herpes virus, <i>Hemophilus influenzae</i>	3,13,14
Multiple sclerosis	Myelin basic protein	Corona, measles, mumps, EBV, herpes	4,15-17
Guillain-Barré	Gangliosides, lipo-oligosaccharide	<i>Campylobacter jejuni</i>	18,19
Type 1 diabetes mellitus	Islet antigens:GAD 65, proinsulin carboxypeptidase H	Coxsackievirus B, Rotaviruses, Herpes, hepatitis C, rhino-, hanta retroviral	18,19
Ankylosing spondylitis	HLA-B27, type I, II, IV collagen	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , chlamydia	4,22,23
Antiphospholipid syndrome	β_2 -glycoprotein-I	<i>Hemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria gonorea</i> , Tetanus toxin, CMV	24,25
Systemic lupus erythematosus	Ro 60 kD, NMDA, dsDNA	EBV pneumococcal polysaccharide	26-29

Fiebre reumática: Mimetismo molecular





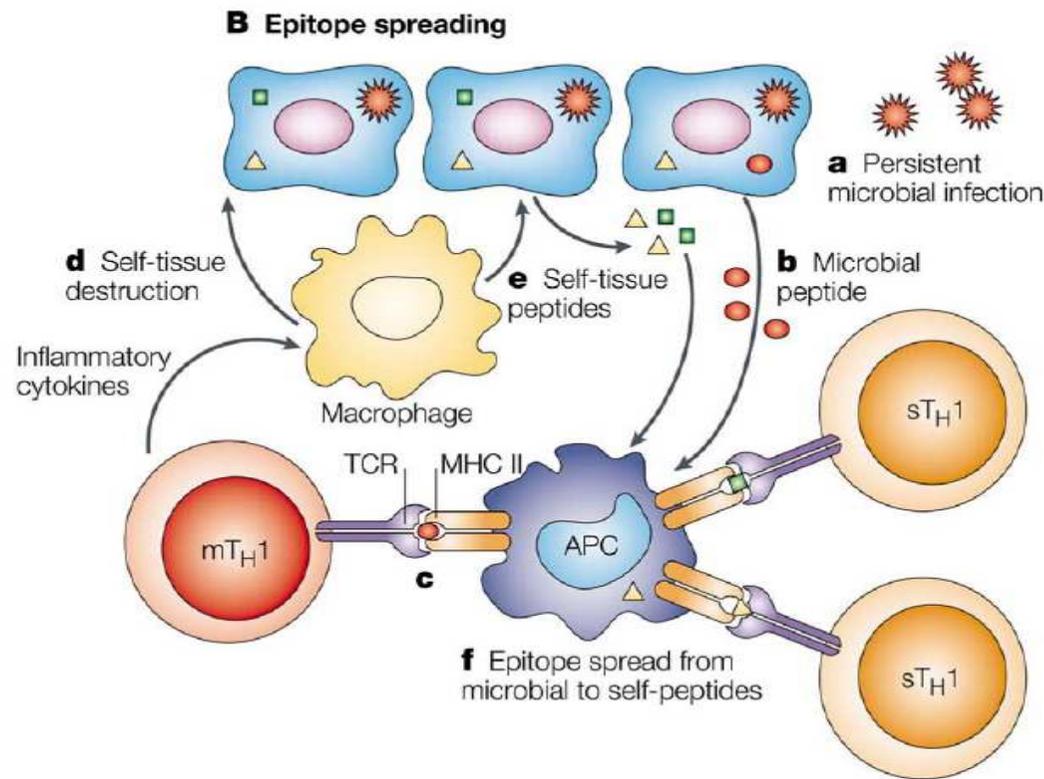
CMV Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

The Heat Shock Protein 60 (HPS60) decapeptide (153-163) is homologous to three proteins of the endothelial cell (conexine 45, CD51 α v and CD61 β 3) and to two proteins of the cytomegalovirus (CMV) membrane (US22 and UL128); a cell infected by CMV also expresses the HSP60 on its membrane.

Epitope *Spreading*

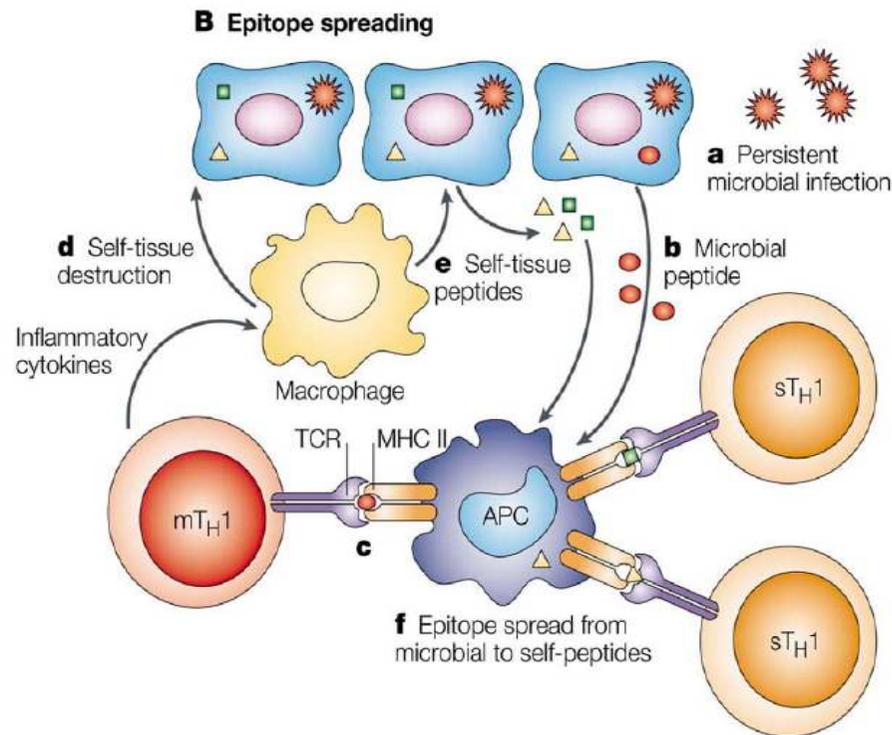
- **Puede proseguir al mimetismo molecular**
- **Normalmente, la respuesta inmune contra un antígeno propio o extraño solo involucra 1-2 epitopes dentro de la proteína....**
- **Epitope spreading: desarrollo de una respuesta inmune contra un antígeno diferente al que inicio la respuesta , (no da reaccion cruzada)**
- **Ocurre como consecuencia de una infección aguda o persistente y secundaria a una destrucción tisular cronica debido a una enfermedad autoinmune progresiva.**

Epitope Spreading



1. Persistent infection leads to presentation of primary epitope to T cell, resulting in activation and differentiation of autoreactive T cells
2. Activated cells can move to target tissue, encounter Ag presented by resident APCs. Binding causes release of cytokines which recruit phagocytes, leading to tissue destruction.

Epitope Spreading

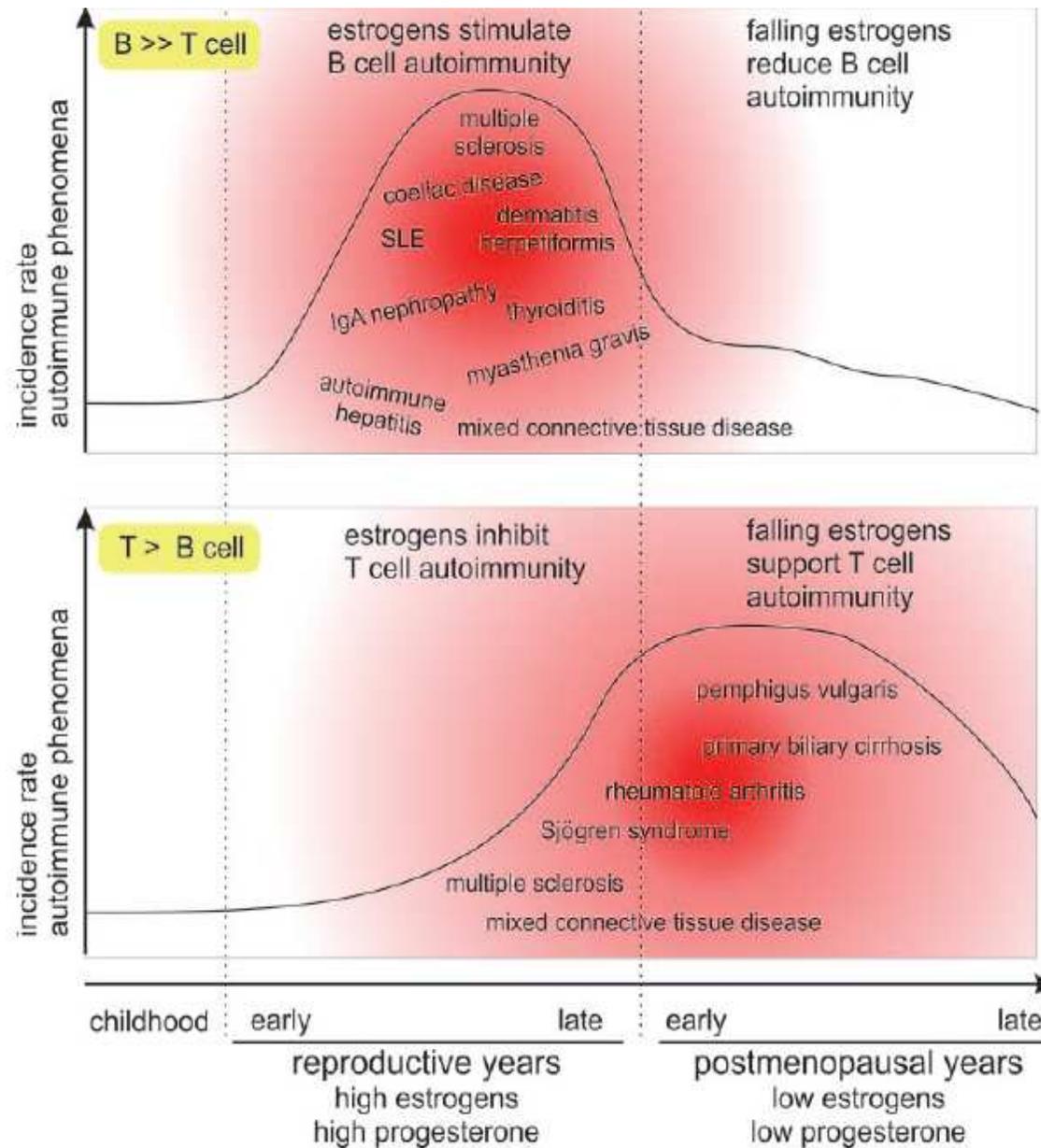


3. The tissue debris is processed and presented on resident and peripheral APCs, leading to activation more T cells, which can re-enter and cause more tissue destruction.
4. Continued tissue damage and release of self peptides results in spread of self-reactive immune response to multiple self-epitopes

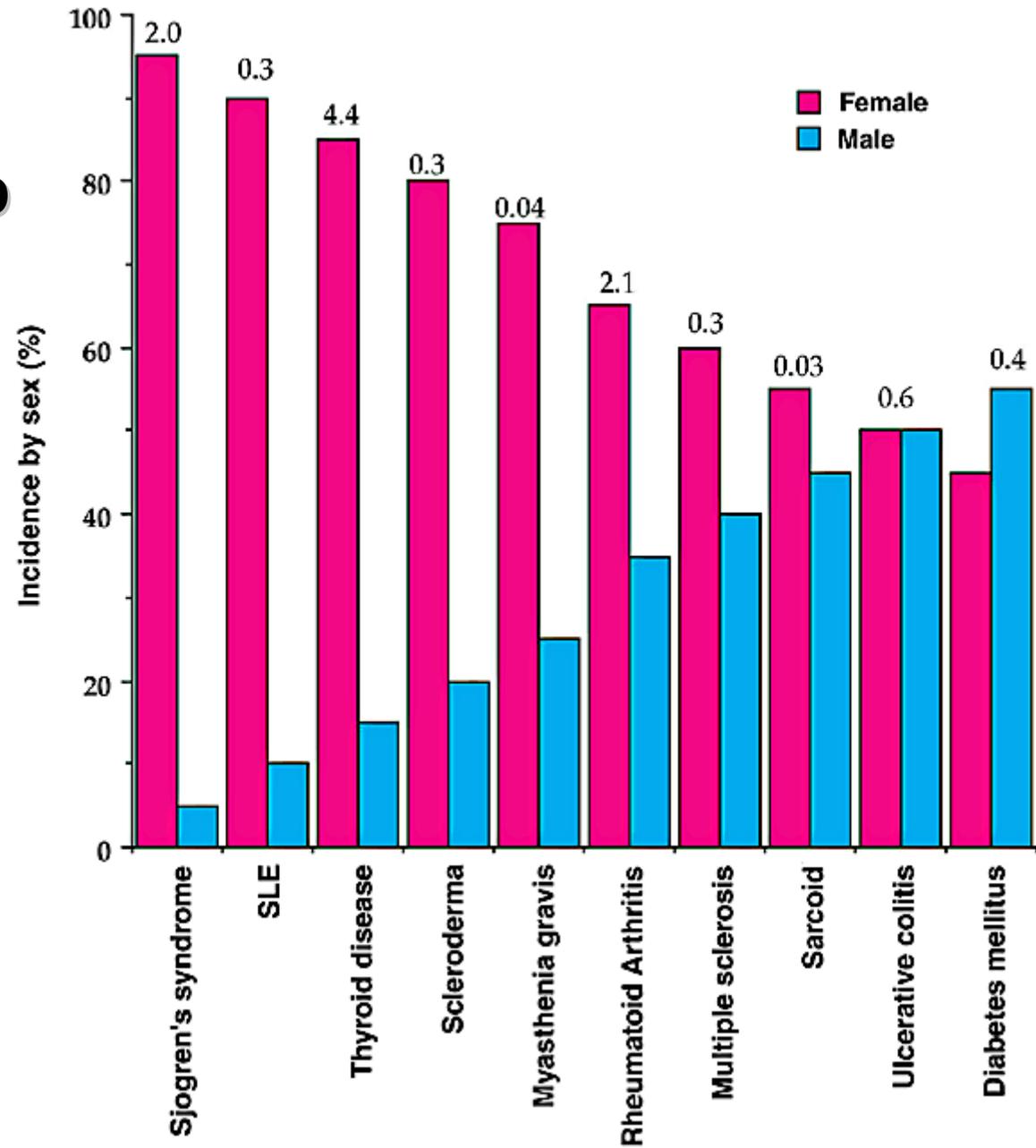
Factores Ambientales NO MICROBIANOS

- Factores dietarios
- Radiaciones UV
- Sexo
 - Mayor incidencia de enfermedades autoinmunes en mujeres
- Hormonas
 - En animales de experimentación se ha demostrado una relación positiva entre la cantidad de estrógenos y la presencia e intensidad de los procesos autoinmunitarios
 - Anticonceptivos orales y LES
 - Empeoramiento o mejoría de enfermedades autoinmunes con el embarazo.
- Medicamentos y Químicos

Estrógenos y Autoinmunidad



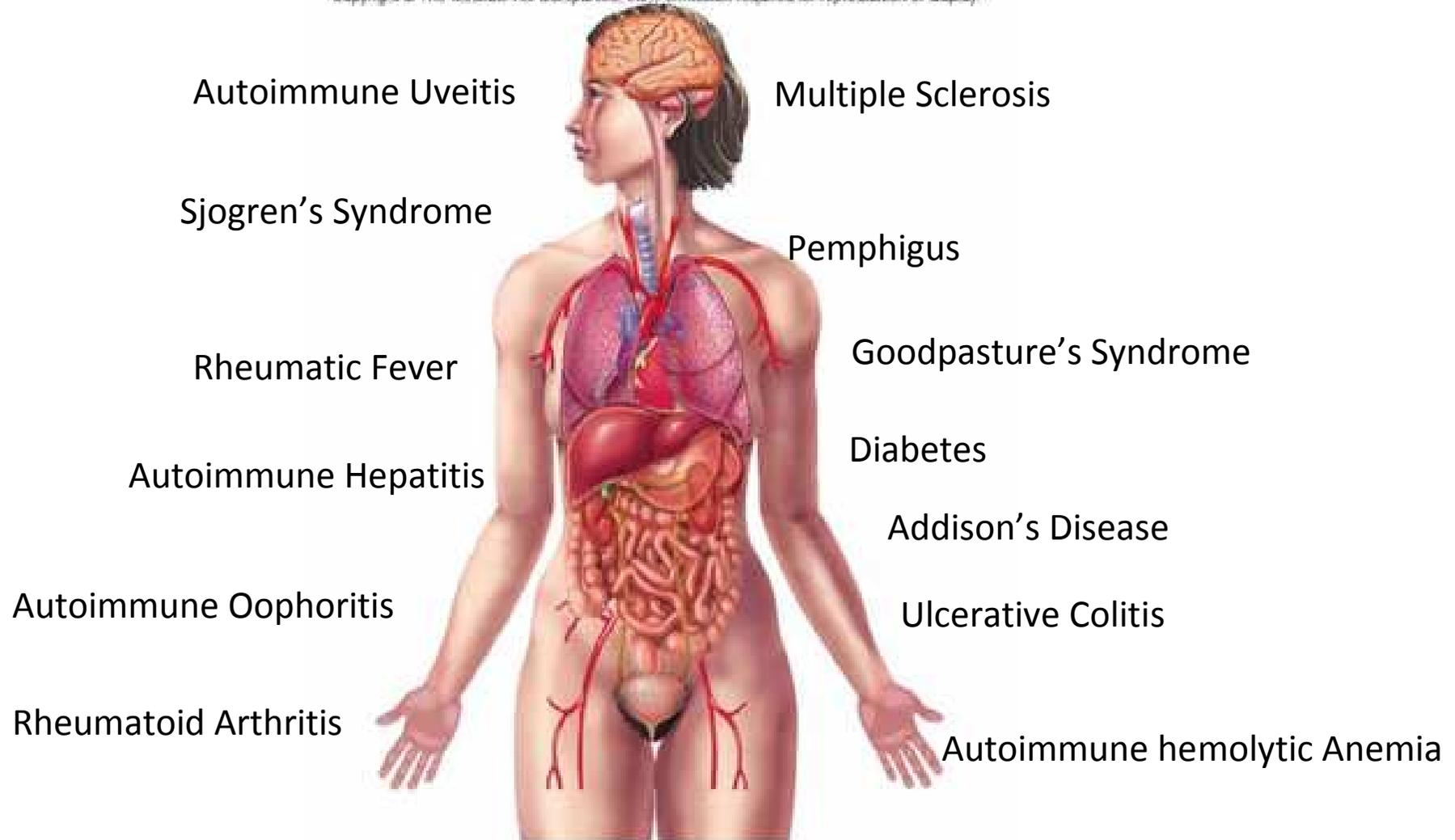
Autoinmunidad y diferencias de sexo



**CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES
AUTOINMUNES SEGÚN EL ÓRGANO
COMPROMETIDO...**

Elige a un órgano, cualquier órgano. . .

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



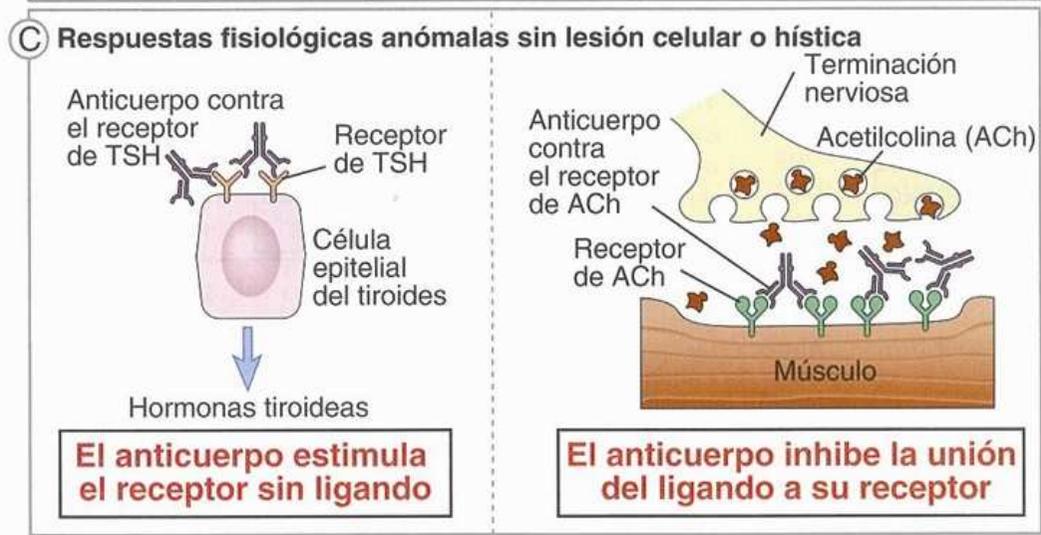
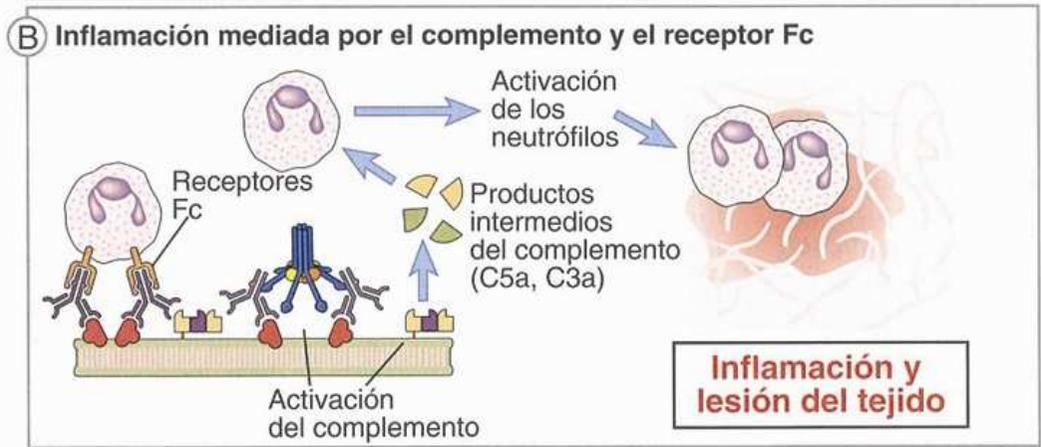
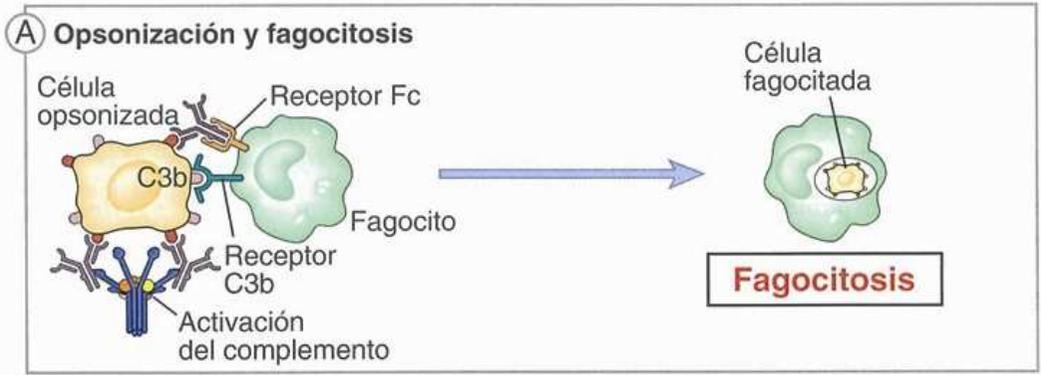
Organ-specific autoimmune diseases	Systemic autoimmune diseases
Type I diabetes mellitus	Rheumatoid arthritis
Goodpasture's syndrome	Scleroderma
Multiple sclerosis	Systemic lupus erythematosus Primary Sjögren's syndrome Polymyositis
Graves' disease Hashimoto's thyroiditis Autoimmune pernicious anemia Autoimmune Addison's disease Vitiligo Myasthenia gravis	

Figure 13-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

**ENFERMEDADES AUTOINMUNES DE
ACUERDO AL MECANISMO
INMUNOPATOLÓGICO**

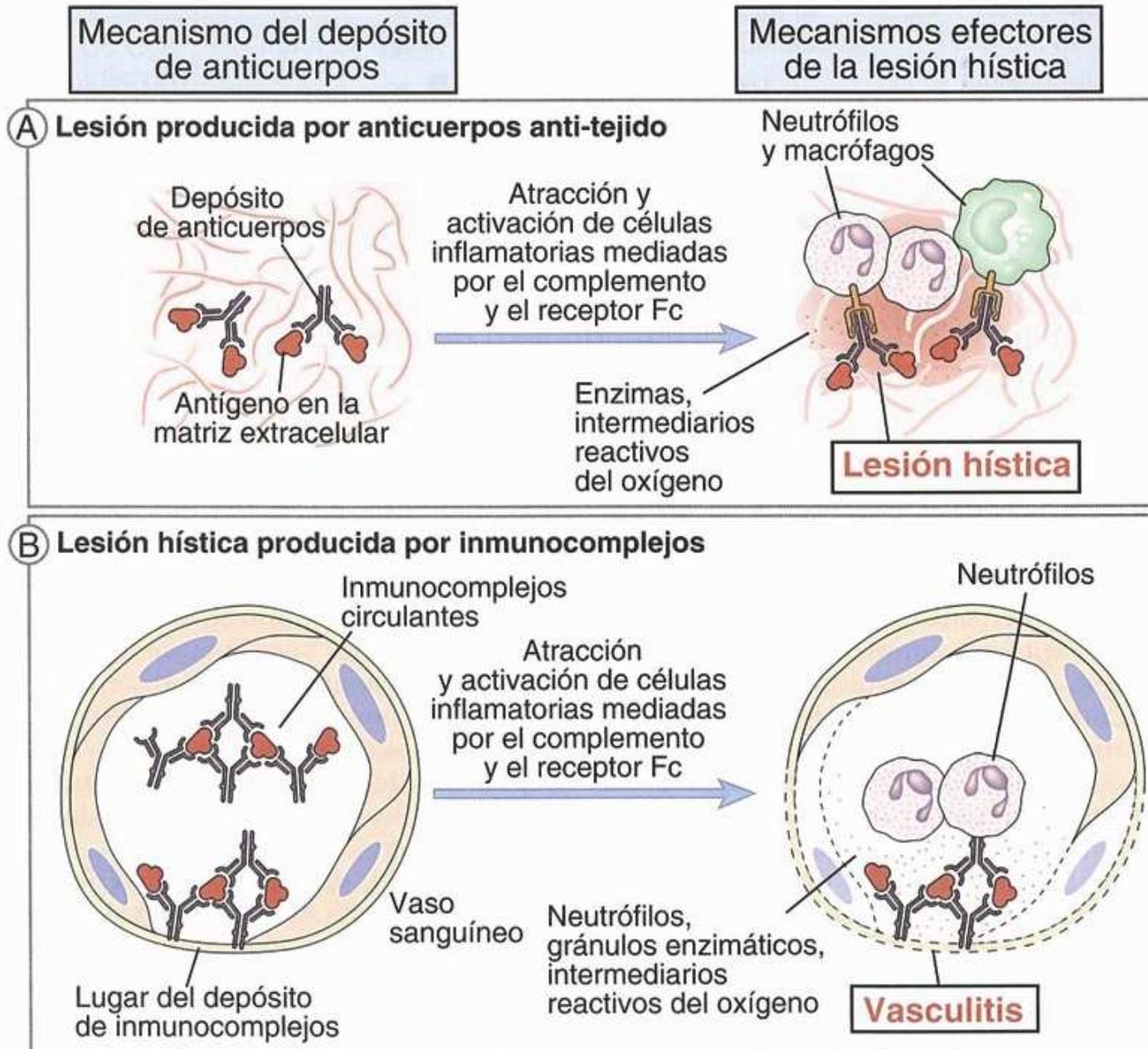
CLASIFICACIÓN DE ENFERMEDADES DE ORIGEN INMUNOLÓGICO

Tipo de hipersensibilidad	Mecanismos inmunitarios patológicos	Mecanismos de lesión tisular y enfermedad
Hipersensibilidad inmediata: Tipo I	Anticuerpos IgE	Mastocitos y sus mediadores (aminas vasoactivas, mediadores lipídicos, citoquinas)
Mediada por Anticuerpos: Tipo II	IgM, IgG, anticuerpos contra antígenos de superficie celular o de la matriz extracelular	<ul style="list-style-type: none"> ■ Oponización y fagocitosis de las células ■ Reclutamiento y activación de leucocitos (PMN y mφs) mediados por el complemento y el receptor Fc ■ Alteraciones de las funciones celulares (ej: transmisión de señales de receptores hormonales)
Mediada por Inmunocomplejos: Tipo III	Inmunocomplejos circulantes formados por Ags y Acs IgM o IgG	Reclutamiento y activación de leucocitos mediados por el complemento y el receptor Fc
Mediada por linfocitos T: Tipo IV	<ol style="list-style-type: none"> 1. LT CD4+: hipersensibilidad retardada (HSR) 2. LTC CD8+: citólisis mediada por LT 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Activación de mφs, inflamación mediada por citoquinas 2. Muerte directa de células diana, inflamación mediada por citoquinas



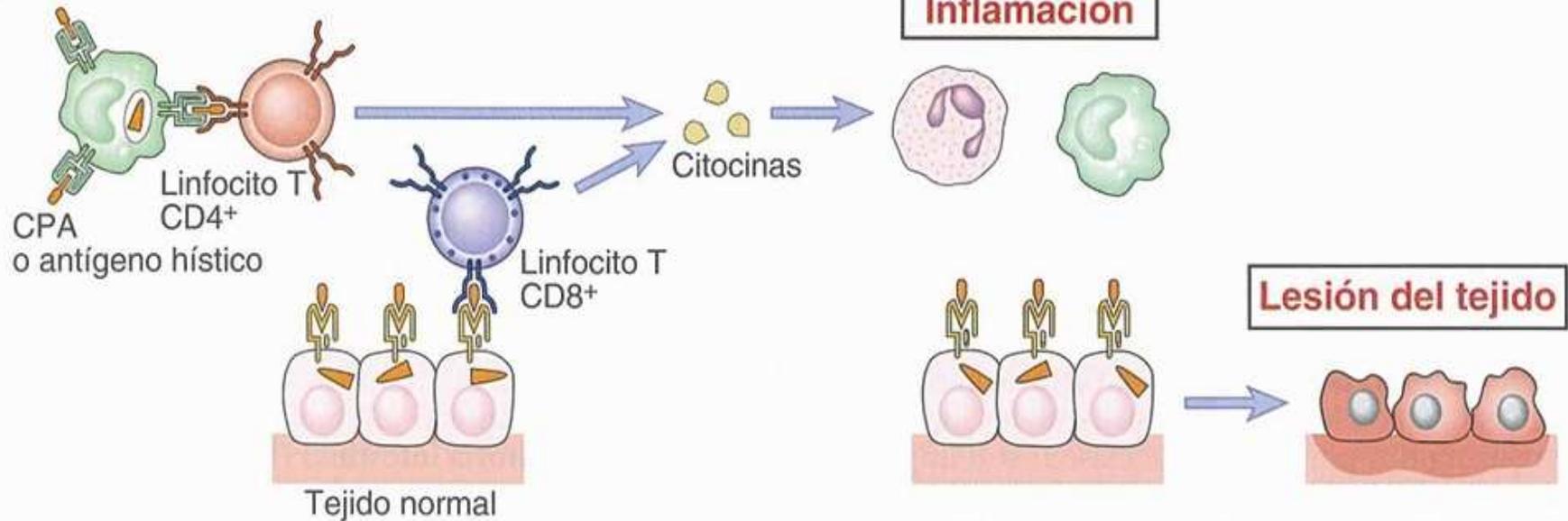
MECANISMOS EFECTORES DE LA ENFERMEDAD MEDIADA POR ANTICUERPOS

ENFERMEDADES MEDIADAS POR ANTICUERPOS

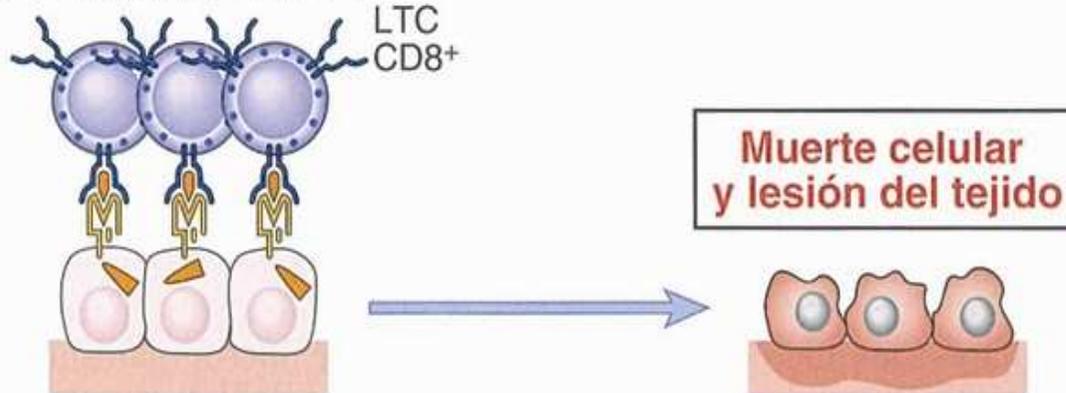


MECANISMOS DE LAS ENFERMEDADES MEDIADAS POR LOS LT

A Hipersensibilidad retardada



B Citólisis producida por linfocitos T



ENFERMEDADES CAUSADAS POR ANTICUERPOS ESPECÍFICOS CONTRA CÉLULAS O TEJIDOS

Enfermedad	Antígeno diana	Mecanismos de la enfermedad	Manifestaciones clínico histológicas
Anemia hemolítica autoinmune	Proteínas de membrana eritrocítica (Ags de grupo sanguíneo Rh, Antígeno I)	Opsonización y fagocitosis de eritrocitos	Hemólisis, anemia
Púrpura trombocitopénica autoinmune	Proteínas de membrana de plaquetas (gpIIb:IIIa, integrina)	Opsonización y fagocitosis de plaquetas	Hemorragias
Pénfigo vulgar	Proteínas de uniones intercelulares de queratinocitos de la epidermis (caderina epid.)	Activación mediada por Acs de proteasas; rotura de adhesiones intercelulares	Vesículas cutáneas (ampollas)
Vasculitis asociada a ANCA	Proteínas de los gránulos de neutrófilos, supuestamente de neutrófilos activados	Degranulación de los neutrófilos e inflamación	Vasculitis
Síndrome de Goodpasture	Proteína no colágena de membranas basales del glomérulo renal y el avéolo pulmonar	Inflamación mediada por el complemento y el receptor Fc	Nefritis, hemorragias pulmonares

ENFERMEDADES CAUSADAS POR ANTICUERPOS ESPECÍFICOS CONTRA CÉLULAS O TEJIDOS

Enfermedad	Antígeno diana	Mecanismos de la enfermedad	Manifestaciones clínico-histológicas
Fiebre reumática aguda	Ag de la pared celular del estreptococo; reacción cruzada del Ac con un Ag del miocardio	Inflamación; activación de macrófagos	Miocarditis, artritis
Miastenia grave	Receptor de acetilcolina	El Ac inhibe la unión de la acetilcolina; modula los receptores a la baja	Debilidad muscular, parálisis
Enfermedad de Graves (hipertiroidismo)	Receptor de TSH	Estimulación mediada por Acs del receptor de TSH	Hipertiroidismo
Diabetes resistente a insulina	Receptor de insulina	El Ac inhibe la unión de la insulina	Hiperglicemia, cetoacidosis
Anemia perniciosa	Factor intrínseco de las células parietales gástricas	Neutralización del factor intrínseco; menor absorción de vitamina B12	Eritropoyesis anómala, anemia

ENFERMEDADES HUMANAS MEDIADAS POR INMUNOCOMPLEJOS

Enfermedad	Antígeno implicado	Manifestaciones clínico-histológicas
Lupus eritematoso sistémico (LES)	ADN, nucleoproteínas, otros	Nefritis, artritis, vasculitis
Panarteritis nudosa	Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B	Vasculitis
Glomerulonefritis postestreptocócica	Ag de la pared celular del estreptococo; puede “plantarse” en la membrana basal glomerular	Nefritis

ENFERMEDADES DE ORIGEN INMUNOLÓGICO MEDIADAS POR LT

Enfermedad	Especificidad de los LT patógenos	Enfermedad humana	Modelos animales
Diabetes mellitus insulino dependiente (tipo 1)	Ags de las células de los islotes (insulina, descarboxilasa, ácido glutámico, otros)	Sí; especificidad no demostrada de los LT	Ratón NOD, rata BB, modelos de ratones transgénicos
Artritis reumatoide	Ag desconocido de la sinovial articular	Sí; especificidad de los LT y función de los Acs no establecida	Artritis inducida por colágeno, otros
Esclerosis múltiple, encefalitis autoinmune experimental (EAE)	Proteína básica de la mielina (PBM), proteína proteolipídica (PPL)	Sí; los LT reconocen los Ags de la mielina	Inducida por inmunización con Ags de mielina del SNC; modelos transgénicos de RCT
Nefritis periférica	Proteína P2 de la mielina del nervio periférico	Síndrome de Guillain-Barré	Inmunización con Ags de mielina del nervio periférico
Miocarditis autoinmune experimental	Miosina	?	Inducida mediante inmunización con miosina

LA HIPÓTESIS DE LA HIGIENE

- Las medidas higiénicas y el uso de antibióticos para el control de las infecciones predispone el desarrollo de algunas enfermedades autoinmunes →HIPÓTESIS DE LA HIGIENE.
- La inducción de citoquinas por un elevado número de organismos infecciosos sugiere mecanismos por los cuales la exposición a diferentes patógenos podría proteger contra T helper 2 (Th2) hipersensitivos o T helper 1 (Th1) o Th2 mediadores de enfermedades autoinmunes.

Table 1. Infection inhibits autoimmunity

Infection	Autoimmune disease	Refs
<i>Mycobacterium bovis</i>	Type 1 diabetes	[29]
	Experimental allergic encephalomyelitis	[30]
<i>Mycobacterium avium</i>	Type 1 diabetes	[31]
	Systemic lupus erythematosus	[9]
<i>Salmonella typhimurium</i>	Type 1 diabetes	- ^a
<i>Streptococcus sanguis</i>	Collagen-induced arthritis	[32]
<i>Trypanosoma brucei</i>	Collagen-induced arthritis	[33]
<i>Schistosoma mansoni</i>	Type 1 diabetes	[3]
	Experimental allergic encephalomyelitis	[34]
Mouse hepatitis virus	Type 1 diabetes	[35]

^aP. Zaccaro, unpublished.

¿QUÉ ES LA DIABETES TIPO 1?

- Es una enfermedad autoinmune donde las células del sistema inmune destruyen las células β pancreáticas que secretan insulina.
- > 5.3 millones en todo el mundo viven con ella y > 218.000 personas padecen la enfermedad.
- En Europa : 1.6 millones, en Norte América : \approx 1 millón y en África : escasamente > 100.000 afectados.
- Estudios realizados con ratones no diabéticos ni obesos (NOD) han mostrado que algunas infecciones previenen su aparición.

LA INFECCIÓN POR SCHISTOSOMA MANSONI PREVIENE LA DM-1

- Se ha atribuido a un desbalance Th1-Th2).
- En NOD se inyectaron huevos íntegros o antígenos solubles procedentes de huevo de Schistosoma o de gusano obteniéndose los siguientes resultados :

Incremento de la producción de IL-10 por DC + reducción de IL-12

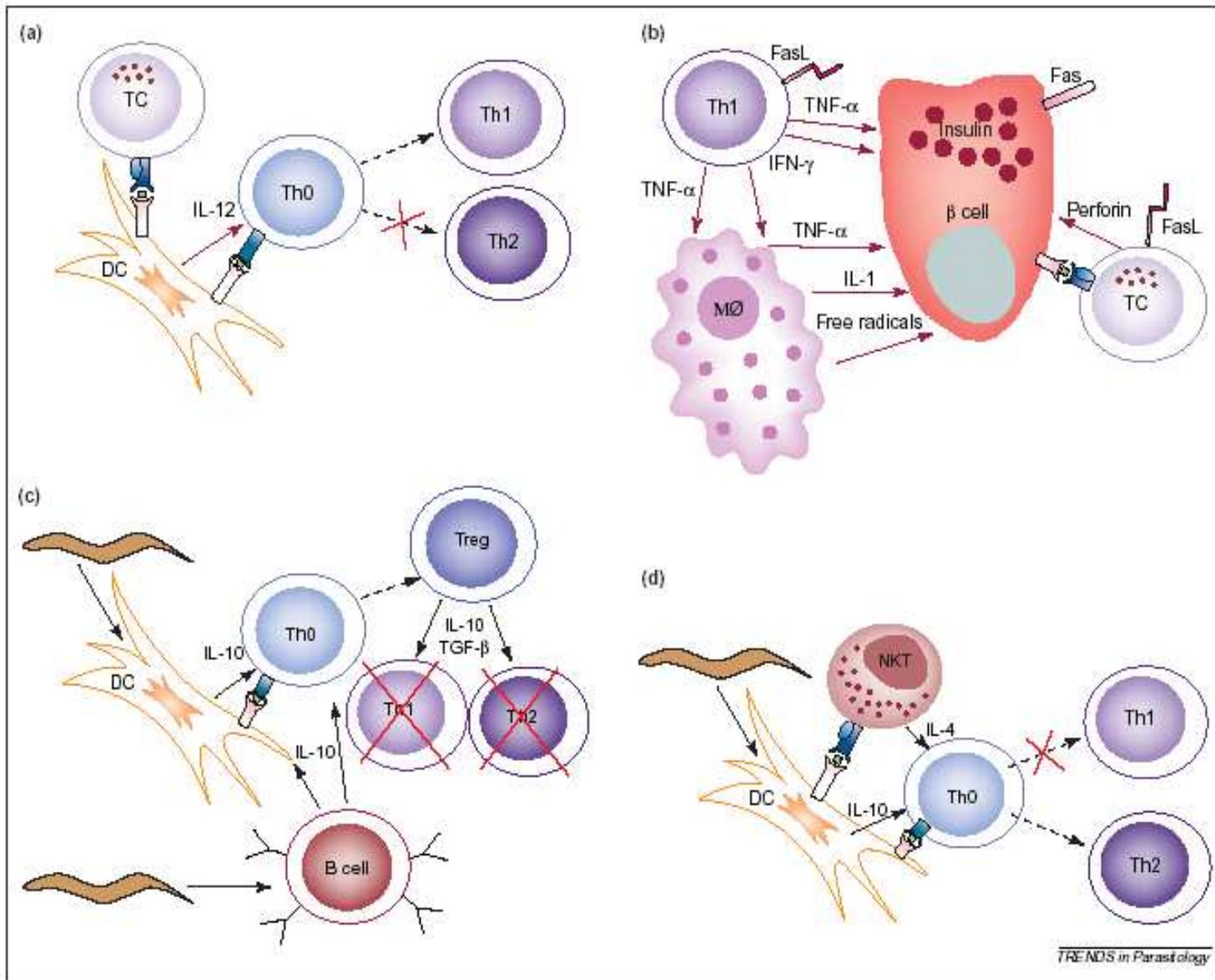


síntesis glicoesfingolípidos como galactosilceramida

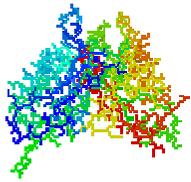


expansión + activación NKT

PREVENCIÓN DM



EL LABORATORIO EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES



AUTOANTICUERPOS

- E. AUTOINMUNITARIAS ESPECÍFICAS DE ÓRGANO → La detección de autoanticuerpos es un dato fundamental para poder diagnosticar una enfermedad como autoinmunitaria.

- LABORATORIO DE AUTOINMUNIDAD: TÉCNICAS BÁSICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS (AUTOANTICUERPOS) EN LUGAR DE ANTÍGENOS.

- Las técnicas de inmunoanálisis deben emplear antígenos como reactivos → Las principales técnicas usadas en la actualidad son:
 - **Inmunotransferencia**
 - **Inmunoluminoensayo en tira (LIA ANA)**
 - **Inmunofluorescencia indirecta (IFI)**
 - **Inmunoanálisis**

ANA. Antígenos nucleares. Los antígenos son moléculas de ADN, de ARN unidas o no a proteínas. Los epitopos puede estar en el ADN de cadena simple o doble, en histonas, componentes de la cromatina, partículas de RNP, etc.

ENA. Antígenos nucleares extractables. Moléculas extraíbles de componentes celulares por ser solubles en suero fisiológico. En realidad son componentes solubles de toda la célula, la mayoría de los auto antígenos están en el núcleo.

La mayoría de los antígenos nucleares extractables con valor diagnóstico para las enfermedades autoinmunes sistémicas tienen en común su alta conservación a través de la evolución. Muchos forman complejos funcionales (ej. nucleosomas y espliceosomas) con otras proteínas y se encuentran a menudo unidos a ácidos nucleicos.

El nombre del autoantígeno se ha establecido de acuerdo a la naturaleza del antígeno (ej. RNP), el nombre del paciente que proveyó el suero (ej. Ro, La, Sm, Jo, Mi) o la enfermedad que sufría el donante (ej. SSA, SSB, Scl-70, PM-1).

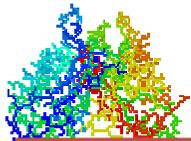
**Los autoanticuerpos pueden detectarse por IFI
sobre un sustrato de células**



Antes de usaban cortes de hígado de rata

**Actualmente se emplea mayoritariamente la
línea celular Hep-2, obtenida de epiteloma de
laringe, con gran núcleo, nucléolo.**

**La preparación Hep-2 debe incluir células en todas las
fases mitóticas, para diferenciar autoanticuerpos
reactivos a proteínas asociadas a la cromatina.**



ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

ANTINUCLEARES	LES (98%); Lupus inducido por fármacos(100%). Positivos en múltiples enfermedades del tejido conectivo.
ADN monocatenario (DNAss)	LES (90%) inespecífico; aparecen en otras conectivopatías.
ADN bicatenario (DNA no a-DNAbs)	LES (70%) específicos
Sm	LES (30%) específicos
RNP	Marcador de la EMTC; también aparece en polimiositis, esclerodermia, LES (bajo riesgo de nefritis)
Histona	Lupus inducido por fármacos (95%); LES (70%)
La (SS-B)	Se asocian a anti-Ro. LES (15%); riesgo bajo de nefritis con anti-Ro en LES. Síndrome de Sjögren primario (50%)
Ro (SS-A)	Síndrome de Sjögren primario(60%); LES (30%); LES con ANA negativos (60%); Lupus cutáneo subagudo (45-100%); LES del anciano; Lupus neonatal; Lupus asociado al déficit hereditario del complemento (50%); puede asociarse a nefritis en el LES (cuando no se asocia a anti-La)

Sm (descrito en 1966) Los autoanticuerpos reconocen los complejos snRNP; está compuesto por cuatro proteínas B (28 kD), B' (29 kD), D (19 kD) y E (13 kD). Son marcadores altamente específicos de Lupus (pero sólo en un 15 –20% de los pacientes diagnosticados), su presencia está asociada a nefritis lúpica.

RNP Los autoanticuerpos reconocen el mismo complejo snRNP que Sm pero el epítipo no es el mismo.

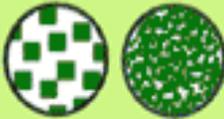
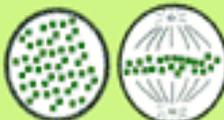
Ro / SSA es un complejo de al menos cuatro proteínas de 45, 52, 54 y 60 kD con pequeños fragmentos de ARN de 80 – 112 pares de bases. No se conoce con certeza la ubicación, pero ciertos estudios han demostrado que puede estar tanto en núcleo como en citoplasma.

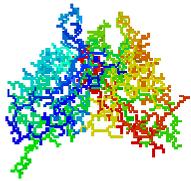
La / SSB es una ribonucleoproteína, fosfoproteína de 50 kD compuestas al menos por dos dominios, uno de ellos contiene un sitio de unión a ARN, que une transitoriamente transcritos de ARN polimerasa III.

Mi-1 y Mi-2 (descritas en 1976) la identificación de los antígenos proviene del mismo paciente (Mi). Mi-1 proteína nuclear básica de 150 kD con una subunidad de 75 kD. Mi-2 es un complejo proteico nuclear con una subunidad mayor de 218 kD, se supone implicado en la reparación de ADN por escisión de nucleótidos. Los autoanticuerpos anti Mi-2 se consideran específicos para miositis.

Jo-1 (descrito en 1980) Histidil tRNA sintetasa, implicada en la traducción uniendo histidina a su correspondiente ARN de transferencia. Es un dímero de 40 kD. Implicado, por lo tanto, en la traducción.

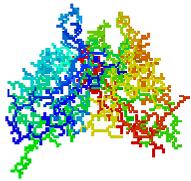
Scl-70 (descrita en 1979) proteína básica no histona. Llamada así por su peso molecular y detectada en pacientes con esclerodermia. (Con proteasas se obtienen antígenos de 86 89 y 90 kD, que son productos de degradación correspondientes a la topoisomerasa I, enzima nuclear implicada en el enrollamiento y desenrollamiento del ADN para su replicación). Marcador de esclerodermia.

Peripheral (rim)		anti-DNA (not seen on HEp-2)	SLE
Homogeneous (diffuse)		anti-DNA anti-histone anti-DNP (nucleosomes)	RA & SLE Misc. Disorders (anti-ssDNA)
Speckled		anti-Sm & RNP anti-Ro & La anti-Jo-1 & Mi-2 anti-Scl-70	SLE & SS PM/DM PSS (Systemic)
Centromere		anti-centromere	PSS (CREST)
Nucleolar		anti-nucleolar	SLE & PSS



ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

ANTIFOSFOLÍPIDOS	Producen anticoagulante lúpico (alargamiento del TTPA), anticuerpos anticardiolipina o test falsamente positivo de sífilis. Asociados a LES (50%), a trombosis, abortos de repetición, trombopenia y valvulopatía de Libman-Sachs. En pacientes sin LES: síndrome antifosfolipídico primario.
Antígenos de células hemáticas	Hematíes (50% en LES). Un pequeño % da anemia hemolítica. Plaquetas (10% en LES). Pueden dar trombopenia. Linfocitos (70% en LES). Asociados a linfopenia y a disfunción de linfocitos T.
Neuronales	LES (60%). Asociados en títulos altos a daño en SNC.
Proteínas P ribosomales	LES (20%). Asociados a psicosis lúpica.
C-ANCA	Granulomatosis de Wegener (90%) relacionado con la actividad. PAN microscópica (15-50%): GN necrosante con semilunas, GN pauciinmune con/sin vasculitis sistémica.



ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

P-ANCA	PAN microscópica (50-80%); PAN clásica (10-50%); enfermedad de Churg-Strauss (5-50%); Granulomatosis de Wegener (1-30%). Puede aparecer en LES, Lupus inducido, SS, polimiositis, artritis reumatoide, artritis crónica juvenil y espondiloartritis, enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) y hepatopatías autoinmunes (hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria).
ARNt sintetasa (Jo-1)	Polimiositis (30%); asociado a enfermedad pulmonar intersticial, artritis y fenómeno de Raynaud.
Centrómero	Esclerosis sistémica limitada (CREST) (70%).
Topoisomerasa 1	Esclerosis sistémica difusa (40%); Estos pacientes pueden tener Ac anti-polimerasa de ARN (asociados a enfermedad renal y cardíaca).

Los anticuerpos antinucleares (ANA) positivos a títulos bajos, son inespecíficos y pueden aparecer en cualquier enfermedad del tejido conectivo, autoinmunes, infecciones virales agudas, procesos inflamatorios agudos e incluso personas sanas.

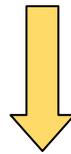
La positividad a títulos altos es específica de los siguientes procesos: LES (95%); Lupus inducido por fármacos (100%), EMTC (100%) y Esclerodermia (60-90%)

Limitaciones de la inmunofluorescencia indirecta

- Las diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas presentan autoanticuerpos con varias especificidades, el patrón de fluorescencia puede ser una mezcla compleja de reactividades, con lo cual se limita la capacidad de la IFI para diferenciar antígenos.
- Un título muy alto de un autoanticuerpo puede enmascarar el patrón de fluorescencia de otro.
- Las técnicas de fijación de las células (metanol, aldehídos, acetona) pueden extraer algunos antígenos. También pueden desnaturalizarlos. Los patrones son dependientes de los solventes empleados.

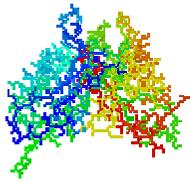
Ante una sospecha clínica de enfermedad autoinmune debe realizarse la determinación de ANA por IFI.

Si resulta positiva conviene emplear otra técnica que pueda identificar el antígeno.



ELISA. Permite identificar la especificidad del autoanticuerpo y cuantificarlo .

INMUNOBLOT. Permite identificar con más seguridad el autoantígeno



AUTOANTICUERPOS EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

1. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
2. SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO
3. ARTRITIS REUMATOIDE
4. VASCULITIS SISTÉMICAS
5. ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

ENFERMEDADES AUTOINMUNES ORGANOESPECÍFICAS

1. ENFERMEDADES CUTÁNEAS
2. ENFERMEDADES HEPÁTICAS
3. ENFERMEDADES RENALES
4. ENFERMEDADES ENDOCRINOLÓGICAS
5. ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO
6. ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS
7. ENFERMEDADES OBSTÉTRICO-GINECOLÓGICAS.

**ENFERMEDADES
TIROIDEAS
AUTOINMUNES**

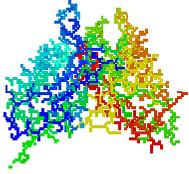




Tiroiditis de Hashimoto

Identical male twins with Hashimoto's thyroiditis were photographed at age 12. At age 8, they had the same height and appearance. During the intervening 4 years, small goiters developed and the growth of the twin on the right almost stopped. Biopsy indicated Hashimoto's thyroiditis in each twin's thyroid.





TIROIDITIS AUTOINMUNES

Tiroiditis de Hashimoto, linfocitaria crónica o bocio linfoide

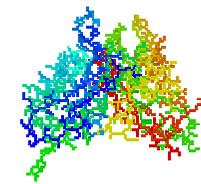
- Proceso inflamatorio crónico en el que intervienen factores autoinmunitarios.
- Mujer de edad media con bocio asintomático con hipotiroidismo.
- Títulos elevados de anticuerpos antiperoxidasa y anticuerpos antitiroglobulina con infiltración linfocitaria de la glándula.

Tiroiditis silente o indolora, linfocitaria con tirotoxicosis transitoria

- Afecta a mujeres de cualquier edad.
- Glándula aumentada de tamaño, indolora y consistencia aumentada. La captación de yodo radiactivo está disminuida, los anticuerpos antitiroideos pueden ser positivos a títulos bajos (aunque normalmente son negativos) y las hormonas tiroideas están elevadas con TSH suprimida.

Tiroiditis atrófica, fibrosante, de Riedel o Estruma de Riedel

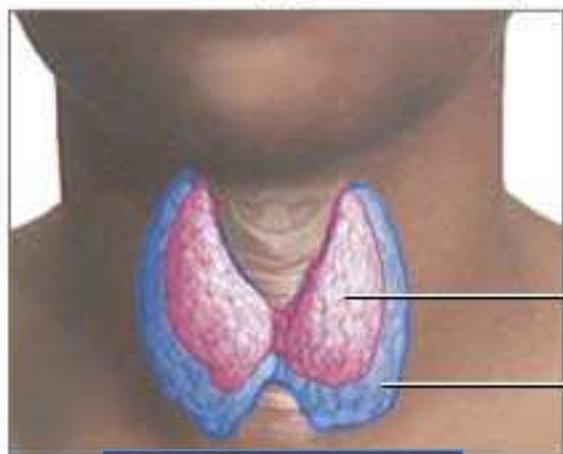
- Trastorno inflamatorio raro de etiología incierta.
- Glándula aumentada de tamaño, dura e inmóvil que se asocia con fibrosis mediastínica y retroperitoneal.
- Hay hipotiroidismo en un 25%, los anticuerpos antitiroideos son negativos y la captación de yodo está disminuida.



Enfermedad de Graves



Exoftalmia (ojos saltones)



hipertiroidismo, que es la producción excesiva de hormona tiroidea, la cual causa el agrandamiento de la tiroides y otros síntomas, como exoftalmia, intolerancia al calor y ansiedad

Tiroides normal

Tiroides agrandada



Oftalmopatía

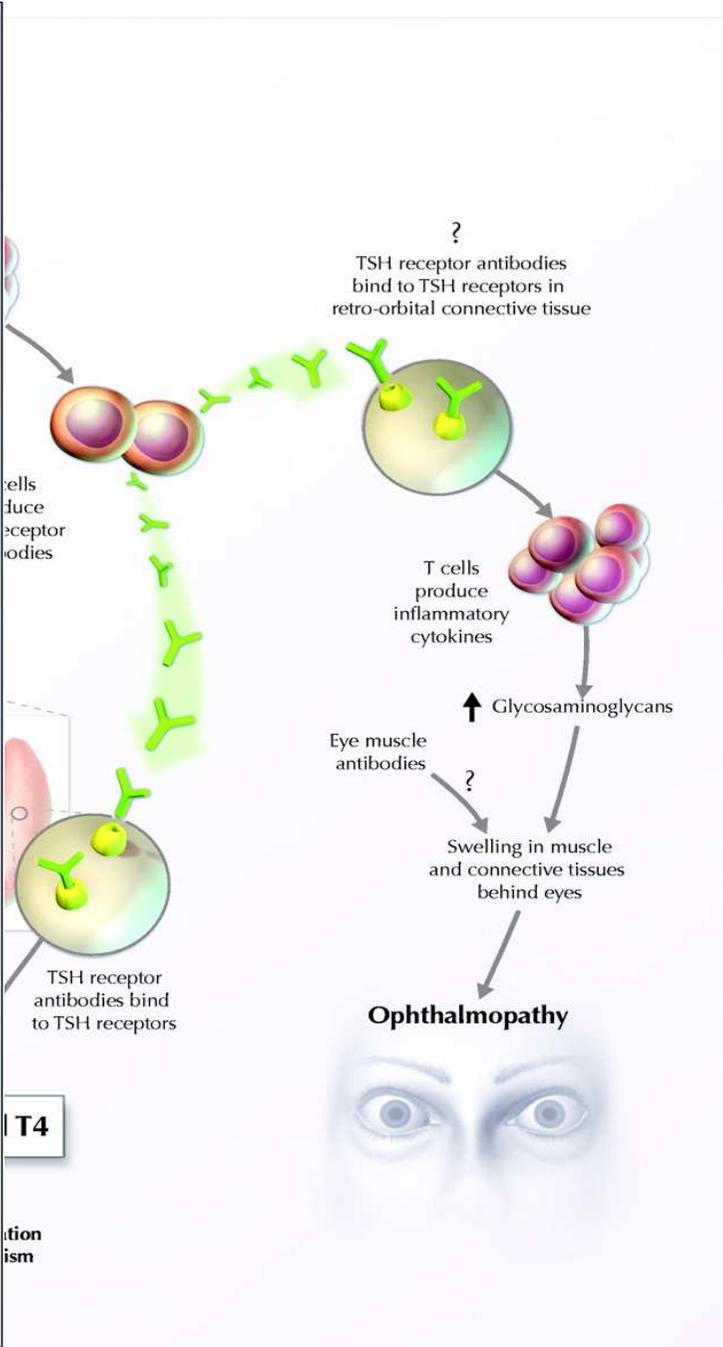
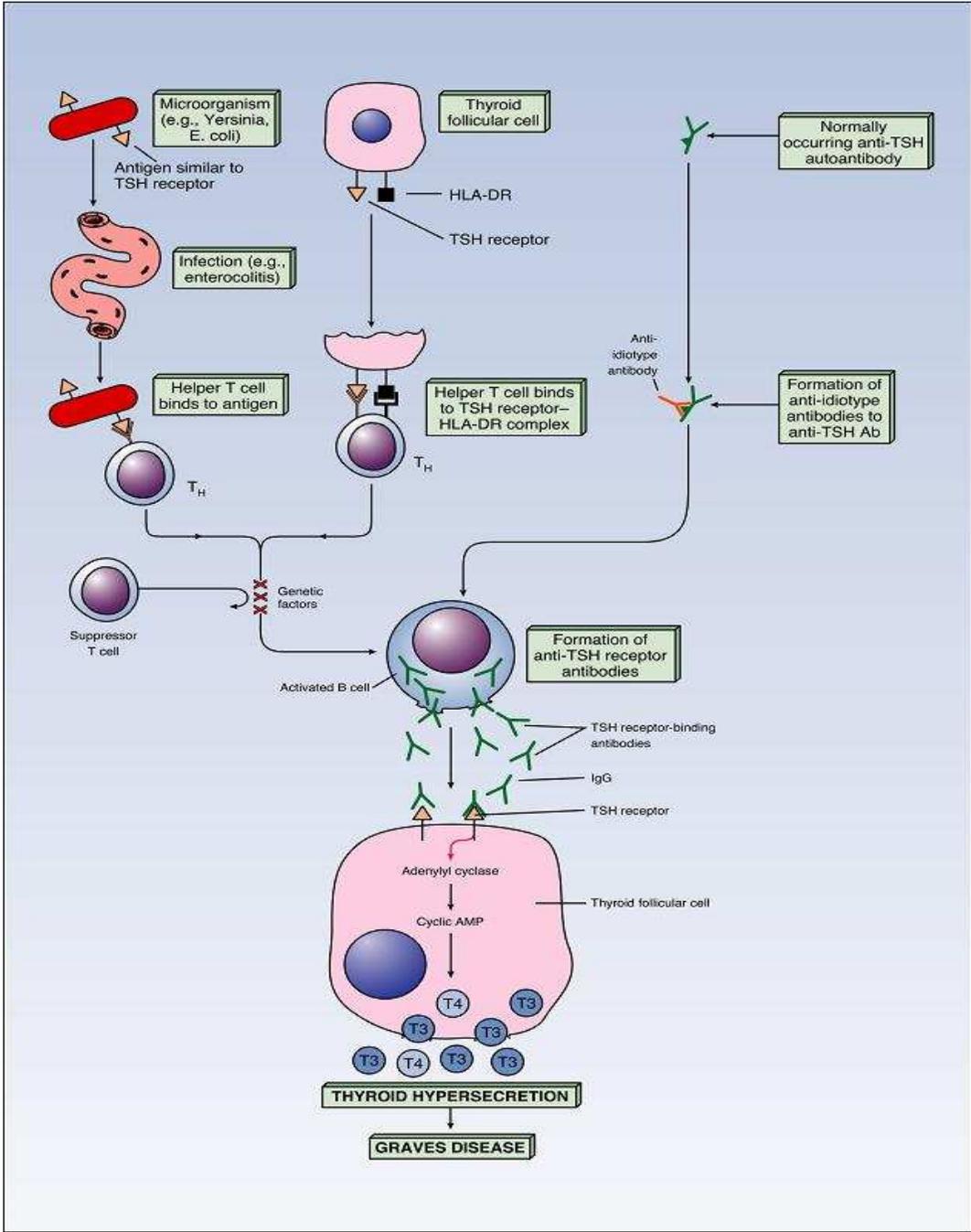


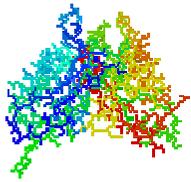
Bocio



Mixedema





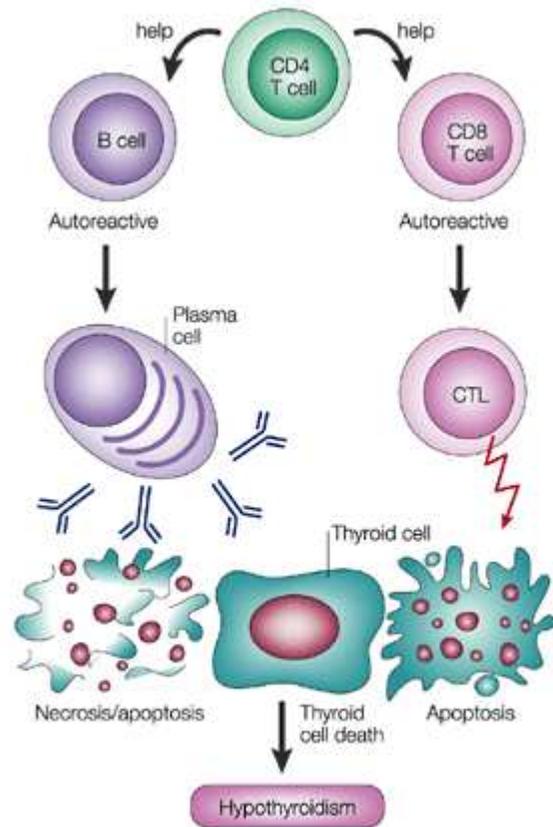


TIROIDITIS AUTOINMUNES

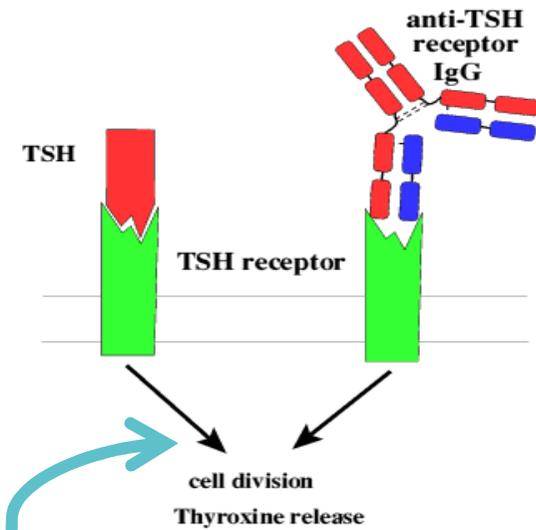
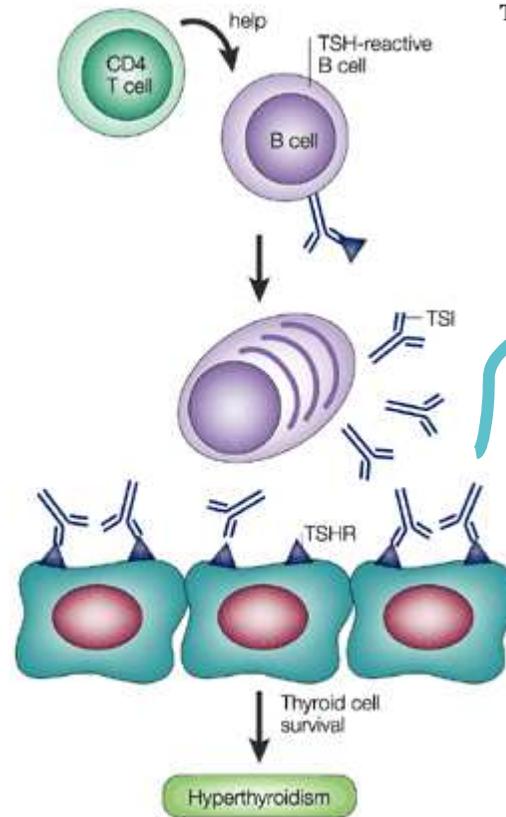
Enfermedad de Graves

- Es la causa más frecuente de hipertiroidismo en mujeres de edad media. Enfermedad multisistémica de origen autoinmune, que se caracteriza por: **HIPERTIROIDISMO + BOCIO DIFUSO + OFTALMOPATÍA + MIXEDEMA PRETIBIAL**
- Aparece en suero TSI o TSA b que son autoanticuerpos IgG estimulantes del tiroides → interaccionan con receptor de membrana de TSH → ↑AMP cíclico → Hipersecreción hormonal.
- Existe predisposición genética: haplotipos HLA DR3 y B8, asociándose a otros trastornos autoinmune: LES, vitíligo, anemia perniciosa, miastenia gravis...
- Autoanticuerpos → **Antitiroglobulina (anti-TG), antiperoxidasa (anti-TPO)** y los anticuerpos estimulantes del tiroides (TSI) que son marcadores de la enfermedad de Graves. Los anticuerpos anti-TG y anti-TPO poseen más especificidad y representan el 90% de los clásicos anticuerpos antimicrosomales, siendo marcadores de autoinmunidad tiroidea y en enfermedades no tiroideas: LES, miastenia gravis...

a Hashimoto's thyroiditis

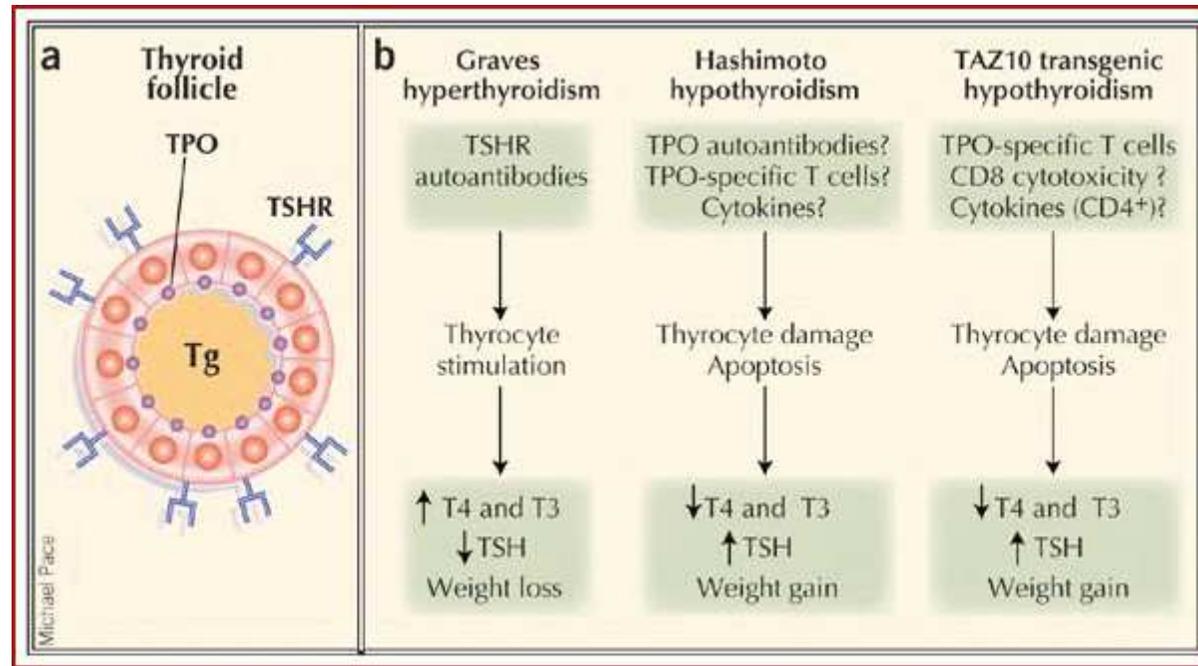


b Graves' disease



Nature Reviews | Immunology

Antígenos en enfermedades tiroideas autoinmunes



Anti-TPO elevados (100%)
 Anti-TG elevados (90%)
 TSH elevada (inicialmente T4 normal)
 Evoluciona a Hipotiroidismo (T4 baja)

Tiroiditis de Hashimoto

Anti-TG elevados (100%)
 Anti-TPO elevados (50%)
 TSH muy disminuida o indetectable
 Hipertiroidismo (T4 ó T3 elevadas)

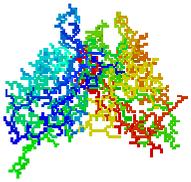
Enfermedad de Graves



HEPATITIS AUTOINMUNE

HEPATITIS CRÓNICA

- Enfermedades hepáticas caracterizadas por inflamación hepática persistente con histología propia
- Se debe considerar el grado de la actividad inflamatoria (grading), leve, moderado o severo y su ubicación (portal, periportal y lobulillar) y la presencia de fibrosis o cirrosis.



HEPATITIS AUTOINMUNE

- Es una hepatopatía necroinflamatoria crónica de etiología desconocida asociada a autoanticuerpos circulantes y elevación de las gammaglobulinas.
- Patogenia: Paciente con asociación con los haplotipos HLA-B8, DR3 y DR52a, con exposición a un agente ambiental desencadenando un proceso autoinmune dirigido contra antígenos hepáticos → proceso necroinflamatorio crónico → fibrosis y cirrosis.
- Diagnóstico basado en: Hipergammaglobulinemia, alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio del espacio porta), exclusión de otras hepatopatías y presencia de gran cantidad de autoanticuerpos en el suero de estos pacientes.

Parámetros	Diagnóstico SEGURO	Diagnóstico PROBABLE
Histología	Hepatitis crónica activa de moderada o severa intensidad con <i>piecemeal</i> necrosis y sin lesiones biliares, granulomas , siderosis , depósitos de cobre o cualquier otro cambio sugestivo de otra etiología.	Los mismos criterios.
Bioquímica	Cualquier alteración en las transaminasas especialmente si la fosfatasa alcalina está poco elevada. a-1antitripsina , cobre , ceruloplasmina normales.	Los mismos criterios, incluyéndose niveles de cobre y ceruloplasmina elevados, una vez descartada la enfermedad de Wilson.
Globulinas	Gammaglobulinas >1,5 veces la normalidad	Cualquier elevación de la gammaglobulinas .
Autoanticuerpos	Seropositividad para ANA, SMA o LKM-1 a títulos > 1:80 (adultos) o > 1:20 (niños)	Los mismos anticuerpos a títulos > 1:40 (adultos) o > 1:10 (niños). Pacientes seronegativos para estos marcadores, pero seropositivos para otros anticuerpos hepáticos.
Marcadores víricos	Seronegatividad para VHA, VHB, VHC y otros virus hepatotropos. No exposición a hemoderivados.	Seropositividad para VHC con ARN negativo.
Otras etiologías	Consumo de alcohol: < 60g/día en varones y < 40g/día en mujeres. No consumo de drogas hepatóxicas	Consumo de alcohol: > 60g/día en varones y > 40g/día en mujeres y/o consumo de drogas hepatóxicas , sin que pueda atribuirse a la progresión de la enfermedad.

Table 75–2 | **Subclassifications of Autoimmune Hepatitis Based on Autoantibodies***

CLINICAL FEATURES	TYPE 1	TYPE 2	TYPE 3
Conventional autoantibodies	Smooth muscle Nuclear	Liver/kidney microsome type 1	None
Novel autoantibodies	pANCA <i>Actin</i> <i>Asialoglycoprotein receptor</i>	<i>Liver cytosol type 1</i>	<i>Soluble liver antigen/liver-pancreas</i>
Putative autoantigen	Unknown <i>Asialoglycoprotein receptor</i> possible	CYP2D6	Transfer ribonucleoprotein (tRNP) involved in selenocysteine metabolism
Age (years)	Bimodal (10–20 and 45–70)	Pediatric (2–14)	Adults (30–50)
Women (%)	78	89	90
Concurrent immune diseases (%)	41	34	58
Organ-specific antibodies (%)	4	30	Uncertain
Gamma globulin elevation	Marked	Mild	Moderate
Low IgA	No	Occasional	No
HLA associations	-B8, -DR3, -DR4	-B14, -DR3, -C4A-Q0, -DR7	Uncertain
Allelic risk factors	<i>DRB1*0301</i> and <i>*0401</i> (White North Americans and northern Europeans)	<i>DRB1*07</i> (Germans and Brazilians)	Uncertain
Glucocorticoid responsive	+++	+++	+++

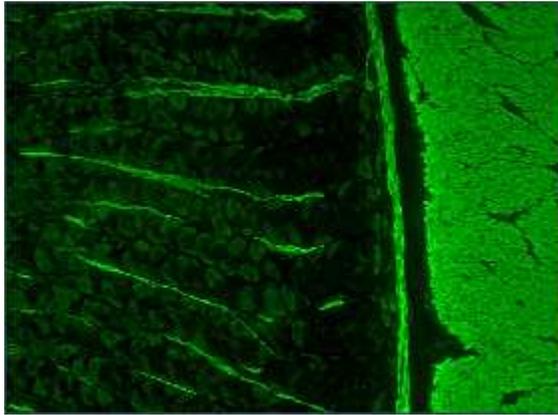
*Autoantibodies in italics are investigational only and are not available for routine clinical use.

HLA, human leukocyte antigen; IgA, immunoglobulin A; pANCA, perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody; +++, very responsive; ++, moderately responsive; +, mildly responsive.

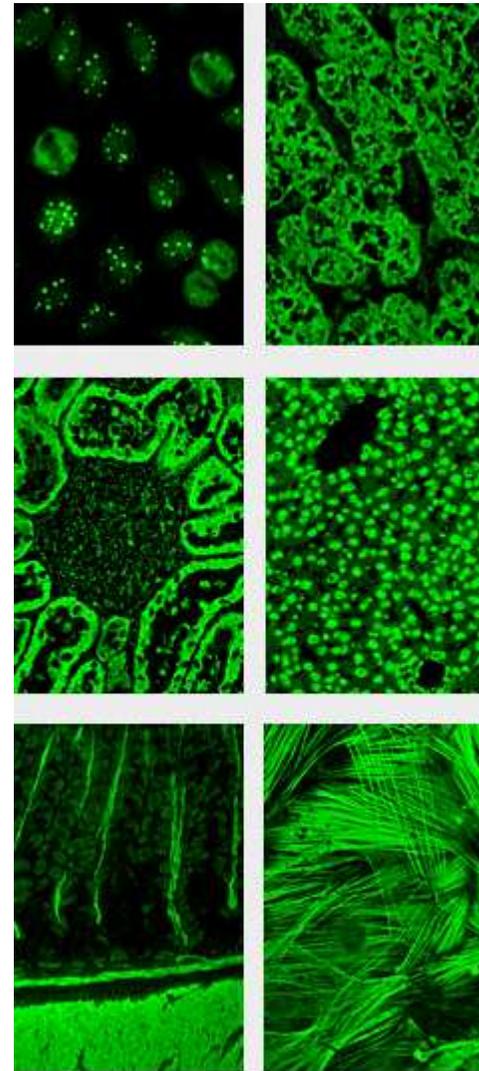
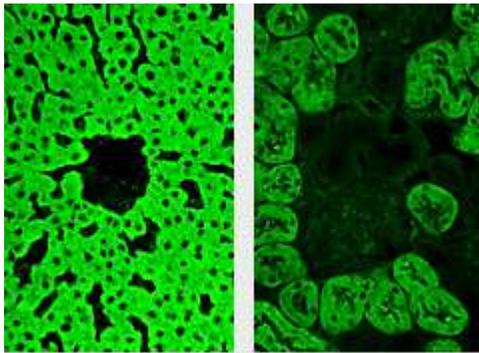
Table 75–3 | **Variant Forms of Autoimmune Hepatitis**

DISTINCTIVE FEATURES	AIH + PBC	AIH + PSC	AUTOIMMUNE CHOLANGITIS	CRYPTOGENIC CHRONIC HEPATITIS
Clinical	AIH features AMA present	AIH features CUC AMA absent Abnormal cholangiogram	ANA and/or SMA present AMA absent No CUC Normal cholangiogram	AIH features No autoantibodies HLA-B8 or -DR3
Histologic	Cholangitis Cholestasis	Cholangitis Cholestasis	Cholangitis Cholestasis	Interface hepatitis
Treatment	Empirical prednisone if AP \leq twice normal; prednisone and ursodeoxycholic acid if AP $>$ twice normal and/or florid duct lesions	Empirical prednisone and ursodeoxycholic acid	Empirical prednisone and/or ursodeoxycholic acid	Empirical conventional regimens for AIH

AIH, autoimmune hepatitis; AMA, antimitochondrial antibodies; ANA, antinuclear antibodies; AP, serum alkaline phosphatase level; CUC, chronic ulcerative colitis; HLA, human leukocyte antigen; PBC, primary biliary cirrhosis; PSC, primary sclerosing cholangitis; SMA, smooth muscle antibodies.



Rat stomach: ASMA



HEp-2 cells: anti-nuclear dots.
Primate liver: anti-LSP. Rat
kidney: AMA. Rat liver: ANA.
Rat stomach: ASMA. VSM47:
Anti-actin.

Antibodies against cell nuclei (ANA) can be particularly well demonstrated using HEp-2 cells and primate liver, and are identified according to their fluorescence patterns. However, they also stain the cell nuclei of the other tissues more or less intensely. Clinical significance: rheumatic diseases, primary biliary cirrhosis (antibodies against nuclear dots).

With primate liver, several liver-specific autoantibodies can be investigated e.g. **antibodies against liver cell membrane (anti-LMA) and liver-specific protein (anti-LSP)**. Clinical significance: autoimmune hepatitis.

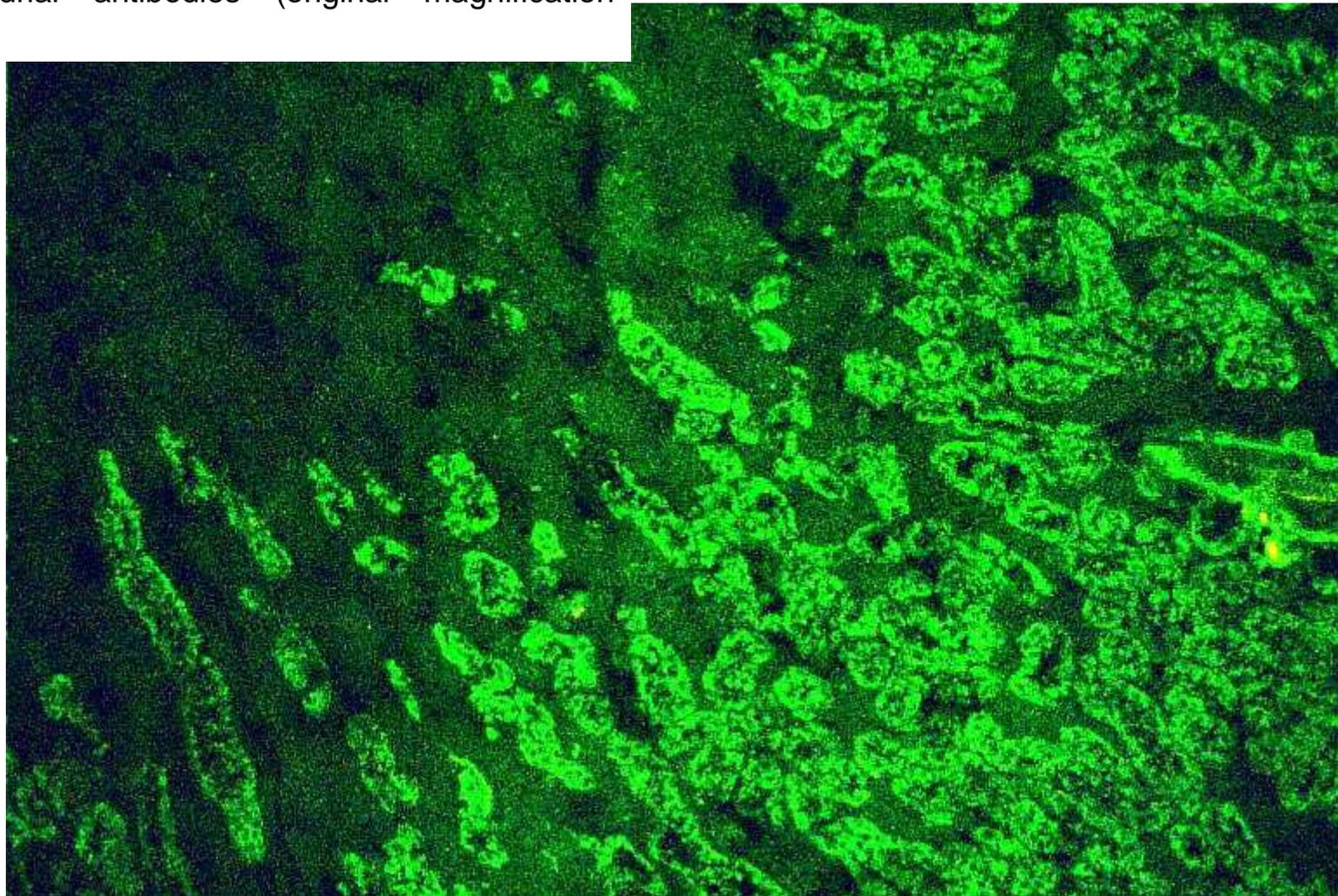
Antibodies against mitochondria (AMA) show a granular cytoplasmic fluorescence on all 6 substrates. With the standard substrate rat kidney, the proximal and distal tubule cells fluoresce equally. Clinical significance: primary biliary cirrhosis.

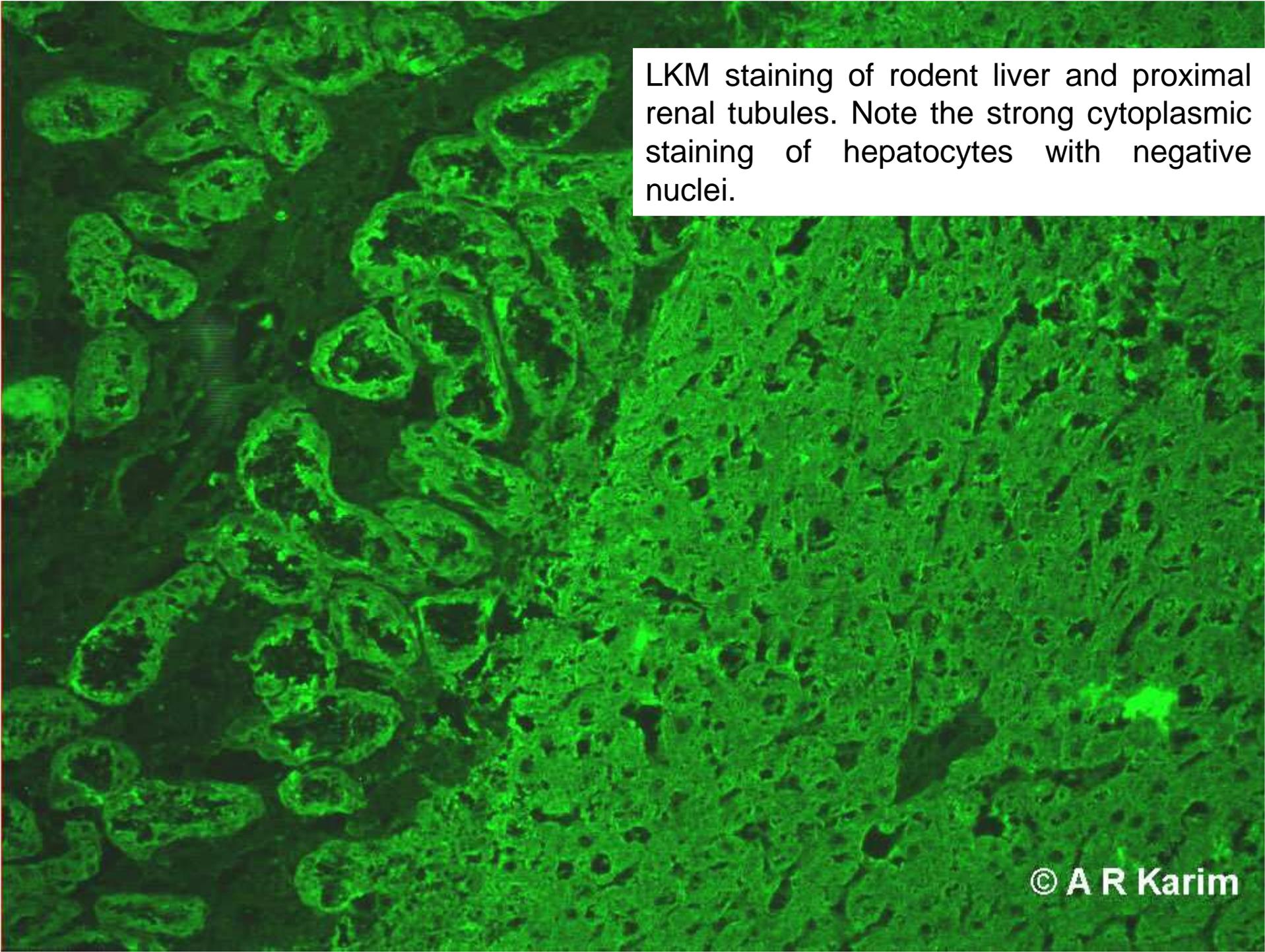
Autoantibodies against liver-kidney microsomes (anti-LKM) react with rat liver and rat kidney (see below). The other substrates are essentially negative.

In the case of **autoantibodies against smooth muscles (ASMA)**, the tunica muscularis, the lamina muscularis mucosa as well as the interglandular contractile fibrils fluoresce on the rat stomach. ASMA directed against the target antigen F-actin furthermore react with the cytoskeleton of HEp-2 cells and the bile canaliculi of primate liver.

The **substrate VSM47** reacts very specifically, showing a filamentous, needle-like fluorescence. Clinical significance: autoimmune (lupoid) chronic active hepatitis.

Antibodies against liver-kidney microsomes type 1 (anti-LKM-1) react to the proximal tubules of the rat kidney. The absence of reactivity against the distal tubules of the rat kidney and parietal cells of the rat stomach distinguishes anti-LKM-1 autoantibodies from antimitochondrial antibodies (original magnification 40x).





LKM staining of rodent liver and proximal renal tubules. Note the strong cytoplasmic staining of hepatocytes with negative nuclei.

Distal tubules

LKM-1 does not stain distal renal tubules, in contrast mitochondrial antibody gives strong staining these tubules.

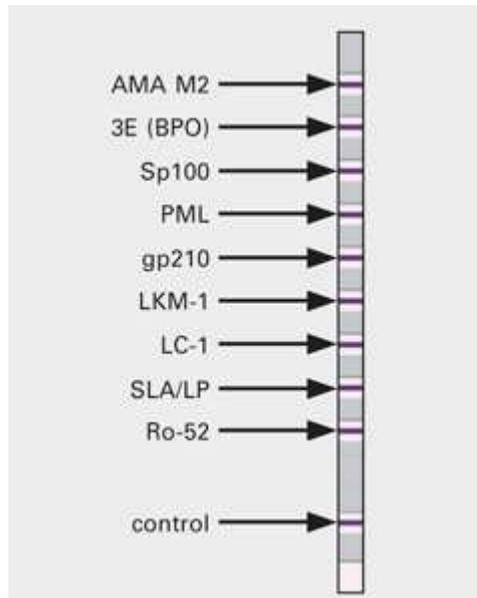
Liver >>

This is one of the features which distinguishes between LKM and mitochondrial antibody. Note the additional presence of gastric parietal cell antibody.



© A R Karim

EUROLINE: Profile Autoimmune Liver Diseases



LKM-1, SLA/LP, LC-1 Autoimmune hepatitis
Ro-52 Autoimmune hepatitis, rheumatic diseases
M2, Sp100, PML, gp210 Primary-biliary cirrhosis

Microplate ELISA: Anti-SLA/LP, Anti-LC-1, Anti-LKM-1



Recombinant antigens: soluble liver antigen/liver-pancreas antigen (SLA/LP), formiminotransferase-cyclodeaminase (LC-1) and cytochrome P450 IID6 (LKM-1). The corresponding human cDNA was expressed in *E. coli* (SLA/LP) or insect cells (LC-1, LKM-1).

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA



➤ Es una hepatopatía colestásica crónica y progresiva de causa desconocida que afecta a mujeres de 40-60 años, con débil asociación CBP y HLA-DR8. En un 85% de los casos se asocia a otra enfermedad autoinmune.

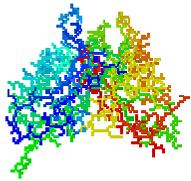
➤ Patogenia: Anormalidad en la **inmunidad humoral**: ↑ IgM con AMA + en el 90% de los casos (IgG frente a proteínas mitocondriales, con especificidad del 98%) y **celular**, con ↓ de Linfocitos T circulantes.

➤ Se eleva la fosfatasa alcalina en todos los pacientes y se asocia al síndrome seco, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, esclerodermia...

➤ Hay astenia y prurito, lesiones de rascado, hepatomegalia, ictericia...

➤ Pruebas de laboratorio → Aumento de bilirrubina con progresión de la enfermedad y se correlaciona con el pronóstico. Puede ↑ importante de lípidos.

En el 70-80% de los casos se ve ↑ de IgM y en el 95% presencia de AMA- M2 (especificidad del 97%). El título de AMA no se correlaciona con la severidad ni progresión de la enfermedad.



CIRROSIS BILIAR PRIMARIA (CBP)

Pruebas más discriminantes para establecer diagnóstico

Pruebas Bioquímicas

- Aumento de IgM
- Aumento de FAL

Criterio obligatorio para el diagnóstico

Presencia de AMA por IFI en Hep-2 o sustrato combinado de hígado-estómago y riñón de rata

Comprobar ELISA AMA-M2

POSITIVO

NEGATIVO (Muy raro)

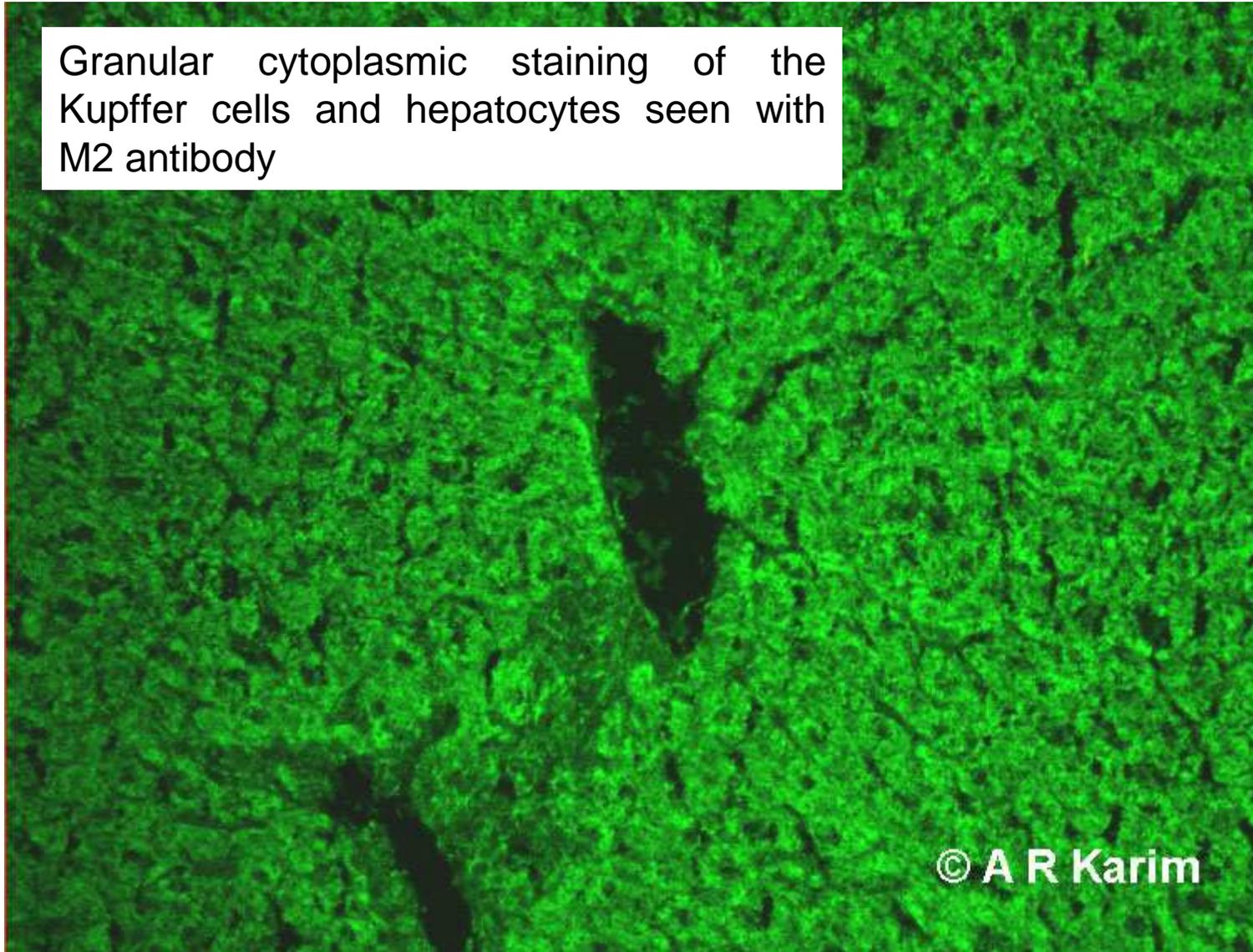
Diagnóstico de CBP

Otras patologías hepáticas
→ Hacer seguimiento

- **Antigens:** Several anti-mitochondrial antigens exist and most commonly detected is M2 which comprises of:-
- 74 kDa E2 subunit of pyruvate dehydrogenase (PDH) complex
- 55 kDa Protein X of PDH
- 51 kDa E2 subunit of the branched-chain α -ketoacid/ α -ketoglutarate PDH complex
- 45-50 kDa E1 α -subunit of PDH complex
- 36 kDa β - subunit of PDH complex

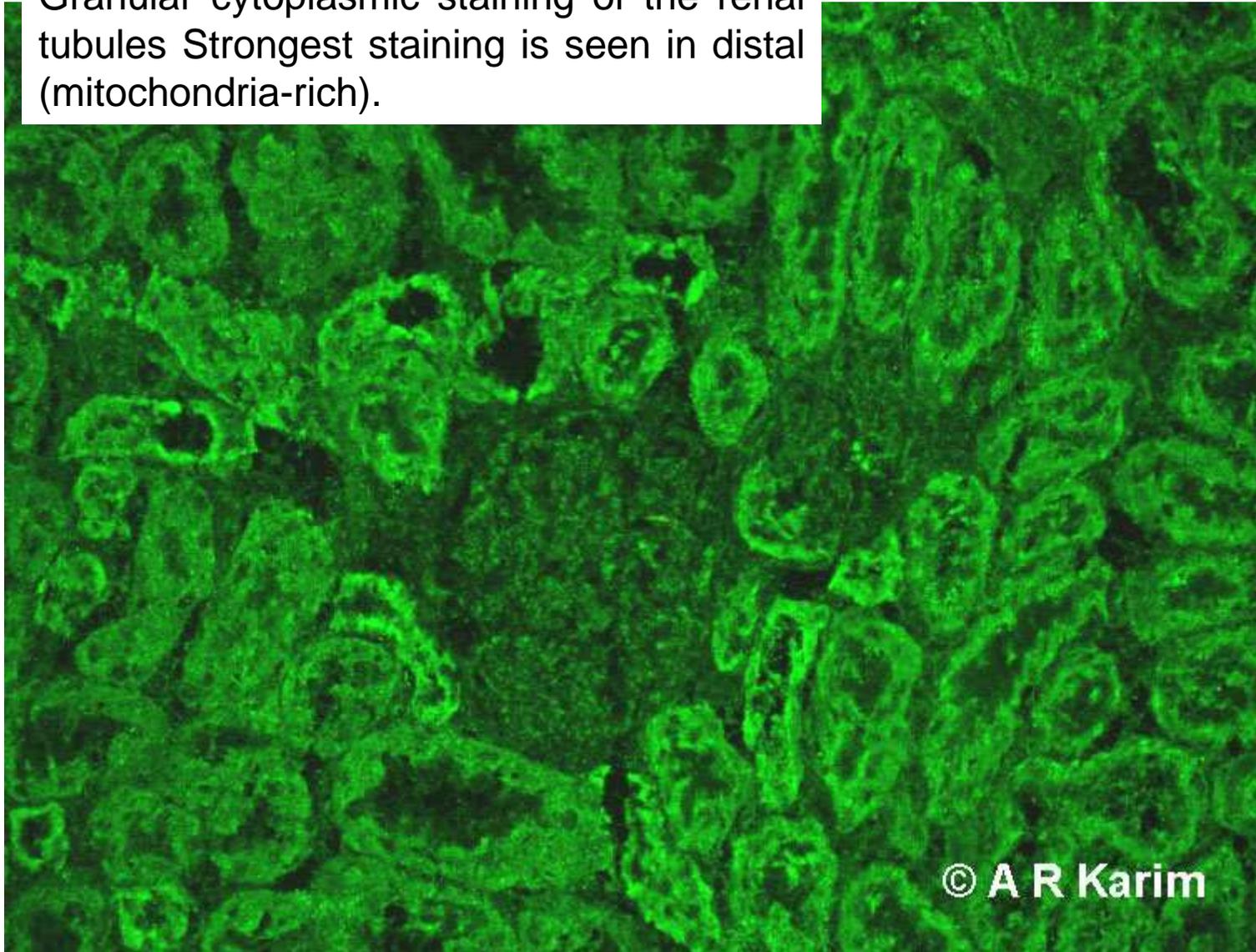
Antibody	Kidney tubules		Stomach		Liver
	Proximal	Distal	Parietal cells	Chief cells	Hepatocytes
M2	++	+++	++	- / <u>±</u>	++

Granular cytoplasmic staining of the Kupffer cells and hepatocytes seen with M2 antibody



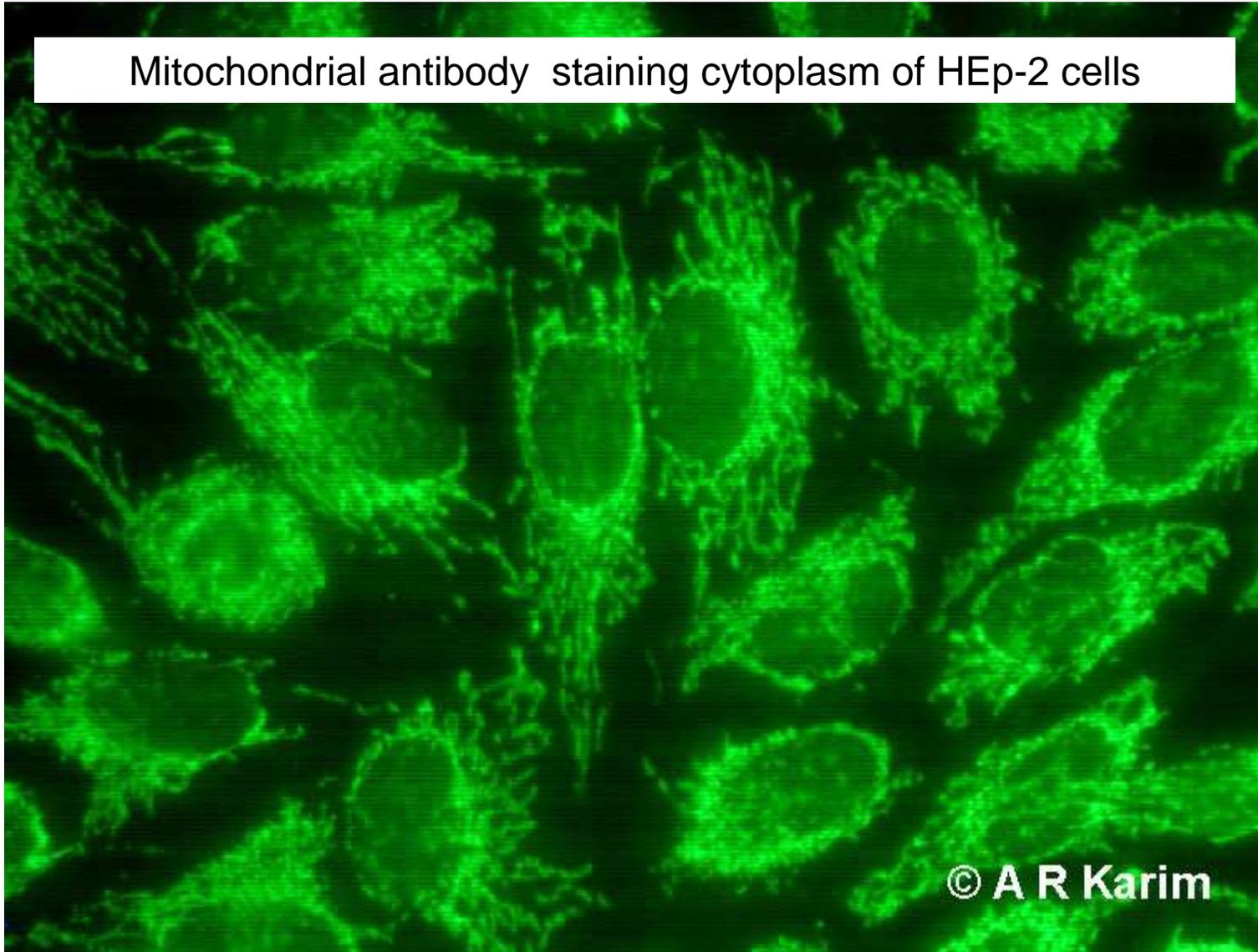
© A R Karim

Granular cytoplasmic staining of the renal tubules Strongest staining is seen in distal (mitochondria-rich).



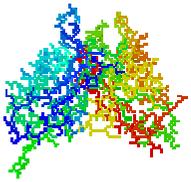
© A R Karim

Mitochondrial antibody staining cytoplasm of HEp-2 cells

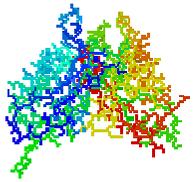


© A R Karim

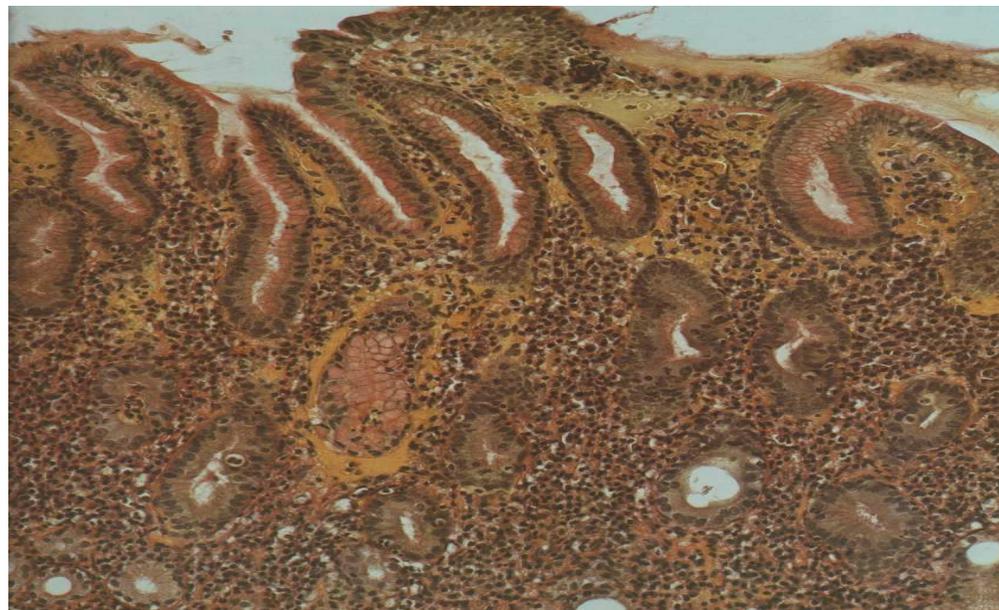
GASTRITIS AUTOINMUNITARIA Y ANEMIA PERNICIOSA

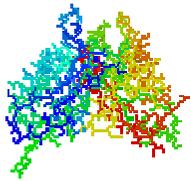


- Enfermedad más frecuente en el norte de Europa. Predomina en mujeres. Hay casos de herencia autosómica dominante.
- Se trata de una gastritis atrófica → inflamación y atrofia de fundus y cuerpo → destrucción por un mecanismo inmune de las células parietales → Hipoclorhidria que da lugar a hipergastrinemia con hiperplasia de las células G antrales + ↓ secreción de factor intrínseco que conduce a ANEMIA PERNICIOSA por déficit de vitamina B12 (megaloblástica) con o sin clínica neurológica.
- **En el 90% de los pacientes con gastritis atrófica tipo A o autoinmune y anemia perniciosa aparecen anticuerpos anticélula parietal y en el 40% Ac antifactor intrínseco que son más específicos y colaboran al déficit de factor intrínseco.**
- Pueden aparecer Ac anticélula parietal en: personas sanas, tiroiditis autoinmune, vitíligo, enfermedad de Addison...

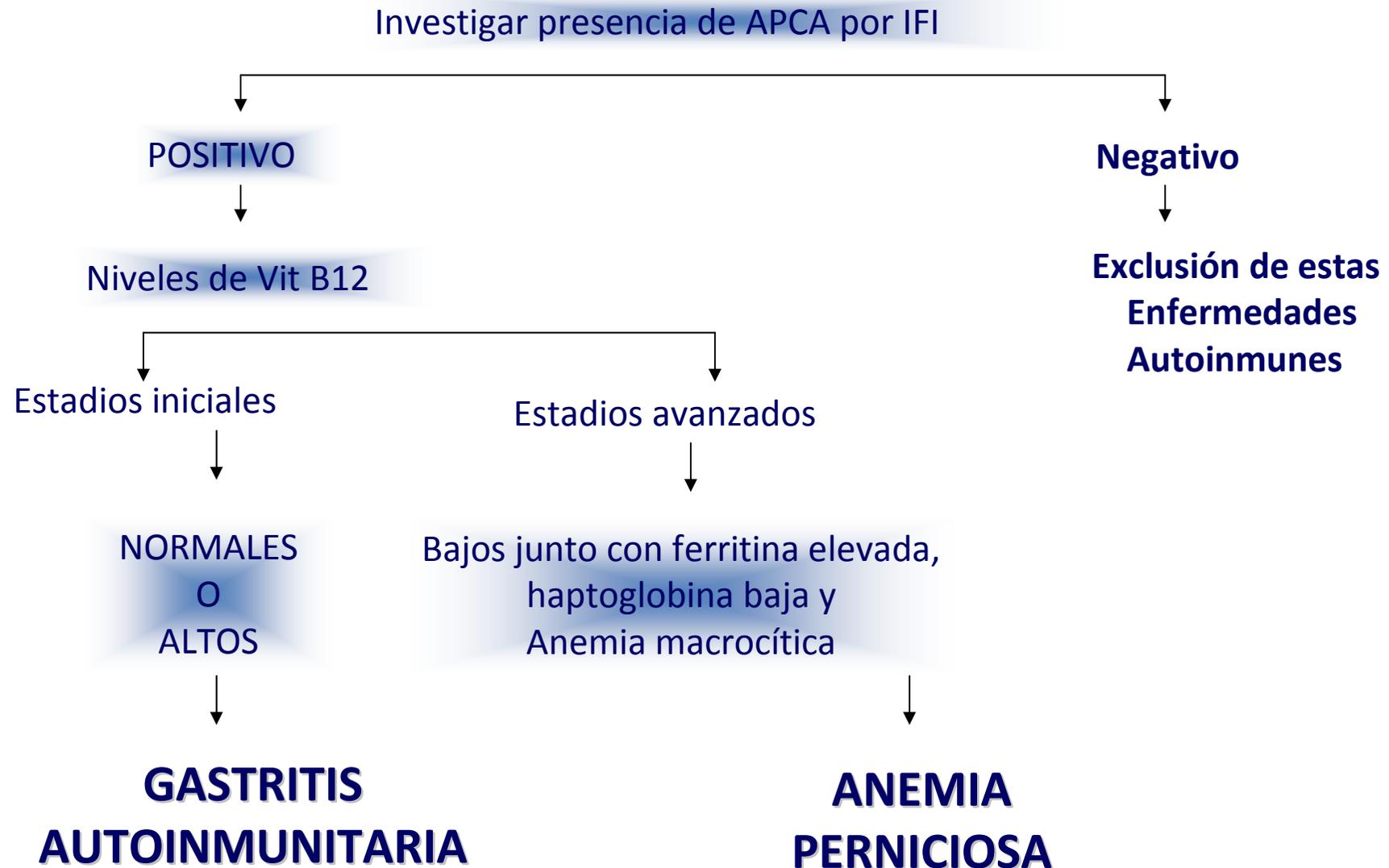


GASTRITIS AUTOINMUNITARIA Y ANEMIA PERNICIOSA

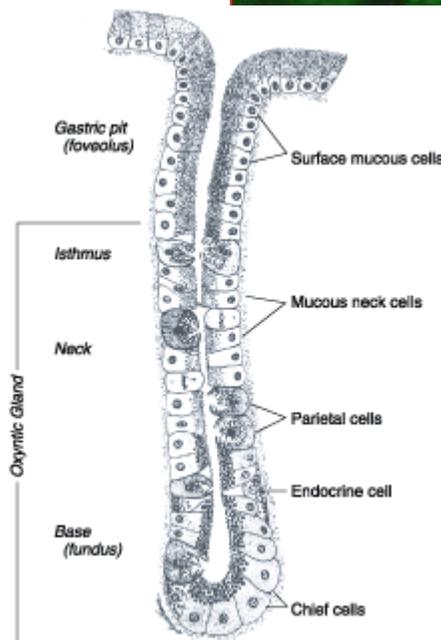




GASTRITIS AUTOINMUNITARIA Y ANEMIA PERNICIOSA



muscularis mucosae>

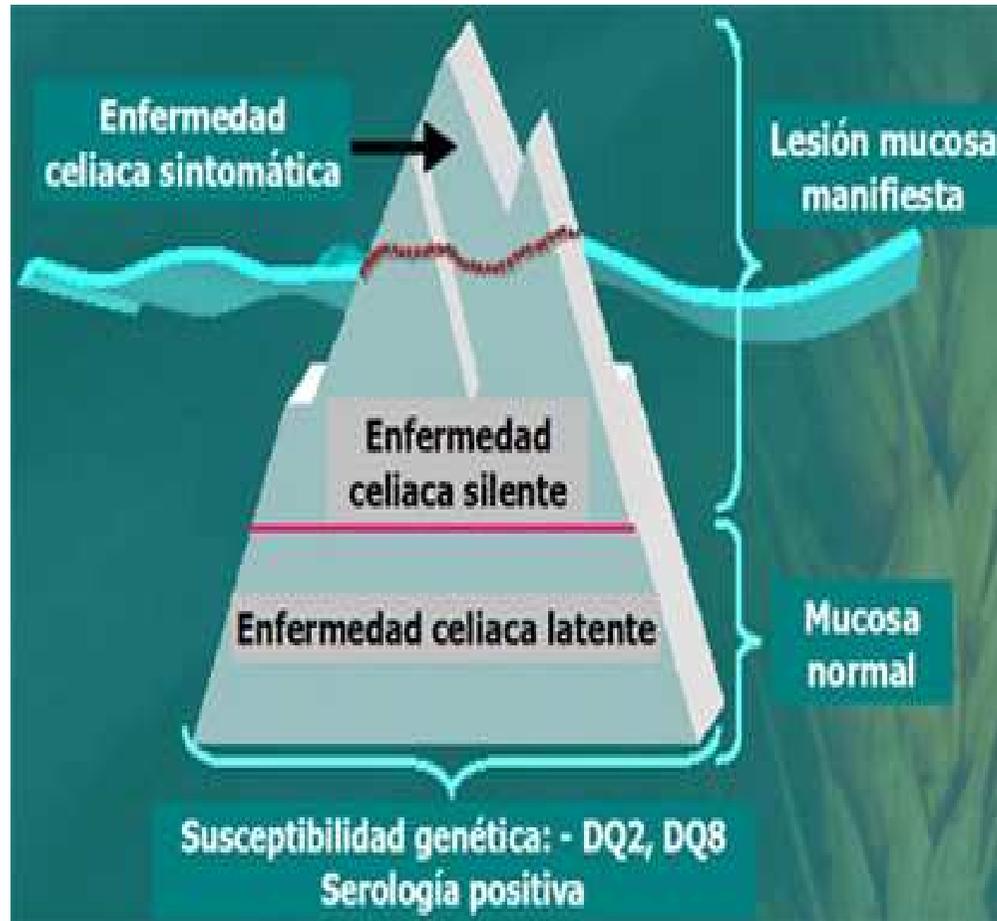


gastric parietal cell>

© A R Karim



ENFERMEDAD CELÍACA



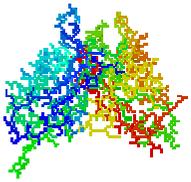
SIGNOS Y SÍNTOMAS CLÍNICOS

- Pérdida de las vellosidades normales del intestino delgado, con la consiguiente disminución de la superficie de absorción de nutrientes
- Importante mejoría cuando se retira el gluten de la dieta.
- Síndrome de malabsorción intestinal debido a la diarrea en el 50% de los pacientes.
- Carencias nutritivas de hierro, vitamina B12, vitamina D
- Aumento del riesgo de desarrollar un linfoma de células T, en los casos no tratados.
- Dermatitis herpetiforme
- Distensión abdominal, esteatorrea y desnutrición
- Talla baja (afecta el crecimiento en los niños no tratados)
- Dolor abdominal recurrente
- Diarrea, vómitos
- Abdomen hinchado
- Erupciones en la piel

- Infertilidad
 - Retardo de menarquía
 - Aborto repetido
 - Osteopenia del adulto (5% de ellas corresponden a enfermedad celíaca)
 - Fatiga habitual
 - Depresión
 - Irritabilidad
 - Trastornos psiquiátricos

Además, la mala absorción de alimentos puede originar:

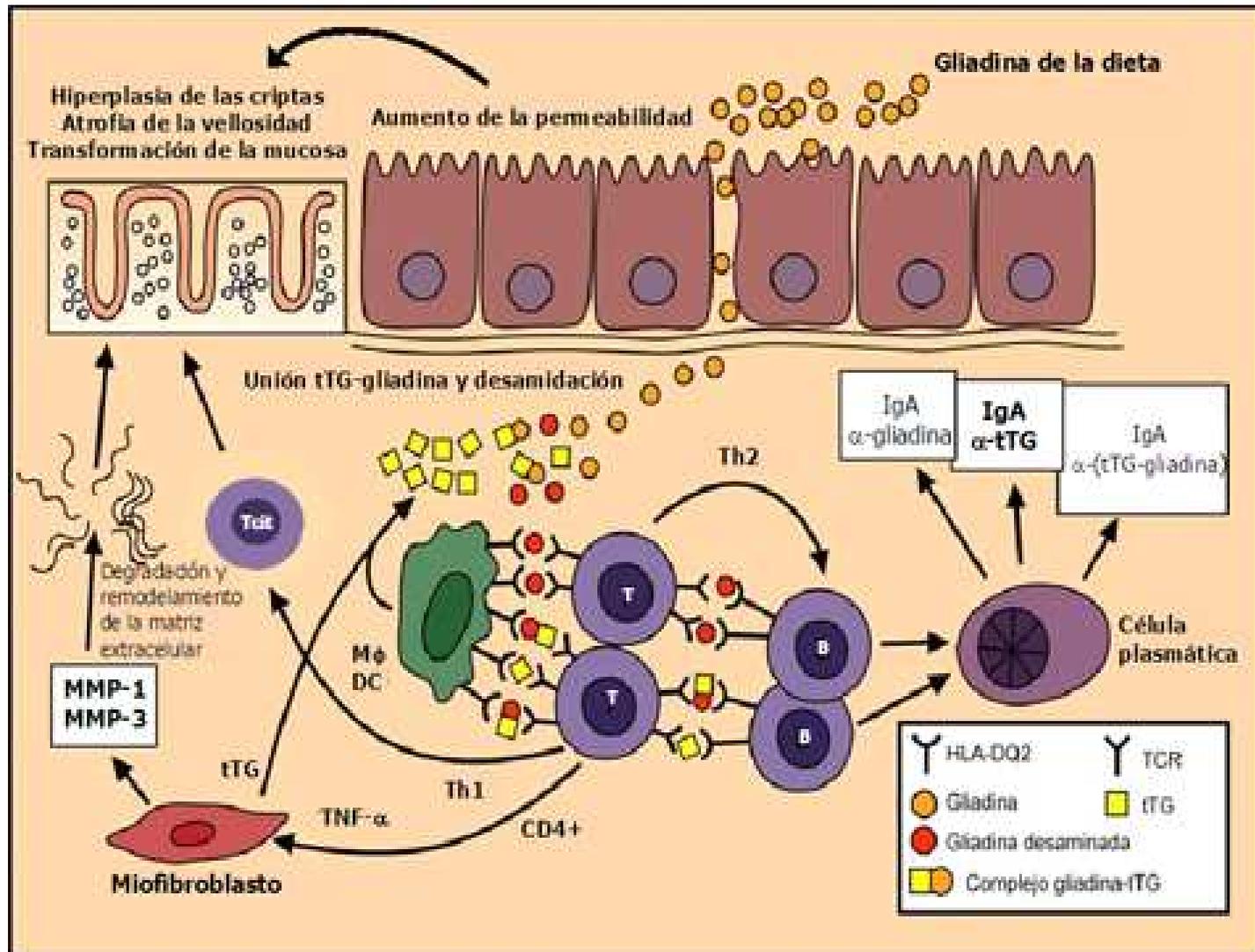
- Anemia: glóbulos rojos escasos o de mala calidad en la sangre. Predomina la anemia de tipo carencial o ferropénica y la megaloblastica por deficiencia de vitamina B12
- Raquitismo: huesos mal calcificados y que crecen mal por falta de vitamina D. En los adultos se tiene más frecuencia de osteoporosis
- Calambres musculares por falta de calcio
- Piernas y cara edematizada
- Otros órganos que pueden dañarse son los siguientes: dientes, páncreas, hígado y tiroides.



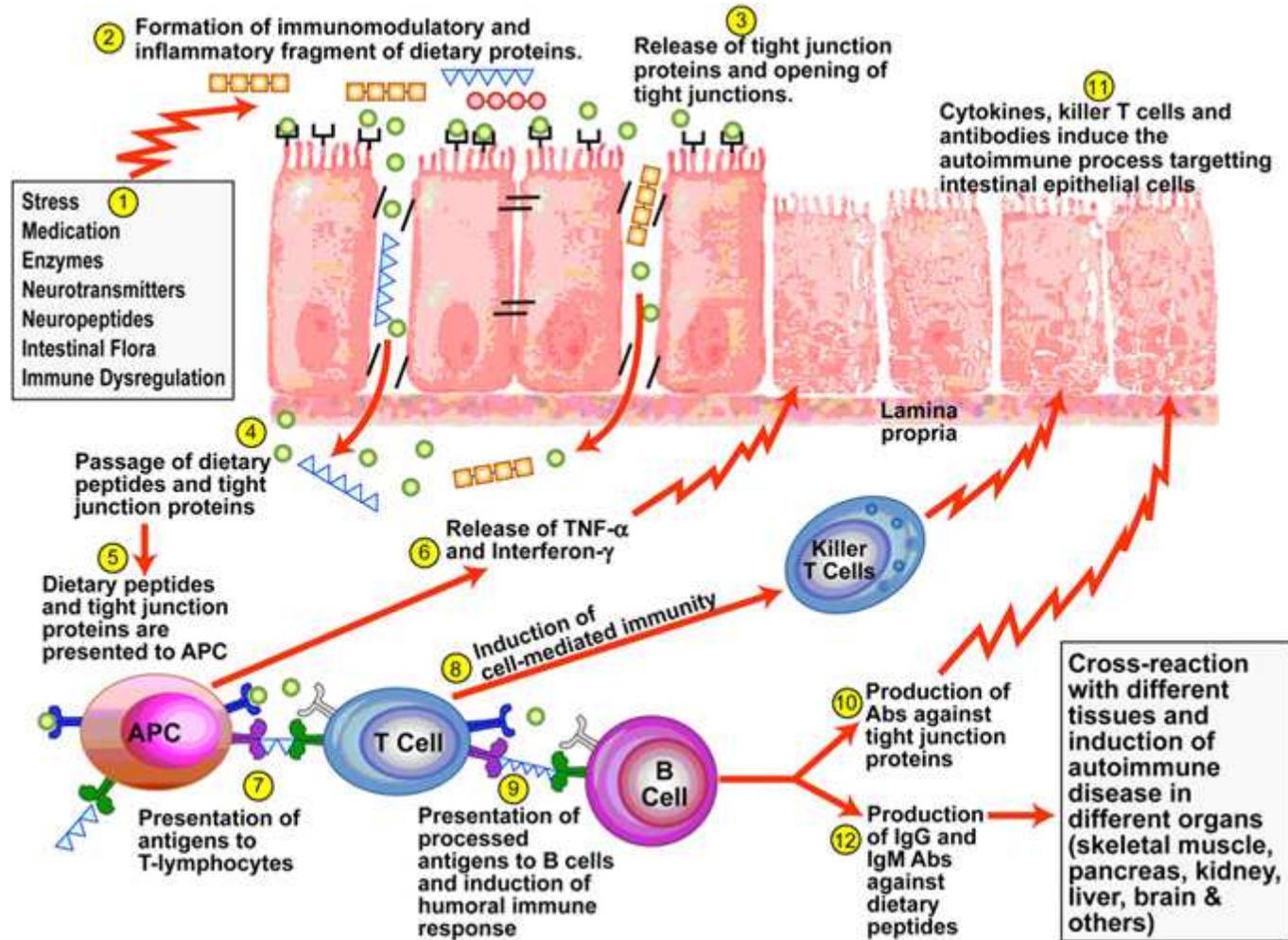
- Se debe a una malabsorción causada por el gluten en las células del intestino delgado.

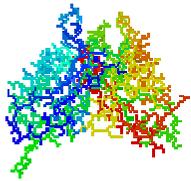
El **gluten** es una molécula de alto peso molecular que está en algunos cereales como: trigo, centeno, avena y cebada. Se desconoce el mecanismo, pero hay factores genéticos implicados (**HLA-DR3, HLA-B8 y HLA-DQW2**) y mecanismos inmunes que explicarían un mayor número de células plasmáticas en la lámina propia en estos sujetos + anticuerpos antigliadina + anticuerpos antiendomio circulantes tipo IgA e IgG

- **Malabsorción de los nutrientes + atrofia /acortamiento de las vellosidades con hiperplasia de las criptas y aumento de mitosis (biopsia unión duodeno - yeyunal)**
- **En los pacientes no tratados hay anticuerpos antigliadina de tipo IgA e IgG, anticuerpos antiendomio de tipo IgA y anticuerpos antirreticulina, que tienen valor como marcador evolutivo ya que se normalizan con la mejoría y sirven como screening en los familiares.**
- Como enfermedades asociadas encontramos: dermatitis herpetiforme, diabetes mellitus insulino dependiente, déficit selectivo de IgA, enfermedades tiroideas, CBP...



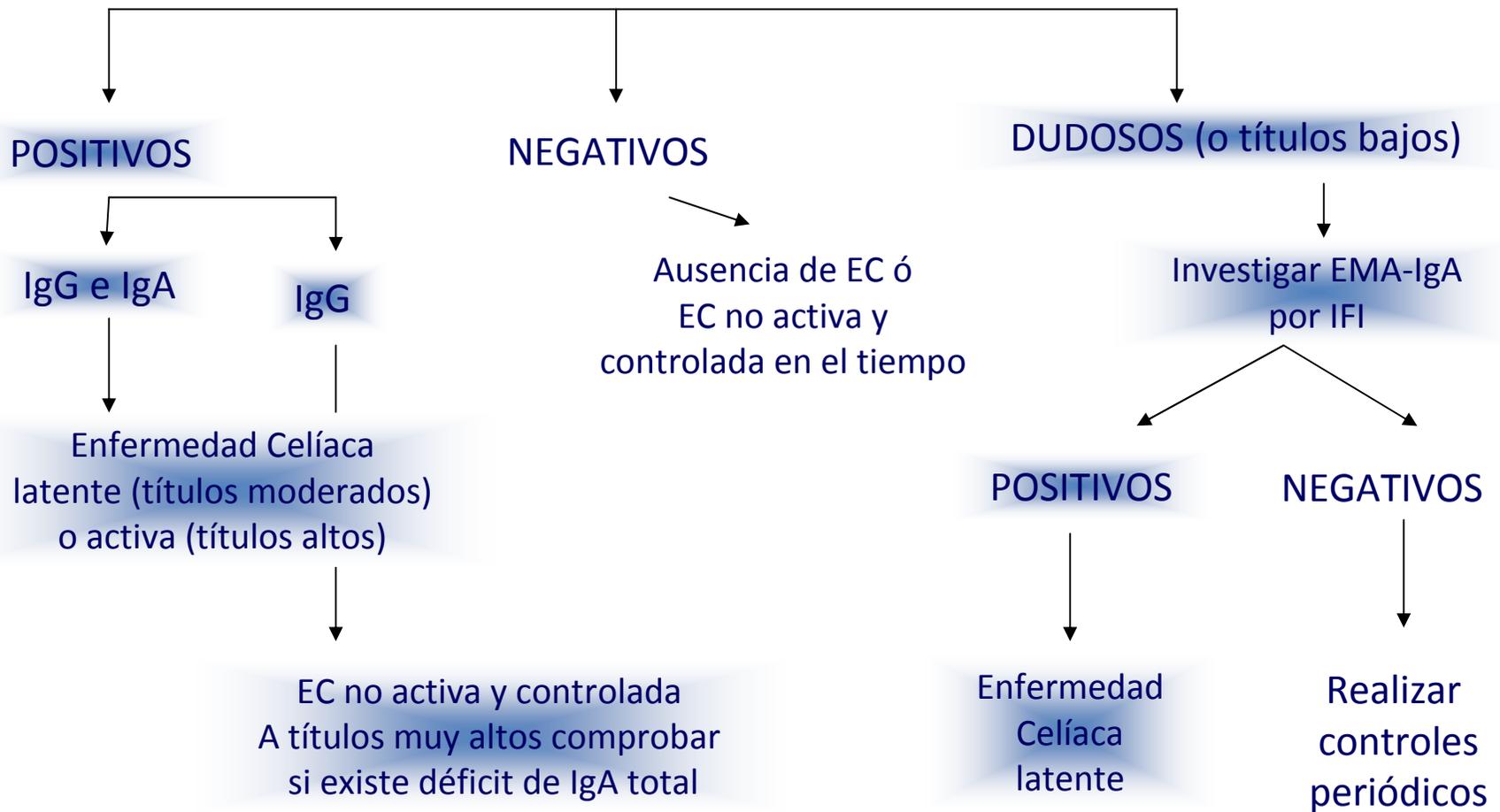
Autoinmunidad en mucosa intestinal

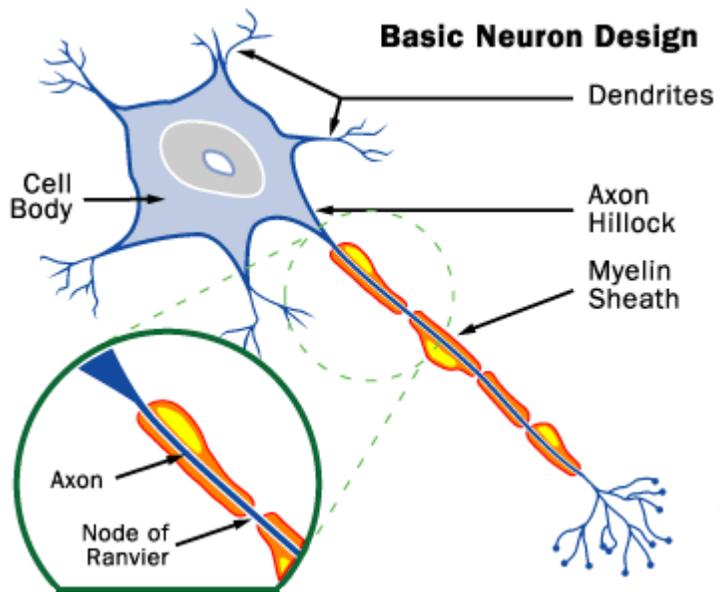




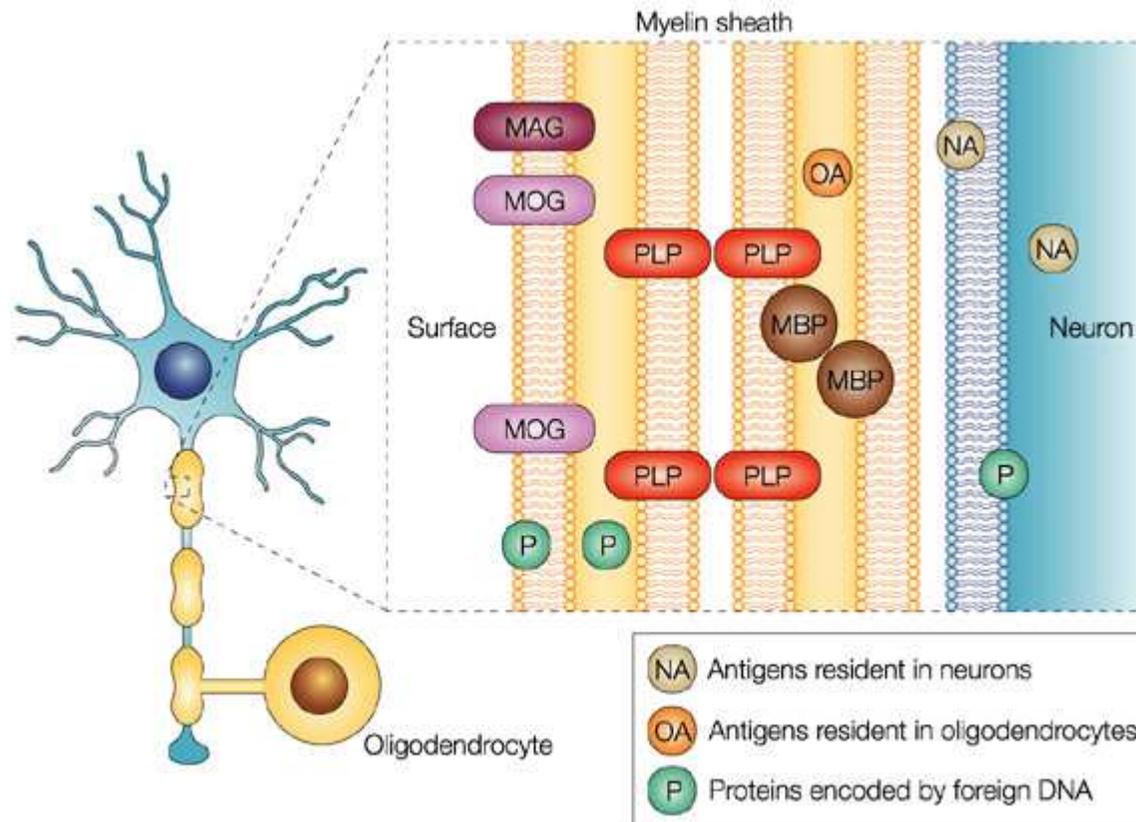
ENFERMEDAD CELÍACA

Investigar presencia de AGA-IgG.
AGA-IgA y ATGA-IgA



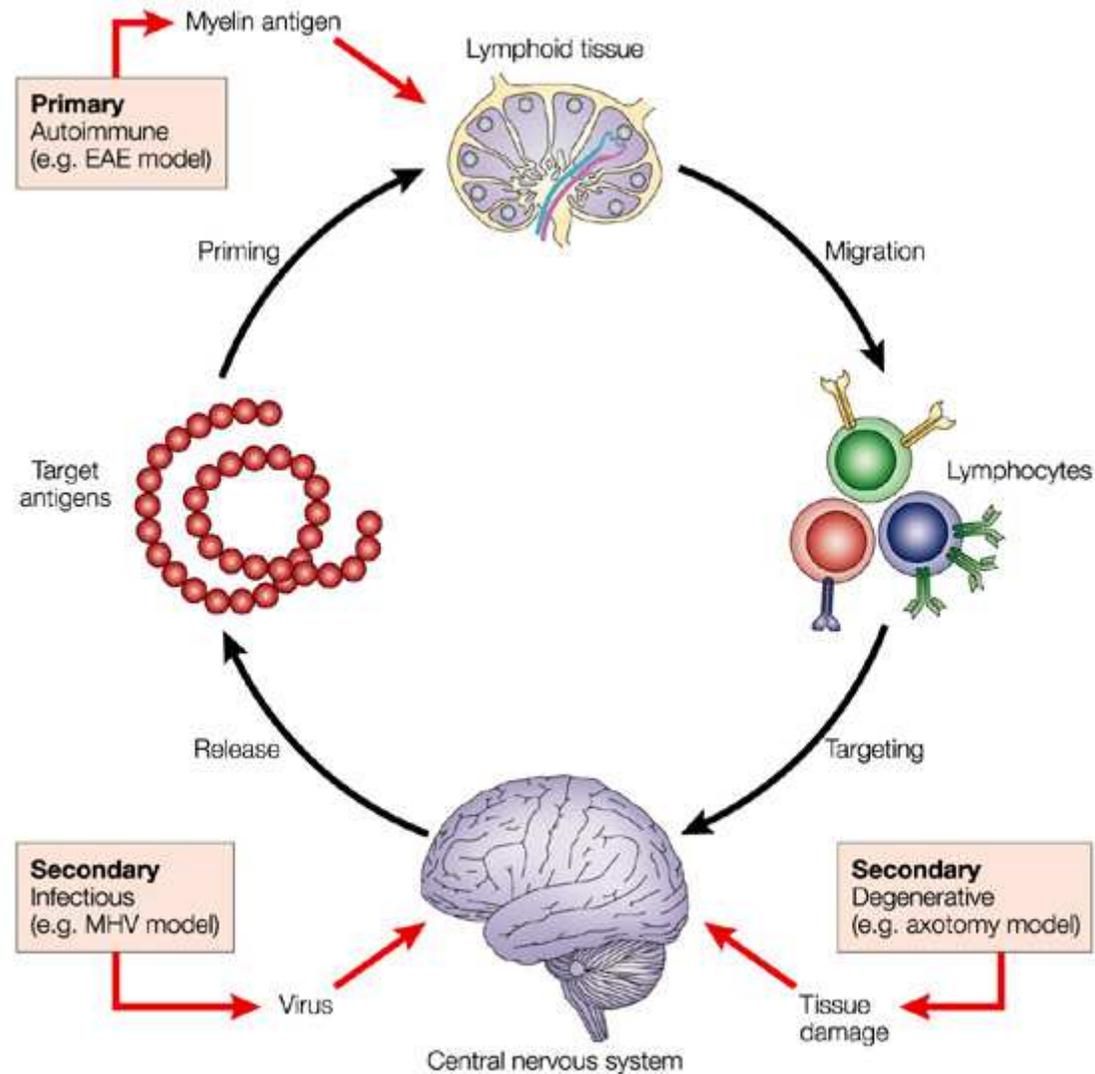


ESCLEROSIS MÚLTIPLE

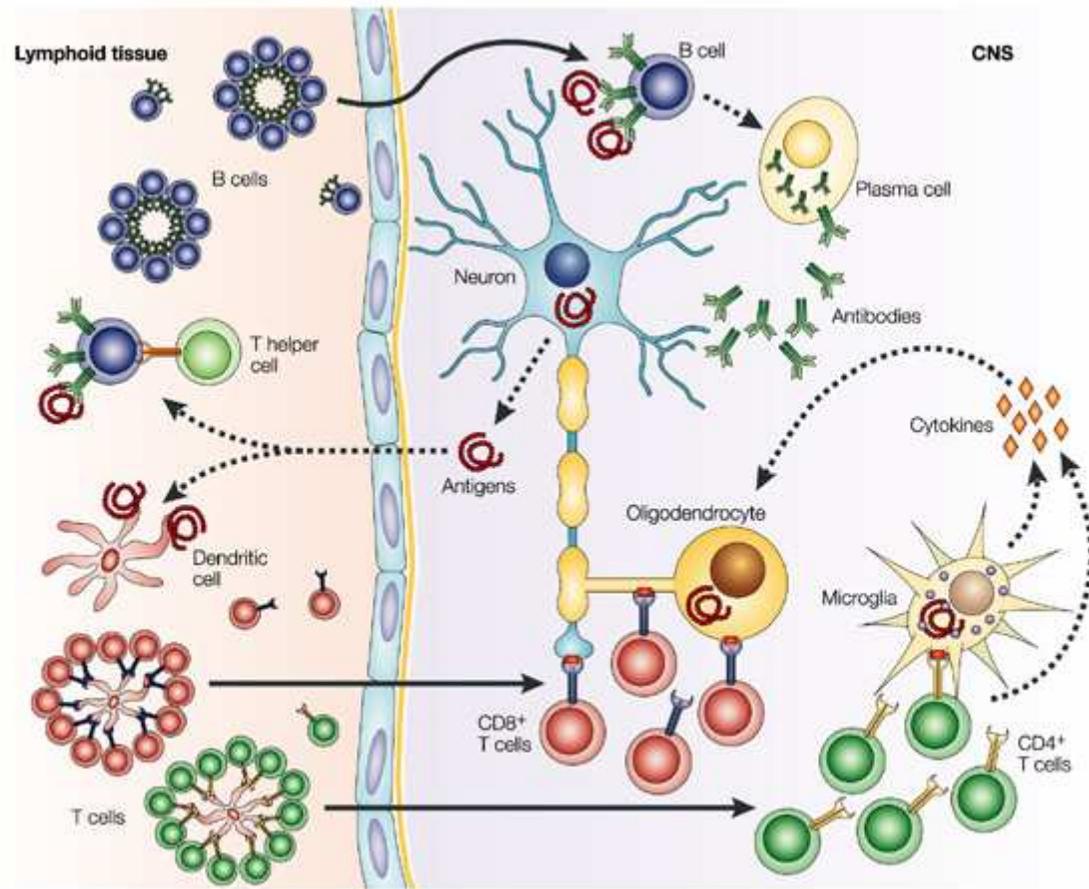


Nature Reviews | Neuroscience

Proteins of the myelin sheath, oligodendrocytes and neurons are possible targets of the immune response in multiple sclerosis. Among the candidates are myelin and neuronal antigens, and also proteins that are introduced into those cells by infectious agents. [MAG](#), myelin-associated glycoprotein; [MBP](#), myelin basic protein; [MOG](#), myelin oligodendrocyte glycoprotein; [PLP](#), proteolipid protein.



Neural antigens are released into lymph nodes, where they are presented to B and T cells by antigen-presenting cells (such as dendritic cells). T and B cells with high-affinity receptors for these antigens are expanded and released from the lymph nodes. The cells migrate through the body and accumulate at sites where they re-encounter their priming antigen. On reactivation, these cells recruit effector functions. In autoimmune models, peripheral immunization with central nervous system (CNS) antigens can induce an autoimmune response that targets CNS antigens and leads to primary CNS inflammation. Introduction of non-self antigens (for example, viral infection) or acute brain damage (such as stroke) precipitates the release of antigens to the periphery, possibly priming a secondary immune response against those antigens. EAE, experimental autoimmune encephalomyelitis; MHV, mouse hepatitis virus.



Nature Reviews | Neuroscience

Hypothetical view of immune responses in acute multiple sclerosis lesions. Independent of the causative event, two steps are required to induce an immune response in the central nervous system (CNS): a pro-inflammatory milieu in the CNS, leading to upregulation of major histocompatibility complex (MHC) molecules, co-stimulatory receptors and inflammatory cytokines and an antigen-driven acquired immune response.

T- and B-cell responses are primed in the peripheral lymphoid tissue by antigens that are released from the CNS or by cross-reactive foreign antigens.

Dendritic cells that present neural antigens are strong stimulators of T-cell responses.

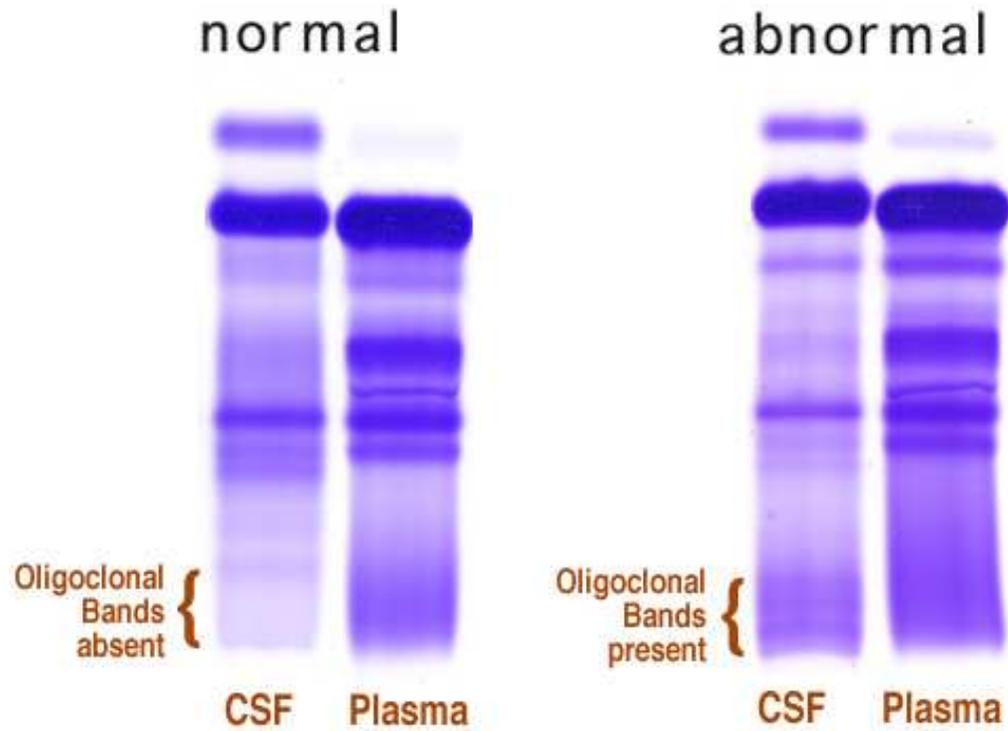
After clonal expansion, T and B cells infiltrate the CNS. Clonally expanded B cells re-encounter their specific antigen, mature to plasma cells and release large amounts of immunoglobulin- γ (IgG) antibodies. These antibodies bind soluble or membrane-bound antigen on expressing cells. Clonally expanded CD8⁺ T cells also invade the brain and could encounter their specific peptide ligand, presented by glial or neuronal cells on MHC class I molecules. The recognition of specific MHC-peptide complexes on these cells prompts direct damage to expressing cells. CD4⁺ T cells migrate into the CNS and encounter antigens that are presented by microglial cells on MHC class II molecules. Reactivation of these cells leads to heightened production of inflammatory cytokines. These cytokines attract other immune cells, such as macrophages, which contribute to inflammation through the release of injurious immune mediators and direct phagocytic attack on the myelin sheath.

Laboratorio

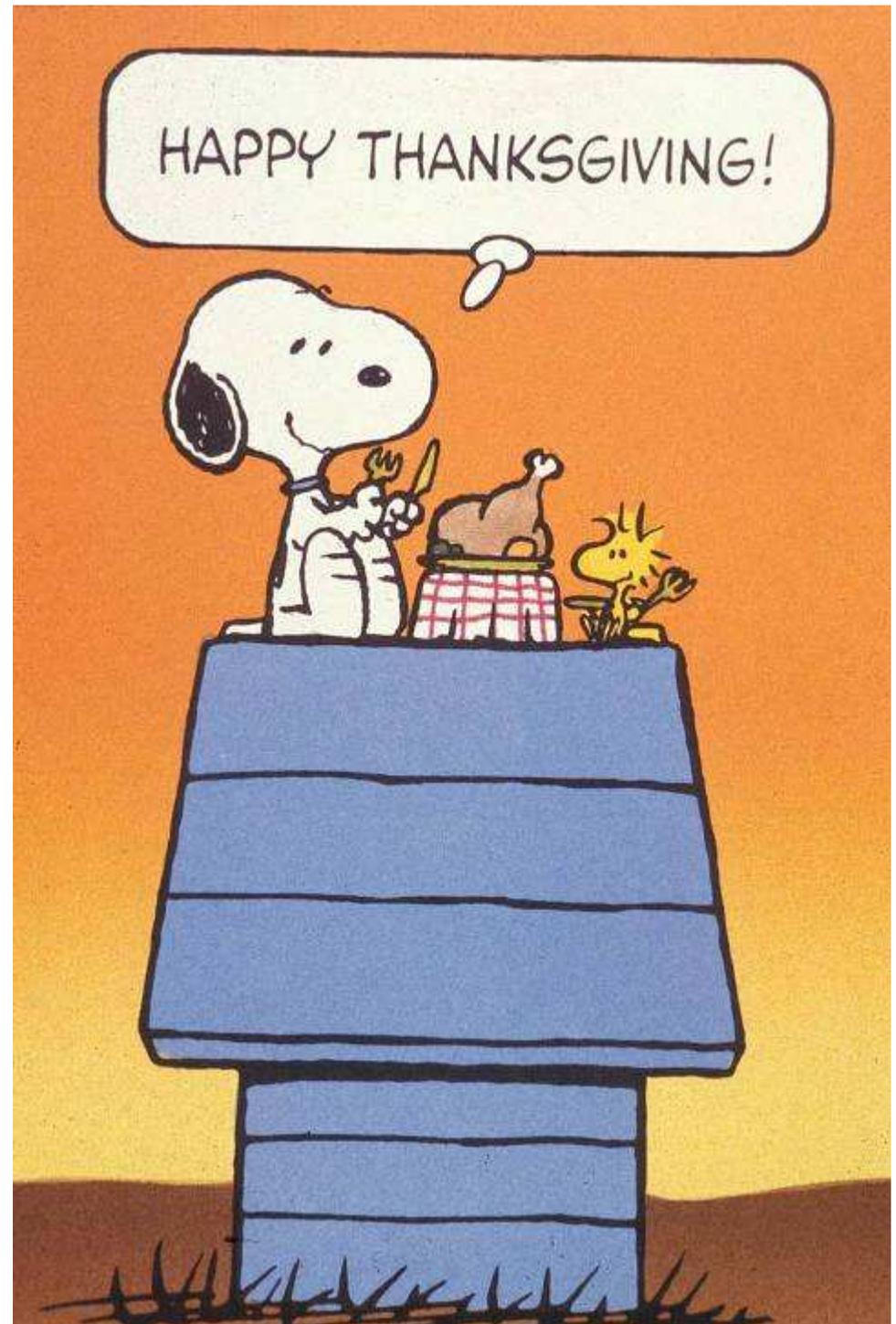
- ***LÍQUIDO CEFALORRAQUIDEO*: se estudian los niveles de IgG y presencia de bandas oligoclonales por técnica de ISOELECTROENFOQUE.**
- Estas bandas indican una respuesta autoinmune anormal en del SNC....
- Se encuentran en el LCR de los pacientes con EM en el 90-95% de los casos, sin embargo como pueden estar presentes en otras patologías, no son una prueba positiva de EM.

Análisis del LCR

Oligoclonal Bands in CSF

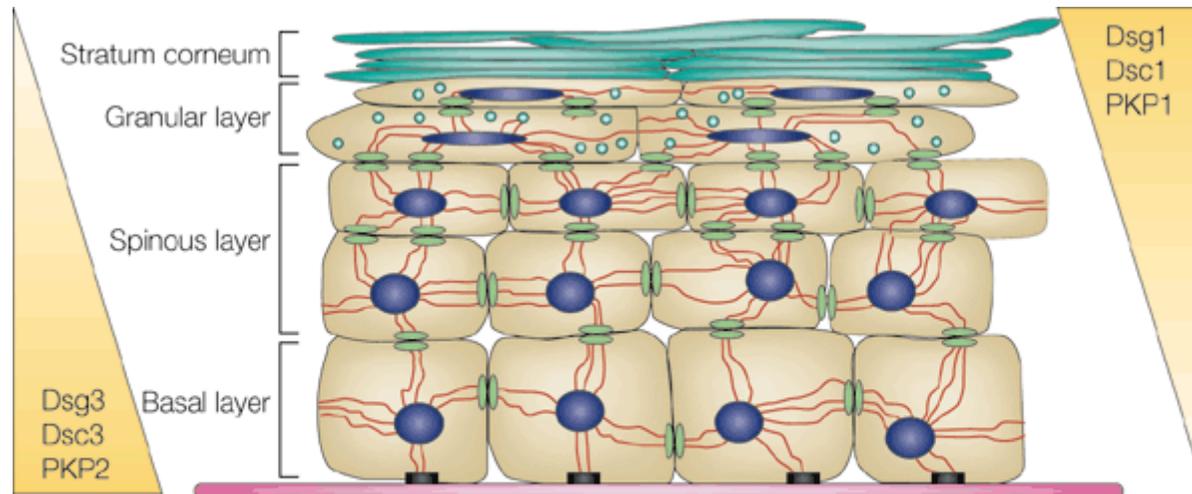


PÉNFIGO



Pénfigo





Nature Reviews | Molecular Cell Biology

In the case of desmosomal cadherins, desmoglein (Dsg) 1 and desmocollin (Dsc) 1 are patterned in a gradient, with the highest level in the superficial layers and tapering off in the basal layers. Desmoglein 3 and desmocollin 3 show an opposite pattern. Likewise, the armadillo family member plakophilin (PKP) 1 is concentrated in junctions of the superficial layers, whereas PKP2 is found in desmosomes deeper in the epidermis.

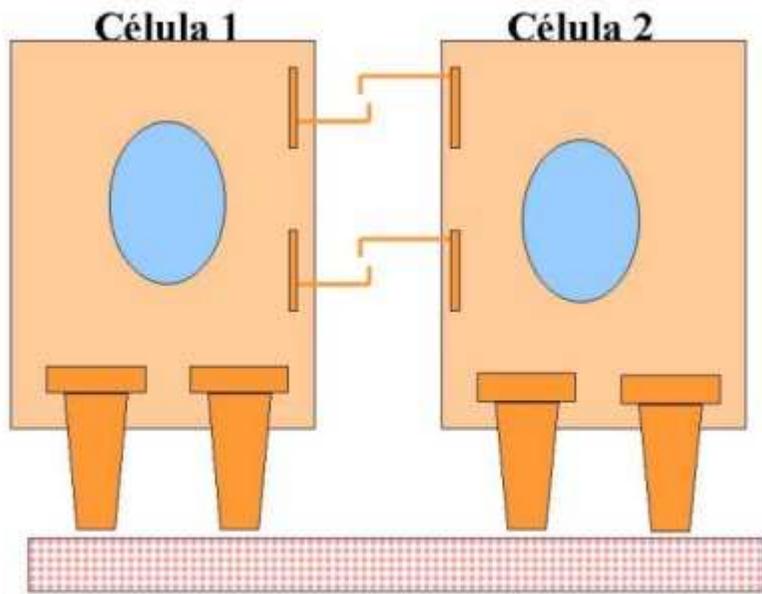
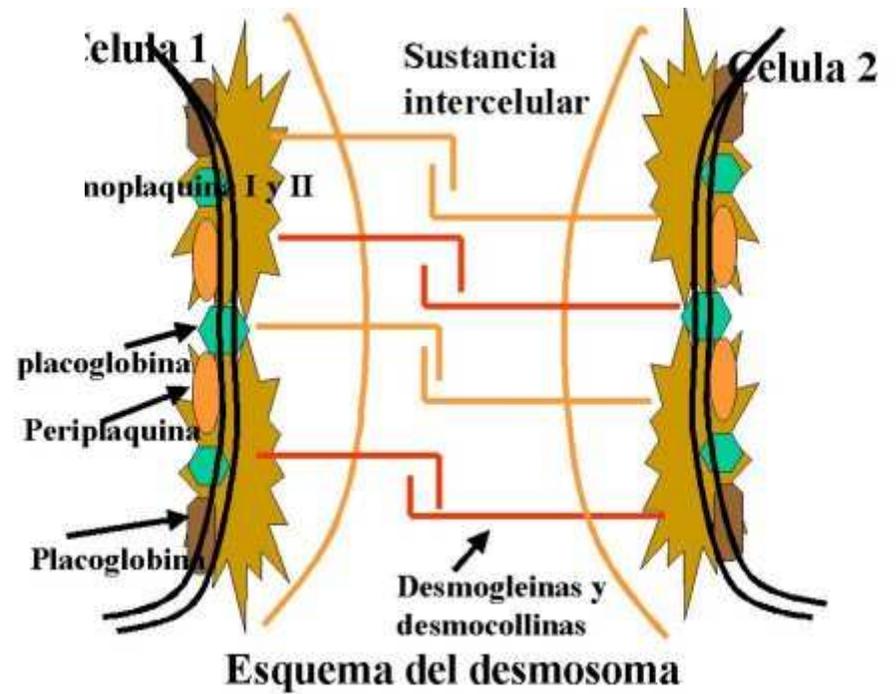
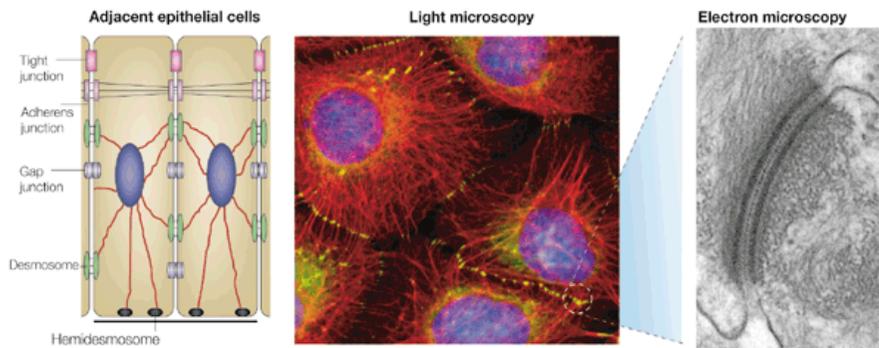
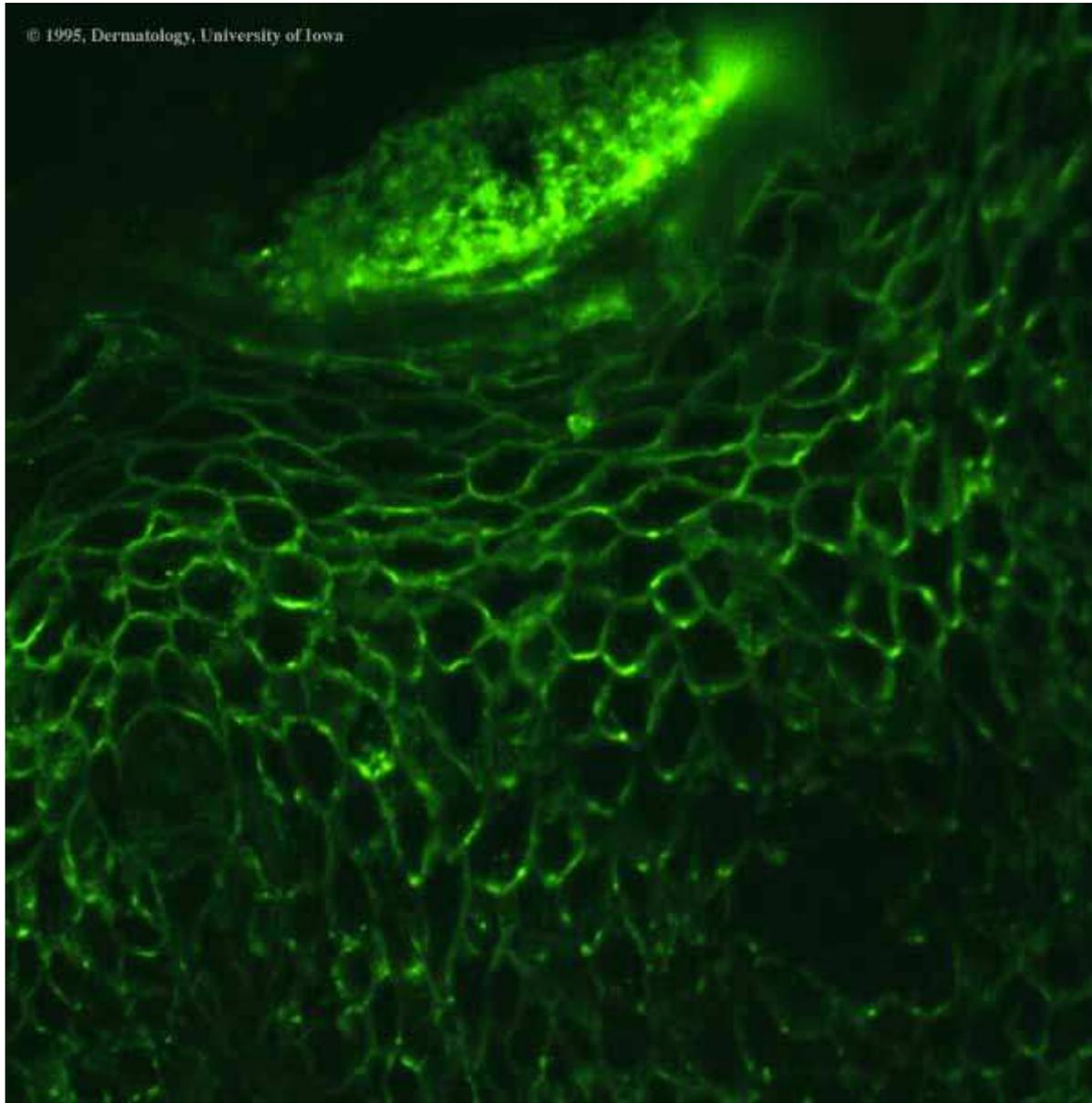


Diagrama de la unión dermo-epidérmica y de la unión intercelular

Anticuerpos contra las moléculas de adhesión presentes en los desmosomas producen la acantolisis



© 1995, Dermatology, University of Iowa



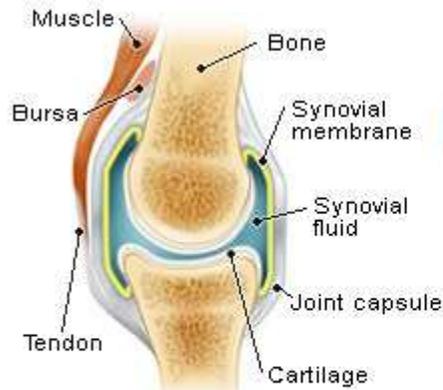


ARTRITIS REUMATOIDEA



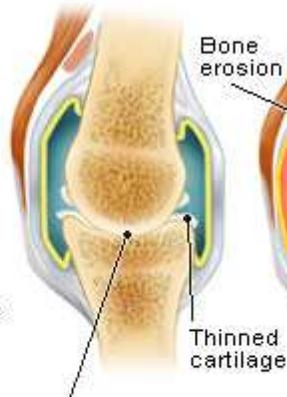


Normal Joint



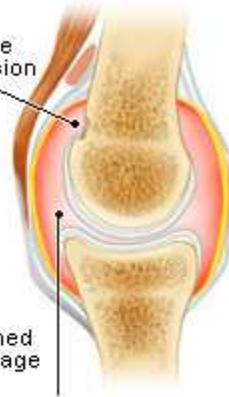
© MedicineNet, Inc.

Osteoarthritis



Bone ends rub together

Rheumatoid Arthritis



Swollen inflamed Synovial membrane

Normal and Arthritic Joints

El efecto sobre las articulaciones

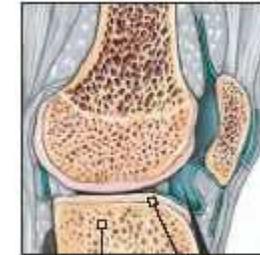
» CAUSAS DE LA ENFERMEDAD

La causa es un anticuerpo llamado *factor reumatoide*. Afecta las articulaciones de forma simétrica.

» ARTRITIS REUMATOIDE (etapa tardía)



» ARTICULACIÓN DE RODILLA (normal)

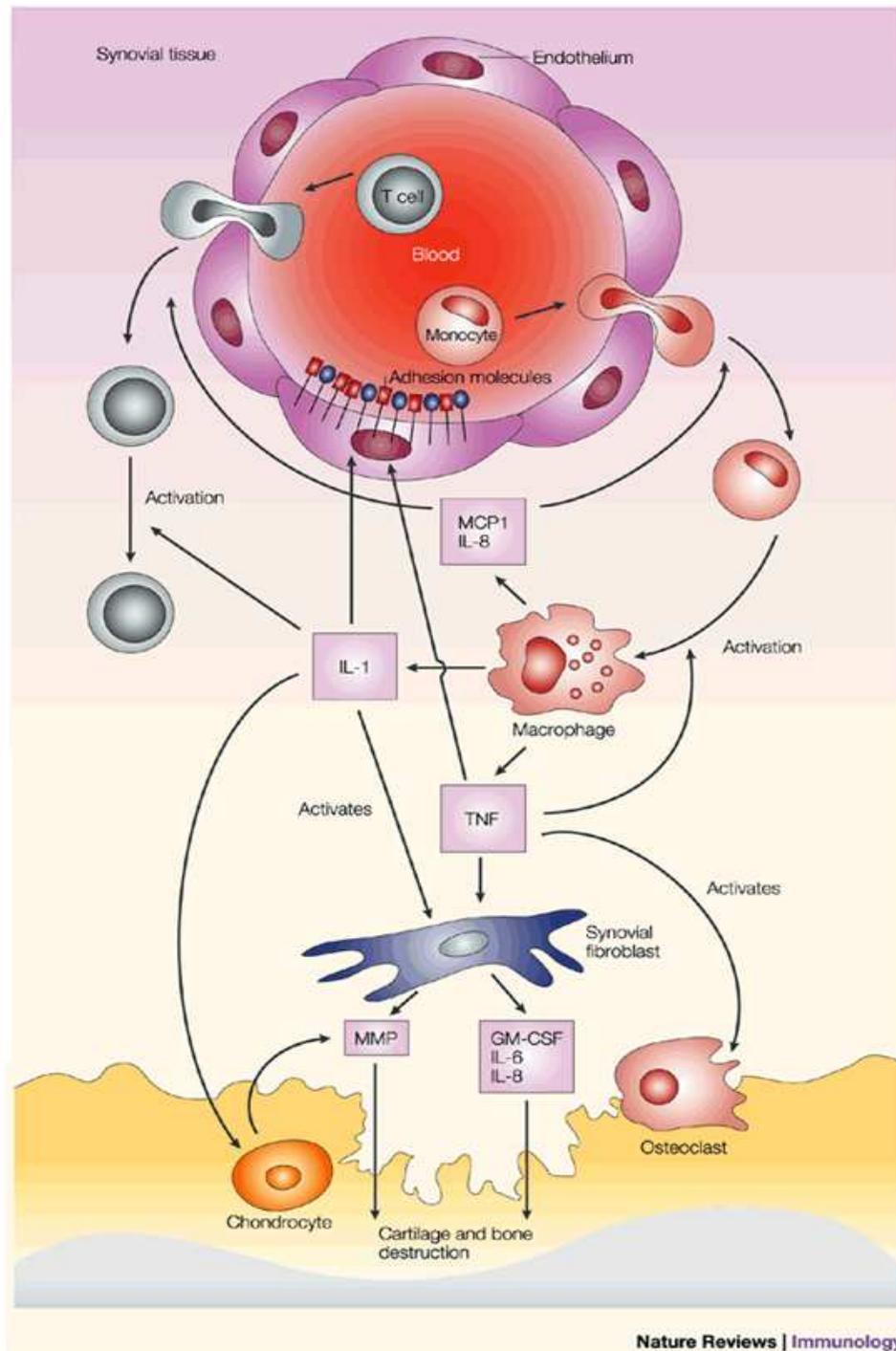


Con la artritis, la sinovial se inflama y produce fluidos y el cartilago se hace tieso y agujereado.

» SÍNTOMAS

- Dolor articular e inflamación
- Sensación de rigidez
- Malestar general
- Pérdida de peso
- Escalofrío y, en ocasiones, fiebre

Fuente: Internet. Esab: CM/Diseño editorial/HCV



Monocytes are attracted to the rheumatoid arthritis (RA) joint, where they differentiate into macrophages and become activated. They secrete tumour-necrosis factor (TNF) and interleukin-1 (IL-1). TNF increases the expression of adhesion molecules on endothelial cells, which recruit more cells to the joint. Chemokines, such as monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1) and IL-8, are also secreted by macrophages and attract more cells into the joint. IL-1 and TNF induce synovial fibroblasts to express cytokines (such as IL-6), chemokines (such as IL-8), growth factors (such as granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; GM-CSF) and matrix metalloproteinases (MMPs), which contribute to cartilage and bone destruction. TNF contributes to osteoclast activation and differentiation. In addition, IL-1 mediates cartilage degradation directly by inducing the expression of MMPs by chondrocytes.

Nature Reviews Immunology 2, 527-535 (July 2002)



Fase inflamatoria

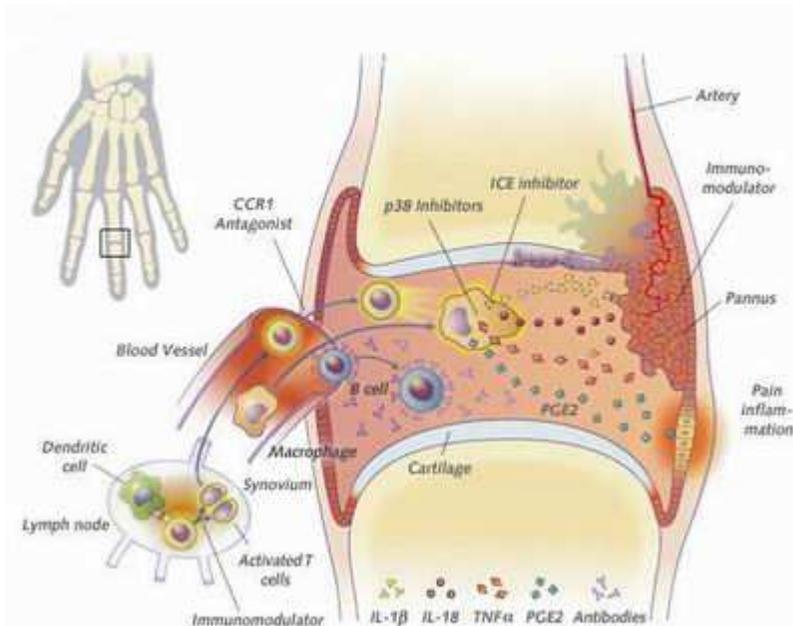


ATENCIÓN



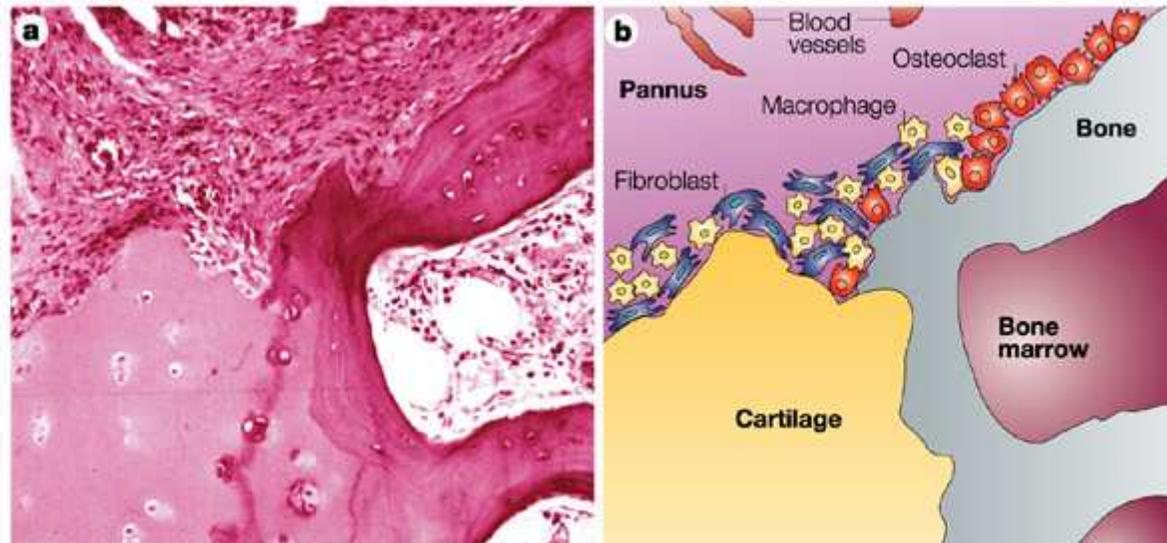
**DIFERENCIAR DE
ARTRITIS GOTOSA**

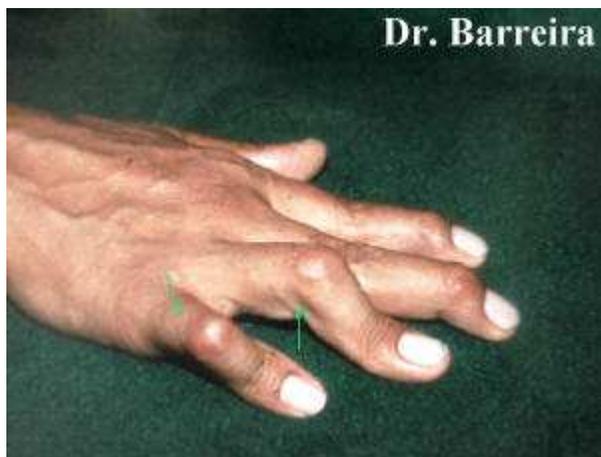




Formación del Pannus articular:

tejido granulador que se extiende sobre la superficie articular y se acompaña de vascularización del cartílago





DEDO DE BOTONERO



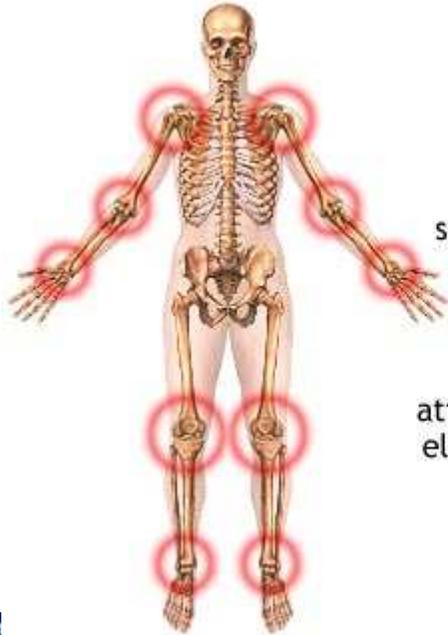
DEDO EN CUELLO DE CISNE



Fase de fibrosis y anquilosis



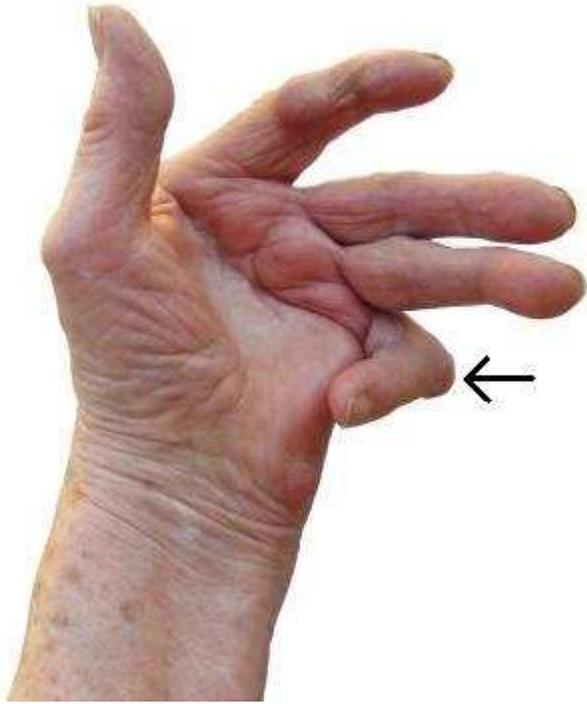
ARTRITIS DE METACARPO FALANGICAS E IINTERFALÁNGICAS PROXIMALES (MANOS)



Rheumatoid arthritis usually affects joints symmetrically (on both sides equally), may initially begin in a couple of joints only, and most frequently attacks the wrists, hands, elbows, shoulders, knees and ankles



**SINOVITIS SEVERA DE LA ARTICULACIÓN
RADIOCUBITAL DISTAL**

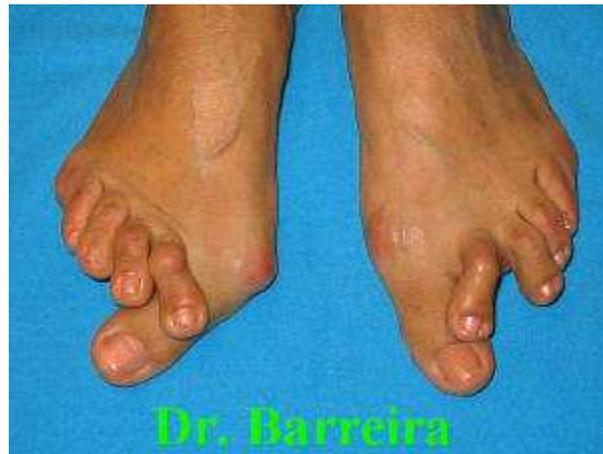




**ARTRITIS ACENTUADA DE
LAS METATARSO
FALANGICAS**



**HALLUX VALGUS SEVERO SECUNDARIO
A ARTRITIS REUMATOIDE**





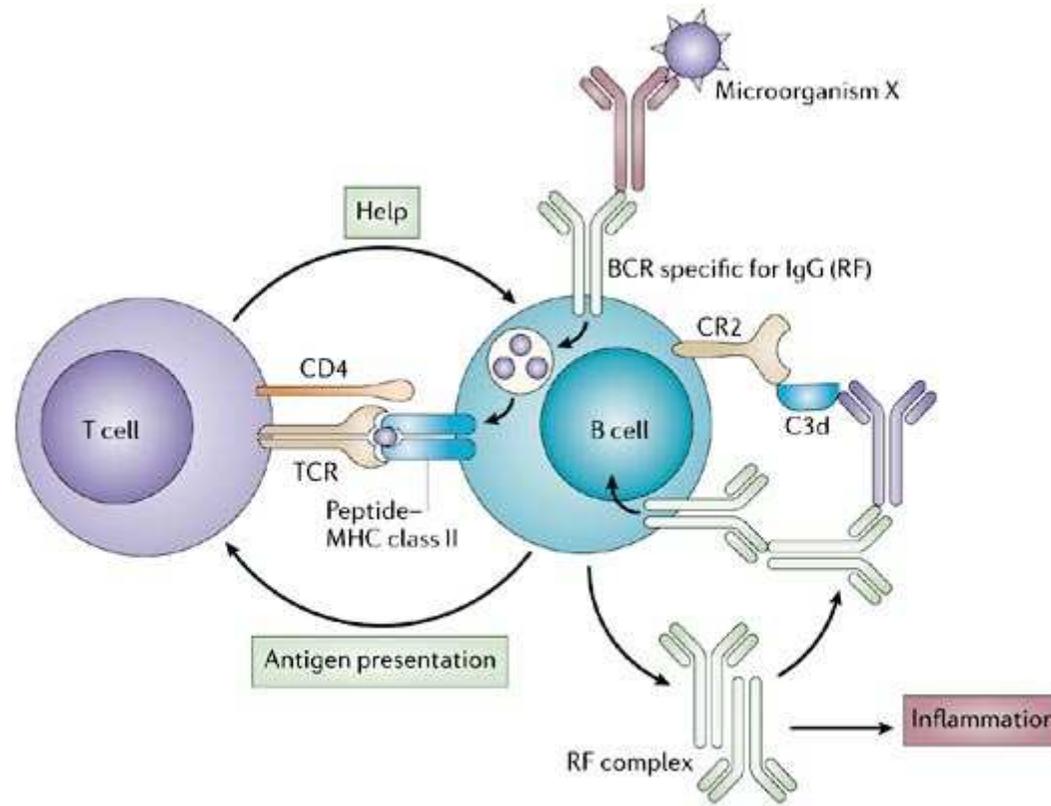
PCR o VSG

Determinación de FACTOR REUMATOIDEO

Determinación de PÉPTIDO CITRULINADO CÍCLICO

LABORATORIO

Formación de factor reumatoideo



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Immunology

IgG rheumatoid factor (RF)-secreting B cells provide the simplest example of how autoreactive B cells might become 'self-perpetuating'. A B-cell receptor (BCR) specific for IgG (RF) can mediate the endocytosis of foreign antigens and acquire help from T cells specific for such antigens following antigen presentation. Soluble IgG RF can polymerize and acquire complement component 3d (C3d), which can amplify re-afferent (feedback) signals through BCR of RF specificity by coligation of complement receptor 2 (CR2). IgG–RF complexes are also pro-inflammatory. TCR, T-cell receptor.



He's got a wierd disorder called acronymphobia. Cracked up on the BAFF batch.

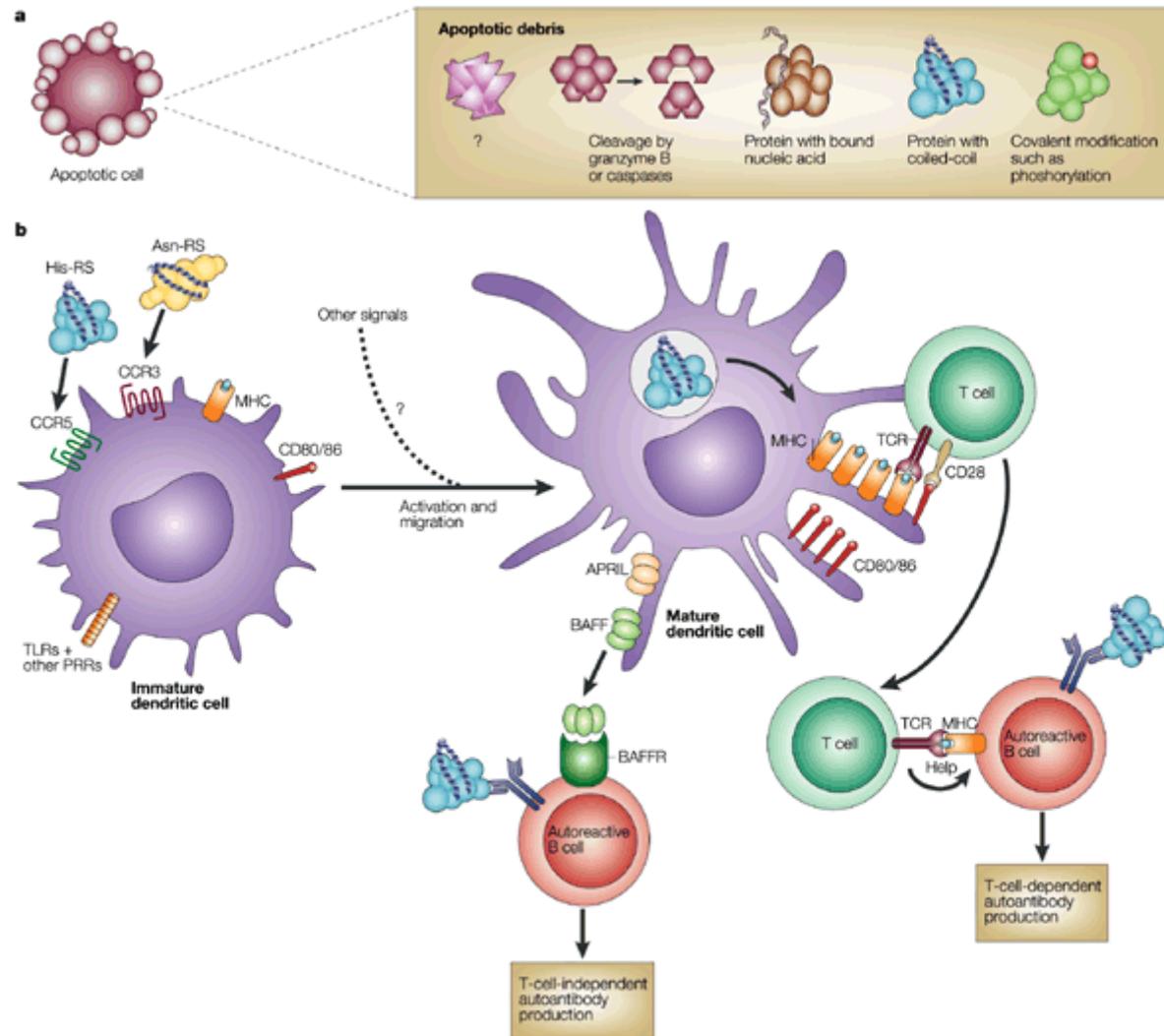
Cutáneo

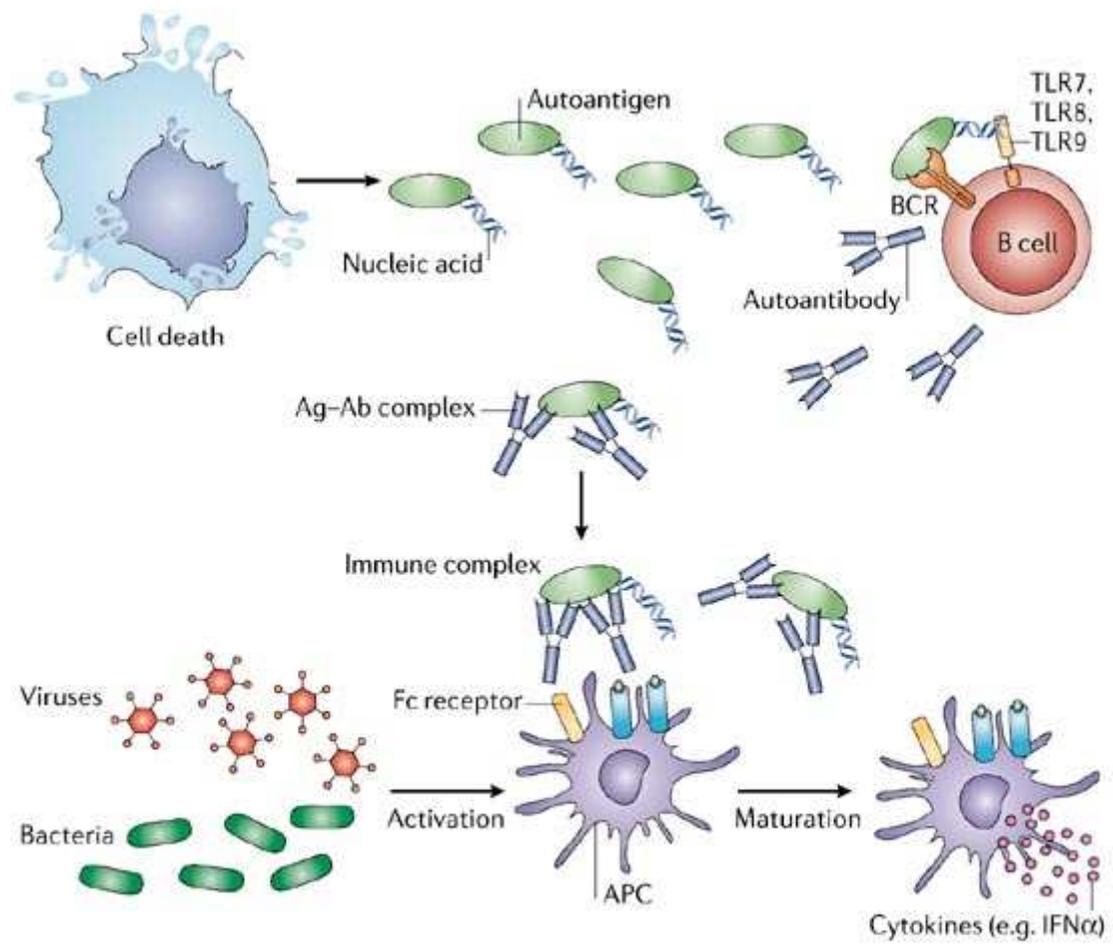
Sistémico

Inducido por drogas

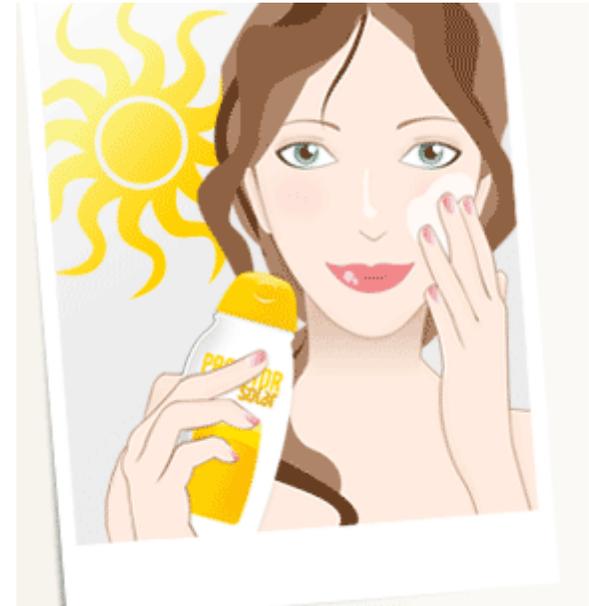
Neonatal

LUPUS ERITEMATOSO





LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO



Agudo: localizado o generalizado

Subagudo: anular o psoriasiforme

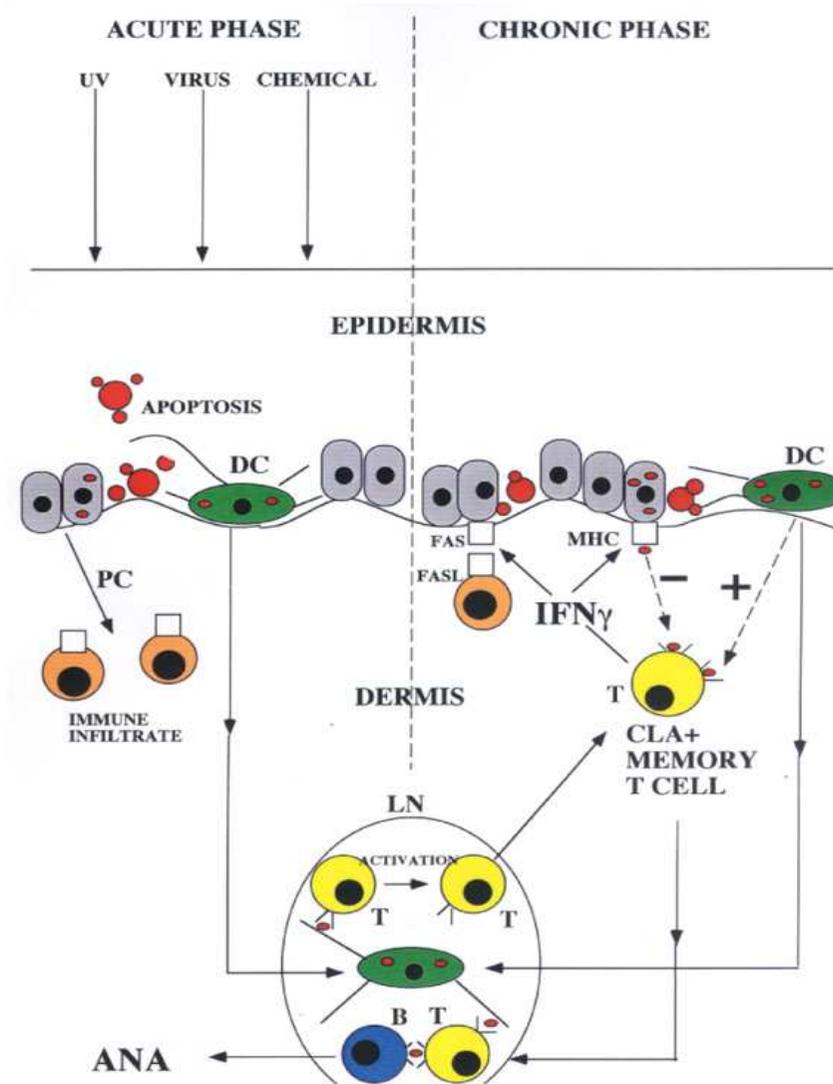
Crónico: discoide, tumidus o profundus

Los síntomas incluyen rash o lesiones cutáneas, alopecia, vasculitis, úlceras orales, fotosensibilidad.....

Lupus cutáneo agudo



Proposed role of CLA-positive T cells in lupus pathogenesis. In response to a range of noxious stimuli, keratinocytes undergo apoptosis and promote the formation of a cutaneous inflammatory infiltrate via the release of pro-inflammatory cytokines (PC) (acute phase). In susceptible individuals, apoptotic material taken up by DCs is transported to draining lymph nodes and is presented to autoreactive T cells (T). Once activated, these T cells stimulate production of ANA by specific B cells (B). CLA-positive T cells are activated and migrate back to the site of injury. IFN- γ produced by these activated cells triggers further basal cell apoptosis by facilitating a productive interaction between keratinocyte Fas and FasL on infiltrating immunocytes. The T-cell infiltrate hence triggers production of its own stimulating antigen and the process becomes self-perpetuating (chronic phase) and self-amplifying. With chronic exposure to antigen, the immune response undergoes affinity maturation. Apoptotic material taken up by DCs further stimulates both infiltrating and lymph node (LN) resident T cells. IFN- γ also induces ICAM and MHC expression in basal keratinocytes. Presentation of apoptotic material taken up by these cells is tolerogenic to T cells (see text), providing a possible safety valve to switch the process off. In this model, genetic defects leading to excessive keratinocyte apoptosis or alterations in the balance of uptake, and processing of apoptotic material by professional and non-professional APCs could determine an individual's susceptibility to SLE.



Lupus cutáneo subagudo



Figura 2 – Lúpus subagudo: predominio de lesões psoriasiformes.



**Lesión
pápuloescamosa**



Lesión anular





Lupus eritematoso subcutáneo y psoriasis



FIGURA 2: Lúpus eritematoso cutâneo crônico hipertrófico - nódulos e placas eritemato-descamativas e hiperqueratósicas disseminadas



Figura 3 - Lúpus *tumidus*: lesões infiltrativas com intenso edema.



Lupus Cutâneo Crônico



Figura 1 - Lúpus discóide: placas hiperpigmentadas e lesões cicatriciais.



LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

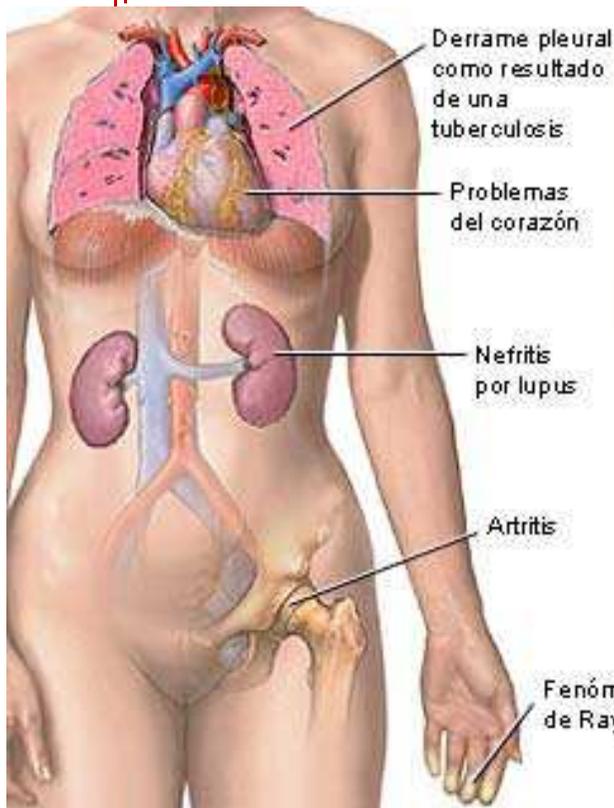
Síntomas más frecuentes

Artritis o Artralgia	55%
Compromiso cutáneo	20%
Nefritis	5%
Fiebre	5%
Otros	15%

SLE 1982 Criterios de clasificación

- Rash malar
- Rash discoide
- Fotosensibilidad
- Úlceras orales
- Artritis no erosiva en ≥ 2 articulaciones
- Serositis
- Desorden renal
- Desorden neurológico
- Desorden hematológico
- Desorden inmunológico (a-DNAn o a-Sm o VDRL falsa reactiva o a-cardiolipina)
- Anticuerpos antinucleares en altos títulos

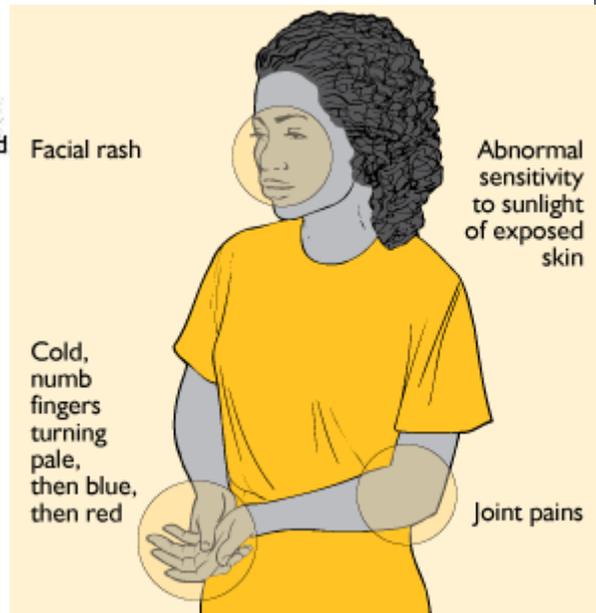
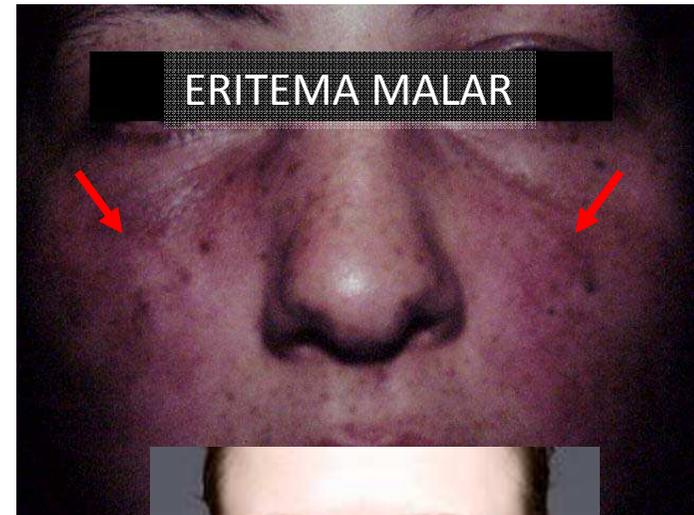
Para el diagnóstico deben estar presentes 4 criterios simultáneamente o presentarse secuencialmente....



Exantema en alas de mariposa



Los síntomas del lupus eritematoso sistémico varían bastante con cada individuo



Fotosensibilidad



Fenómeno de Raynaud



Livedo reticularis

Alopecia difusa o en parches



Alopecia



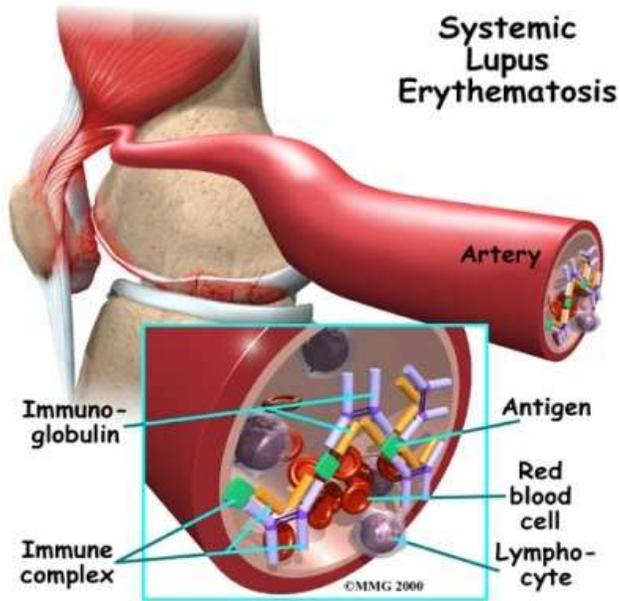
**Dermatitis facial
+ alopecia**

Úlceras orales

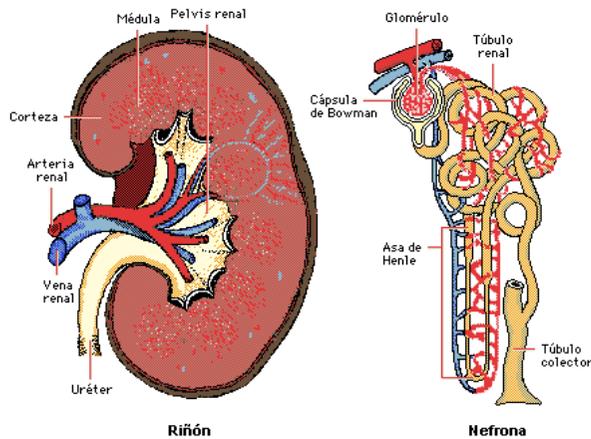


Systemic
Lupus
Erythematosis

Vasculitis y LES



Nefritis lúpica



CLASIFICACIÓN DE LA OMS DE LA NEFROPATÍA LÚPICA

Tipo I	riñón morfológicamente normal o con cambios mínimos: no se observan alteraciones en la microscopía óptica ni en la microscopía electrónica.	
Tipo II	glomerulonefritis mesangial	<p>Inmunofluorescencia: depósitos de complejos inmunológicos confinados al mesangio</p> <p>Microscopía electrónica: depósitos de complejos inmunológicos confinados al mesangio</p> <p>Microscopía óptica: hiper celularidad mesangial no presente o muy ligera</p>
Tipo IIa	No hay proliferación mesangial o esta es muy ligera	Microscopía óptica: hiper celularidad mesangial no presente o muy ligera
Tipo IIb	Proliferación mesangial moderada	Microscopía óptica: hiper celularidad glomerular mesangial confinada a las áreas centrilobulares. Ausencia de leucocitos, necrosis, o esclerosis
Enfermedad renal asintomática ligera con proteinuria o hematuria		
Tipo III	glomerulonefritis focal proliferativa	Microscopía óptica: lesiones glomerulares inflamatorias proliferativas con infiltración de leucocitos y proliferación de células mesangiales y endoteliales. Están afectados el 50% de los glomérulos
Tipo IIIa	con lesiones activas necrotizantes	Inmunofluorescencia: depósitos mesangiales y en los capilares
Tipo IIIb	con lesiones activas y esclerosantes	Microscopía electrónica: depósitos de complejos inmunológicos en el mesangio y paredes capilares
Tipo IIIc	con lesiones esclerosantes	Muchos pacientes muestran síntomas del lupus y una insuficiencia renal moderada con hematuria y proteinuria moderadas
Tipo IV	glomerulonefritis difusa proliferativa	Microscopía óptica: lesiones glomerulares inflamatorias proliferativas con infiltración de leucocitos y proliferación de células mesangiales y endoteliales y necrosis variable. Depósitos hialinos. Están afectados más del 50% de los glomérulos
Tipo IVa	Sin lesiones segmentales	Inmunofluorescencia: depósitos mesangiales y en los capilares
Tipo IVb	Con lesiones activas necrotizantes	Microscopía electrónica: grandes depósitos de complejos inmunológicos en el mesangio y paredes capilares
Tipo IVc	Con lesiones activas y esclerosantes	Enfermedad renal evidente con hipertensión, edema, sedimento urinario y proteinuria elevada, dentro del rango nefrótico
Tipo IVd	Con lesiones activas esclerosantes	
Tipo V	glomerulonefritis difusa membranosa	Microscopía óptica: engrosamiento de la membrana basal glomerular sin infiltrados inflamatorios. Lesiones membranosas asociadas a lesiones proliferativas
Tipo Va		Inmunofluorescencia: depósitos difusos mesangiales y en las paredes capilares
Tipo Vb		Microscopía electrónica: depósitos intramembranosos y subepiteliales
Manifestaciones clínicas y analíticas del síndrome nefrótico		
Tipo VI	glomerulonefritis esclerosa	Microscopía óptica: avanzada esclerosis glomerular con fibrosis intersticial y atrofia tubular
Insuficiencia renal avanzada o terminal		

Lupus cutáneo neonatal



**Prevalencia de LE neonatal en
madres con autoanticuerpos: 2-5%**



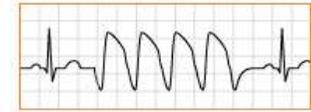
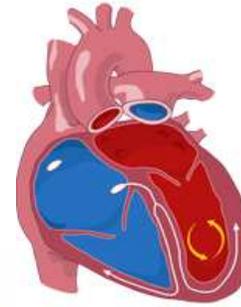
Lupus neonatal y púrpura trombocitopénica



Lupus inducido por drogas

❖ Definidas:

- Hidralazina (antihipertensivo) (5-10%) ,
- Procainamida (anti-arrítmico) (15-20%),
- Clorpromazina (neuroléptico o antipsicótico),
- Metildopa (simpático-lítico),
- Isoniazida (tratamiento de tuberculosis)



• Asociación posible:

- Fenitoina (antiepiléptico),
- Penicilamina (tratamiento de enfermedad de Wilson y AR),
- Quinidina (anti-arrítmico)



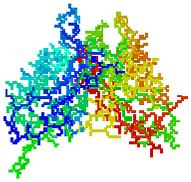
• Asociación cuestionable:

- Sales de oro (tratamiento de AR),
- Griseofulvina (antifúngico)



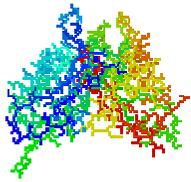


LABORATORIO

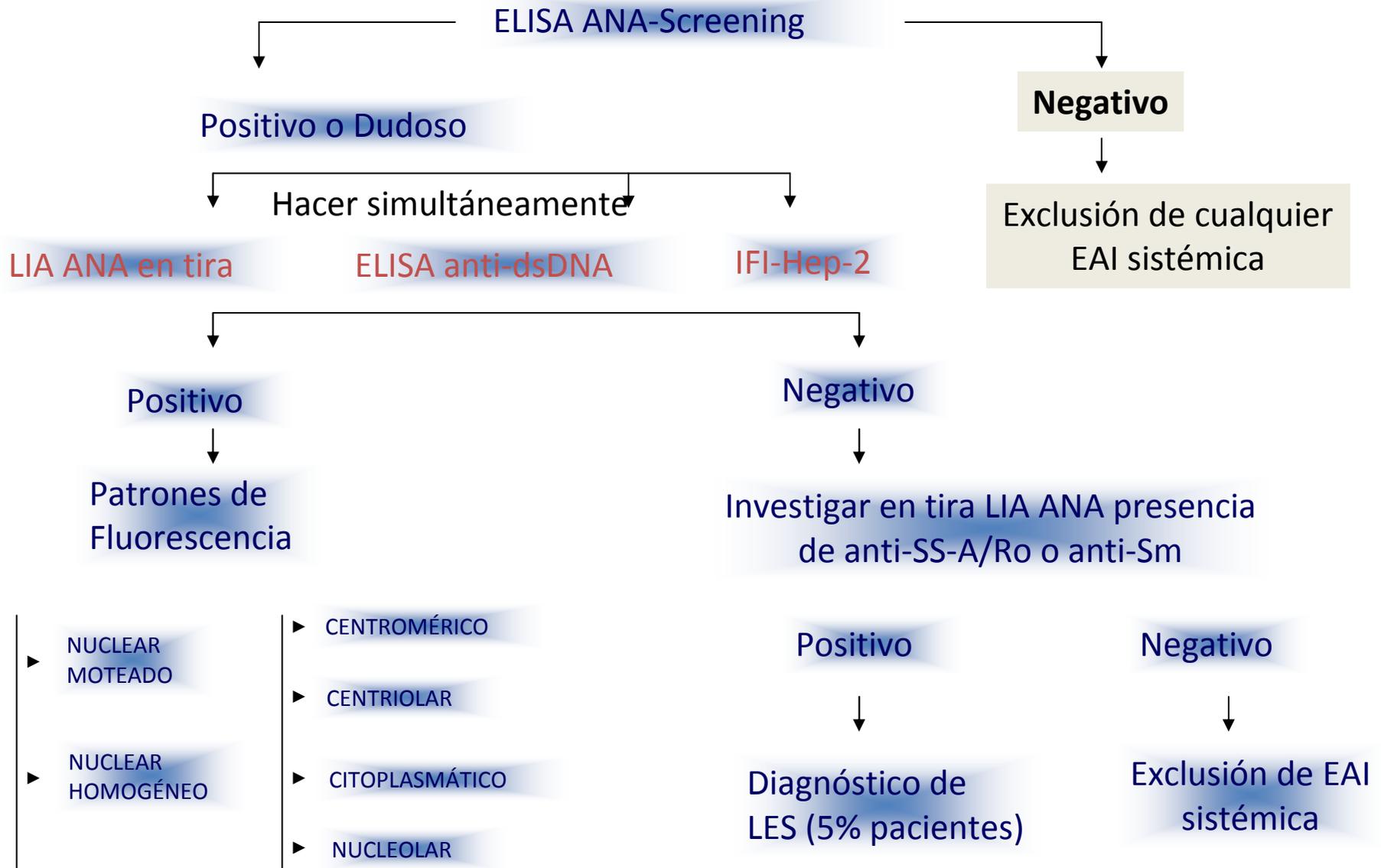


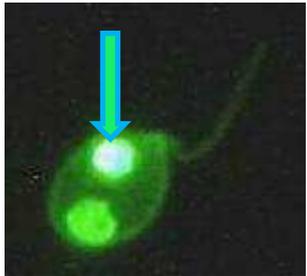
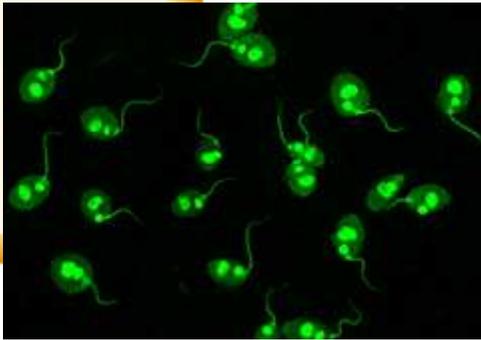
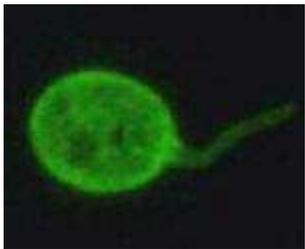
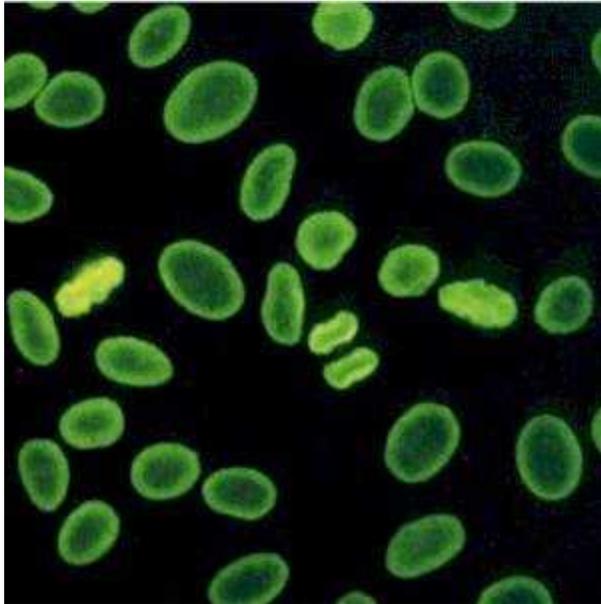
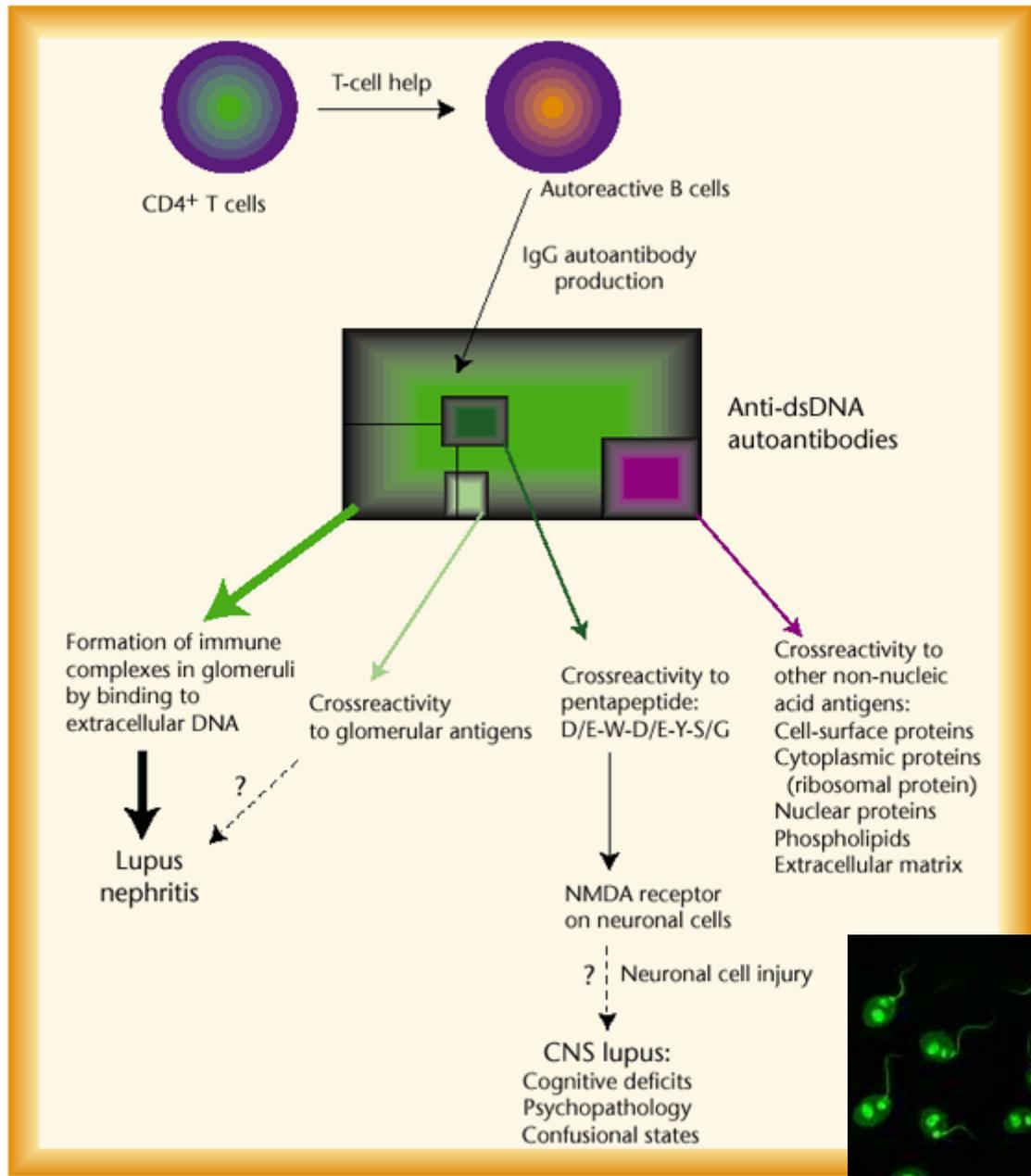
ANTICUERPOS EN EL LES

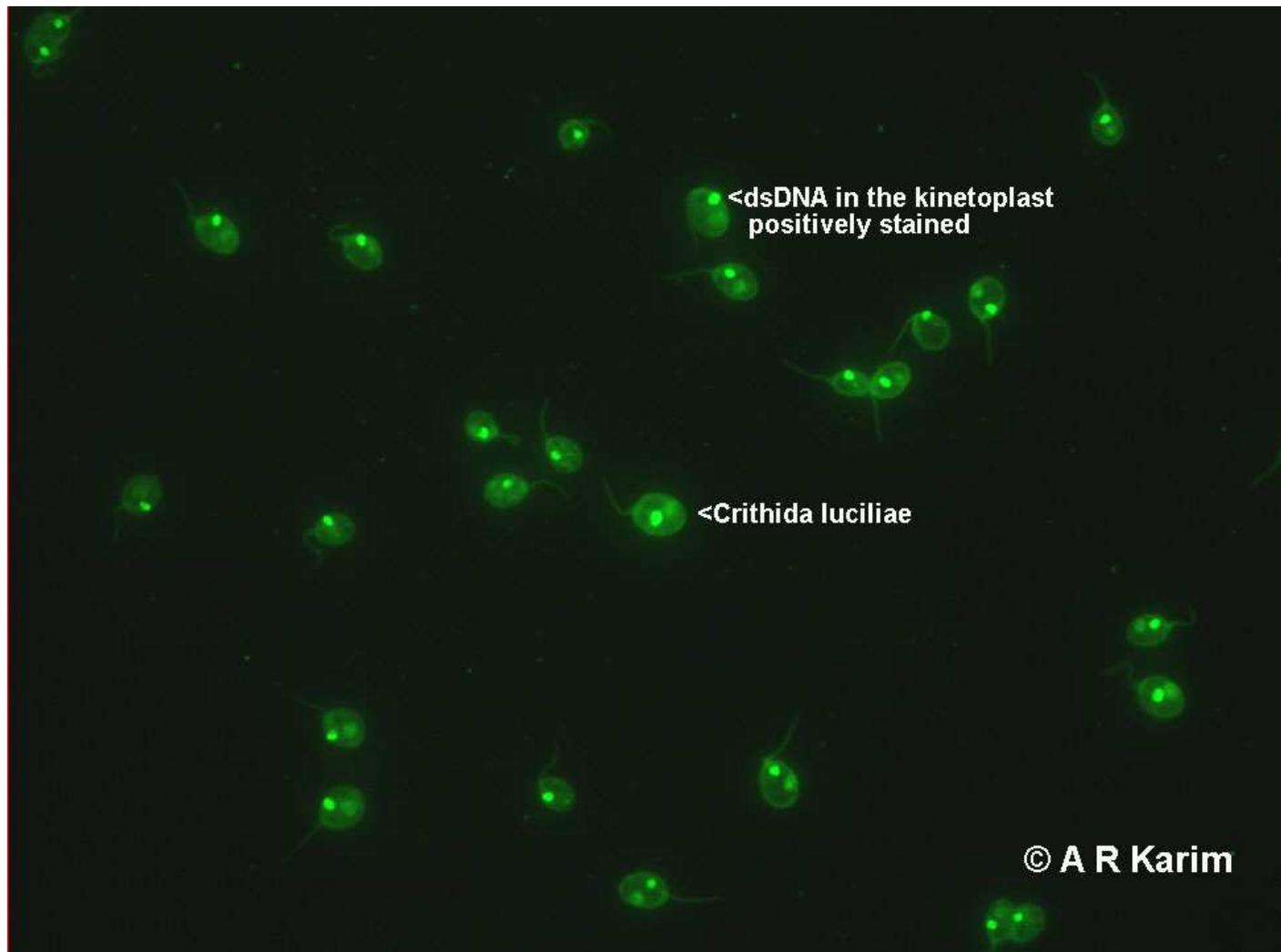
- ≈ El 95% de los pacientes tienen ANA (no específicos → 4% de la población sana)
- ≈ **Anticuerpos anti-DNA** (70%) Se correlacionan con la actividad de la enfermedad y la presencia de nefritis y **anti-Sm** (30%) son los más específicos
- ≈ **Anticuerpos anti RNP** Aparecen en el 40% de los pacientes que comparten rasgos con la esclerosis sistémica progresiva o la MCTD (Raynaud o edema de manos)
- ≈ **Anticuerpo anti-Ro (SS-A) y anti-La (SS-B):** son propios del Síndrome de Sjögren primario (30%) y LES(15%). Anti-Ro aislado → ↑ riesgo de nefritis. **Anti-Ro se asocia con LES ANA negativo, Lupus cutáneo subagudo, LES del anciano, lupus neonatal y LES asociado al déficit del complemento.**
- ≈ **Anticuerpos antihistonas:** En el 75% de los pacientes con LES espontáneo y se asocian al lupus inducido por fármacos (95%)
- ≈ **Anticuerpos antirribosomales (anti-P):** En el 20% de los pacientes con LES se asocian a manifestaciones neuropsiquiátricas.



METODOLOGÍA PARA EL DIAGNÓSTICO DE ALGUNAS EAI SISTÉMICAS Y MIXTAS MEDIADA POR ANAs



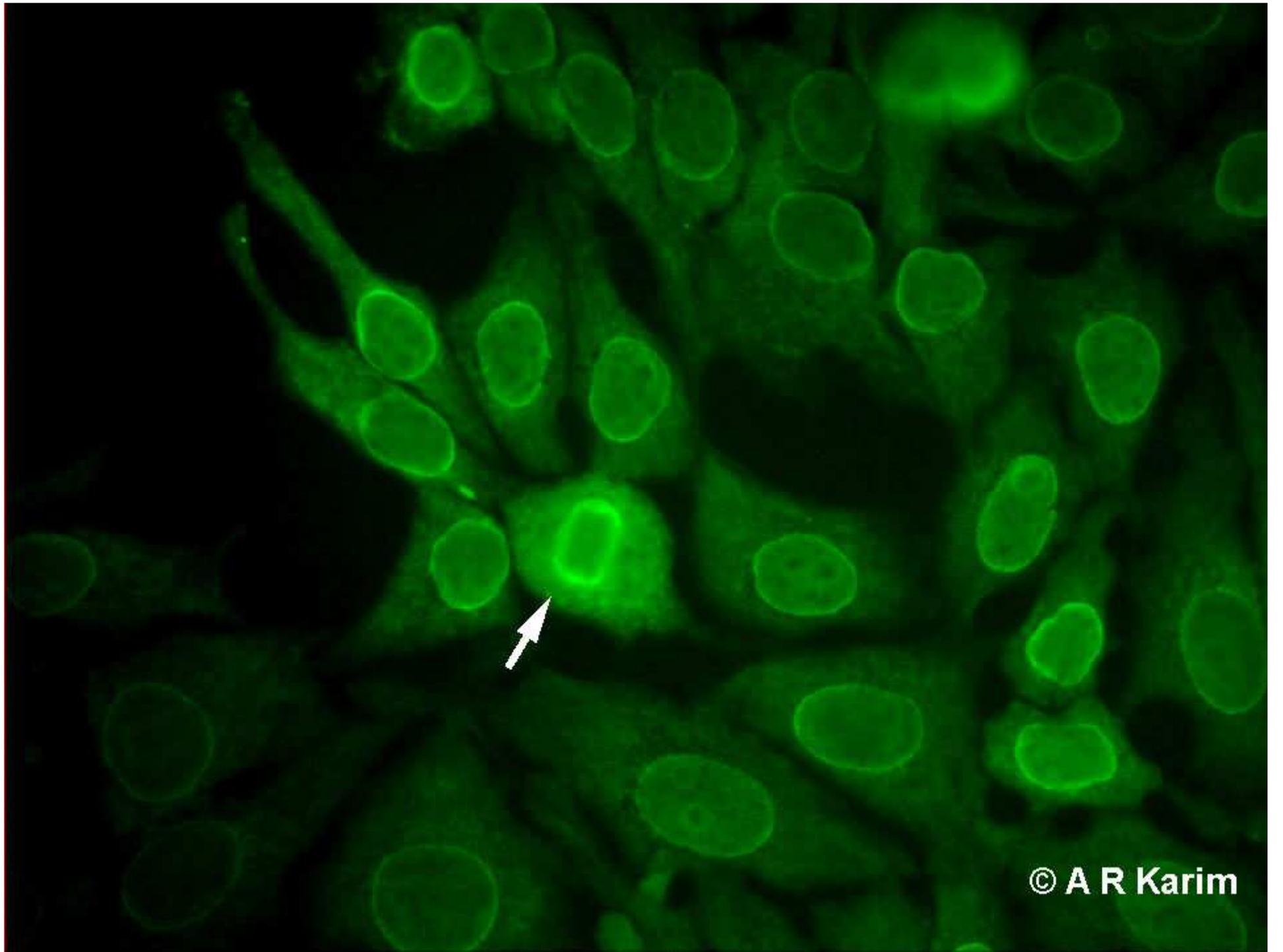




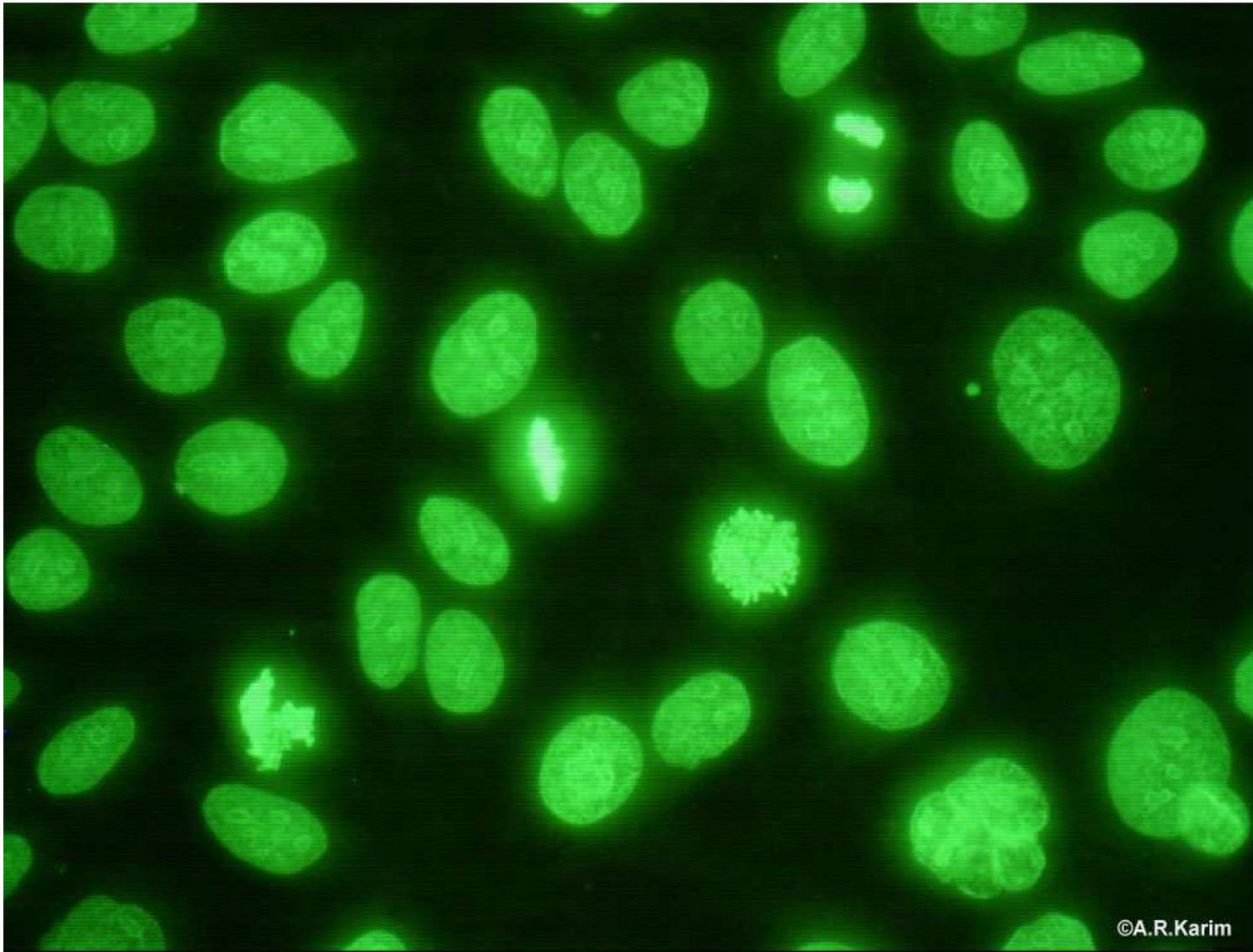
<dsDNA in the kinetoplast
positively stained

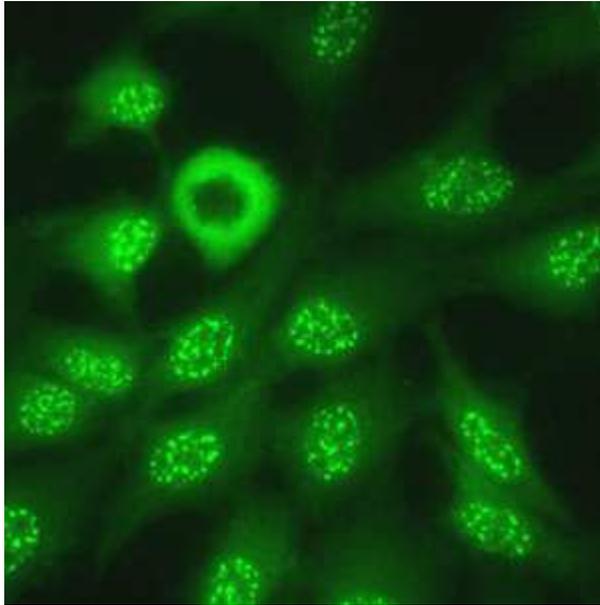
<Crithida luciliae

© A R Karim



© A R Karim



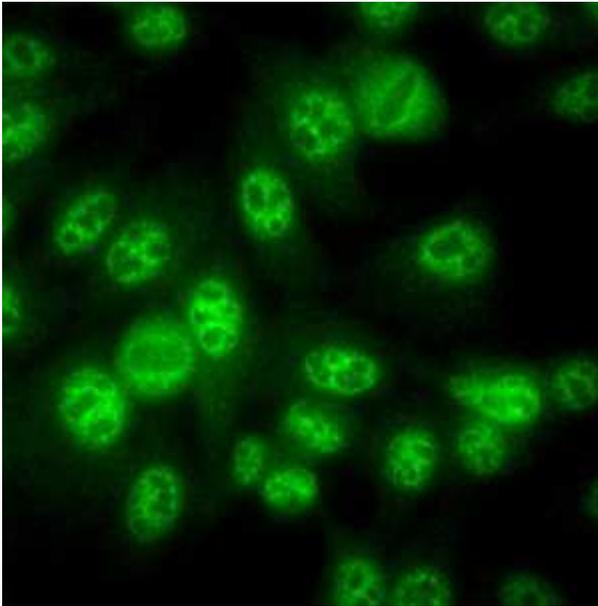


Patrón granular grueso

- anti-Sm (complejos RNP U1, U2, U4, U5)
- anti-U1-U2-U4/6 snRNP ("nuclear ribonucleoprotein" = RNP)

Patologías asociadas

- Anti Sm :
 - LES (5 al 30%)
- Anti-U1-snrRNP
 - LES (15 al 40%)
 - MCTD : "mixed connective tissue disease" (95-100%)
- Anti-U2-snrRNP
 - LES
 - MCTD
 - Raynaud
 - Psoriasis
- Anti-U4/6-snrRNP
 - Síndrome de Sjögren
 - Esclerodermia

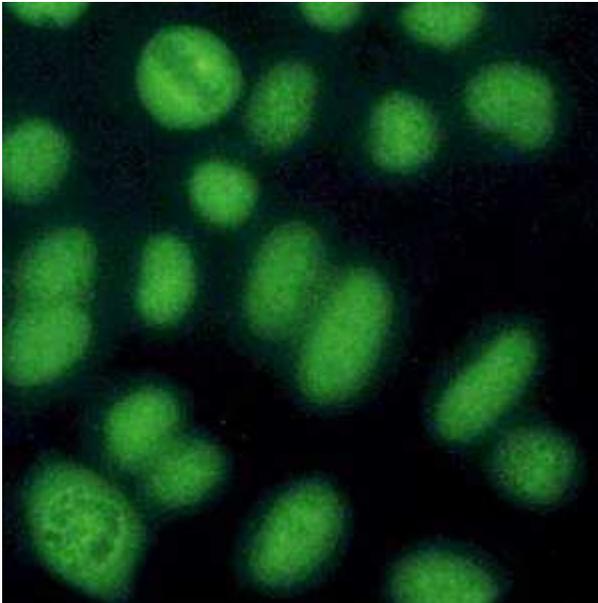


- **anti SSA (= anti Ro)**

Patología

- Síndrome de Sjögren
- Lupus neonatal
- Bloqueo auriculo-ventricular congénito
- otros

Patrón granular fino

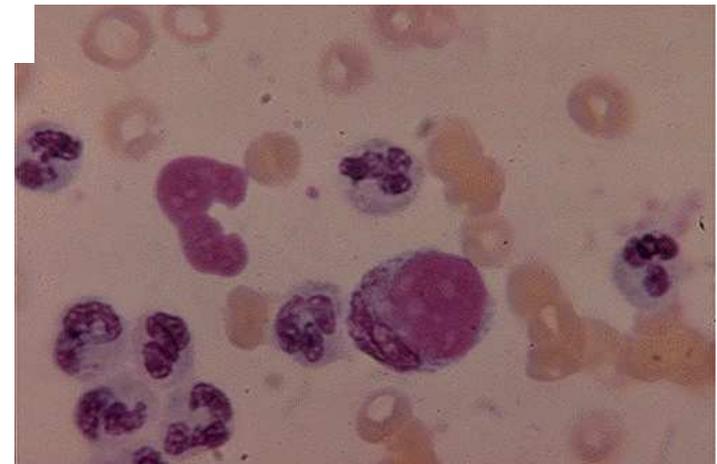
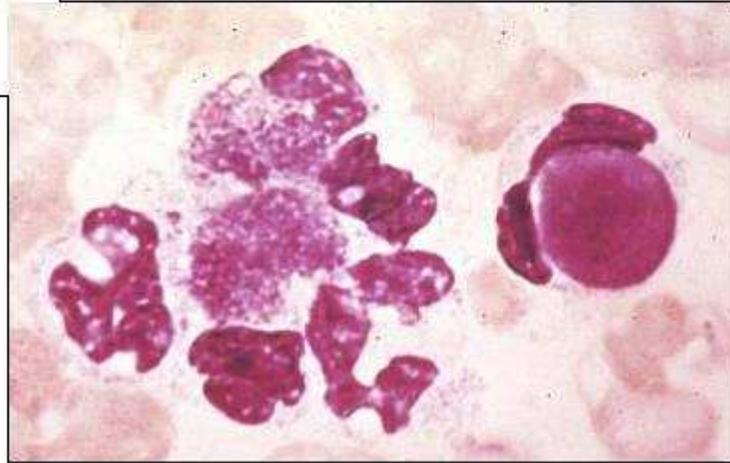


- **anti SSB (= anti La)**

Patología

- Síndrome de Sjögren
- Lupus Eritematoso sistémico
- Hepatitis crónica activa

Células LE





INDROME DE SJÖGREN

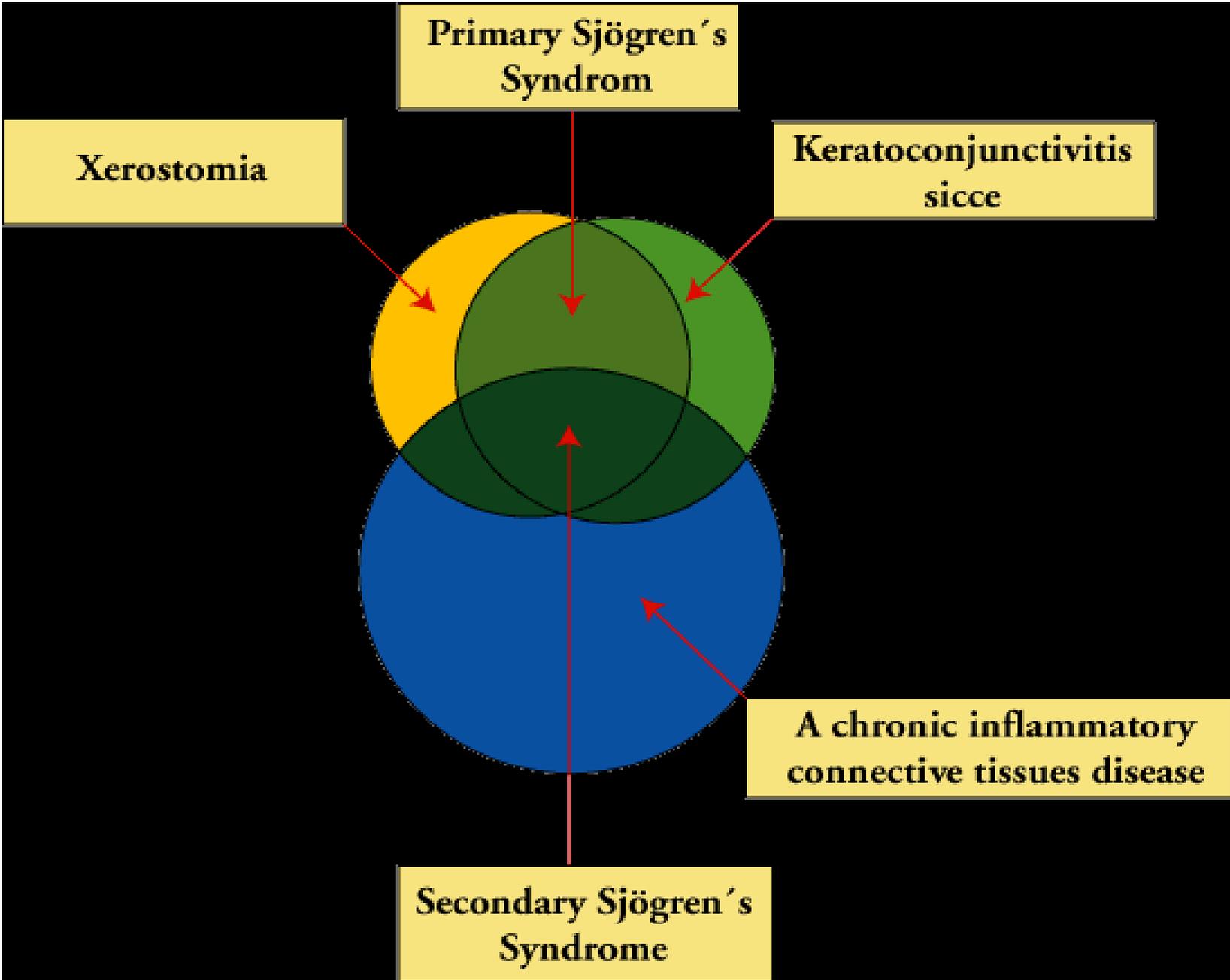
Sindrome sicca (seco): sequedad de ojos y boca debido a la infiltración autoinmune y destrucción de las glándulas lagrimales y salivales....

90 % son mujeres

Etiología: se asocia a virus de Epstein Barr y Hepatitis c

Síndrome de Sjögren

- Síndrome caracterizado por sequedad de los ojos, xerostomía, secundaria a la destrucción por mecanismos inmunitarios, de las glándulas salivales y lagrimales.
- En estos pacientes , al estar disminuido el volumen salival se observa un aumento en la incidencia de caries dental.



Primary Sjögren's Syndrome

Xerostomia

Keratoconjunctivitis sicca

A chronic inflammatory connective tissues disease

Secondary Sjögren's Syndrome

Síndrome de Sjögren

- **Enfermedad autoinmune inflamatoria crónica, lentamente progresiva que afecta fundamentalmente glándulas exócrinas.**
- **Infiltrado linfocitario de glándulas exócrinas con secreciones disminuidas (exocrinopatía).**
- **Células policlonales T CD4+ activadas, hipergamaglobulinemia y a veces vasculitis.**
- **Presencia de autoanticuerpos característicos Ro (SS-A) y La (SS-B)**

Table 2

**American-European Revised
Consensus Criteria for
Sjögren's Syndrome**

- I. Ocular symptoms
 - a. Have you had daily, persistent, troublesome dry eyes for greater than three months?
 - b. Do you have a recurrent sensation of "sand or gravel in the eyes"?
 - c. Do you use artificial tear substitutes more than three times a day?
- II. Oral symptoms
 - a. Have you experienced a continuous feeling of dry mouth for more than three months?
 - b. Do you experience recurrent or persistent swollen salivary glands?
 - c. Do you frequently have to drink fluids to aid in swallowing dry foods?
- III. Ocular signs (positive result for at least one of the following)
 - a. Schirmer's test (<5 mm in five minutes)
 - b. Rose Bengal score or other ocular dye score (≥ 4 according to van Bijsterveld's scoring system)
- IV. Abnormal lip biopsy (focus score ≥ 1)
- V. Salivary gland involvement (positive result for at least one of the following)
 - a. Unstimulated whole salivary flow (≤ 1.5 mL in 15 minutes)
 - b. Parotid sialography
 - c. Salivary scintigraphy
- VI. Autoantibodies
 - a. Presence of SSA and/or SSB antibodies in the serum

Source: Reference 9.

Patients can also be diagnosed with Sjögren's syndrome if **three of the four objective criteria (III, IV, V, or VI) are present.**

Secondary Sjögren's syndrome is diagnosed when the patient has an associated disease (e.g., another connective tissue disorder), the presence of criterion I or II, and any of criteria III, IV, or V.

A diagnosis of Sjögren's syndrome should be excluded if patients have had past head and neck radiation treatment; if they have hepatitis C infection, AIDS, preexisting lymphoma, sarcoidosis, or graft versus host disease; or if they are maintained on anticholinergic medications.

Manifestaciones extraglandulares



Source: Nat Clin Pract Oncol © 2006 Nature Publishing Group

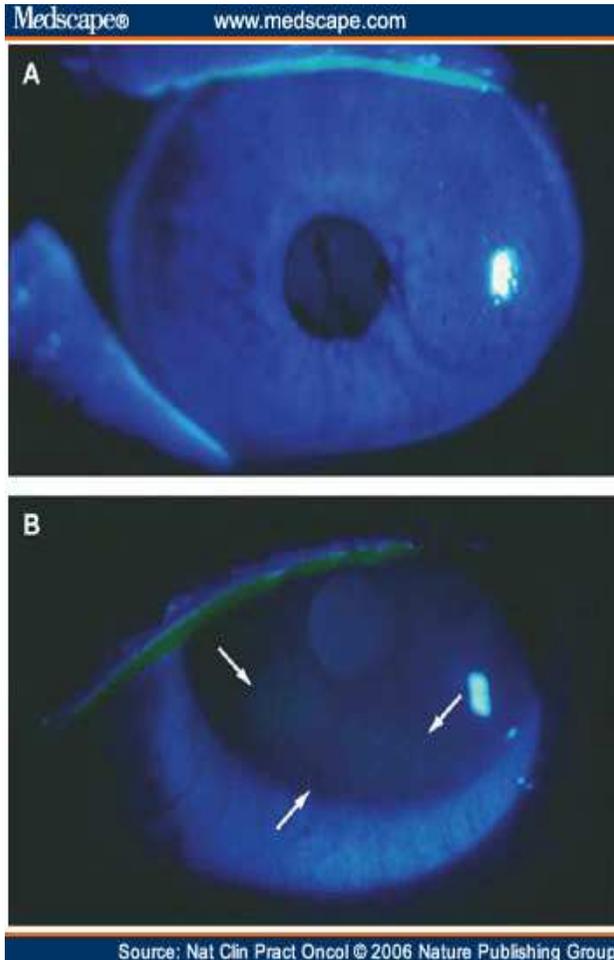
- Púrpura palpable en las extremidades inferiores,
- Múltiples úlceras cutáneas necróticas em las extremidades inferiores en paciente con SS Primario y crioglobulinemia.
- Lesiones urticarianas anulares en tronco,

Manifestaciones glandulares



Source: Nat Clin Pract Oncol © 2006 Nature Publishing Group

- Lengua con papilas atróficas, seca y epitelio profundamente fisurado que sustituye al epitelio funcional glandular.
- Dientes perdidos y múltiples caries.
- Aumento persistente de las glándulas parótidas.

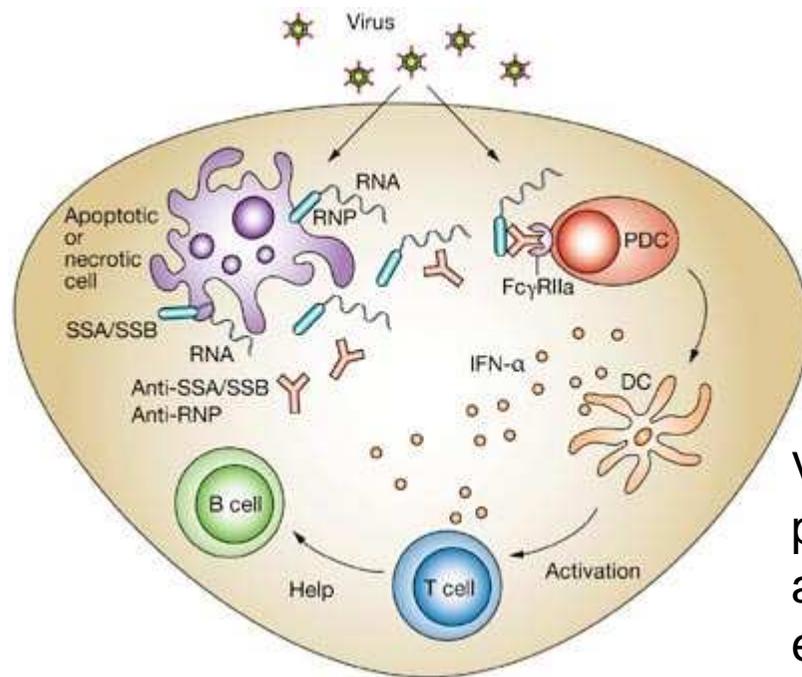


A) Córnea y conjuntiva en un individuo normal.

(B) En un paciente con SS primario. Se observan pequeñas úlceras que retienen pigmentos, características de la queratoconjuntivitis seca.

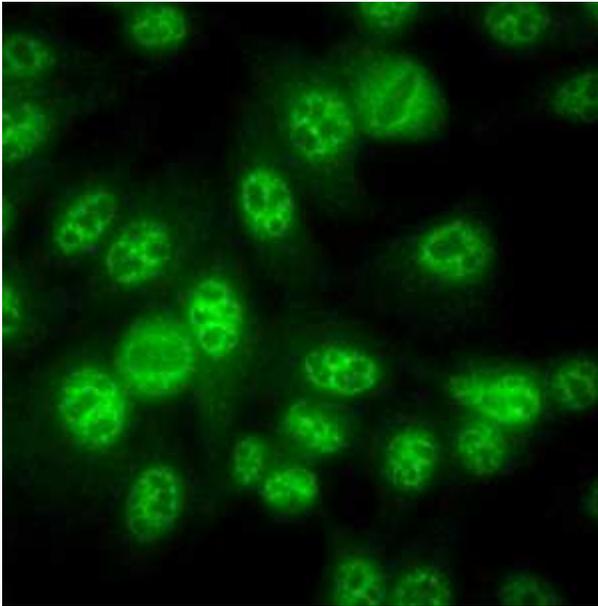
Síndrome de Sjögren

Asociación	Sjögren primario	Sjögren secundario	Sjögren + AR
sinovitis	menor	menor	mayor
erosiones articulares	no	no	si
vasculitis	si	si	poco frecuente
nódulos	no	ocasionalmente	común
deformidad	rara	ocasionalmente	frecuente
linfadenopatía	frecuente	frecuente	frecuente (menor)
hipergamaglobulinemia	común	frecuente	raro
linfopenia	a veces	variado	raro
FR	común	a veces	común
ANA	común	común	frecuente (Titulo bajo)
anti Ro	frecuente	común	raro
anti La	común	común	raro
DR3	común	común	poco frecuente
B8 DQw1-2 C4A	frecuente	frecuente	raro



Virus infection leads to interferon- α production by plasmacytoid dendritic cells and causes apoptosis in epithelial cells, exposing SSA/SSB and ribonucleoprotein in apoptotic blebs. B cells produce autoantibodies against these RNA-binding proteins and immune complexes are formed that bind to Fc gamma receptor IIa on plasmacytoid dendritic cells, which are stimulated to produce interferon- α . Produced interferon- stimulates maturation of dendritic cells, activation of T cells and autoantibody production by B cells, creating an autoimmune vicious circle.

LABORATORIO

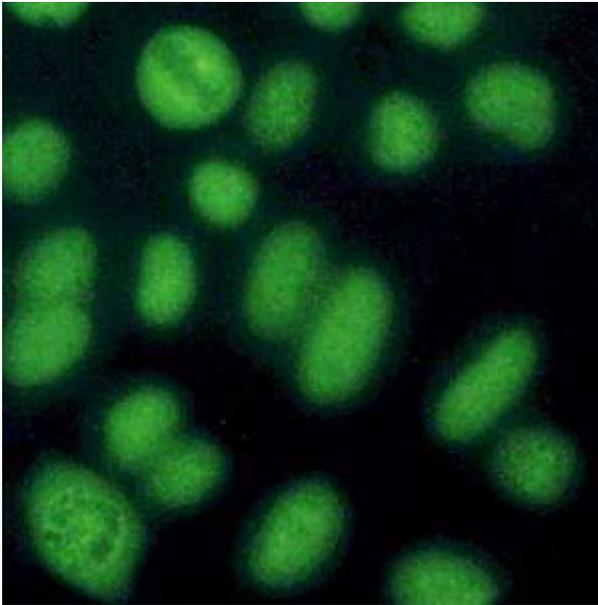


- **anti SSA (= anti Ro)**

Patología

- Síndrome de Sjögren
- Lupus neonatal
- Bloqueo auriculo-ventricular congénito
- otros

Patrón granular fino



- **anti SSB (= anti La)**

Patología

- Síndrome de Sjögren
- Lupus Eritematoso sistémico
- Hepatitis crónica activa

ESCLERODERMIA



ESCLERODERMIA

Esclerodermia significa “piel dura”. El término incluye un grupo de enfermedades caracterizadas por fibrosis dérmicas.

DEFINICIÓN

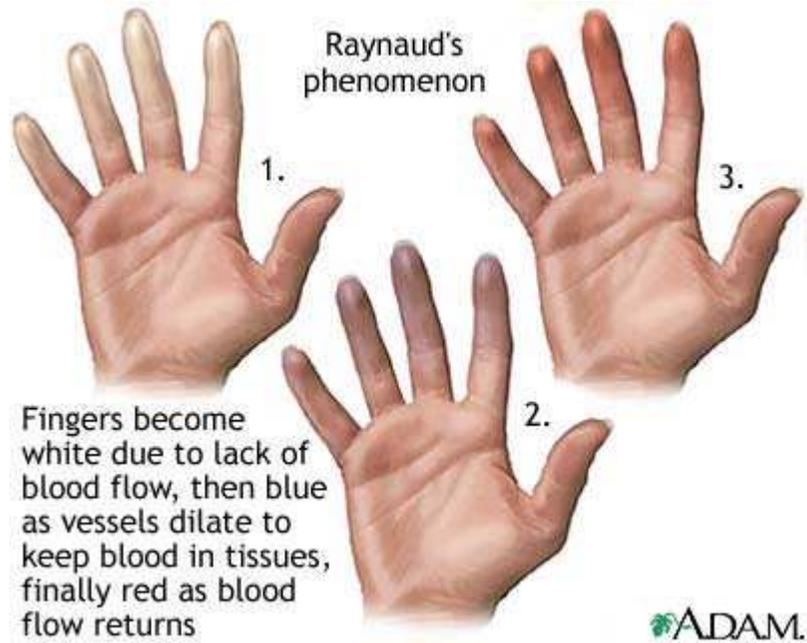
- La ESCLERODERMIA (o Esclerosis Sistémica Progresiva o Esclerosis Sistémica o Síndrome de CREST) es una enfermedad crónica de etiología desconocida, auto-inmune, del tejido conectivo que involucra **cambios en la piel, los vasos sanguíneos, los músculos y los órganos internos.**

CLASIFICACIÓN

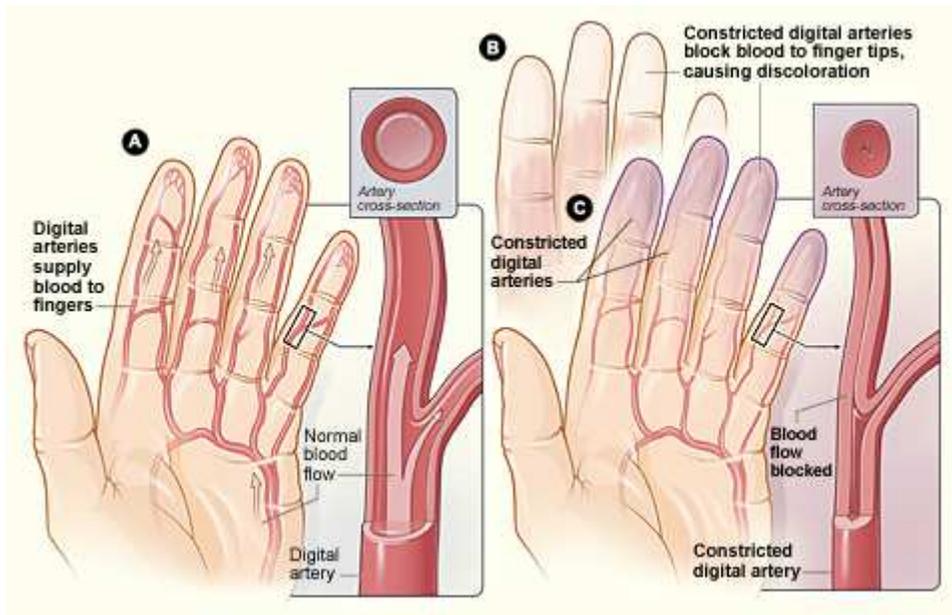
- Hay dos tipos de ESCLERODERMIA:
- **LOCALIZADA**: la enfermedad está limitada a la piel y a los tejidos que se hallan por debajo. Puede aparecer en forma de placas (**morfea**) o como una banda estrecha (**esclerosis lineal**).
- **SISTÉMICA**: la enfermedad se generaliza, afectando no sólo a la piel sino también a los órganos internos. Esto puede provocar diferentes síntomas, incluyendo ardor retroesternal, dificultad para respirar y elevación de la tensión arterial.

Características

- Trastorno en la síntesis de colágeno
- Anomalías inmunológicas y Alteraciones vasculares
- Pico de incidencia entre los 50-70 años
- Más frecuente en mujeres en edad fértil
- Manifestaciones clínicas:
 - ❑ Afectación cutánea: la más característica
 - ❑ **Fenómeno de Raynaud: palidez, cianosis y rubor**
 - ❑ **Esclerodactilia: dedos en salchicha**



Raynaud







acrolisis



La afectación de la piel suele pasar por tres fases: la primera es la fase edematosa, donde se afectan principalmente los dedos de las manos, que adoptan una forma en "salchicha". La siguiente es la fase indurativa, en la que la piel se engrosa y se endurece, volviéndose tirante, con imposibilidad de pellizcarla.



Telangiectasia





Articulaciones

Las articulaciones pueden estar afectadas desde el comienzo de la enfermedad, en forma de rigidez y dolor articular, así como inflamación de las articulaciones (artritis). Esta afectación limita la movilidad de las articulaciones, sobre todo en los dedos de las manos, ya que aparecen contracturas que flexionan los dedos, como puede apreciarse en la foto.

Otros SÍNTOMAS

- Piel anormalmente clara u oscura.
- Ulceraciones en las puntas de los dedos de manos o pies.
- Dolor articular.
- Pérdida de cabello.
- Ardor, picazón y secreción de los ojos.
- Reflujo esofágico o acidez.
- Dificultad para tragar.
- Distensión después de la comidas.

Los síntomas limitados de escleroderma se conocen como **CREST**

Calcinosis: depósitos de calcio en la piel



Fenómeno de Raynaud: espasmo vascular en respuesta al frío o al estrés



Disfunción esofágica: reflujo de ácido y disminución en la motilidad del esófago



Esclerodactilia: engrosamiento y tensionamiento de la piel en las manos y en los dedos de las manos



Telangiectasia: dilatación de capilares que causa marcas rojas en la superficie de la piel



 ADAM.

Calcinosis



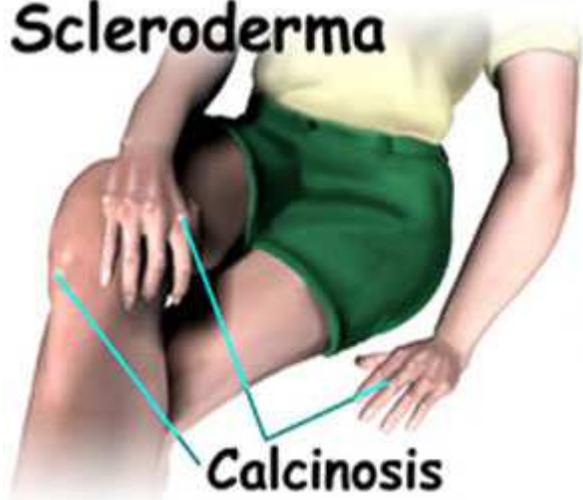
- Depósito de cristales de hidroxapatita.

Radiografía de manos

- Acroosteólisis



Scleroderma



Calcinosis



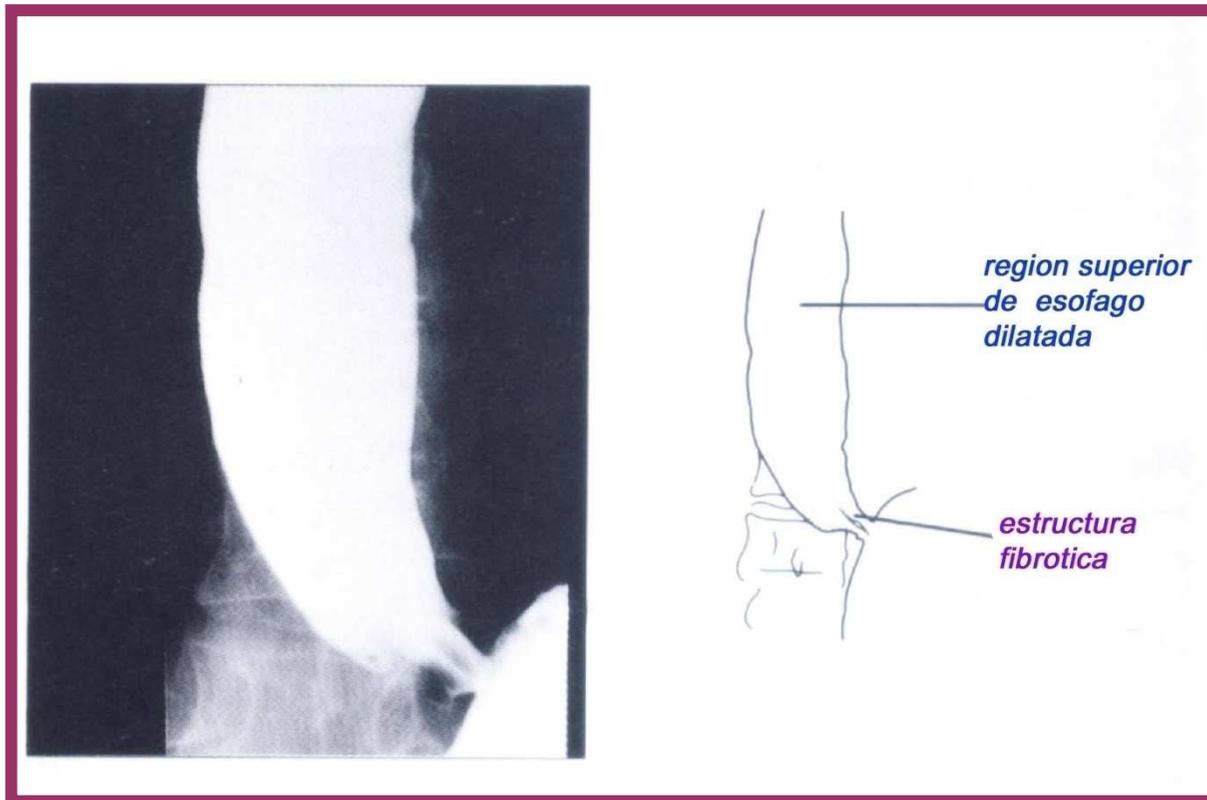
Esclerodactilia

En el escleroderma, la acumulación anormal de tejido fibroso en la piel puede hacer que ésta se tense tanto que los dedos se encojan y pierdan movilidad



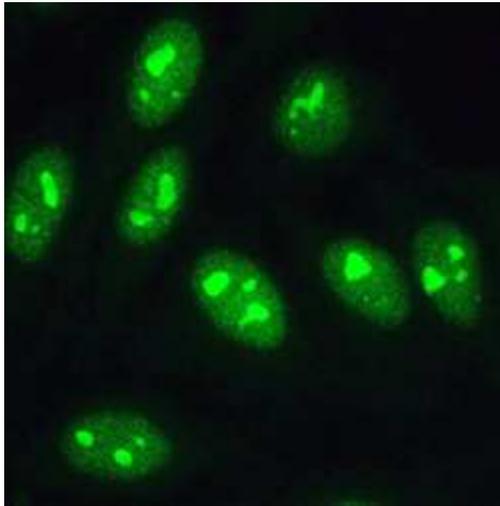


Gangrena por vasculopatía obliterativa: una de las manifestaciones vasculares comunes en Esclerodermia



**Atrofia del músculo liso y
estriado con reflujo esofágico.**

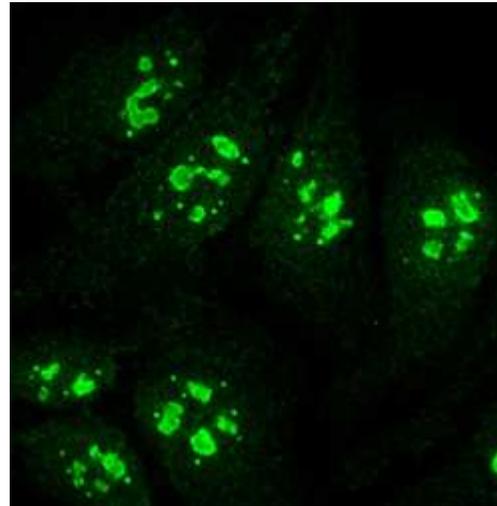
Causa: fibrosis del esfínter



Nucleolar *homogéneo*

Pm SCI

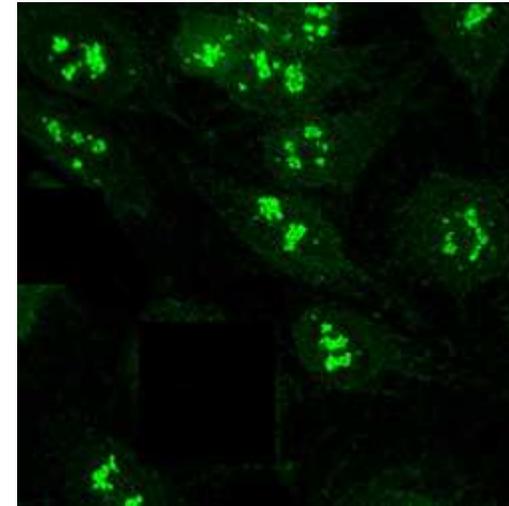
Polimiositis
Esclerodermia
MCTD



**Nucleolar en *motas*
(*clumpy*)**

U3 - RNP (fibrilarina)

Esclerodermia sistémica



Nucleolar *granular*

RNA polimerasa I

Esclerodermia sistémica

Patrón nucleolar



POLIMIOSITIS/ DERMATOMIOSITIS

POLIMIOSITIS Y DERMATOMIOSITIS

- ❖ Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) agrupan a un conjunto heterogéneo de entidades de etiología desconocida, que comparten la debilidad muscular como síntoma principal y la presencia de infiltrados inflamatorios en la histología del músculo estriado lesionado.
- ❖ **La prevalencia de la PM es algo mayor en hombres, la dermatomiositis algo mayor en mujeres**
- ❖ Las entidades más representativas de MII son:
 - * **Polimiositis (PM)**
 - * **Dermatomiositis (DM)**
 - * Miositis por cuerpos de inclusión (MCI)

Criterios diagnósticos de la PM y DM

1. Debilidad simétrica de musculatura de cinturas y/o flexura cervical, de semanas o meses de evolución
2. Histología: Necrosis ambos tipos fibras musculares, fagocitosis, regeneración y atrofia perifascicular
3. Elevación sérica de los enzimas musculares
4. Evidencia electromiográfica de unidades motores miopáticas, fibrilación, ondas positivas e irritabilidad de inserción
5. Rash heliotropo (párpados), rash eritematoso en cara, tórax, caras extensoras, extremidades y pápulas de Gottron

Criterios diagn3sticos

- Polimiositis:

Definida:	4 criterios
Probable:	3 criterios
Posible:	2 criterios

- Dermatomiositis (el criterio 5 siempre presente)

Definida:	3 de los 4 criterios
Probable:	2 de los 4 criterios
Posible:	1 de los 4 criterios



© Mediscan



Patognomónicas

Pápulas de Gottron : son lesiones que se disponen sobre las prominencias óseas, sobre todo sobre las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y/o interfalángicas distales. Consisten lesiones sobreelevadas eritematovioláceas que conforman pápulas o placas. Lesiones semejantes pueden verse en codos, rodillas, maléolos como zonas de eritema dispuesto en forma simétrica constituyendo el signo de Gottron.



Características

Rash Heliotropo: se denomina así al eritema violáceo que acompañado o no de edema localiza en los párpados y tejidos periorcarios. También se describe como “eritema macular violáceo confluyente” y suele ser el primer signo cutáneo de enfermedad.



Rash heliotropo



- **Cambios periungueales:** Telangectasia periungueal asociado o no a distrofia de la cutícula
- **Eritema violáceo simétrico:** que se dispone sobre las superficies extensoras de parte posterior de hombros, cuello, regiones deltoideas y porción extensoras de brazos y antebrazos (Signo del mantón) y enrojecimiento de parte anterior y posterior del cuello dispuesto en forma de V (Signo de la V)

Compatibles

Síndrome antisintetasa:

- Más frecuente en mujeres
- Miopatía inflamatoria, febrícula
- Fenómeno de Raynaud
- Enf. Intersticial pulmonar
- Lesiones hiperqueratósicas en manos “manos de mecánico”
- Artritis no erosiva en manos

Anticuerpos antisintetasa positivo (aJo1). Positivos en un 20 %; tienen especificidad clínica.

Manos de mecánico : se llama así al compromiso de manos con hiperqueratosis no pruriginosa y fisurada de los dedos grande, índice y medio. Este signo se ha asociado el Síndrome de Antisintetasa y a la presencia de Ac. Anti Jo-1.



© Mediscan



© Dr. Chester Oddis / The Myositis Association

FIGURE 3. Mechanic's hands

Calcinosis cutánea y/o muscular: suele ser más frecuente en las DMJ pero algunos casos de adultos presentan gran diseminación de lesiones cálcicas en tejidos blandos. Se observa como nódulos duros, de diversos tamaños y formas, en ocasiones más palpables que visibles, de color amarillento o recubiertos de piel de apariencia normal, con inflamación o atrófica. Si se ulceran drenan material blanquecino y son proclives a la infección secundaria. Puede llevar a disfunción y constituyen una molestia constante si se encuentran en zonas sometidas a roces o presión. Se puede medir el compromiso con radiografías.



Calcinosis

- **Poiquilodermatomiostis:** son áreas circunscriptas de eritema asociado a telangectásias, hipo e hiperpigmentación y atrofia, que se disponen con mayor frecuencia sobre la parte posterior de los hombros, espalda y la zona de la V del cuello.
- **Compromiso del cuero cabelludo:** que semeja una dermatitis seborreica o psoriasis. Puede asociarse a alopecia.
- Otras manifestaciones cutáneas inespecíficas son livedoreticular, ulceraciones en piel y fenómeno de Raynaud.

LABORATORIO

- **Determinación de Enzimas musculares:** Creatinfosfoquinasa (CPK), aldolasa, lacticodehidrogenasa (LDH), transaminasa glutámico oxalacética (AST) y transaminasa glutámico pirúvica (ALT).
- La **CPK** suele ser la más utilizada para medir la actividad de la enfermedad muscular, ya que es la más sensible. Mientras que todas salvo la aldolasa pueden estar movidas en otras entidades, por lo cual se la considera específica.
- **Creatina urinaria:** su elevación (Cifras mayores de 200 mg/24 hs) refleja enfermedad inflamatoria activa o destrucción muscular.
- **Anticuerpos antisintetasa:** α -Jo1.



GRA GRACIAS AS
GRACIAS AS

