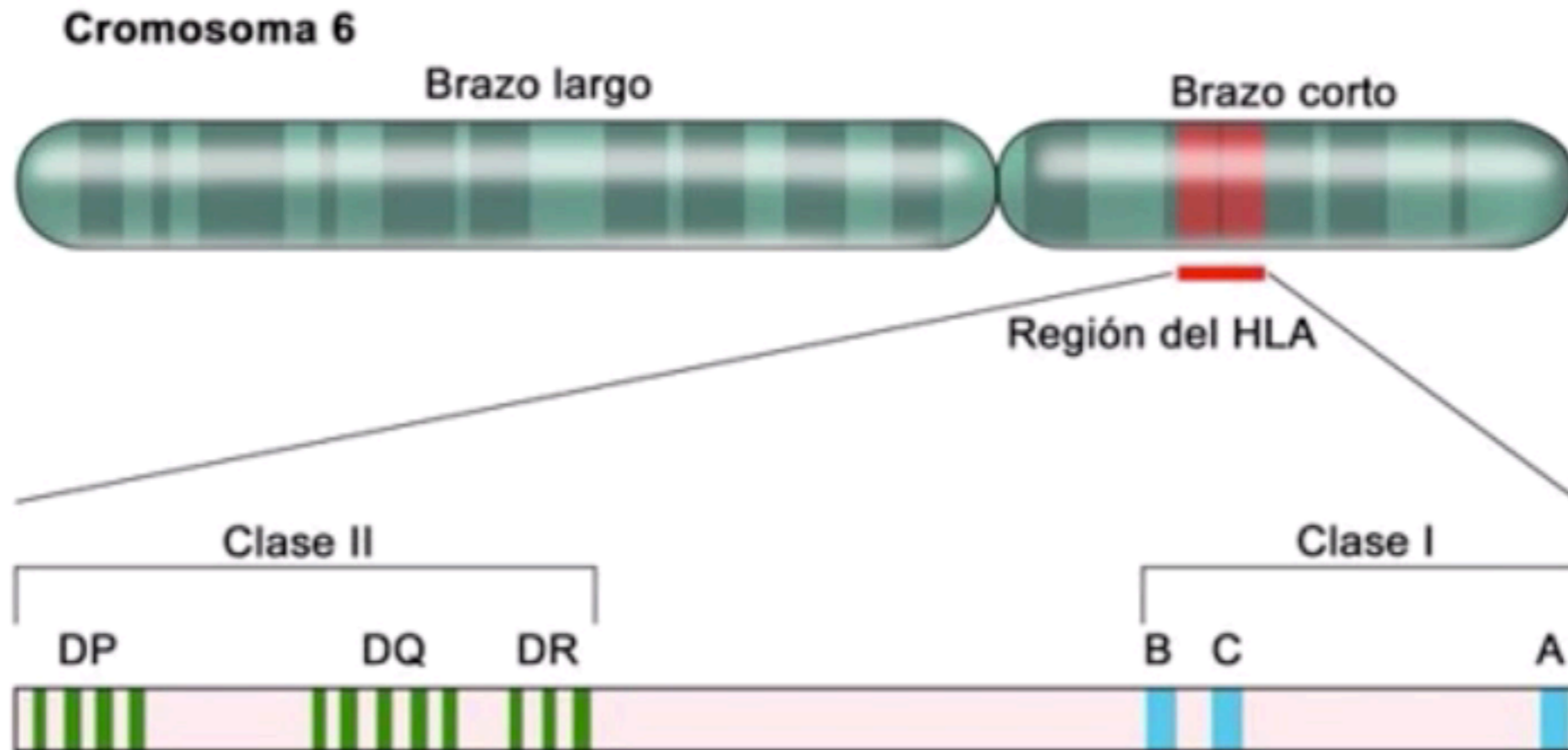


# FUNCIÓN DE SISTEMA HLA-MHC

- SEÑAL 1 (PRESENTACION DEL ANTÍGENO)
- SISTEMA HLA I: Presentación de Ag intracelulares (CD4) Todas las células del organismo
- SISTEMA HLA II: Ag extracelulares CD8 (expresan monocitos, dendríticas, endoteliales y células B)

## 6 locus diferentes

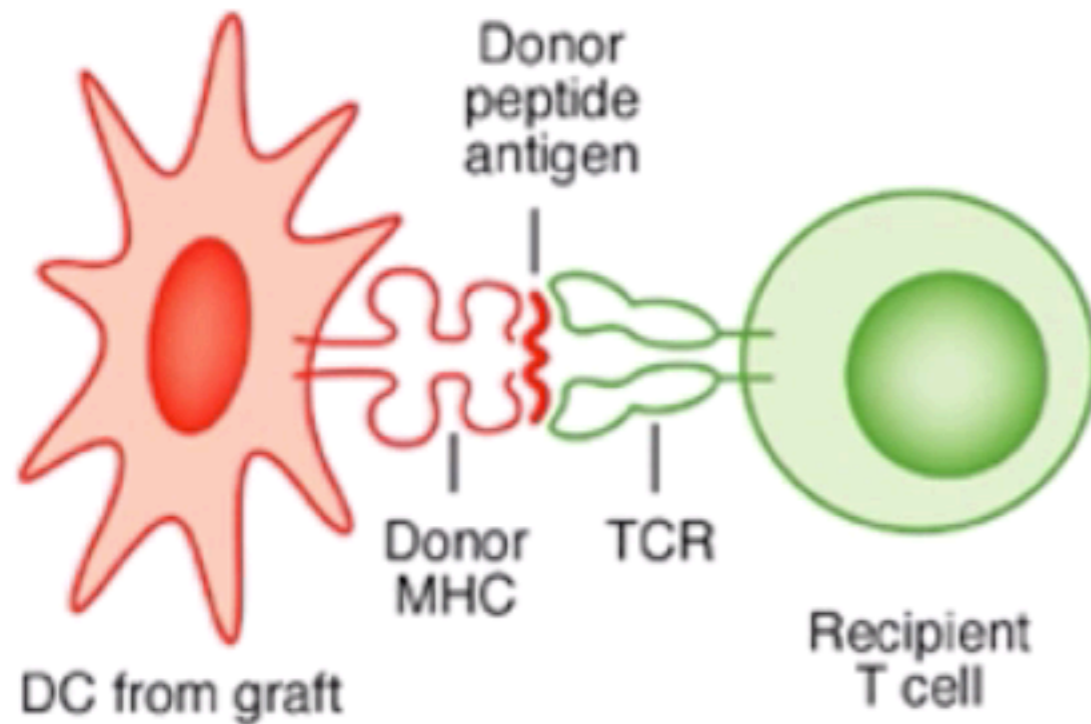
### Complejo del HLA



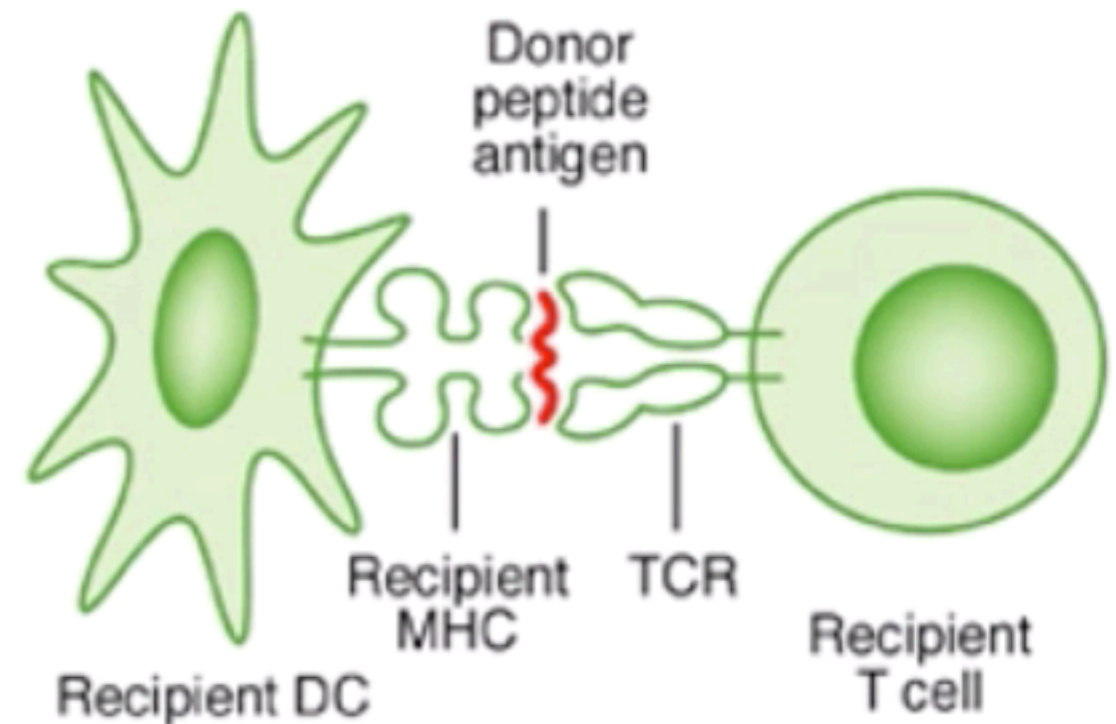
GRACIAS A LA VARIABILIDAD DE LAS MOLÉCULAS HLA SE PUEDE DETECTAR UN SIN FIN DE GERMENES EXTERNOS

# Alo-reconocimiento: vía directa e indirecta

**a** Direct allorecognition



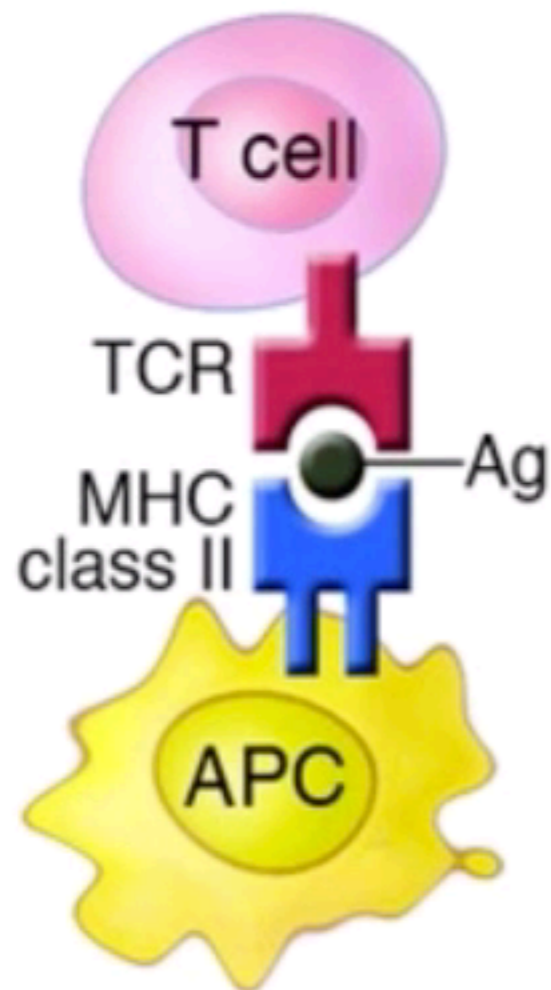
**b** Indirect allorecognition



# Señales de la activación linfocitaria

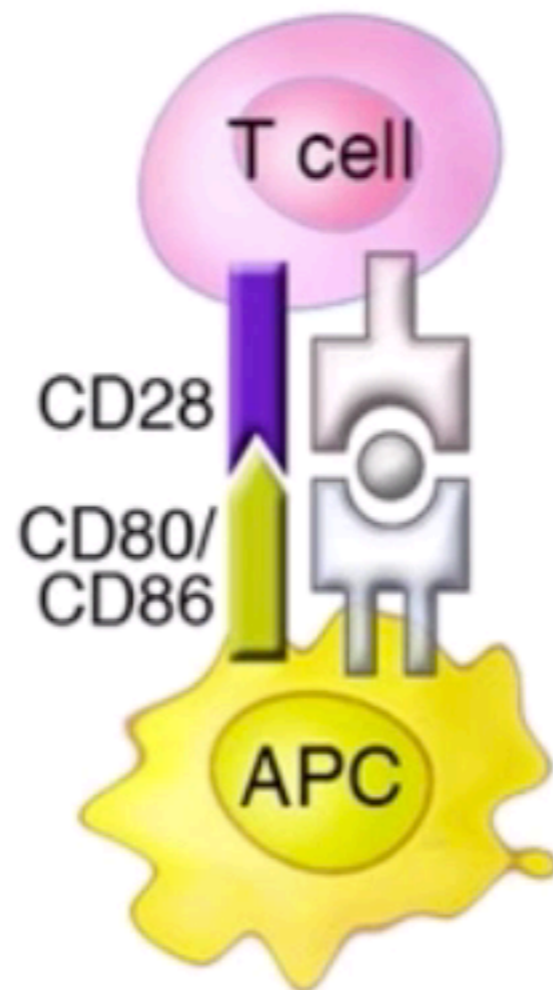
Reconocimiento antigénico

Signal 1



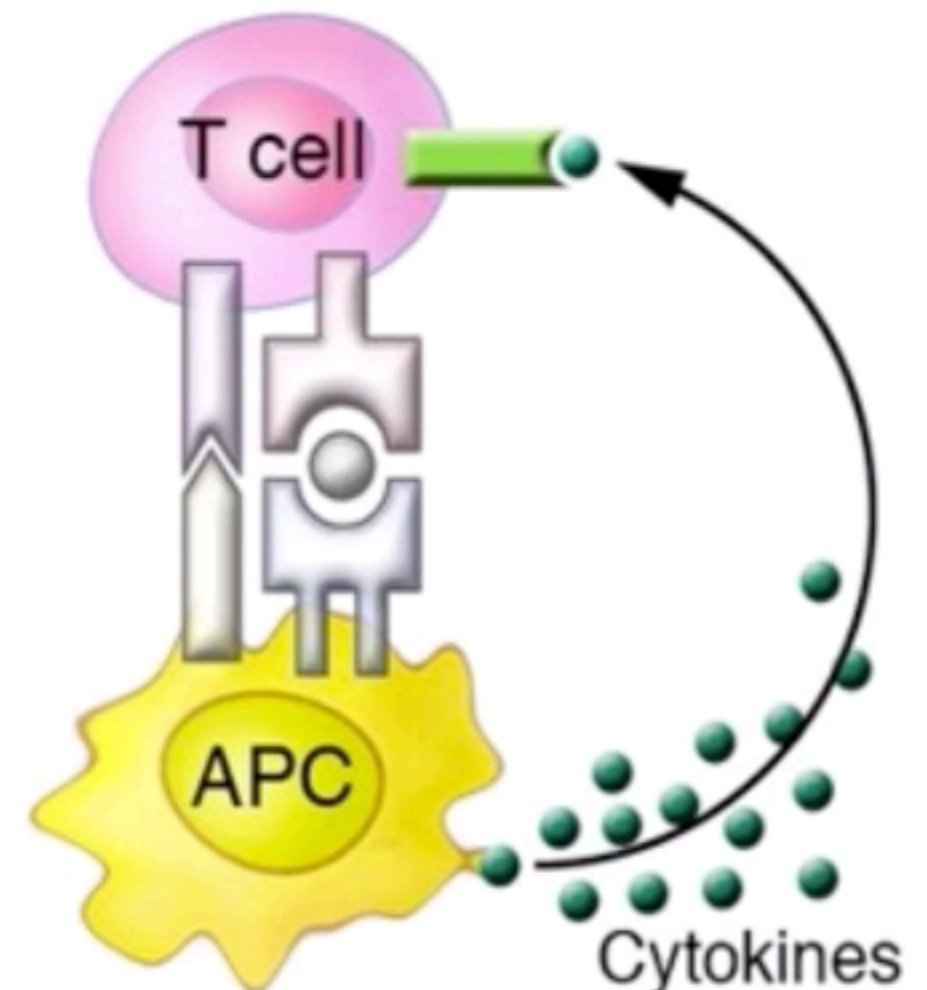
Señal coestimuladora

Signal 2



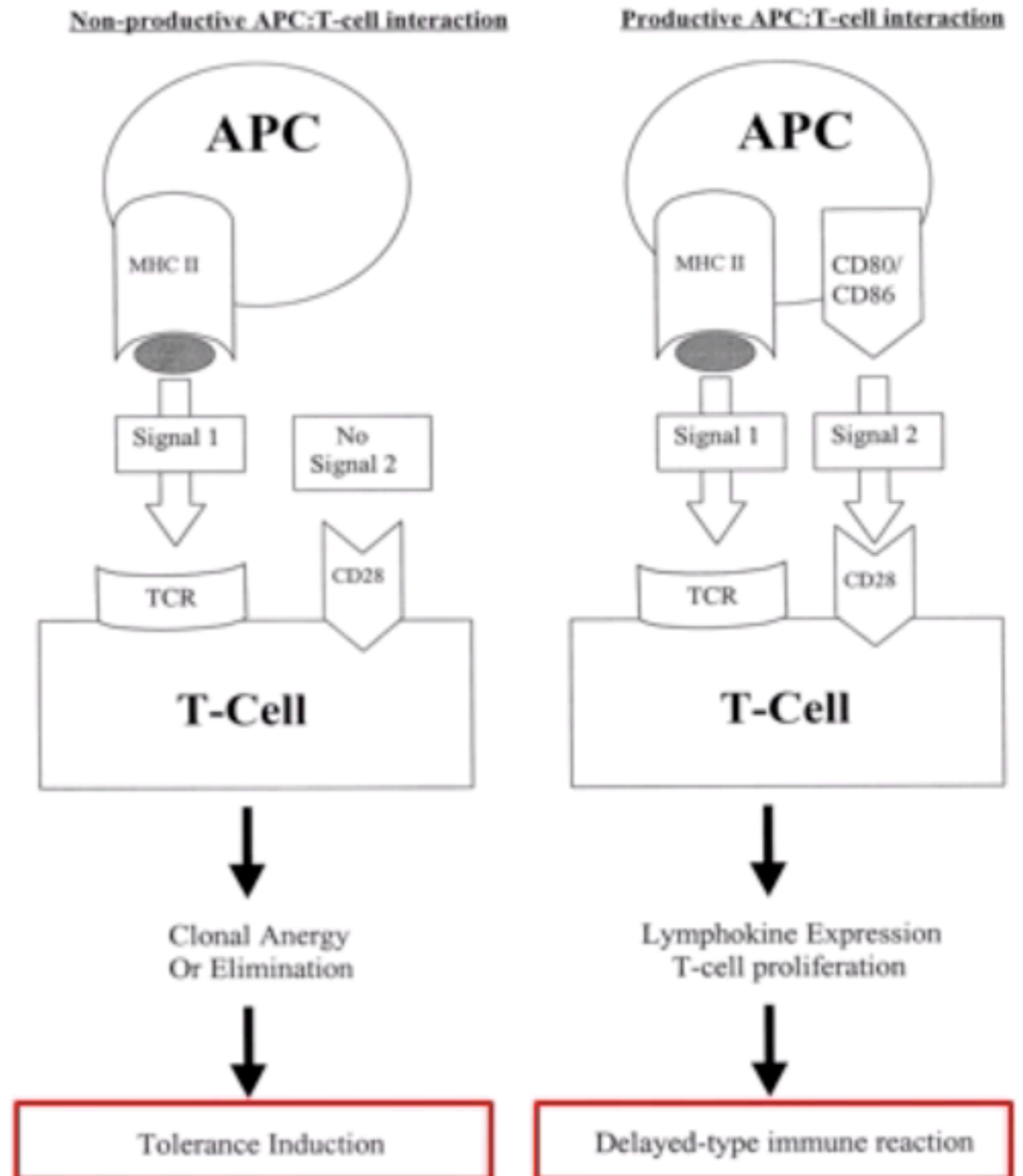
Activación celular

Signal 3



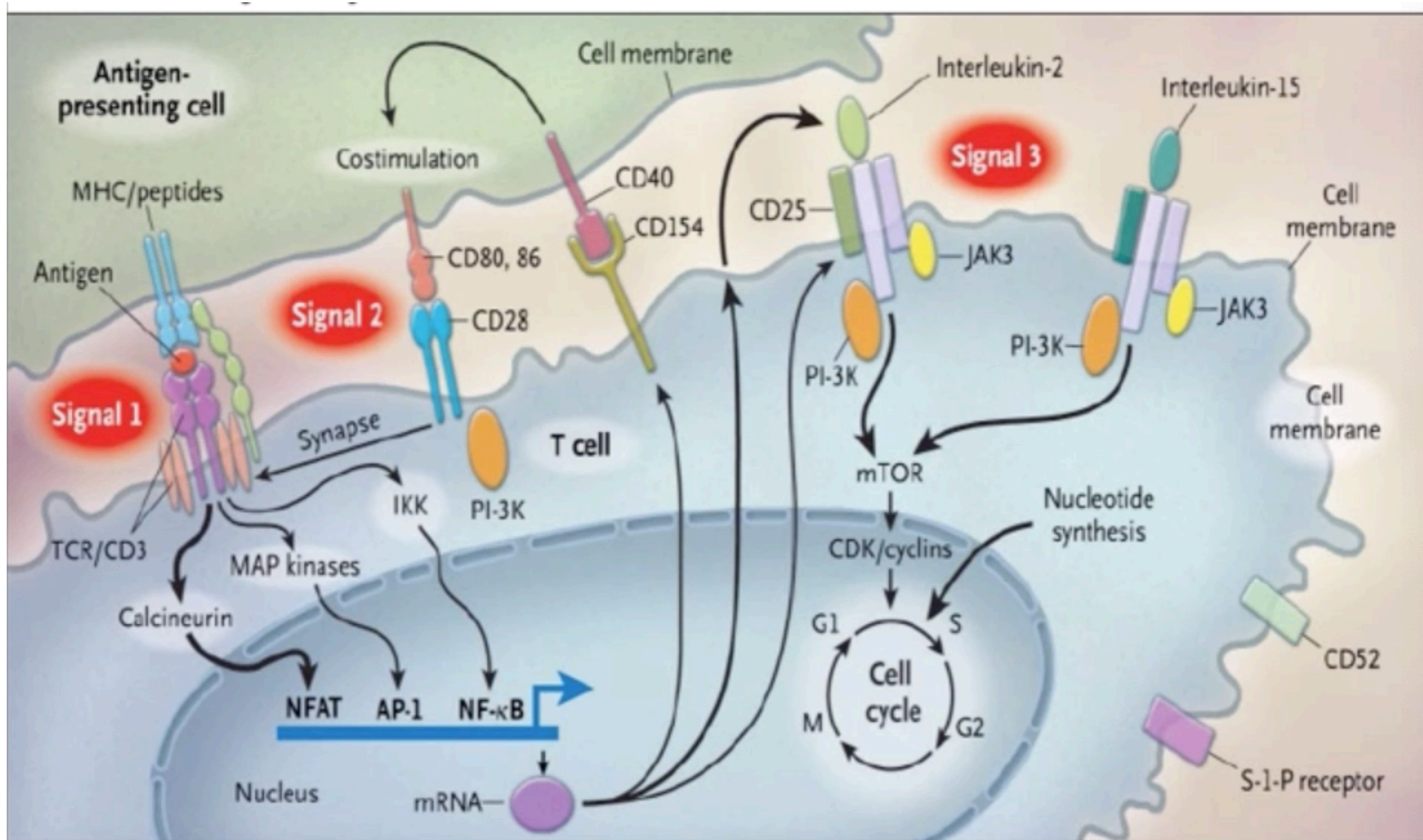
# SEÑAL 2 COESTIMULACION

- ESTRATEGIA PARA PREVENIR RECHAZO



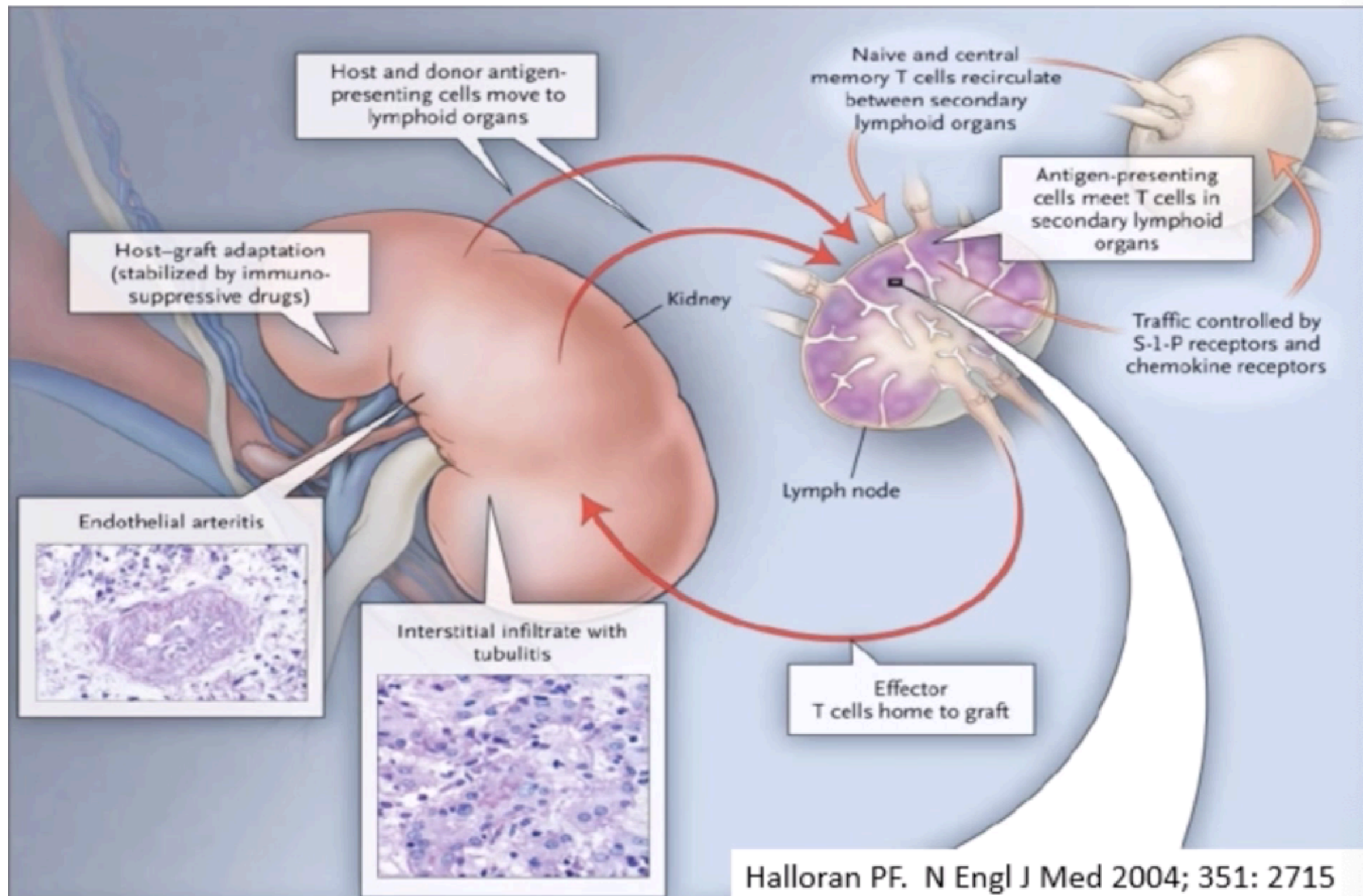
# SEÑAL 3 O TRANSDUCCIÓN

VIAS METABOLICAS VARIAS QUE ESTIMULAN PRODUCCIÓN DE VARIAS CITOKINAS (MAS IMP LA IL-2) mTOR (activ de LT)

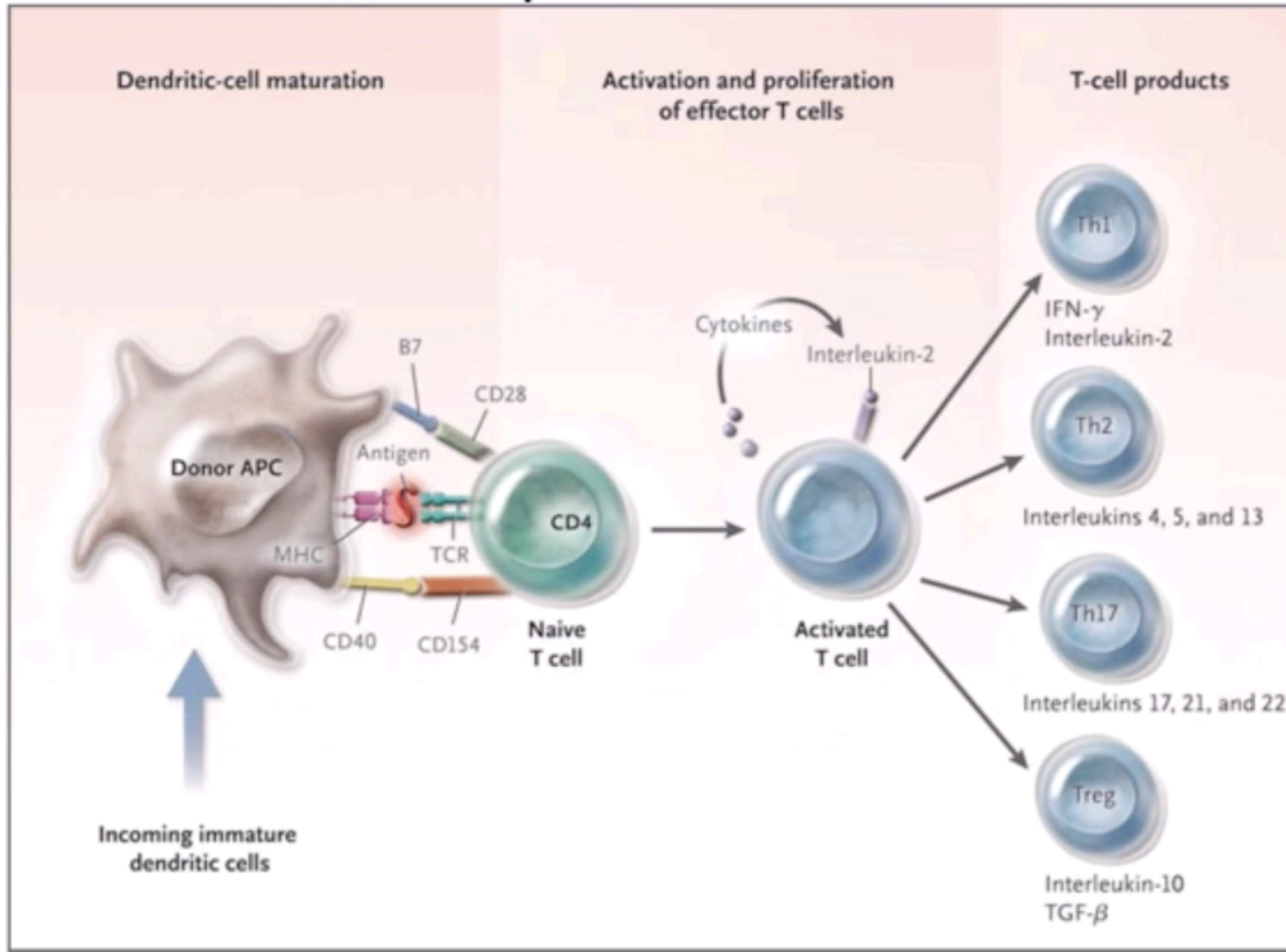


en el caso de transplante renal esta activación tiene lugar en el injerto

## Activación celular y sistema linfático



# Señal 3: respuesta de la célula T



Nankivell BJ et al. M Engl J Med 2010; 363: 1451

celular

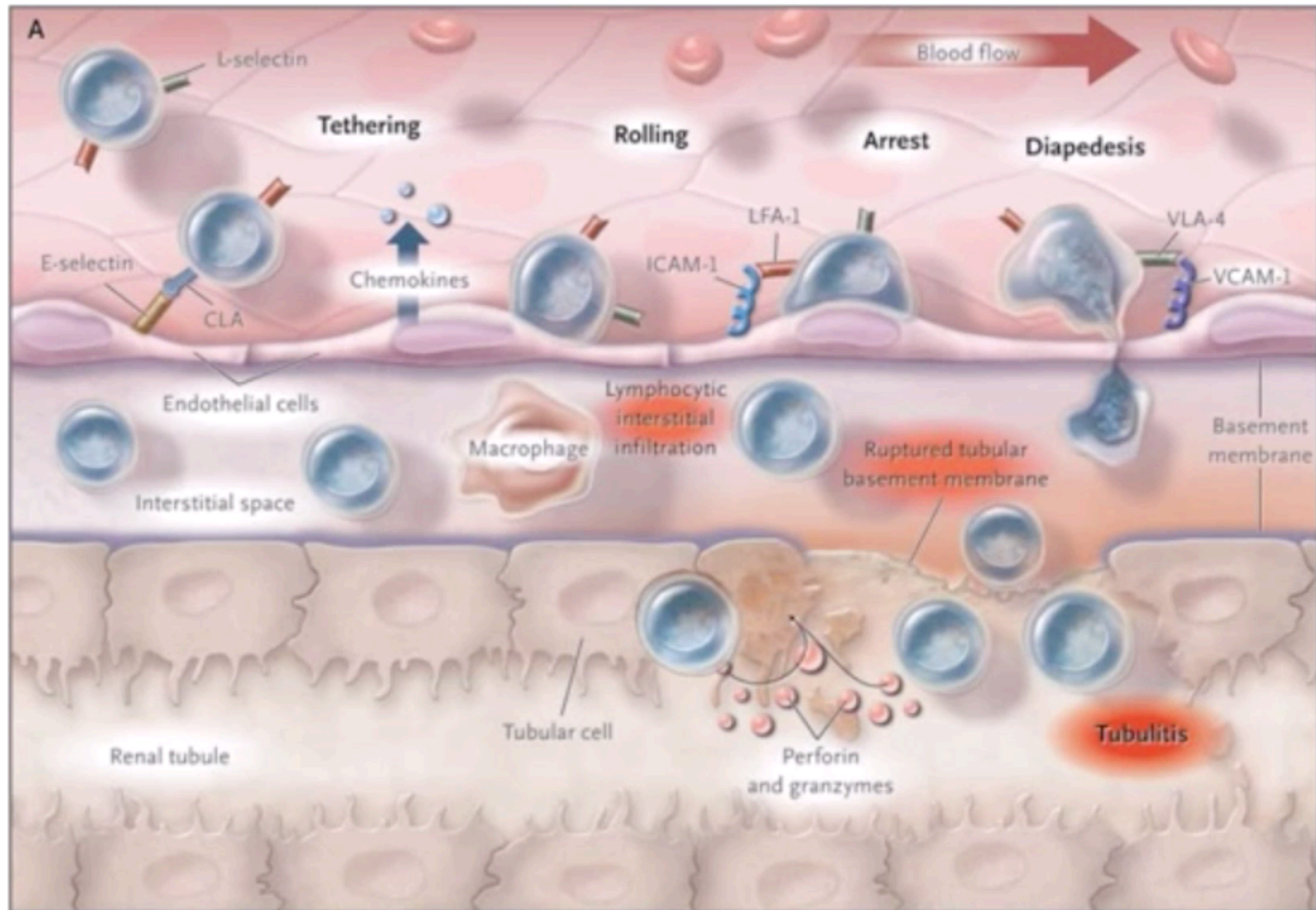
humoral

contrabalance de la potencia de la respuesta inmune

respuesta regulada de acuerdo a las citrinas producidas



# Infiltración intersticial y tubulitis



# AUTOINMUNIDAD

- 1899 Paul Ehrlich .- Se dan por presentar una supresión a la tolerancia del sistema inmunológico a antígenos propios.
- Enfermedad causada por una reacción de autoagresión.

# Lupus Eritematoso Sistémico

## LES

- Enfermedad autoinmune
- Depósito de complejos inmunes y activación del complemento
- Multisistémica
- Manifestaciones diversas no órgano específica
- Conducta variable
- Órganos más afectados: riñón, articulaciones, serosas, corazón
- 0.1% de la población M:H 9:1
- 2a - 3a tercera década de la vida

# LES

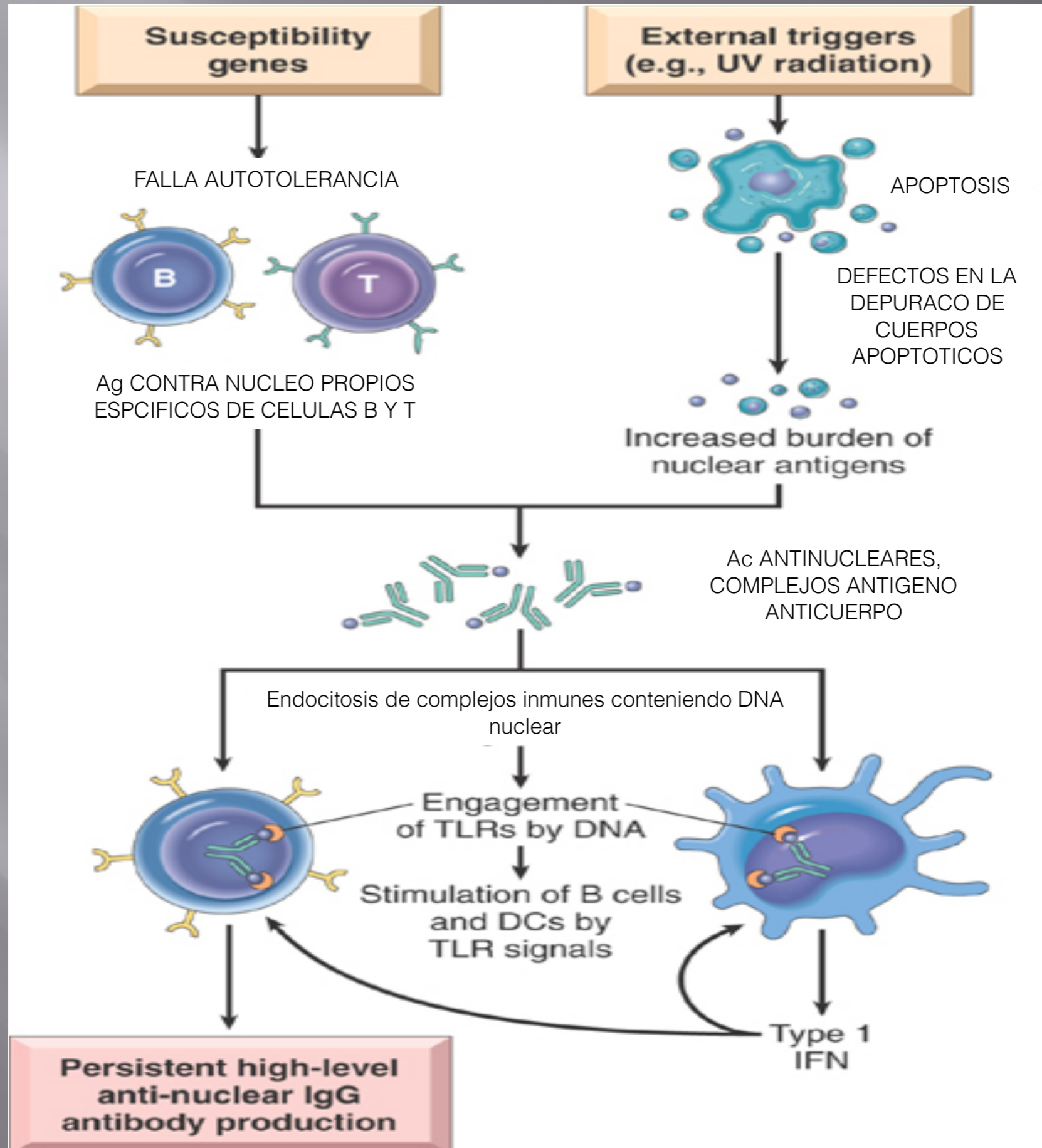
- Factores genéticos
  - HLA-DQ (casos familiares)
  - >20% concordancia en gemelos monocigóticos
  - 6 % deficiencia factores de complemento C2, C4 o C1q
- Factores no genéticos
  - LES por fármacos (hidralacina)
  - Hormonas sexuales
  - Luz ultravioleta (forma complejos inmunes anti DNA)

# LES

## Mecanismos de Lesión Tisular

- Complejos inmunes (hipersensibilidad tipo III)
- Auto-Ac vs eritrocitos, plaquetas y leucocitos
- Células dañadas

# LES



# LES

- Erupción en alas de mariposa
- Lupus discoide
- Fotosensibilidad
- Úlceras orales
- Artritis
- Serositis
- Alteraciones renales
- Alteraciones neurológicas
- Alteraciones hematológicas
- Trastorno inmunológico
- Ac antinucleares (Ac anti DNA, Sm)

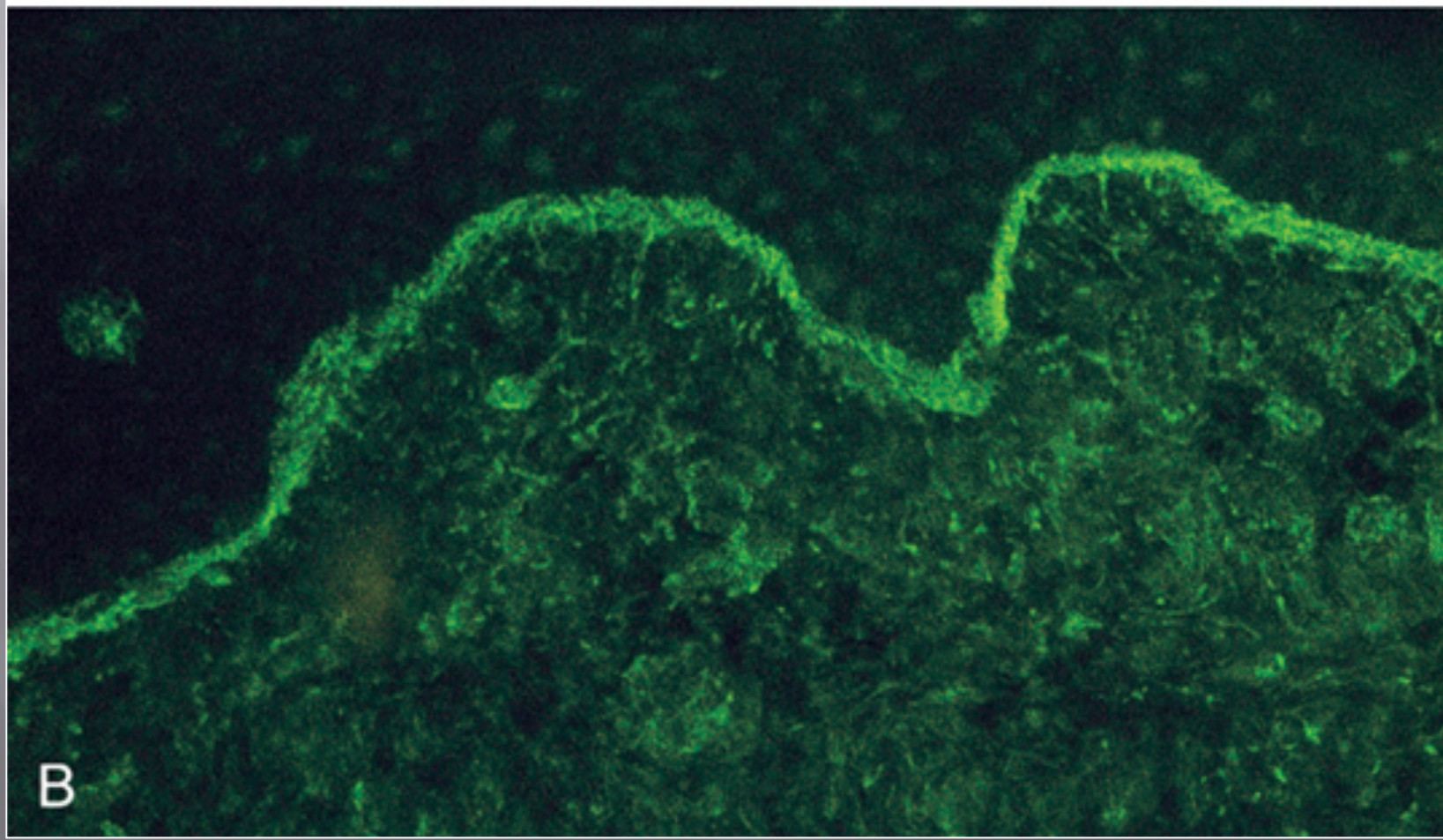
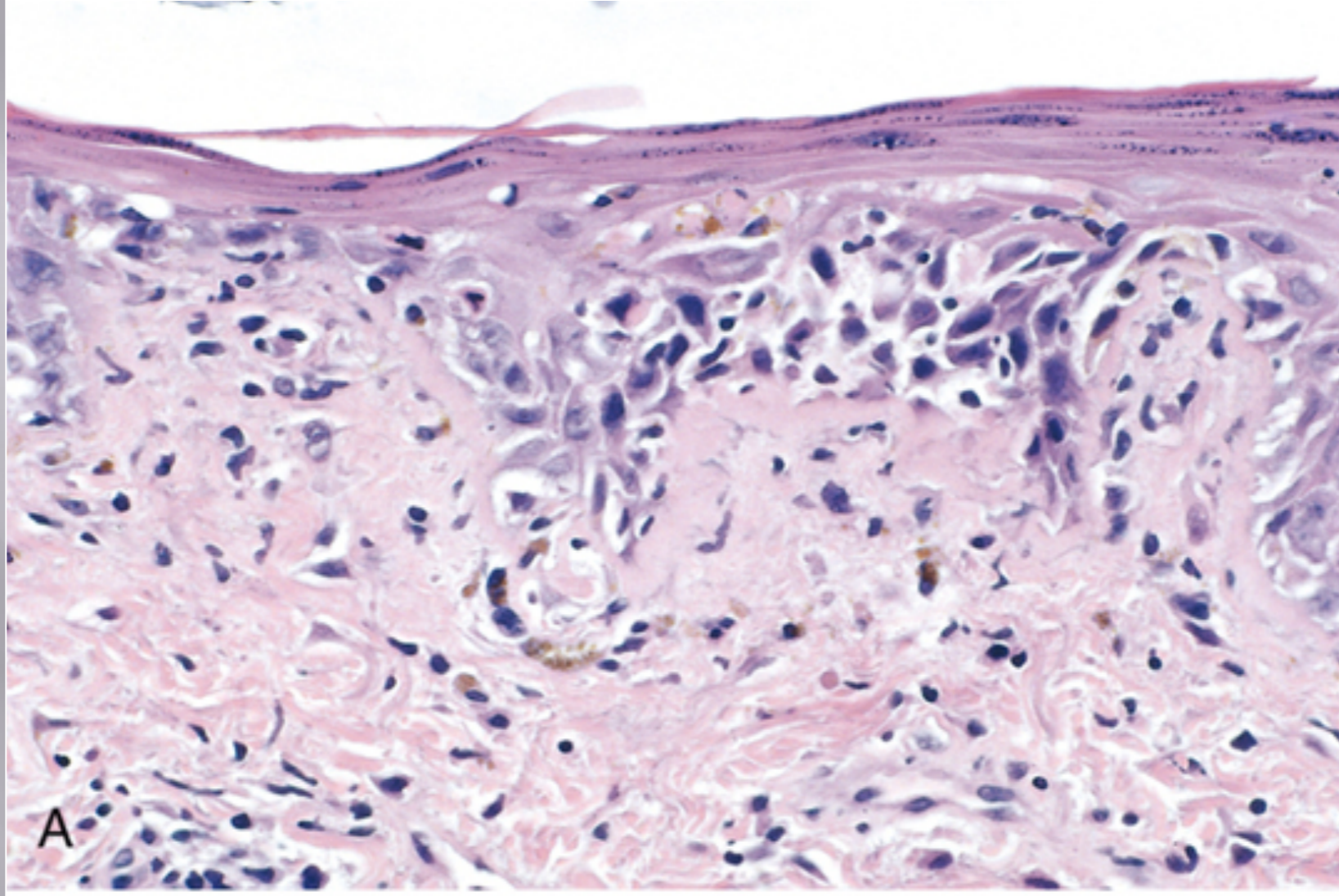
# LES





# LES





# LES



**Lesiones erosivas en paladar**



**Lesión ulcerativa**



**Lesiones ulcerosas en el paladar duro**

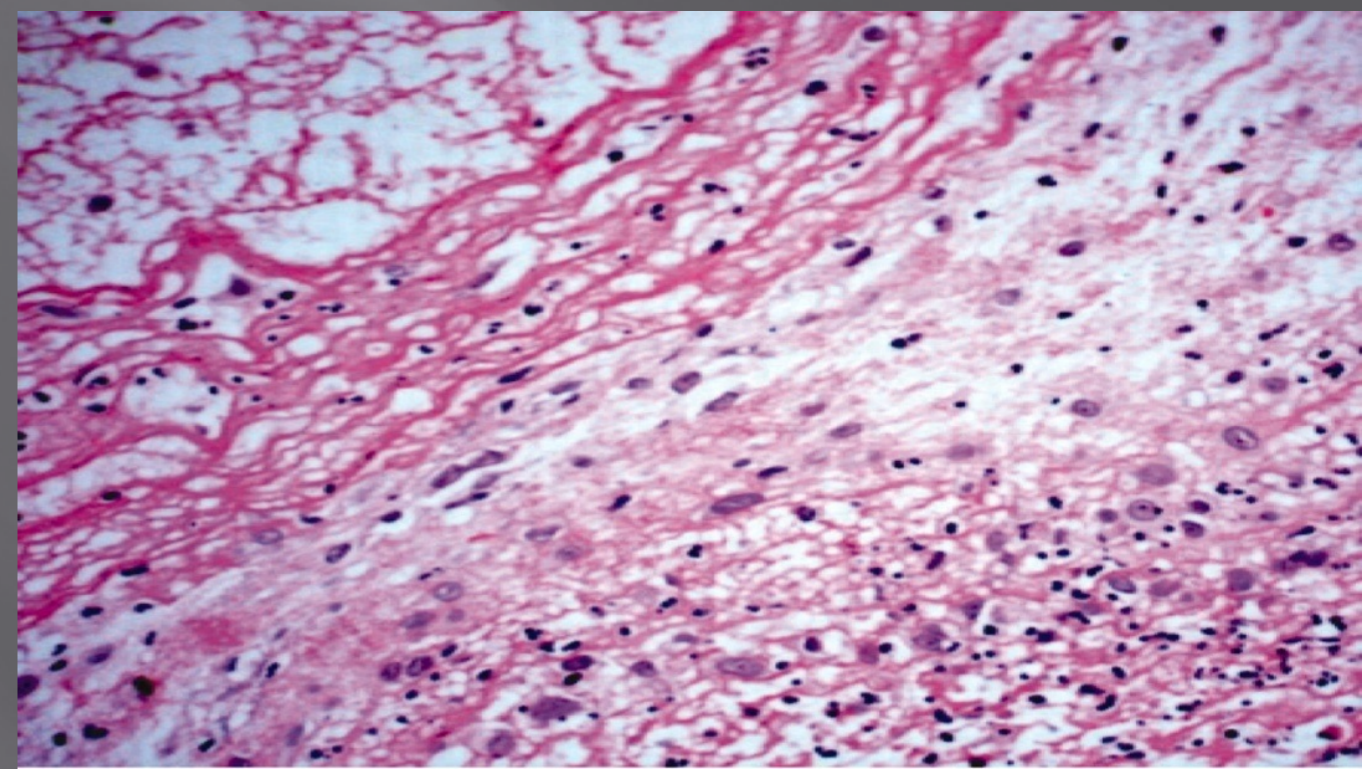


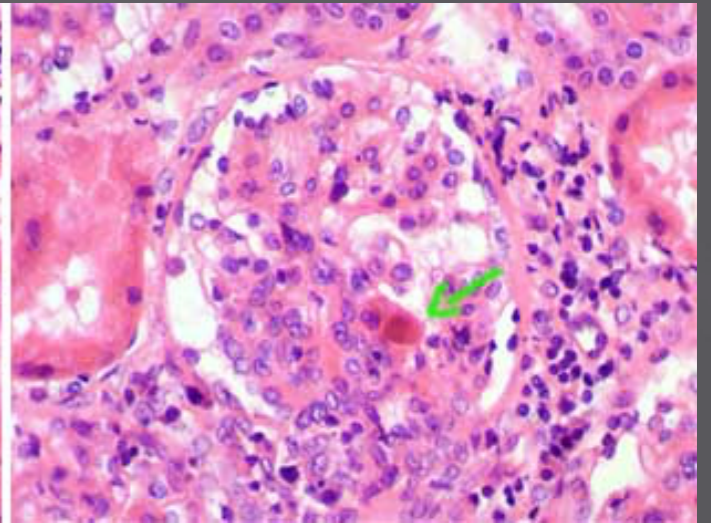
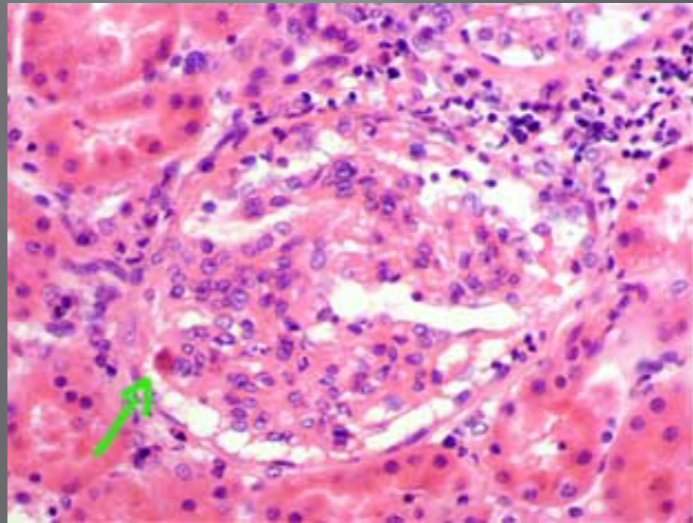
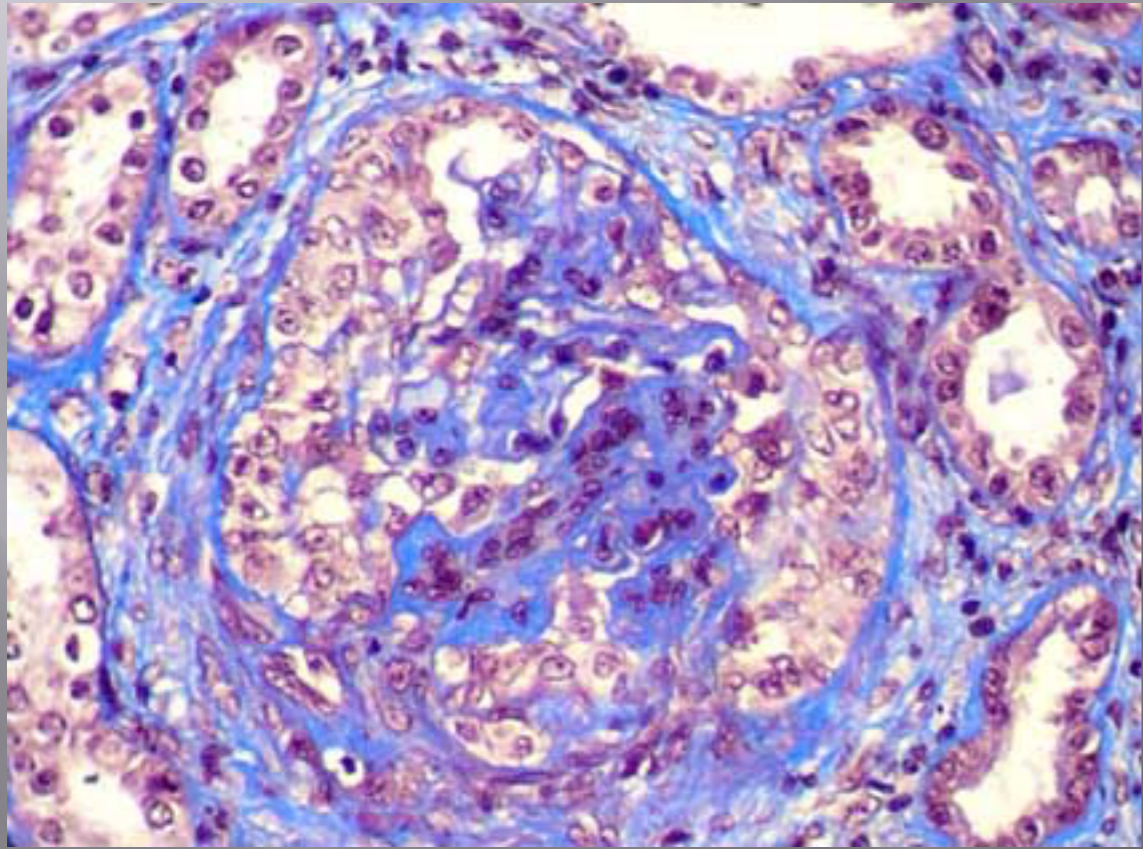
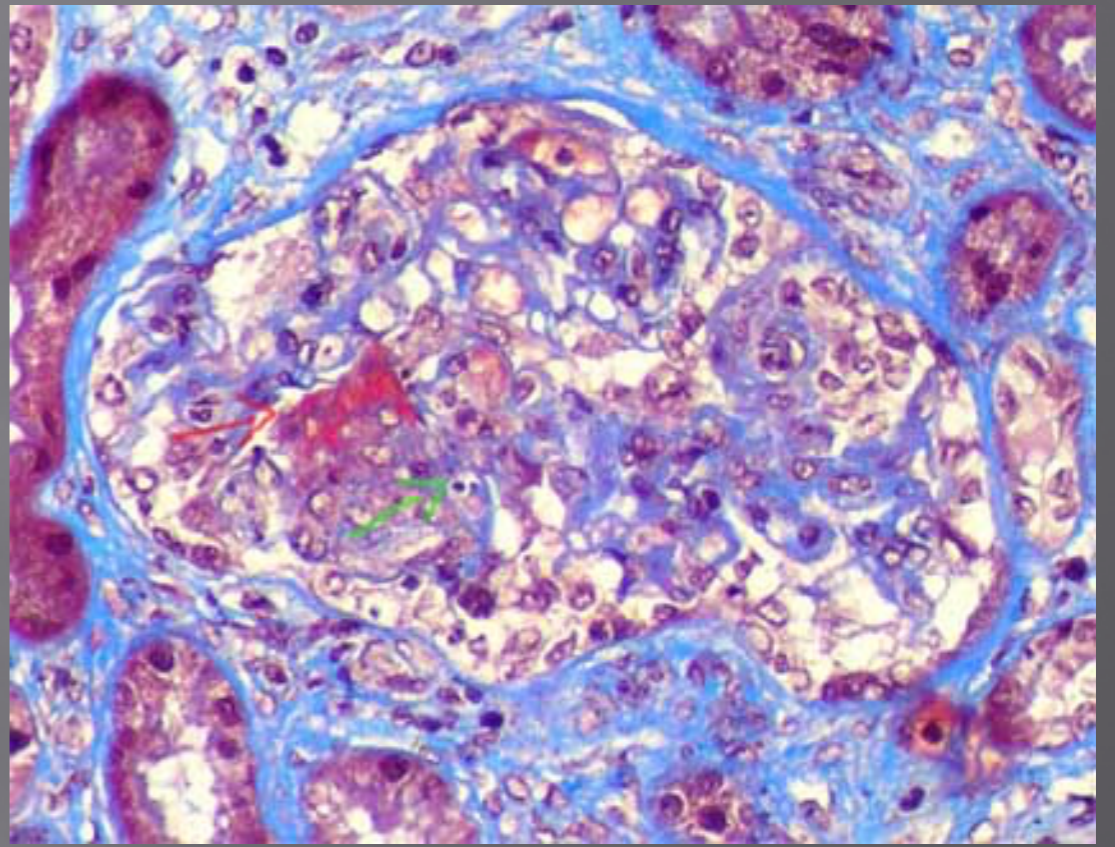
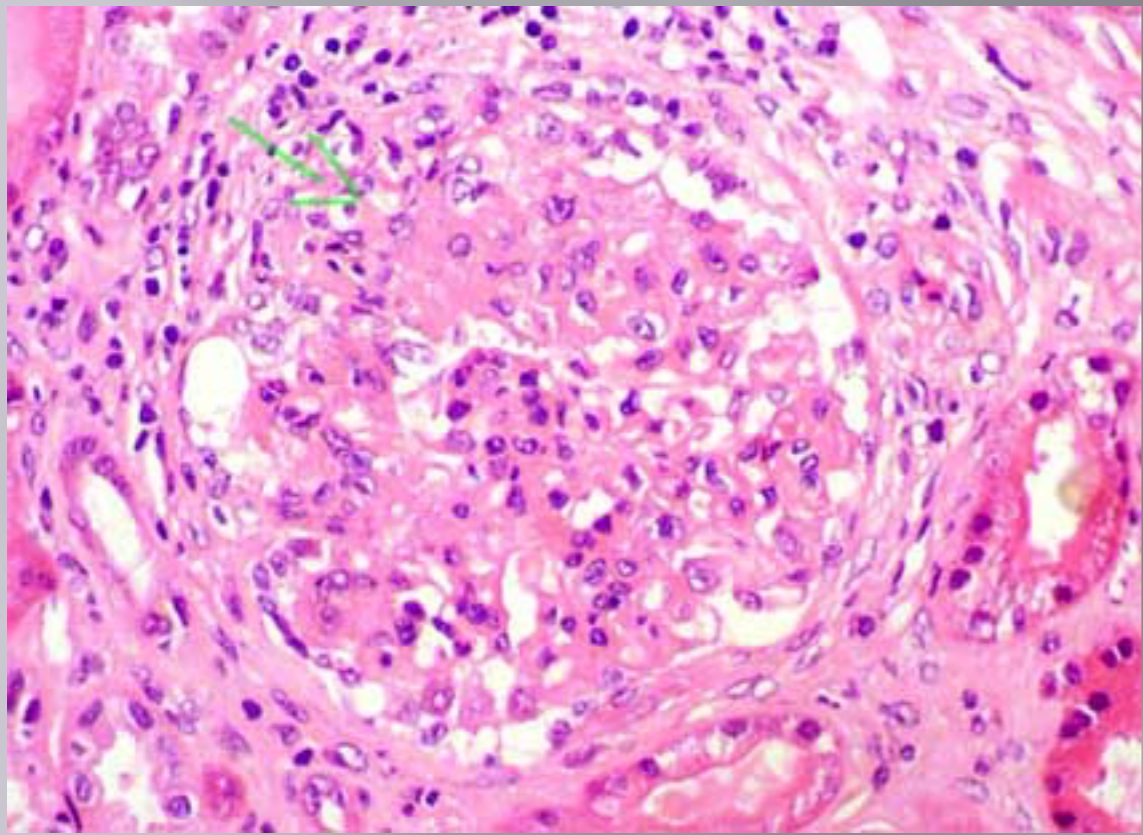
**Lesión macular eritematosa**

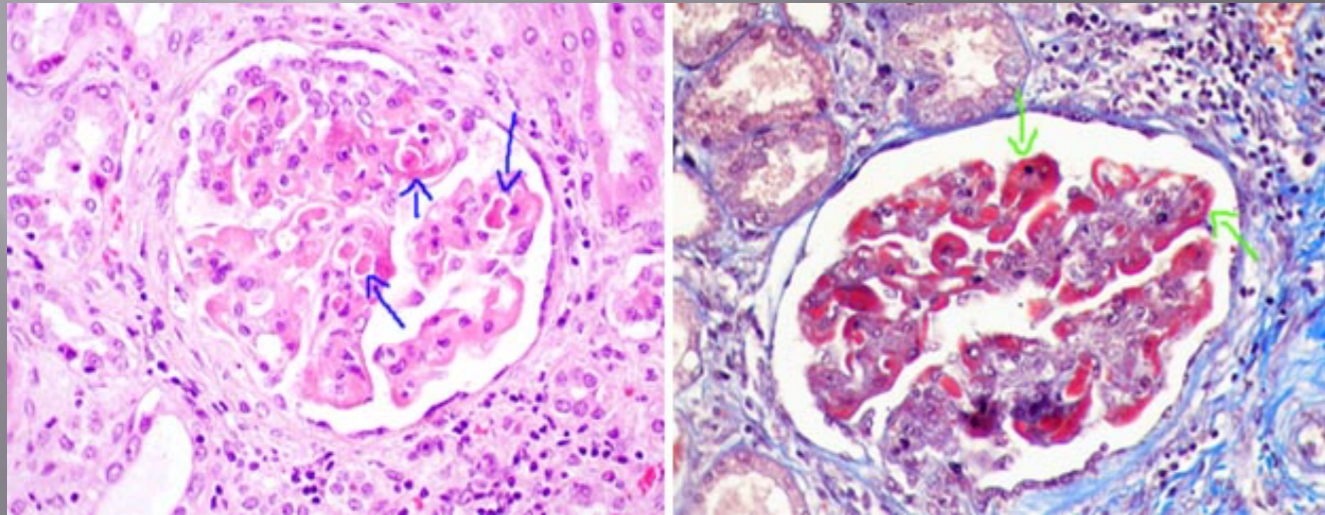
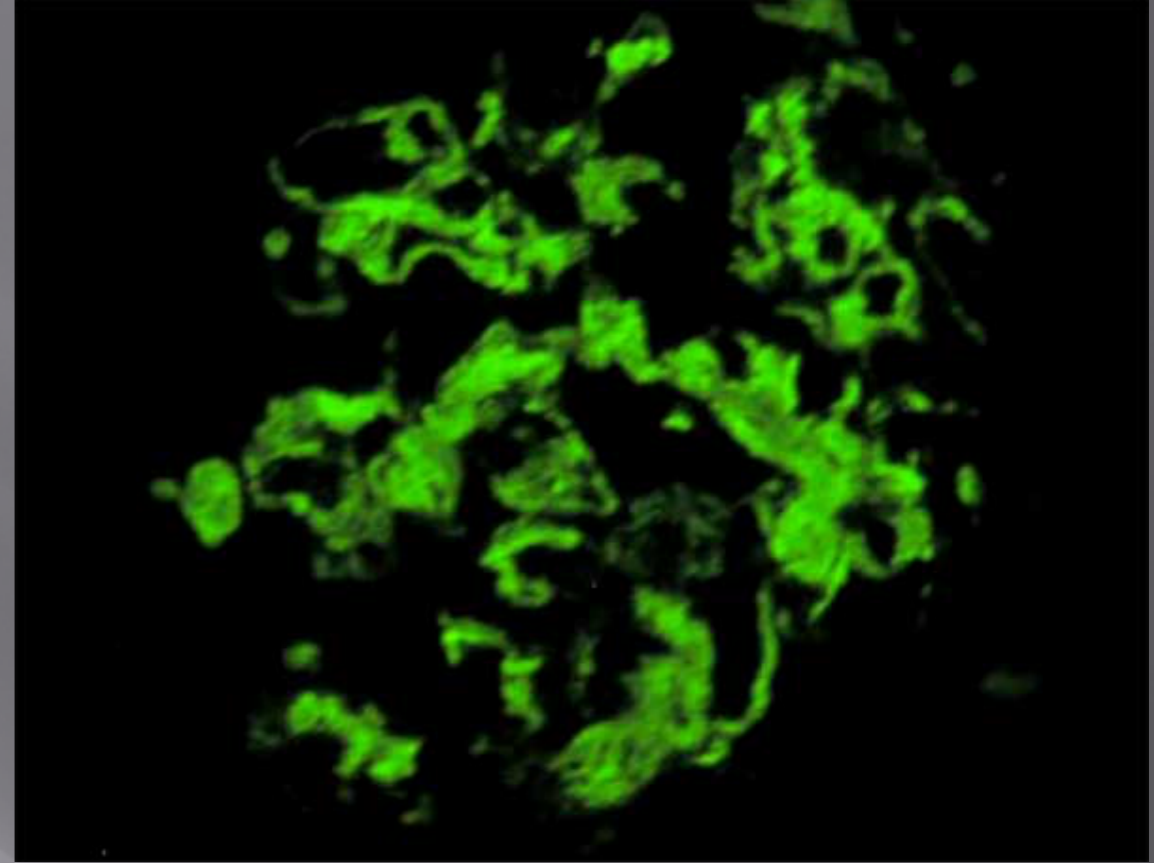
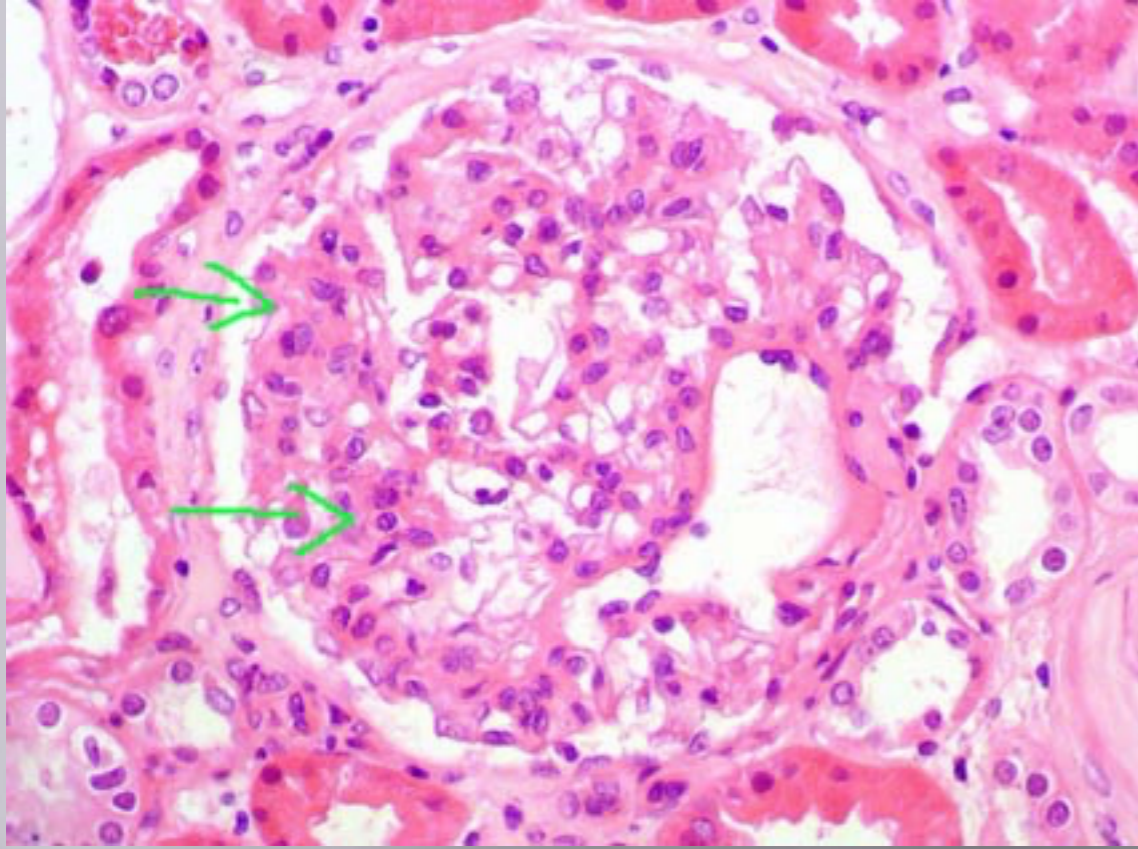


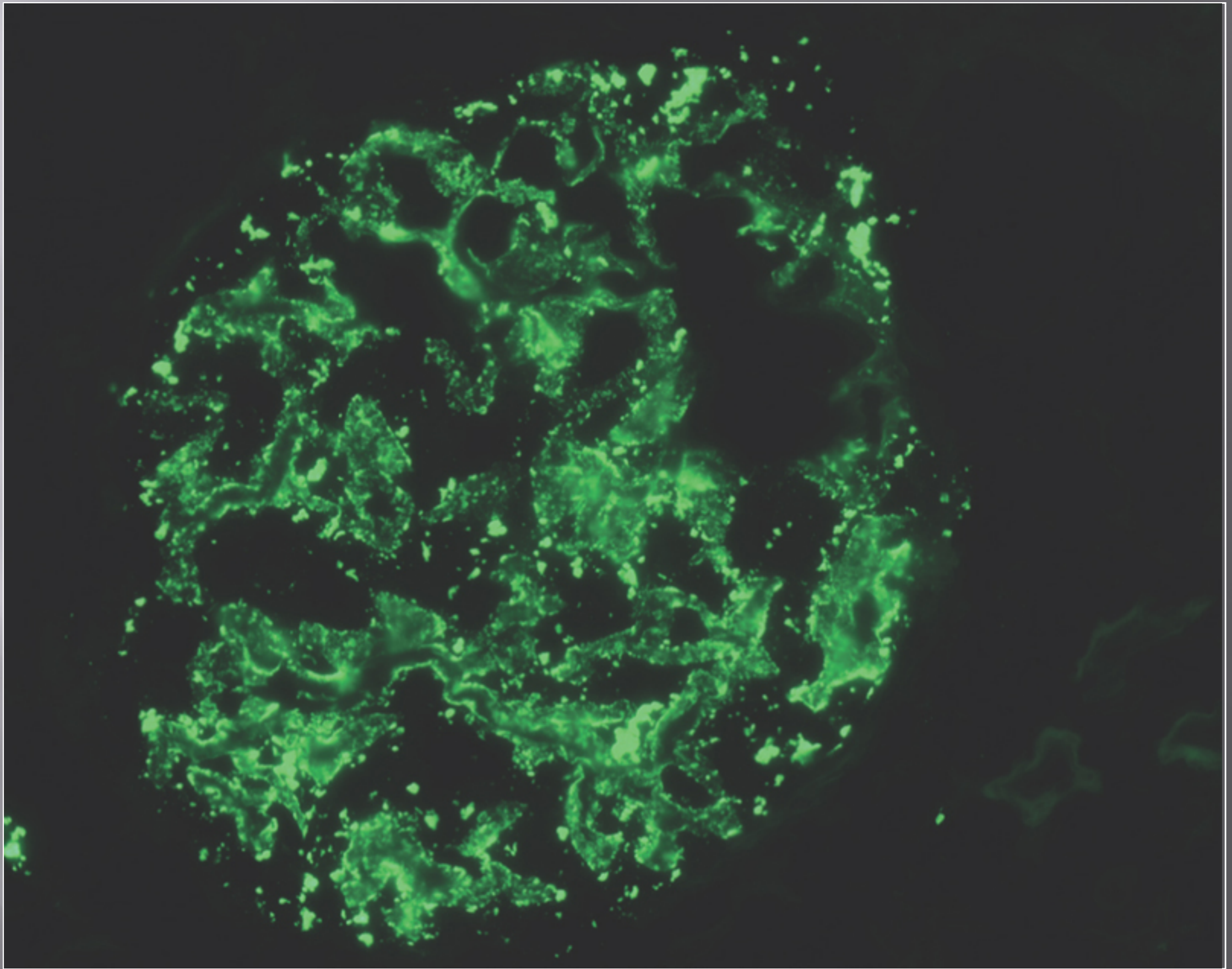
**Lesión discoide en carrillo**

# LES



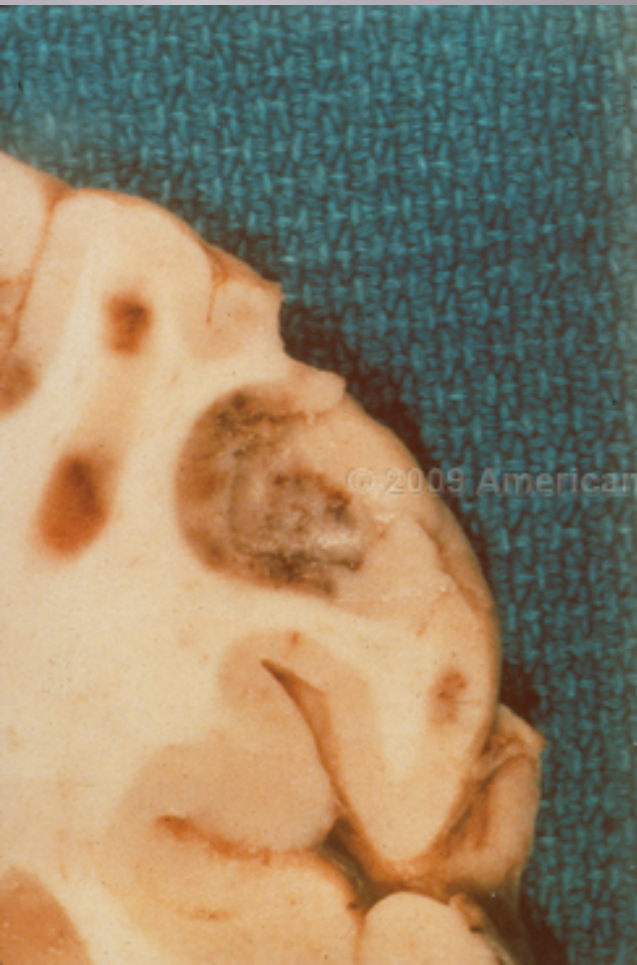
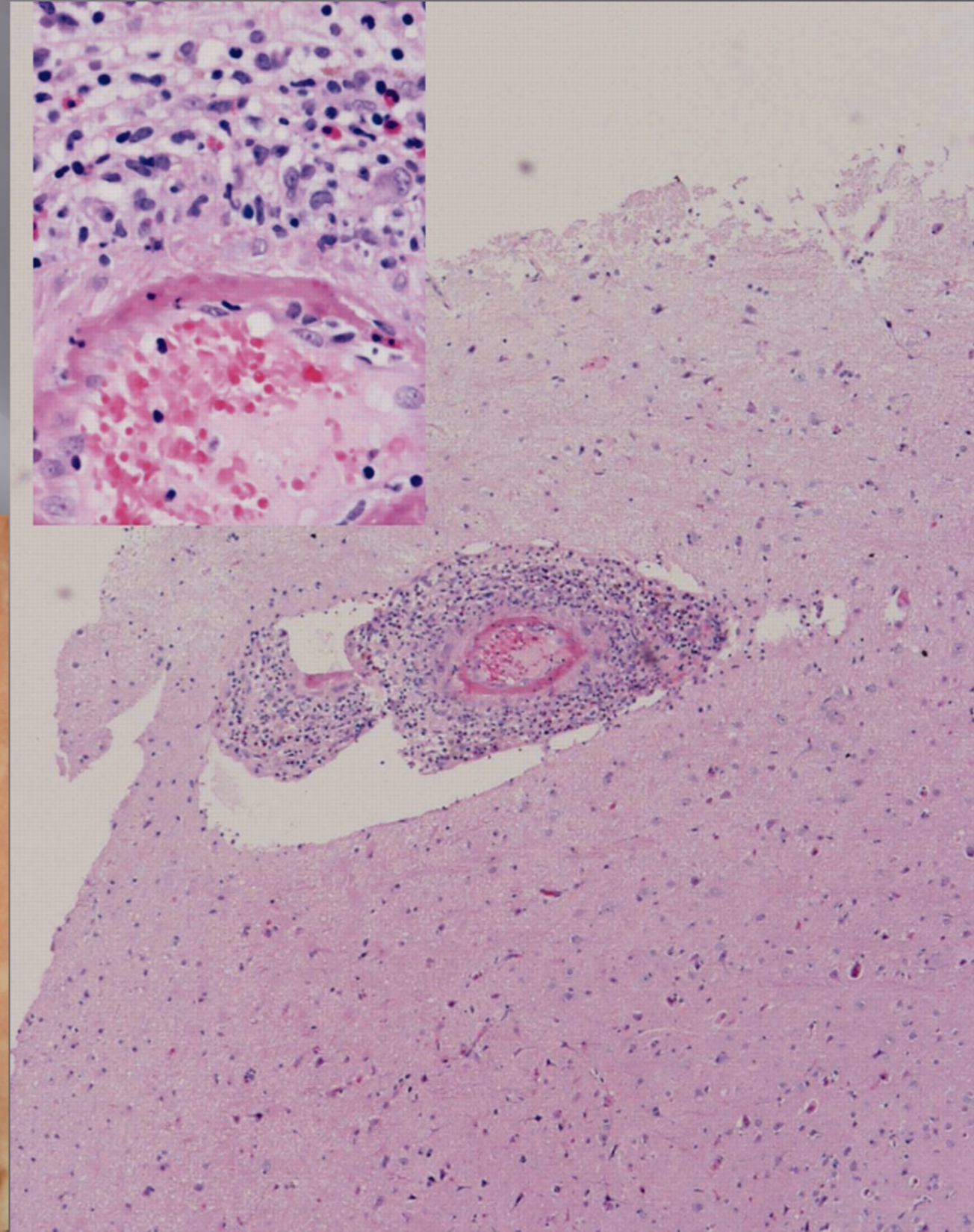






# LES

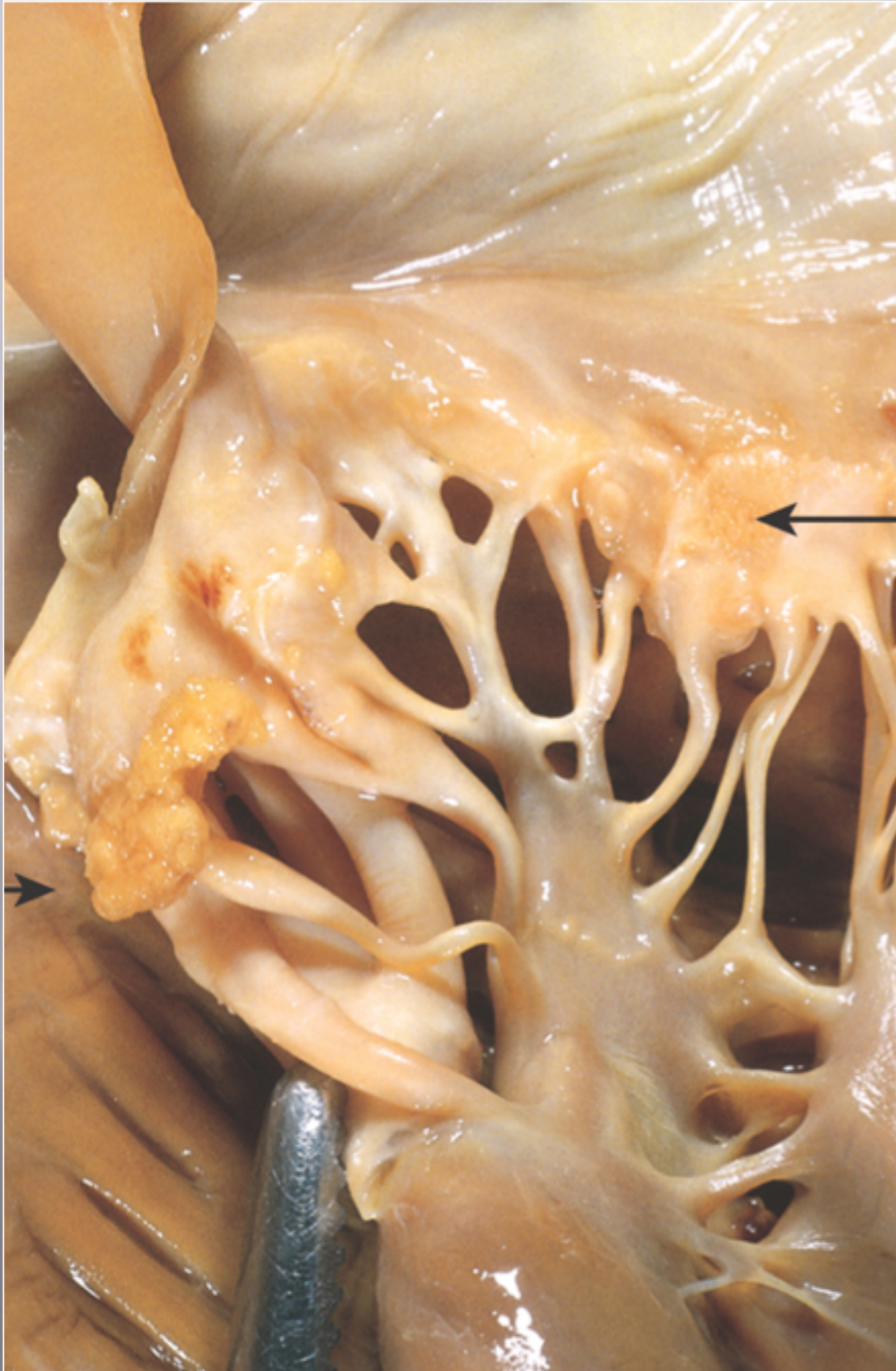
## VASCULITIS





# Endocarditis de Libman-Sacks

Depósitos de fibrina e inflamación  
Vegetaciones estériles



# LES

- Diagnóstico
  - Ac anti DNA de doble cadena
  - Antígeno Smith (Sm)
- Ac antifosfolípido
- Anticardiolipina
- Anticoagulante lúpico
  - (IgG/IgM) bloquea reacciones de la coagulación dependientes de fosfolípidos)
  - 30-40%
  - Trombosis, aborto y trombocitopenia

# LES

- Complemento (disminuido)
- BH: leucopenia, anemia, trombocitopenia
- EGO: cilindros granulares y hematuria
- Anticuerpos antinucleares

# LES

## Biopsia renal CLASES

- I. **Mesangial mínima** - Nulo o ligero
- II. **Mesangial** - GMN lúpica mesangial (10-25%)
- III. **Proliferativa focal** - 20-35% (<50% G) hematuria y proteinuria (progresar o no)
- IV. **Proliferativa difusa** (35-60%) muy grave, +50% G, proteinuria, hematuria, HTA e IR leve a grave.
- V. **Membranosa**.- 10-15% Siempre proteinuria grave acompaña a Sd nefrótico, simultánea con III y IV
- VI. **Esclerosan avanzada**.- >90% glomerulos esclerosados

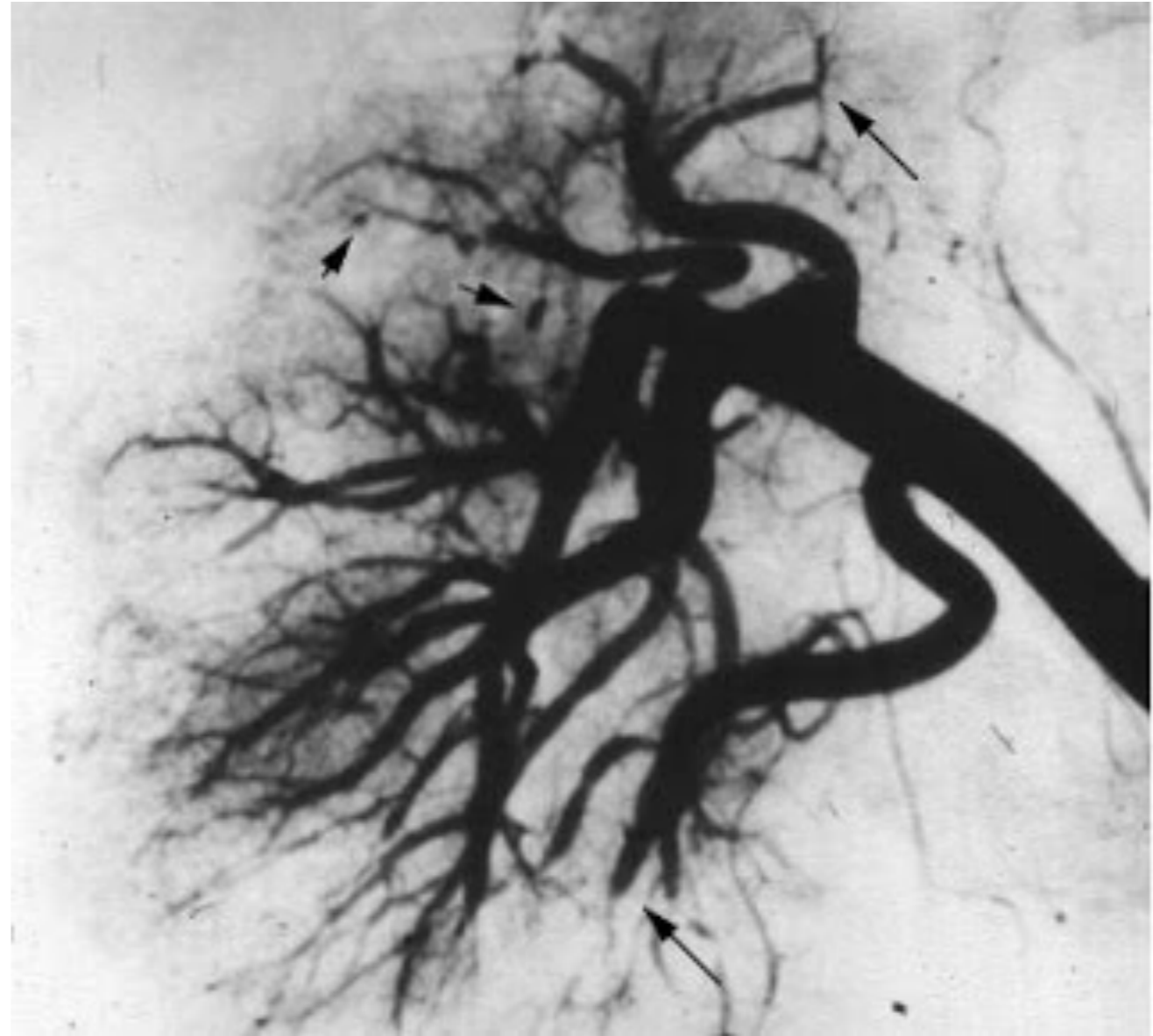
# Poliarteritis Nodosa (PAN)

- Arterias de pequeño y mediano calibre
- Afección focal, al azar y episódica
- Excepto pulmones y aorta
- Adultos edad media
- FNRT, malestar general, disminución de peso, HTA, IRC, dolor abdominal, diarrea y melena
- Dx: histopatológico

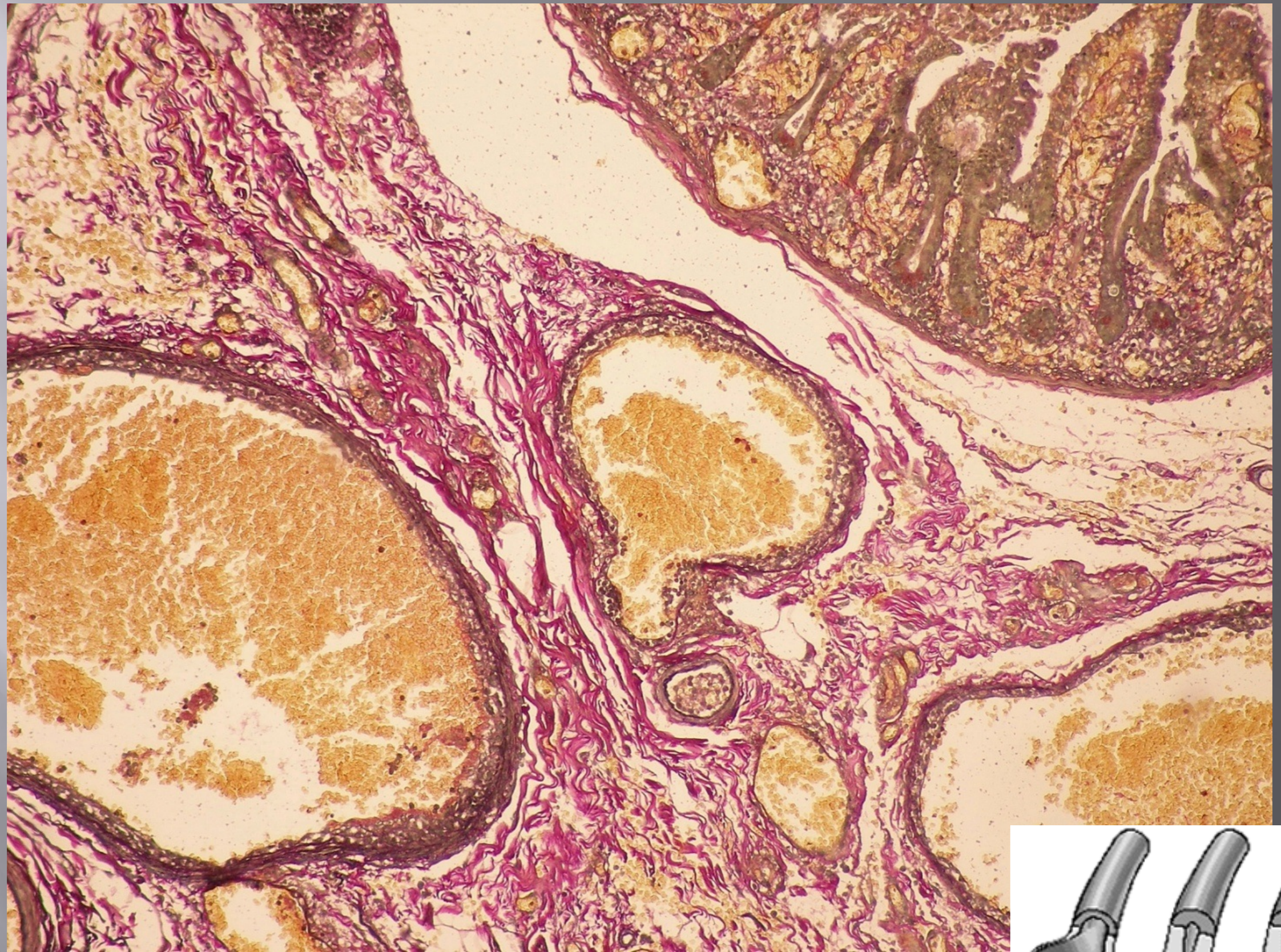
# PAN

- 30% asociada a Ac anti hepatitis B
- P- ANCA correlaciona con actividad
- Dilatación aneurismática y nodularidad
- Inflamación transmural arterial con infiltrado por neutrófilos, linfocitos con necrosis fibrinoide y fibrosis
- Lesiones segmentarias
- Coexisten diferentes etapas de actividad









# PAN

Criterio	Definición
1. Pérdida de peso	Pérdida de 4 Kg o más de peso corporal desde el comienzo de la enfermedad, no debido a dieta u otros factores
2. Lívedo reticularis	Patrón reticular moteado sobre la piel de extremidades o dorso.
3. Dolor testicular	Dolor espontáneo o a la palpación de los testículos, no debida a infección, trauma u otras causas.
4. Mialgia	Mialgia difusa (excluyendo hombros y cintura pélvica) o debilidad muscular o dolor a la palpación de los músculos de las piernas.
5. Mono o poli neuropatía	Mononeuropatía, mononeuritis múltiple o polineuropatía.
6. TA diastólica > 90	Desarrollo de hipertensión con la TD > de 90 mm Hg.
7. Aumento del nitrógeno ureico o de la creatinina	BUN > 1,5 mg/dl, no debido a deshidratación u obstrucción.
8. Virus Hepatitis B	Presencia en suero del antígeno de superficie de la hepatitis B o de anticuerpos.
9. Alteraciones arteriográficas	Arteriografía con aneurismas u oclusiones de las arterias viscerales, no debida a arterioesclerosis, displasia fibromuscular u otras causas no inflamatorias.
10. Biopsia de vasos de mediano y pequeño calibre con polimorfonucleares.	Alteraciones histológicas mostrando granulocitos o granulocitos y leucocitos mononucleares en la pared arterial.

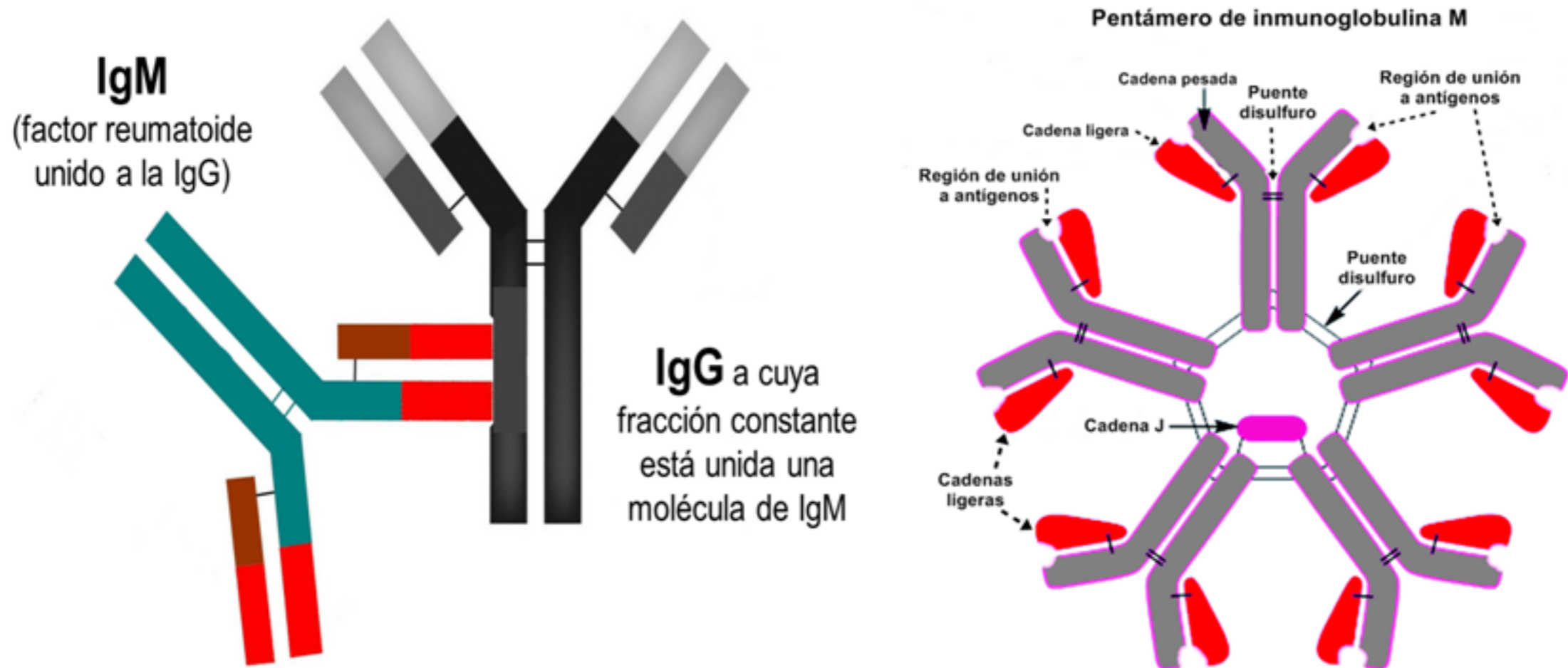
# Artritis reumatoide

- Enfermedad sistémica inflamatoria crónica
- Afecta principalmente articulaciones
- Otros órganos (piel, pulmón, músculo, vasos, corazón)
- M:H 5:1
- Causa desconocida (VEB, mycoplasma, parvovirus, mycobacterias)

# Artritis reumatoide patogenia

- Factores genéticos
  - HLA DR 4 y DR 3
- LT papel primario. Citocinas producidas por CD4 activados, activan Macrófagos y LB
- IL-1 y TGF- $\beta$  proliferación de sinovio y fibrosis. Producción de enzimas proteolíticas
- LB . Producción FR: AutoAc (IgM) dirigido a la porción Fc de IgG

# FACTOR REUMATOIDE



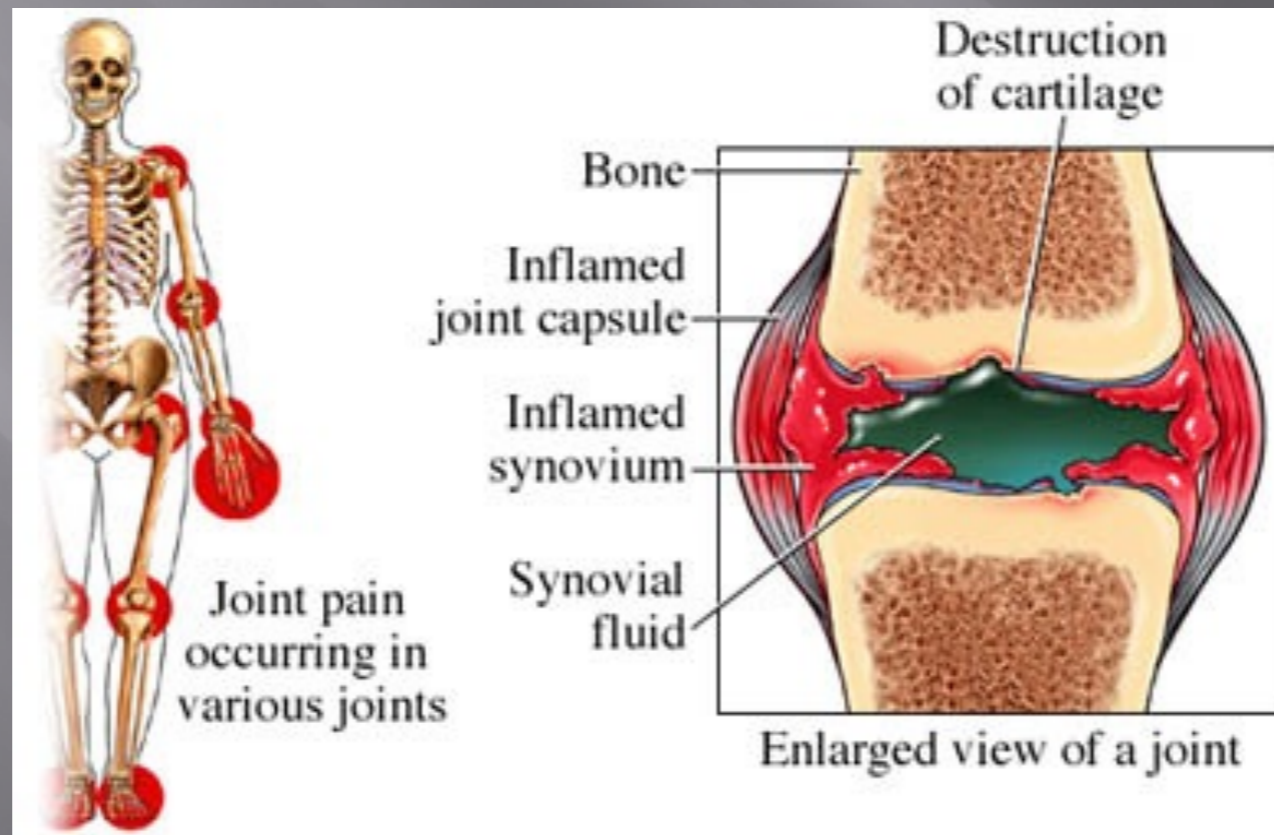
**Figura 3.** A la izquierda, una inmunoglobulina de tipo IgM unida a la cadena pesada de una molécula de inmunoglobulina IgG (autoanticuerpo IgM denominado "factor reumatoide"). A la derecha una agrupación de cinco moléculas de IgM (pentámero), unidas por cadenas J. Las IgG también pueden formar polímeros o agrupaciones. Los factores reumatoides pueden dirigirse contra moléculas de IgG individuales o agrupadas en polímeros, siendo esto último lo más frecuente.

# Artritis reumatoide

- FR → CI que se depositan y activan C
- El FR está presente en 1-5% de sujetos normales.
- FR se eleva en Sx de Sjögren c/s AR, LES, escleroderma, PMS/DMS, Tb, sífilis, endocarditis bacteriana, hepatitis, lepra, sarcoidosis

# Artritis reumatoide

- BH anemia
- Líquido sinovial con predominio de PMN >500 mm<sup>3</sup>
- Factor Reumatoide



# Artritis reumatoide criterios Dx

1. Rigidez matutina
  2. Dolor al movimiento al menos 1 artic \*
  3. Inflamación por lo menos 1 artic\*
  4. Inflamación articular simétrica \*
  5. Nódulos subcutáneos sobre prominencias óseas
  6. Rx (descalcificación ósea)
  7. FR + (hecho en 2 laboratorios diferentes)
  8. Derrame sinovial  $> 2000$  leucos/mm<sup>3</sup>
  9. Cambios histológicos del tejido sinovial
  10. Cambios histológicos del nódulo reumatoide
- Presencia de 1-5 al menos en un período de 7 semanas.

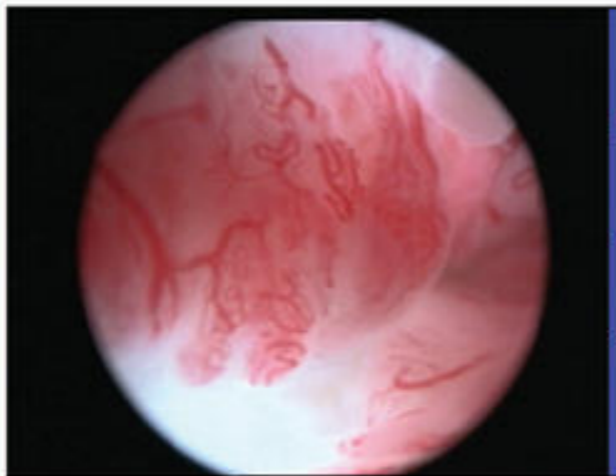


# Artritis reumatoide

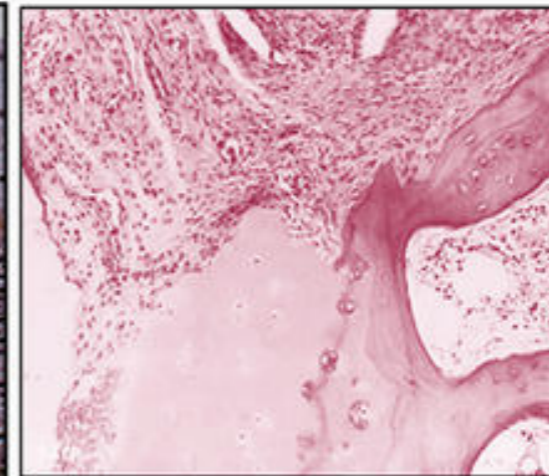
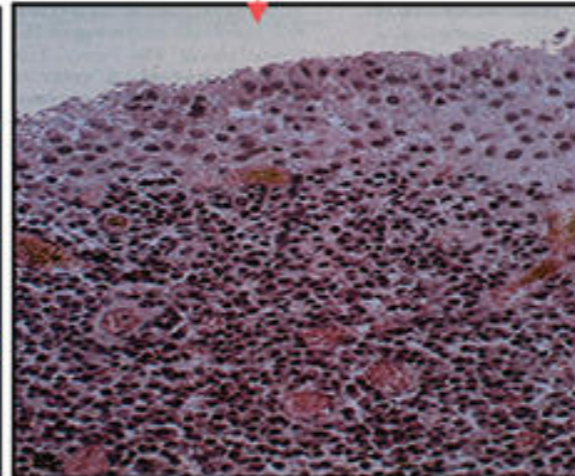
## Patología

- Lesión microvascular
- Edema sinovial
- Proliferación del sinovio
- Estroma sinovial con mononucleares y formación de folículos linfoides
- Pannus

### Angiogénesis en la sinovitis reumatoide



Hiperplasia sinovial

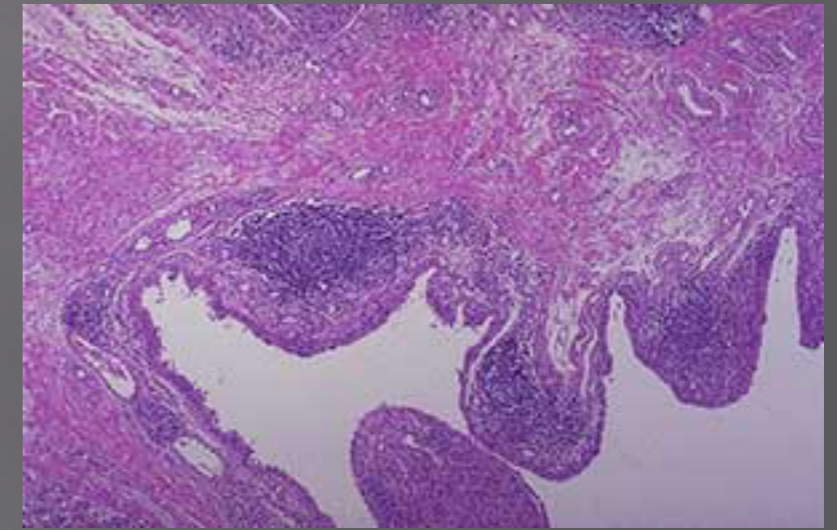


pannus  
tumor invasivo local

# Artritis reumatoide

## Patología

- Pannus: elemento destructor.  
Tejido de granulación (vasos proliferados, inflamación y fibrina)



# Artritis reumatoide

Artritis reumática  
(etapa tardía)

Deformidad en  
ojal del pulgar

Desviación cubital  
de las articulaciones  
metacarpofalángicas

Deformidad en cuello  
de cisne de los dedos



ADAM.



# Artritis reumatoide

## curso clínico

- FNRT, malestar general (IL1- FNT)
- 15-20 años invalidez permanente y grave
- Rp:
  - Terapia física y ocupacional
  - AINES
  - Esteroides
  - Oro
  - Azatioprina, metotrexate, penicilamina

# Síndrome de Sjögren

- Enfermedad autoinmune crónica
- Disminución de secreción de glándulas lagrimales (queratoconjuntivitis seca) y salivales (xerostomía). Complejo de Sicca
- 60 % acompaña otras enfermedades del tejido conectivo
- 10-15% acompaña a AR
- 90% mujeres > 40 años

# Síndrome de Sjögren

## Patogenia

- Factores genéticos
  - HLA-DR 3
  - HLA-DR 4 (si AR)
- Defecto primario en LT CD4
- Hiperactividad de células B
  - Hipergamaglobulinemia
  - Ac antinucleares. Ac vs 2 Ag nucleares SS-A y SS-B

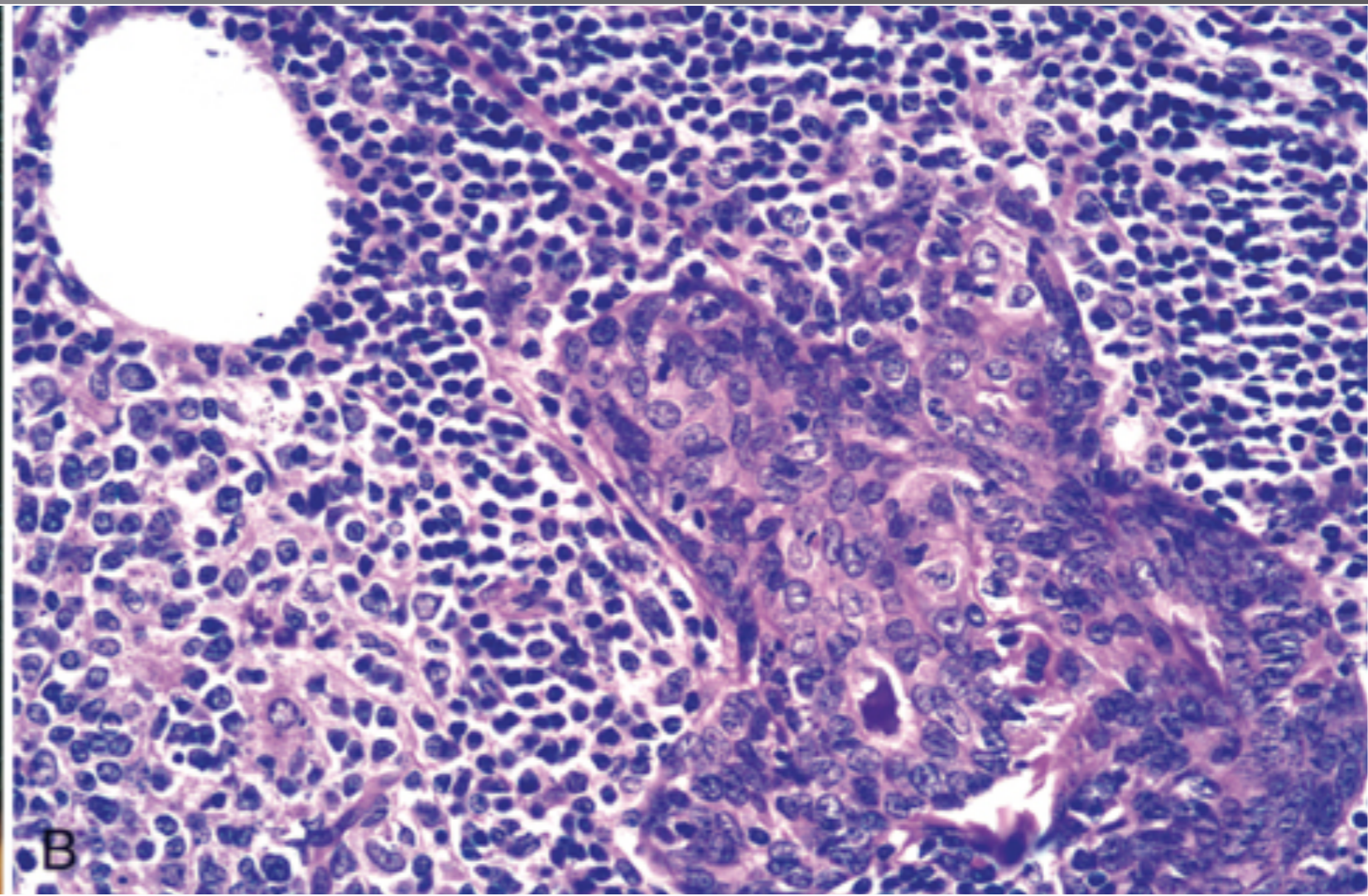
# Síndrome de Sjögren

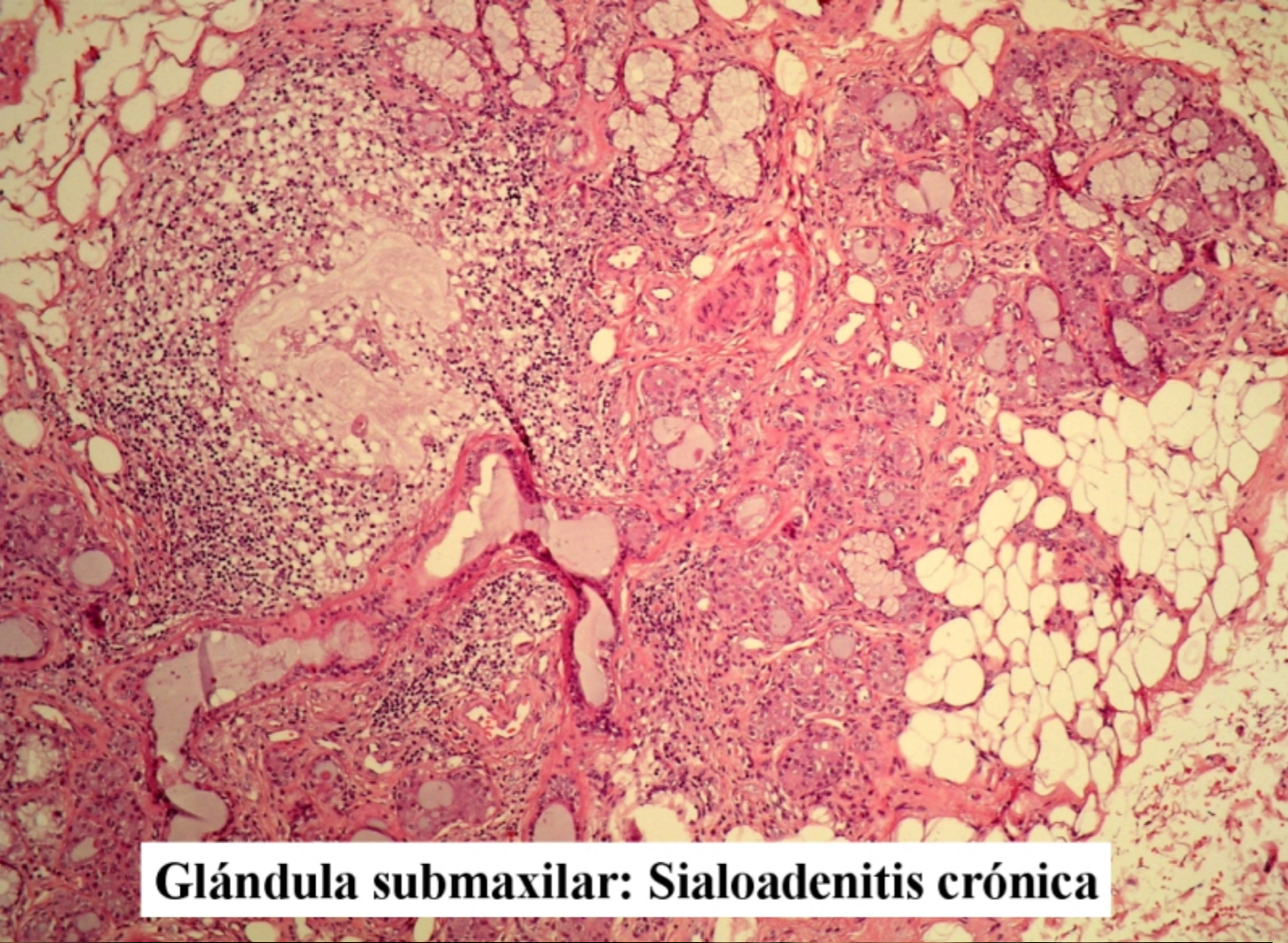
- Queratoconjuntivitis; sensación de cuerpo extraño, “quemadura”, disminución de lagrimeo, enrojecimiento, fotosensibilidad, “película que interfiere con la visión”. Ulcera, opacificación, perforación
- Xerostomía; dificultada para deglución, masticación, fonación, fisuras, úlceras, caries dental intensa

# Síndrome de Sjögren

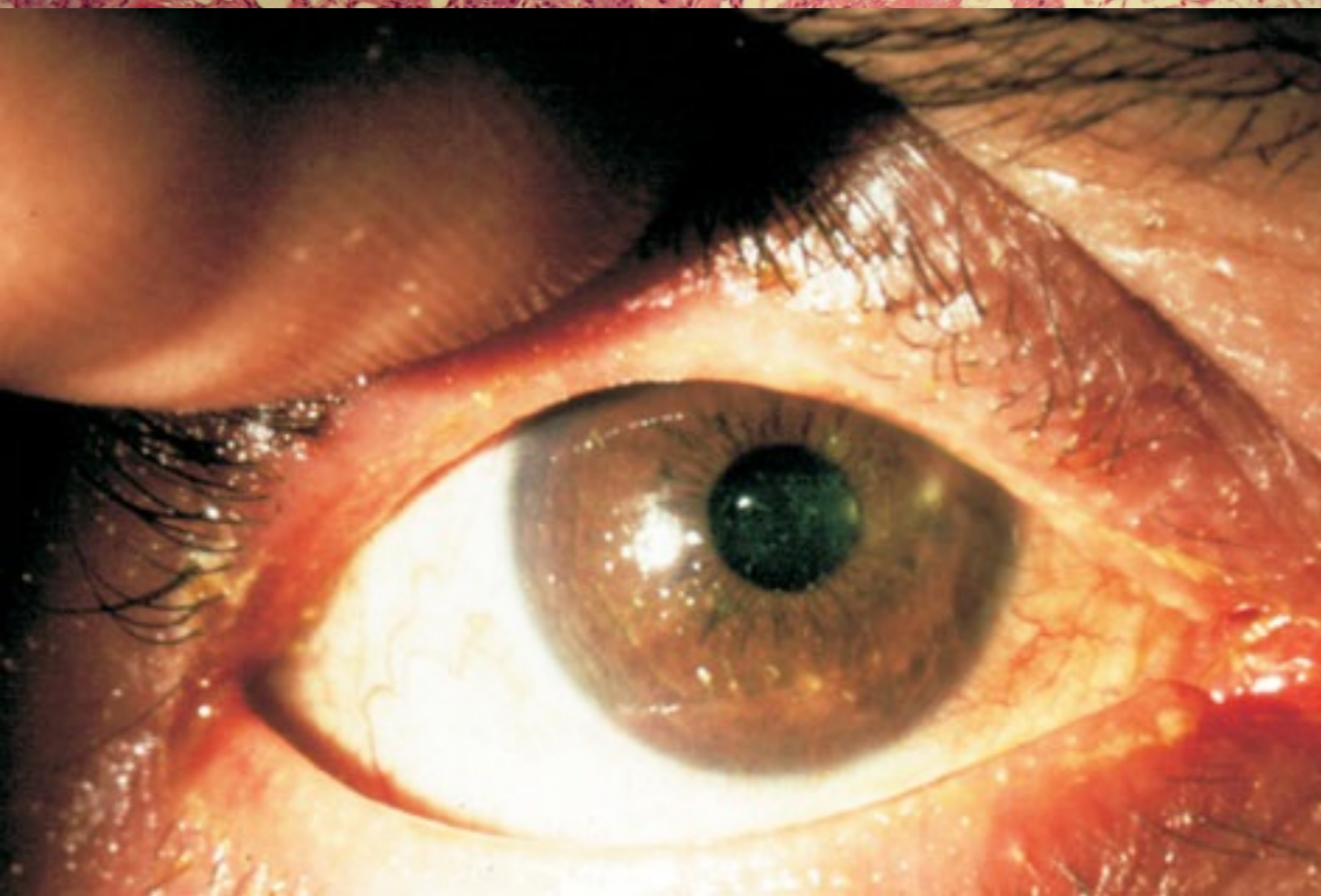
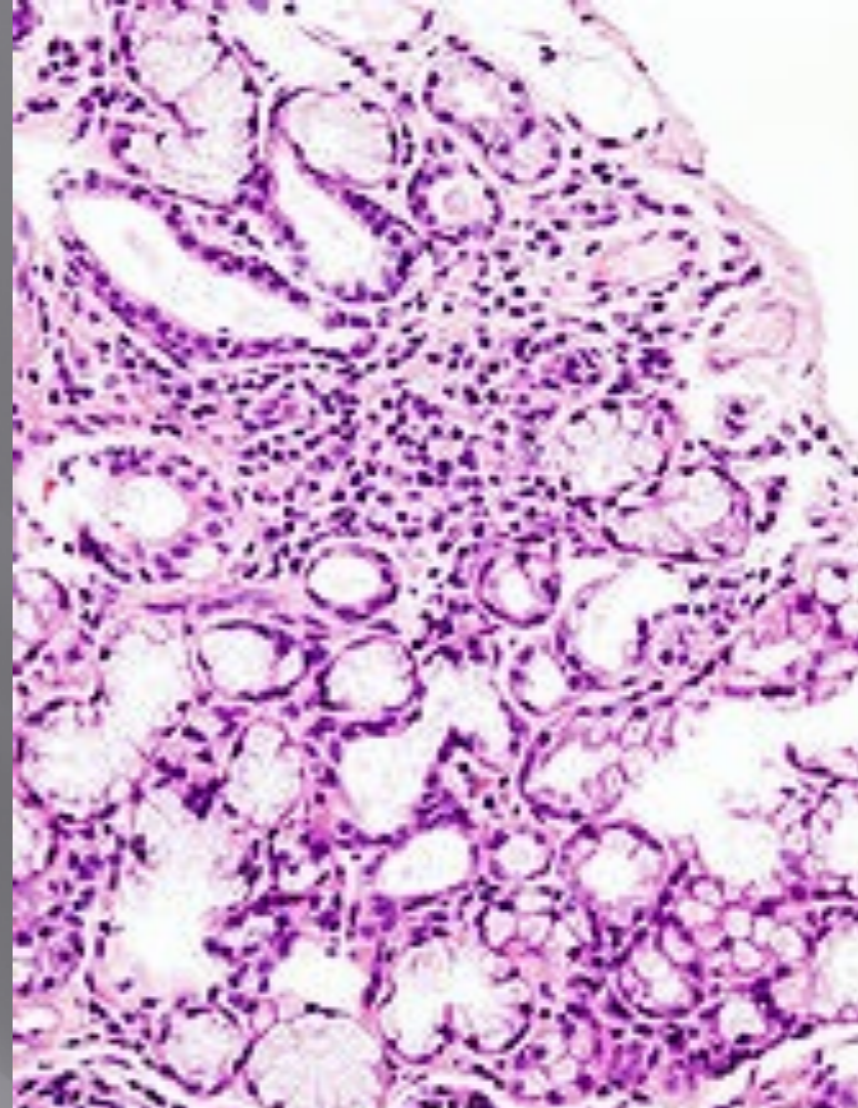
- Glándulas lagrimales, salivales, nariz, faringe, laringe, tráquea
- Infiltrado intenso de linfocitos y células plasmáticas
- Formación de folículos germinales
- Destrucción de estructura
- Pseudolinfomas (Enf Mikulicks)
- Linfomas 1% (MALT)







**Glándula submaxilar: Sialoadenitis crónica**



# ESCLEROSIS SISTÉMICA

- M:H 3:1
- Negras
- Cambio cutáneo distintivo de otras

# ESCLEROSIS SISTÉMICA

- Fibrosis intersticial y PV en múltiples órganos
- Inflamación crónica
- Lx generalizada en vasos sanguíneos pequeños

# ESCLEROSIS SISTÉMICA

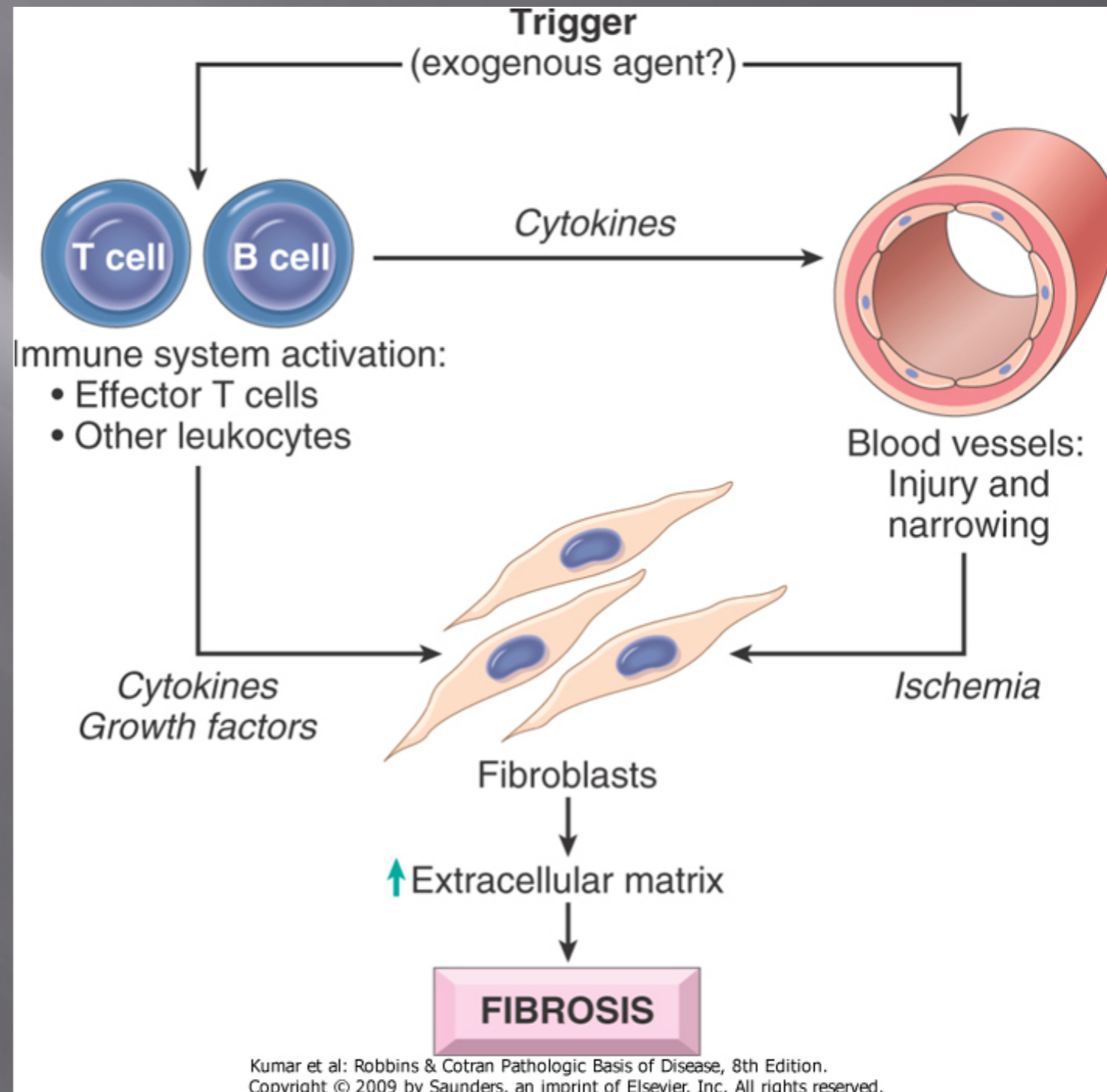
- Ya no esclerodermia
- Piel afectada en la mayoría. TD, Riñon, corazón, mm y pulmón
- Muerte por IR (proteinuria leve), IC (derecha), insuficiencia pulmonar (HTP), mala absorción intestinal.

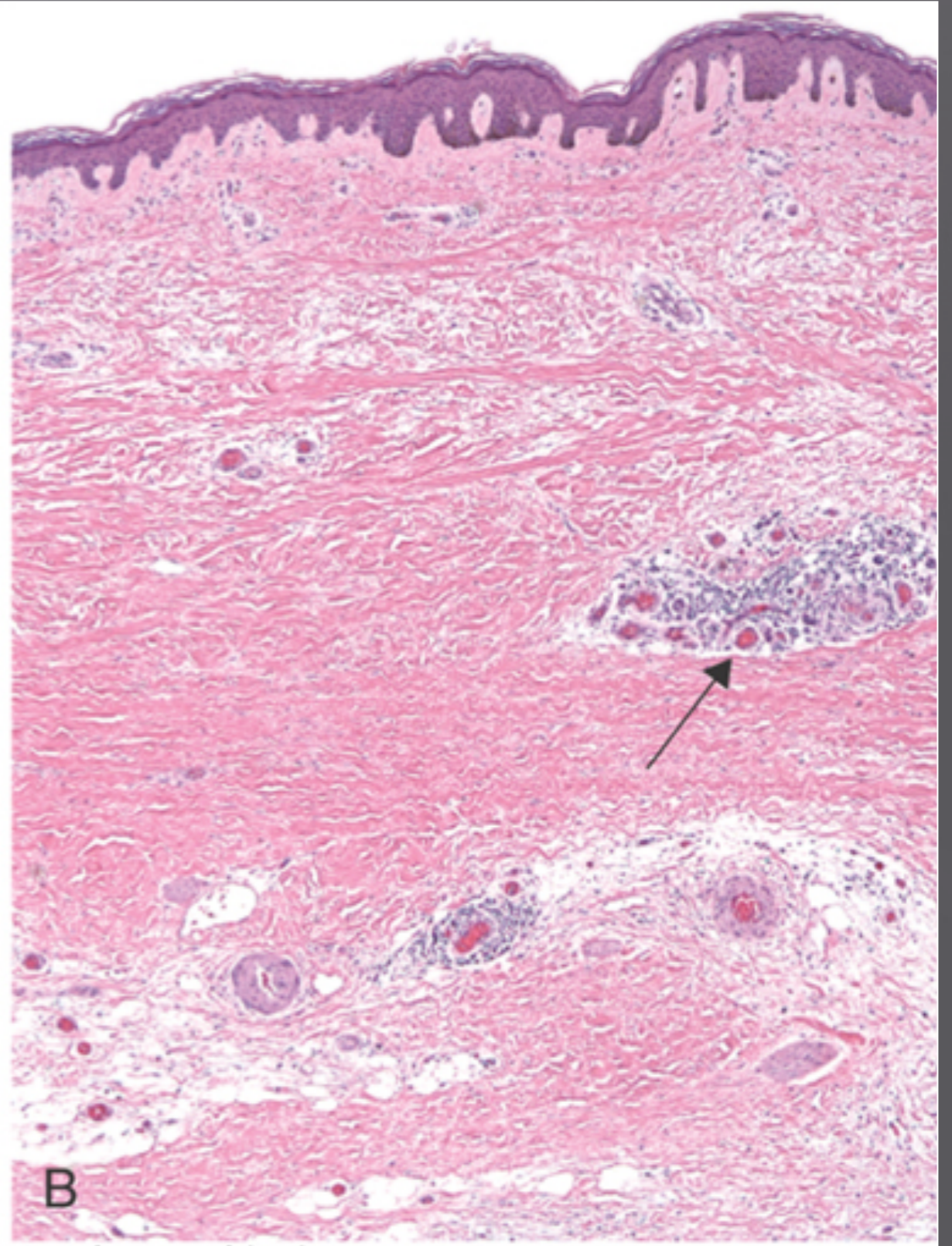
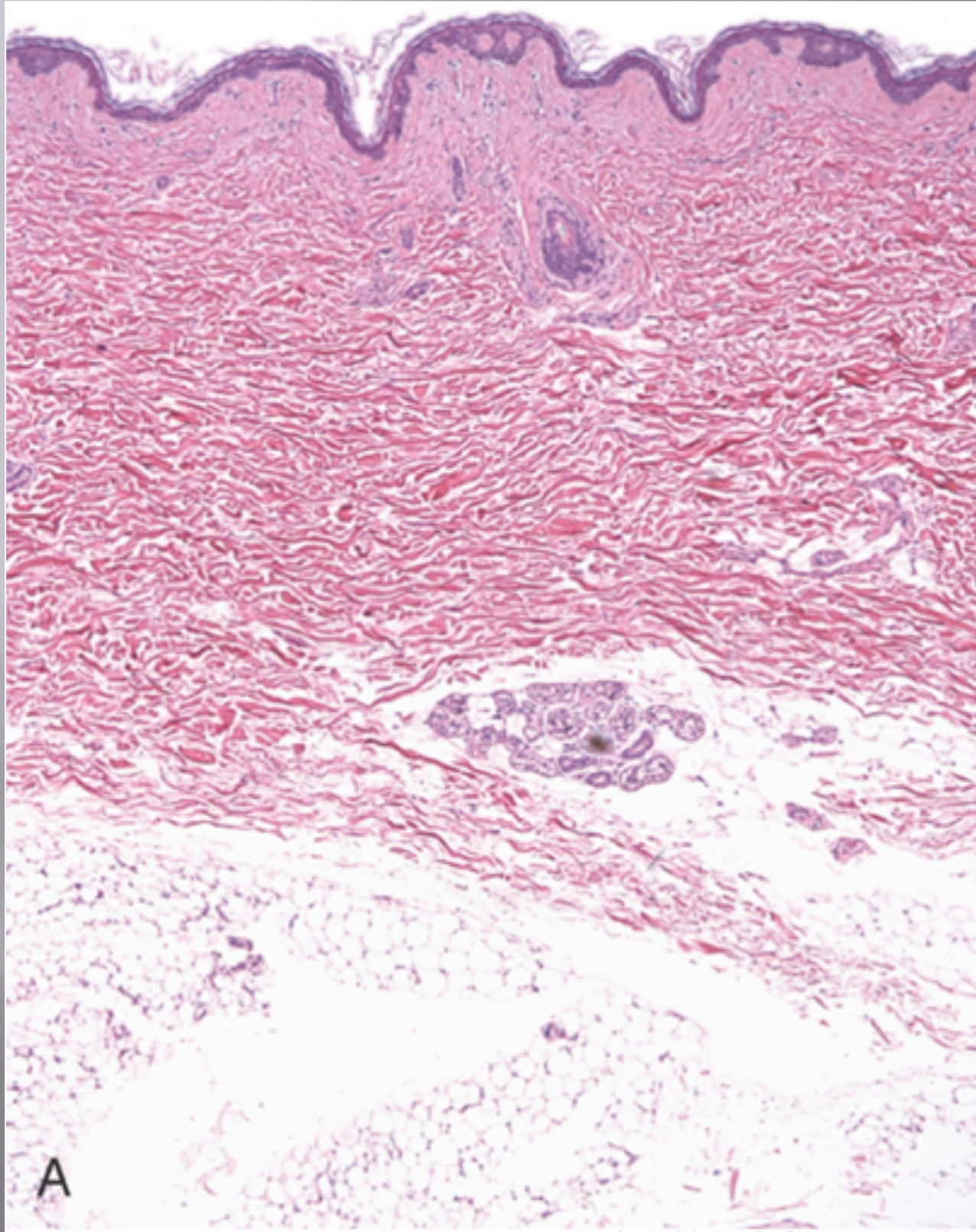
# ESCLEROSIS SISTÉMICA

- Difusa: Cutánea generalizada y progresión visceral
- Limitada, afección solo a dedos antebrazos y cara con afección visceral tardía – “Benigna”
- CREST algunos (Calcinosis, Raynaud (70%), alt de motilidad esofágica( disfagia 50%), esclerodactilia y telangiectasias).

# ESCLEROSIS SISTÉMICA

- Causa desconocida
- Todos tienen ANA
- ADN Topoisomerasa (anti-Scl70) 10-20%, difuso.
- Ac anticentromérico 20-30% CREST o limitada
- Lx microvascular 100% de las arterias digitales.









# MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

- Lx e inflamación de los mm (principalmente esqueléticos)
  - DERMATOMIOSITIS
  - POLIMIOSITIS
  - MIOSITIS X CPOS. DE INCLUSIÓN.

# ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONJUNTIVO (EMTC)

- Enfermedad que son una mezcla de las características de LES, ES y PM.
- Suero con aumento de Ac vs partículas de ribonucleoproteínas U1
- Escasa afección renal
- Buena respuesta a esteroides
  - Teorías diversas de su origen mezcla, la misma que LES
- En el tiempo grave x HTA y afección renal similar a la de ES.

Table 6-9. Antinuclear Antibodies in Various Autoimmune Diseases

Nature of Antigen	Antibody System	Disease, % Positive					
		SLE	Drug-Induced LE	Systemic Sclerosis-Diffuse	Limited Scleroderma-CREST	Sjögren Syndrome	Inflammatory Myopathies
Many nuclear antigens (DNA, RNA, proteins)	Generic ANA (indirect IF)	>95	>95	70-90	70-90	50-80	40-60
Native DNA	Anti-double-stranded DNA	40-60	<5	<5	<5	<5	<5
Histones	Antihistone	50-70	>95	<5	<5	<5	<5
Core proteins of small nuclear RNP particles (Smith antigen)	Anti-Sm	20-30	<5	<5	<5	<5	<5
RNP (U1RNP)	Nuclear RNP	30-40	<5	15	10	<5	<5
RNP	SS-A(Ro)	30-50	<5	<5	<5	70-95	10
RNP	SS-B(La)	10-15	<5	<5	<5	60-90	<5
DNA topoisomerase I	Scl-70	<5	<5	28-70	10-18	<5	<5
Centromeric proteins	Anticentromere	<5	<5	22-36	90	<5	<5
Histidyl-tRNA synthetase	Jo-1	<5	<5	<5	<5	<5	25