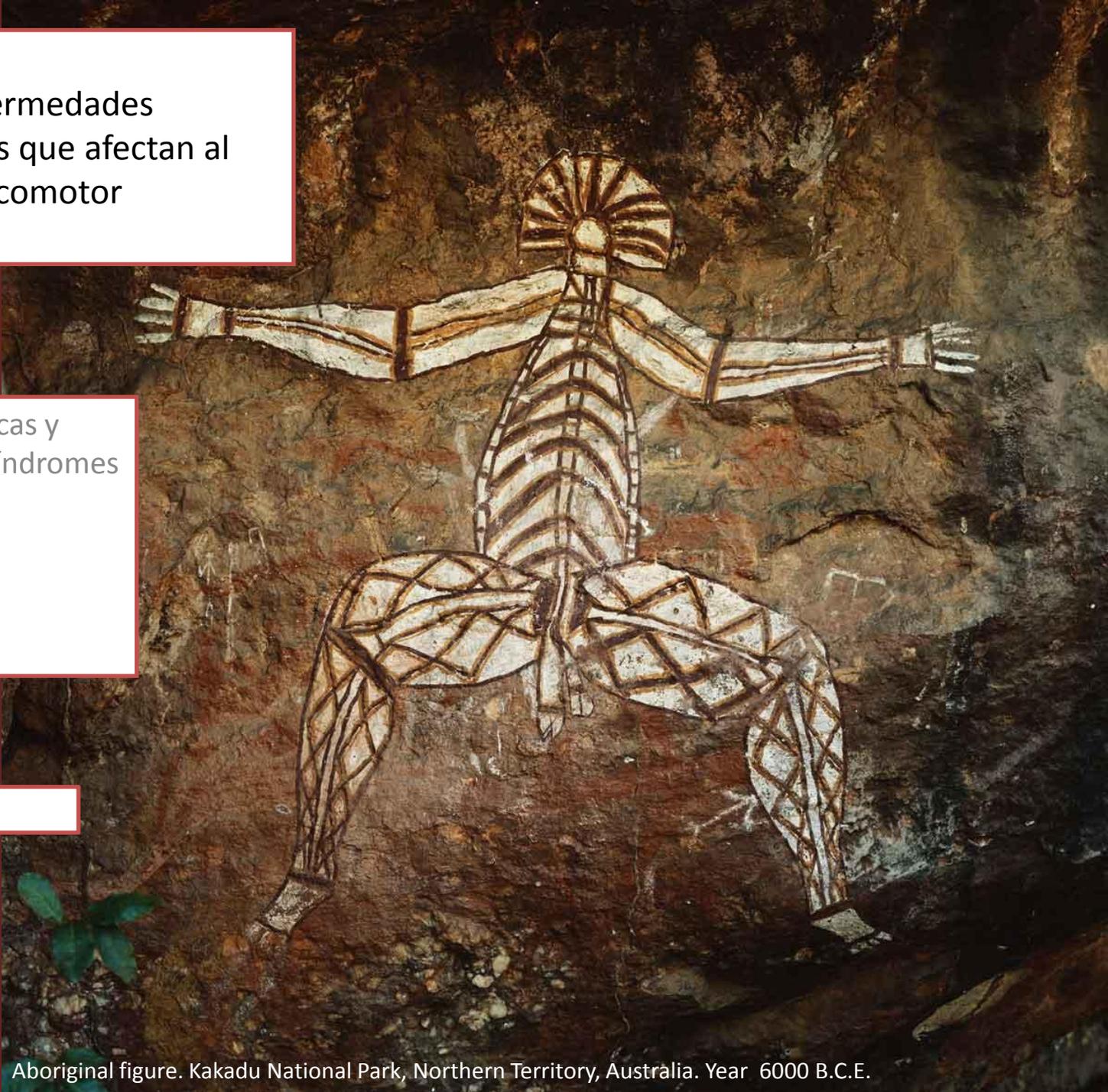


Algunas enfermedades
autoinmunitarias que afectan al
aparato locomotor

Bases fisiopatológicas y
farmacológicas de los síndromes
II Kinesiología
2011

Prof. Inés Pepper



Aboriginal figure. Kakadu National Park, Northern Territory, Australia. Year 6000 B.C.E.

Generación del repertorio idiotípico

TIMO

M.O.

Tolerancia central : eliminación de linfocitos por apoptosis en la selección negativa

Salida de linfocitos autorreactivos a la periferia

Tolerancia periférica

Alteraciones en el medio ambiente

Predisposición genética

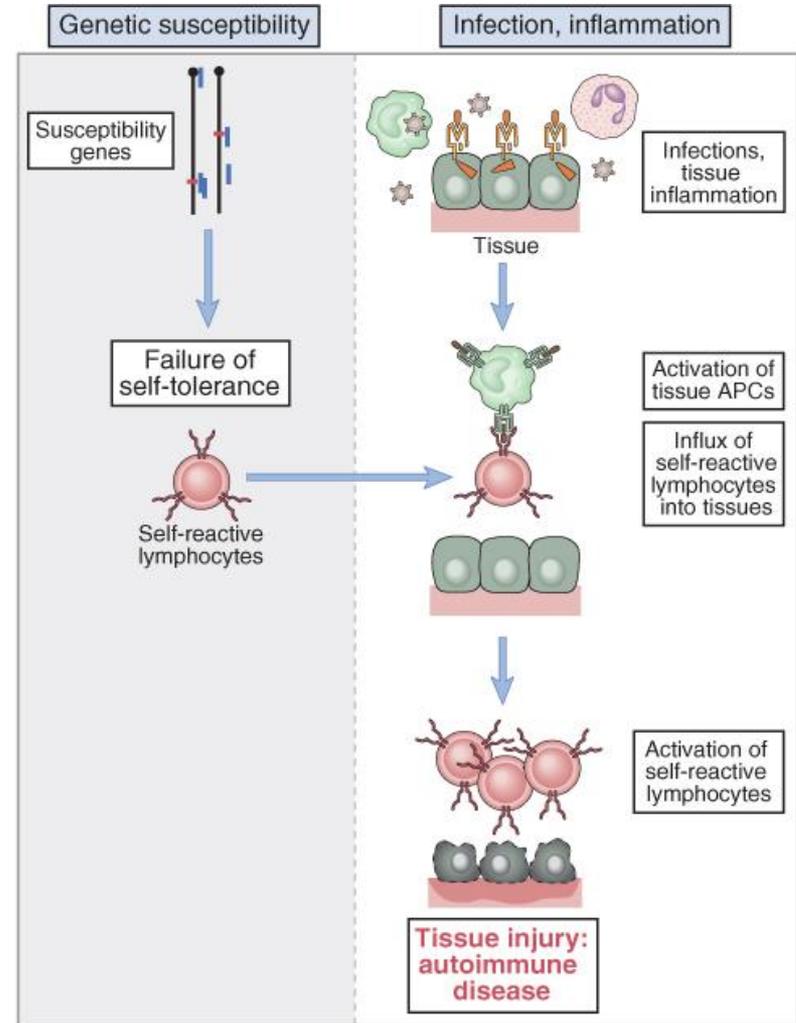
Alteraciones en la Regulación del SI

Se termina el estado de tolerancia

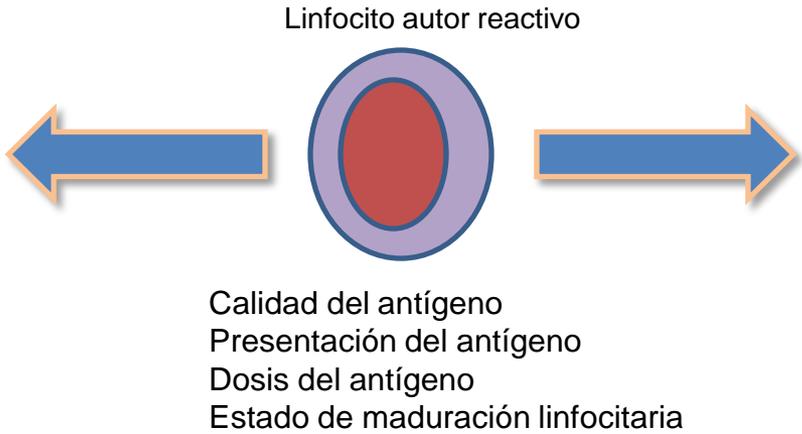
ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA

Enfermedades autoinmunitarias

- Susceptibilidad genética
- Pérdida de la tolerancia a antígenos propios
- Respuesta inmune adaptativa celular y/o humoral
- Daño inmunológico mediado por anticuerpos o por linfocitos T
- Daño tisular /inflamación/destrucción de tejidos
- Manifestaciones clínicas

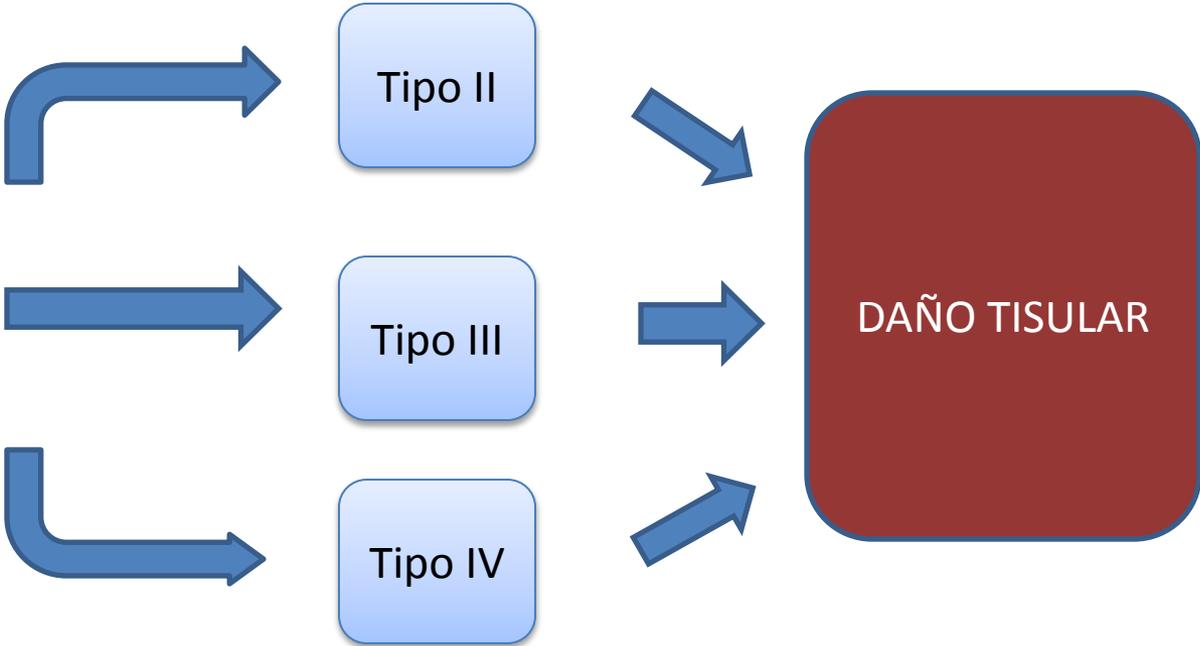


Células Efectoras
Moléculas efectoras:
Citoquinas
Anticuerpos



No hay respuesta efectora

Células Efectoras
Moléculas efectoras:
Citoquinas
Anticuerpos



- Las enfermedades que afectan al aparato locomotor son muchas y de diversa etiología.

- Para clasificar una enfermedad como autoinmunitaria es necesario comprobar que la respuesta inmunitaria contra un autoantígeno es la que provoca el trastorno observado.

- La respuesta autoinmune puede estar mediada por mecanismos de daño inmunológico tipos II, III y IV de la clasificación de Gell y Coombs

CUADRO 312-2 MECANISMOS DE AUTOINMUNIDAD

I. Exógenos

A. Mimetismo molecular

B. Estimulación superantigénica

C. Coadyuvantes microbianos

II. Endógenos

A. Alteración de la presentación del antígeno

1. Pérdida del privilegio inmunitario

2. Presentación de epítomos nuevos o crípticos (despliegue de epítomos)

3. Alteración de autoantígenos

4. Hiperfunción de las células de presentación del antígeno

a. Expresión de la molécula coestimuladora

b. Producción de citocinas

B. Aumento de la ayuda de los linfocitos T

1. Producción de citocinas

2. Moléculas coestimuladoras

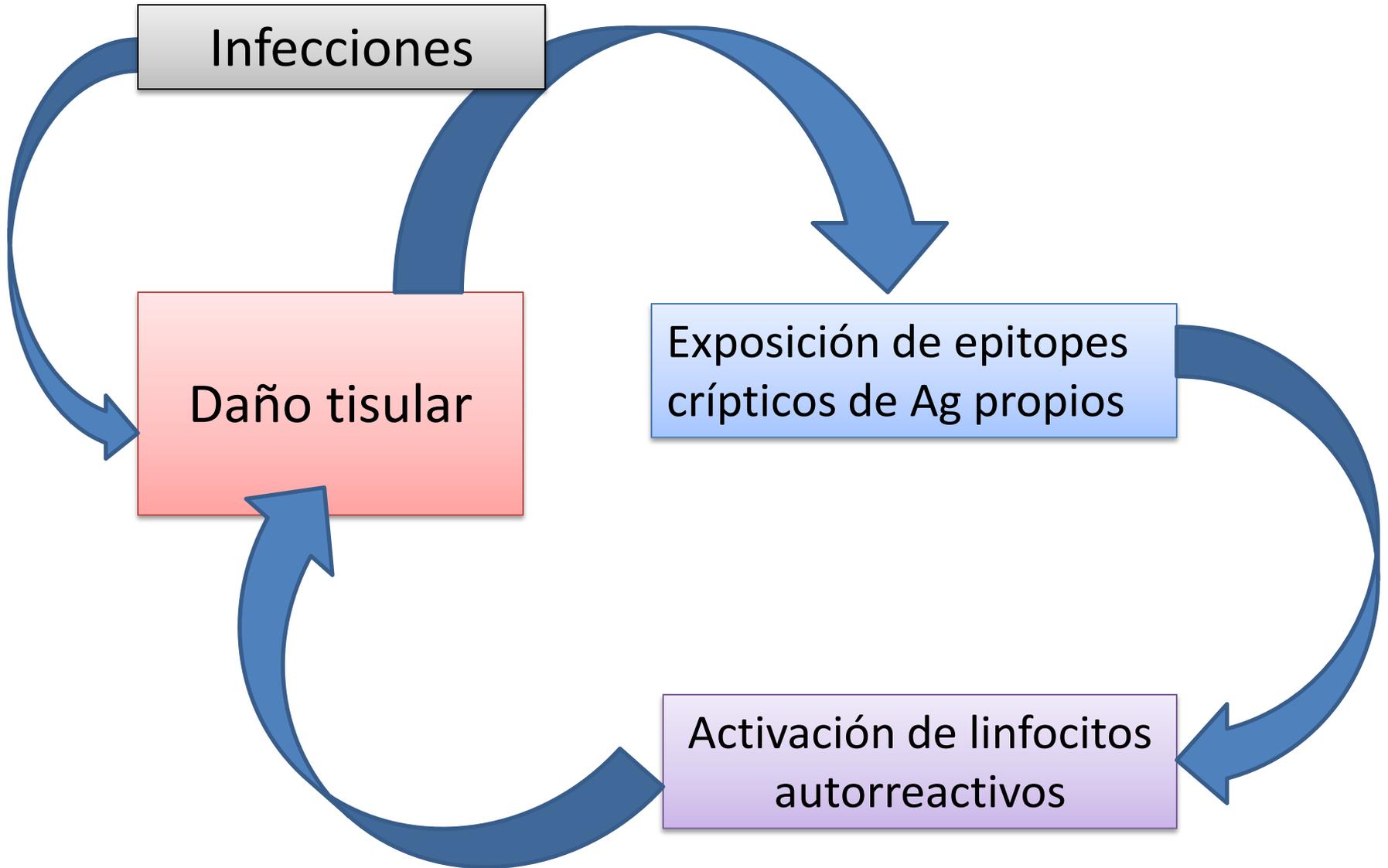
C. Aumento de la función de los linfocitos B

D. Defectos de la apoptosis

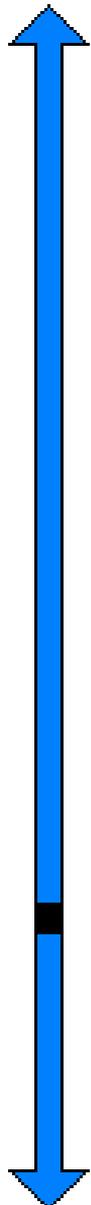
E. Desequilibrio de citocinas

F. Alteración de la inmunorregulación

Las EAI, una vez inducidas, tienden a ser progresivas, a veces con regresiones o remisiones esporádicas sin embargo conducen inexorablemente al daño tisular.

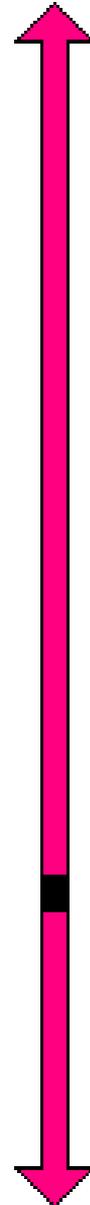


ESPECTRO DE ENFERMEDADES AUTO-INMUNITARIAS



ORGANOESPECIFICAS

- Tiroiditis de Hashimoto
- Mixedema primario
- Tirotoxicosis
- Anemia perniciosa
- Gastritis atrófica auto inmune
- Enfermedad de Addison
- Diabetes mellitus
- Miastenia Gravis
- Infertilidad masculina auto inmune
- Pénfigo vulgar
- Pénfigo buloso
- Oftalmia simpática
- Esclerosis múltiple
- Anemia hemolítica auto inmune
- Púrpura trombocitopénico
- Leucopenia idiopática
- Cirrosis biliar primaria
- Colitis ulcerosa
- Síndrome de Goodpasture
- Síndrome de Sjögren
- Artritis reumatoide
- Dermatomiositis
- Enfermedad Mixta del Tejido Conjuntivo
- Lupus eritematoso discoide
- Lupus eritematoso sistémico



SISTEMICAS

Enfermedades auto inmunitarias mas frecuentes

- Afectan a alrededor del 20% de la población
- Enfermedad de Graves, Artritis reumatoidea, Tiroiditis : 500 por 100,000 habitantes.
- Lupus eritematoso sistémico : 50 pacientes por cada 100.000 habitantes
- Artritis reumatoide 20 pacientes por cada 100.000 habitantes
- Síndrome de Sjögren: 2%-5% de la población general
- Hepatitis y uveitis cronica: 5 per 100,000 hábitantes

- ❖ La más frecuente en niños y jóvenes es: diabetes tipo I
- ❖ Las más frecuentes en adultos jovenes son : miastenia gravis y esclerosis múltiple
- ❖ Las más frecuentes en adultos mayores: artritis reumatoide, vasculitis primaria sistémica.

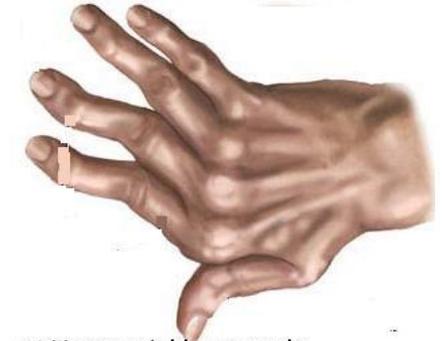
Al menos el 85% de los pacientes con tiroiditis, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, y enfermedad de Sjögren son mujeres

Principales enfermedades auto inmunitarias que afectan hueso, músculo o sistema nervioso.

- **Artritis reumatoide**
- Lupus eritematoso sistémico
- Polimialgia reumática*
- **Espondilitis anquilosante**
- Osteoartritis*
- Escleroderma
- Polimiositis y dermatomiositis
- **Miastenia grave**
- **Esclerosis múltiple.**

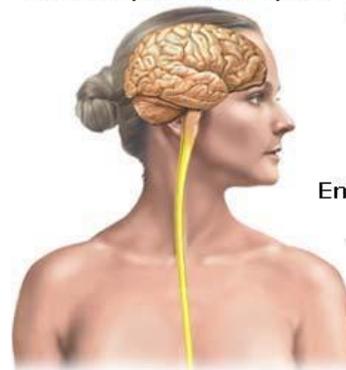


Lupus



artritis reumatoide avanzada

Sistema Nervioso Central
cerebro y medula espinal



En esclerosis múltiple se destruye la mielina por inflamación y cicatrización



Escleroderma

DERMATOMIOSITIS



•

* No tiene etiología autoinmune claramente establecida

artritis reumatoide

- Multisistémica
- Produce inflamación en las articulaciones y tendones
- Disminuye la eritropoyesis
- Puede conducir a serositis, alveolitis, alteración ocular, nódulos subcutáneos y Hepatoesplenomegalia.

Anormalidades inmunológicas

- Anticuerpo anti Fc de IgG (Factor reumatoide)
- Anticuerpos a péptidos citrulinados
- Sinoviales con infiltración de macrófagos, PMNn y linfocitos T.
- Formación de pannus



CUADRO 314-1 CRITERIOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

1. Líneas básicas para la clasificación

a. Se necesitan cuatro de los siete criterios para clasificar a un paciente como afectado de artritis reumatoide (RA)

b. Los pacientes con dos o más diagnósticos clínicos no quedan excluidos

2. Criterios^a

a. Rigidez matutina: rigidez en y alrededor de las articulaciones que dura 1 h antes de que se alcance la mejoría funcional máxima

b. Artritis de tres o más zonas articulares: por lo menos tres zonas articulares, observadas simultáneamente por un médico, con tumefacción de partes blandas o derrame articular, no sólo sobre zonas con hipertrofia ósea. Las 14 zonas articulares que se pueden afectar son interfalángicas proximales derecha e izquierda, metacarpofalángica, muñeca, codo, rodilla, tobillo y metatarsfalángica

c. Artritis de las articulaciones de la mano: artritis de la muñeca, articulación metacarpofalángica o articulación interfalángica proximal

d. Artritis simétrica: afección simultánea de las mismas zonas articulares en ambos lados del cuerpo

e. Nódulos reumatoides: nódulos subcutáneos sobre las prominencias óseas, superficies extensoras o regiones yuxtaarticulares, observados por un médico

f. Factor reumatoide sérico: demostración de concentraciones séricas anómalas de factor reumatoide por cualquier método con el que el resultado haya sido positivo en menos de 5% de personas de control normales

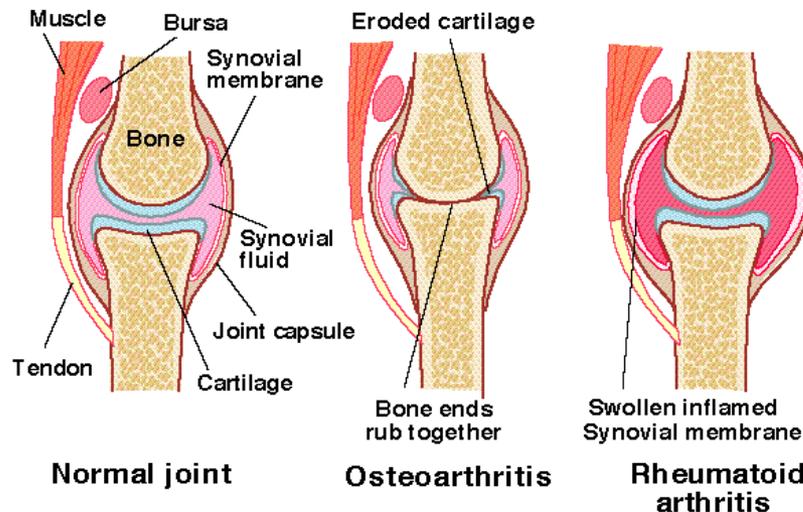
g. Alteraciones radiológicas: alteraciones típicas de RA en radiografías posteroanteriores de mano y muñeca, como erosiones o descalcificación ósea inequívoca, ubicadas (o más intensas) en las zonas adyacentes a las articulaciones afectadas

^a Los criterios a a d deben estar presentes durante por lo menos seis semanas. Los criterios b a e deben ser observados por un médico.

Fuente: tomado de Arnett y colaboradores.

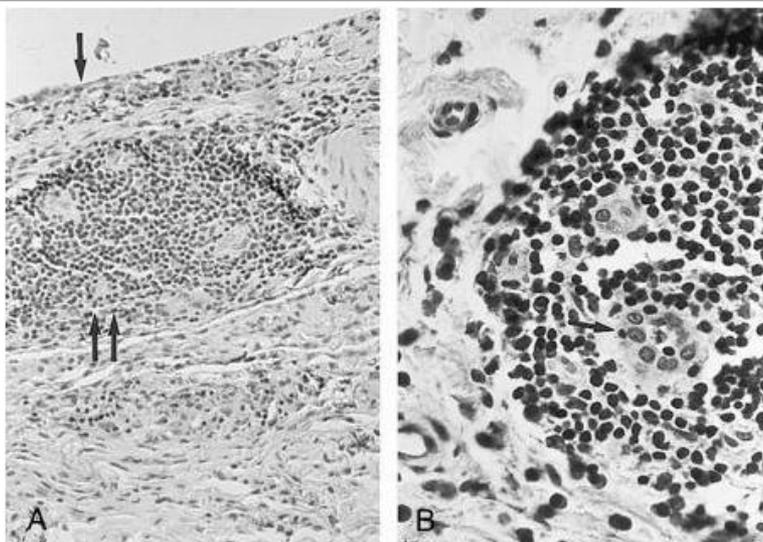
Alteraciones morfológicas

- Sinovial edematosa, engrosada e hiperplásica su contorno liso se hace irregular
- -infiltración del estroma con células inflamatorias peri vasculares (linfocitos B, TCD4+, células plasmáticas y macrófagos.)
- Aumento de la vascularización por vasodilatación y angiogénesis
- Agregación de fibrina organizada que cubre partes sinoviales y flota en los espacios articulares (como granos de arroz)
- Acumulación de neutrófilos en el líquido sinovial
- Actividad osteoclástica en el hueso subyacente permitiendo que la sinovial penetre en el hueso formando erosiones yuxtaarticulares, quistes subcondrales y osteoporosis
- Formación de **pannus** (masa con sinovial, estroma sinovial, células inflamatorias tejido de granulación y fibroblastos) que crece sobre el cartilago articular y produce su erosión



La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente las articulaciones y los tejidos circundantes.

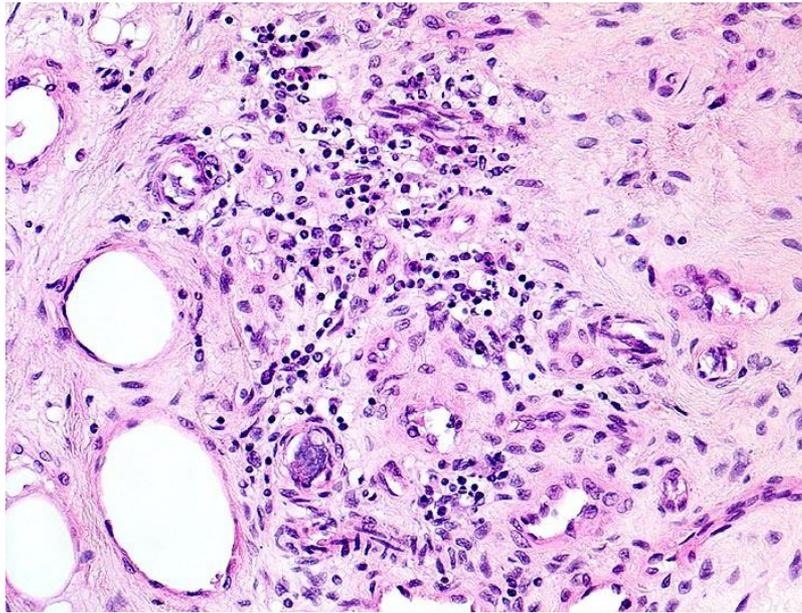
NORMAL and ARTHRITIC JOINTS *A.Bonsall*



Fuente: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: HARRISON Principios de Medicina Interna, 17a edición: <http://www.harrisonmedicina.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Todos los derechos reservados.

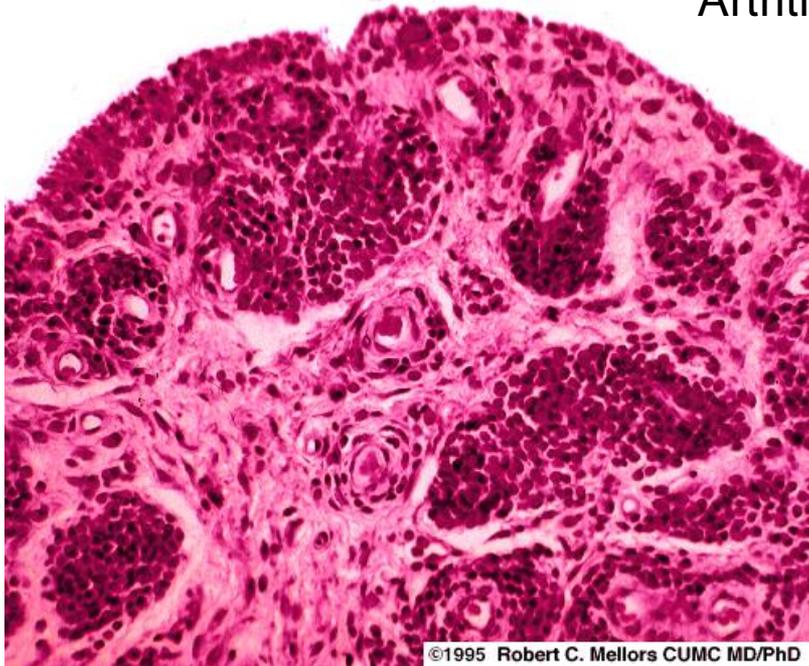
Histología de la sinovitis reumatoide. **A.** Características típicas de la inflamación reumatoide con hiperplasia del revestimiento sinovial (*flecha*) e infiltrados mononucleares en el tejido conjuntivo bajo este revestimiento (*flecha doble*). **B.** Imagen a mayor aumento del infiltrado inflamatorio constituido predominantemente por linfocitos T CD4+, alrededor de las vénulas poscapilares (*flecha*).

Además se produce depósito de complejos inmunes (factor reumatoide IgG anti IgG.)

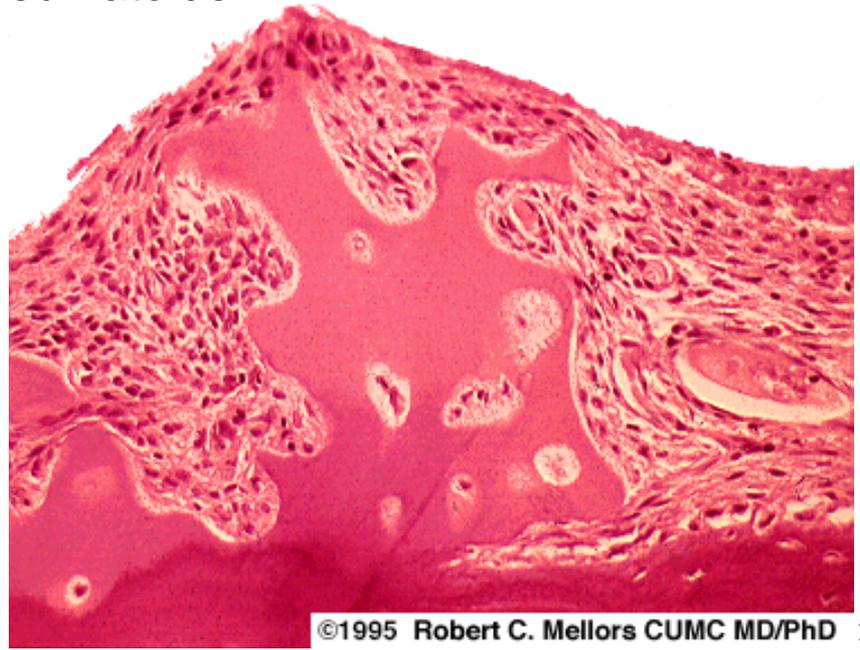


©1995 Robert C. Mellors CUMC MD/PhD

Artritis reumatoide

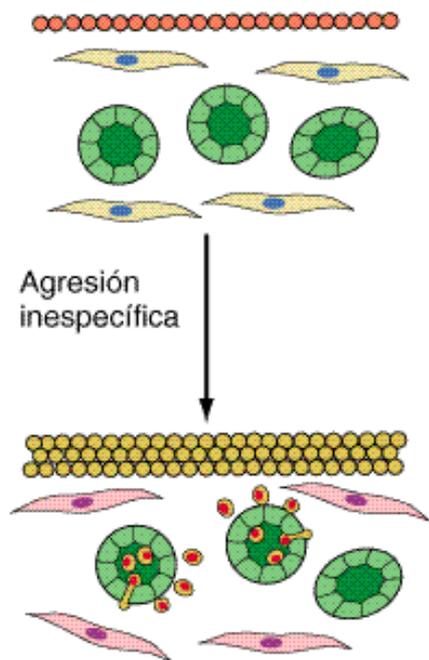


©1995 Robert C. Mellors CUMC MD/PhD

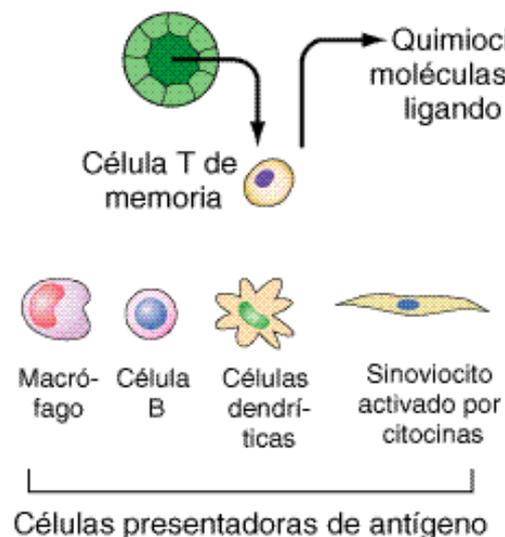


©1995 Robert C. Mellors CUMC MD/PhD 15

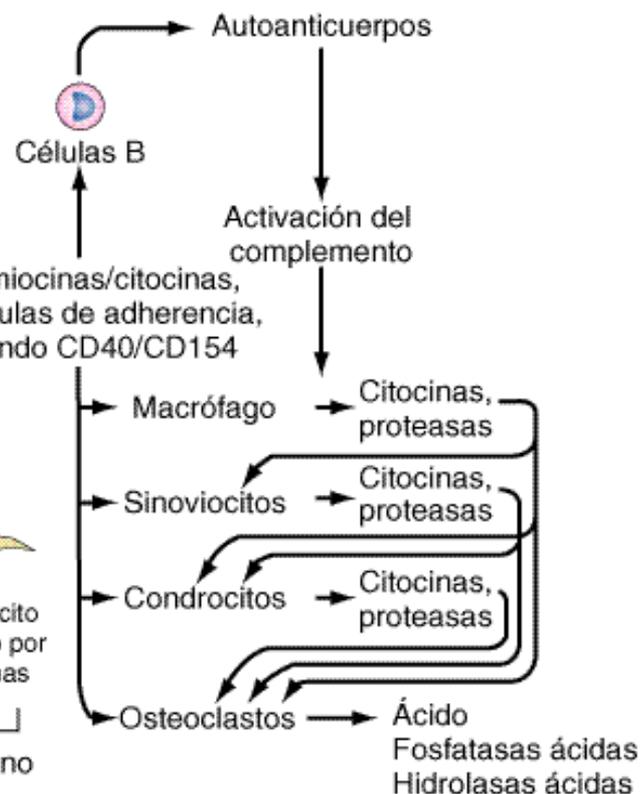
Inflamación inespecífica Inicio



Activación de células T Amplificación



Lesión hística Inflamación crónica



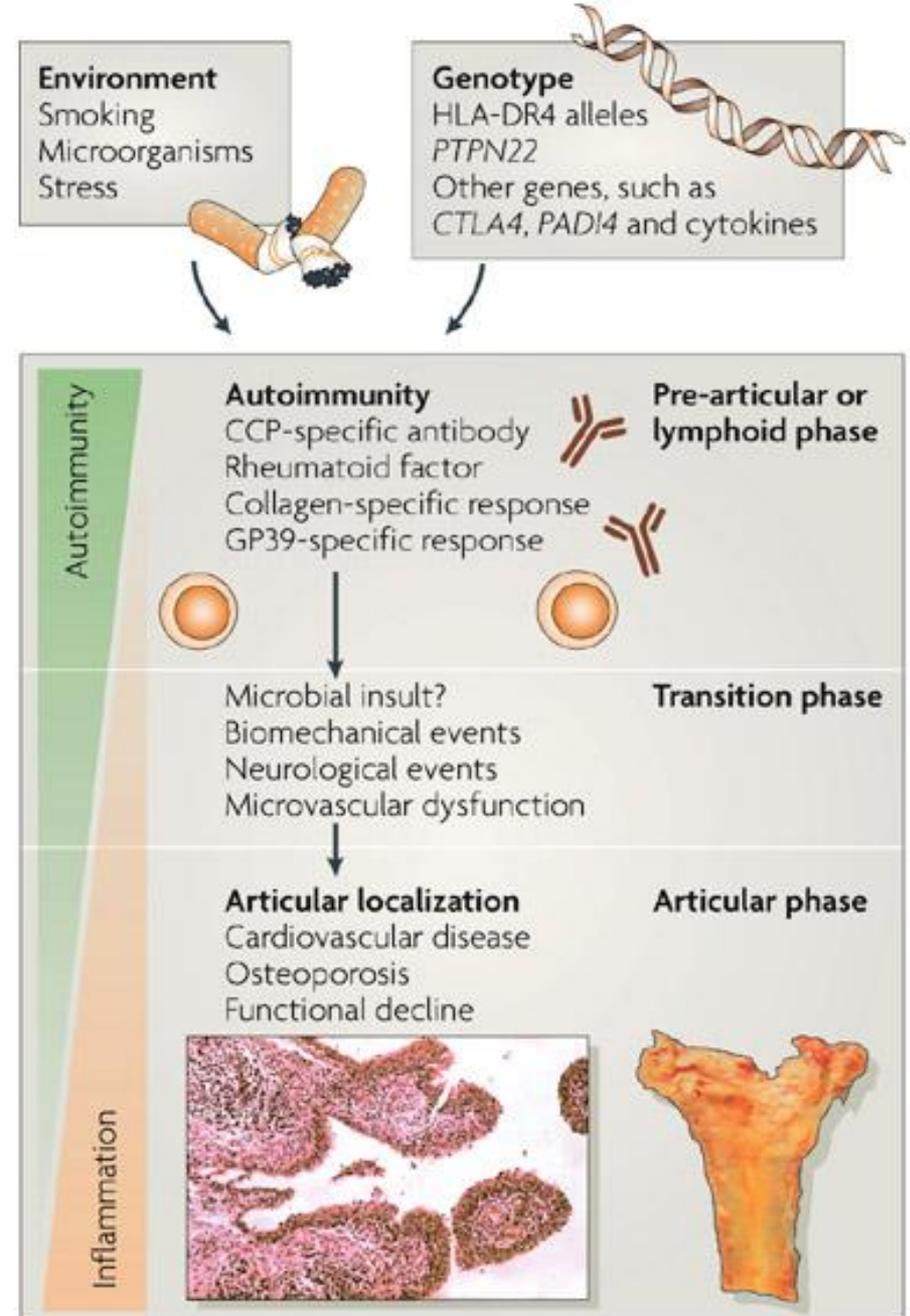
Fuente: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: HARRISON Principios de Medicina Interna, 17a edición: <http://www.harrisonmedicina.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Todos los derechos reservados.

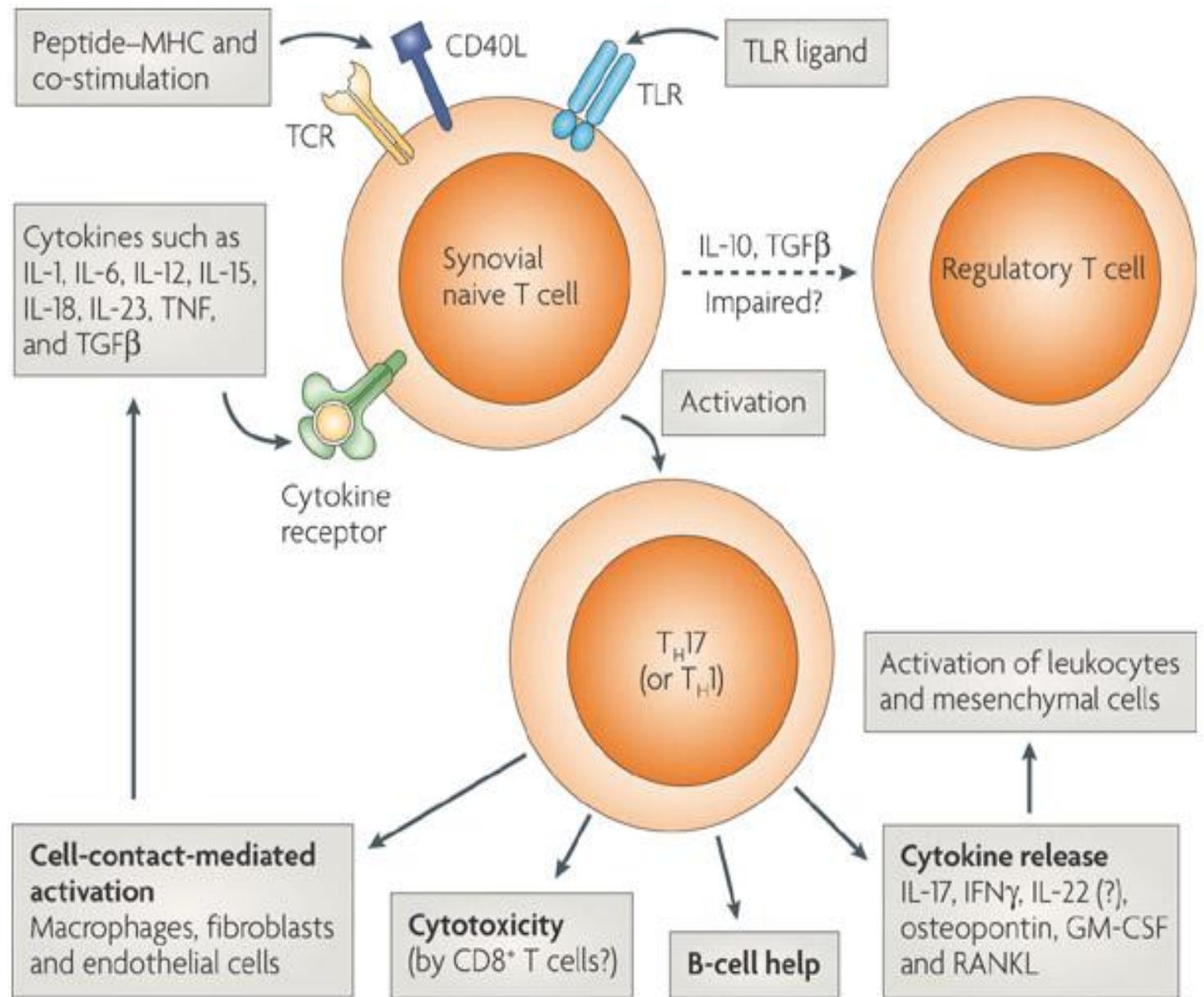
Avance de la sinovitis reumatoide. En la figura se ilustran la evolución de los mecanismos patógenos y los cambios patológicos finales implicados en el desarrollo de la sinovitis reumatoide. Las fases propuestas para la artritis reumatoide son una fase de inicio de la inflamación inespecífica, seguida de una fase de amplificación debida a la activación de las células T, para terminar con una fase final de inflamación crónica con lesión hística. La fase inicial de inflamación inespecífica puede ser inducida por diversos estímulos, y puede durar un periodo prolongado de manera asintomática o con síntomas leves. Cuando se activan las células T de memoria por reacción a diversos péptidos presentados por las células presentadoras de antígeno en personas con predisposición genética, se amplifica la inflamación con estímulo de la producción local de factor reumatoide e incremento en la capacidad de mediación de la lesión hística.

Etiología

- Factores genéticos predisponentes
- Factores ambientales:
 - habito de fumar
 - microorganismos
 - Mycoplasma*, virus de Epstein-Barr
 - citomegalovirus, parvovirus y virus de la rubéola
 - stress

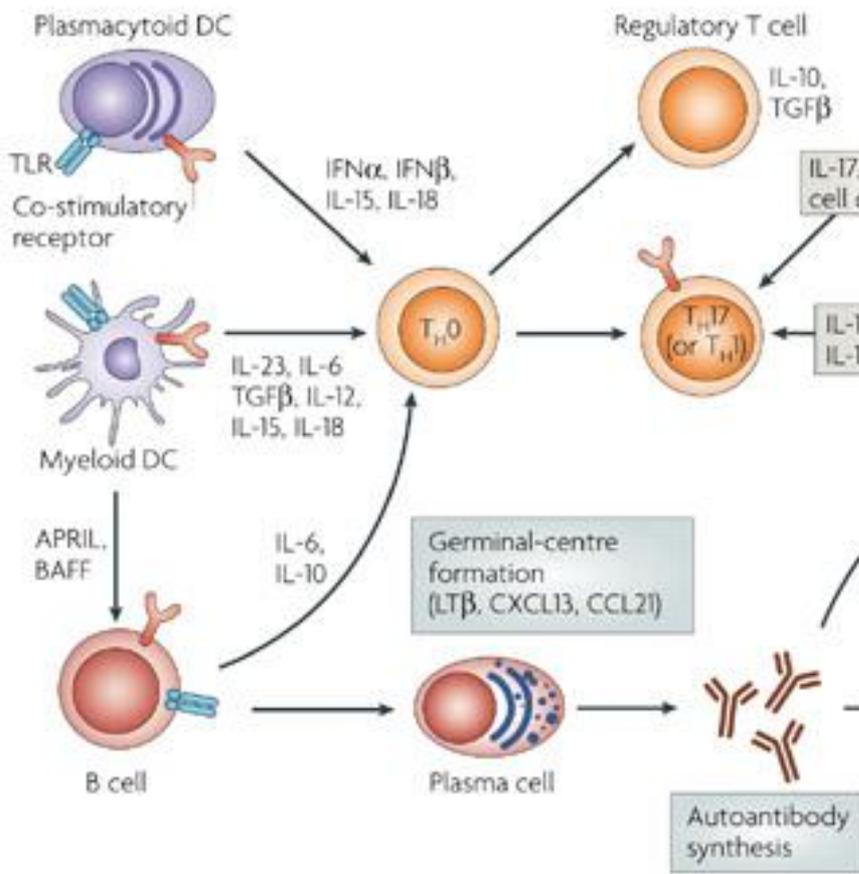


Pathogenesis

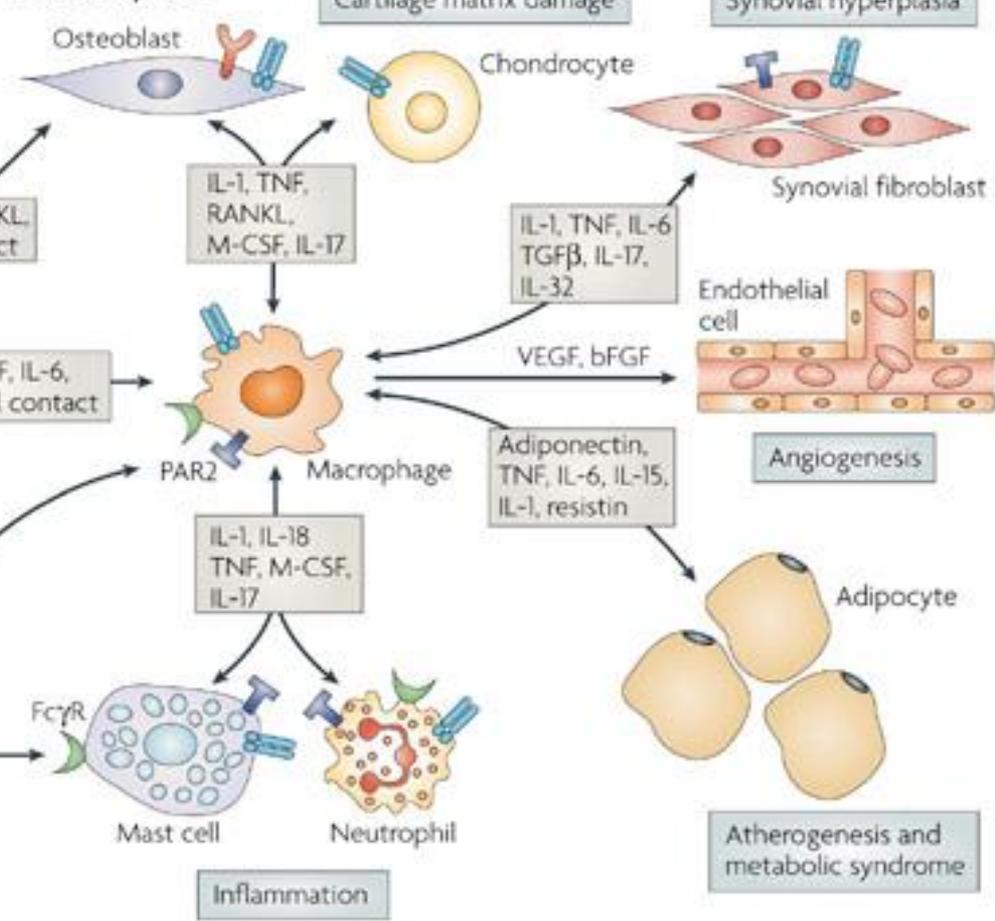


En artritis reumatoide participan respuestas de la inmunidad innata y adaptativa

Adaptive response

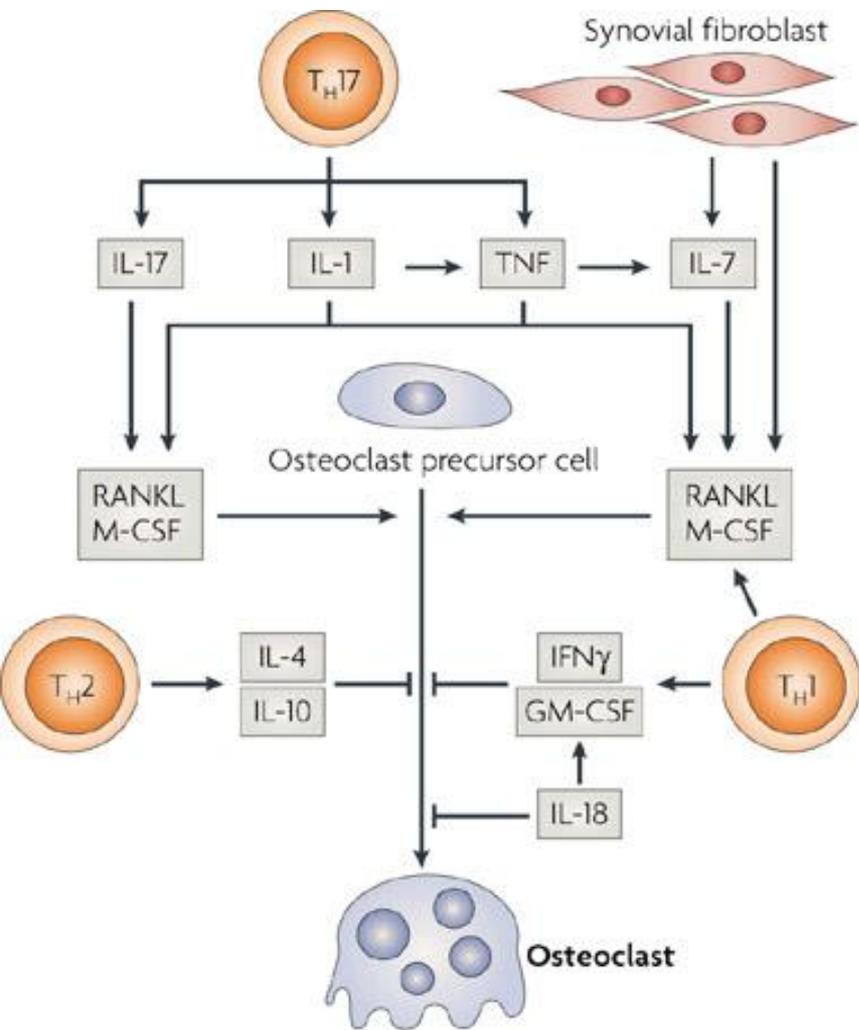


Innate response

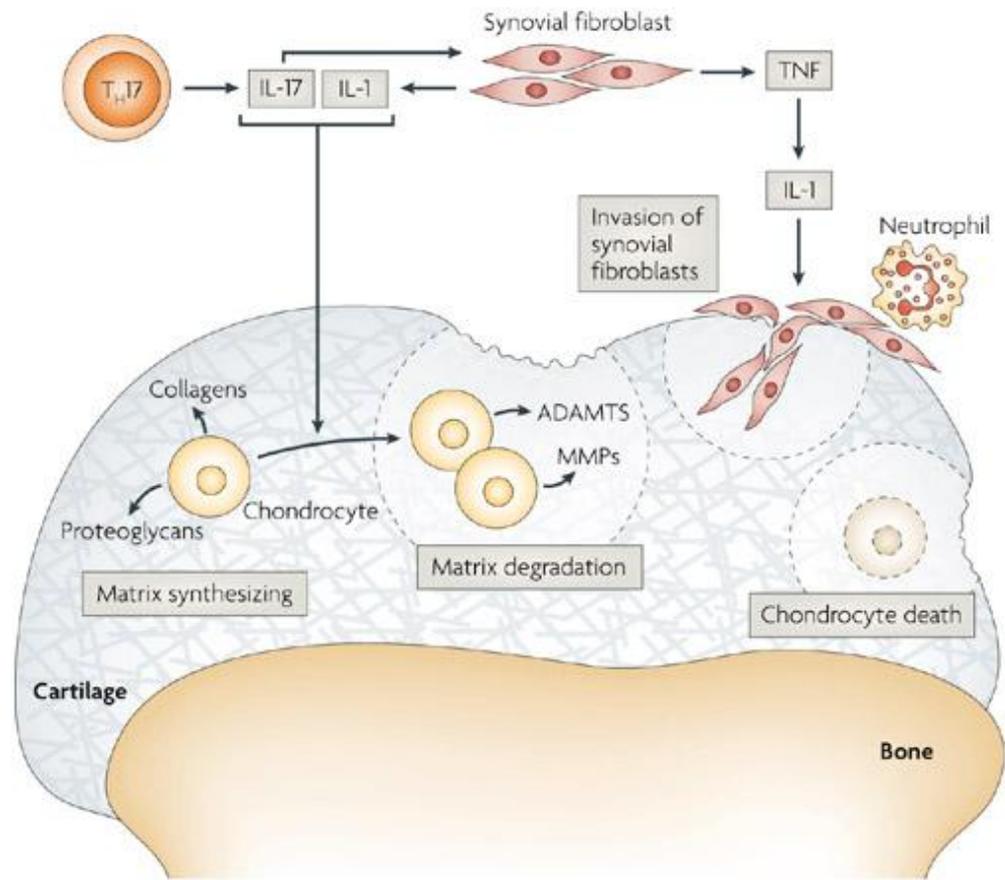


Participan:

- Citoquinas en la activación del linfocito T_{H0} a T_{reg} y T_{H17} : $IFN\alpha$, $INF\beta$, IL-6, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, IL-23, TGF- β .
- Relación de T_{reg} y T_{H17} con osteoblastos, condrocitos y fibroblastos: IL-6, IL-17, TNF y **RANKL** (Ligando Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B que permite la expansión de la masa osteoclástica activa capaz de formar sitios de resorción ósea.)
- Relación con células inflamatorias: IL-1, IL-17, IL-18, TNF, M-CSF



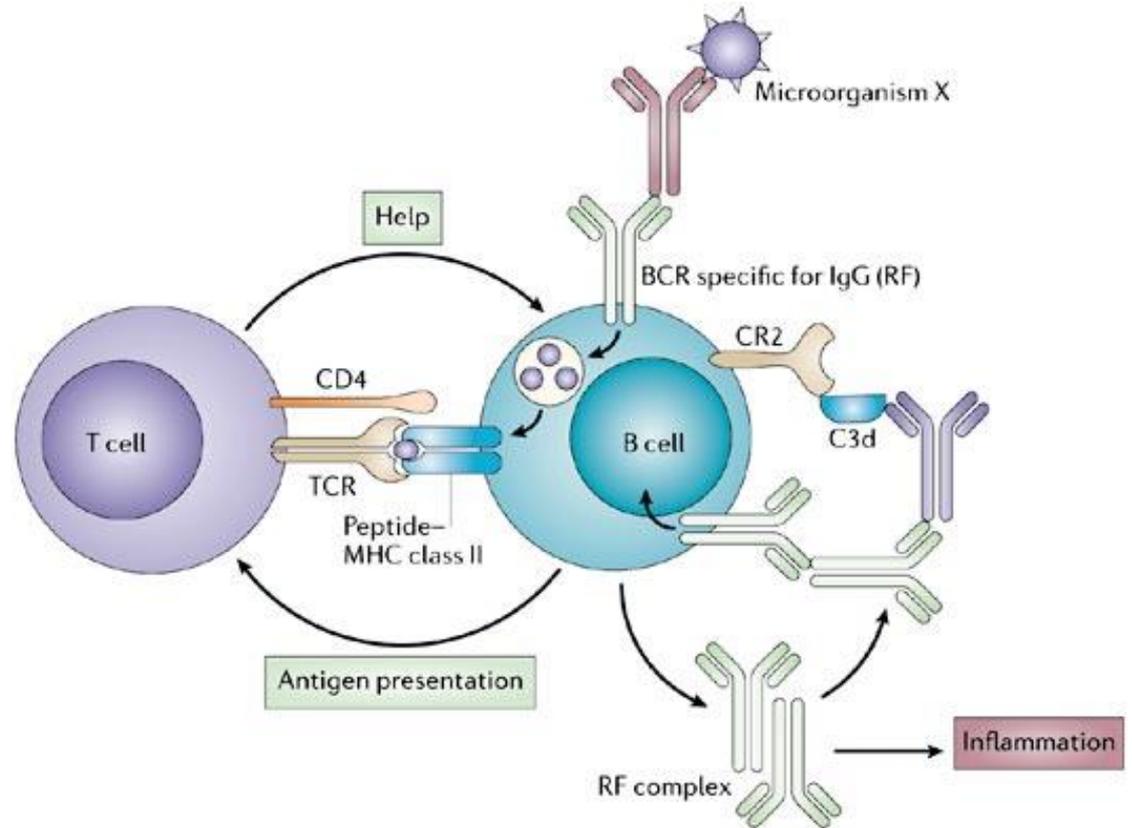
Nature Reviews | Immunology



Nature Reviews | Immunology

Hipótesis de auto perpetuación de los linfocitos B autorreactivos en AR

- ✘ El BCR de los linfocitos B secretores de ACS anti Fc (FR) pueden mediar la endocitosis de antígenos exógenos y recibir ayuda de linfocitos T específicos para tales antígenos después de su presentación. La IgG RF puede polimerizar y adquirir el componente C3d del complemento que puede amplificar las señales re-aférentes a través del BCR de especificidad Rf por coligamiento con el receptor 2 para complemento (CR2). Además los complejos IgG-RF son pro inflamatorios



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Immunology

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA

Es una poliartritis crónica.

Aproximadamente en las dos terceras partes de los pacientes comienza de forma gradual con fatiga, anorexia, debilidad generalizada y síntomas musculoesqueléticos vagos, hasta que se hace evidente la sinovitis.

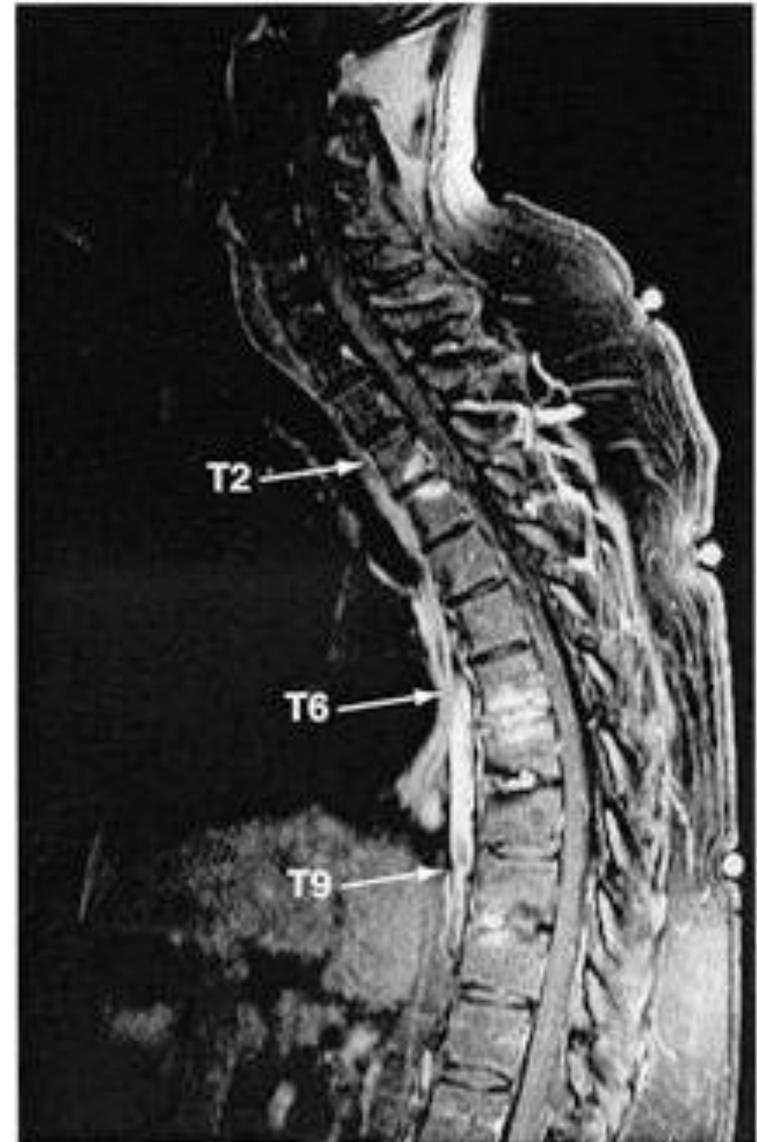
Los síntomas específicos por lo común aparecen de manera gradual con una afección poli articular, en especial de manos, muñecas, rodillas y pies, y por lo general en forma simétrica.

En aproximadamente 10% de los pacientes el inicio es más agudo y conlleva la aparición rápida de una poli artritis que se suele acompañar de síntomas generales como fiebre, linfadenopatía y esplenomegalia.

En una tercera parte de los pacientes los síntomas pueden estar limitados al principio a una o varias articulaciones.

Espondilitis anquilosante

- Los primeros síntomas :20 y los 25 años de edad, (5% de los casos después de los 40).
- Relacionada con el HLA-B27
- Sinovitis crónica con destrucción del cartílago articular
- Anquilosis osea especialmente entre articulaciones sacroiliacas y apofisiarias
- Inflamación de lugares de inserción tendoligamentosa-→ osificación
- Exostosis osea →anquilosis osea y fibrosa → inmovilidad vertebral
- 1/3 de los pacientes presentan compromiso de articulaciones de las caderas, rodillas y hombros



Espondilitis anquilosante

Miastenia grave

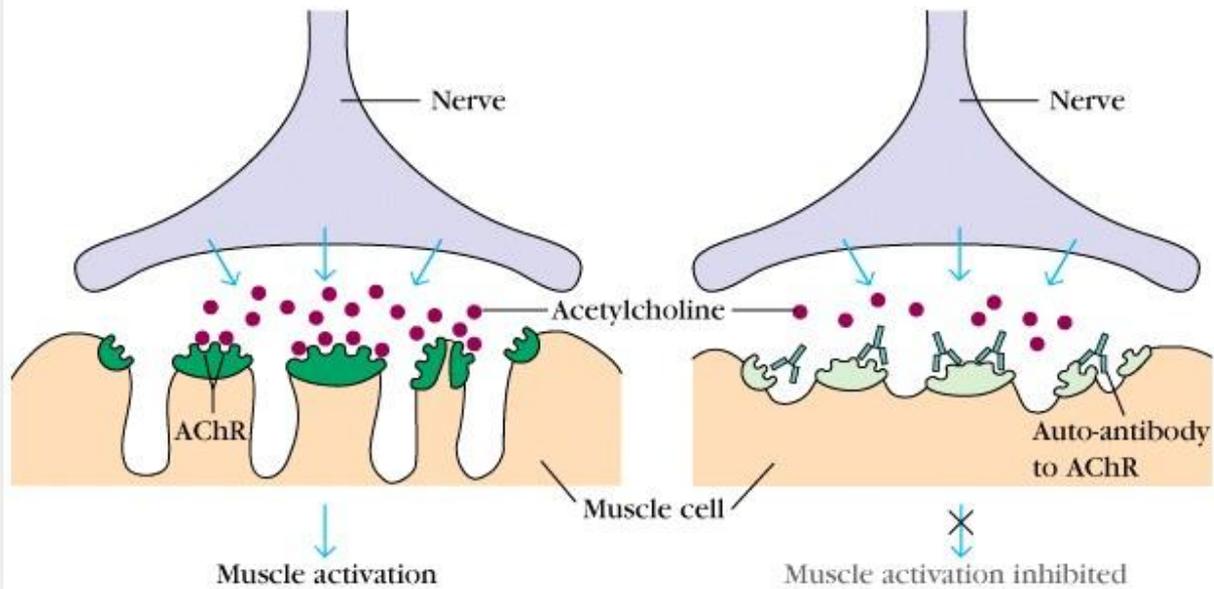
Síntomas

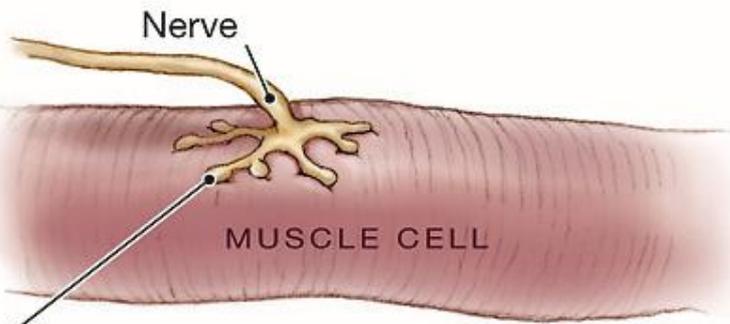
- Debilidad muscular
- Visión doble
- Debilidad en los músculos de los párpados produciendo su caída (ptosis)
- Dificultades para hablar (disartria) o sonreír
- Dificultades para masticar y deglutir

Myasthenia gravis ---- ptosis

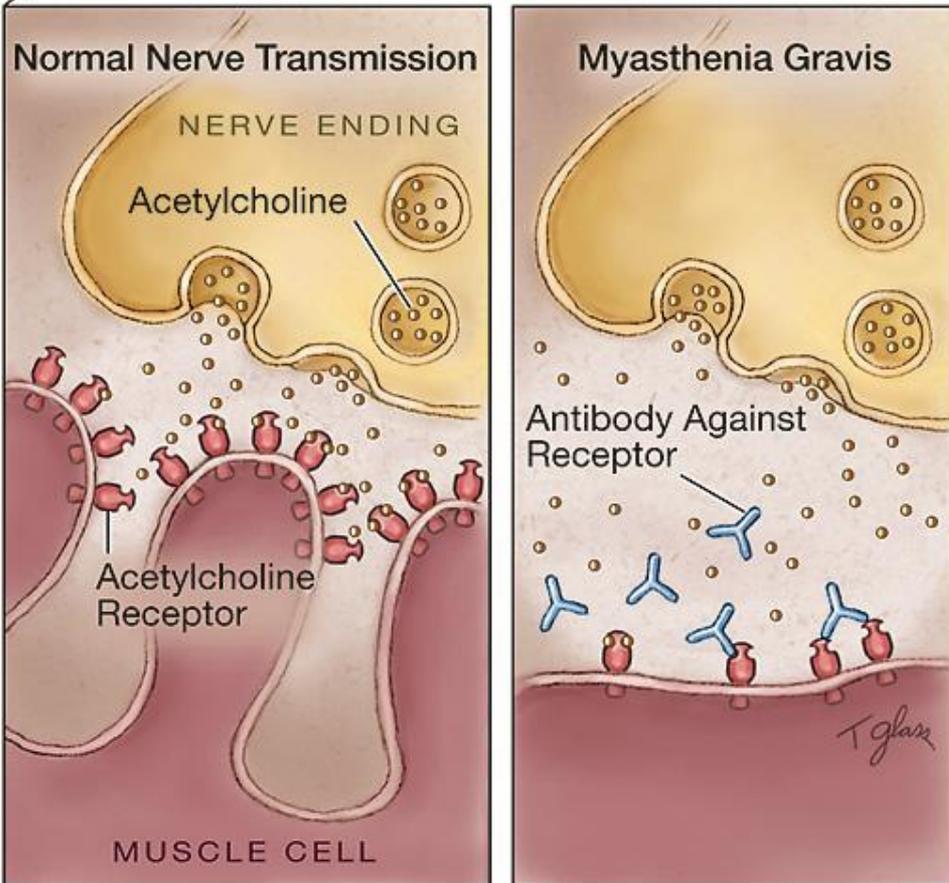


BLOCKING AUTO-ANTIBODIES (Myasthenia gravis)





Neuromuscular Junction



Mecanismos por los cuales los anticuerpos disminuyen el número de receptores

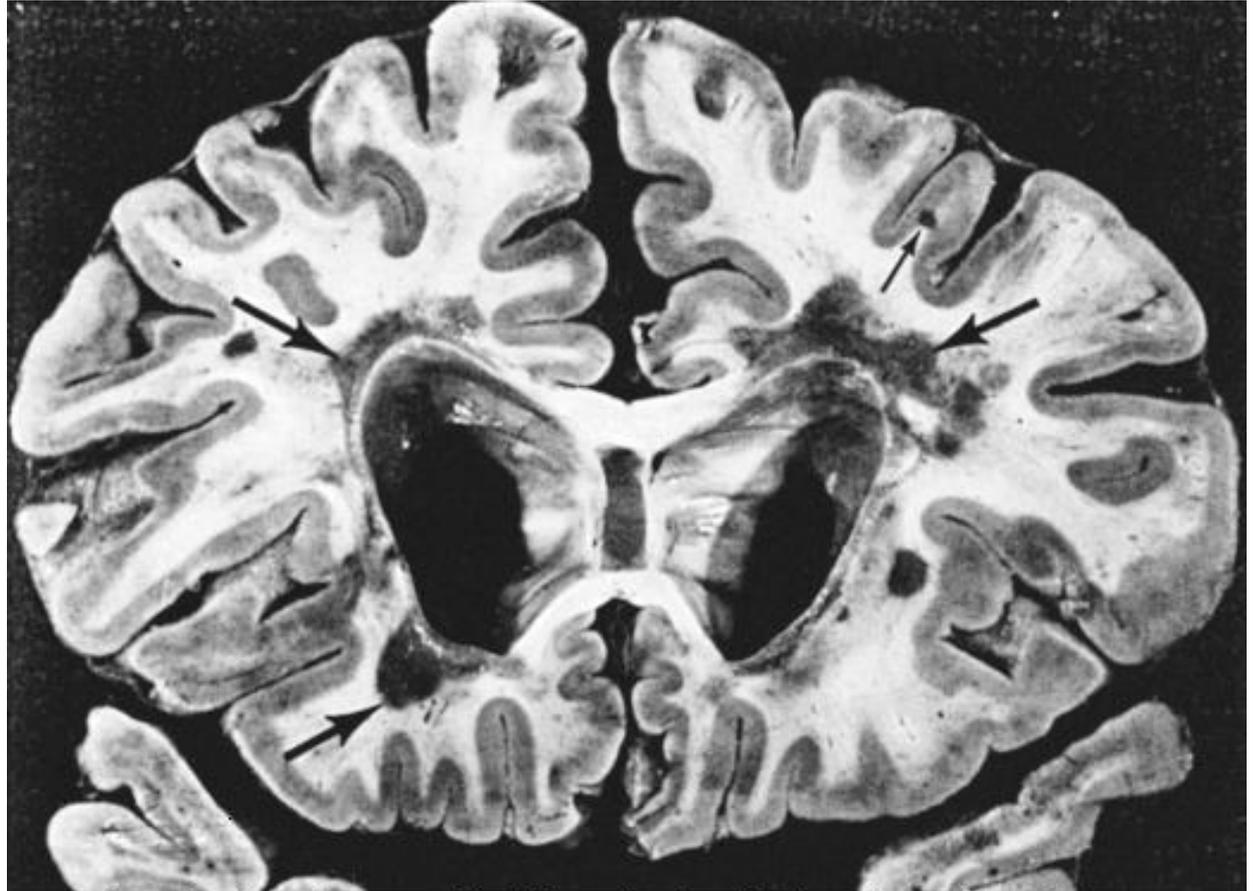
1) Degradación acelerada por enlaces cruzados y endocitosis precoz de los receptores.

2) Bloqueo del sitio activo del receptor.

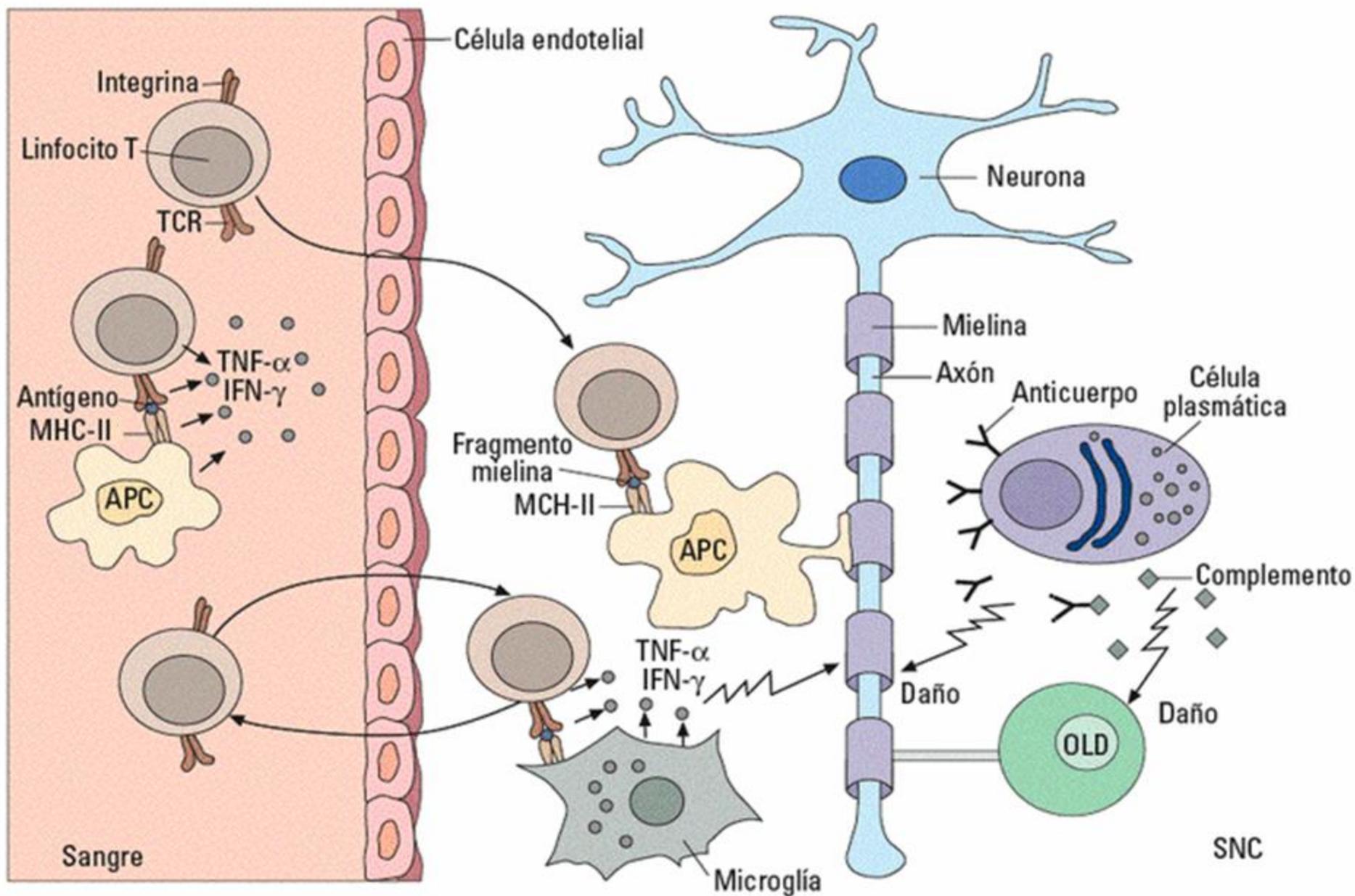
3) Lesión de la membrana muscular post-sináptica por los anticuerpos en colaboración con el sistema complemento

Esclerosis múltiple

Enfermedad desmielinizante autoinmune que se caracteriza por sisitintos episodios de deficit neurológico, separados en el tiempo, atribuibles a lesion en la sustancia blanca que estan separados en el espacio . Puede tener como consecuencia una movilidad reducida e invalidez en los casos más severos.



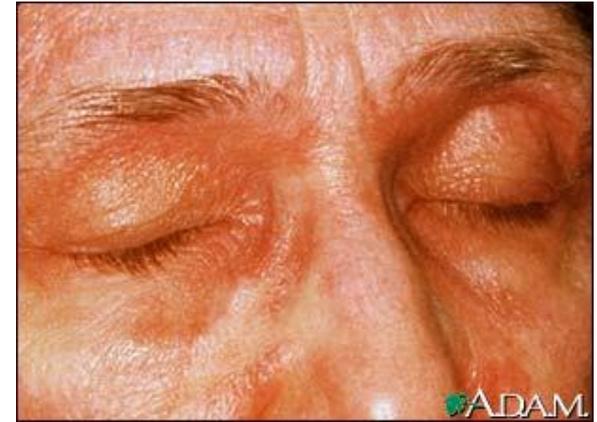
Corte de cerebro de paciente que falleció de esclerosis múltiple. Se observa lacas de desmielinización en la materia blanca (flechas grandes) y en el limite entre materia blanca y gris (flechas chicas)



Miopatías inflamatorias no infecciosas

- **Dermatomiositis:** piel y músculo esquelético

Ataque inmunológico a los vasos sanguíneos por Acs y Complemento → necrosis isquémica de miocitos → inflamación

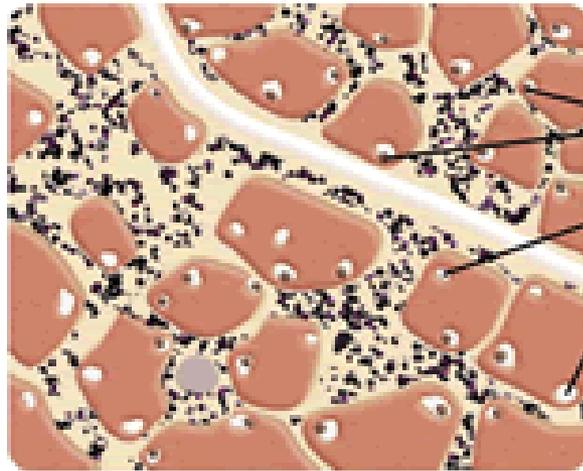


- **Polimiositis:** músculo esquelético → daño por linfocitos TCD8+ y macrófagos a las fibras musculares, anticuerpos antinucleares

- **Miositis por cuerpos de inclusión:** músculos distales
Linfocitos TCD8 en el músculo, depósitos intracelulares de proteína beta-amiloide (patogenia desconocida)



Miositis de Cuerpos de Inclusión



cuerpos de inclusión

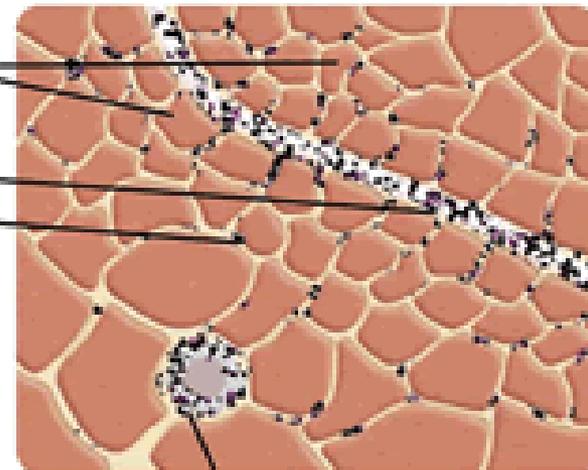
vacuolas

La miositis de cuerpos de inclusión se caracteriza por fibras musculares que contienen espacios vacíos, como burbujas (vacuolas) y aglomeraciones de material celular (cuerpos de inclusión). Las células inflamatorias pueden ser vistas entre las fibras.

Dermatomiositis

encogimiento (atrofia) de fibras cerca del borde del fascículo

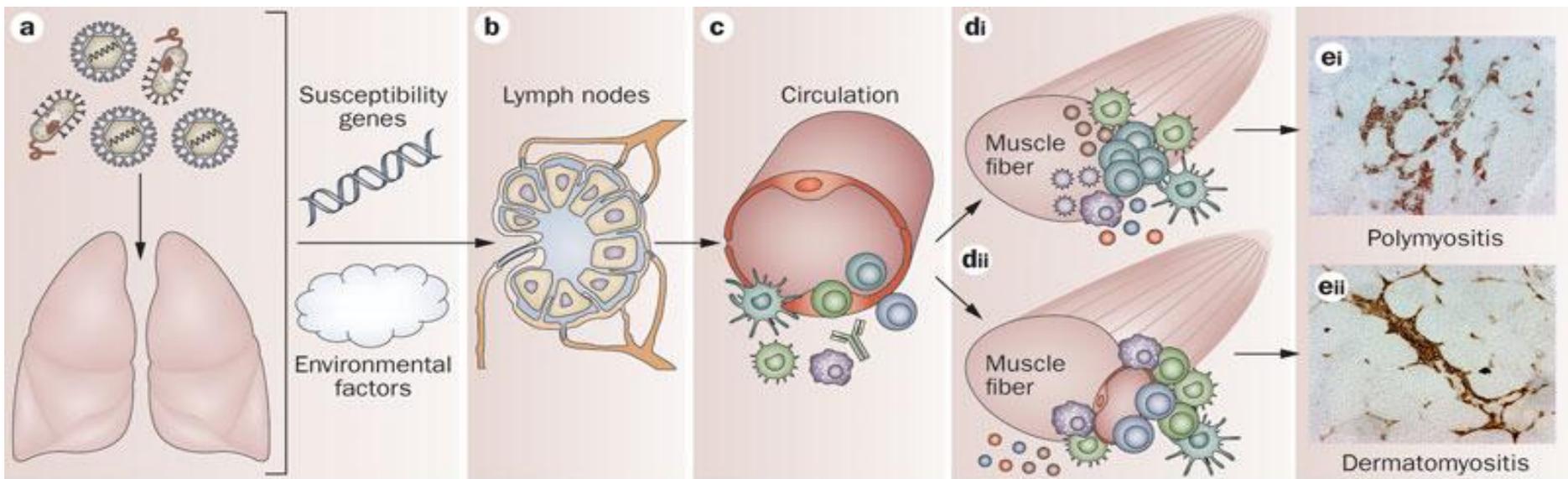
células inflamatorias alrededor del fascículo y entre las fibras



brazalete de células inflamatorias alrededor de vaso sanguíneo

En DM, las células inflamatorias están concentradas alrededor de los vasos sanguíneos en los bordes de los manojos de fibras musculares (fascículos), y las fibras en esta región a menudo se encogen. Las células inflamatorias pueden ser vistas a veces formando un brazalete alrededor de los vasos sanguíneos.

Patogenia



-  CD4⁺ T cell
-  CD8⁺ T cell
-  B cell
-  pDC
-  mDC
-  Macrophage
-  Virus
-  Bacteria
-  Autoantibody
-  Vessel
-  Type I IFN
-  Cytokines
-  Perforin and granzyme

Fin

