



CURSO Trienal UNIVERSITARIO DE POSTGRADO EN MEDICINA INTERNA – CLÍNICA MÉDICA

Módulo de Inmunología

- **Inflamasoma**
- **Citoquinas**
- **Inmunodeficiencias primarias y secundarias**
- **Enfermedades autoinflamatorias y autoinmunes**

Dra. Viviana Beatriz Falasco FACP

Ex Presidente Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires .

Especialista en Medicina Interna y Reumatología

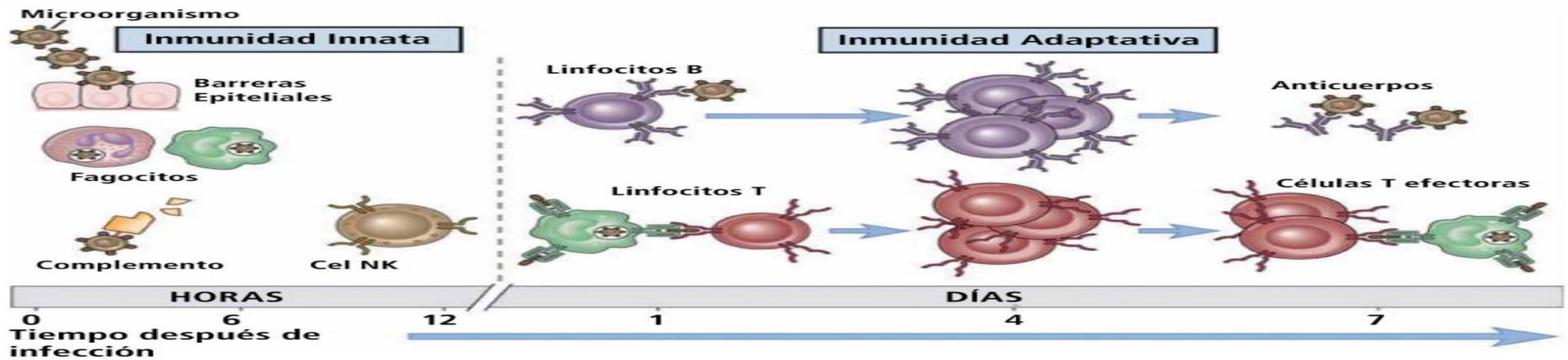
Prof. Titular Medicina Interna Universidad Favaloro . Prof. Adjunta

Medicina Interna Universidad de Buenos Aires

Directora de Carrera de Médico Especialista Medicina Interna. UBA

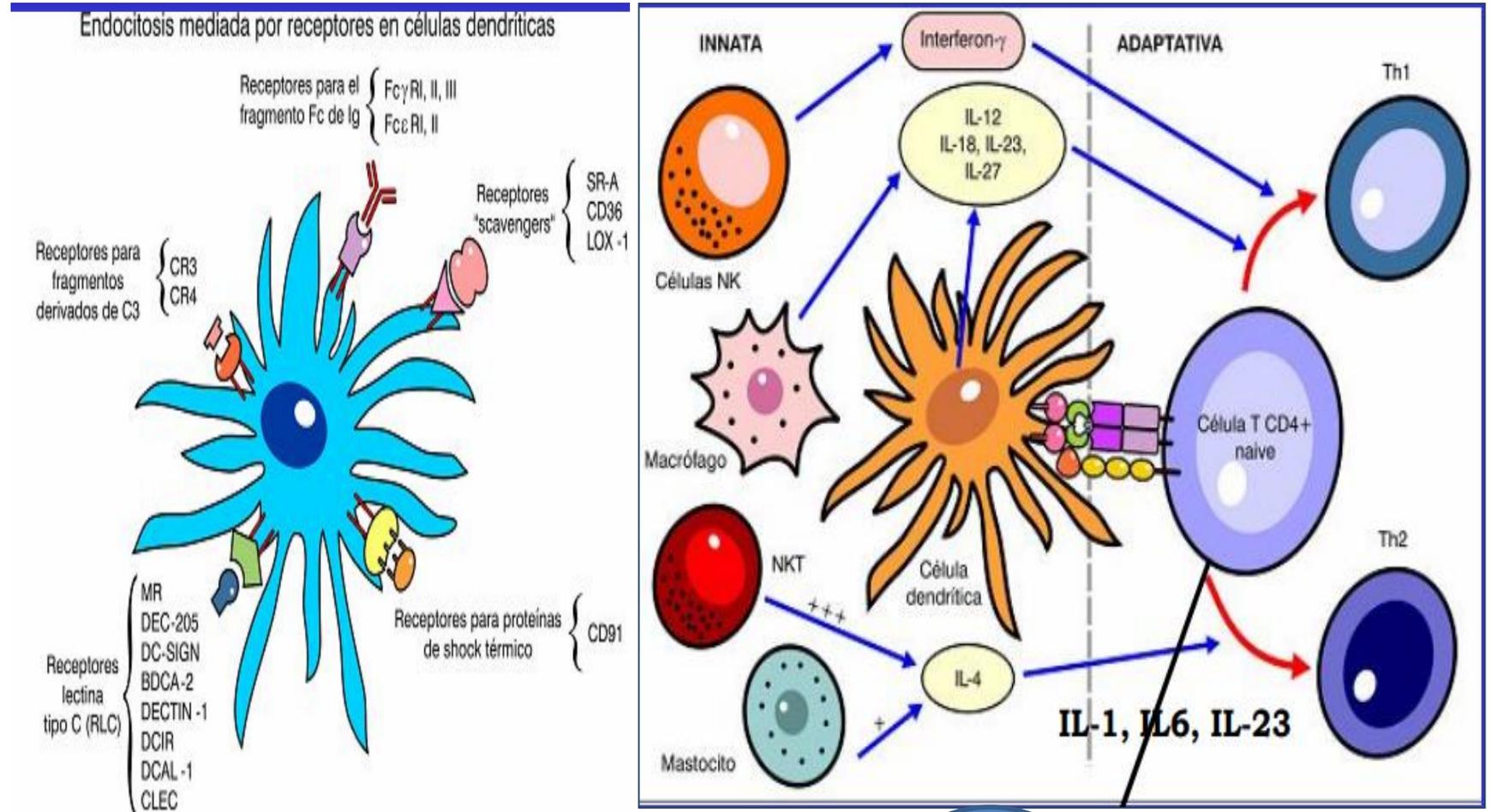
Respuesta Inmune

Barreras físicas	Respuesta inmune innata		Respuesta inmune adaptativa	
<ul style="list-style-type: none"> • Primera línea de defensa • Respuesta inespecífica 	<ul style="list-style-type: none"> • Segunda línea de defensa • Respuesta inespecífica, moderada • Sin memoria • Respuesta inmediata 		<ul style="list-style-type: none"> • Tercera línea de defensa • Respuesta específica (antígeno específico) • Periodo de latencia desde la exposición hasta la respuesta • Memoria inmunitaria tras la exposición 	
	Humoral	Celular	Humoral	Celular
	Receptor de Reconocimiento de patrones Sistema de complemento Enzimas citoquinas	Fagocitos Cel NK	Anticuerpos Citoquinas	Linfocitos B Linfocitos T



Células dendríticas orientan el curso de la inmunidad adaptativa

- Intervienen en ambos tipos de inmunidad como presentadoras de antígeno
- Componen 0,2 al 0,8 % de las células mononucleares de sangre periférica
- Expresan receptores de superficie
- Capacidad de producir Interferón tipo I.
- Se ubican en sangre periférica, órganos linfoides
- Papel relevante en etapas tempranas de infecciones virales



Th 17

Natural Killer

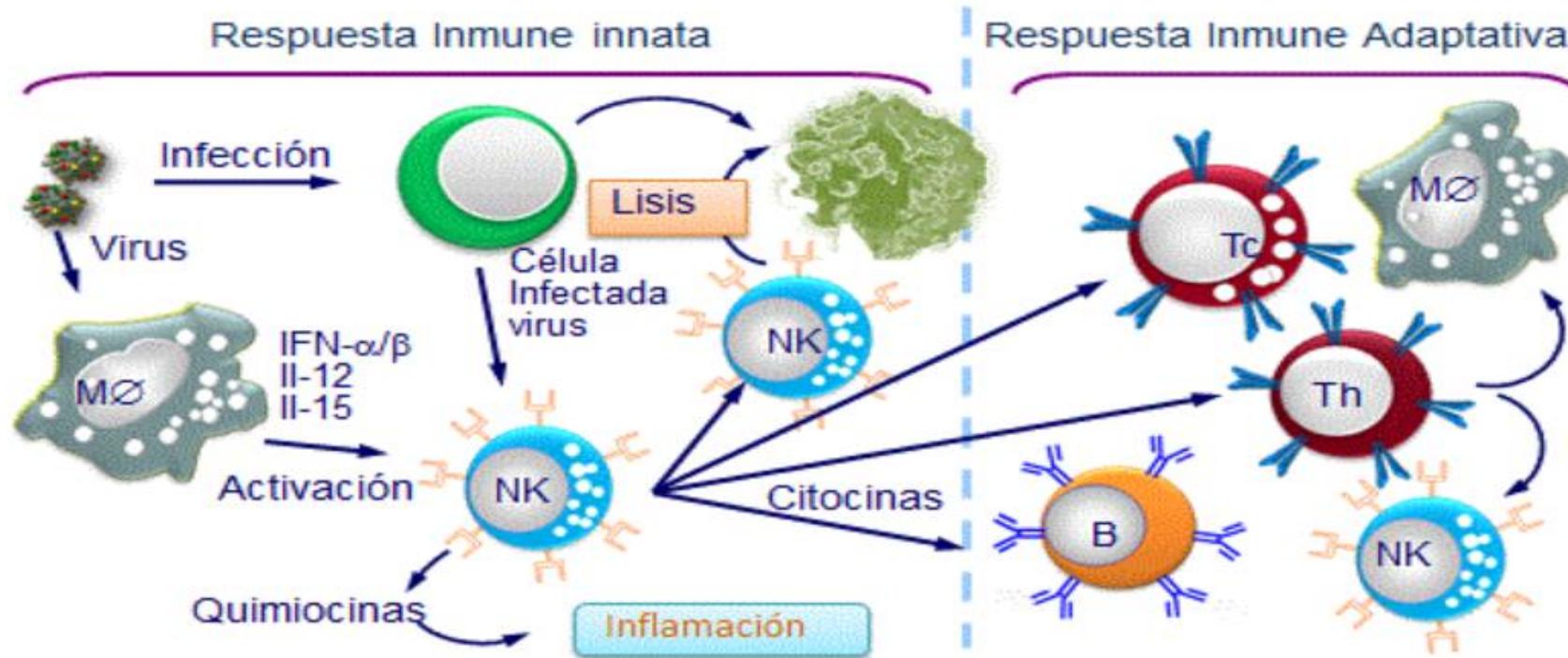
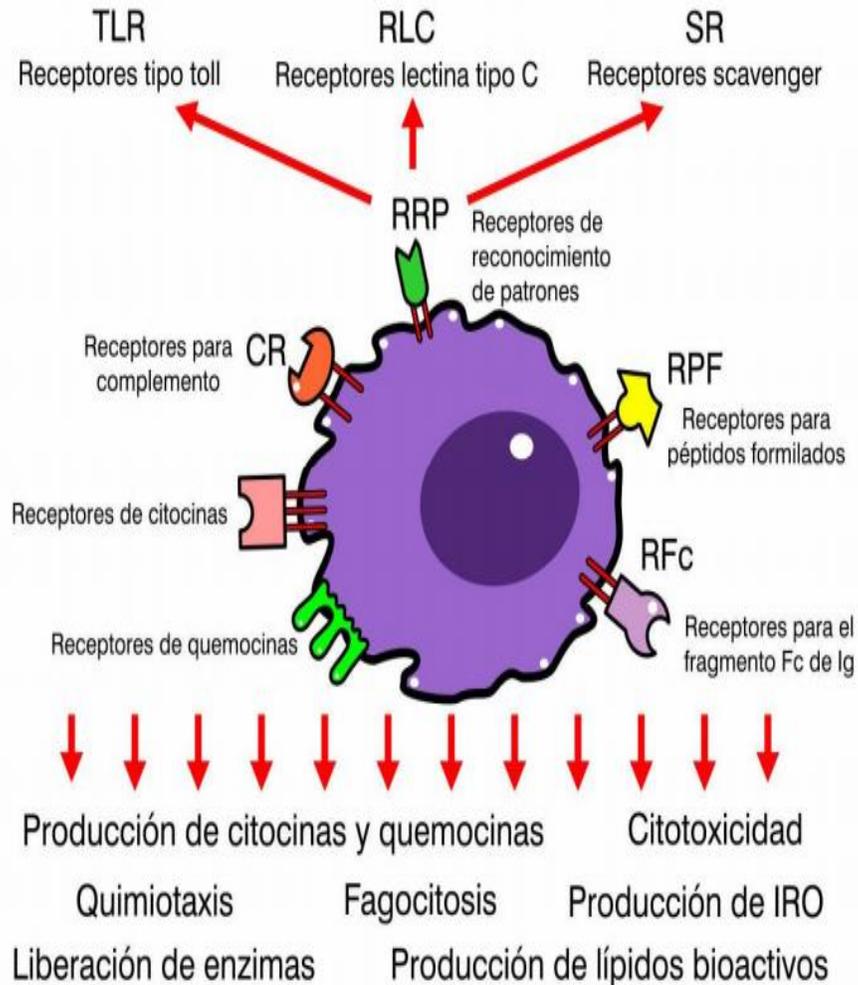


Figura 2. Células NK en la respuesta inmune innata y adaptativa

Activación de la célula de la inmunidad Innata

ACTIVACIÓN DE CÉLULAS DE LA INMUNIDAD INNATA



- PAMPs :Patrones moleculares asociados a patógenos
- DAMPs: Patrones moleculares asociados a daño

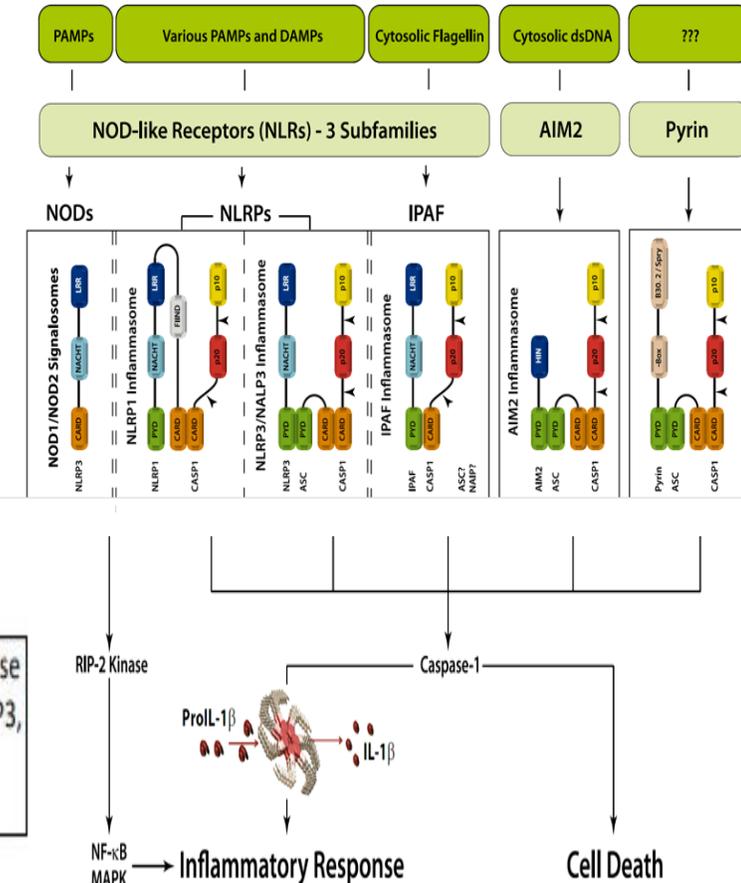
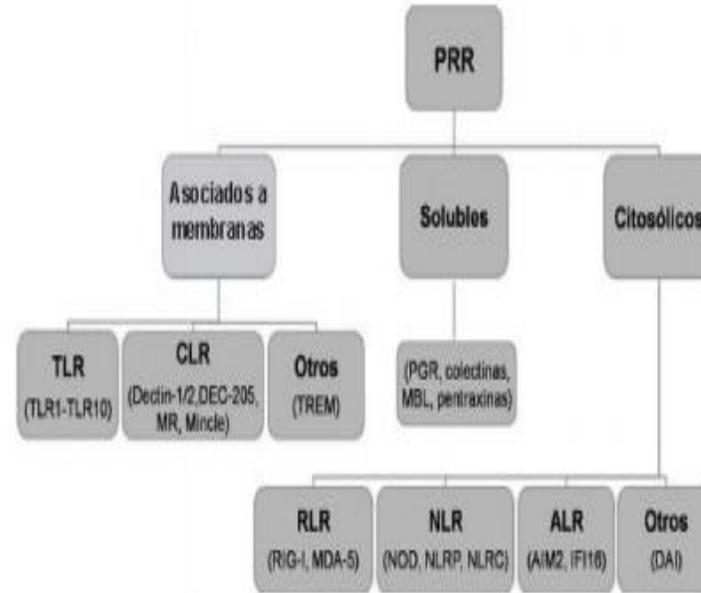
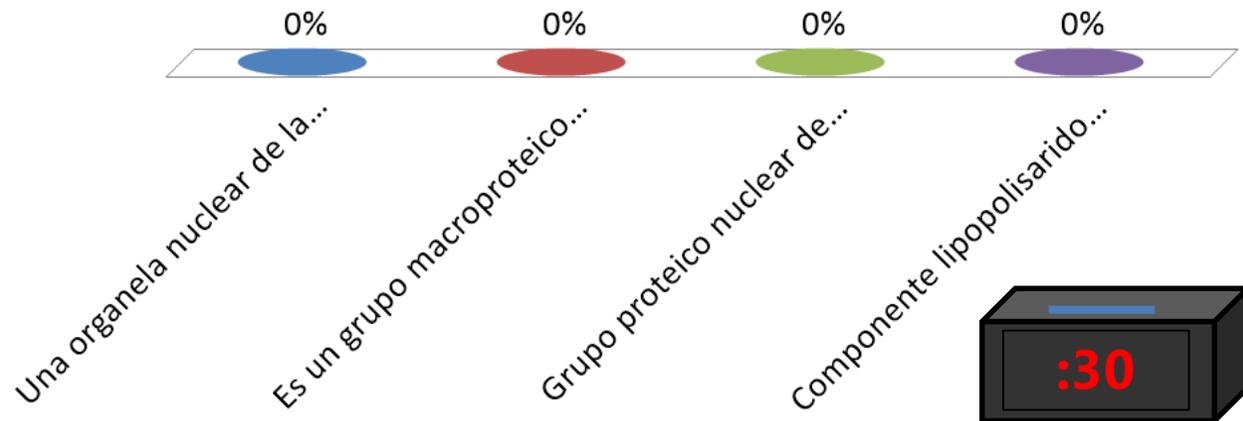


Figura 1. Clasificación de los diferentes receptores de patrones, entre los que se encuentran los citosólicos, los más importantes y estudiados, como es el NLRP3, uno de los PRR que posteriormente quedará ensamblado en la plataforma molecular denominada inflammasoma.

Que es el inflammasoma?

- A. Una organela nuclear de la inmunidad adaptativa
- B. Es un grupo macroproteico citosólico de la inmunidad innata
- C. Grupo proteico nuclear de ambas inmunidades
- D. Componente lipopolisarido de la inmunidad innata

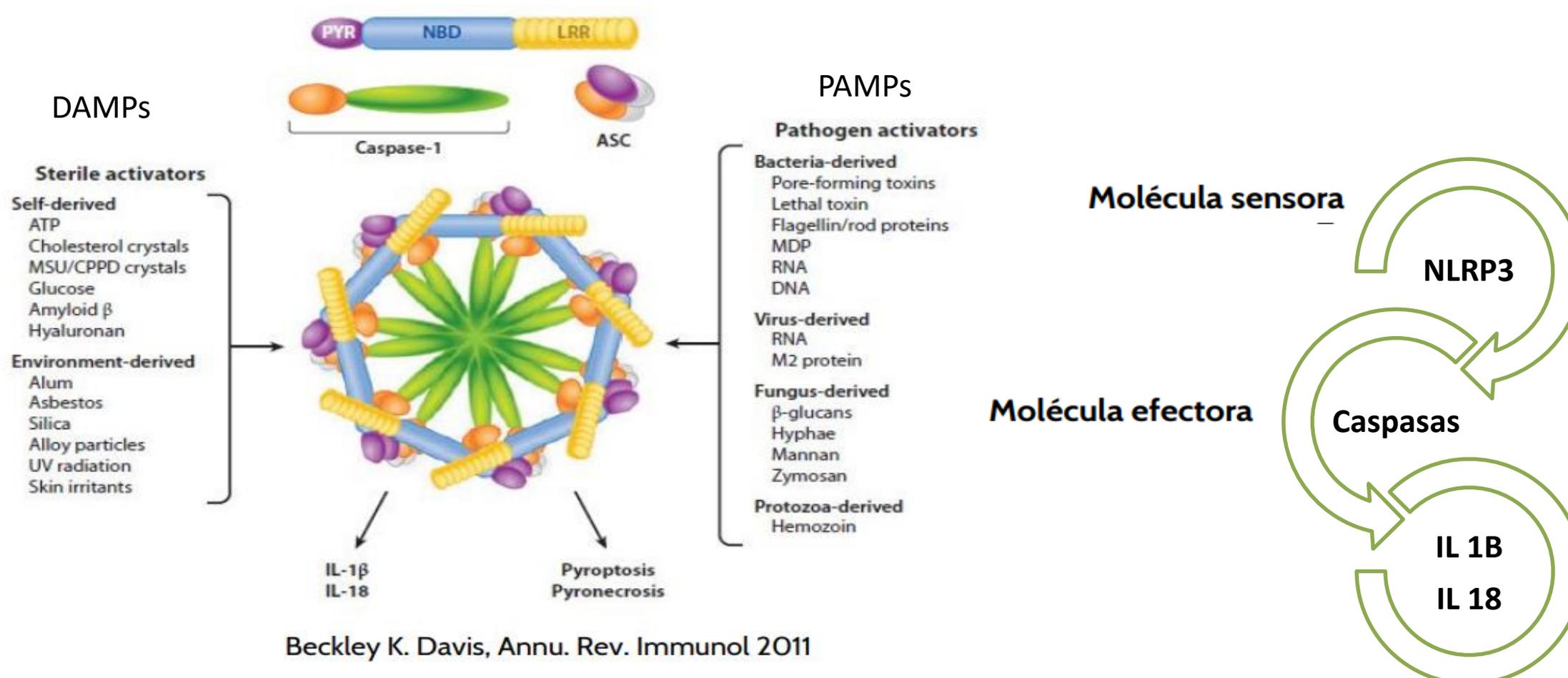
Contador de respuestas



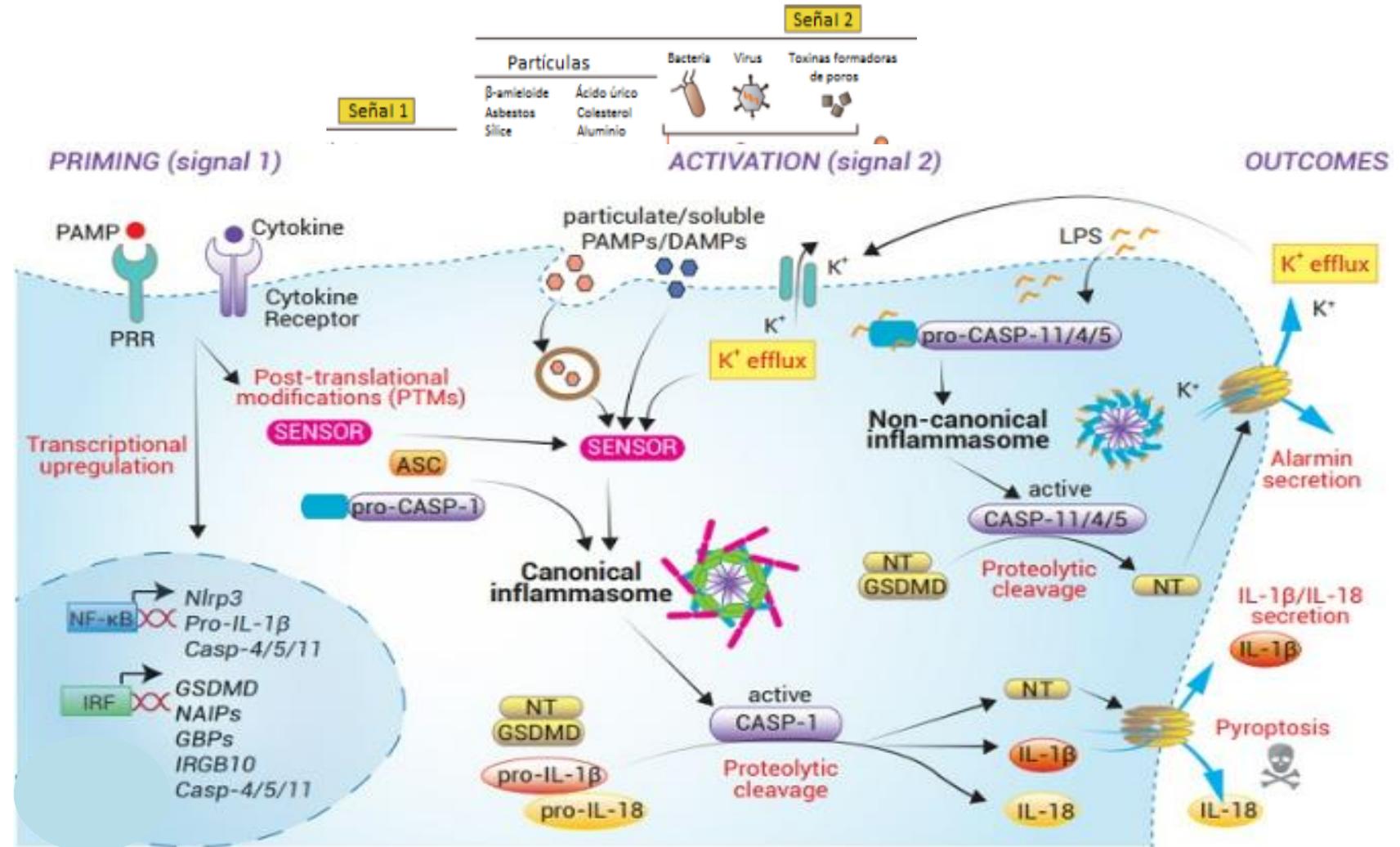
:30

Inflamasoma

- Complejo macromoleculare de la inmunidad innata



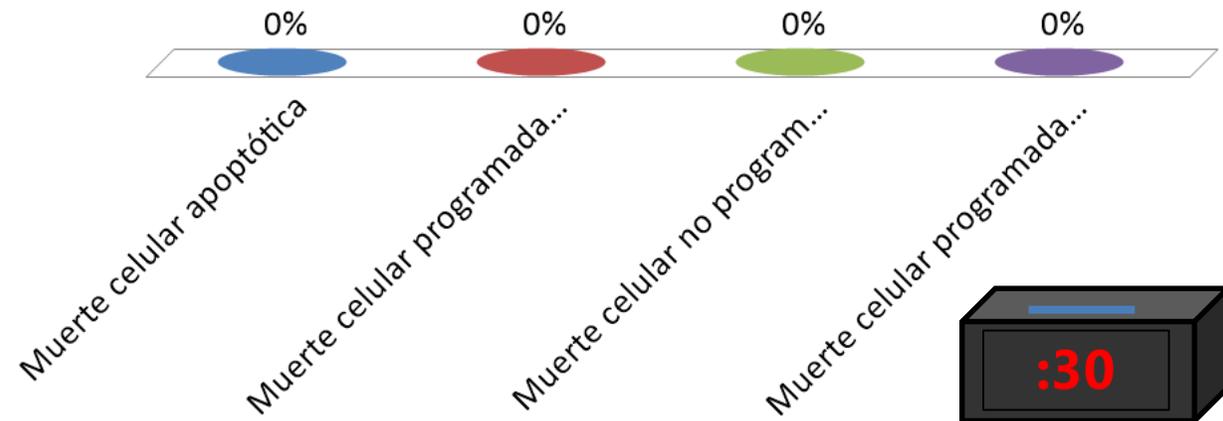
Los inflamasomas son grandes complejos multiproteicos intracelulares que juegan un papel central en la inmunidad innata.



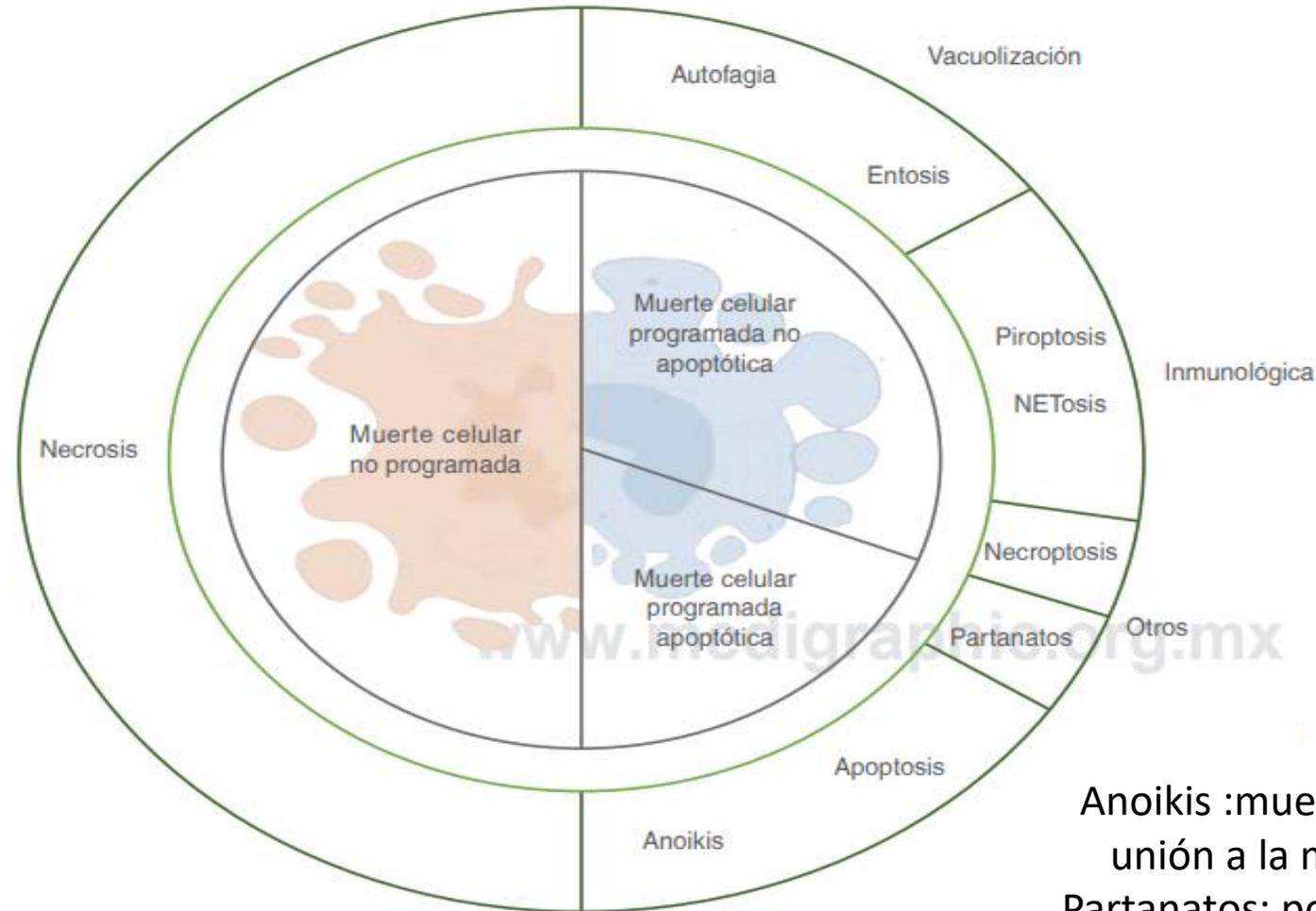
Qué es una piroptosis?

- A. Muerte celular apoptótica
- B. Muerte celular programada necrótica
- C. Muerte celular no programada inflamatoria
- D. Muerte celular programada durante procesos altamente inflamatorios

Contador de respuestas

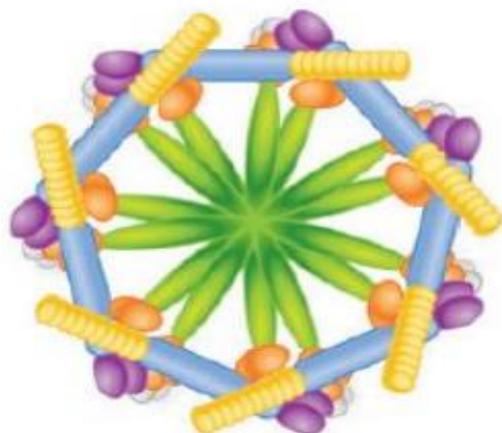


Tipos de muerte celular



Anoikis :muerte por inapropiada unión a la matriz extracelular
Partanatos: por hiperactivación de polimerasa y daño de ADN

Inflamasoma



Enf.
autoinflamatorias

Enf. Cardio
metabólicas

Enf.
Neurodegenerativas

Nuevos mecanismos celulares implicados en la inflamación vascular mediada por la interleuquina-1B (1 beta) y la glucosa: Papel del inflamasoma NLRP3 y de las vesículas extracelulares

Autor (es): San Hipólito Luengo, Álvaro

Director (es): Peiró Vallejo, M. Concepción ; Sánchez Ferrer, Carlos Félix

Entidad: UAM. Departamento de Farmacología

Fecha de edición: 2021-04-16

> [Antioxid Redox Signal](#). 2017 Aug 10;27(5):269-275. doi: 10.1089/ars.2016.6970. Epub 2017 Jan 20.

Could NLRP3-Inflammasome Be a Cardiovascular Risk Biomarker in Acute Myocardial Infarction Patients?

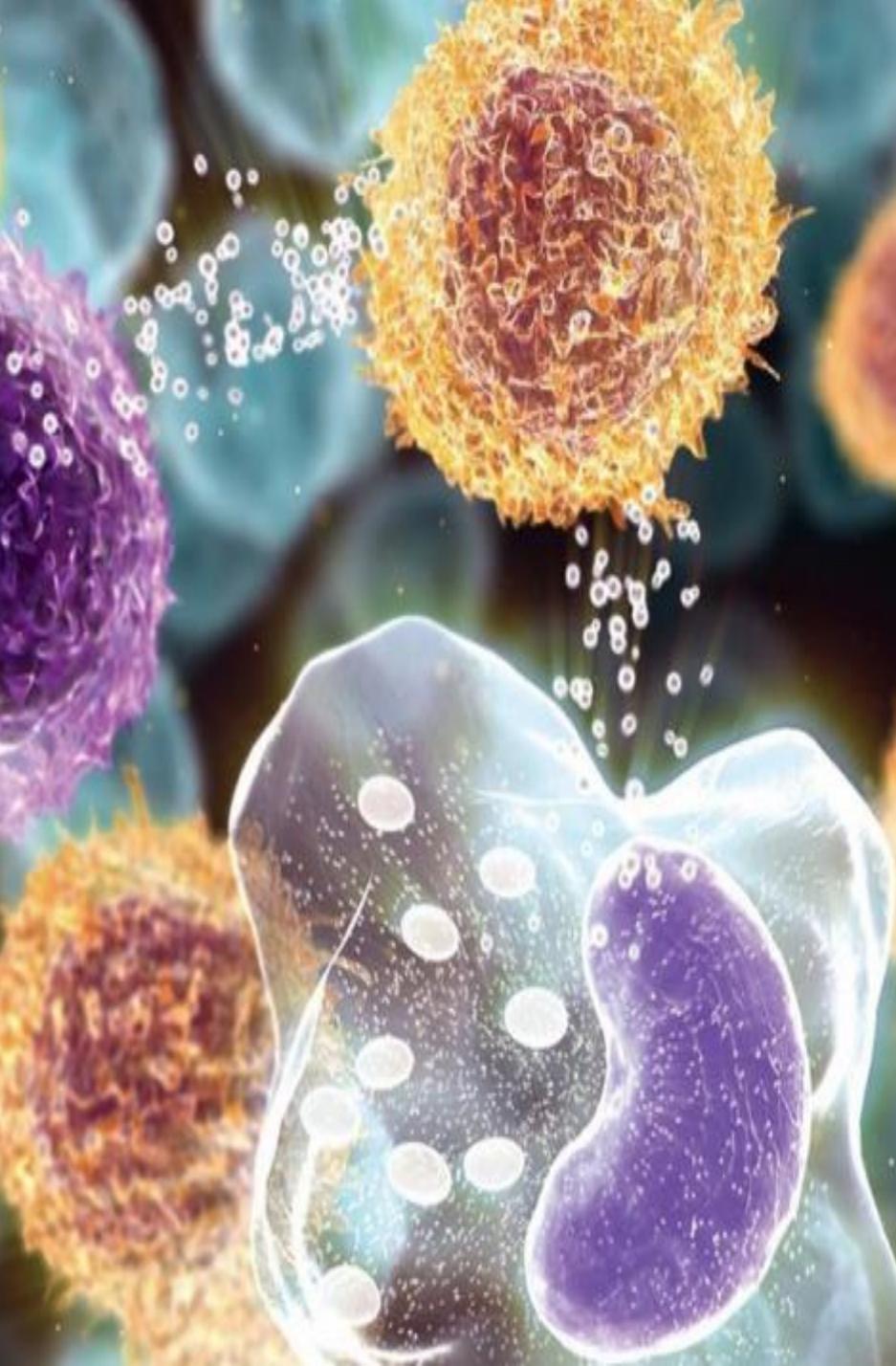
Pedro Bullón ¹, Francisco J Cano-García ², Elisabet Alcocer-Gómez ¹, Alfonso Varela-López ³, Lourdes Roman-Malo ¹, Rafael J Ruiz-Salmerón ⁴, José L Quiles ³, José M Navarro-Pando ⁵, Maurizio Battino ⁶, Jesús Ruiz-Cabello ^{7 8}, Luis J Jiménez-Borreguero ^{9 10}, Mario D Cordero ¹

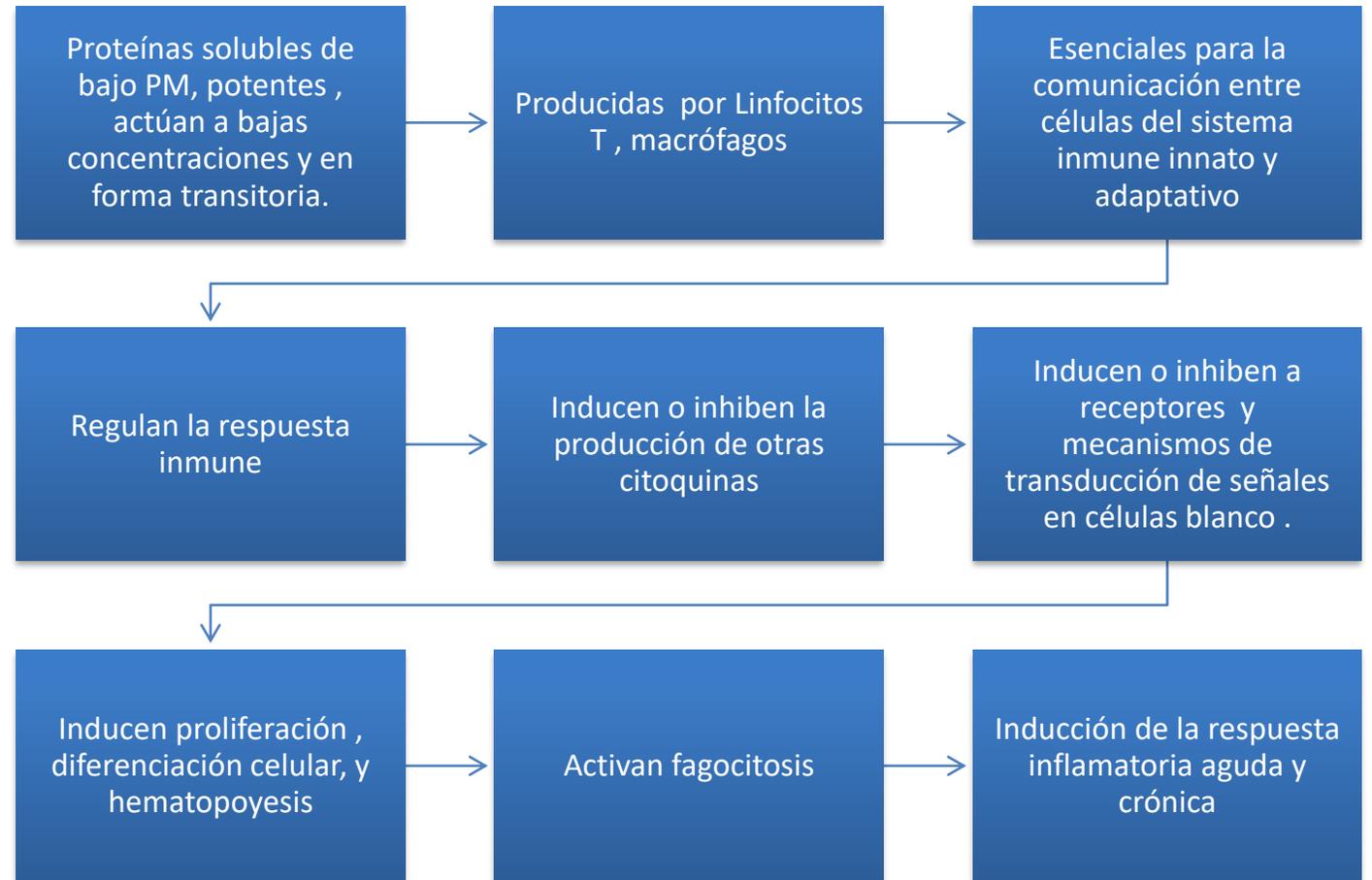
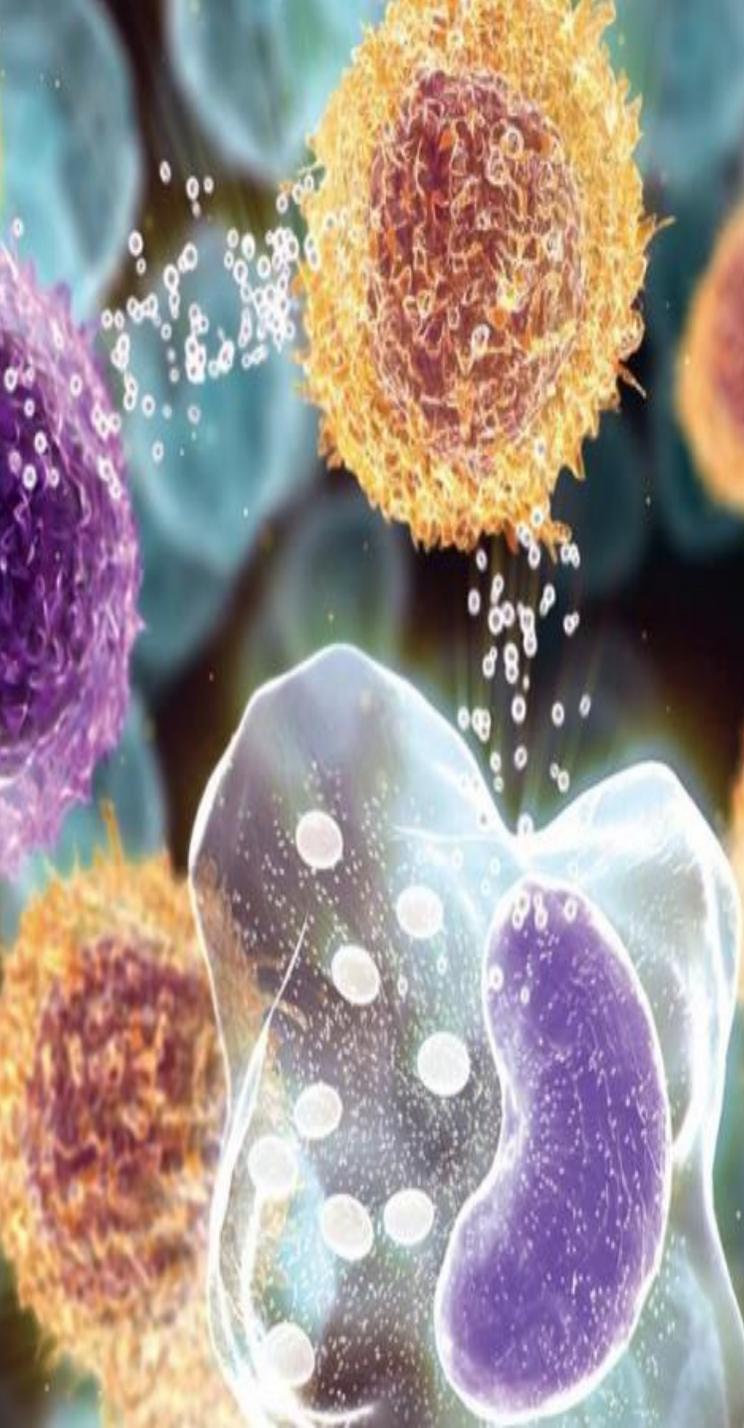
Affiliations + expand

PMID: 27967213 DOI: 10.1089/ars.2016.6970

CITOQUINAS

- ¿Que son y para qué sirven?





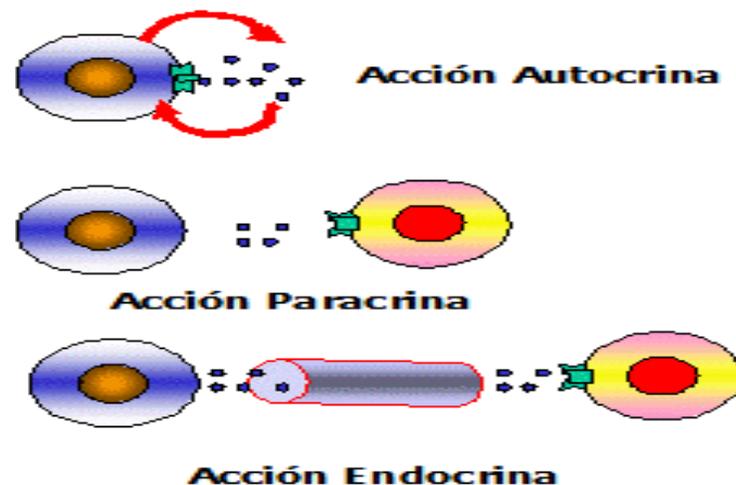
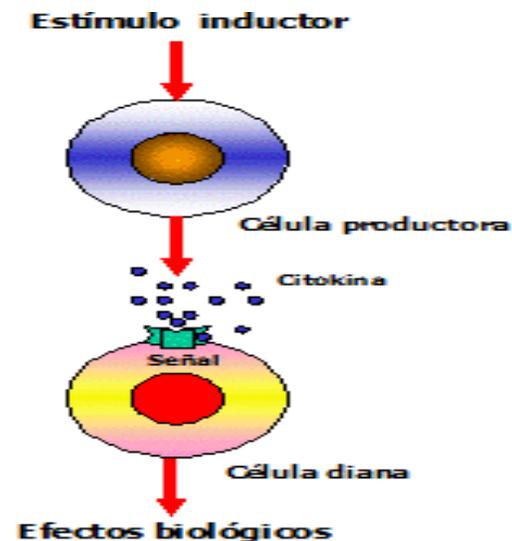
▪ Pueden ser:

▪ Interleuquinas (más de 30), Interferones, factores de crecimiento, TNF , adipocinas etc

Propiedades

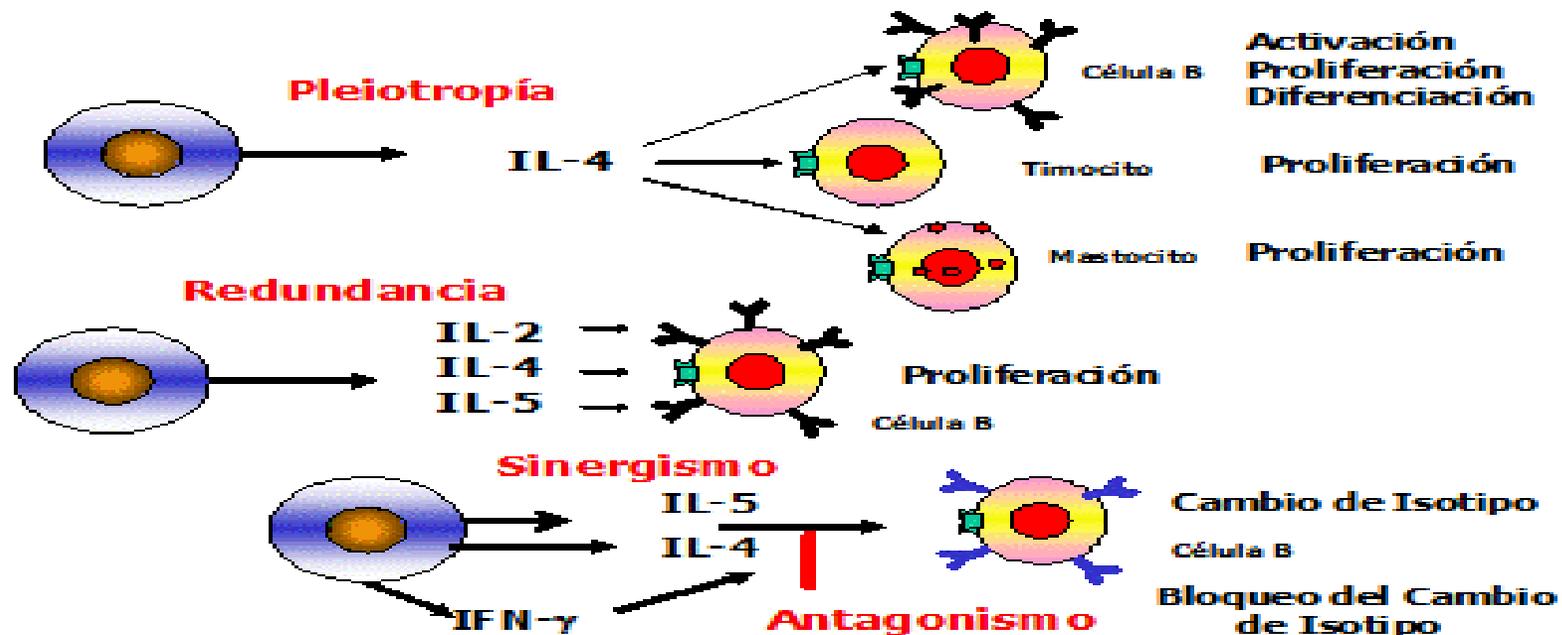
Según su actividad

- **Autocrina:** actúan sobre la misma célula productora
- **Paracrina:** actúan sobre células vecinas
- **Endócrina:** cuando son producidas en grandes cantidades y pasan a la circulación.
- Se unen a receptores específicos de la membrana de las células donde van a ejercer su función: reordenamiento en la membrana celular y activación de 2 mensajeros .
- Poseen afinidad elevada por el receptor

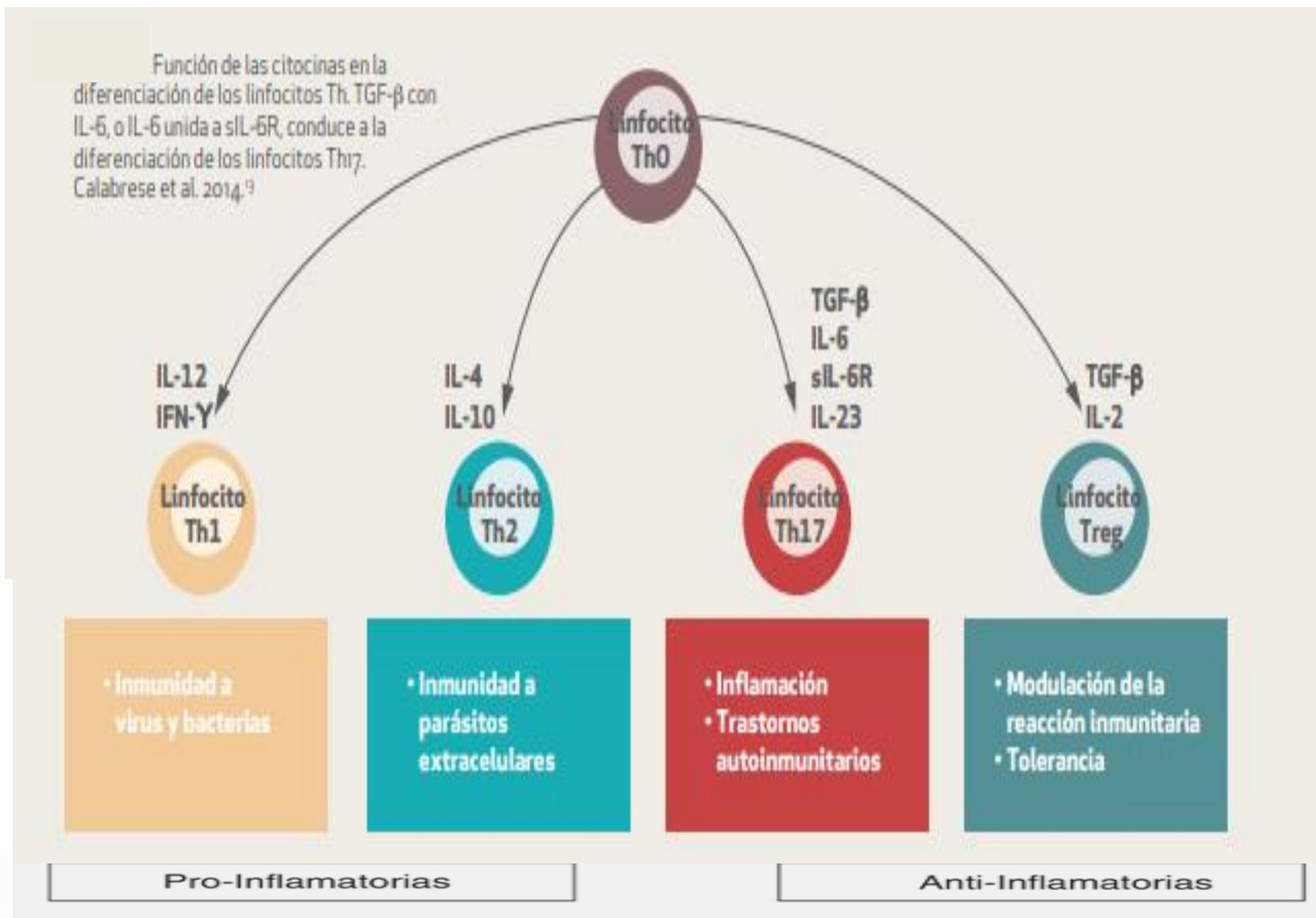


Propiedades

- **PLEIOTROPIA:** una citoquina tiene múltiples funciones al actuar en diferentes células
- **REDUNDANCIA:** distintas citoquinas actúan sobre una misma célula y producen el mismo efecto
- **SINERGISMO :** 2 o mas citoquinas producen un efecto que se potencia mutuamente
- **ANTAGONISMO:** Inhibición o bloqueo mutuo de sus efectos



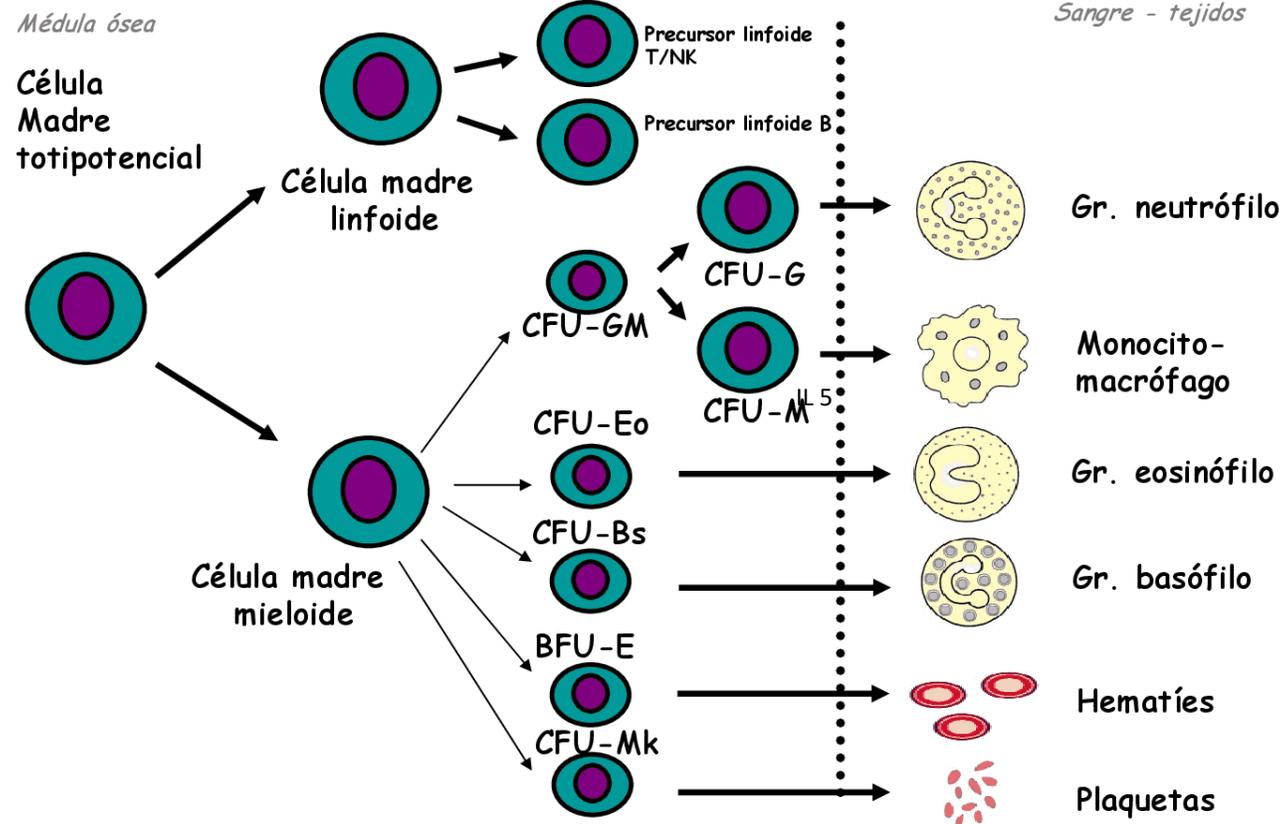
Función de las Citoquinas en la diferenciación de linfocitos



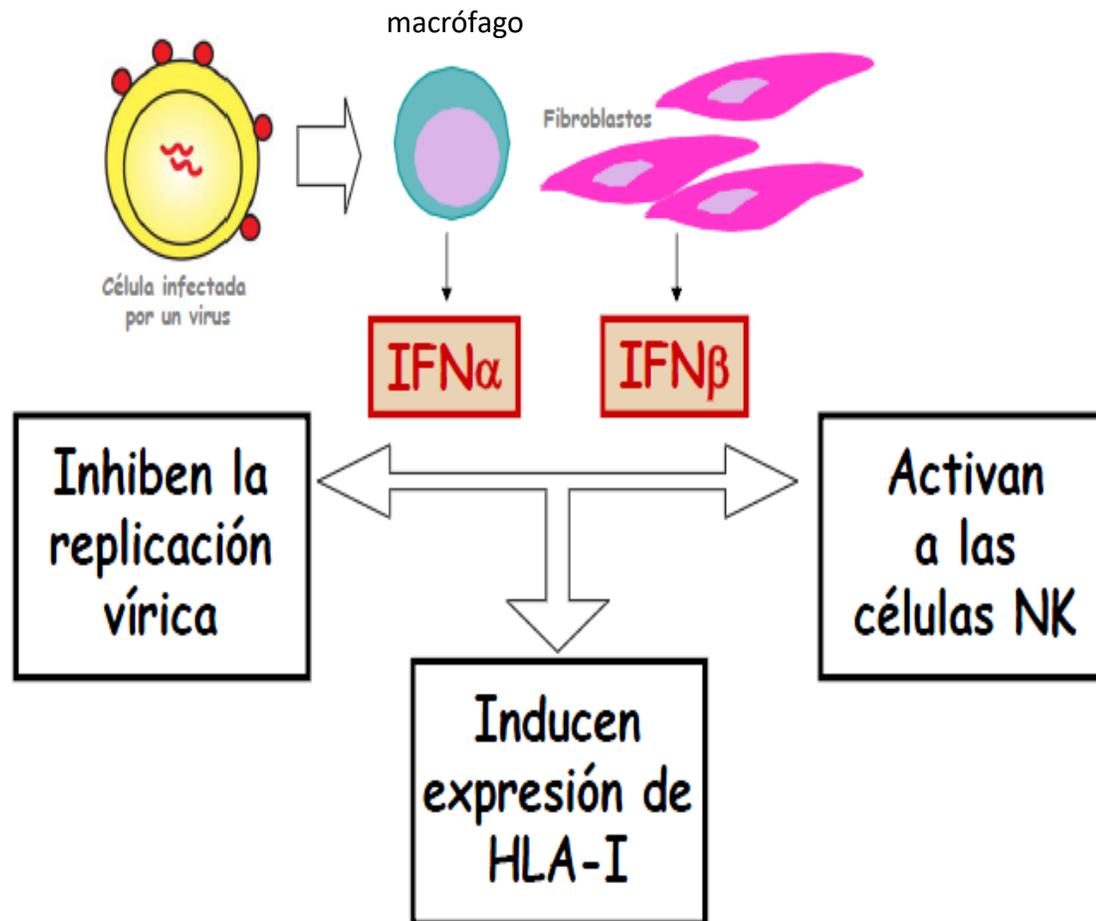
Citoquinas en la proliferación celular

Factores de crecimiento hematopoyético

Principales citoquinas: Factores estimulantes de colonias (CSF)



Citoquinas de la respuesta inmune innata



Interferones tipo 1 (IFN-I) en humanos		
Nombre	Receptor del IFN-I	Secretados por
IFN-alfa	(IFN-A-R)	Célula dendrítica y Monocito
IFN-beta	(IFN-A-R)	Fibroblastos
IFN-epsilon		
IFN-kapa		
IFN-omega		
Interferones tipo 2 (IFN-II) en humanos		
Interferones tipo 3 (IFN III)		
IFN-gama	IFN-G-R	Linfocitos T colaboradores 1

Producción de Interferones:

IFN α : NK, macrófagos

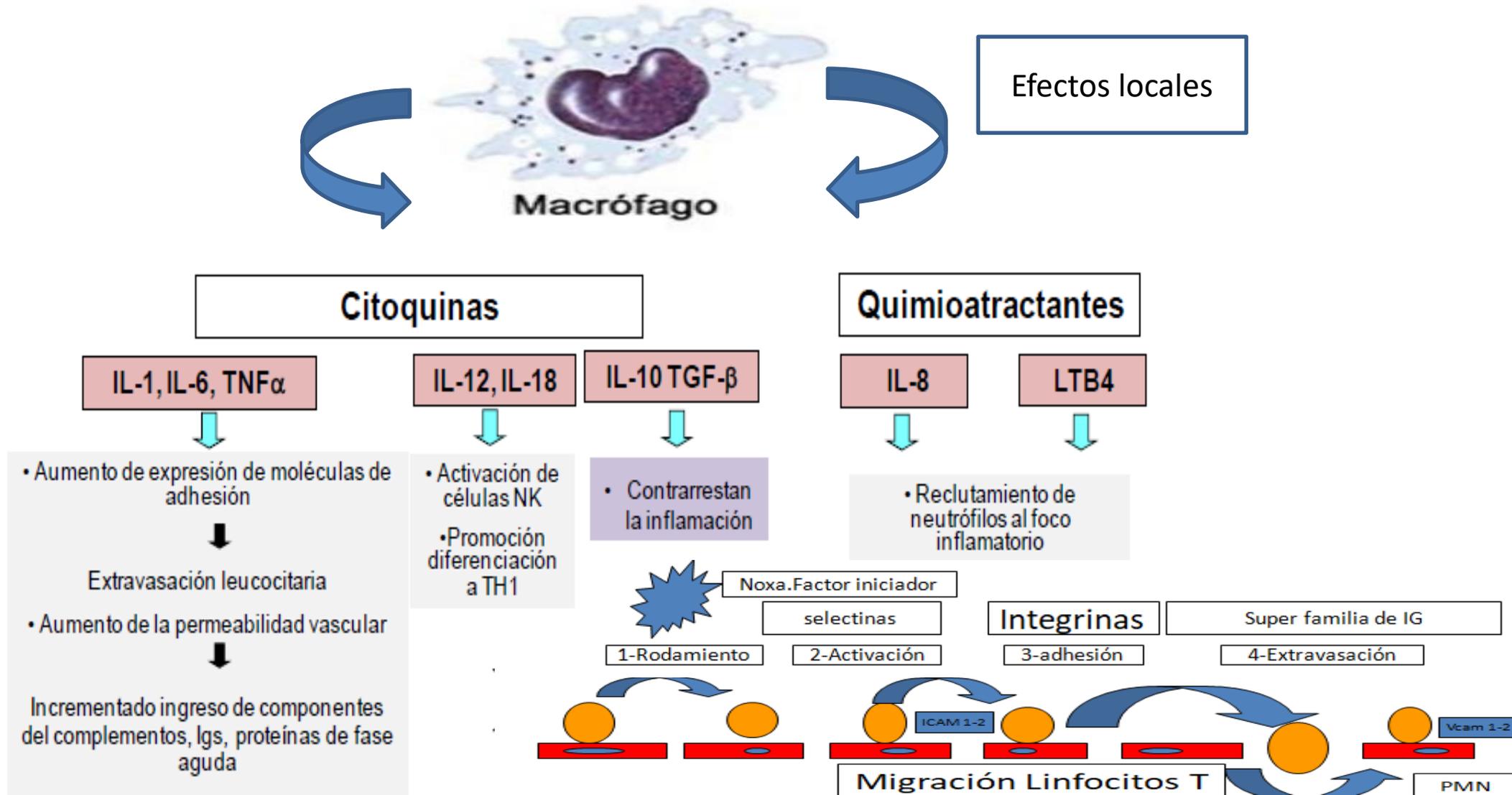
IFN β : Fibroblastos, macrófagos

IFN γ : Linf T, NK, macrófagos

INTERFERONES:

- Antiviral
- Inmunomodulador
- Actividad antitumoral antiproliferativo

Citoquinas respuesta inmune innata



Citoquinas de la respuesta inmune innata



Efectos Sistémicos

Citoquinas

IL-1, IL-6, TNF α

IL-12, IL-18

Factores de crecimiento
G-CSF, M-CSF, GM-CSF, FGF, VEGF

Respuesta de fase aguda

Activación de células NK

Inducción de la diferenciación de células T CD4 al fenotipo T_H1

Estimulan la producción de diversos linajes celulares

HIGADO
MEDULA OSEA
HIPOTALAMO

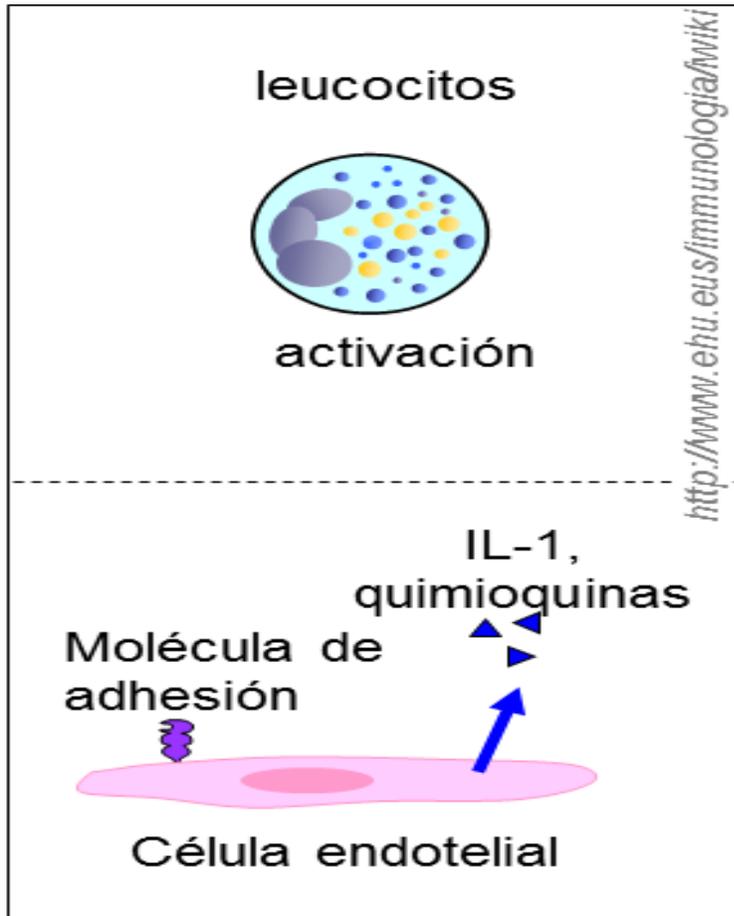
Síntesis de Proteínas de Fase Aguda
Movilización de neutrófilos
Aumento de la temperatura corporal

TNF α
Efectos locales
Vasodilatación
↑ permeabilidad vascular
Activa endotelio vascular

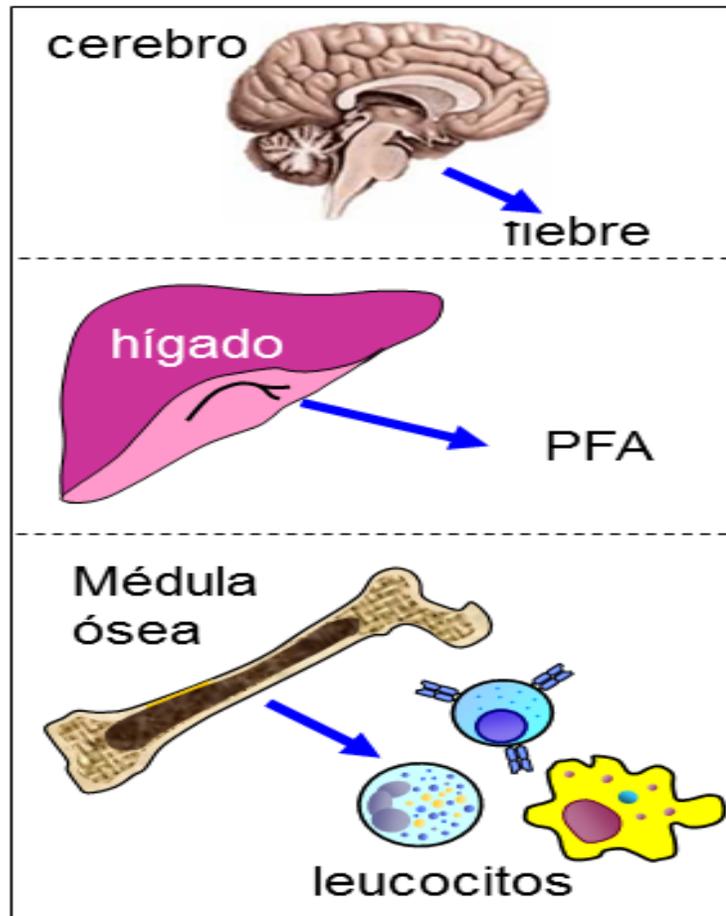
IL1, IL6, IL12
Hipotálamo: fiebre
Hígado: aumento de reactantes de fase aguda
Activan Linf T-B- NK

Acciones de TNF α

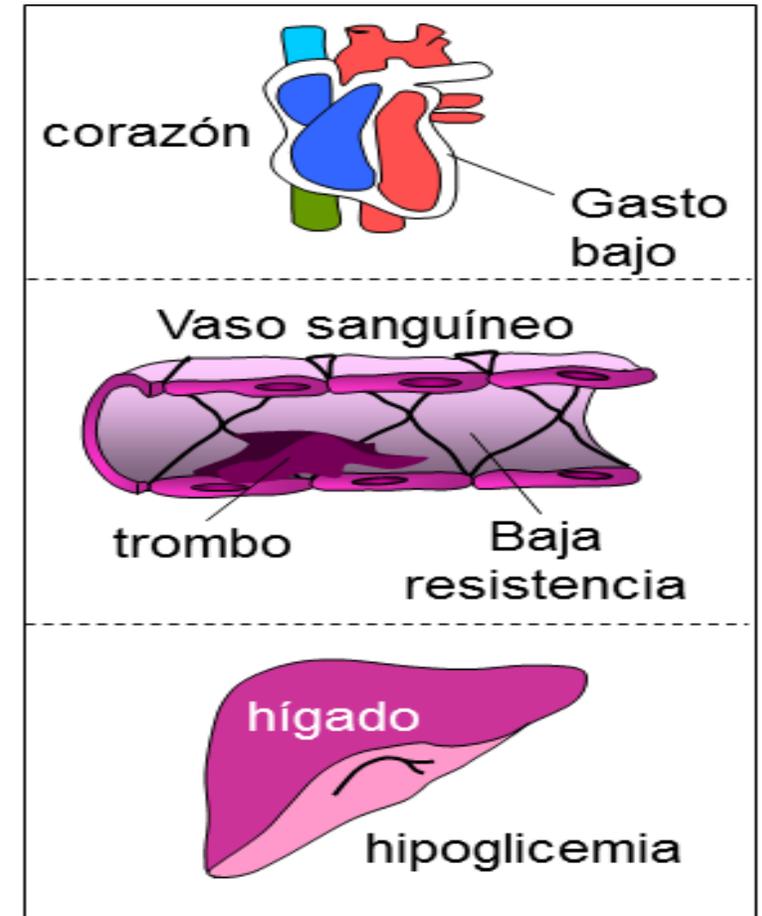
Cantidad Baja



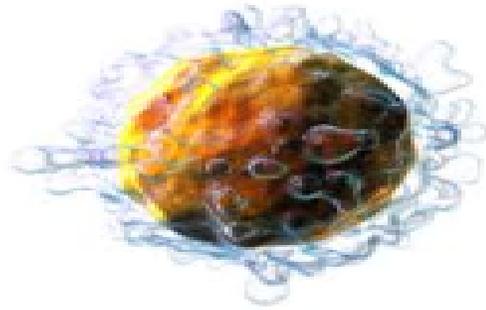
Cantidad moderada



Concentraciones altas

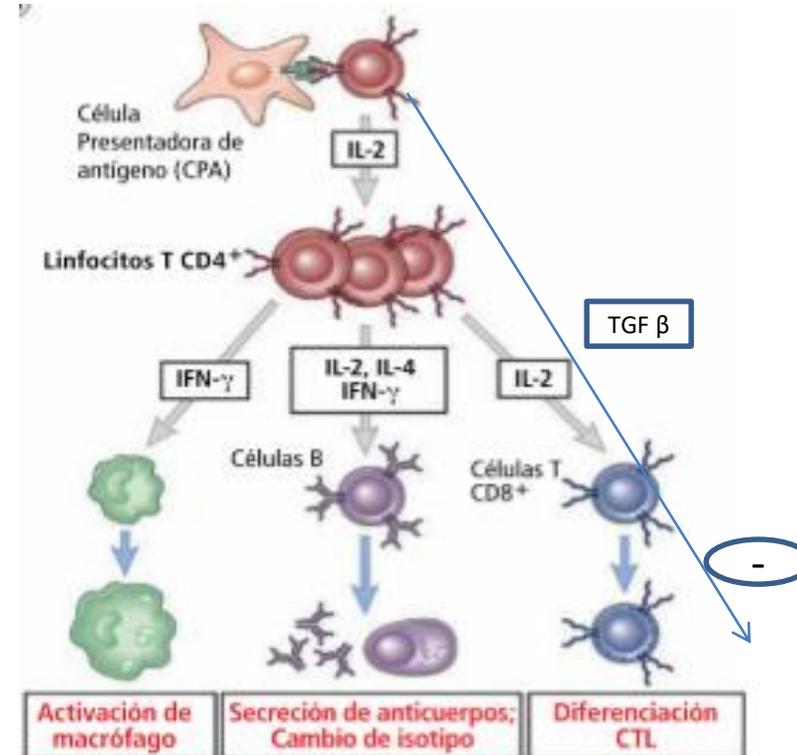


Citoquinas respuesta inmune adaptativa



LINFOCITO T

Citoquina	Acción	Fuente
Interleuquina 2 (IL-2)	Estimulación del crecimiento del Linfocito T	LTCD4+ y LTCD8+
Interleuquina 4 (IL-4)	Cambio de isotipo del LB a IgE	LTCD4+, mastocitos
Interleuquina 5 (IL-5)	Activación de eosinófilos	LTCD4+, mastocitos
Interferon γ (IFN- γ)	Activación de macrófagos	LTCD4+, LTCD8+, células NK
Factor beta transformante del crecimiento (TGF- β)	Inhibición de la activación del Linfocito T	LTCD4+; otros grupos celulares



Caso Clínico

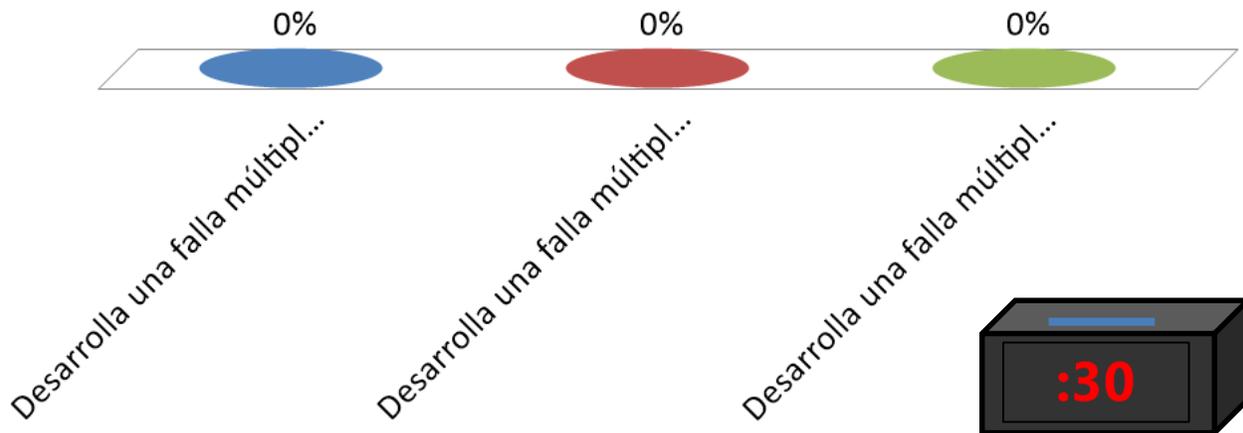
- Paciente mujer de 53 años , consulta por dolor en hemiabdomen superior , irradiado a ambos hipocondrios ,severo, asociado a vómitos de contenido alimentario de 36 horas de evolución. Sin antecedentes
 - Examen físico: TA 120/90 mmHg, FC 102 x', FR 30 x', T° 37 C.
 - Ap. Respiratorio: MV disminuido en base de hemitórax izquierdo. Abdomen: dolor y defensa en HD y epigástrico. Murphy positivo. RHA escasos. SNC: Somnolienta, confusa. Laboratorio: Amilasa : 2400 UI, GB :26000 mm³. Ecografía : Litiasis vesicular, páncreas con extensas áreas hipoecogénicas, con líquido peripancreático
- Evoluciona a las 24 hs con fiebre de 38,5 ° C, hipotensión requiere el manejo con fluidos y presores, desarrolla insuficiencia renal aguda y SDRA



En referencia a la PA usted interpreta

- A. Desarrolla una falla múltiple de órgano por sepsis secundaria a necrosis pancreática infectada
- B. Desarrolla una falla múltiple de órganos por liberación de citoquinas
- C. Desarrolla una falla múltiple de órgano por sepsis secundaria a un absceso pancreático

Contador de respuestas

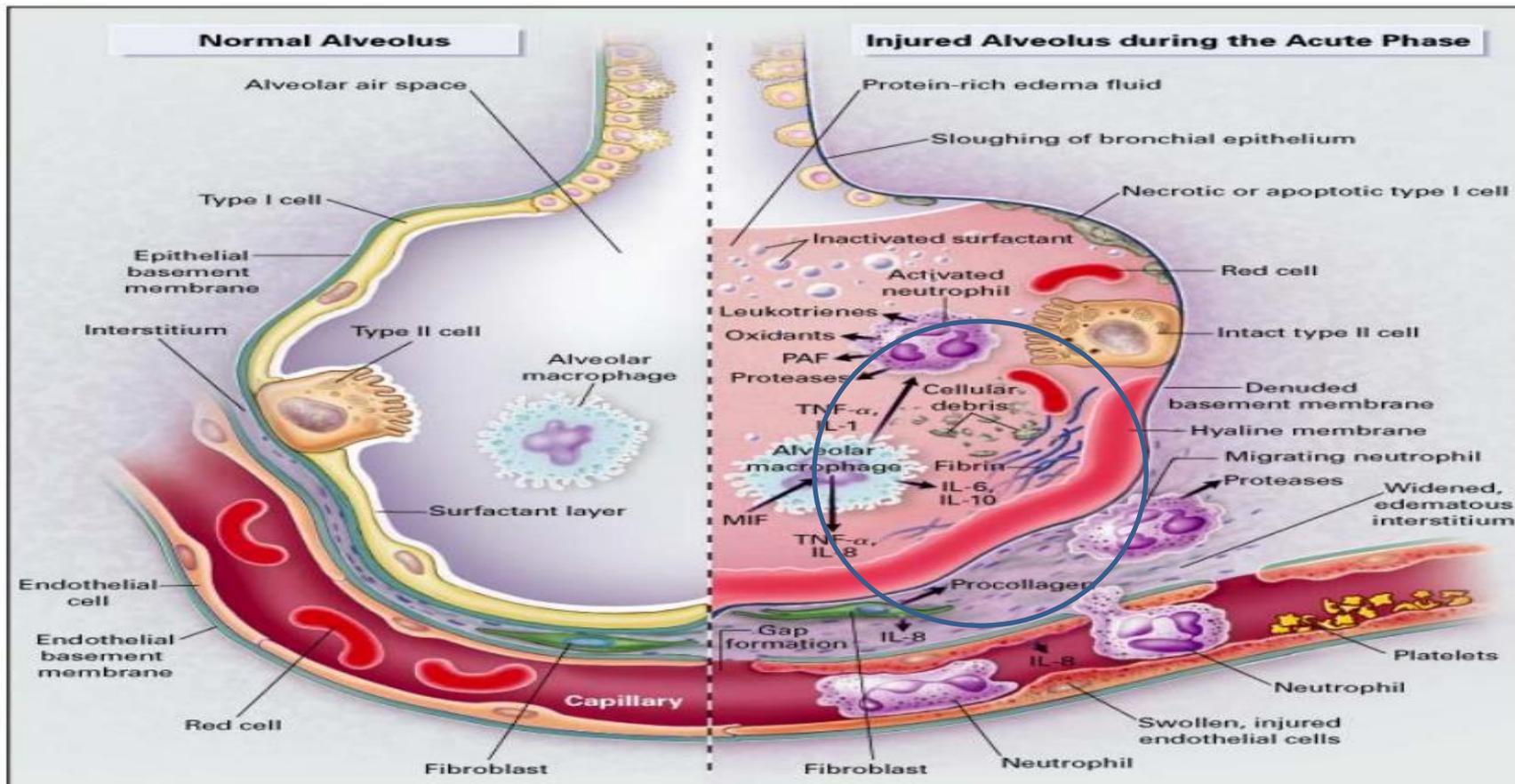


:30

Evolución Pancreatitis

- 1 semana
Liberación de IL(SIRS)
Fallo órganos

2- 4 semana
Complicaciones locales
Absceso-Necrosis infectada
seudoquistes



Interleucina (IL) 6 y TNF α se consideran los marcadores tempranos más fiables para la predicción de la gravedad de la pancreatitis aguda

PCR

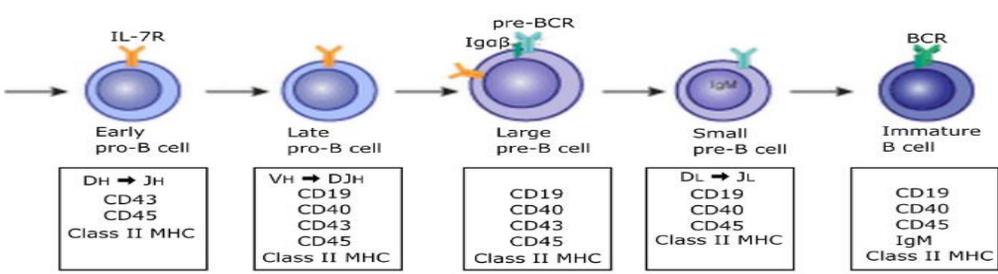


- **Fiebre y leucocitosis no es igual a infección**

Citoquinas de inflamacion

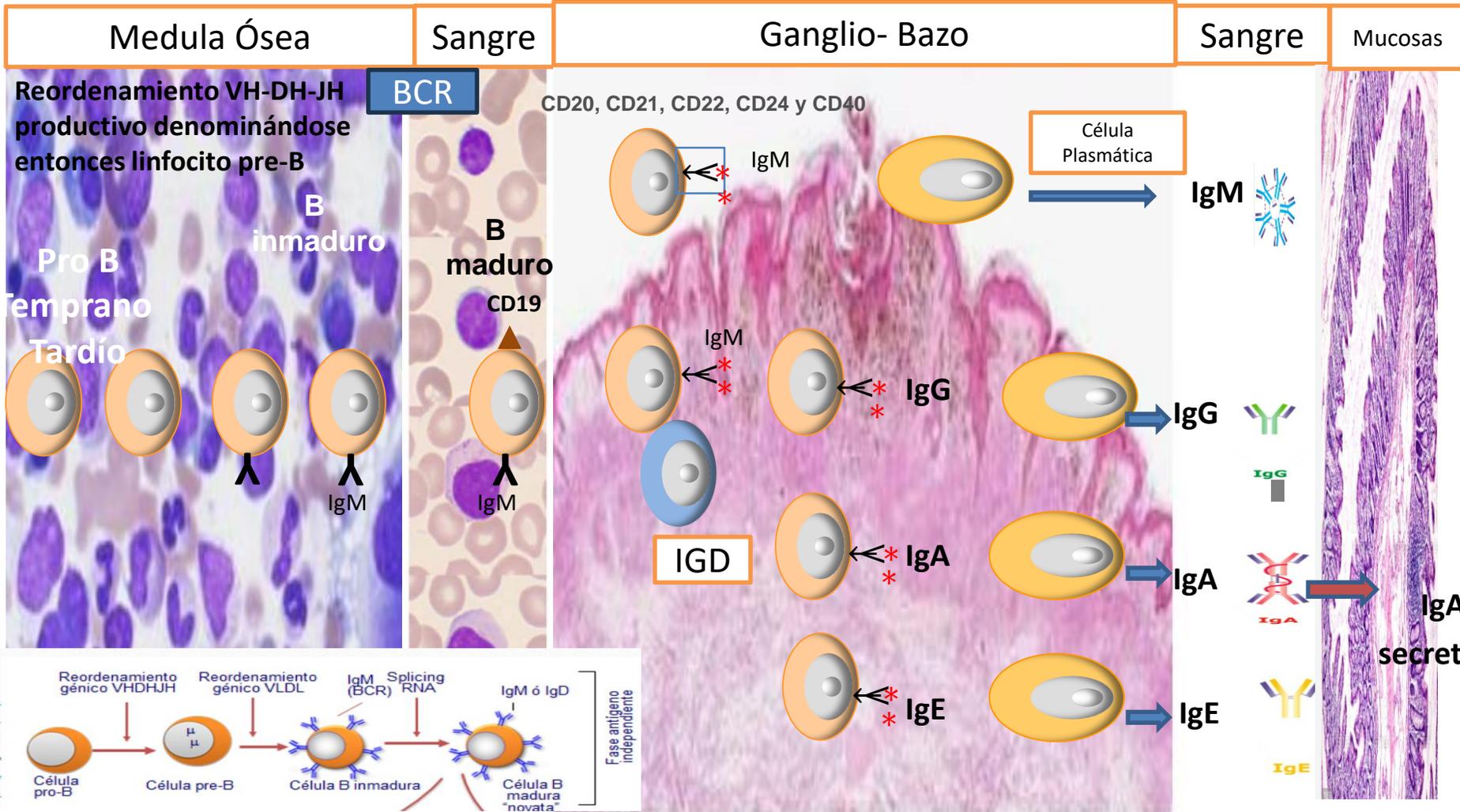
- **NO DAR ATB SIN DIAGNOSTICO**

Inmunidad mediada por Linfocitos B

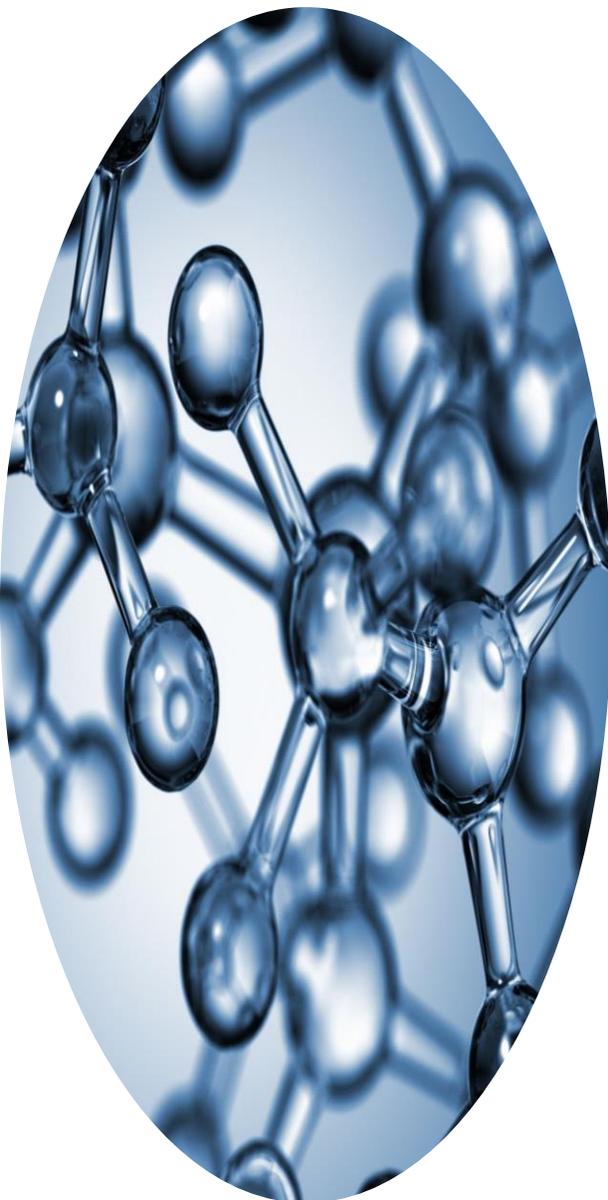


Gen VDJ

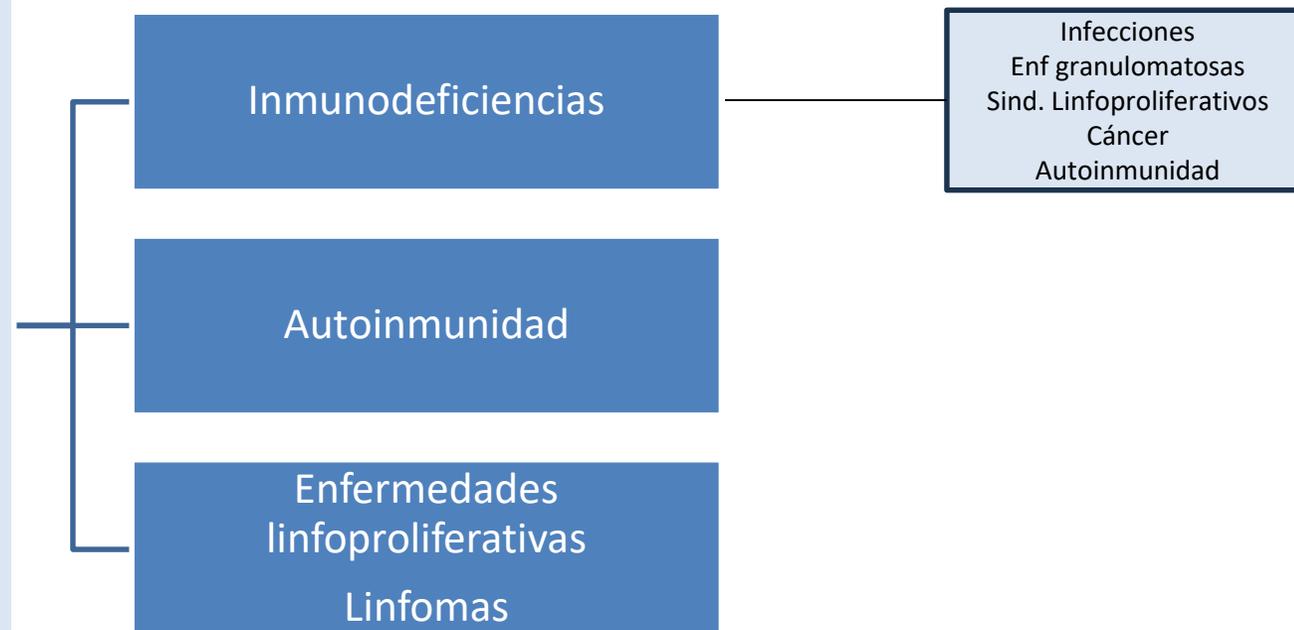
Linf pro-B no poseen Ig de superficie. Inician el reordenamiento (rearrreglo DH-JH) del ADN de gen de la cadena pesada μ gracias a proteínas RAG



Para codificar al BCR las enzimas de actividad recombinasa (RAG) deben combinar los segmentos VDJ (recombinación del gen VDJ) para generar un rearrreglo productivo que codifique para una inmunoglobulina funcional



- Delección
- Rearreglos VDJ
- Escisión de receptores
- Hipermutación somática
- Cambio de isotipo



INMUNODEFICIENCIAS

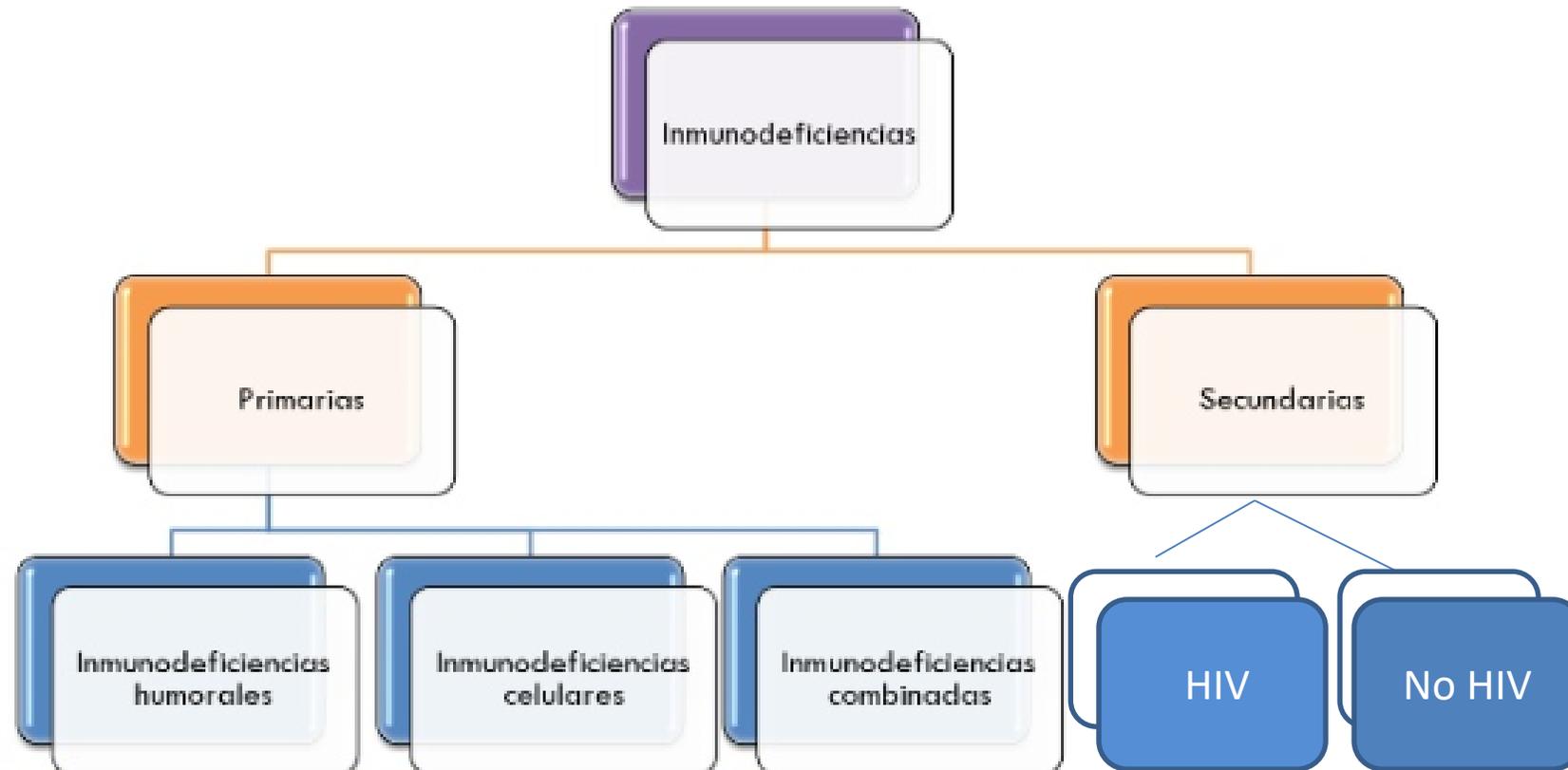
- Grupo de enfermedades heterogéneas generadas por una *deficiencia cuantitativa y /o funcional* de la respuesta inmune (innata y/o adaptativa)

- **Inmunodeficiencias Primarias**
IDP . Errores innatos de la
inmunidad EII
- **Inmunodeficiencias**
Secundarias



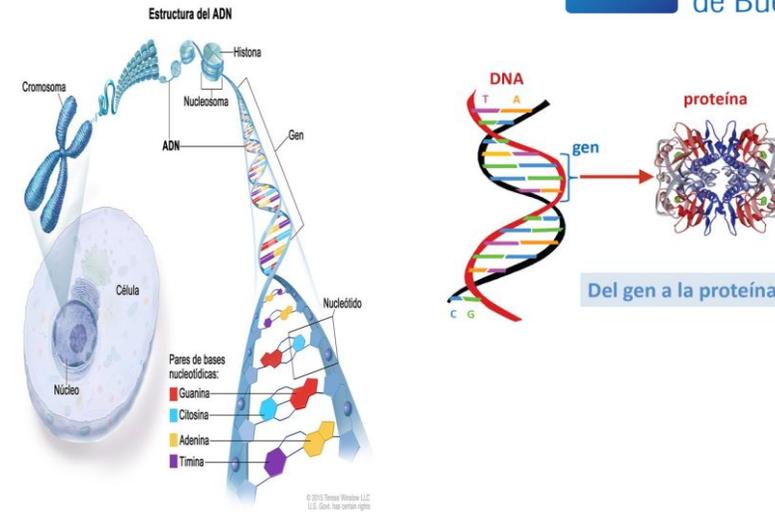
Se clasifican en dos grupos:

- **Primarias**
- **Secundarias**



INMUNODEFICIENCIAS Primarias o EII

- ENFERMEDADES QUE RESULTAN DE DEFECTOS PRIMARIOS DEL SISTEMA INMUNE
- Más de 485 **entidades** bien definidas, monogénicas-Unos **485 genes** involucrados
- La gran mayoría enfermedades **hereditarias**
- incidencia global es de 1:5000/10 000 nacidos vivos (IUIS: International Union Immunology Society 2022)
- 1/500 en inmunodeficiencia IG A



FORMA DE TRANSMISIÓN

Transmitido genéticamente

Ligado a X

Autosómico recesivo

Autosómico dominante

Esporádico

. Pese a los avances en los descubrimientos genéticos, se considera que solo alrededor del 20 al 30% de las inmunodeficiencias primarias actuales tienen una mutación genética definible.

Las Inmunodeficiencias Primarias se clasifican de acuerdo con la respuesta inmune afectada



J Clin Immunol. 2022; 42(7): 1473–1507.

PMCID: PMC9244088

Published online 2022 Jun 24. doi: [10.1007/s10875-022-01289-3](https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3)

PMID: [35748970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35748970/)

Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee

Stuart G. Tangye,^{1,2} Waleed Al-Herz,³ Aziz Bousfiha,⁴ Charlotte Cunningham-Rundles,⁵ Jose Luis Franco,⁶ Steven M. Holland,⁷ Christoph Klein,⁸ Tomohiro Morio,⁹ Eric Oksenhendler,¹⁰ Capucine Picard,^{11,12} Anne Puel,^{13,14} Jennifer Puck,¹⁵ Mikko R. J. Seppänen,¹⁶ Raz Somech,¹⁷ Helen C. Su,⁷ Kathleen E. Sullivan,¹⁸ Troy R. Torgerson,¹⁹ and Isabelle Meyts²⁰

Author information Article notes Copyright and License information [PMC Disclaimer](#)

En esta clasificación, se describen 485 fenotipos subyacentes de IEI tan diversos como infección, malignidad, alergia, autoinmunidad y autoinflamación, incluidos 55 defectos monogénicos novedosos y 1 fenocopia autoinmune.

- 1-Inmunodeficiencia combinada
- 2-Inmunodeficiencia combinada con características asociadas o sindromáticas
- 3.Déficit de anticuerpos
- 4- Enfermedades por desregulación inmune
- 5-Déficit congénitos de fagocitos
- 6-Defectos de la inmunidad innata
- 7- Desordenes autoinflamatorios
- 8-Déficit de complemento
- 9-Falla en la Medula Ósea
- 10-Fenotipos de errores congénitos de inmunidad

RESPUESTA INMUNE AFECTADA

- Deficiencia humoral déficit LB
- Deficiencia Celular
- Deficiencia combinada
- Deficiencia fagocítica
- Deficiencia de complemento

Localización de la infección

- Déficit de Ig A: mucosa oral, respiratoria, oído, intestino
- Déficit de inmunidad celular: cutánea, digestivo, sistema nervioso
- Déficit de fagocitosis: periodontal, cutánea, respiratorio pulmonar, abscesos profundos.
- Déficit de Ig M: septicemia

La severidad está relacionada con el grado de inmunodeficiencia, y forma de ella.

ID Secundarias

Se presentan como consecuencia de otra enfermedad: infección, desnutrición, cáncer, enfermedades autoinmunes, metabólica o el uso de terapia inmunosupresora

Mecanismo:

Perdida o ↓ de Ig o C` (Sind nefrótico, enteropatía perdedora proteínas, grandes quemados, sepsis)

Neutropenias

Alteraciones del linfocito T en tumores

CAUSAS DE INMUNODEFICIENCIA SECUNDARIA

Deficiencias nutritivas

Alteraciones metabólicas

Uso de inmunosupresores

Infecciones

Tumores/enfermedad hematológica

Quirúrgicas y traumáticas

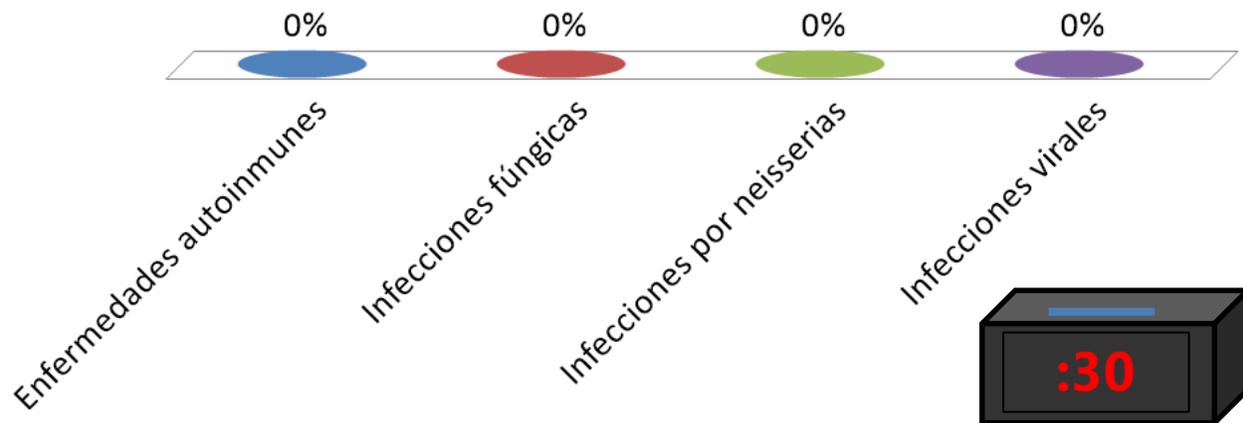
Recién nacidos prematuros



“El tipo más común de inmunodeficiencia secundaria es la disminución del nivel de anticuerpos que ocurre debido a una condición subyacente o como un efecto secundario de la administración de medicamentos utilizados para tratar las neoplasias hematológicas y los trastornos autoinmunes”.

En una deficiencia del complemento final usted piensa que el paciente comúnmente desarrollará

- A. Enfermedades autoinmunes
- B. Infecciones fúngicas
- C. Infecciones por neisserias
- D. Infecciones virales

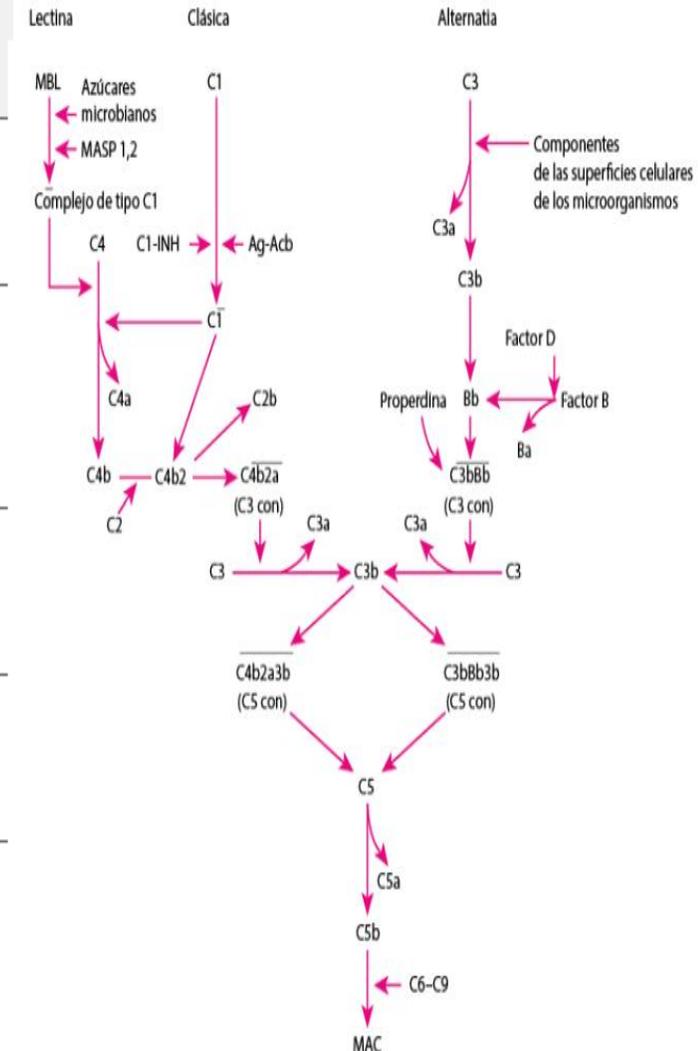


Contador de respuestas

:30

Defectos del complemento

Trastorno	Herencia	Signos clínicos
C1	Autosómica recesiva	<u>Lupus eritematoso sistémico</u>
C2	Autosómica recesiva	Lupus eritematoso sistémico, infecciones recurrentes piógenas por bacterias encapsuladas (en especial, neumococos) que comienzan al principio de la infancia, otros trastornos autoinmunitarios (p. ej., <u>glomerulonefritis, polimiositis, vasculitis, vasculitis asociada a IgA, linfoma de Hodgkin</u>)
C3	Autosómica recesiva	Infecciones piógenas recurrentes con bacterias encapsuladas que comienzan en el nacimiento, glomerulonefritis, otros trastornos por complejo antígeno-anticuerpo, <u>sepsis</u>
C4	Autosómica recesiva	Lupus eritematoso sistémico, otros trastornos autoinmunitarios (p. ej., <u>nefropatía por IgA, esclerosis sistémica progresiva, vasculitis asociada con IgA, diabetes mellitus</u> del tipo 1, hepatitis autoinmunitaria)
C5, C6, C7, C8, C9 (complejo de ataque a la membrana)	Autosómica recesiva	Infecciones recurrentes por <i>Neisseria meningitidis</i> y diseminadas por <i>N. gonorrhoeae</i>



El signo clínico característico en los enfermos con inmunodeficiencia
Son las **infecciones**

Agente infeccioso	Localización de la infección	Defecto inmunológico
Bacterias encapsuladas y enterovirus	Diarreas y trastornos de vías respiratorias	Deficiencia humoral
Agentes oportunistas, hongos , virus y Pneumocystis	Infecciones de vías respiratorias	Deficiencia celular
Neisseria	Infecciones de vías respiratorias y SNC	Deficiencia de complemento
Staphylococcus y Pseudomonas	Infecciones de la piel	Defectos fagocíticos

CANDIDIASIS ESOFAGICA

Porque pensar en ellas:

- Son entidades más de niños, pero un grupo se da en adultos jóvenes, adolescentes
- Por el avance en el diagnóstico y tratamiento, pacientes con IDP pueden llegar a vida adulta

- Origen desconocido. Monogénico. Solo 10-20% tienen historia familiar
- Defectos moleculares TACI,CD19,CD20 BAFF-R
- Falla de diferenciación del Linf. B pero también alteraciones del Linf T y cel dendrítica
- Déficit de Inmunoglobulinas :bajo nivel de Ig G (2 DS por debajo de media para edad), de IG A y/o IGM
- Disminución o ausencia de Ac específicos a vacunas

Exclusión de otras causas de hipogamma



Hipogamaglobulinemia

Defectuosa producción
de anticuerpos

Mayor susceptibilidad a
infecciones recurrentes

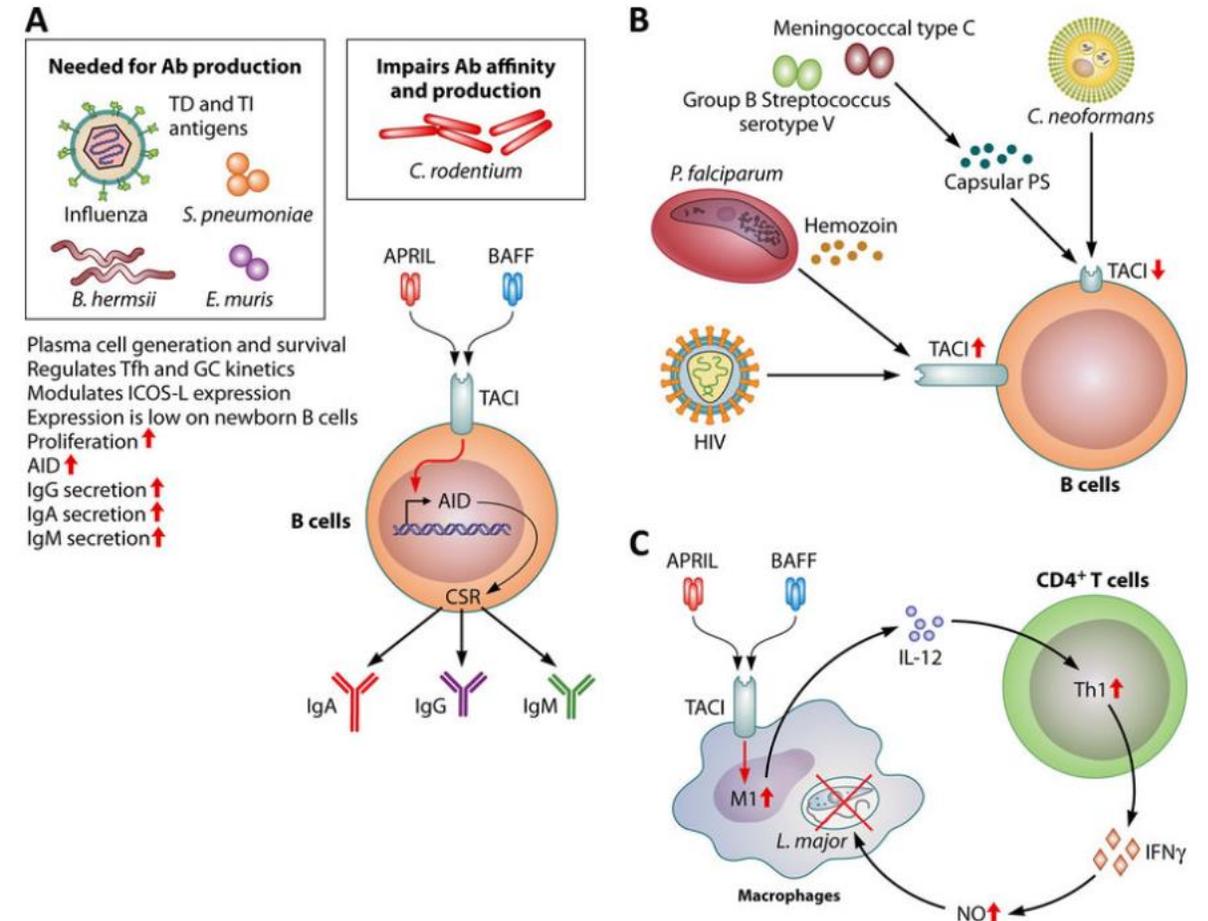
Cáncer . Enf
autoinmunes

Defectos moleculares

TACI: (8-10% heterocigotas- 1-2% homocigotas)

- Superfamilia de receptores de TNF-alfa
- **Se expresa en la superficie del LB**
- Supervivencia, desarrollo, producción de anticuerpos
- Sus ligandos son BAFF (factor activador de células B) y APRIL (ligando de inducción de proliferación)
- **Fenotipo: Disminución de los LB de memoria**
- Tendencia a la **autoinmunidad y la linfoproliferación**
- Patrón de herencia ➡ variable

BAFF-R: bloqueo en el estadio de LB transicionales



The Role of BAFF System Molecules in Host Response to Pathogens

Criterios Diagnósticos de IDP

- Criterios Clínicos : (al menos 1)
- Aumento de susceptibilidad a infecciones
- Manifestaciones autoinmunes
- Enfermedad granulomatosa
- Linfoproliferación policlonal inexplicable

- Criterios de Laboratorio:
- Disminución marcada de IG G y de Ig A con o sin ↓ Ig M(< 2 DS)
- Mas uno de los siguientes:
 - Pobre respuesta a vacunas y/o ausencia de isohemaglutininas
 - Disminución de Linfocitos B (< 70 %)

IDCV

- Todas aquellas inmunodeficiencias humorales de presentación clínica tardía de la vida
- La OMS la define como “función deficiente de anticuerpos (condición sine qua non para el diagnóstico) generalmente acompañada de hipogamaglobulinemia y ocasional compromiso de linfocito T”
- **Común** :por su frecuencia. Prevalencia de 1 cada 25000 nacidos vivos
- **Variable**: en cuanto a grado de inmunodeficiencia humoral y cuadros clínicos
- **Tardía**: desarrollo posterior a los 24 meses de vida y lo habitual es la presentación entre 2° y 4° década de la vida

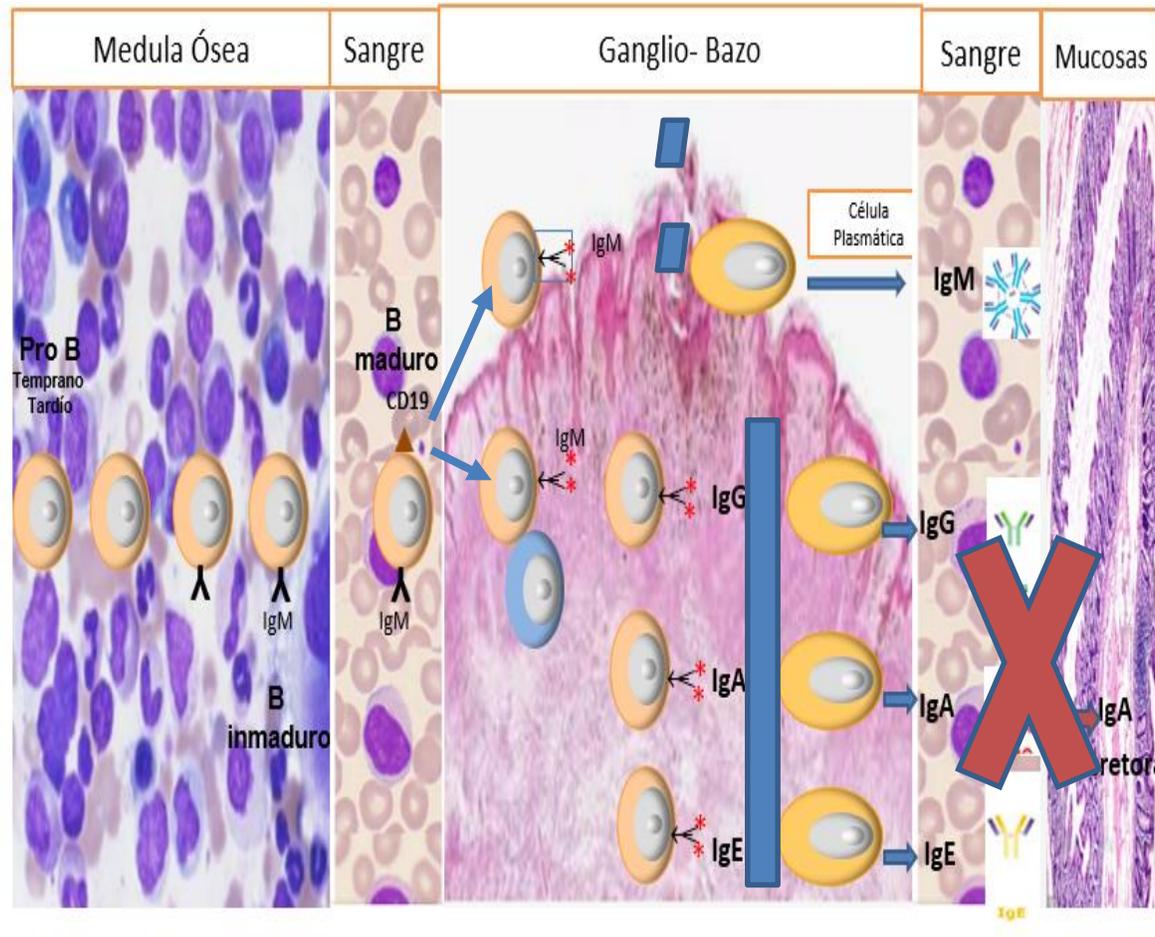
Cuando sospecharla IDCV

- Reducción de valores de séricos de Ig G (menos de 2 DS por debajo de la media para la edad) y al menos uno de los otros isotipos de IG
- Mayor susceptibilidad a infecciones
- 70 % Infecciones recidivantes más de vía aérea superior e inferior (2 o más, 4 por año)
- 30 % Diarreas crónicas
- 20 % Mayor susceptibilidad a enfermedades autoinmunes
- 10 % susceptibilidad a enfermedad granulomatosa no caseosa
- Aumento de la patología oncológica



Inmunodeficiencias Predominantemente de Anticuerpos

IDCV



INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE

Varón o mujer en la 2 a 4 década
Otitis, sinusitis, bronquitis, neumonías a repetición

± Autoinmunidad, inflamación, linfoproliferación

- IgG: Menor a 2 DS para la edad
- IgA: Marcado descenso o ausencia
- IgM: Valores variables (N o descendidos)
- N° Linfocitos B (CD19) mayores del 2 %
- Ausencia de anticuerpos
- Disminución linfocitos M memoria (CD27+)

Exclusión de otras posibles causas de hipoy

- ✓ Sin defecto molecular identificado
- ✓ Con defecto molecular: Enfermedad tipo IDCV

Inmunodeficiencias Predominantemente de Anticuerpos

Manifestaciones clínicas

Infecciones De la vía aérea

Conjuntivitis

OMA

Sinusitis

Bronquitis

Neumonía

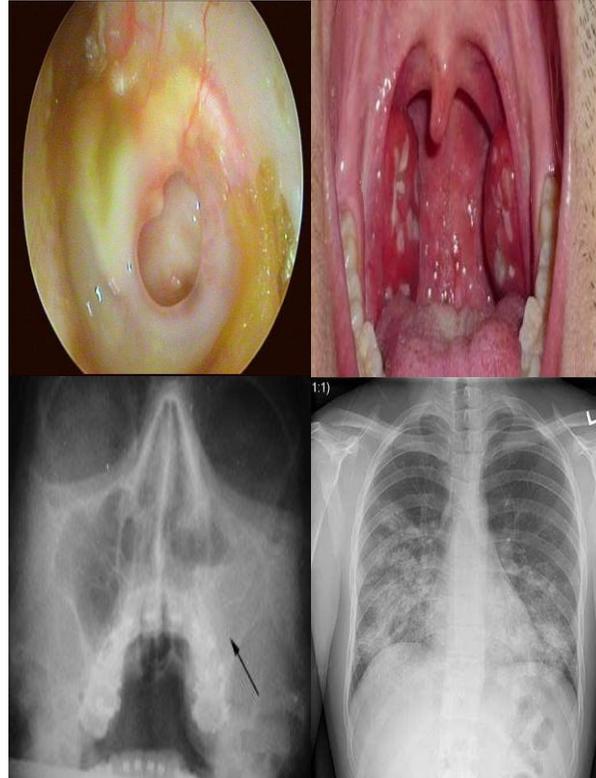
St pneumoniae

H influenzae

Moraxella catarrhalis

St aureus

Mycoplasma pneumoniae



Helicobacter Pylori
Giardiasis

INFLAMACIÓN

Artritis / ARJ

Enf. Infl Intestinal

Enf Infl Pulmonar

AUTOINMUNIDAD

Citopenias hemáticas

Enfermedad Celíaca

Vitiligo – Alopecia totalis

LINFOPROLIFERACIÓN

Leucemias

Linfomas

Carcinomas

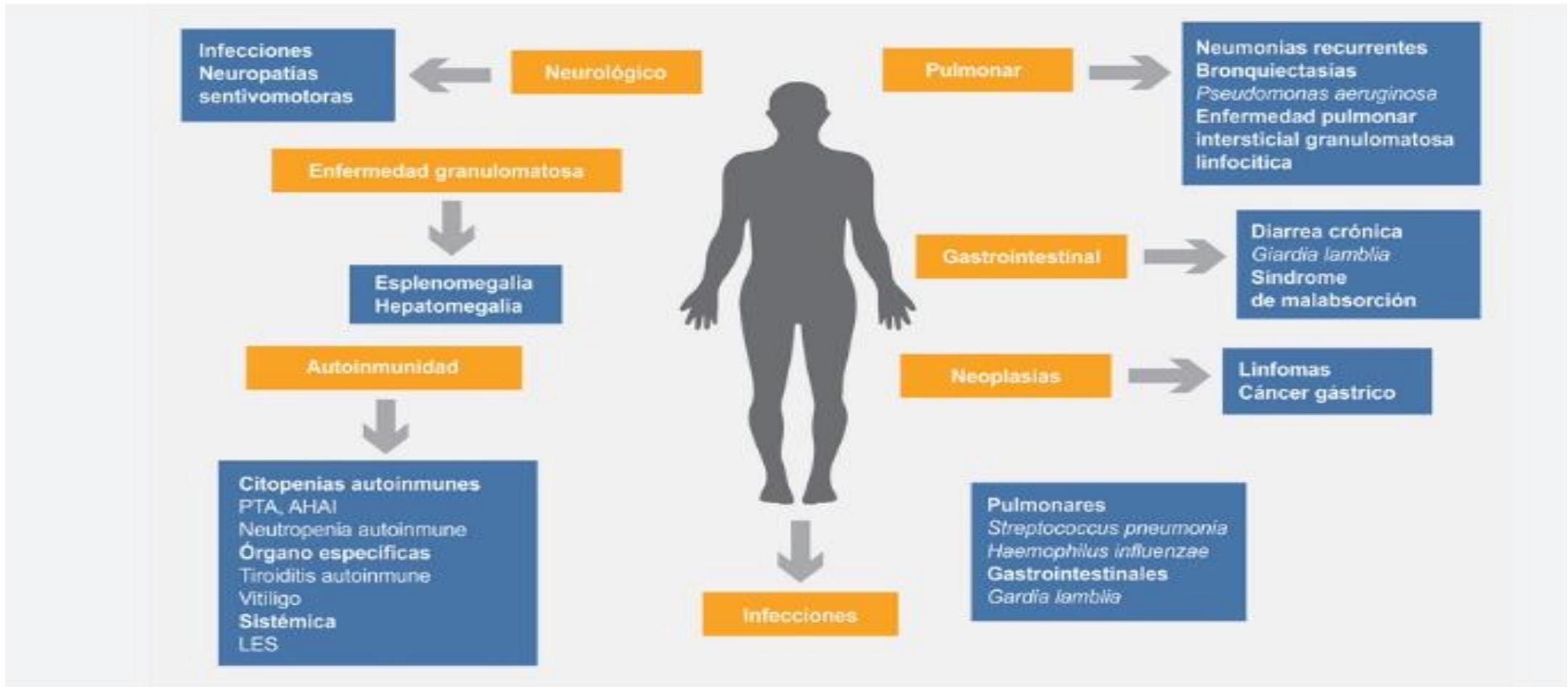
Otras infecciones

Bacteriemias

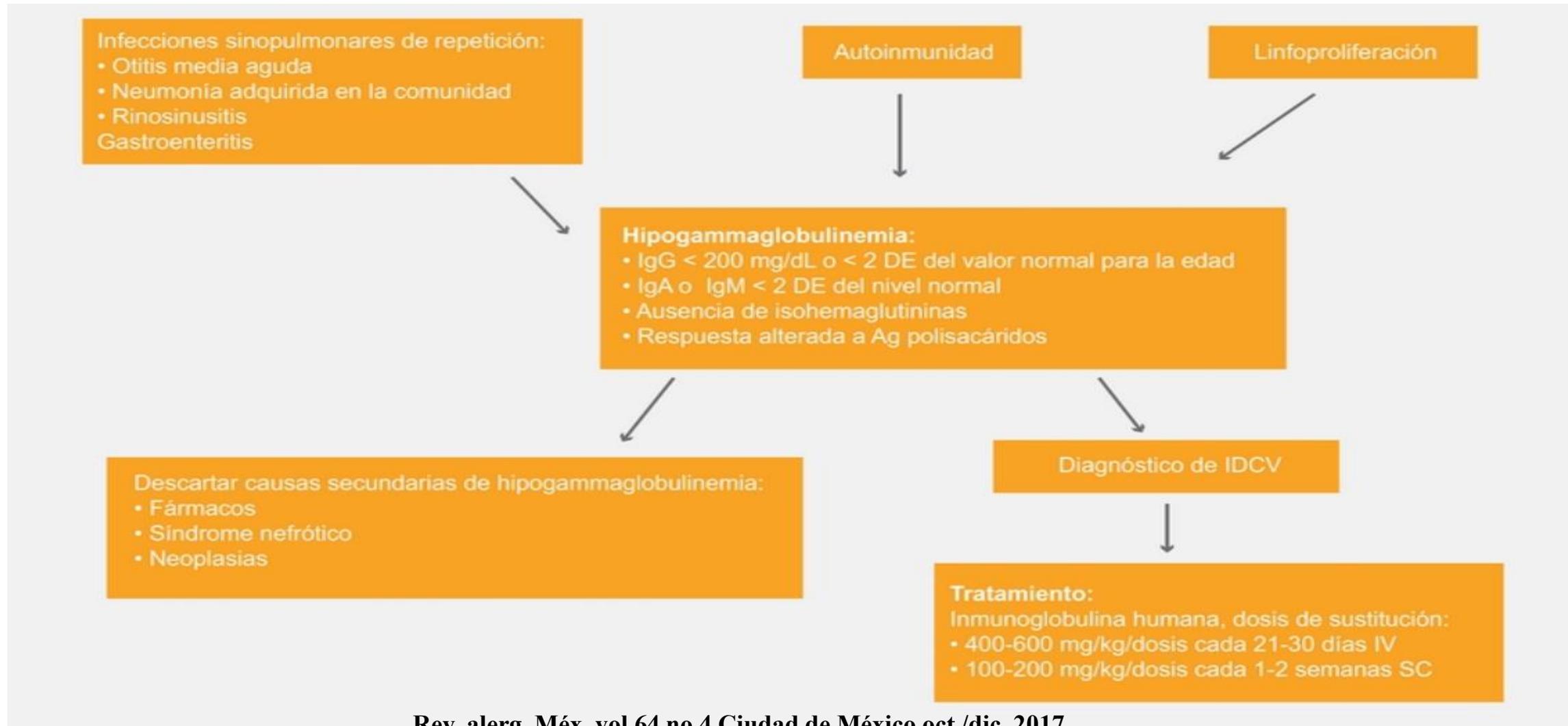
Meningoencefalitis

Sepsis

IDCV

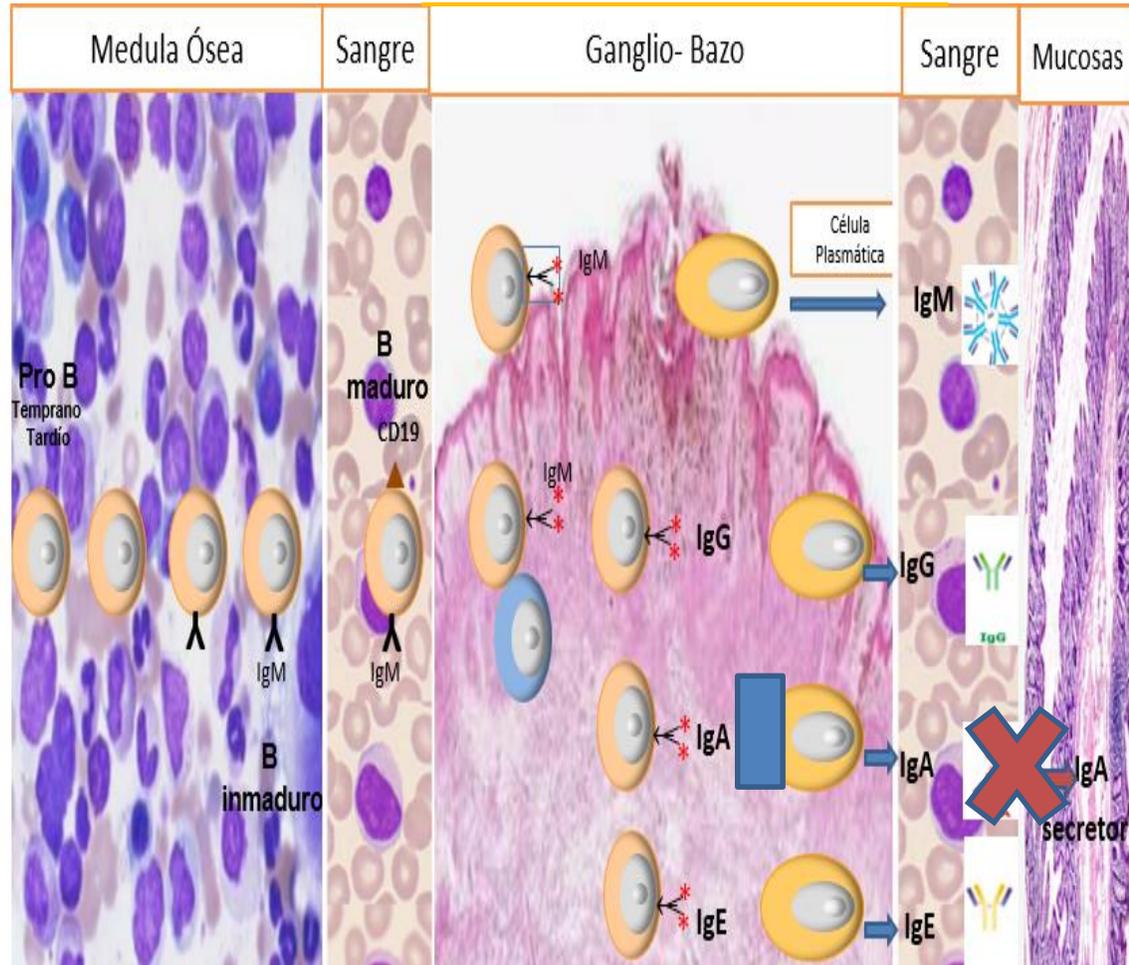


Algoritmo IDCV



Inmunodeficiencias Predominantemente de Anticuerpos

Deficiencia de Ig A



DEFICIENCIA EN IgA

- **IgA sérica menor a 7 mg/dl**
- IgG e IgM normales o elevadas
- Asintomáticos
- Otitis, sinusitis, bronquitis, neumonías
- Alergia
- Fenómenos autoinmunes (Enfermedad celíaca)
- ± Deficiencia en subclases IgG
- ± Deficiencia de Ac anti polisacáridos
- Formas secundarias (Ej. antiepilépticos)

INMUNODEFICIENCIAS ESPECIFICAS

Immunodeficiencia de células B	Agente infeccioso	Manifestaciones clínicas
Immunodeficiencia común variable (hipogamaglobulinemia con un grado variable de disfunción de LT)	<i>G. lamblia</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>pneumococcus</i> y <i>staphylococcus</i> e infecciones oportunistas	Infecciones sinusales y pulmonares, algunos desarrollan enfermedad autoinmune. Adenomegalia y esplenomegalia.
Deficiencia selectiva de IgA	<i>Giardia lamblia</i>	Infección, alergia (asma y alergia alimentaria), enf. Gastrointestinal o autoinmune, otitis crónica, sinusitis, neumonías

Enfermedades granulomatosas



Granulomas no caseosos en hígado, piel, bazo, MO, TGI, cerebro y riñón



10-20% enfermedad intersticial granulomatosa de pulmón



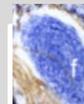
Hiperplasia nodular linfoide



Deficiencia de cambio de isotipo Ig.



Falta profunda de maduración de linf B y de T Citoquinas que forman granulomas



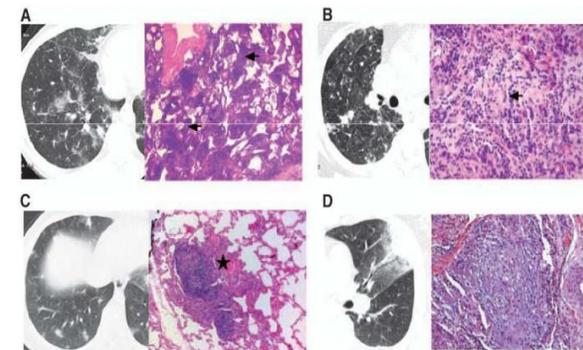
Cursan con Poliadenopatias, esplenomegalia

Persistencia de inflamación crónica secundaria a la falla de mecanismos reguladores inmunológicos

IL 1-6-12

Estimulan la formación de granuloma y de fibrosis por estimulación de proliferación de fibroblastos y producción de colágeno

- o Neumonía intersticial linfoide
- o Enfermedad granulomatosa
- o Enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa - linfocítica



**SÍNDROME
LINFOPROLIFERATIVO
AUTOINMUNE,
SÍNDROME DE EVANS
E IDCV**

Adenopatías,
esplenomegalia

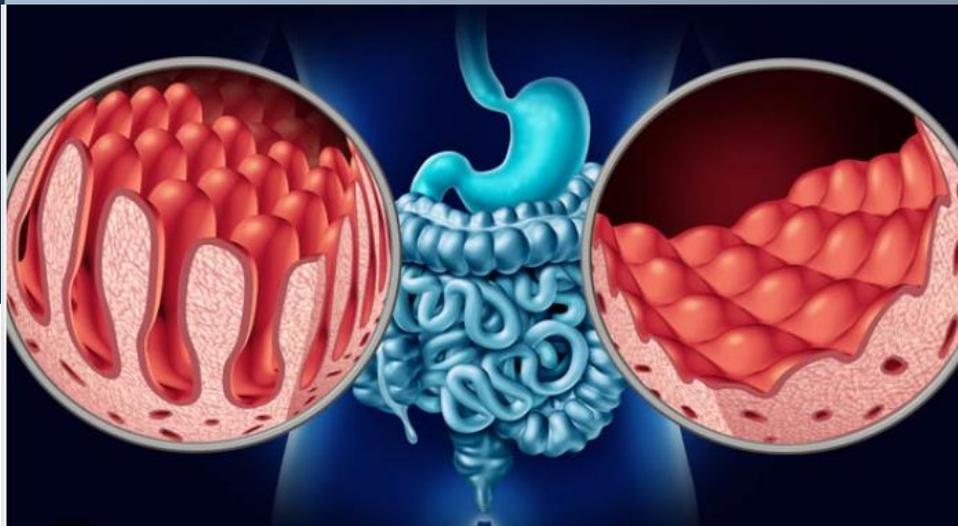
Manifestaciones
hepáticas :

43% de
alteraciones del
hepatograma

30% Hiperplasia
nodular focal
regenerativa

Alteraciones
inmunes como
CBP, HAI

Manifestaciones Gastrointestinales



□ Diarreas

(Enf celíaca-like-EII)

- Atrofia vellositaria. No sensible a la dieta libre de gluten
- Compromiso similar al Crohn
- Hiperplasia nodular linfoide (asintomática o deposiciones blandas)

- Linfomas
- Cáncer Gástrico

LINFOMAS

- En la maduración de los linfocitos se pueden producir errores durante el proceso de recombinación VDJ, que resultan en translocaciones cromosómicas en las que están involucrados los genes de las inmunoglobulinas (IGH e IGL) y oncogenes

Inmunodeficiencias:

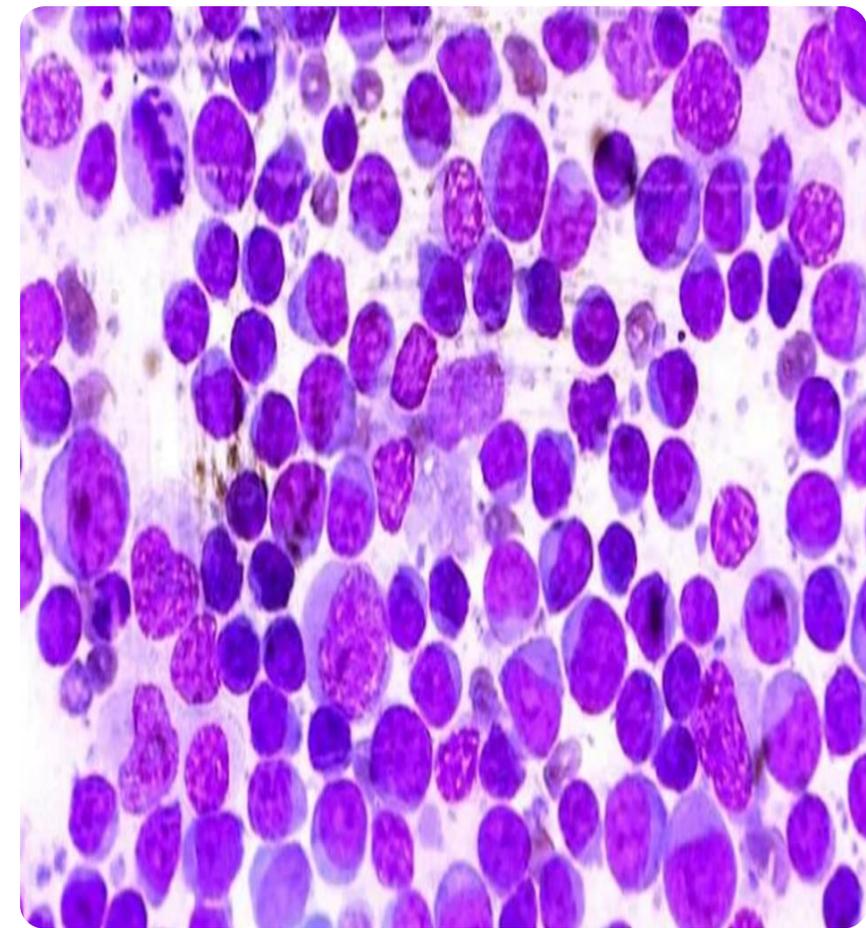
Congénitas, adquiridas o con hipogamaglobulinemia tienen mayor riesgo de desarrollar un LNH.

Enfermedades autoinmunes :

Tiroiditis de Hashimoto, enfermedad celíaca, LES, Sjogren ,AHA1

Agentes infecciosos :

- VEB :Burkitt's, LH, NK/T nasal, los síndromes linfoproliferativos post-transplante y algunos tipos de linfoma asociados al SIDA
- Helicobacter pylori, la Borrelia burgdorferi, el Campylobacter jejuni, Chlamydia psittacci se asocian con los linfomas MALT.
- VHC : linfomas del tipo MALT y linfoma marginal esplénico
- HTLV-1 : leucemia linfoma T del adulto.



Autoimmunity in Common Variable Immunodeficiency

Shraddha Agarwal, MD, and Charlotte Cunningham-Rundles, MD, PhD

Corresponding author
Charlotte Cunningham-Rundles, MD, PhD
Mount Sinai Medical Center, 1425 Madison Avenue,
New York, NY 10029, USA.
E-mail: charlotte.cunningham-rundles@msm.edu
Current Allergy and Asthma Reports 2009, 9:347-352
Current Medicine Group LLC ISSN 1529-7392
Copyright © 2009 by Current Medicine Group LLC

Common variable immunodeficiency (CVID) is the most common clinically significant primary immune defect. Although the hallmark of CVID is hypogammaglobulinemia, the intrinsic dysregulation of the immune system leads to defective T-cell activation and proliferation, as well as dendritic cell and cytokine defects. Although 70% to 80% of patients have had recurrent sinopulmonary infections, autoimmunity and inflammatory complications are also common. The most common autoimmune conditions are immune thrombocytopenic purpura and hemolytic anemia, but other autoimmune complications arise, including rheumatoid arthritis, pernicious anemia, primary biliary cirrhosis, thyroiditis, sicca syndrome, systemic lupus, and inflammatory bowel

gastrointestinal infectious or inflammatory disease, lymphadenopathy, splenomegaly, and/or autoimmune diseases. The pathogenesis of autoimmunity in CVID remains obscure. How autoantibodies can be produced against specific tissues in a state of impaired antibody production is unclear. Harder to understand is the pathogenesis of lymphoid hyperplasia, granulomatous infiltrations, and inflammatory bowel disease, as these are more inflammatory syndromes than strictly autoimmune-based conditions. This review outlines the autoimmune conditions in CVID and current treatment options and highlights what is known about the genetics and immune dysregulation in this syndrome.

Autoimmune Conditions

Autoimmune diseases affect about 20% of CVID patients and are commonly the first manifestation of immune deficiency (Table 1) [2••,3]. In one study, autoimmunity was found before the diagnosis of CVID in 17.4% of 224 patients, and in 2.3% of the 17.4% of these patients, autoimmune disease was the only clinical manifestation at the time of diagnosis of CVID [4]. Although males and females appear to have autoimmunity in equal numbers, data from the recent European Society for Immune

Autoinmunidad

In one study, **autoimmunity was found before the diagnosis of CVID in 17.4% of 224 patients**, and in 2.3% of the 17.4% of these patients, autoimmune disease was the only clinical manifestation at the time of diagnosis of CVID

In one study of 326 CVID patients, the prevalence of hematologic cytopenias was 11% (n = 35): 15 with ITP, 9 with AIHA, and 11 with Evans syndrome. Most of these patients (30 of 35) developed autoimmune disease before or concurrent with the diagnosis of CVID and start of immunoglobulin (Ig) therapy [6].

Enfermedades autoinmunes

Órgano específicas

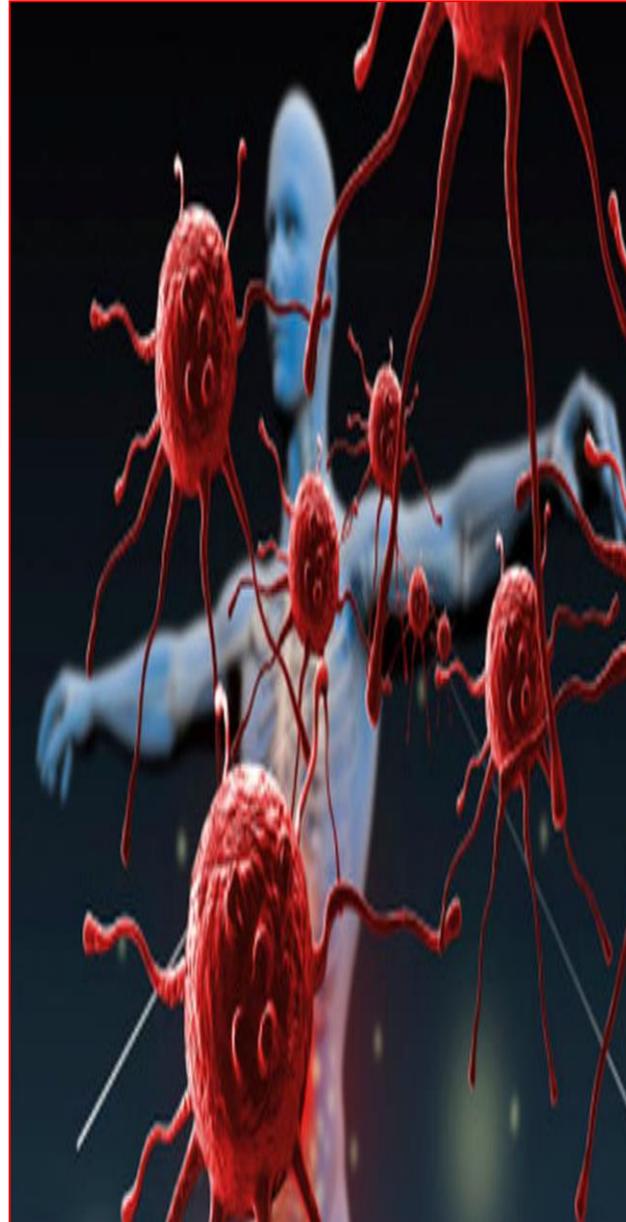
Síndrome Guillan Barre

Anemia perniciosa
Anemia hemolítica autoinmune
Purpura trombocitopenica inmune

Vitíligo
Psoriasis
Alopecia

Sistema Endocrinológico
Tiroiditis de Hashimoto
Enf de Graves
Enf. De Addison
Diabetes Mellitus

Anemia perniciosa
Gastritis atrófica CBP
EII
Enf celiaca



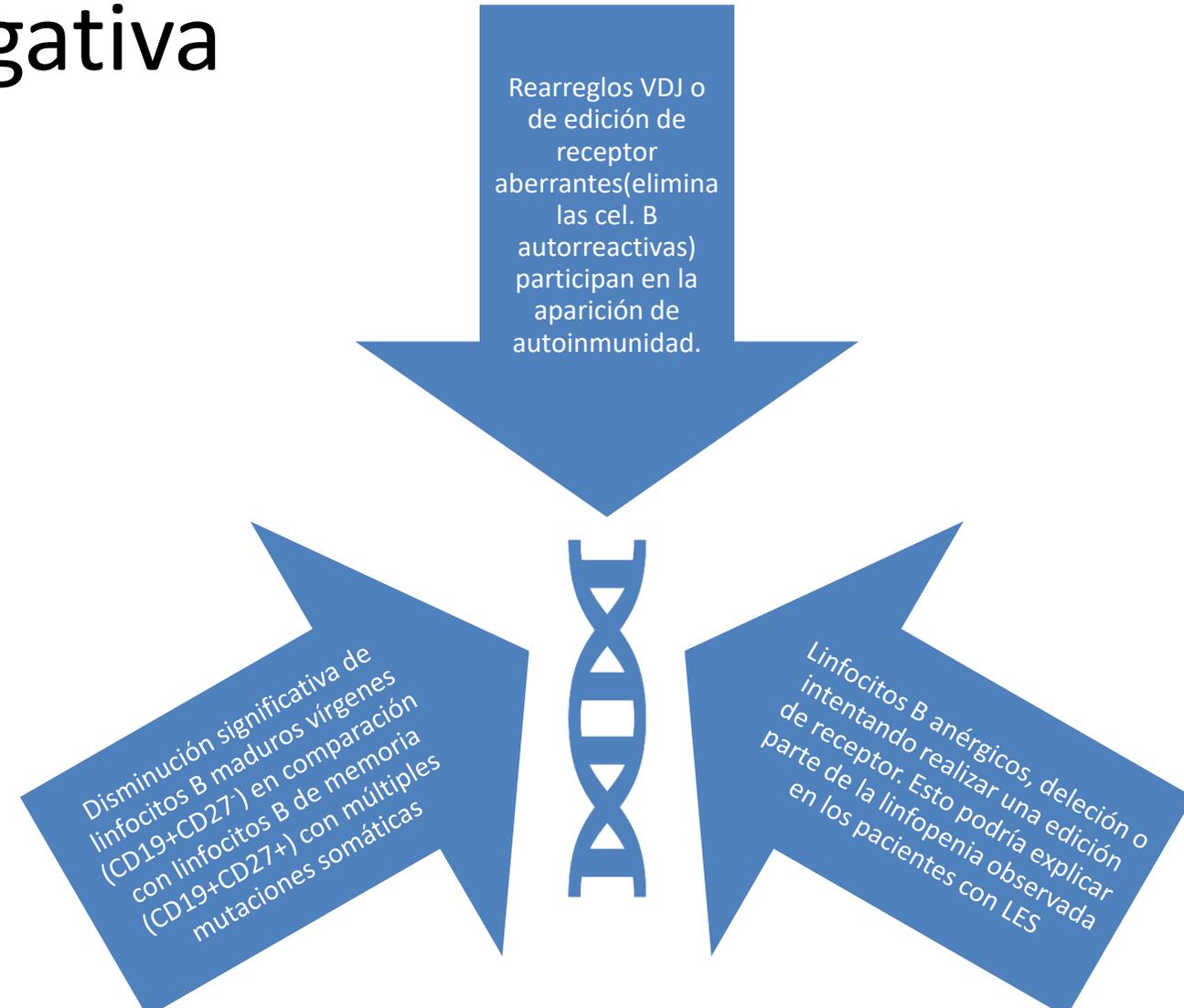
No órgano específica

Artritis Reumatoide
Dermatomiositis
Esclerodermia
Lupus Eritematoso
Sistémico
Síndrome de
Sjögren

Edición de receptor

Selección positiva y negativa

- Rearreglos VDJ
- Es el proceso de cambiar la especificidad del receptor de células B inmaduras (secuencia de los genes V y J de la cadena ligera) para que no reconozca antígenos propios
- Para evitar clones autorreactivos en el timo se producen procesos de selección positiva y negativa para inducir **TOLERANCIA**
- Selección negativa elimina linfocitos autoreactivos



Estado del sistema inmune adaptativo caracterizado por

- **Respuesta a antígenos propios**
- **Fracaso de mecanismos de tolerancia**

Tolerancia inmunológica

La incapacidad de producir una respuesta específica frente a un antígeno ya sea propio o extraño, inducida por el contacto previo con dicho antígeno

4 Puntos de control para favorecer la tolerancia

- Evitan la aparición de linfocitos B autorreactivos.
- 1- Médula ósea
- 2 -Bazo
- 3- Órganos linfoides periféricos fuera del centro germinal
- 4-Dentro de centro germinal.

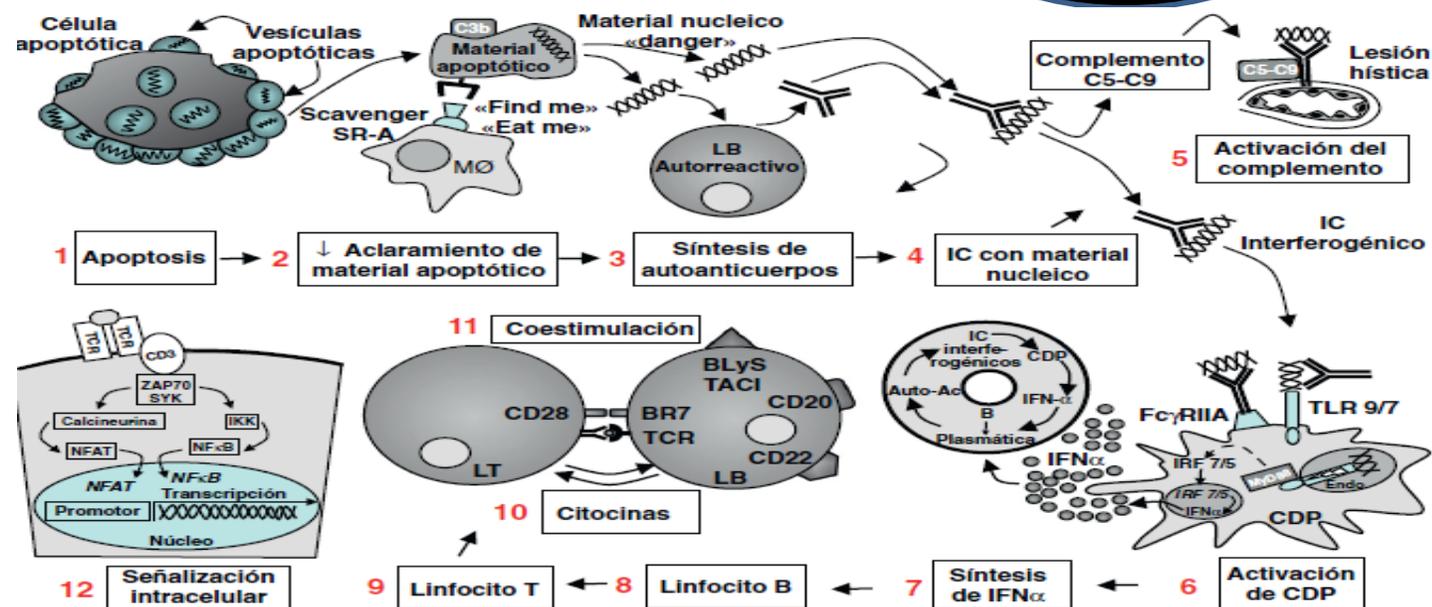
Pérdida de la Tolerancia

- Edición del receptor activan RAG 1 y 2 y recombinan el VDJ (50 % de linfocitos autorreactivos)
- Deleción clonal (muerte celular apoptótica)
- Anergia clonal (inactivación funcional sin muerte celular)
- Supresión de la actividad linfocítica
- Supresión de las funciones de linfocitos reguladores
- Escisión del receptor célula B

Tolerancia Central

Tolerancia Periférica

Pérdida de la Tolerancia



Hemograma completo

Proteingrama electroforético

Dosaje de Ig G, A, M, E y subtipos de Ig G

Evaluación del complemento

Respuesta de anticuerpos a la inmunización con vacunas

Difteria ,tétanos Ag T dependiente

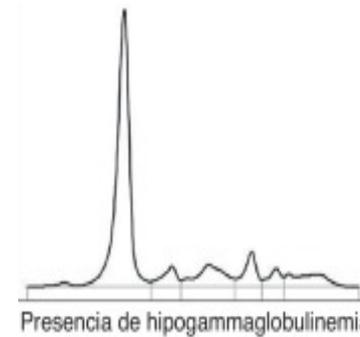
Antineumococica Ag T independiente

Hepatitis B , A, Sarampión

Citometria de flujo :recuento de Linfocitos B y receptores (CD19 ,CD20)

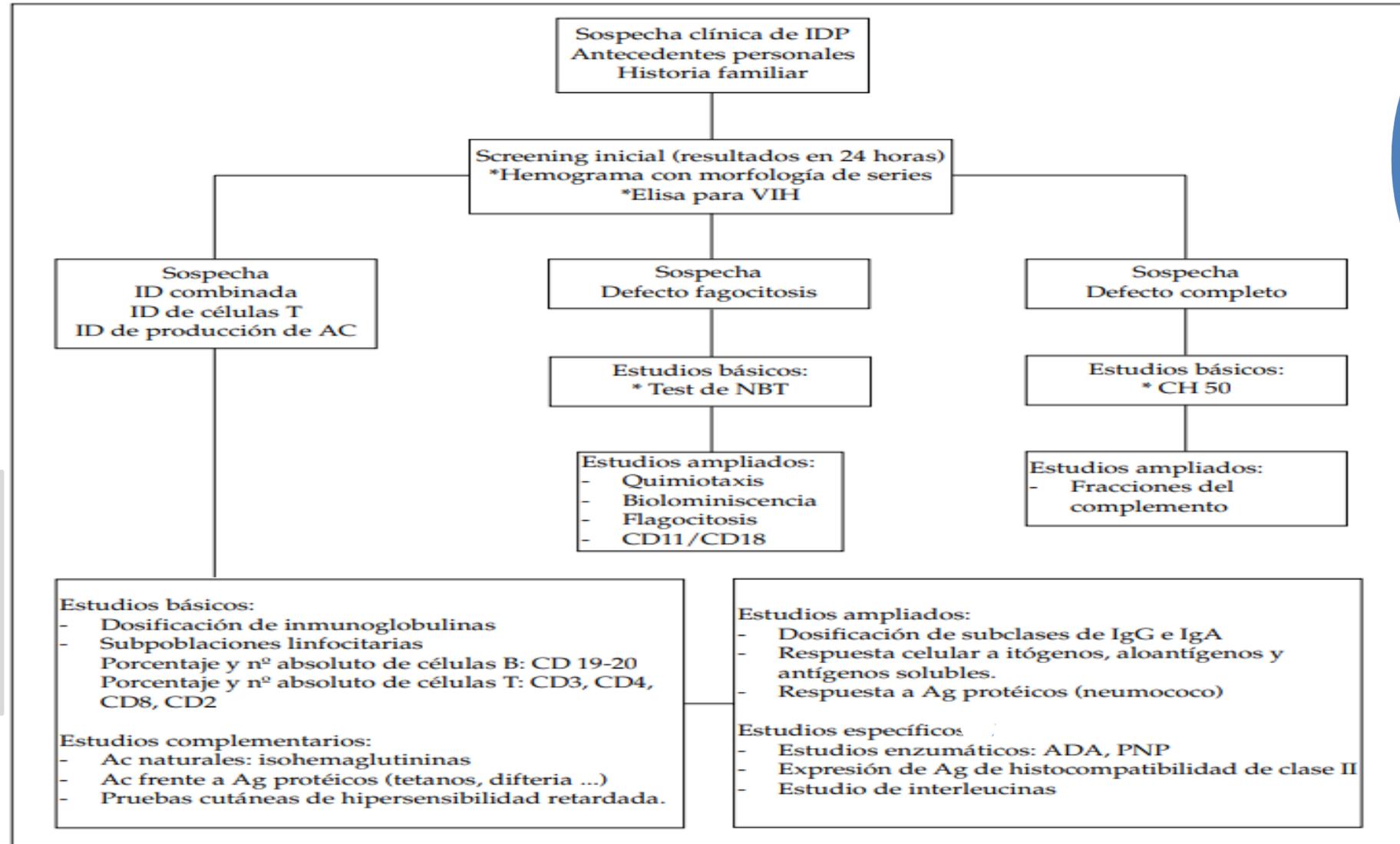
Linf T CD 3,CD4,CD 8, CD56,CD 16

Búsqueda de Ac preexistente



**Encare
diagnóstico**

Algoritmo

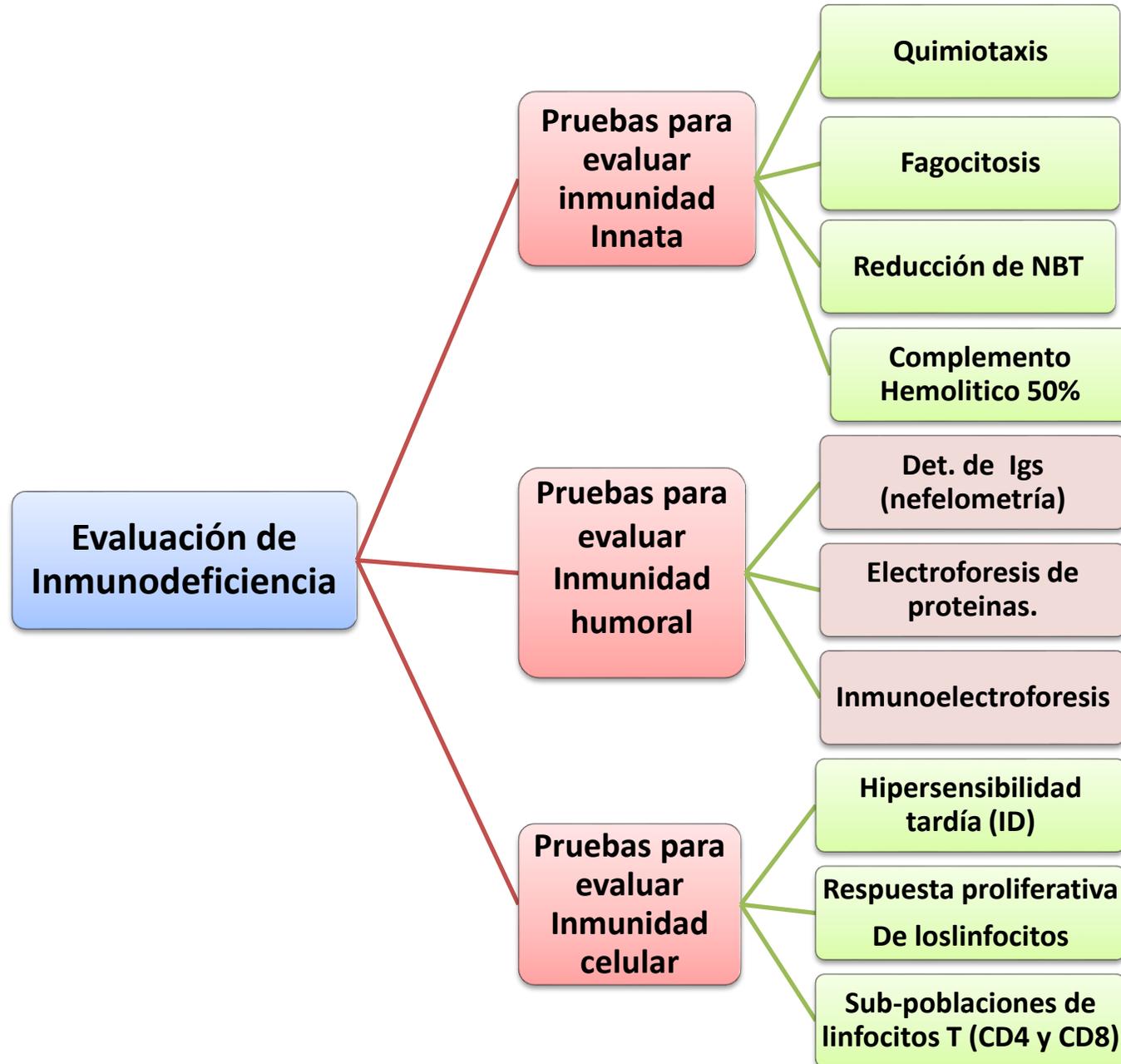


Ac naturales
isohemoaglutininas

Los **Ac** ABO son una mezcla de IgM e IgG; sin embargo, los Ac anti-A y B son predominantemente del tipo IgM, en tanto que las personas con grupo sanguíneo O son de tipo IgG predominantemente

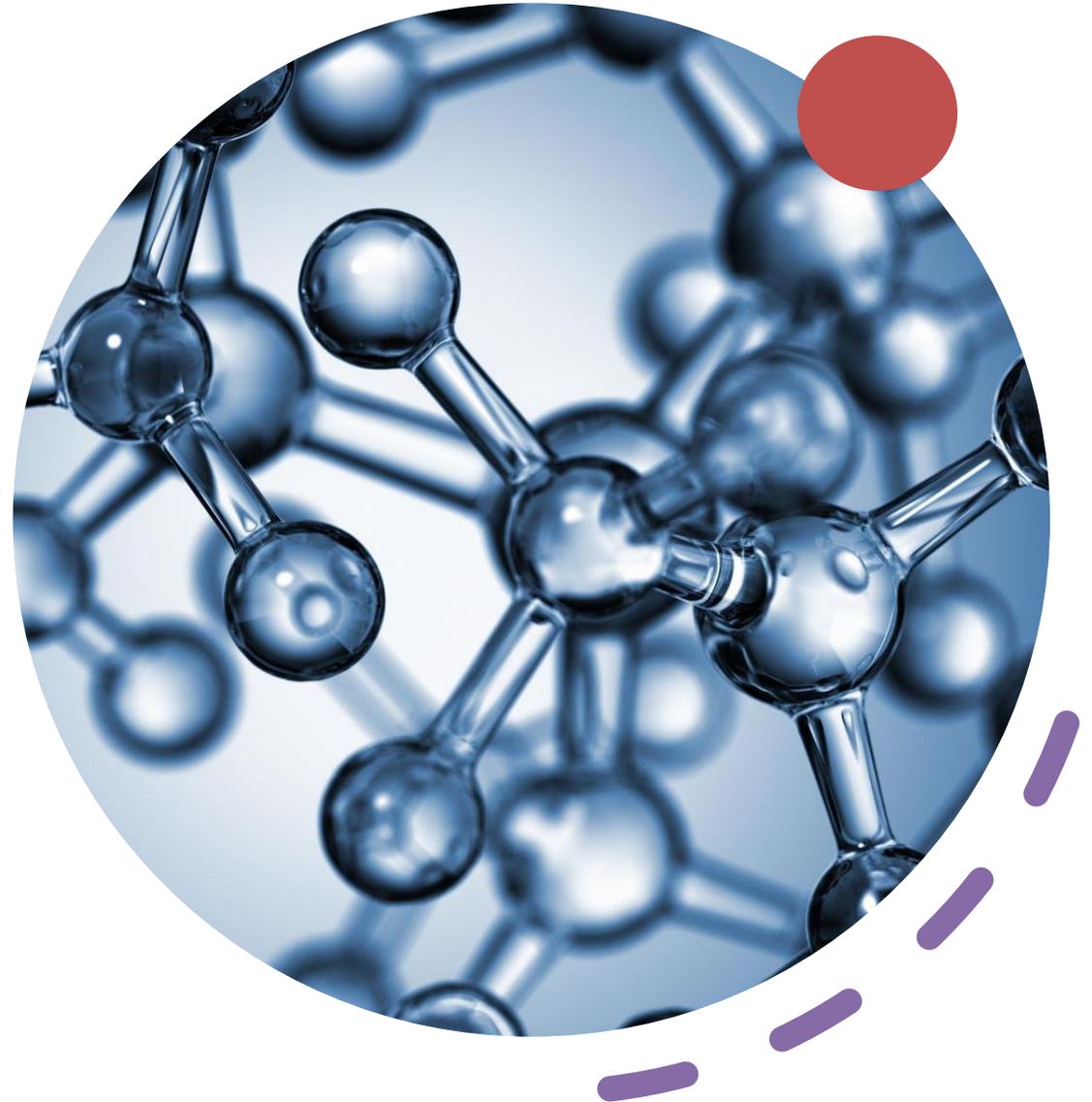
Test de NBT
Capacidad del sistema inmune para convertir al azul de nitrotetrazolio incoloro en azul fuerte
Prueba para enfermedad granulomatosa crónica





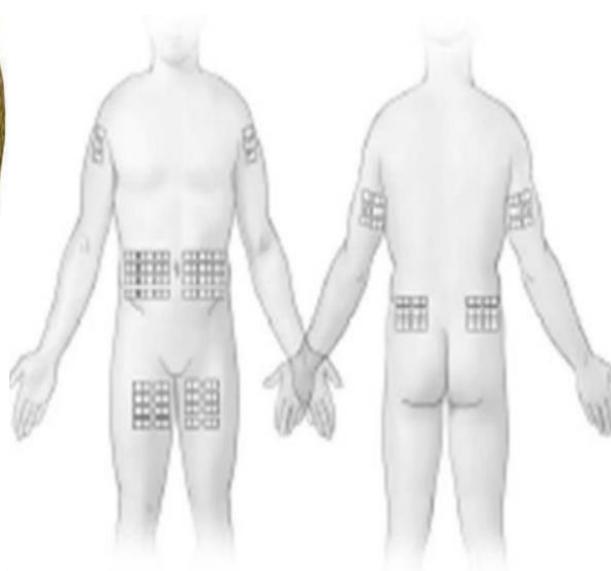
Resumiendo

- Los mecanismos de recombinación VDJ, edición de receptor, hipermutación somática y cambio de isotipo son los principales encargados de mantener la diversidad para la defensa contra microorganismos y evitar la autoinmunidad por generación de tolerancia
- Errores en estos mecanismos causan linfomas, inmunodeficiencia o manifestaciones autoinmunes.



TRATAMIENTO

- Gamaglobulinas
- EV 400-800 mg/kg mensual o
- SC 100-150 mg/kg semanal



Gammaglobulina EV

Producto derivado pool plasmático de miles de donantes
Contiene Ig elaboradas de: agentes infecciosos prevalentes de una región y de vacunaciones De cada litro de plasma se obtienen 2-3 g de IG

Para 25 g se necesitan 50-75 litros de plasma

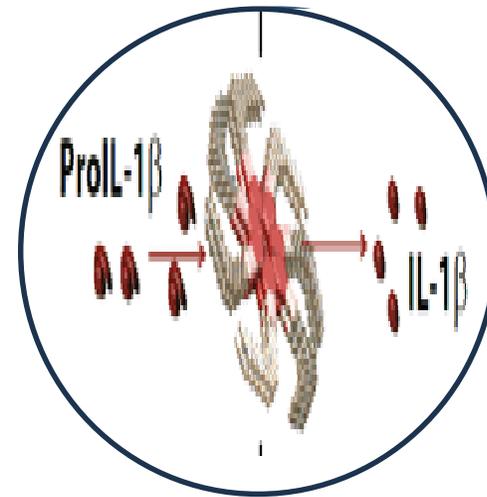
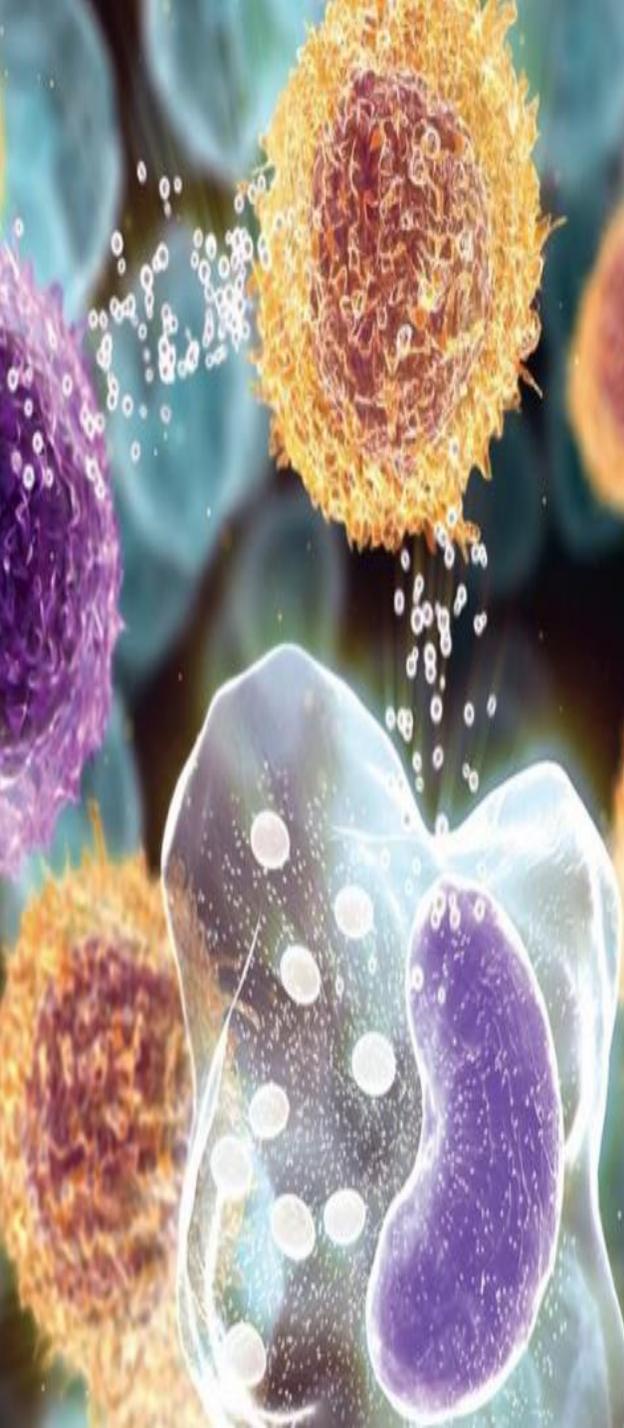
Efectos adversos menores

Cefalea
Nauseas
Mialgias -Artralgias
Rash
Sudoración
Leucopenia
Fiebre

Efectos adversos serios

Falla renal aguda
ACV
IAM
TVP
TEP
Anafilaxia
Meningitis aséptica

Sobreestimulación Inflamasoma Inmunidad Innata



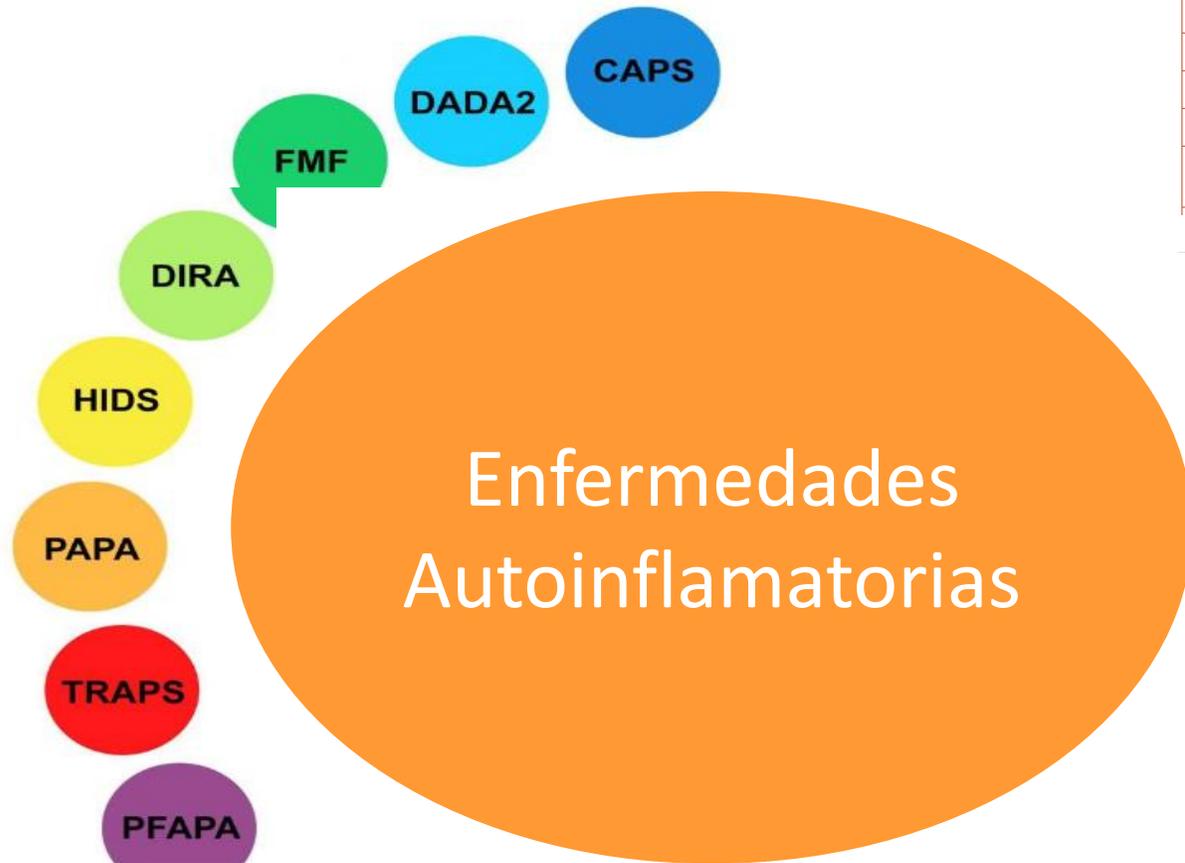
Enf.
autoinflama
torias

Enf . Cardio
metabólicas

Enf.
Neurodege
nerativas

Enfermedades
Autoinflamatorias

- Caracterizadas por cuadros inflamatorios y febriles recurrentes
- Provocadas por mutaciones en genes que regulan la respuesta inmunitaria innata.
- En ausencia de patógenos, autoanticuerpos circulantes o linfocitos T antígeno específico
- Típicamente se inician en la infancia.
- **FIEBRE-ARTRITIS-LESIONES PIEL**



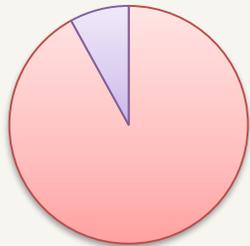
Síndrome	Gen	Código Orphanet
FMF, Fiebre Mediterránea Familiar	MEFV	ORPHA:342
TRAPS, Síndrome periódico asociado al receptor 1 del factor de necrosis tumoral	TNFRSF1A	ORPHA:32960
HIDS, Hiperinmunoglobulinemia D con fiebre periódica	MVK	ORPHA:343
CAPS, Síndrome periódico asociado a la criopirina	NLRP3	ORPHA:208650
Síndrome de Muckle-Wells		ORPHA:575
Síndrome FCAS		ORPHA:47045
Síndrome CINCA-NOMID		ORPHA:1451
DIRA, Osteomielitis multifocal estéril con periostitis y pustulosis	IL1RN	ORPHA:210115
PFAPA		ORPHA:42642
SAVI, Vasculopatía con inicio en el lactante asociada al gen STING	TMEM173	ORPHA:425120
CANDLE, Síndrome de dermatosis neutrofílica atípica-lipodistrofia-temperatura elevada	PSMB8	ORPHA:325004

DITRA, Deficiencia del IL-36Ra	IL36RN	ORPHA:404546
DADA2, Vasculitis por deficiencia de ADA2	ADA2	ORPHA:404553
PAPA, síndrome de artritis piógena-pioderma gangrenosum-acné	PSTPIP1	ORPHA:69126
AIJS, Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico / Enfermedad de Still		ORPHA:85414
Enfermedad de Still del adulto		ORPHA:829
Síndrome SCHNITZLER		ORPHA:37748
Síndrome MAJEED	LPIN2	ORPHA:77297
Síndrome CRMO/SAPHO		ORPHA:793
Síndrome de Blau	NOD2	ORPHA:90340
Sarcoidosis		ORPHA:797
Síndrome de fiebre periódica hereditaria asociada al gen NLRP12, autoinflamatorio familiar por frío	NLRP12	ORPHA:247868
Enfermedad pediátrica hereditaria similar a Behçet		ORPHA:476102
Autoinflamación-deficiencia de anticuerpos asociada al gen PLCG2-disregulación inmunológica / APLAID	PLCG2	ORPHA:324530
LHH familiar, Linfocitosis hemofagocítica familiar		ORPHA:540
Síndrome de Yao, autoinflamatorio asociado al gen NOD2	NOD2	No tiene código
Síndrome de VEXAS		ORPHA:596753



Enfermedades Autoinflamatorias Monogénicas más frecuentes

genética



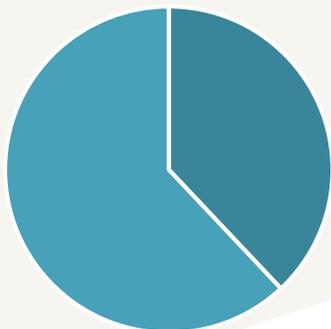
■ genica ■ ambiental

- ✓ Fiebre mediterránea familiar (FMF)
- ✓ Síndrome periódico asociado al receptor 1 del TNF (TRAPS)
 - Deficiencias de mevalonato kinasa: aciduria mevalónica y síndrome de hiper-IgD
 - Fiebre periódica (HIDS)
- ✓ Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS)



Enfermedades Autoinflamatorias Poligénicas o multifactoriales

Poligenico



■ genético ■ ambiental

Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico

Enfermedad de Still del adulto ESA

Gota y artritis por pirofosfato cálcico

Síndrome de Schnitzler

Enfermedad de Behçet

Enfermedad inflamatoria intestinal

Espondiloartritis

Fisiopatología de las EAI

Mediadas por
alteraciones del
inflammasoma



Efactor primordial de
la respuesta
inmunitaria innata.

Mediadas por
la vía de NF- κ B



Estimulado a través
del receptor NLR

Mediadas por
interferones de
tipo I



1-activación de la
Caspasa1 y secreción
de IL-1 β , IL-18



2- activación de la vía
inflamatoria NF κ B
(Factor Kappa- Beta)



3- estimulación de la
piroptosis celular.

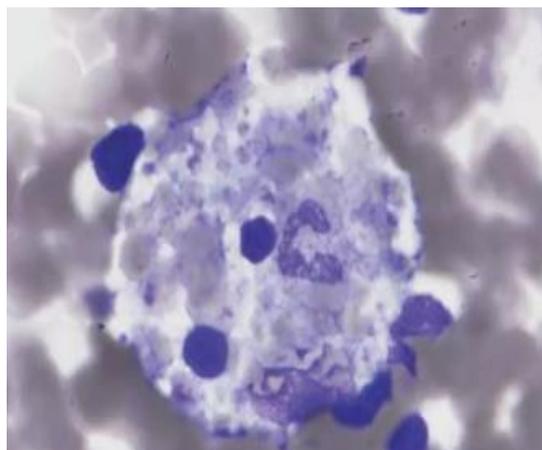
Clasificación de Enfermedades autoinflamatorias según su fisiopatología

Clasificación

Fisiopatología	Enfermedad
Activación mediada por IL-1	FMF CAPS SCH DIRA/DITRA
Activación de la vía del factor nuclear kappa B (NF- κ B)	Blau/EOS CAMPS
Aumento en la síntesis de INF	CANDLE AGS SAVI
Activación persistente de macrófagos	XIAP Síndrome de activación macrofágica
Causada por mediadores proinflamatorios desconocidos	PAPA FPAPA ESA

Síndrome activación Macrofagica

Pertenece al grupo de las linfocitosis hemofagocíticas que se clasifican en formas primarias (defectos genéticos) y secundarias (frecuente a enfermedades reumáticas e infecciones). SAM se considera forma secundaria



¹A. Filipovich, K. McClain und A. Grom, *Biol Blood Marrow Transplant.*, 2010 Jan;16(1 Suppl):S82-9

²M. Hadchouel et al, *J Pediatr.*, 1985;106:561-566

³Baruchel A, Schaison G. *Nouv Rev Fr Hematol.* 1990;32(6):415-2

⁴Weaver LK, Behrens EM. *Curr Opin Rheumatol.* 2014

Manifestación clínica	Mecanismo productor
Fiebre	Elevación de IL-1, IL-6 y TNF α secretados por NK y Linfocitos T
Hepatoesplenomegalia	Infiltración de linfocitos y macrófagos (histiocitos) activados
Alteración del SNC	Infiltración de macrófagos activados
Hemorragias	Trombocitopenia, coagulopatía y disfunción hepática

Tabla 1. Mecanismos productores de las manifestaciones clínicas. Adaptado de Astigarraga et

Manifestación bioquímica	Mecanismos productores
Pancitopenia	Hemofagocitosis.
Hipertransaminasemia, hipoalbuminemia	Elevación de citoquinas (TNF α) inhiben la hematopoyesis. Daño hepático
Hipofibrinogenemia	Hiperfibrinólisis causada por la secreción elevada de activador de plasminógeno, secretado por los macrófagos activados
Hipertrigliceridemia	Inhibición de la lipoproteinlipasa por TNF α
Descenso de VSG	Hipofibrinogenemia secundaria al consumo de fibrinógeno y al daño hepático
Hiperferritinemia	Producción activa de ferritina por macrófagos activados, a través de la expresión de CD163s. Hipercitoquinemia
Niveles altos de CD25s y CD163s	Reflejan el grado de activación y expansión de linfocitos T y macrófagos

Tabla 2. Mecanismos productores de las manifestaciones bioquímicas. Adaptado de Astigarraga et al¹² y Bojan et al.¹

Variable	Puntaje
Temperatura	
<38.4°C	0
38.4 a 39.4 °C	33
>39.4 °C	49
Organomegalia	
Ninguna	0
Hepatomegalia o esplenomegalia	24
Hepatomegalia y esplenomegalia	38
Número de citopenias	
Un linaje	0
Dos linajes	24
Tres linajes	34
Triglicéridos	
<132.75 mg/dl	0
132.75 a 354 mg/dl	44
>354 mg/dl	64
Fibrinógeno	

>2.5 g/l	0
≤2.5 g/l	30
Ferritina	
<2000 ng/ml	0
2000-6000 ng/ml	35
>6000 ng/ml	60
AST	
<30 UI/l	0
>30 UI/l	19
Hemofagocitosis en aspiración medular	
NO	0
SÍ	35
Inmunosupresión conocida	
NO	0
SÍ	18

Tabla 6. HScore. Adaptado de Fardet et al¹⁸ para evaluar el riesgo de LHH secundarias en adultos. Disponible gratuitamente en <http://saintantoine.aphp.fr/score/>

Enfermedades autoinflamatorias

Lesiones tipo erisipela-like

Activación mediada por IL 1β

FIEBRE MEDITERRANEA FAMILIAR



Es la mas frecuente

Prevalencia más alta en la cuenca del Mediterráneo (armenios, italianos y turcos)

Mutación en el gen MEFV que codifica para la proteína Pirina (proteína de down-regulador del inflamasoma).

Fiebre recurrente de 1 a 3 días

- Eritema recurrente y fugaz erisipela-like, localizado en la cara anterior de las piernas.
- Dolor abdominal agudo
- Artritis articulaciones de MMII
- Pleuritis

Maculopapular urticariforme

Enfermedad	Manifestación cutánea	Manifestación sistémica	Edad de inicio	Fiebre
CAPS	Brote urticariforme simétrico tronco y MI Ausencia de prurito		Infancia	Recurrente
SCH	Igual	Mialgias. Artralgias Gammapatía monoclonal	Adulthood .50 años	Intermitente Coincide con lesiones en piel
ESA	Maculopapular asalmonado pruriginoso	Artralgias coincidentes con la fiebre. Linfoadenopatías Ferritina elevada. Ferritina glicosilada ↓	Adultos jóvenes(16- 35 años) Predominio mujeres 2° pico	Intermitente en picos Vespertina

SCH (síndrome de Schnitzler)

- La clínica es similar a la del CAPS ausencia de prurito
- De inicio en adultos.
- Mutación de novo.
- Fiebre recurrente que coincide con brote en piel
- Artralgias/mialgias
- **Se asocia a gammapatía monoclonal, principalmente de tipo IgM (enfermedad de Waldenstrom)** que puede desarrollarse incluso después de años del inicio de los síntomas cutáneos.

Enfermedad de Still del adulto ESA

Prevalencia (caucásicos) 1 /100000 hab. H/M 1/1

Edad: distribución bimodal (15-25/36-46)

Virus : herpes, VEB, CMV,VHB, Parvo B19.

Bacterias: mycoplasma, yersinia, E. Coli

Genética: HLA DR2, DR4, DR8. HLA-Bw 35



- **Fiebre** de 39 °C de 7 ó más días 2 picos diarios
- **Exantema típico:** maculopapuloso asalmonado evanescente . Acompaña al cuadro febril, 1/3 son pruriginosos. Tronco y extremidades. Respeta cara, palmas y plantas
- Adenopatías en 65 %: blandas y dolorosas en región cervical, axilar , mesentéricos , paraaorticos
- Esplenomegalia- Hepatomegalia
- Odinofagia faringitis
- Cuadros tipo S. Millar Fischer



Fautrel y colaboradores, en el año 2001

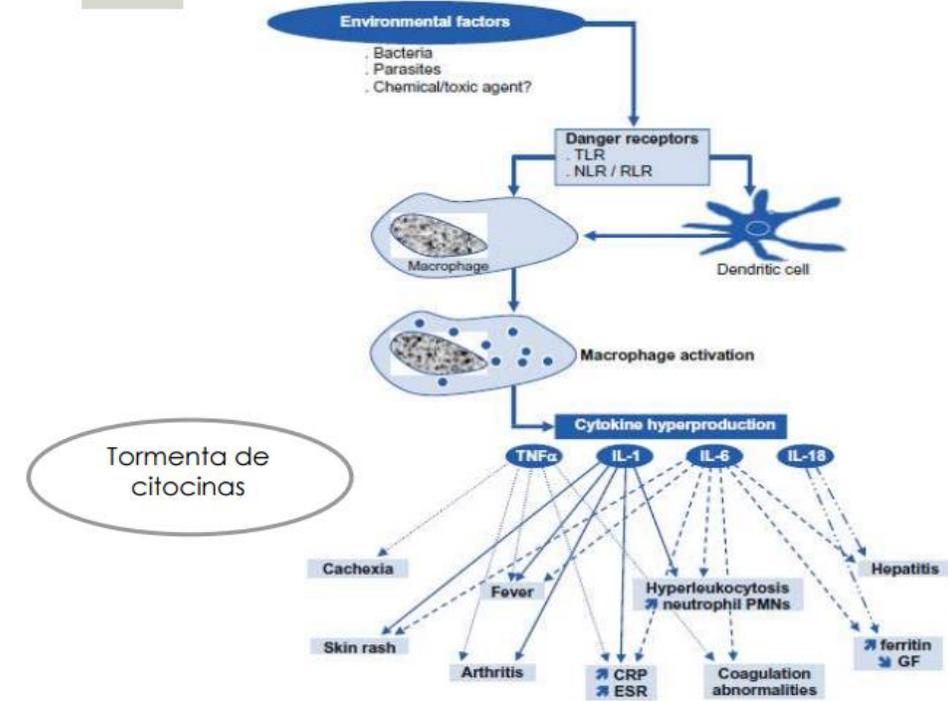
1. Criterios Mayores:

- Fiebre en picos mayor de 39°.
- Artralgias.
- Eritema transitorio.
- Faringitis.
- Polimorfonucleares mayores del 80%.
- Ferritina glicosilada menor del 20%.

2. Criterios menores:

- Brote máculo-papular
- Leucocitos mayores de $10 \times 10^9/L$.

El diagnóstico se hace por la presencia de cuatro criterios mayores o tres criterios mayores más dos menores.



Anemia NN API

Leucocitosis con neutrofilia (12000- 40000 mm³)

Hiperpalquetosis >400.000 plaq/mm³

Aumento de reactantes de fase aguda

Aumento de ferritina a >1000 ug/l

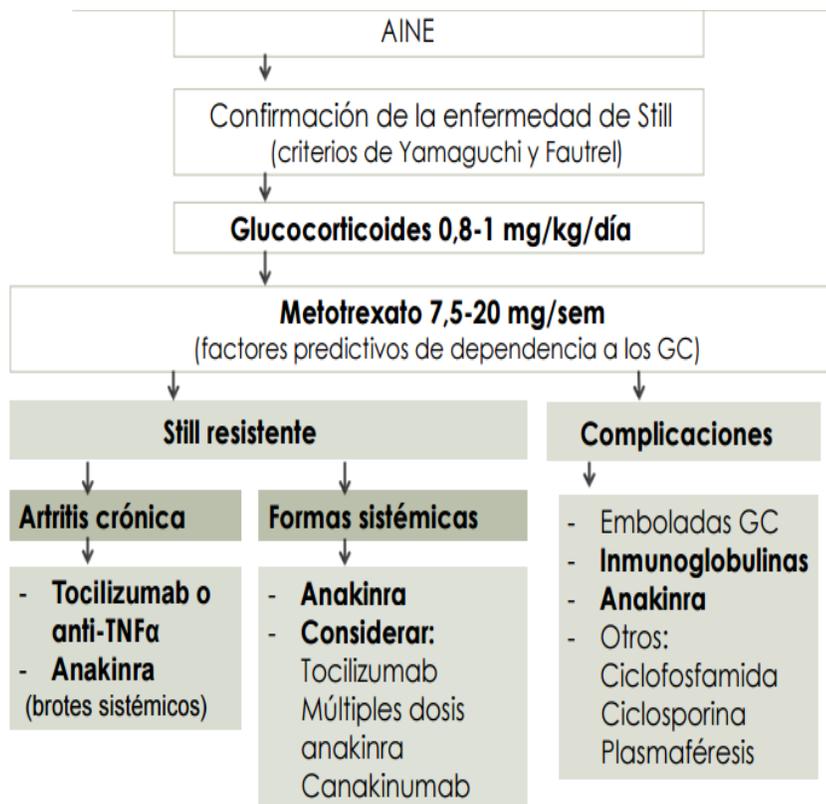
Aumento de transaminasas

FR y FAN negativos

- Disminución de ferritina glicosilada es un marcador inflamatorio más específico de ESA (<20%)
- Normal:50-80%. Especificidad de 93%



TRATAMIENTO



Gerfaud-Valentin M. Autoimmunity Reviews 2014;13:708-722 (modificado)

Colchicina



Colchicina

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease

Stefan M. Nidorf, M.D., Aernoud T.L. Fiolet, M.D., Arend Mosterd, M.D., John W. Eikelboom, M.D., Astrid Schut, M.Sc., Tjerk S.J. Opstal, M.D., Salem H.K. The M.D., Xiao-Fang Xu, M.D., Mark A. Ireland, M.D., Timo Lenderink, M.D., Donald Latchem, M.D., Pieter Hoogslag, M.D., et al., for the LoDoCo2 Trial Investigators[†]

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction

Jean-Claude Tardif, M.D., Simon Kouz, M.D., David D. Waters, M.D., Olivier F. Bertrand, M.D., Ph.D., Rafael Diaz, M.D., Aldo P. Maggioni, M.D., Fausto J. Pinto, M.D., Ph.D., Reda Ibrahim, M.D., Habib Gamra, M.D., Ghassan S. Kiwan, M.D., Colin Berry, M.D., Ph.D., José López-Sendón, M.D., Petr Ostadal, M.D., Ph.D., Wolfgang Koenig, M.D., Denis Angoulvant, M.D., Jean C. Grégoire, M.D., Marc-André Lavoie, M.D., Marie-Pierre Dubé, Ph.D., David Rhainds, Ph.D., Mylène Provencher, Ph.D., Lucie Blondeau, M.Sc., Andreas Orfanos, M.B., B.Ch., Philippe L. L'Allier, M.D., Marie-Claude Guertin, Ph.D., and François Roubille, M.D., Ph.D.

[†]Tardif JC et al. *N Engl J Med.* 2019; 381:2497-2505.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease

MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL

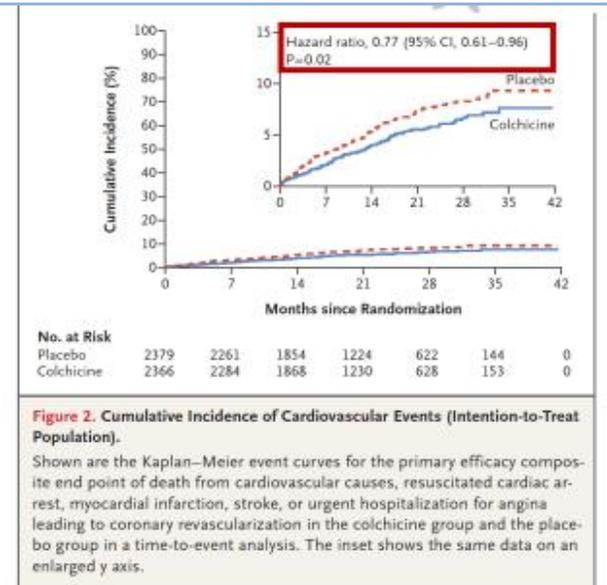
 <p>5522 Patients with chronic coronary disease</p>	<p>Colchicine (0.5 mg/day)</p>  <p>N=2762</p>	<p>Placebo</p>  <p>N=2760</p>
	<p>6.8%</p> <p>HR, 0.69; 95% CI, 0.57 to 0.83; P<0.001</p>	<p>9.6%</p>

Cardiovascular death, spontaneous MI, ischemic stroke, or coronary revascularization

Overview of COLCOT¹

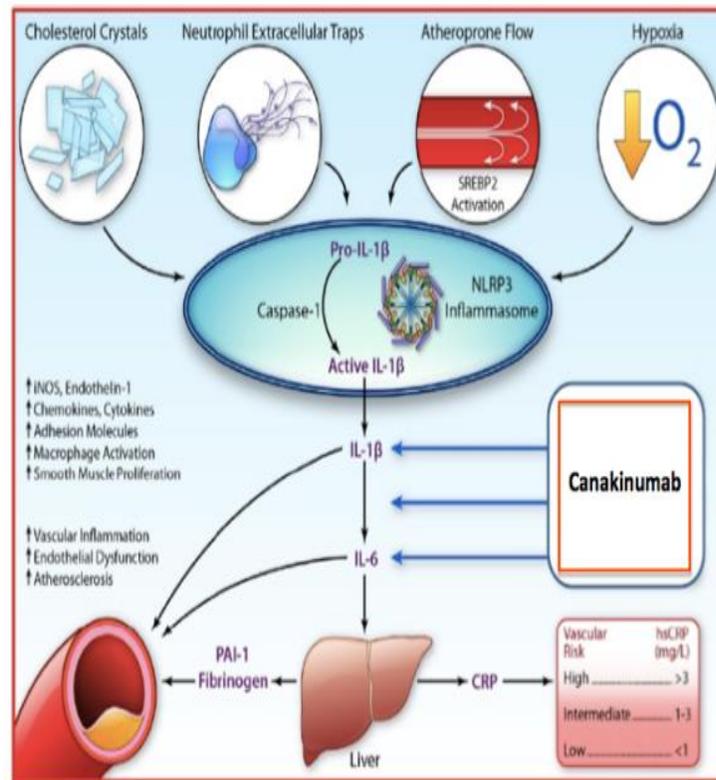
- Randomized, double-blind, placebo-controlled trial
- Patients who had a myocardial infarction ≤30 days were randomized 1:1 to low dose colchicine (0.5 mg per day) or placebo
- 4,745 randomized patients (Colchicine: N=2,366 and Placebo: N=2,379)
- Follow-up: 2 years
- Primary composite endpoint included:
 - Death from cardiovascular causes
 - Resuscitated cardiac arrest
 - Myocardial infarction
 - Stroke
 - Urgent hospitalization for angina leading to revascularization

[†]Tardif JC et al. *N Engl J Med.* 2019; 381:2497-2505.



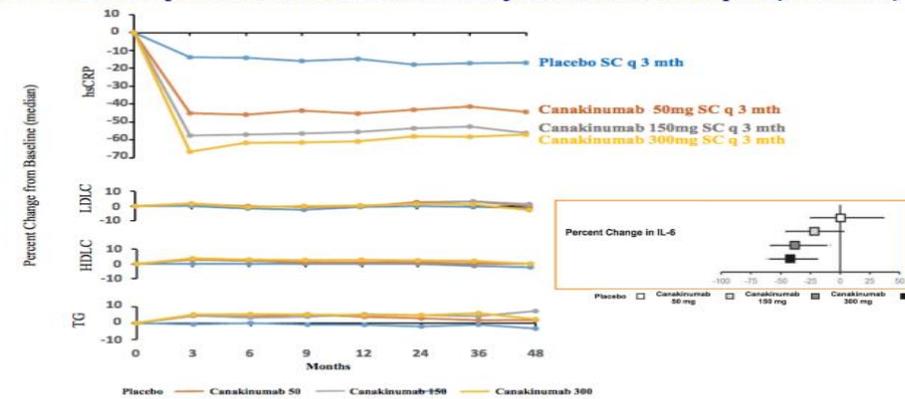
CANAKINUMAB

From CRP to IL-6 to IL-1: Moving Upstream to Identify Novel Targets for Atheroprotection



Ridker PM. Circ Res 2016;118:145-156.

CANTOS: Dose-Dependent Effects on Inflammatory Biomarkers and Lipids (48 Months)



Hospital Universitario Luján, Argentina

Ridker PM. N Engl J Med 2017; 377:1119-1131

CANTOS: Primary Cardiovascular Endpoint (MACE)

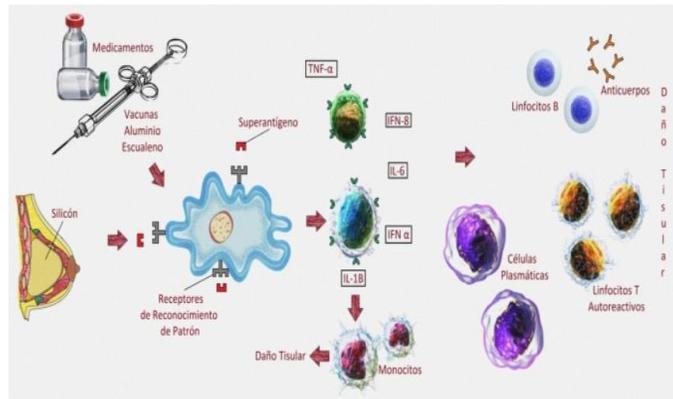


Hospital Universitario Luján, Argentina

Ridker PM. N Engl J Med 2017; 377:1119-1131

Síndrome ASIA

En 2011 **Shoenfeld y Agmon-Levin** acuñaron el término "Síndrome Autoinmune/autoinflamatorio Inducido por Adyuvantes"



- Exposure to an external stimulus (implants such as silicone and mesh are classic adjuvants) prior to clinical manifestations
- The appearance of 'typical' clinical manifestations such as:
 - Chronic fatigue, unrefreshing sleep or sleep disturbances
 - Myalgia, Myositis or muscle weakness
 - Arthralgia and/or arthritis
 - Cognitive impairment, memory loss
 - Pyrexia
 - Sicca (dry mouth, dry eyes)
 - Neurological manifestations (especially associated with demyelination)
 - Removal of inciting agent induces improvement
 - Typical biopsy of involved organs

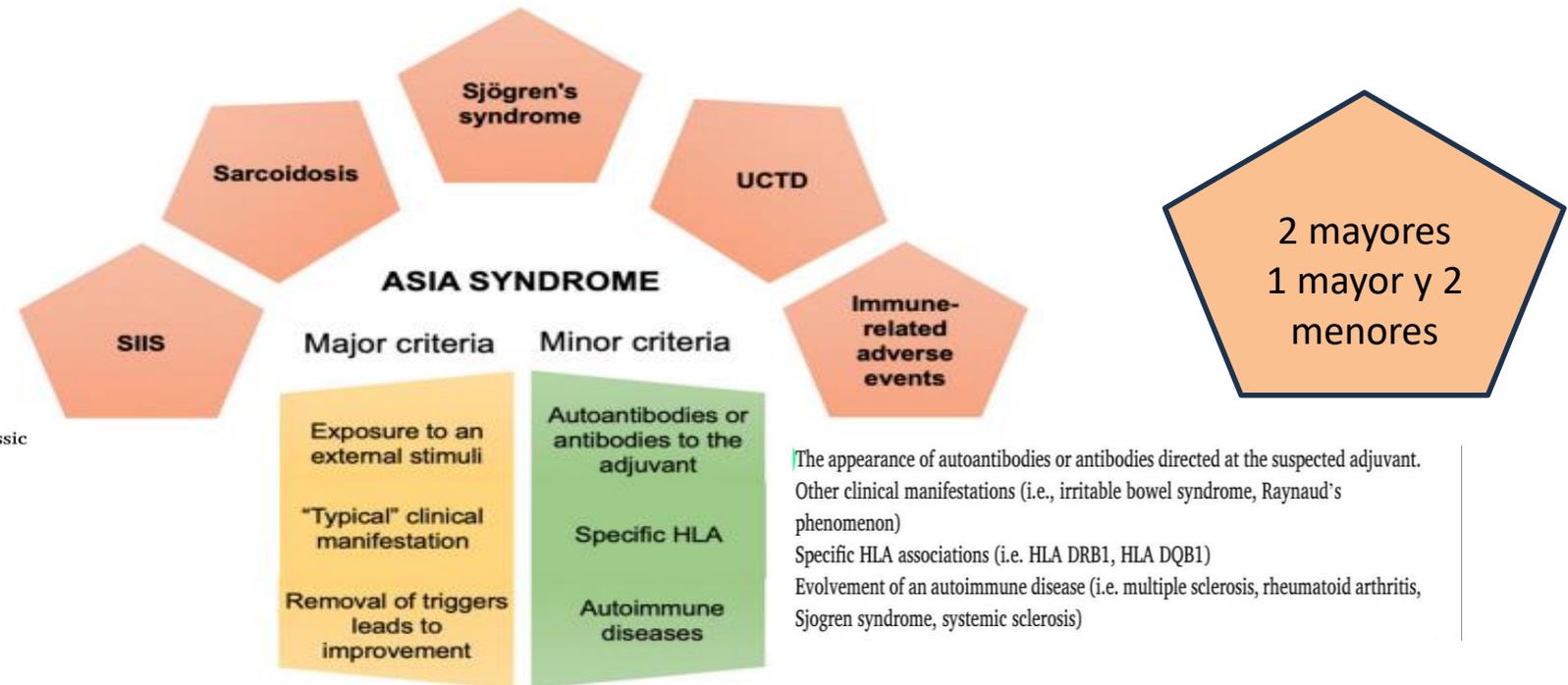


Figure 1. Diagnostic criteria for the ASIA syndrome and the five classical examples of this condition. (SIIS: silicone implant incompatibility syndrome; UCTD: undifferentiated connective tissue disease).

Criteria for the diagnosis of autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) [1,2]. Patients are considered to have ASIA when either two major or one major and two minor criteria are present.

Vasculitis Behçet

HLA B51, *HLA ERAP1*, aminopeptidasas del retículo endoplasmático

Criterios Diagnósticos

✓ **Ulceraciones orales recurrentes**

Aftas menores, mayores o herpetiformes observadas por el médico o reportadas por el paciente, que ocurren 3 veces en 12 meses.

✓ **Úlceras aftosas genitales recurrentes**

Observadas por el médico o reportadas por el paciente.

✓ **Lesiones oculares**

Uveítis anterior.

Uveítis posterior.

Células en el vítreo o vasculitis retineana observadas por el oftalmólogo.

✓ **Lesiones cutáneas**

Elementos de tipo eritema nudoso.

Seudofoliculitis.

Lesiones pápulo-pustulosas o nódulos acneiformes que no reciben corticosteroides.

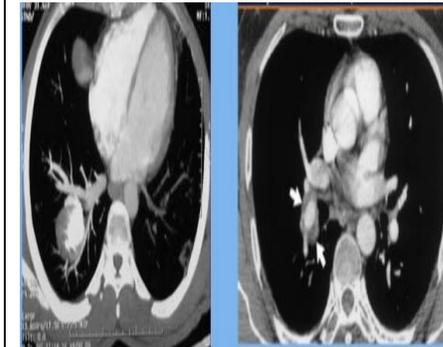
✓ **Test de patergia positivo**

Efectuada por inserción oblicua de una aguja de calibre 20, o menor, en condiciones estériles leída por el médico después de 24 - 48 horas.



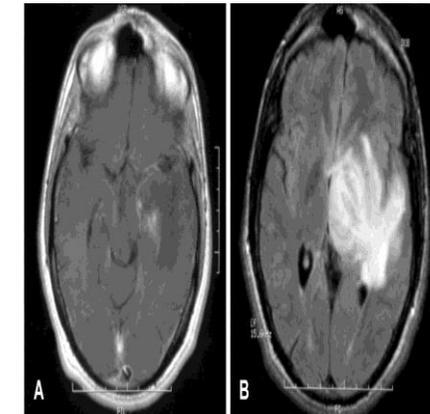
Vascular: 12-30%

- Trombosis venosas
- Aneurismas de la arteria pulmonar y Aorta.
- Tromboflebitis superficial, trombosis venosa intracraneal, Oclusión de la vena cava inferior o superior
- Síndrome de Budd-Chiari.



Neurológico :10%

- **Enfermedad parenquimatosa** :
 - Neuropatía craneal
 - Oftalmoplejias
 - Enfermedad piramidal, focales y tronco encefálico
- **Enfermedad no parenquimatosa** :
 - Hipertensión endocraneana
 - Meningoencefalitis recurrente



- Salir de la esfera de confort



- Pensar que existen más enfermedades que pasan por nuestros ojos y no las diagnosticamos



El crecimiento inagotable de conocimiento científico y de nuevos recursos tecnológicos de utilidad sorprendente en la esfera diagnóstica como terapéutica si bien han facilitado en gran medida la labor profesional, como ironía paradójica han hecho cada día más difícil su ejercicio y por ende más riesgoso. 'cuál es entonces el rumbo que debéis seguir, no se conoce otro que la Educación Médica Continua.'

Prof. Dr. Miguel Falasco

Carta abierta a un médico recién egresado



Muchas gracias por su
atención