

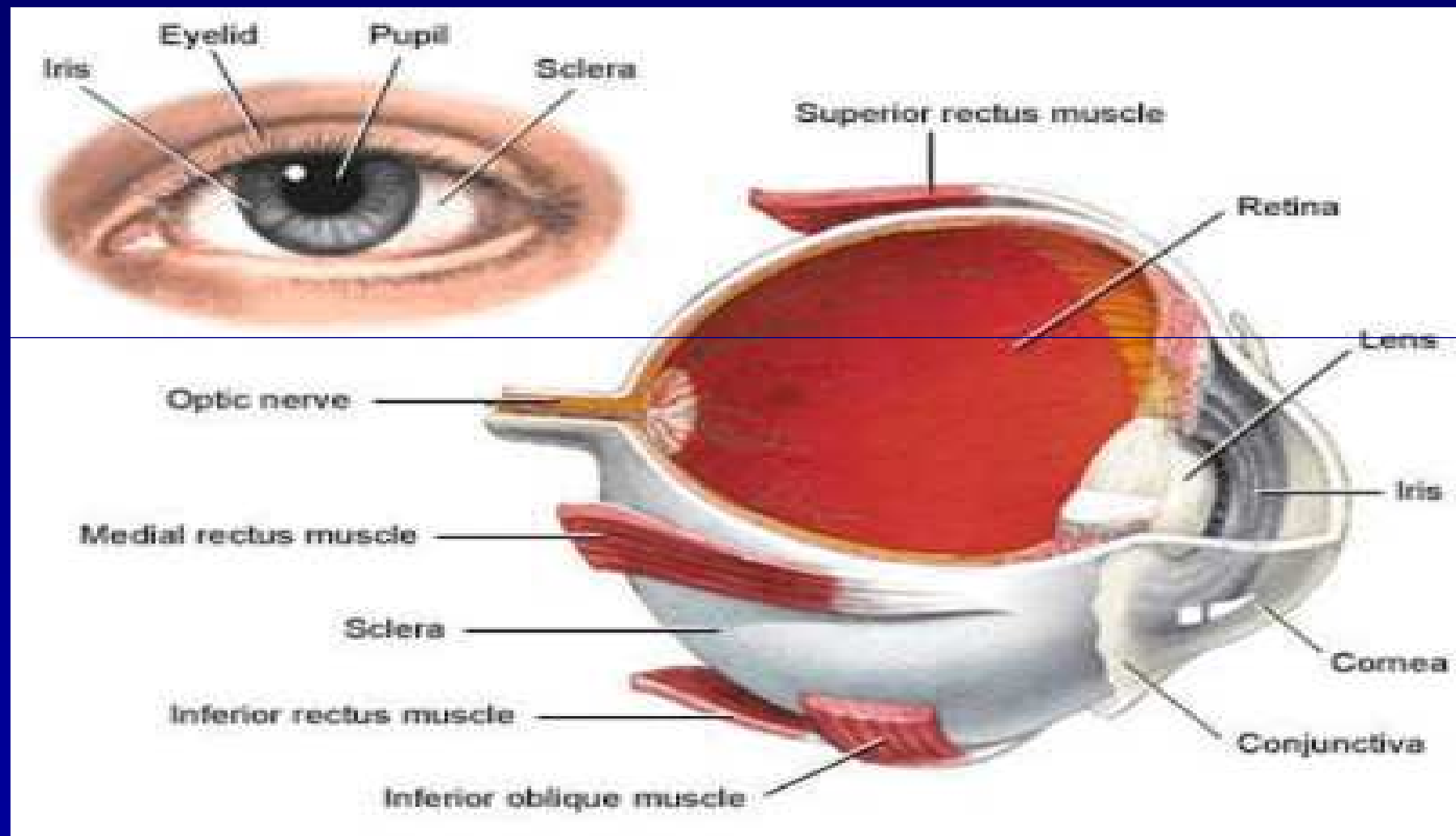
Inmunología ocular



***“RESPUESTA CELULAR Y
HUMORAL INVOLUCRADA
EN PATOLOGIAS INMUNES
Y NO INMUNES DEL OJO”***

Natalia Carle
Bioquímica MP4301
Especialista en Inmunología MP 432

ANATOMIA DEL OJO

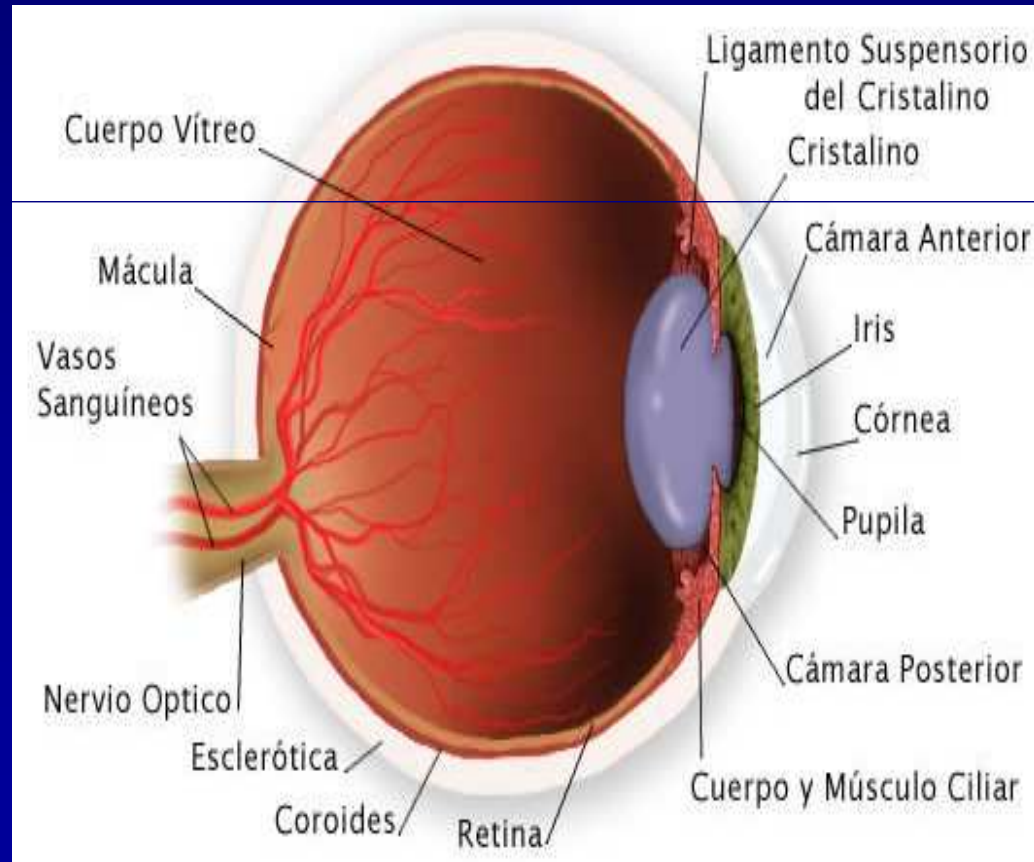


CAPAS DEL OJO

***Externa y protectora: ESCLERA Y CORNEA**

***Media o Vascular: IRIS, CUERPO CILIAR Y
COROIDES**

***Interna
o Sensorial: RETINA**

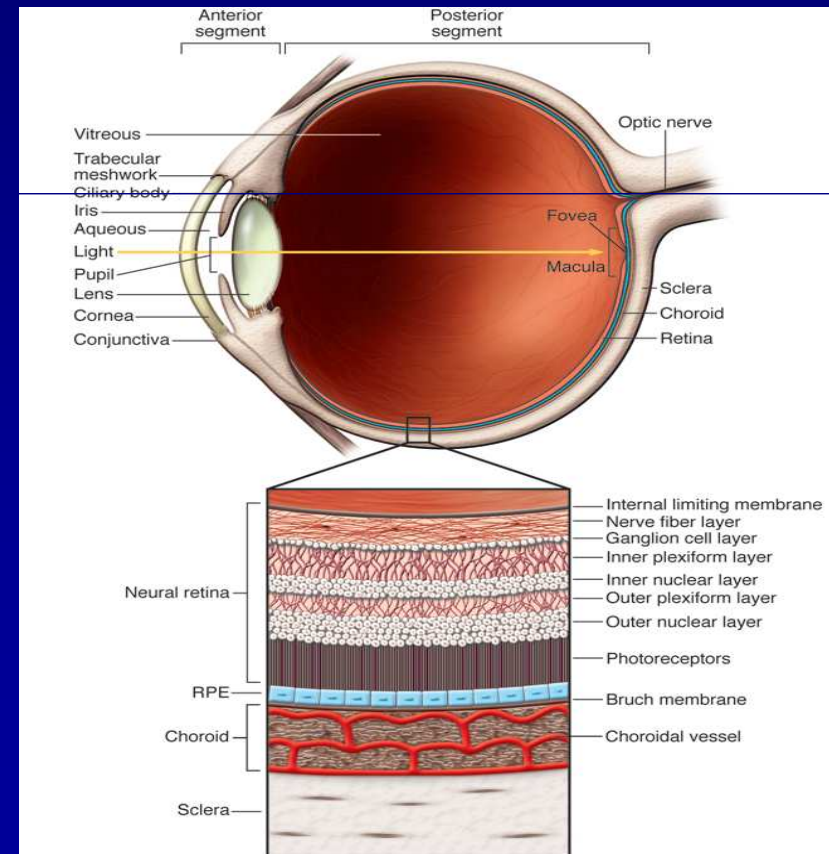


ESCLERA

- *Soporte estructural del ojo
- *Fibrosa, resistente e inextensible
- *Se insertan los músculos extrínsecos

CORNEA

- *Transparente
- *Avascular
- *Regular, lisa y brillante



IRIS

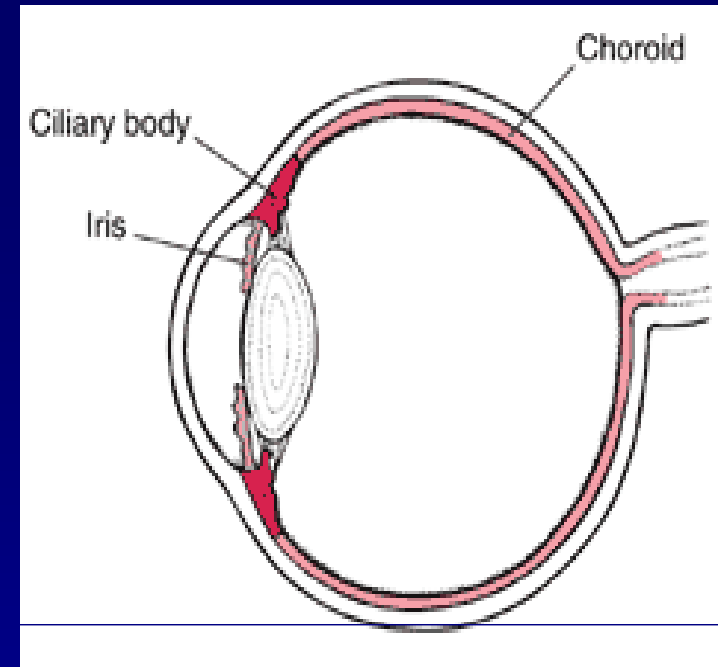
- * Membrana circular
- * esta entre la cornea y el cristalino
- * Orificio central: Pupila

CUERPO CILIAR

- * Conjunto musculo-vascular
- * Acomodación y formación del Humor acuoso
- * 2 regiones: Pars plicata y Pars plana

COROIDES

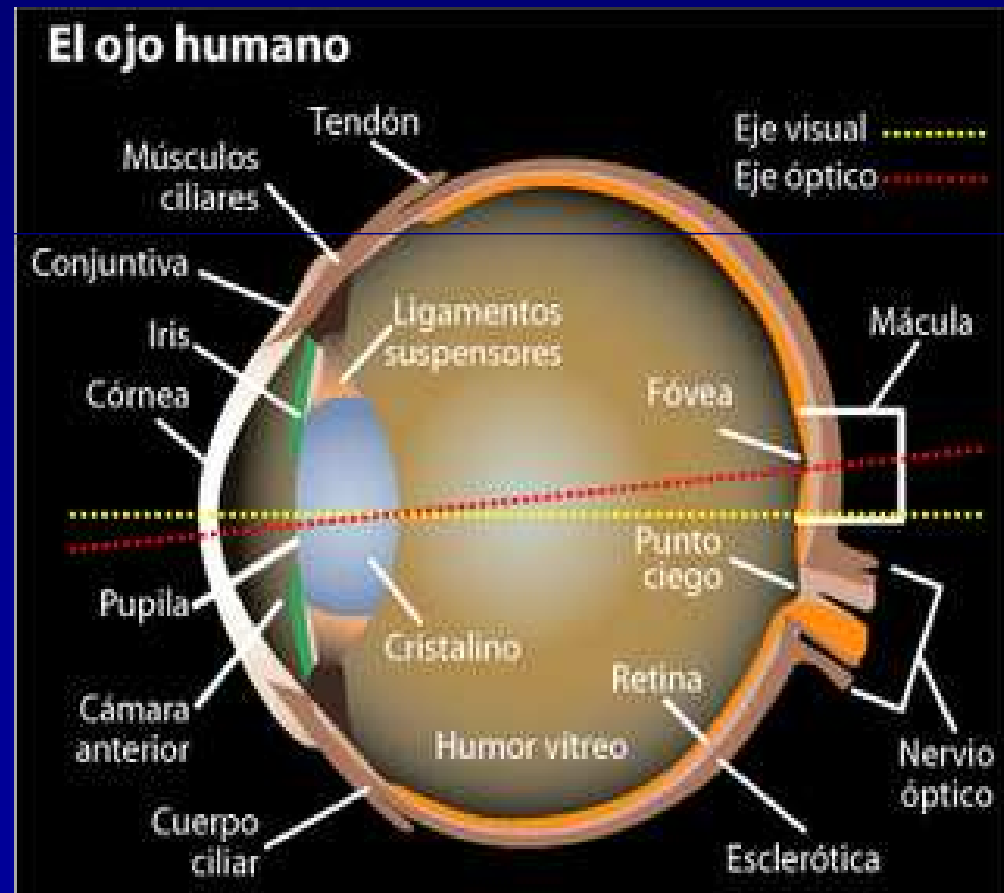
- * Tejido pigmentario y vascularizado
- * Uvea posterior



CONTENIDO O MEDIO TRANSPARENTE

*CRISTALINO: Lente avascular, trasparente
incoloro

*CAMARA VITREA



ANEXOS OCULARES

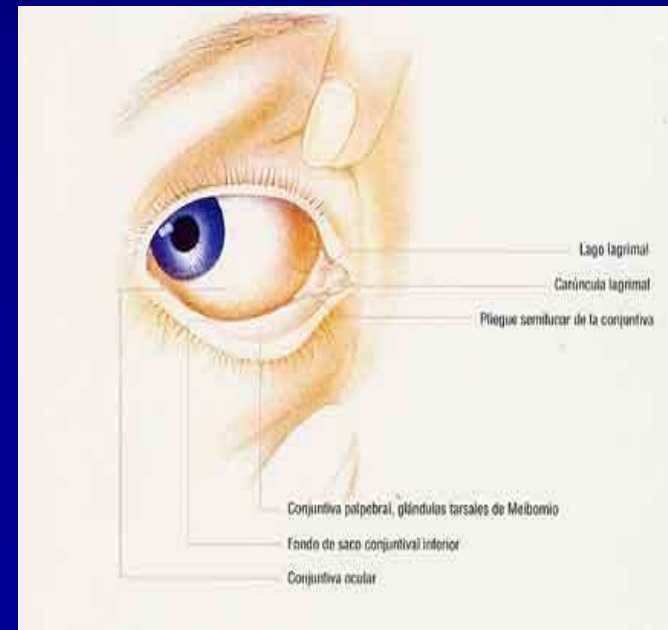
*Conjuntiva Tarsal y bulbar

*La orbita

*Los parpados

*Aparato lagrimal

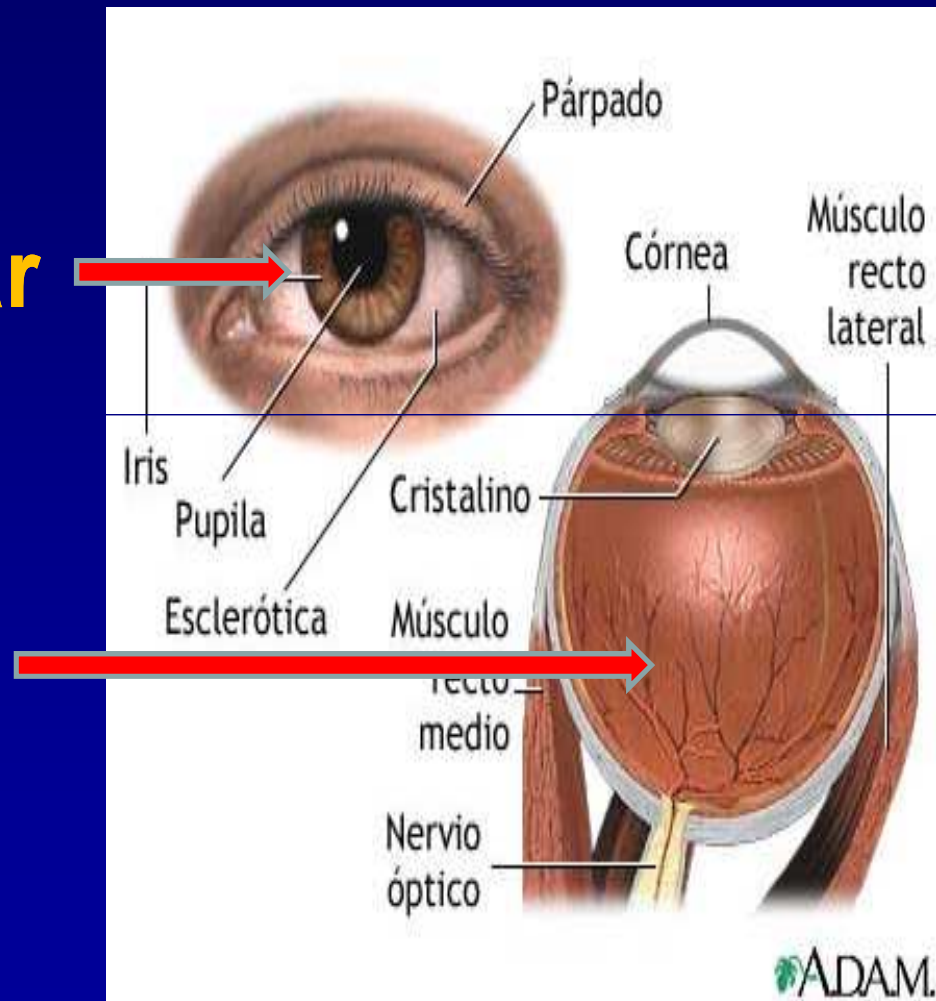
*Músculos
extraoculares



Inmunología ocular Características

Superficie ocular

Interior del ojo



DEFENSA EN LA SUPERFICIE OCULAR

***PRIMERA LINEA DE DEFENSA:**

Ph lagrimal, lisozima, lactoferrina, IgA, Inmunidad Innata

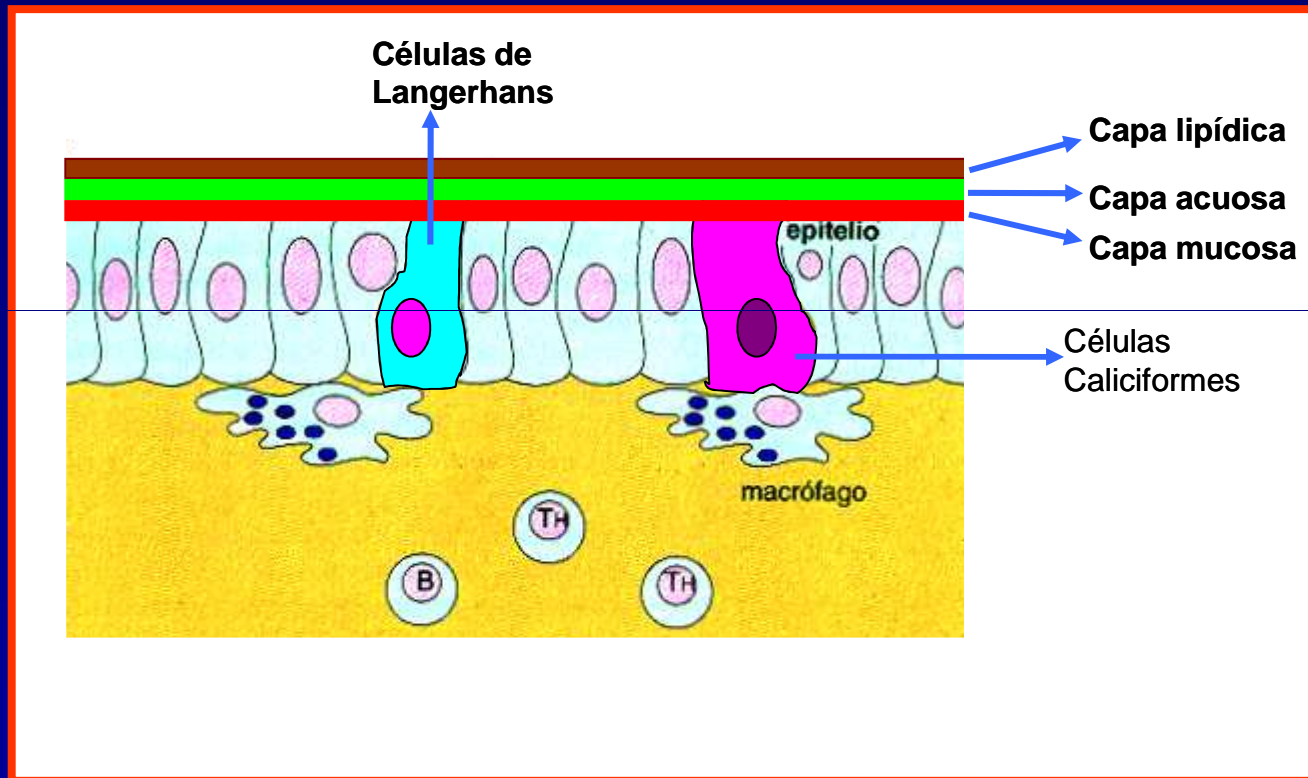
***SEGUNDA LINEA DE DEFENSA:**

Respuesta inmune de mucosas del ojo (EALT)

Lágrimas Protección

- **Mecánica** **Barrera epitelial**
 Film lipídico
- **Fisicoquímica** **pH**
- **Bacteriológica** **Lysozima.**
 Muraminidasa (gram+)
 Lactoferrina (gram-)
- **Inmunológica** **IgA secretoria**

Superficie ocular Protección



PELICULA LAGRIMAL

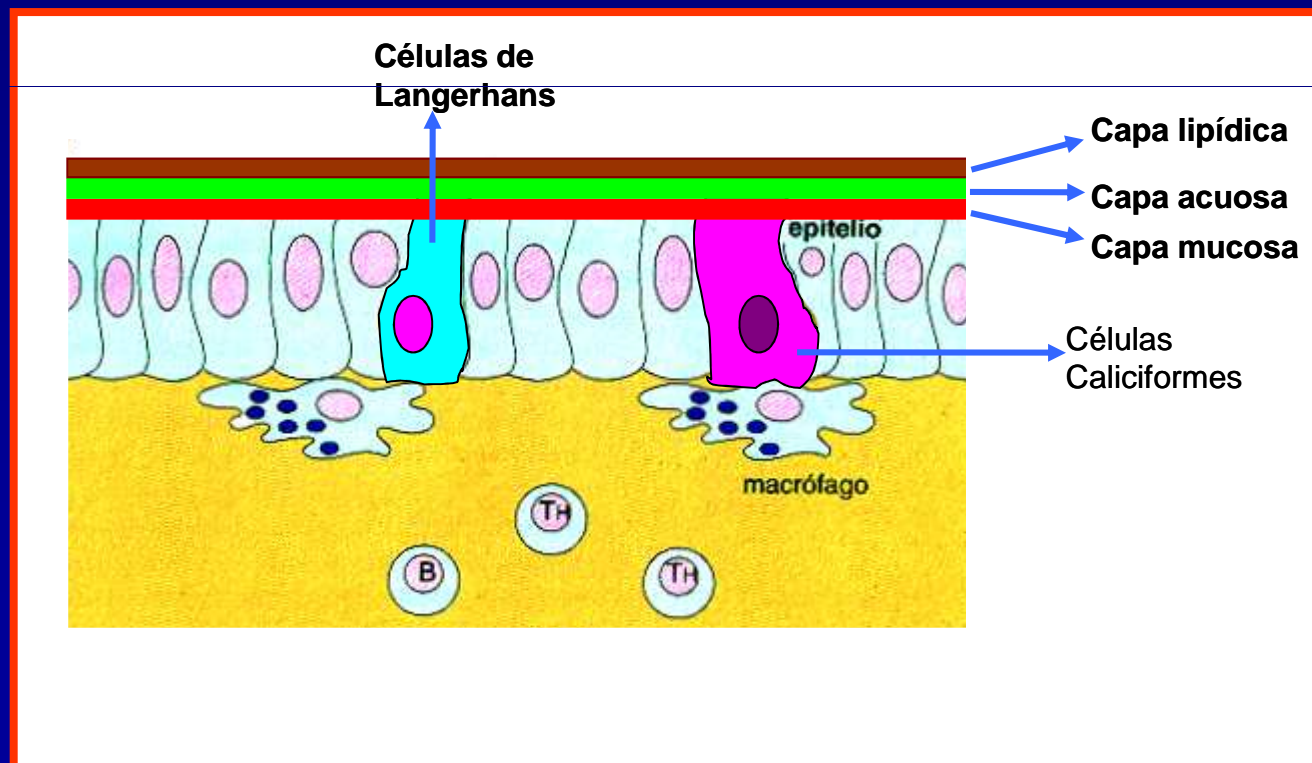
- *Bicapa compuesta por lípidos y un gel hidratado de H₂O, proteínas y mucinas que recubren la superficie ocular (SO)**
- *Presenta 10 micras de espesor**
- *Función: Lubricar, actuar como defensa y como lente de contacto optimizando refractivamente la superficie óptica.**

CAPA LIPIDICA

- *Producida por las glándulas de meibonio , las cuales tienen R androgénicos, colinérgicos y físicos que estimulan su secreción holócrina
- *0.1 micra
- *2 superficies:
 - Interna Hidrófila**: Superficie activa en contacto con capa acuosa y tiene fosfolípidos, AG y colesterol libre.
 - Externa o Hidrofóbica**: en contacto con la conjuntiva y contiene esteres de colesterol y fosfolípidos
- *Retarda la evaporación de la película lagrimal por disminución de la T. superficial (aumenta la adherencia a la sup. Corneal)
- *Puede alterarse por bacterias productoras de lipasas, como en blefaritis meibonitis y acne rosacea

CAPA ACUOSA-MUCINA

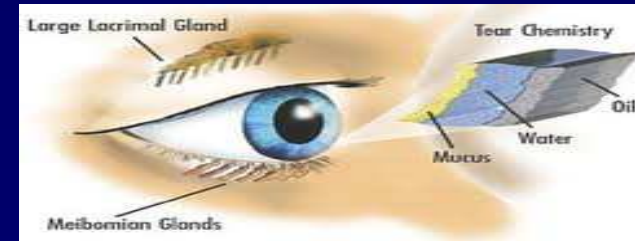
- *Gel que contiene proteínas, mucinas y electrolitos.
- *Secretada por células epiteliales y células caliciformes
- *Mucinas : glicoproteínas de alto peso molecular son la mayor parte proteica de la fase acuosa



CAPA ACUOSA- MUCINA

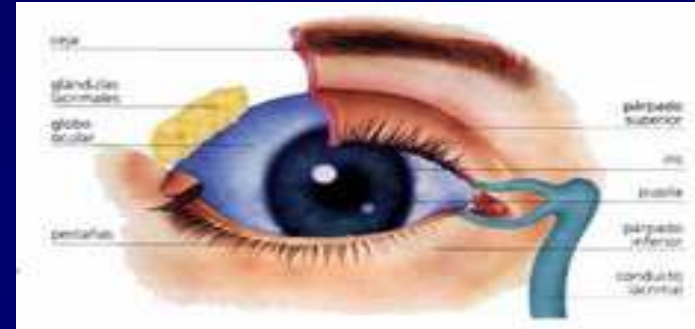
FUNCIONES:

- *Estabilizar la película lagrimal
- *Proveer una película refractaria lisa con alta calidad óptica
- *Lubricar el epitelio corneal y conjuntival durante el parpadeo
- *Prevenir la desecación por retención de agua por su carácter hidrofílico
- *Defensa: Posee R que pueden unir bacterias y virus
- *Mucinas : MUC-1, SMC/MUC-4, MUC- SAC MEM
- *Las proteínas y electrolitos son secretados por las gl. Lagrimas
(Na, K, HCO₃,Ca,Mg, glucosa, Ac. Ascorbico, serotonina, histamina, IgA, IgG, IgM,transferrina, a₂- macroglobulina, TGF-β, TGF y
 - LISOZIMA : mas abundante. Destruye la pared de bacterias
 - LACTOFERRINA: se une al hierro, lo quela, para que no quede disponible para bacterias



ESTOS COMPONENTES AUMENTAN SU CONCENTRACIÓN CUANDO EL OJO ESTA CERRADO, EN EL SUEÑO

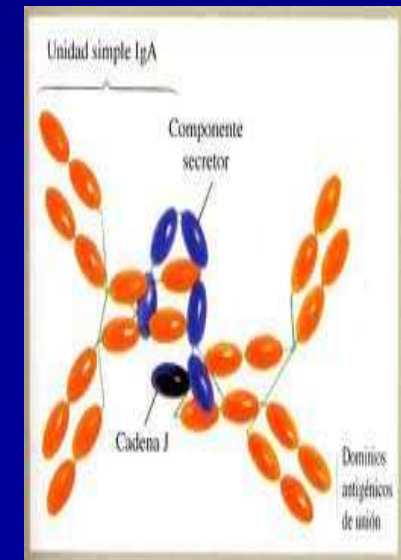
Glándulas lagrimales



- *Anatómicamente continúan con la conjuntiva a través de los conductos excretores lagrimales
- *Es una gl. Túbulo acinar con túbulos ramificados terminando en acinos secretores
- *T. linfoide: las CP son mas frecuentes que los li, hay pocos LIE y los Li TCD8+citotoxico/supresor son mas frecuentes que los Li T CD4+
- *Las CP son principalmente IgA+ y el epitelio acinar expresa el trasportador de CS IgA
- *IgAs es la Ig MAS IMPORTANTE en la película lagrimal

INMUNOGLOBULINA A

- *Ig A dimérica es dominante en el SI de mucosas : IgA1/IgA2 (3:2)
- *IgA forma la primera línea de defensa de la SO, es liberada dentro del T. conectivo se une al R poli Ig en membrana vasolateral a través de la vía trascitótica. En la superficie luminal se transporta junta la CS resultando la IgAs
- *No solo tiene acción luminal previniendo la adhesión e invasión de Ag, también provee neutralización intracelular de partículas virales dentro de la célula epitelial y tiene función excretora que limpia el tejido por transporte del Ag unido a IgA.



CONJUNTIVA

- * Compuesta por epitelio y LP separados por una mb.
- * La **SO** en capa basal epitelial tiene LIE son LiCD8+ citotóxico/supresor > Li TCD4+ , y en LP , los Li se distribuyen de manera inversa. Son Li activados (CD45+CD25+ y expresan Ag leucocitario mucosa-1)
- * Epitelio → mol. Transportadora transepitelial CS → produc.de IgAs
- * CD de langerhans → CPA profesional MCH-II+
- * Mastocitos, NΦ, BΦ y EΦ provienen de sp y en Cj N son ocasionales
- * **LP:** - Rica en T. linfoide asociado a conjuntiva (CALT),
 - V. sanguíneos y linfáticos. Además contiene vasos especializados de endotelio alto (HEV) que regulan la migración de células inmunes por expresión de distintas moléculas de adhesión.
 - Contiene LIE
 - CP → producen principalmente IgA y la mol. J para producción de IgA dimérica
 - MΦ : → fagocitan destruyen patógenos y presentan Ag a Li
- * **Folículos 2º** :Li B con LiT parafoliculares asociadas a HEV
cél M q capturan el Ag

Conjuntiva

Componentes inmunológicos

- **Epitelio** CPA (cel Lanherhnas)
- **Folículos linf.** Plasmocitos sint. IgA.
Linf.B con IgGs e IgMs
LiT CD4 y CD8 perif.
- **Bacteriológica** Lysozima.
Muraminidasa (gram+)
Lactoferrina (gram-)
- **Inmunológica** IgA secretoria

DEFENSA INMUNE EN SUPERFICIE OCULAR

tejido linfoide asociado al ojo(EALT) y esta integrado al si mucosa del cuerpo

INMUNIDAD INNATA SO

- *Finalidad: destrucción de patógenos
- *Posee un n^o limitado de R genéticamente conservados (PRR) q se unen a patrones moleculares de patógenos como LPS,flagelina, CpG ADN, e inician la rta inmune
- *Células Efectoras:
 - *M Φ : fagoc. y proc.Ag
 - *CD langerhans : CPA
 - *N Φ : Elimina pat. x ROI
 - *Mastocitos: Prot. Parásitos
 - *R toll: algunos inductores inflam. Y otros TLR 2,3,4 no rta inflam. a LPS

DEFENSA INMUNE EN SUPERFICIE OCULAR

tejido linfoide asociado al ojo(EALT) y esta integrado al si mucosa del cuerpo

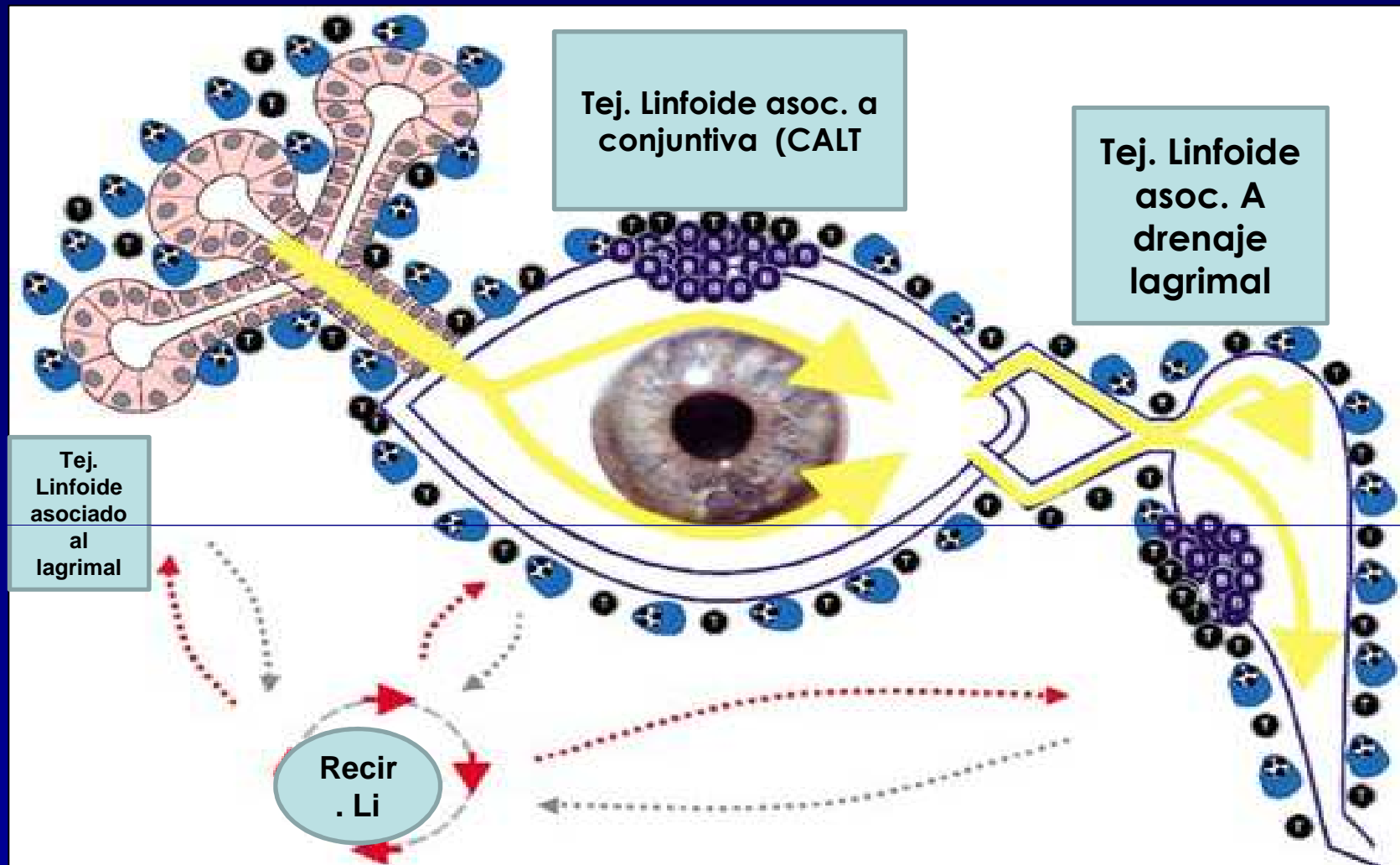
SI ADAPTATIVO

*CPA toma el Ag → fol. Linfoides regionales para ser degradados, cargados MHCII y presentados a Cel. T

*Señales q determinan tipo rta:

- Expresión mol. Coestimuladoras (CD80/86, ICAM-1, etc) mas las citoquinas del medio genera rta Th1,Th2 o Th17
- Coestim. Negativa via CTLA-4 para genera tolerancia

*Cel. Efectoras : emigran de los folículos, y por sangre recirculan por el cuerpo y vuelven al ojo por HEV



Tej. Linfoide difuso compuesto por Li T, CP IgA+, cúmulos de Li B q se conectan en las diferentes partes de la sup. Ocular. El órgano también está conectado por recirculación linfocitaria via vasos especializados con el resto del SI mucoso del cuerpo

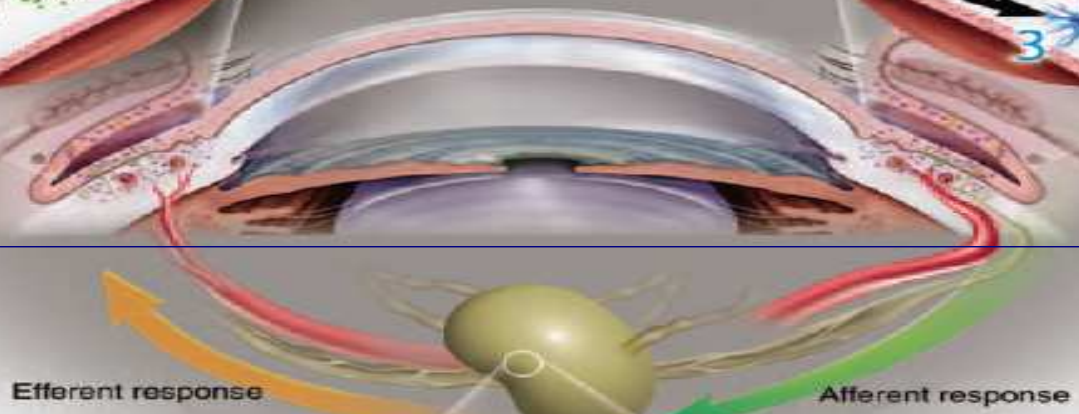
CORNEA

- *Tejido conectivo transparente (estroma) cubierto por epitelio a ambos lados.
- *Endotelio que recubre la CA: Monocapa con borde exterior de epit. escamoso no estratificado de 5-7 capas
- *Protección:
 - *Estroma se sella del exterior por uniones luminal
 - *Barrera físico –química de la capa de mucina de origen epitelial que protege adhesión y entrada de patógenos
 - * los efectos mecánicos de lavado del fluido lagrimal.

CORNEA: Regulación Inmune

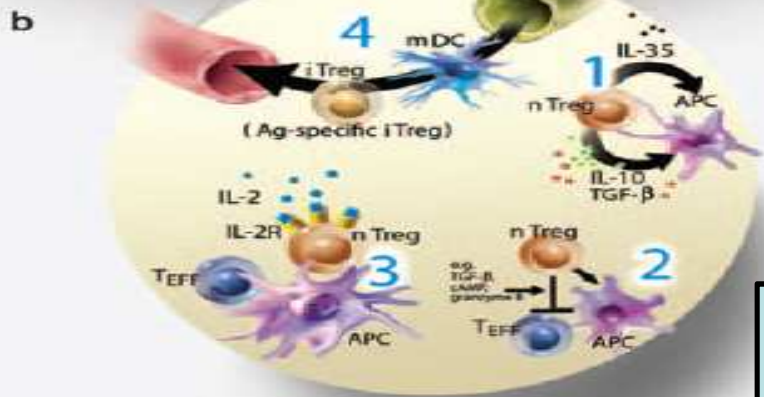
- *Cornea N: Pocas células ayudan en la defensa I. Las cel. Linfoides no se producen en condiciones fisiológicas
- *Cornea central es **AVASCULAR** ya que los V. sanguíneos y linfáticos finalizan en zona limbar
- *Menos inmunogénica por que CD expresan poco o nada CMH II (cornea periférica CD CMH II+, cornea central CD CMH II-) baja expresión de mol.coestimuladoras y tiene R de I. Innata pero generan rta tolerogénicas ante estim. LPS
- *Células endoteliales expresan FASL (CD95L)

INMUNOREGULACION EN LA SO



Otros mecan:
 *TGF-β
 *nTreg , iTreg suprimen Lit Eff
 *Dismin integrinas
 *PD-L1

*nTreg Suprimen rta
 *TGF-β suprime madur.CD, mad.dif, y manten. prol. Lit eff
 *>VIP reg c.Proinf.
 *Epit.Corneal VEGFR1 NO neovasc.
 *CPA toma Ag va a NL e induce iTreg



*OL nTreg ejercen sus fun. Reg.
 *iTreg usan mecanismos simil.

REGULACION INMUNE: Superficie ocular

*Ojo Cerrado:

La secreción lagrimal cesa y los patógenos que quedad atrapados disfrutan “ cámara húmeda” en la SO rica en nutrientes, con T° óptima y protegidos de la lisozima y lactoferrina : esta condición especial estaría regida por mecanismos de INMUNIDAD INNATA,

Factores proinflamatorios que reclutan PMN NΦ dentro del film lagrimal, producen grandes cantidades de proteasas que atacan los patogenos (Cel. Epiteliales se protegen por mol. Antiproteasas)

Un nuevo equilibrio de factores pro y anti inflamatorios se logra a nivel de SO para suprimir el crecimiento microbiano en condición de ojo cerrado

Inflamación ocular

Causas de inflamación

No infecciosas

*Físicas

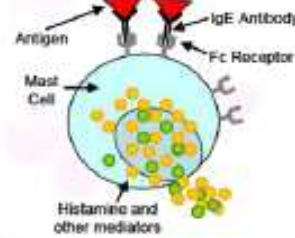
*Químicas

*Radiación

*Alergia

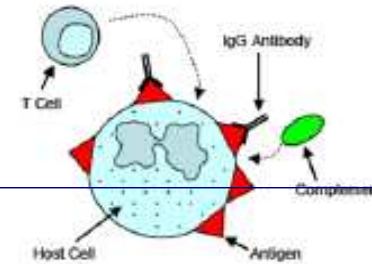
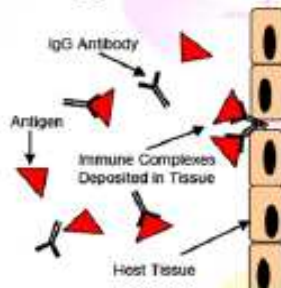
MECANISMOS DE LESION INMUNE

☘ Hipersensibilidad inmediata
mediada por IgE

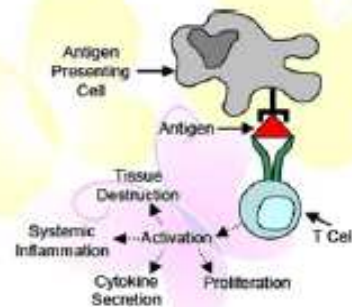


Mecanismos de lesión:
(Gell y Coombs)

☘ Hipersensibilidad dependiente de
anticuerpos citotóxicos



☘ Hipersensibilidad secundaria al
depósito de complejos inmunológicos (CI)



☘ Hipersensibilidad retardada
mediada por células

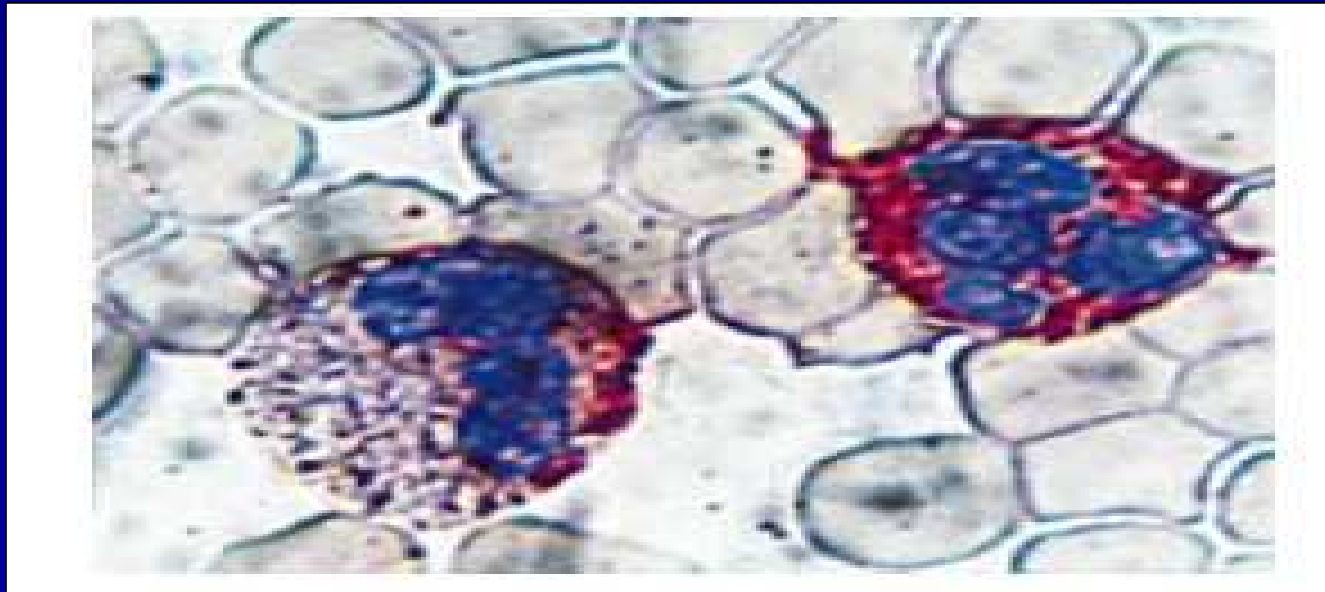
ALERGIA OCULAR

- * Conjunto de trastornos de hipersensibilidad que afectan los párpados, la conjuntiva y/o la cornea.
- * Enf. localizada asociada a rinitis



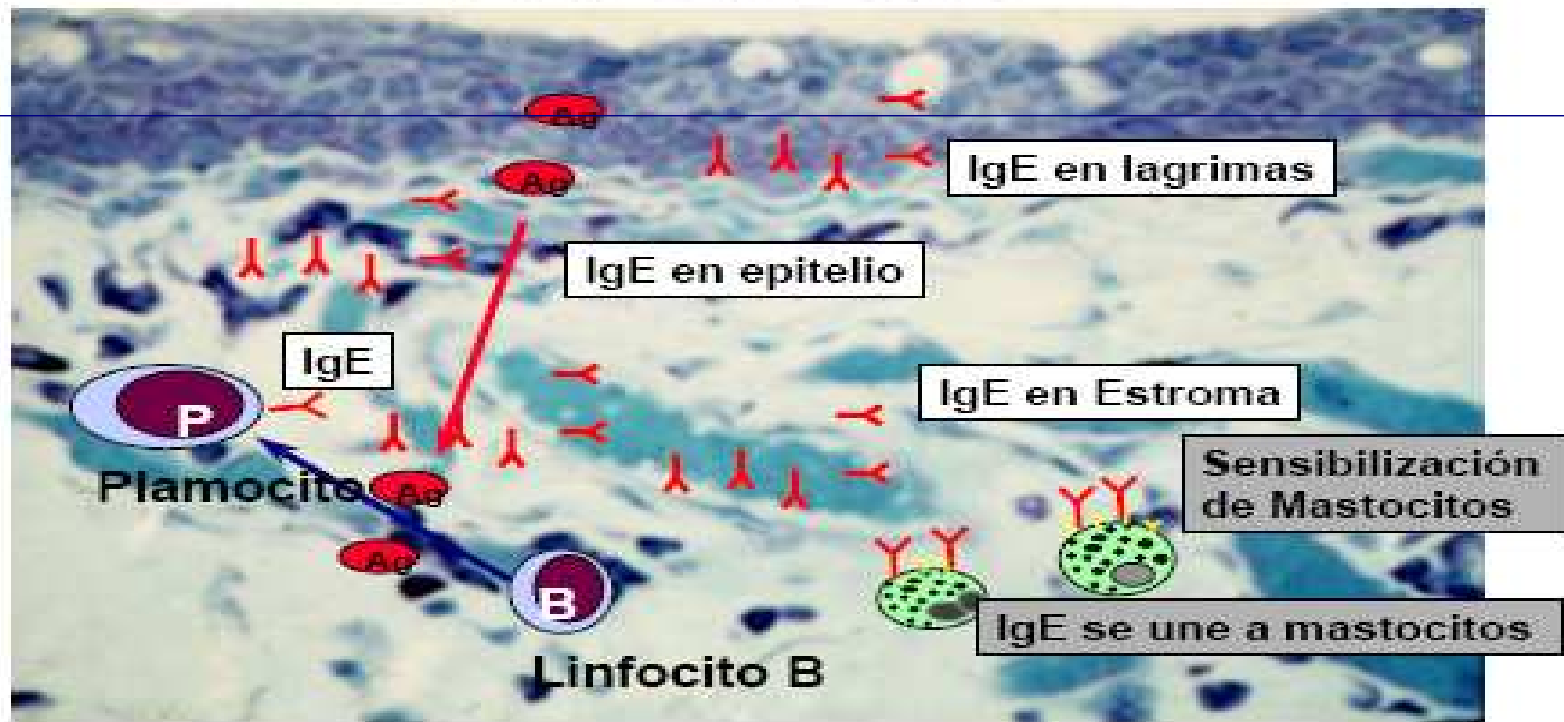
INMUNOPATOLOGIA DE LA ALERGIA OCULAR

3 FASES → **Sensibilización**
→ **Fase temprana**
→ **Fase tardía**



- SENSIBILIZACIÓN:**
- *Exposición al alérgeno
 - *CPA toma el Ag lo procesa y lo presenta a cel T
 - *liberación cit. Th2 activan LI B y se trasforma CP productora de IgE específica para el alérgeno
 - * IgE se une a mastocitos conjuntivales

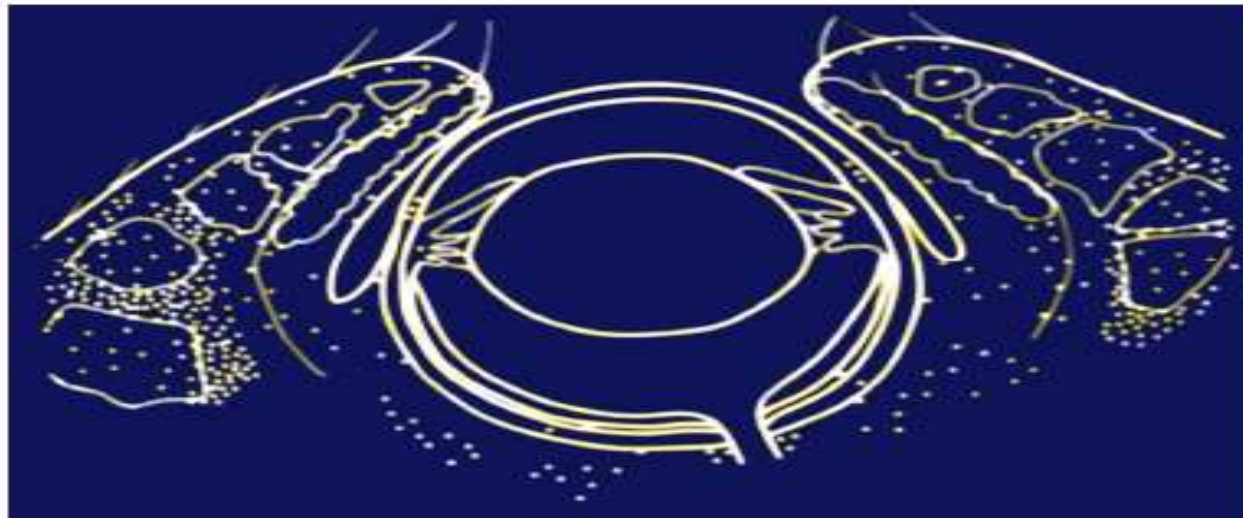
Primer contacto con el ALERGENO



MASTOCITO

- *Rol clave en patogenesis de AO
- *Nº conj.humana: aprox. 5000-6000 cel/mm³
- *Fenotipo predominante Triptasa –Quimasa +
- *Primavera aumentan en LP un 61% en ptes alérgicos respecto al N
- *Activación: liberación de mediadores pre-formados, citoq, (II-4,6,8,13,TNF y TGF- β)

Densidad de Mastocitos



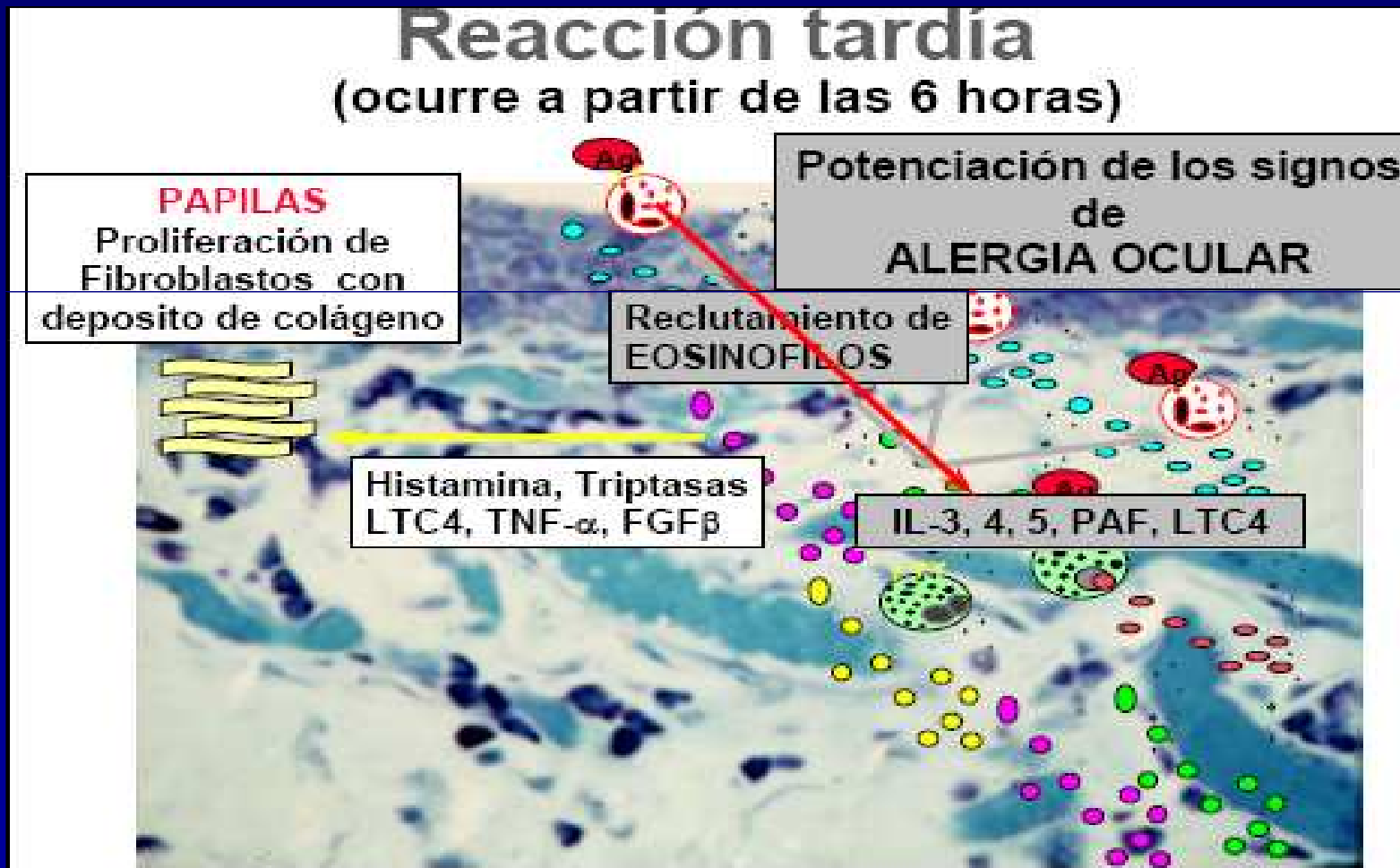
Fase temprana:

- * nueva entrada del alergen, el mastocito lo reconoce por que esta sensibilizado con IgE de superficie
- * Rta rápida: 20-30 min.
- * en lagrima de histamina, triptasa, leucotrienos y prostaglandinas
- * quemokinas y mol de adhesión (RANTES, MCP, IL-8, eotaxina, MIP-1 α , ICAM, VCAM, etc)
- * Reclutamiento de cel. en la mucosa conjuntival

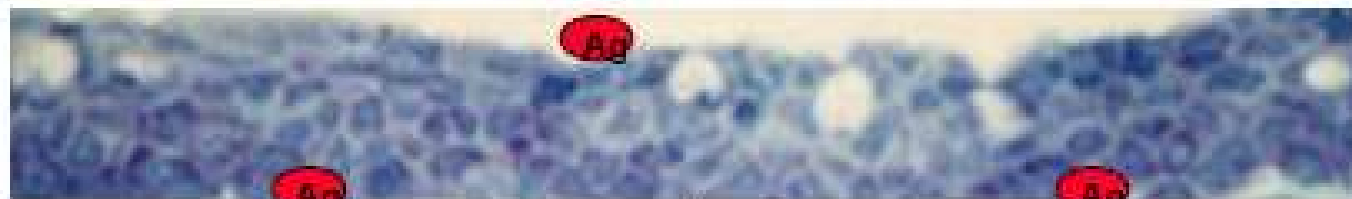


Fase tardía:

- * Persistencia de la inflamación
- * Infiltrado en mucosa de E Φ , N Φ , B Φ y LiT
- * Cel. Epit. corneales y conj., fibroblastos contribuyen mantenimiento inflamación y remodelado de tejido.



ALERGIA OCULAR



Reacción inmediata
(ocurre a los pocos minutos)

Reacción tardía
(ocurre luego de 6 horas)



OJO ROJO

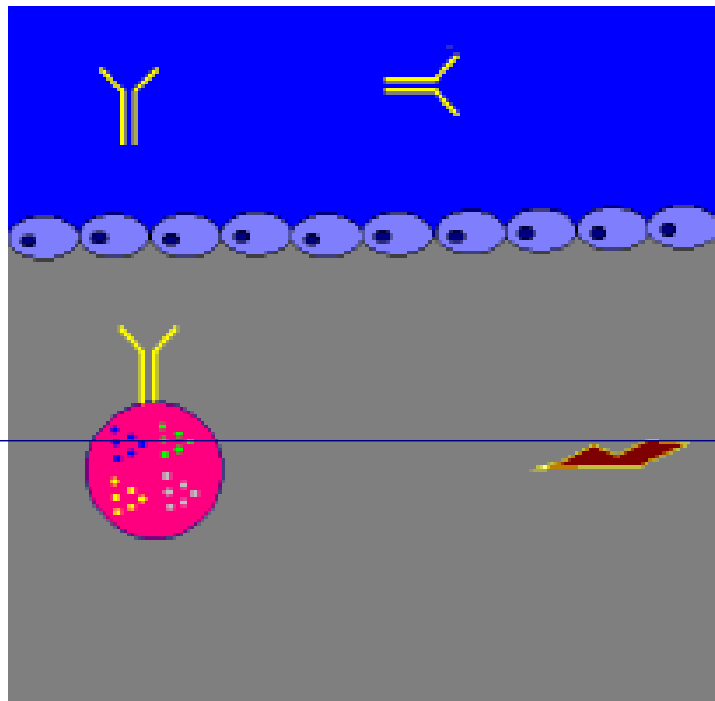
PRURITO

SECRETION
MUCOSA

PAPILAS

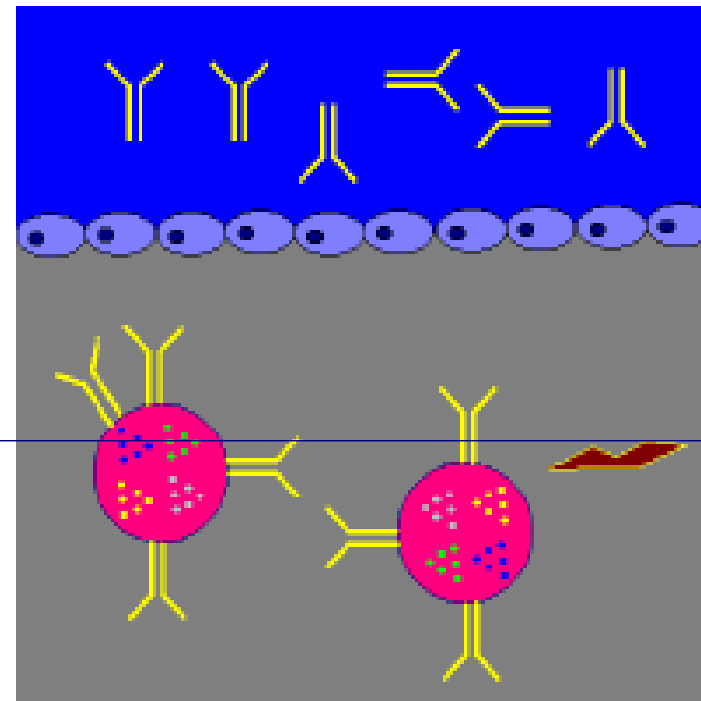
MIGRACION
DE EOSINOFILOS

Ojo Normal



Lágrimas (poca IgE)
Estroma conjuntival
Pocos Mastocitos
Poca IgE unida a Mastocitos

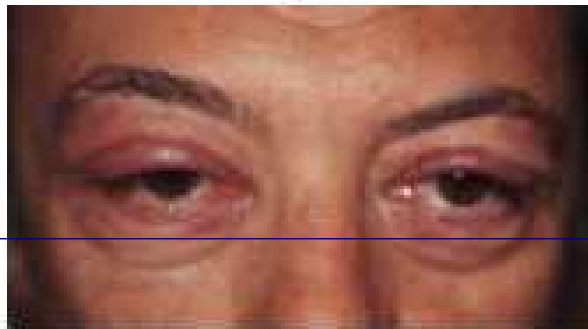
Ojo Alérgico



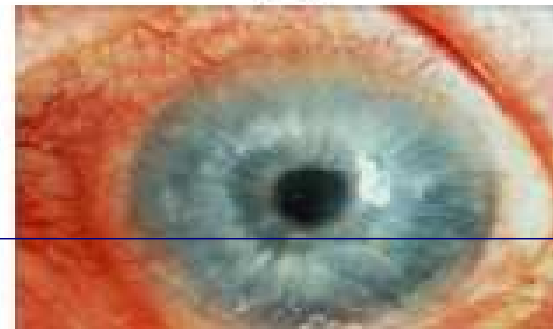
Lágrimas (muchas IgE)
Estroma conjuntival
Muchos Mastocitos
Mucha IgE unida a
Mastocitos

ALERGIA OCULAR: Características Clínicas

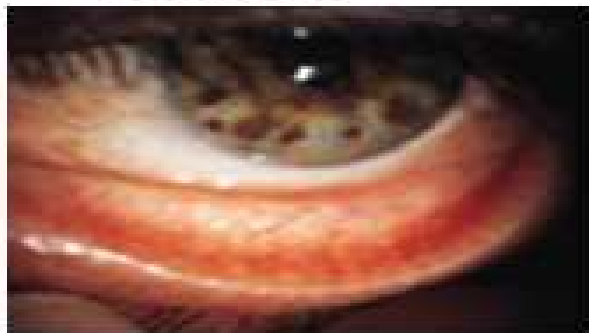
Conjuntivitis alérgica



Picazón



Ojo Rojo



Secreción Mucosa



**Conjuntiva con
hipertrofia papilar**

ALERGIA OCULAR

Clasificación

Conjuntivitis alérgica perenne (PAC) } Mas frecuentes
Conjuntivitis alérgica estacional (SAC) }

Keratoconjuntivitis vernal (VKC) } Menos frecuentes
Keratoconjuntivitis atópica (AKC) } Mas graves
Afectan cornea

Conjuntivitis gigantopapilar asoc. LC (GPC)

Alergia ocular de contacto

Conjuntivitis Alérgica Perenne y Estacional

*Típica reacción mediada por IgE a alergenios del medio ambiente (polen, hierba, ácaros, etc)

*Síntomas: Prurito, lagrimeo y ardor

*Síntomas: Hiperemia, quemosis, edema palpebral, reacción papilar

Conjuntivitis alérgica estacional



Edema palpebral

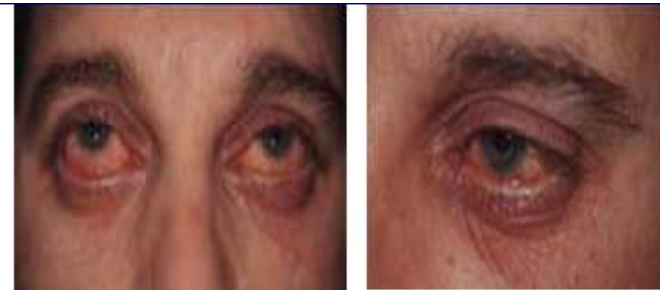


fondo-de-saco conjuntival inferior con papilas



conjuntiva tarsal con hipertrofia papilar

Conjuntivitis alérgica perenne

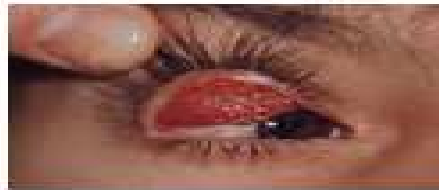


fase de agudización con reacción palpebral intensa

Keratoconjuntivitis Vernal

- * Síntomas : Prurito intenso, lagrimeo, fotofobia, ardor, SCE
- * Signos: Papilas gigantes, Ptosis, Hiperemia, sec. Mucosa, nódulos de trantas, queratopatía puntiforme, úlcera de cornea
- * Bilateral en el 97%
- * Afecta a niños y adultos jóvenes q viven lug. Cálidos. Muy raro en adultos.
- * hombres > mujeres (últimas invest.)
- * Asociado en 50% a otras alergias
- * Suele ser estacional, duración primav- Otoño

Queratoconjuntivitis vernal



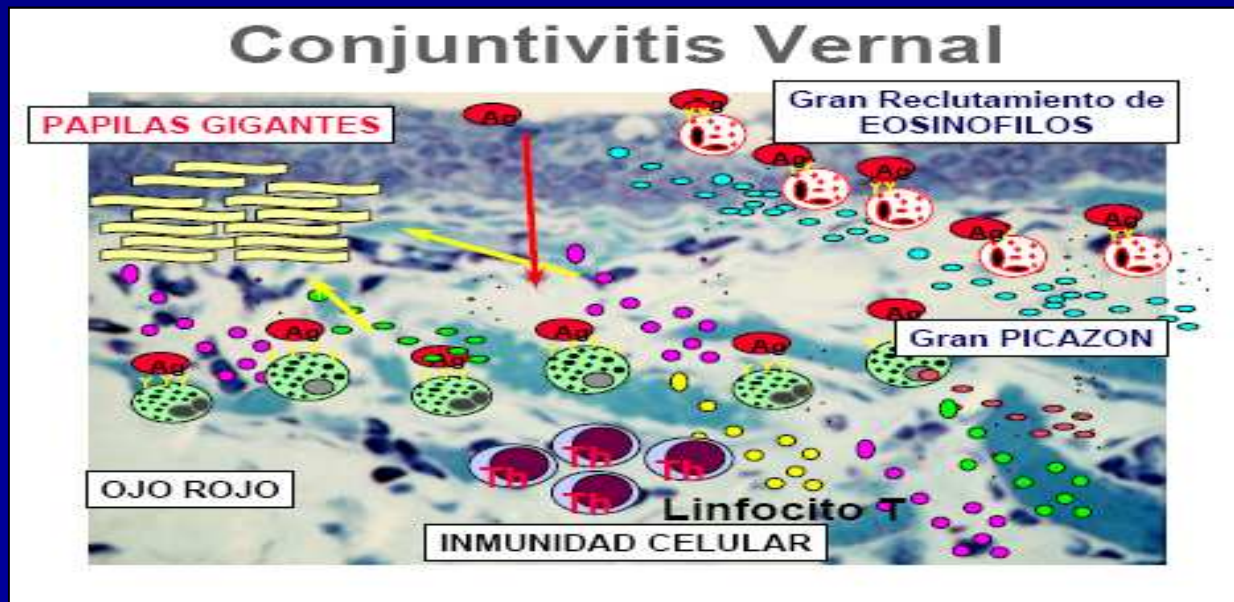
Típicas Papilas Gigantes
que, raspando la córnea, provocan
queratitis



Nódulos de Trantas:
infiltrados de células inflamatorias
de aspecto gelatinoso

Keratoconjuntivitis Vernal

- *Presencia de citoq.y cel. Th2
- *fase aguda también se encontro INF- γ contrib. Inflamación
- * IL-8, MCP-1, RANTES y eotaxina son secretadas por mastocitos, cel epit. Y fibroblastos
- *CCR3 yCXCR3 regula cel. T en conjunt.
- * gran reclutamiento y activación de E Φ asociado con complic. Corneal
- *Citoquinas Th2 estimulan producción de colágeno
- *Alteración equilibrio MMP/TIMP lleva a exceso de deposito de MEC y formación de papilas
- *Sobrexpresión factores de crecimiento (VEGF) involucrados en remodelado tisular
- *Aumento urokinasa (activador S. Fibrinolítico extravascular)
- * Disminución α 1-antitripsina produce desbalance entre proteasas e inhibidores lo que prolonga la inflamación ocular
- * Ateración en expresión de R Adrenérgicos y muscarínicos \Rightarrow Hipersecreción de mucus por cel. Caliciformes e hiperplasia conjuntival



Keratoconjuntivitis Atópicas

- * Síntomas : Prurito, lagrimeo, fotofobia, ardor
- * Signos: Eczema palpebral ,hiperemia, queratopatía puntiforme, úlcera de cornea, neovascularización corneana, queratocono, catarata.
- * Incidencia 2-8% de la población
- * > incidencia en hombres
- * fisiopatología no clara: Rta Tipo I y Tipo IV
- * Condición severa que puede llevar a ceguera
- * Cicatrización y neovascularización de la cornea tras inflamación crónica → Pérdida de la visión, cataratas y queratocono.

Queratoconjuntivitis atópica



Eczema palpebral asociado a dermatopatía atópica



Neovascularización circum-corneana



Catarata subcapsular

Conjuntivitis papilar gigante asociada a LC

- *Síntomas: Lagrimeo, fotofobia, ardor, visión turbia, SCE
- *Signos: Papilas hipertrofiadas, hiperemia, queratopatía puntiforme SM, LC con depósitos
- *Papilas grandes en rta al uso de LC, prótesis.
- *Irritación mecánica por el cuerpo extraño Principalmente Rta tipo I y a veces se suma Rta tipo IV
- *Factores predisponentes: - > Uso LC
 - Poco remplazo de la LC
 - Reacción a la LC
 - Predisposición genética a atopía
- *Condición reversible

Conjuntivitis papilar gigante



reacción papilar en conjuntiva tarsal superior

Alergia ocular de contacto

Causa: Contacto con componentes de gotas, líquidos para LC, cremas oculares, cremas faciales.

* Rta tipo IV → > afectación de párpado y conj. Inferior y puede confundirse con infección bacteriana(sec. Mucopurulenta)

Alergia ocular de contacto



blefaroconjuntivitis complicada por infección recurrente por estafilococos



blefaroconjuntivitis de contacto - pomada de neomicina.

Inflamación ocular

Causas de inflamación

Infecciosas

- Bacteria
- Virus
- Parásitos
- Hongos

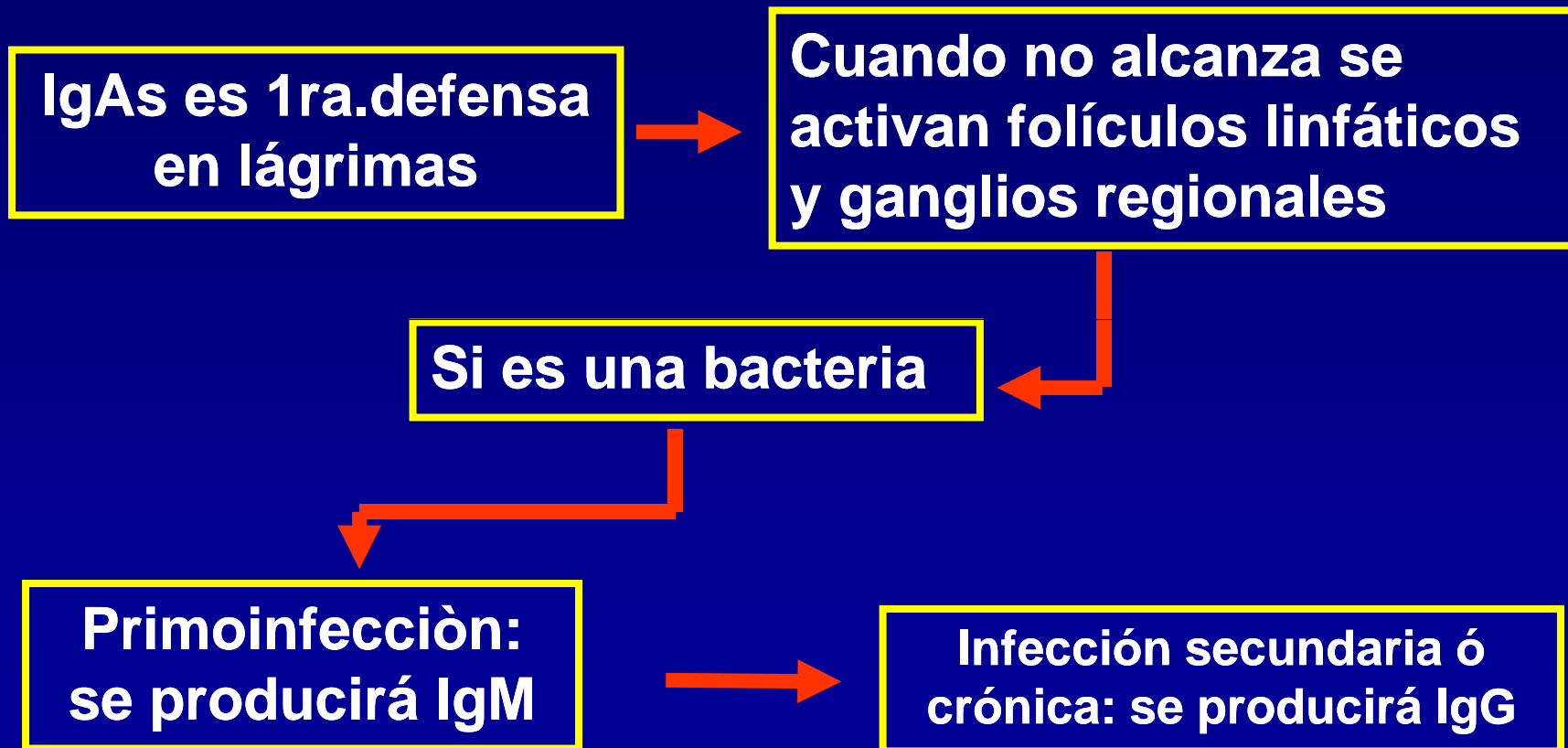
Causas de inflamación

Bacterias

Cuando la oferta es grande o las defensas de la superficie ocular es baja, la IgAs no alcanza, las bacterias alcanzan los folículos subconjuntivales y se pone en marcha la segunda barrera de defensa (IgM ó IgG)

Causas de inflamación

Bacterias



Causas de inflamación

Bacterias extracelulares

***Bacterias mas frecuentes:** S. aureus (más frecuente), S. epidermidis, Haemophilus, estreptococo, Proteus, Pseudomona, gonococo, neumococo.

***Síntomas de conjuntivitis**

- SCE o arenilla, escozor, picor, lagrimeo, y en ocasiones fotofobia
- No existe dolor
- No hay disminución objetiva de la visión

***Signos clínicos de conjuntivitis**

- Hiperemia conjuntival
- Quemosis (edema conjuntival)
- Secreción mucopurulenta



***Rta Inmune:** Accion de 1ª linea defensa (Ph, enzimas, IgA,etc)
Reclutamiento de NΦ, activación Toll, Inmunidad humoral

Causas de inflamación

Bacterias



- Lágrimas

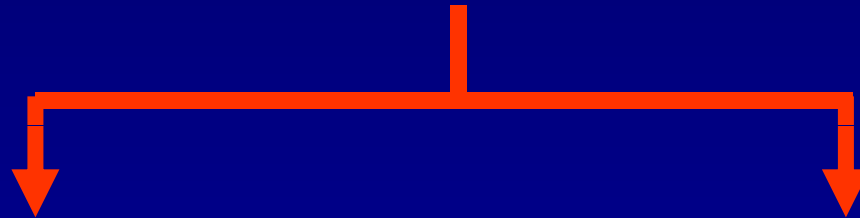
Aum. de IgG y-o IgM

- Secreciones

Leucocitos PMN.
Coloración de gram

Causas de inflamación Intracelulares

Se estimularán, además de Acs,
los LiTh1 y/o LiT citotóxicos



LiTh1: Reacción tipo
IV (Ej. chlamidias)

LiT citotóxicos lisarán cél.
infectadas (Ej. Virus)

Causas de inflamación

Chlamydias

Chlamydia trachomatis (mas frecuente)

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia psittaci



Infección por Chlamydia

* Bacteria intracelular

* Exudado mucopurulento con folículos en Conj. Tarsal y adenopatía preauricular

* Rta tipo IV , importancia PMN $N\Phi$ en rta aguda y también estaría implicada las Cel. NK.

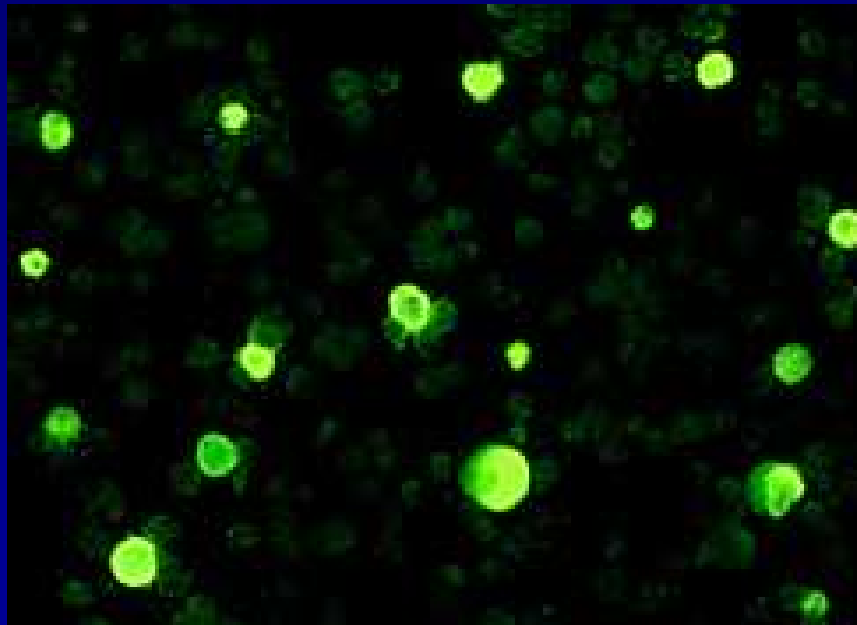
* Se genera una prominente rta innata (NK, $N\Phi$) respaldado por el balance de cit. IL-12/IL-23 y varias poblaciones T CD4+ (Th1/Th17)

Perpetuación de la inflamación por no resolución de la infección puede llevar a ceguera prevenible por cicatrización conjuntival

Causas de inflamación **Chlamydias**

- **Suero** IgM espec. (3 sem.)
IgG espec. (8 sem.)
- **Lágrimas** Aumento policlonal de
IgM, IgG, IgA
- **Secreciones** Inclusiones citopl.
(Ac. Monocl.)
Infiltrado de NΦ, NK,
Li CD4+Macrof.mononucl

CHLAMYDIA EN CONJUNTIVA
Detección de Ag. Con Mab (100X)



Causas de inflamación

Virus

- Herpes simplex 1
- Herpes simplex 2
- Herpes zoster
- Citomegalovirus
- Adenovirus
- Epstein barr

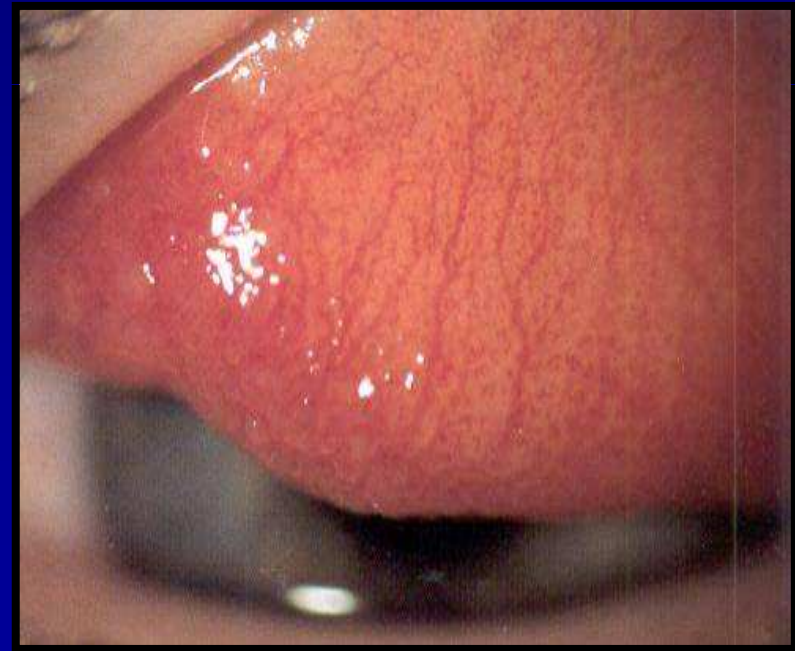
Conjuntivitis viral

- * Conj. Foliculares

- * Signos : Epífora, edema palpebral, pseudomembranas conjuntivales, hemorragia, queratitis punteada o geografica.

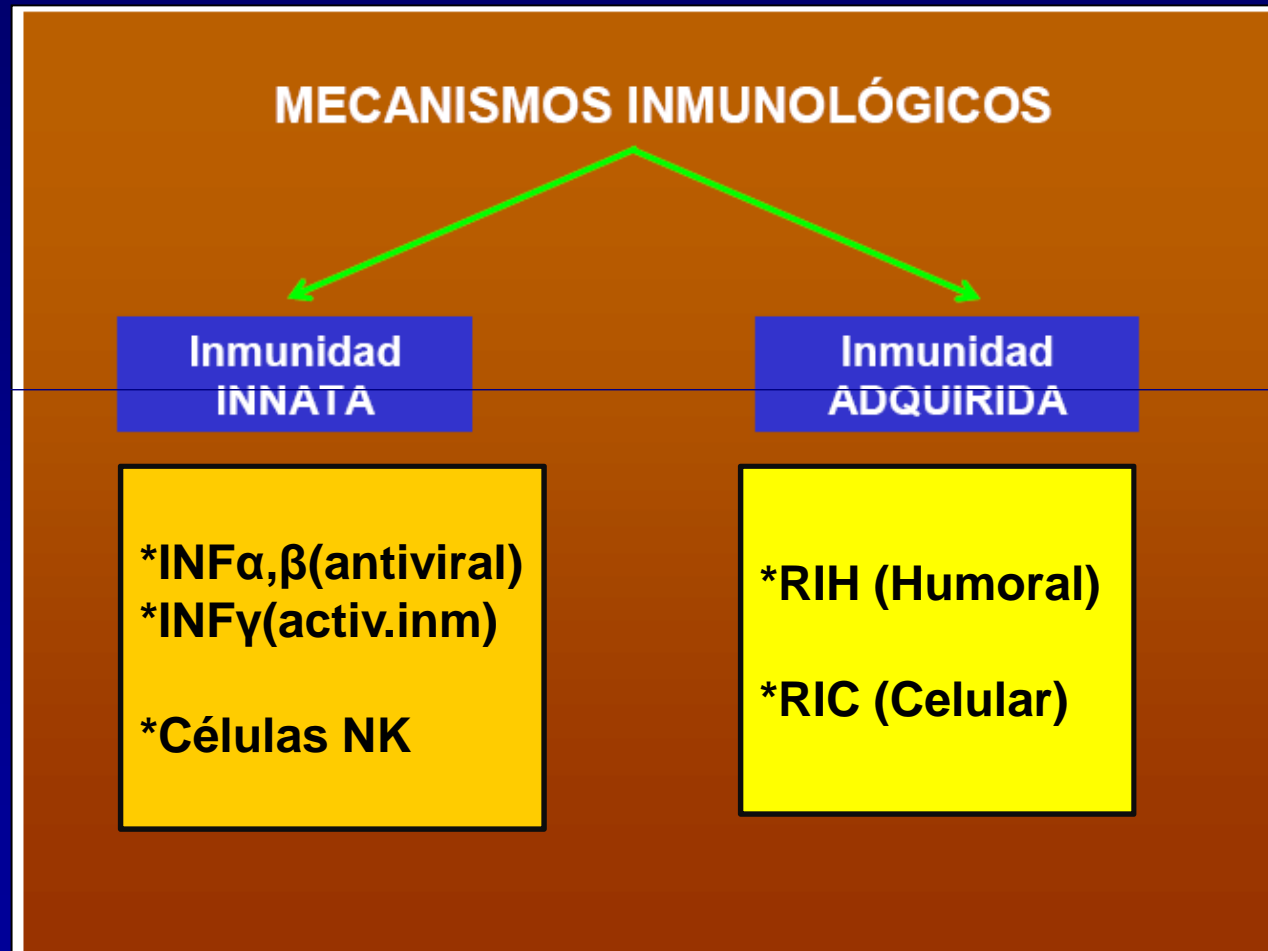
- * Intensa rta inflamatoria → Simblefaron (Adherencias) permanente y ojo seco.

- * En cornea → múltiples infiltrados subepiteliales.

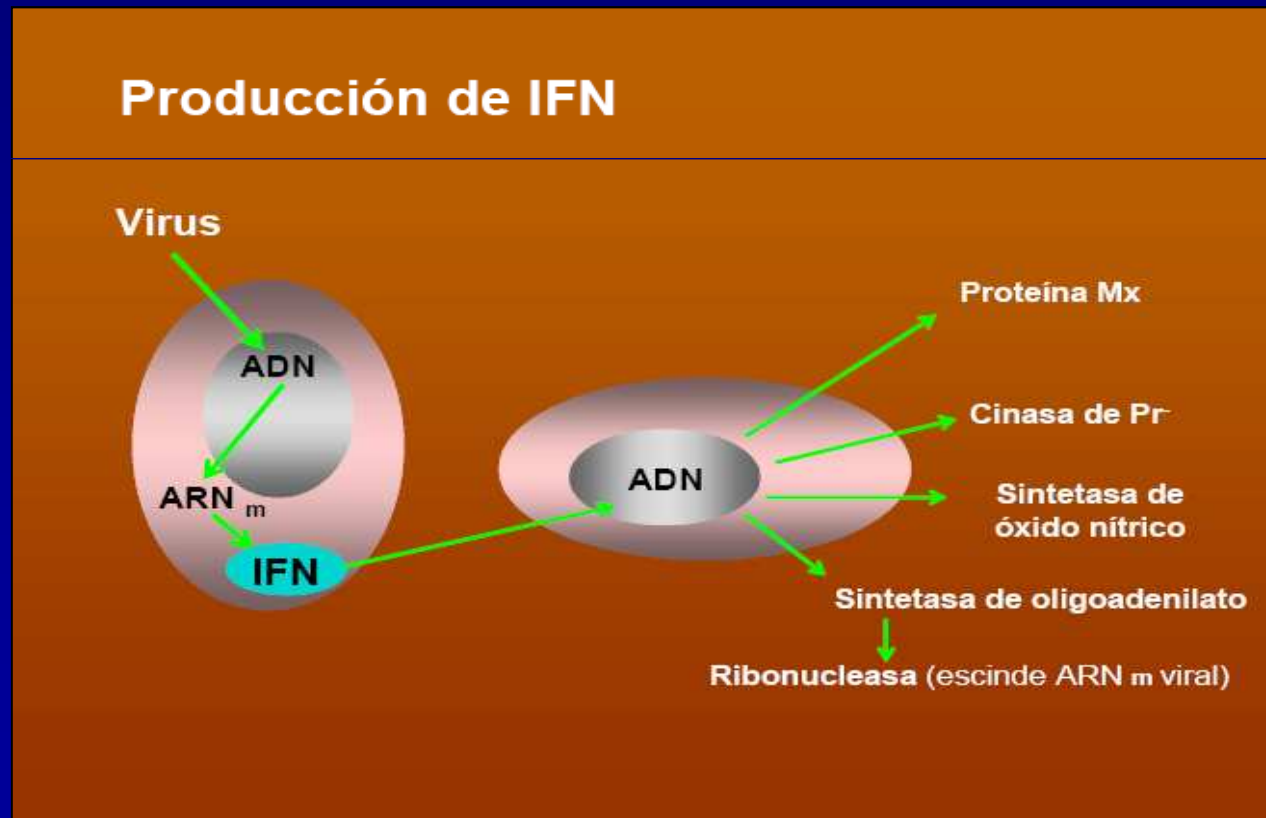


Conjuntivitis virales

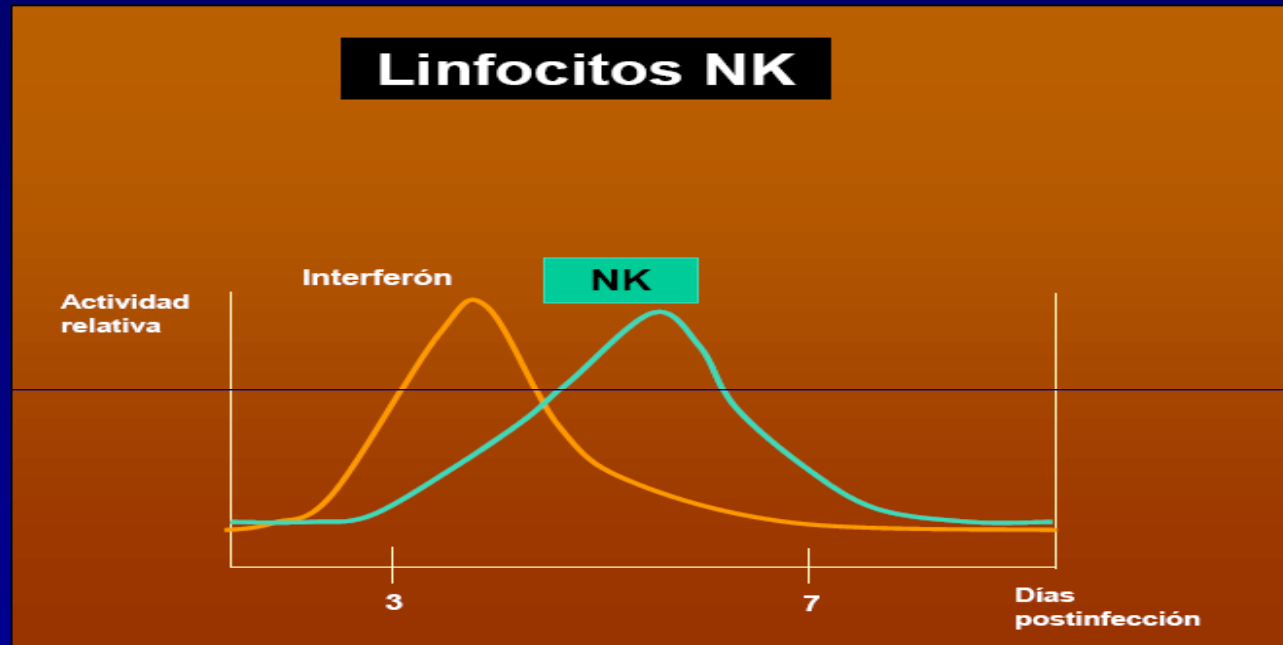
Rta inmune



El IFN tipo 1 tiene muchas acciones biológicas. En principio inhibe la replicación viral estimulando la síntesis de enzimas celulares que interfieren con la replicación del ARN o ADN. Su acción antiviral también es ejercida sobre las células vecinas no infectadas, que quedan así protegidas de la infección

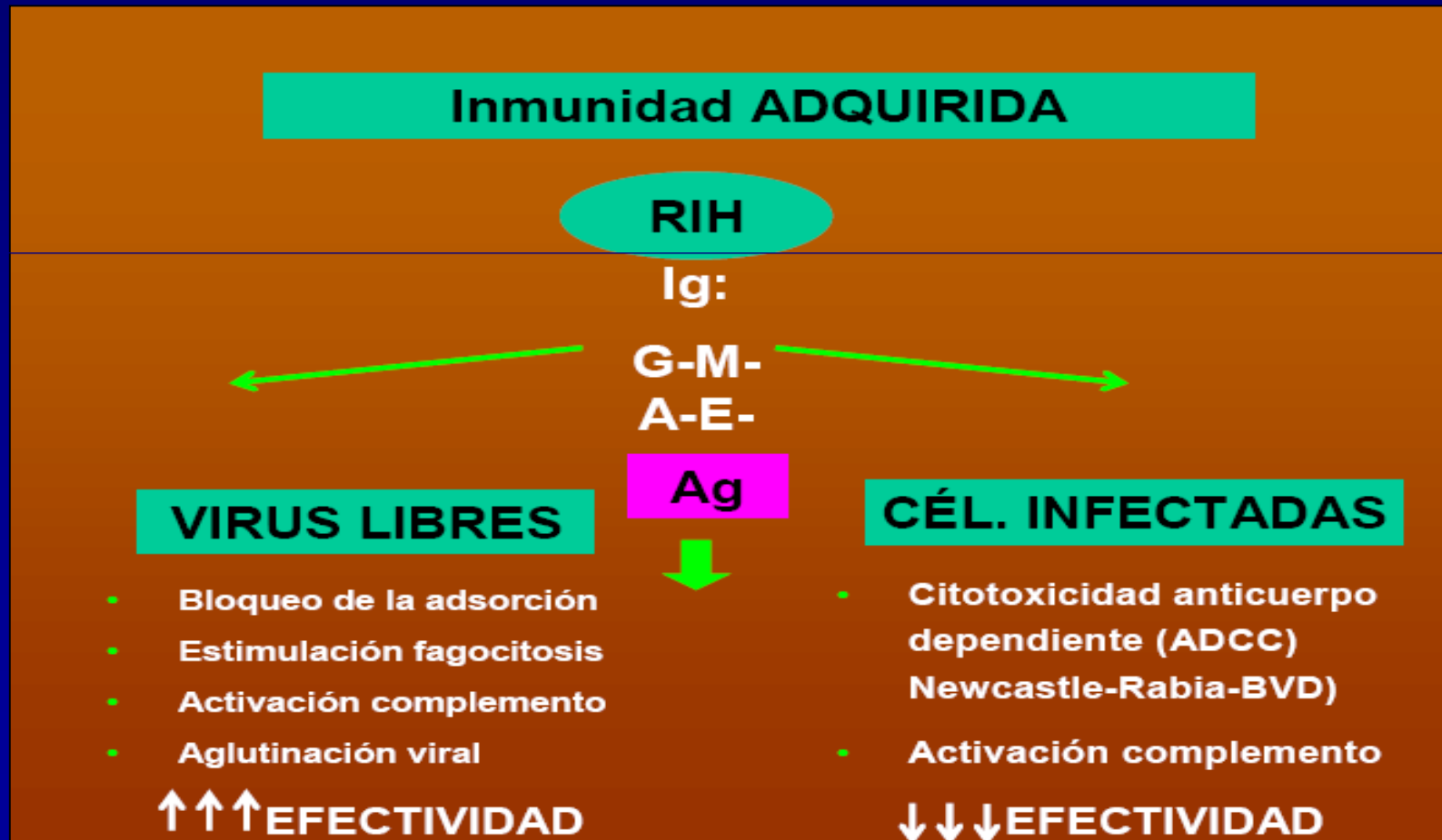


También aumenta el potencial lítico de las células NK cuya función principal es matar las células infectadas por virus.

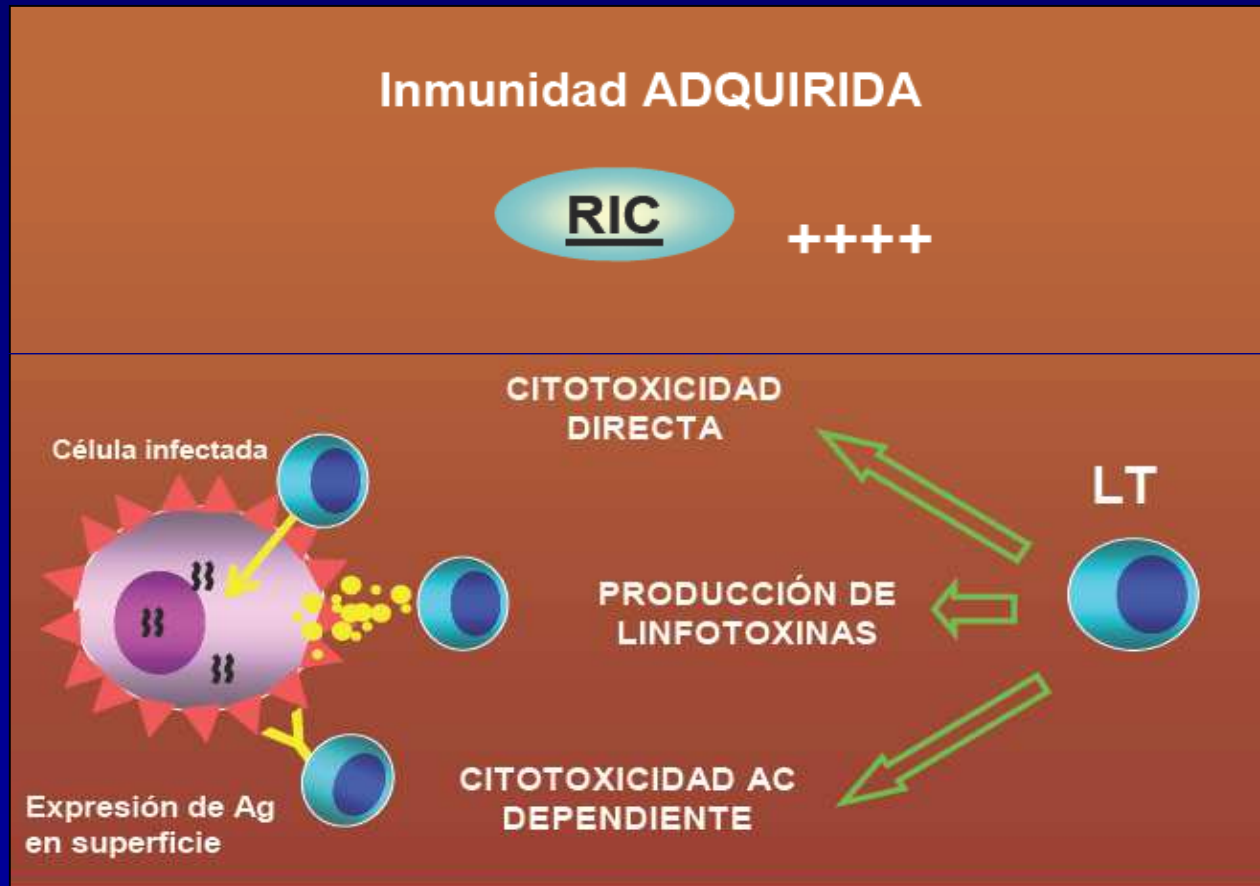


Modula la expresión de moléculas MHC, aumentando la expresión de las moléculas MHC clase I e inhibiendo las de clase II. Así mejora la eficiencia de los linfocitos T citotóxicos que reconocen antígenos extraños asociados a moléculas MHC de clase I.

En las etapas iniciales de la infección, los anticuerpos específicos dirigidos contra las proteínas de envoltura o de las cápsidas virales que participan en la adsorción, impiden la unión con el receptor celular y por lo tanto el ingreso a la célula susceptible; éstos son llamados anticuerpos neutralizantes. La IgA de las mucosas es importante en la neutralización de virus



Un mecanismo fundamental de la inmunidad específica contra las infecciones virales establecidas está constituido por los linfocitos T citotóxicos, fundamentalmente los linfocitos T CD8+ que reconocen antígenos virales asociados a moléculas MHC clase I, sintetizados en el interior de las células infectadas



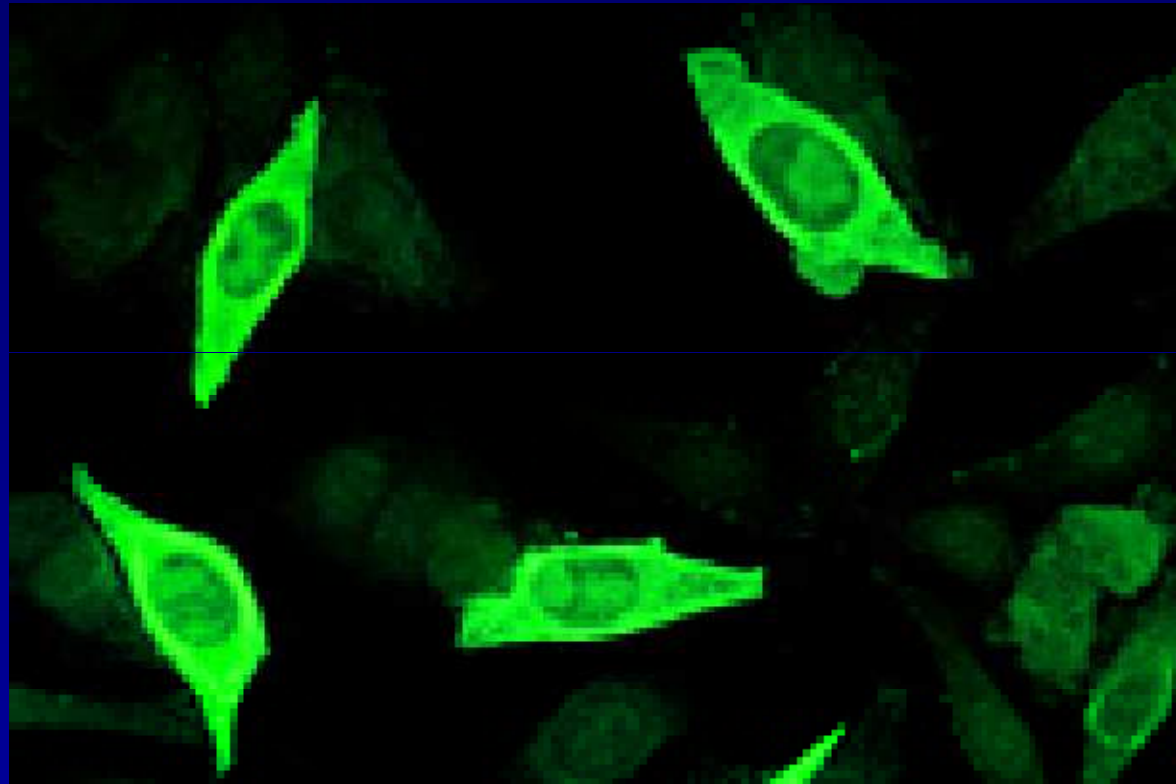
Causas de inflamación

Virus

- **Suero**
IgM espec. (prim.)
IgG espec. (secund.)
- **Lágrimas**
IgA esp. (agudo)
IgG esp. (remisión)
- **Secreciones**
Inclusiones virales.
(Ac. Monocl.)
Infiltrado de Li CD8+

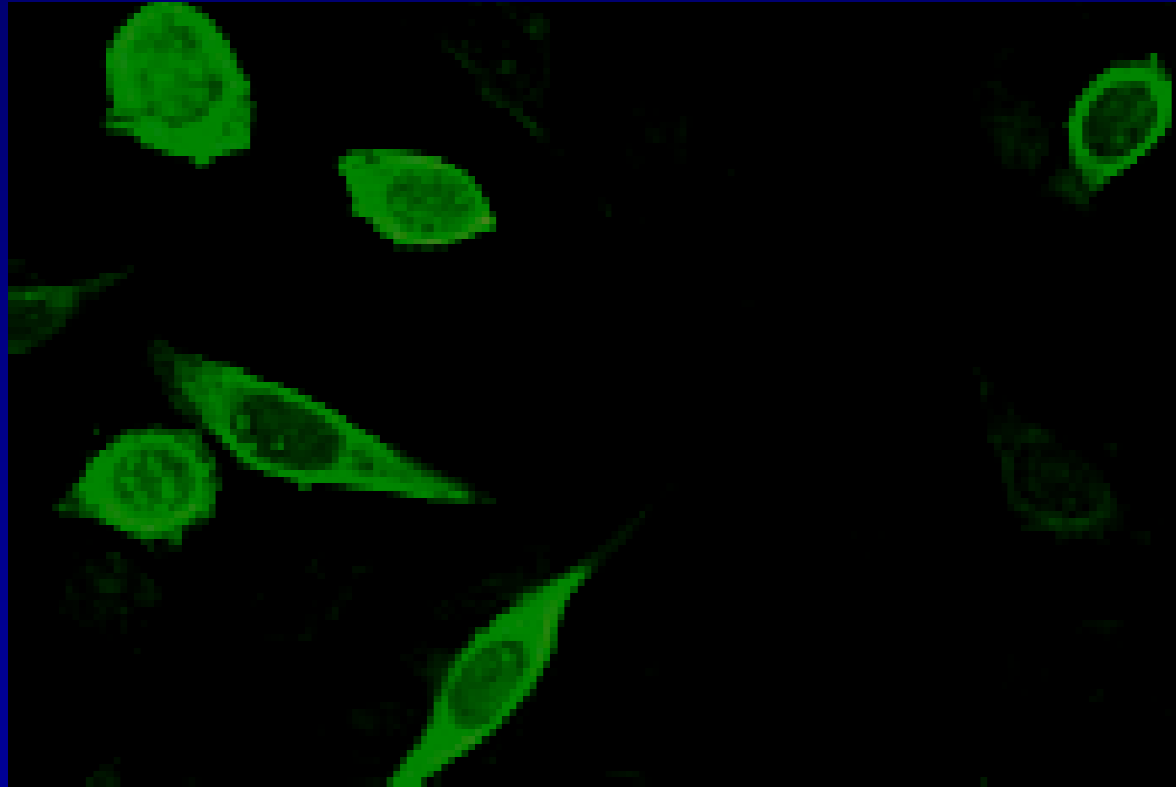
DETECCION DE HSV1 EN CORNEA

Detección DE Ag. con Mab (400X)



DETECCION DE HSV2 EN CORNEA

Detección DE Ag. con Mab (400X)



Inmunología Intraocular

PRIVILEGIO INMUNOLOGICO (PI) DEL INTERIOR DEL OJO

- “ Complejos procesos moleculares que controlan la inflamación para prevenir el daño de tejidos especiales”
- Se expresa en forma constitutiva en cornea, retina y Cámara Anterior (CA)
- 3 estrategias controlan la Rta I. Innata y Rta I. Adquirida en el ojo
 - 1) Ignorancia Inmunológica
 - 2) Desarrollo Ambiente Inmunosupresor ocular
 - 3) Desviación Inmune asociada a la CA (ACAID)

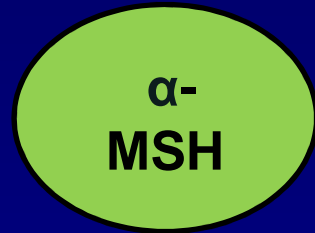
1) Ignorancia Inmunológica

- * Los tejidos inmunoprivilegiados del ojo **no tienen vasos linfáticos**, específicamente la córnea.
- * Existen **barreras oculares** que no dejan pasar moléculas ni células:
 - a) Barrera hematoacuosa: uniones fuertes entre el epitelio pigmentado y no pigmentado ciliar donde existen bombas Na-K atpasa y anhidrasa carbónica.
 - b) Barrera hematorretinal ubicada en el EPR entre la coroides y retina donde hay bombas Na-K atpasa que regulan el paso de sustancias
- * Hay una **baja expresión de moléculas MHC de clase II y de moléculas coestimuladoras**, lo que limita la presentación antigénica.
 - También **baja expresión de MHC I** en cél. Corneales (HLA-G para evitar ataque NK)

2) Ambiente Inmunosupresor ocular

El ojo tiene una gran cantidad de factores inmunosupresores que inhiben moléculas y células II y IA.

NEUROPEPTIDOS



(Hormona estimulante de melanocitos)

- * Liberada x Cél. Neuronales, MΦ, y keratinocitos.
- * se expresa constitutivamente en HA de ojo sano
- * Modula la RI suprimiendo la inflamación mediada por II
- * Suprime la actividad de MΦ (liberación de ON, ROI), mejora la expresión de R-MC5, aumenta liberación de IL-10 y mas αMSH.
- * Concentraciones fisiológicas suprimen la activación de Li T primed con Ag

α - MSH

- * LiT primed activadas con CPA pulsadas con el Ag o anti-CD3 + α -MHS genera princ. TGF- β que suprime producción de INF- γ cuando se los pone en contacto con Li Th1 activados.
- * Li T reg inducidos por α -MHS (mejorada por TGF- β en HA) son CD25+ CD4+ y son Ag específicas para ejercer su efecto, pero también pueden suprimir otros Li T estimulados por distintos Ag.
- * Ratones con EAU inyectados con α -MHS generan una rápida eliminación de la inflamación
- * Suprime activación de M Φ por LPS a través de TLR4 Por lo tanto suprime interfase II- IA. Además suprime producción de IL-12

VIP

VIP (Péptido Vasoactivo Intestinal) :

Suprime la proliferación de Li T primed con Ag (50%) sugiriendo que afecta a pobl. Selectivas de Li T

CGRP

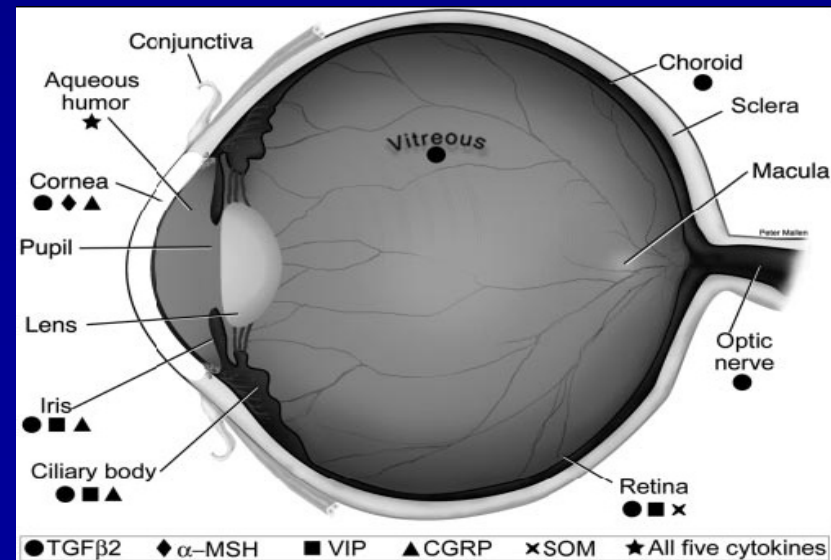
*CGRP (Péptido relacionado con el gen de calcitonina)

- Tiene su blanco en MΦ con RCGRP q responden a LPS suprimiendo la generación de ON
- Suprime la señal intracelular de TLR4
- Regula la II

SOM

SOM (Somatostatina)

- Induce activación de LiTreg



CITOQUINAS



- * TGF- β 2 e IL-10
- * Antagonista R IL-1 (IL-1RA) en córnea y en EPR

TGF- β 2

- Grandes cantidades en HA HV y en su mayoría está en forma latente.
- En HA solo se expresa la isoforma TGF- β 2, a pesar de existir RNAm para las 3 isoformas.
- CPA tratadas con TGF- β 2 no generan DTH por Li T por inhibición de la producción de IL-12, ROI y de expresión de señales coestimuladoras
- Suprime activación y diferenciación del Li T.

IL-10

- Inhibe la función de M Φ y la producción de IL-12, TNF- α por M Φ activados
- Reduce la expresión de MHC II y mol.coestimuladoras
- Limita la inflamación local

Inhibición del complemento

-Existen al menos 2 inhibidores del C':

- 1) Inhibición de unión del C1q al AC
- 2) Inhibición de conversión de C3

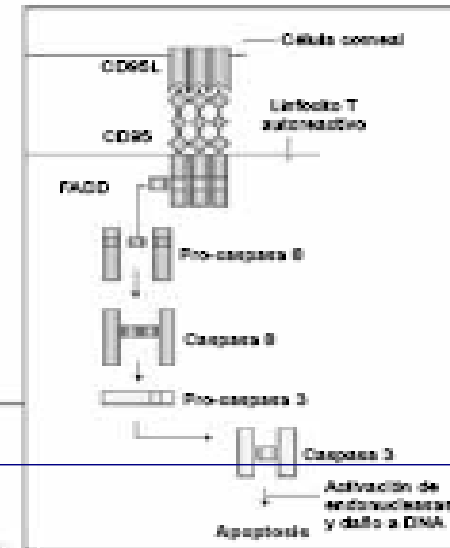
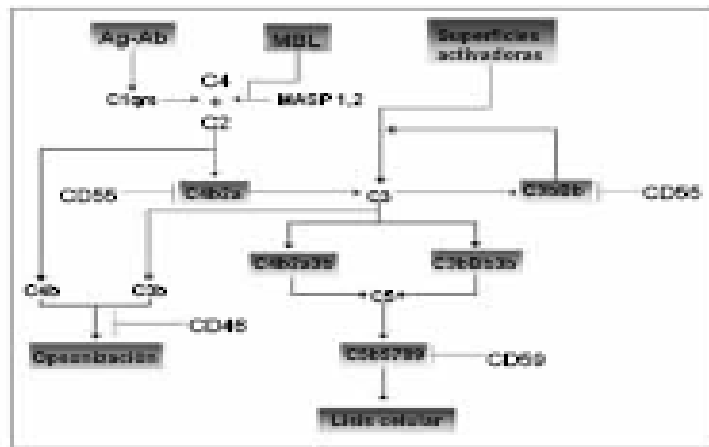
La unión de C3 al iC3b(inhibidor del C3)

Sobre la CPA genera la producción de TGF- β 2 e IL-10 lo cual inhibe la DTH

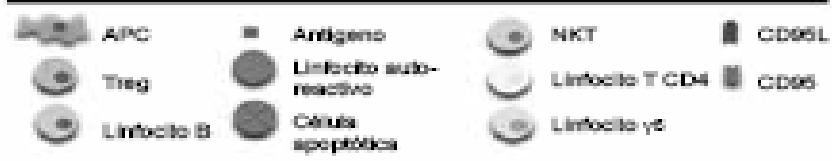
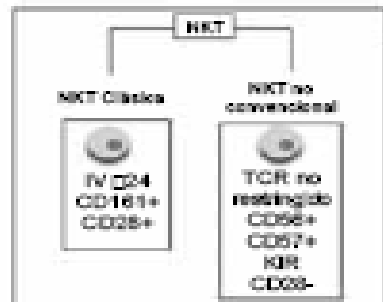
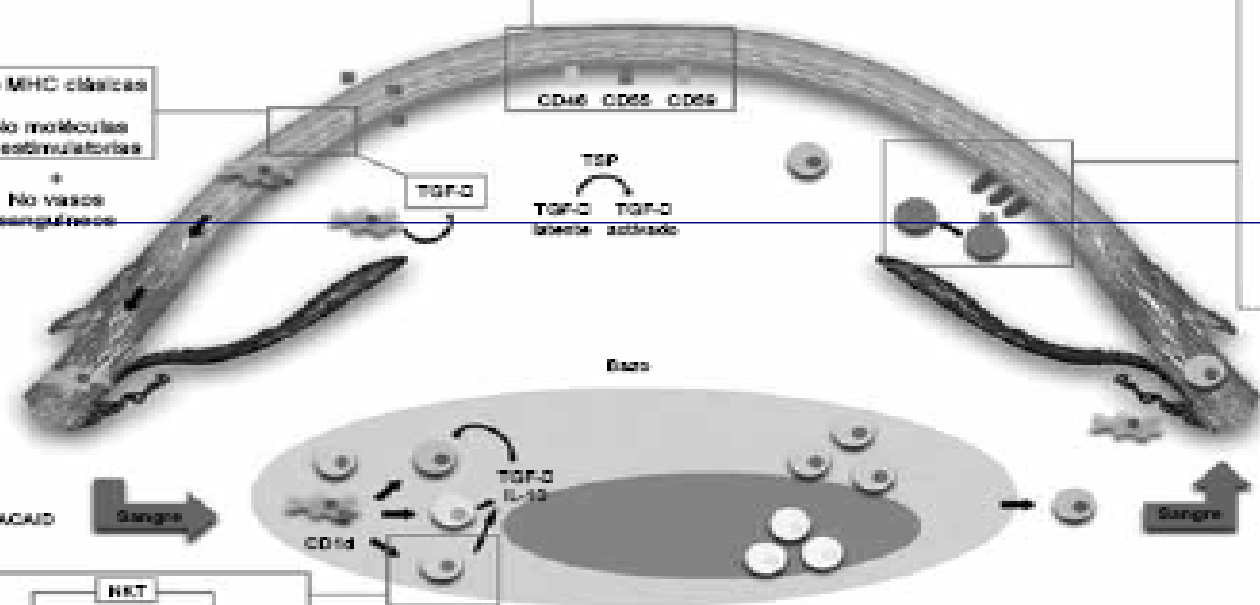
- Las células del endotelio corneal expresan mol. de superficie, que inhiben la activación del C' (CD46, CD55, CD59) CD 55 inhibe las convertasas del C', CD46 inactiva C3b C4b unido a membrana y CD59 inhibe polimerización C9 p formar el MAC e impedir lisis cél.

Inducción de apoptosis en Li T Infiltrantes

- FAS-L (CD95-L) se expresa, en forma soluble y de membrana , extratéticamente en cornea, retina, iris y c. ciliar : protege las barreras del ojo q se comunican con el SI sistémico.
- FAS-L impide activación del Li infiltrantes
- End. Corneal expresa TRAIL (inductor de apoptosis relacionado al TNF)



No MHC clásicas
No moléculas coestimuladoras
+ No vasos sanguíneos



3) Desviación Inmune asociada a la Cámara Anterior (ACAID)

- * Principal mecanismo q contribuye al PI
- * Es una constelación de interacciones celulares y moleculares que involucran al menos 4 órganos: ojo, timo, bazo y SN Simpático
- * HISTORIA
 - Siglo 19 Van Dooremoll observó una sobrevida prolongada de un injerto de piel murina transplantado en CA de ojo de perro
 - Medawar introdujo el término "PI" cuando observó una larga sobrevida de un injerto foráneo en CA. También observó la ausencia de drenaje linfático en CA y propuso que el PI se daba secuestro de los Ag oculares del SI sistémico.
 - 30 años más tarde Kaplan demostró que las cél. Alloantigénicas introducidas en CA, escapan del ojo e inducen una RTA I desviada en la que se generan AloAc y la Rta I. mediada por células es suprimida de forma Ag específica.

Inducción de ACAID

Los Ag introducidos en la CA generan una respuesta Inmune desviada:

- * Supresión Ag específica de Rta Th1 (DTH)
- * Supresión de generación de AC fijadores de C'
- * Up regulación de citoquinas Regulatorias (IL-10, TGF- β)
- * Generación de LiTreg a nivel perisférico y a nivel local

ACAID: FASE OCULAR

+ El ojo es esencial para generar ACAID

+CPA F4/80+

- *marcador de CPA (MΦ /CD??) tolerogénica

- *marcador expresado solo por CPA q transporta el Ag del ojo al bazo

- * Proteína q estabiliza unión entre cél. de ZM en bazo p inducción de tolerancia

- *Producen MIP-2 capaz de reclutar Cél. NKT CXCR27 al bazo

- *Expresa CD1d para poder generar ACAID

- *Reside en C. ciliar y quizás en cornea

- *Produce IL-10 y TGF-β

+Dentro el ojo , el Ag es capturado CPA F4/80+, luego se desplaza al bazo (NO va a gl. Linf).

ACAID: FASE TÍMICA

(3 días)

La CPA F4/80+ deja el ojo y sigue 2 vías :

+Vía conduce al TIMO

+Vía conduce al BAZO

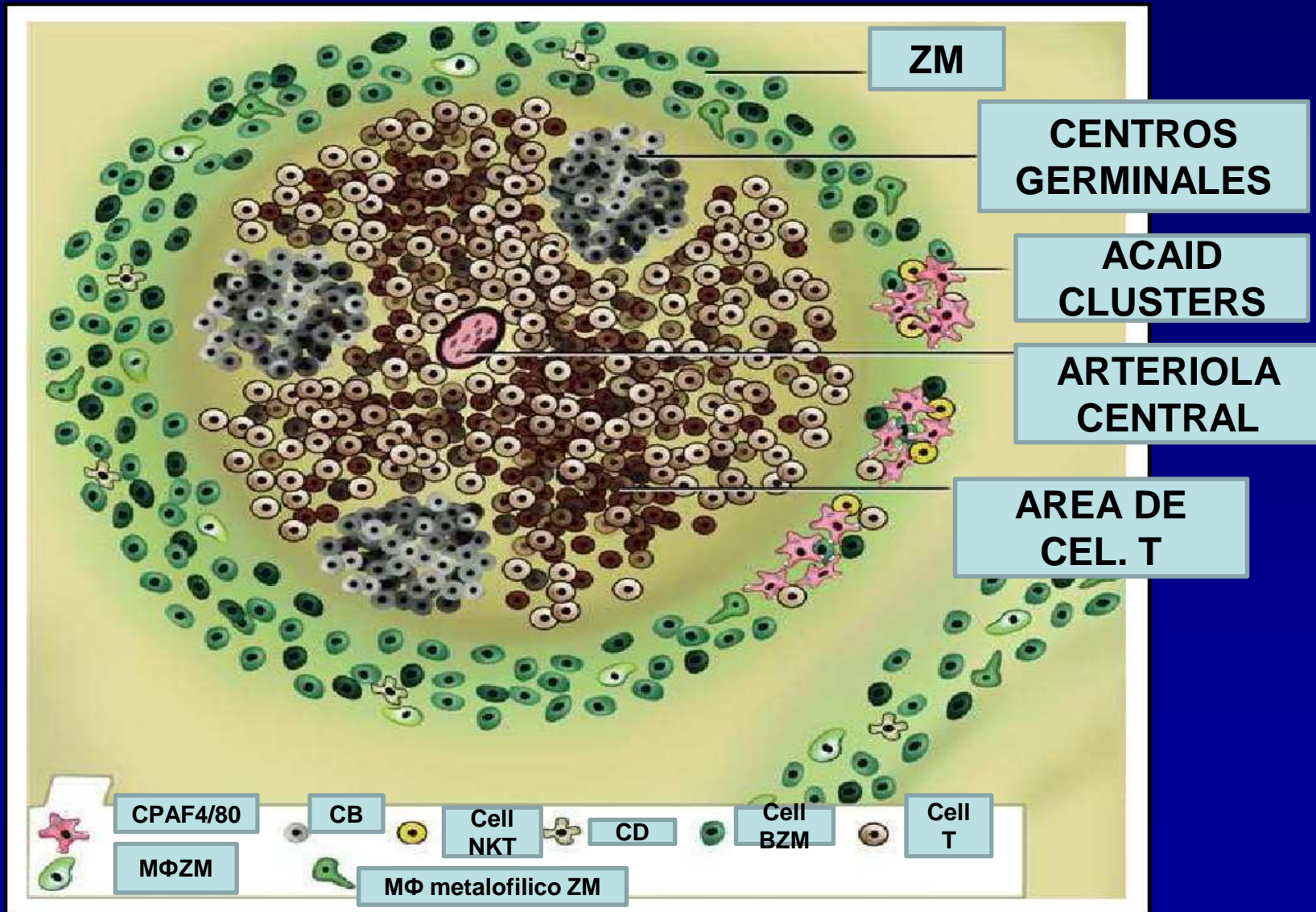
TIMO:

- Esencial p inducción de ACAID
- Generación de timocitos NK1.1 CD4- CD8- q entran en circulación como emigrantes tímicos y van a bazo donde contribuyen en la generación de Li supresores esplénicos

ACAID: FASE ESPLENICA

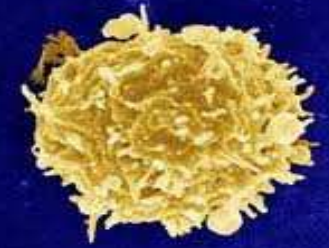
(7 Días)

- El bazo debe estar intacto.
- CPA F4/80+ Expresa CD1d, secreta IL-10, IL-13 y MIP-2 (atrae cel. NKT)
- Hipotesis: CPA F4/80+ interactúa con las células T NK 1.1 CD4+ invariante a través del CD1d, en ZM del bazo, liberando fragmentos peptídicos del Ag, los cuales son captados y procesados por células B, la cual presenta estos fragmentos vía Qa-1 a células T CD8+ que se diferencian a células supresoras efectoras. También LiTreg CD4+



ACAID ESPLENICO: CPA F4/80+ interacciona con células de ZM de bazo para generar LiT CD8+ eferentes

LIT REGULADORES



1)*Li Treg naturales

*Los Li Treg CD4+ CD25+ Foxp3+ (5-10% de los Li)

- Se producen a nivel de Tolerancia Central en Timo.
- Involucrados en la homeostasis inmune, controlan la rta II y la IA y controlan la autoinmunidad.
- Producen TGF- β e IL-10 regulan la inflamación, inducen tolerancia oral y actúan en SO

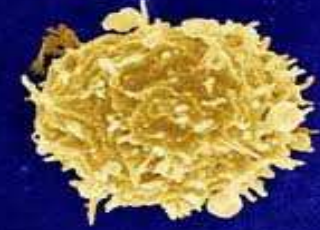
***Las cél T $\gamma\delta$** representan una pequeña población(2-10% de las cél. T) producen significativas cantidades de IL-10 y TGF- β por lo q inducen ACAID, inhiben la producción de INF- γ , inhiben Th1 y pueden actuar como CP

2)Li Treg inducidos por ACAID

*Los **Li iT reg CD4+ ACAID aferentes**

- Inhiben la inducción de DTH en la etapa de sensibilización. Suprime inducción de la rta inmune
- expresan CD25 y producen IL-10
- A diferencia de los Li nTreg, los Li iTreg no requieren contacto célula-célula para producir sus efectos

LIT REGULADORES



*Los Li iTreg CD8+ ACAID eferentes

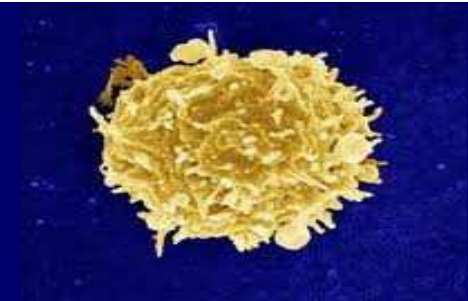
- Inhibe la DTH por Li T previamente sensibilizadas
- se generan por exposición oral al Ag o luego de colocado un Ag en CA.
- No necesita cooperación del Li T CD4+ tradicional
- Suprimen c. efectoras CD4+ directamente o a través de la CPA y es específica de Ag

*Están involucradas en la generación de iLiTreg : CPA F4/80+,LiB, c.T $\delta\sigma$,c.T NK1.1 y LiT CD4+CD25

3) Li Treg inducidos por EPR

- Inducidos por EP iris, usa un mecanismo dependiente de contacto.
- IPE expresan constitutivamente B7-1/B7-2 y TGF- β de membrana y convierten Li T CD8 vírgenes en LiTreg a través de la expresión de CTLA-4, y cuando se unen le libera el TGF- β .
- También están involucrados factores solubles como TGF- β

LIT REGULADORES



4) LiTreg inducidos por HA

- Son generados dentro del ojo por exposición a α -MSH, a través de R de melanocortina5 expresado x LiT CD4+ primed
- Suprimen DTH y mitigan la enf. Ocular mediada por cel. Efectoras Th1

5) LiTreg inducidos por Ag endógenos de retina

(Modelos ratones Tg q expresan neoAg endogenos en retina, ACAI es con aguja)

- La expresión de neoAg induce LiTreg q suprimen DTH especifica de Ag pero el perfil de cit. de estos no es el mismo q los LiTreg ACAID.

PRIVILEGIO INMUNOLOGICO DEL INTERIOR DEL OJO

Ruptura



- Ruptura de la barrera hemato-ocular.
- Gran oferta de patógenos intraoculares
- Ingreso de CPA sistémicas, las cuales son capaces de activar fuertemente a LiTh1/Th2/Th17 (que a su vez pueden suprimir activación Li Treg)
- Ingreso de abundante cantidad de linfocitos activados con moléculas Fas en su superficie, los cuales no alcanzan a ser inhibidos por el Fas ligando intraocular.
- Ingreso o síntesis local de gran concentración de IgG y/o IgM fijadoras de complemento, de modo que las moléculas inhibitorias locales no alcancen para inactivarlo.

PERDIDA DE PRIVILEGIO

C3a,C4a,C5a

- Anafilotoxinas: ↑ perm. endotelio, contrac.músculo
- Libera PAF: Agreg.plaquetas, contrae musc. Liso
- ↑ ICAM y VCAM
- ↑ TNF e IFN γ

TNF e INF γ

- Sintetizados por cel. Endoteliales, M θ y linfocitos
- Activa Macrófagos y cel. Endoteliales
- Induce lib. de IL1, IL6, IL8 y otras citoquinas proinflam.
- ↑ MHC en cel. Endoteliales, epiteliales y M θ

M θ y linfocitos liberan :

- Interleuquinas y quemoquinas
- Enzimas, leucotrienos y radicales libres
- Fact. Estim. Fibroblastos y colágeno (fibrosis)
- Fac. estim. proliferación de cel endot. (angiogénesis)

PERDIDA DE PRIVILEGIO

Células Epiteliales Corneales:

- Secreción crónica IL-1: Invasión inmune, neovascularización y destrucción de la cornea

Keratinocitos

- Secreta IL-1,IL-6 y expresión de genes para IL-8
- Secreta INF- β (inf.viral) q estimulan > expresión de CMH I y mol que mejoran la presentación del Ag viral ademas de activar Cél NK

Celulas endoteliales activadas:

- Producen NO y Prostaciclina
- Adhiere M θ y linfocitos y \uparrow diapédesis
- Cambian de forma: paso de fibronectina y Fg que retienen M θ y linfocitos

I.Adquirida: IMC

- Cuando se desregula: Destrucción irreversible del tejido.
- Desorganización de la matrix extracelular y la cicatrización conducen a perdida de la visión.

AUTOINMUNIDAD OCULAR ETIOLOGIA

* Etiología desconocida

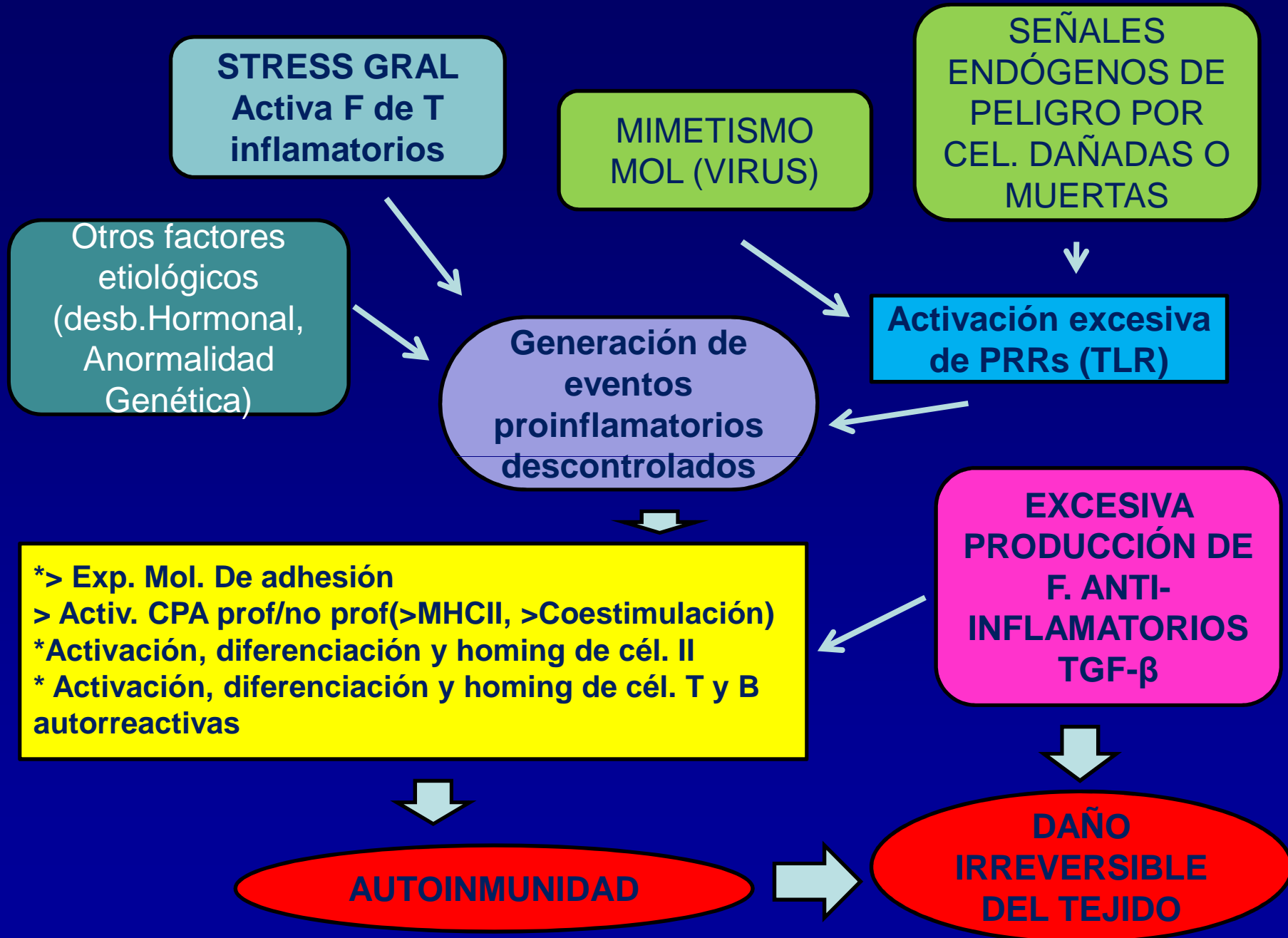
* Factores asociados:

1) **Factores genéticos** (mutación HLA, polimorfismo de citoquinas) Esto ha sido identificado en SS, PCO, SSJ

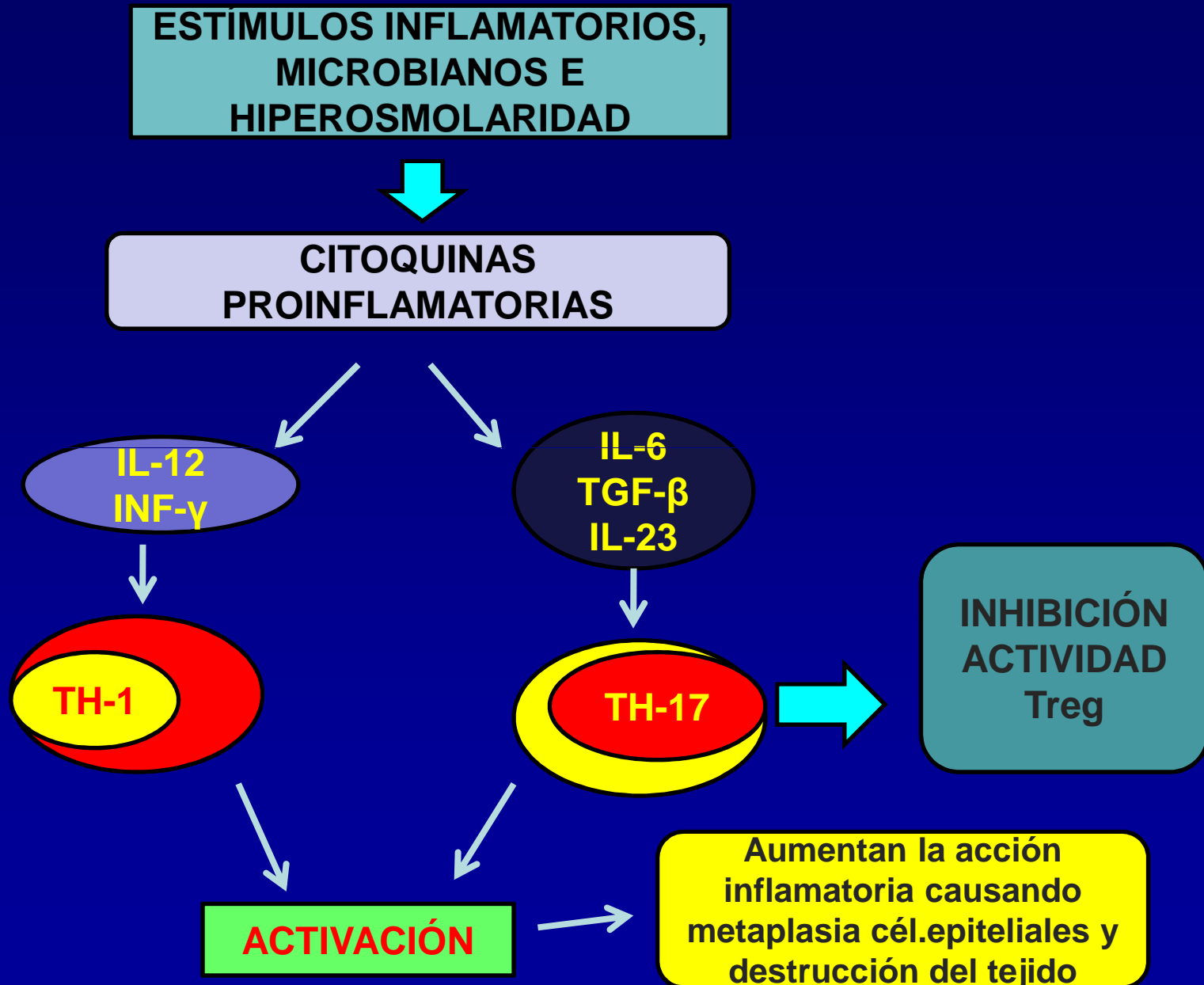
2) **Factores ambientales** (trauma, stress, patógenos)
> contribuyente a autoinmunidad ocular. Las inf. Virales están implicadas como un factor iniciante en SS, y SSJ por mecanismo de mimetismo molecular, por inducción directa de TLRs, por daño de células propias con exposición de autoAg promueven activación de TLR.

3) **Desbalance hormonal** : la disminución en la producción de esteroides sexuales como estrógenos y andrógenos (menopausia) contribuye a la activación inmune. (SS en mujeres)

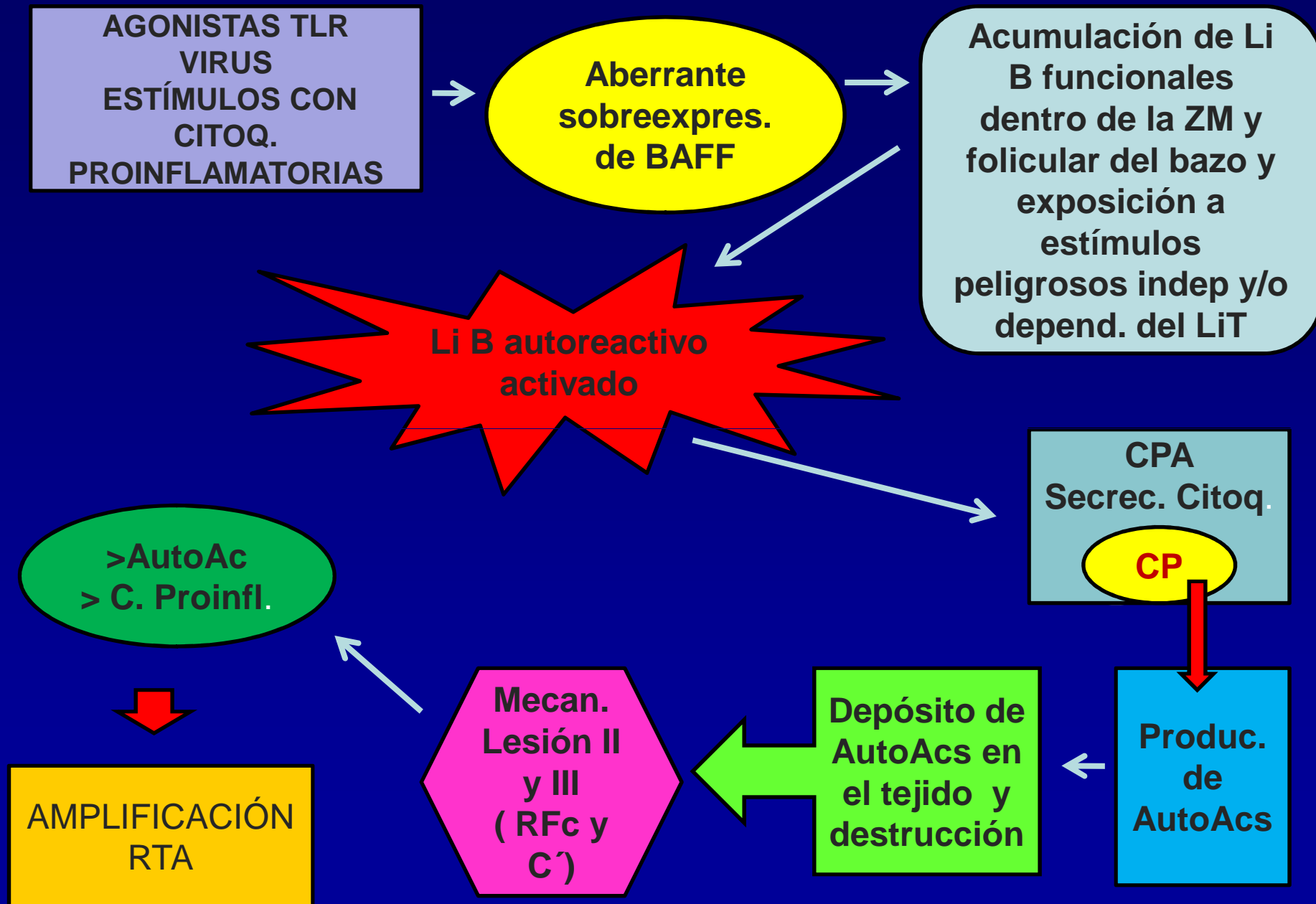
INMUNOPATOGENESIS AO



INMUNOPATOGENESIS AO



INMUNOPATOGENESIS AO



Enfermedades Autoinmunes de la Superficie ocular

ENFERMEDADES AUTONMUNES DE LA SUPERFICIE OCULAR (EASO)

Table 1 Ocular surface autoimmune diseases

Ocular surface autoimmune disease	Target tissue	Immunopathological features
<i>Localized disease</i>		
Dry Eye	Ocular surface epithelium	Increased proinflammatory cytokines (e.g., IL-1 β , TNF- α , IL-17, IFN- γ); CD4+ T-cell infiltration within the conjunctiva; goblet cell loss; squamous metaplasia
Mooren's ulcerative keratitis	Corneal and conjunctival epithelium, Sclera	Infiltration of neutrophils, plasma cells, lymphocytes, and eosinophils
<i>Systemic autoimmunity</i>		
Sjogren's syndrome	Primary: lacrimal gland, ocular surface goblet cells	CD4+ T-cell and B-cell infiltration, autoantibodies; goblet cell loss; squamous metaplasia
Ocular cicatricial pemphigoid	Secondary: similar features associated with example rheumatoid arthritis Basement membrane of epithelium	Autoantibody and complement deposition in basement membrane of the conjunctiva; macrophages and B cells in the stroma; fibrosis and scarring
Stevens-Johnson syndrome	Epithelium: mucosa and skin	T-cell infiltration (CD4+, CD8+), NK cells; epithelial cell apoptosis; fibrosis; scarring; opacification of the cornea
<i>Systemic autoimmunity following allograft</i>		
Graft vs. host disease	Skin, mucous membranes, eye (e.g., conjunctiva, lacrimal gland)	T-cell infiltration; ocular surface manifestations include Dry Eye, KCS, pseudomembranous conjunctivitis, conjunctival fibrosis, lacrimal, and meibomian gland disease, corneal epithelial sloughing

Abbreviations: IFN, interferon; IL, interleukin; KCS, keratoconjunctivitis sicca; TNF, tumor necrosis factor.

EASO: LOCALIZADA

OJO SECO (OS)

- *Es una enfermedad multifactorial de la SO y la lágrima q resulta en síntomas de malestar, disturbio visual e inestabilidad del film lagrimal
Incremento de la osmolaridad del film lagrimal e inflamación de la SO.
- *Según reportes del workshop de Ojo Seco (DEWS) aproximadamente 3.2 millones de mujeres y 1.6 millones de hombres >de 50 años presentan ojo seco de moderado a severo.
- * Tiene efectos considerables en la función visual, actividad diaria, funcionamiento físico y social, productividad en el trabajo y calidad de vida



EASO: LOCALIZADA

OJO SECO (OS)

*Factores de Riesgo

- +Incremento de edad
- +Sexo femenino(postmenopausia que toma Estrogeno.
- +Deficiencia de AG Omega3/6 y Vitamina A
- +Medicación Oral incluyendo antihistamínicos, betabloqueantes, antidepresivos triciclicos y diuréticos
- +Medicación tópica
- +Enf. Sistémicas autoinmunes como SS y Diabetes
- +Cirugía Ocular laser, cirugía de cataratas
- +Tx de Stem cell, especialmente cuando ocurre GVHD
- +Infecciones como HVC y HIV
- +Uso de LC
- +Baja humedad y ambientes con viento
- +Anormalidades de los párpados
- +Disfunción de la gl. de Meibonio



MECANISMO DE OJO SECO

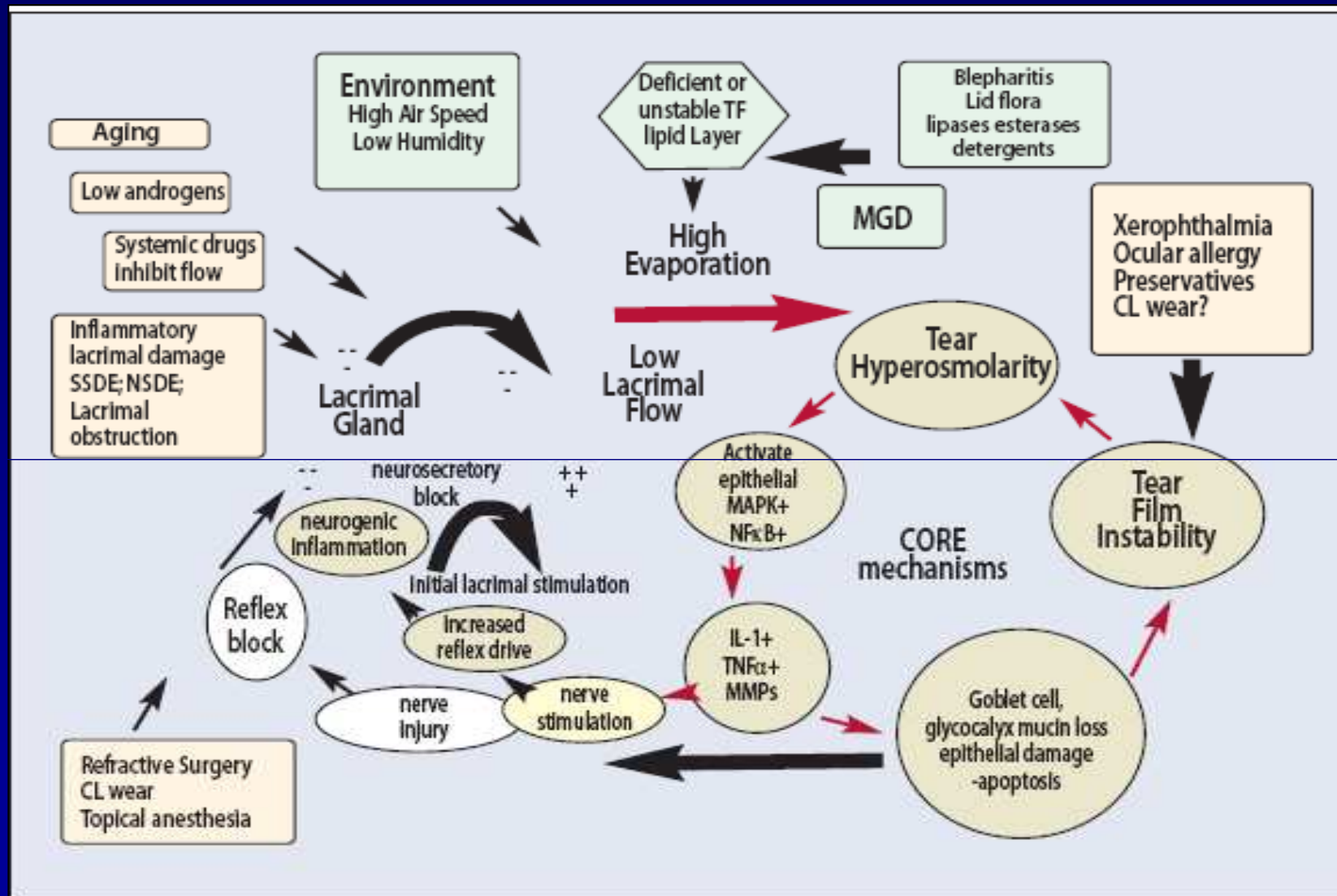
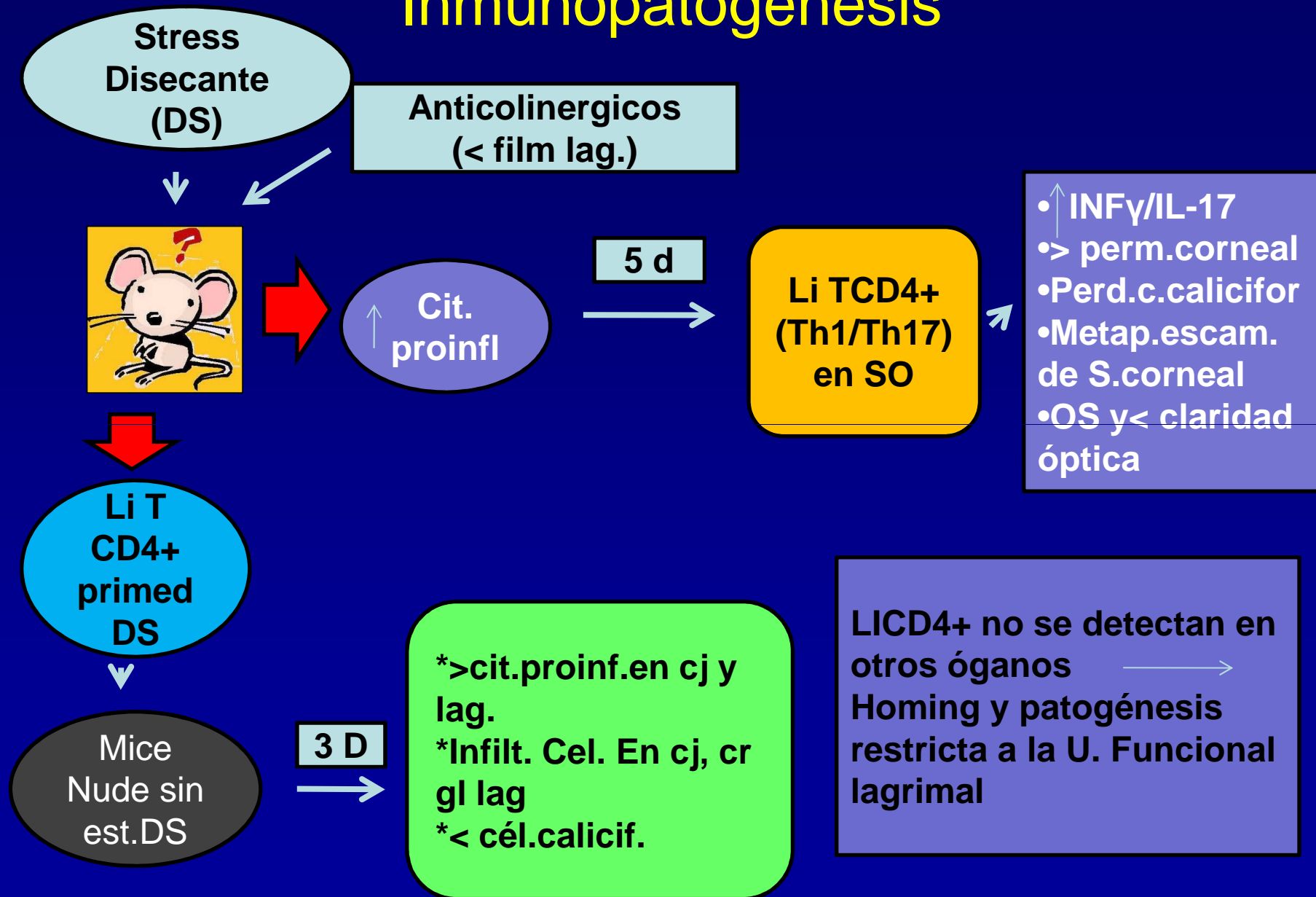


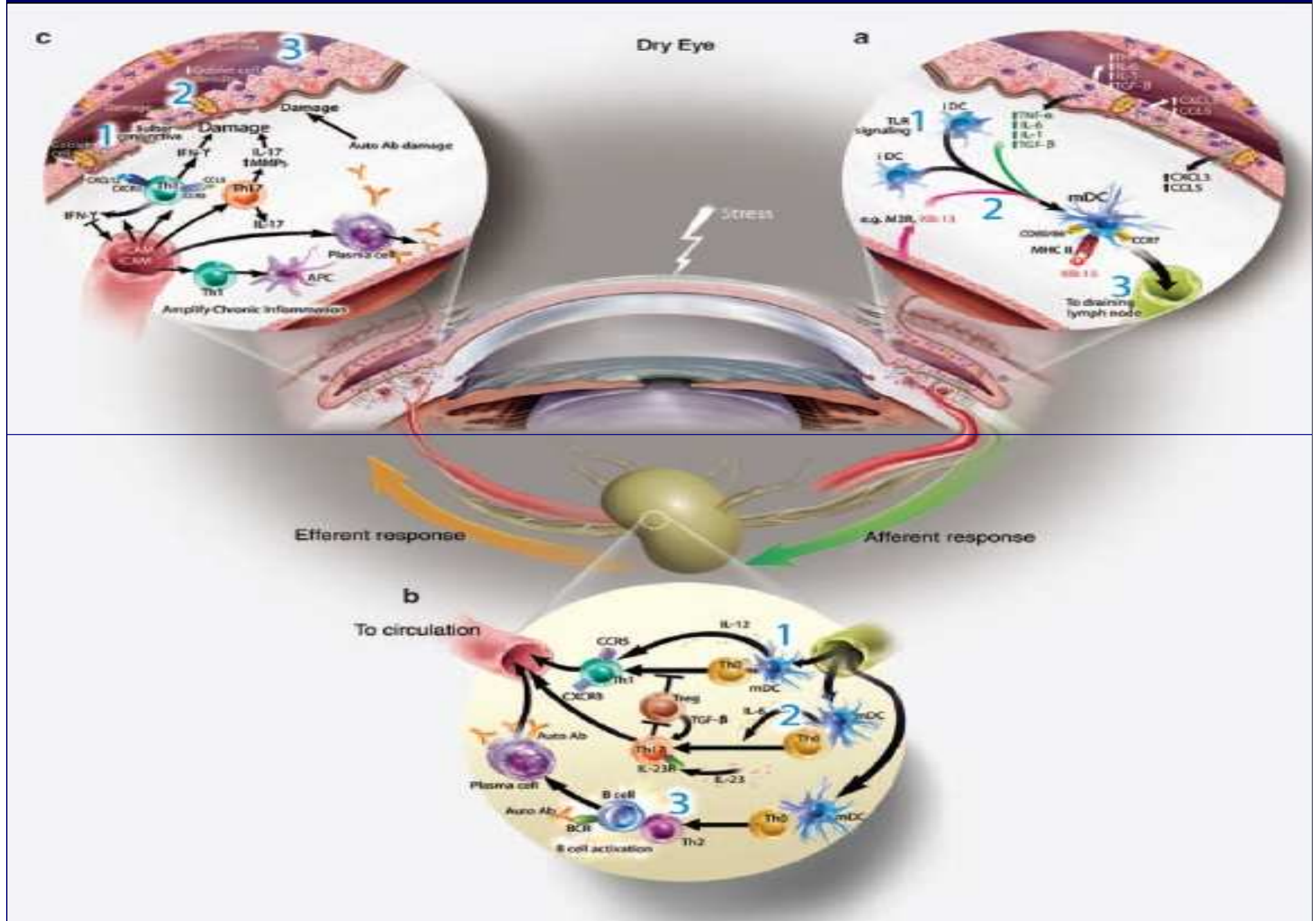
Figure 1. Mechanisms of dry eye. (Figure adapted from DEWS 2007.⁶)

EASO: LOCALIZADA OJO SECO (OS)

Inmunopatogénesis



INMUNOPATOGENESIS DE OS





EASO: SISTEMICA SINDROME DE SJÓGREN

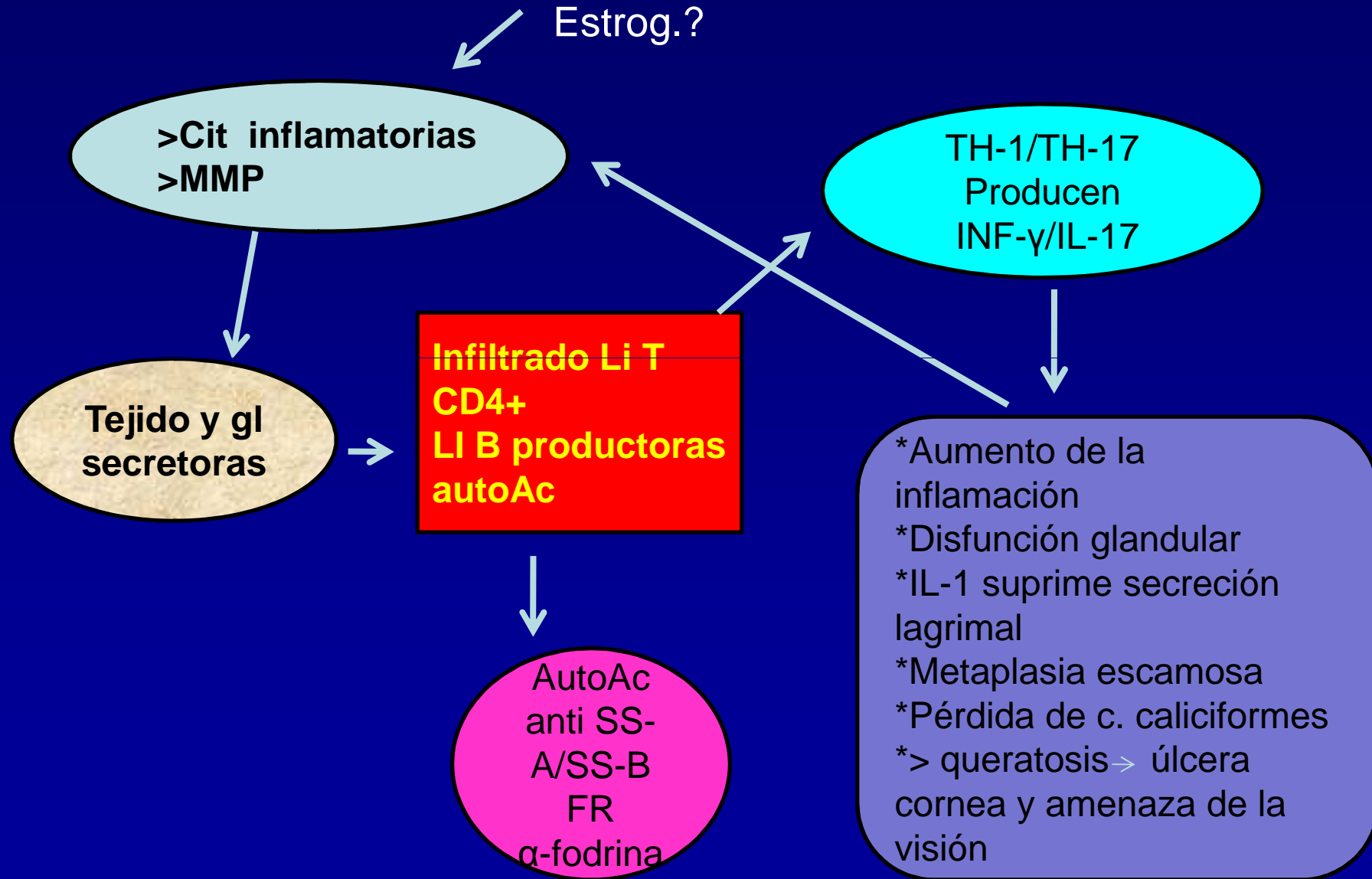


- * Desorden autoinmune Sistémico que daña las gl exócrinas por infiltración linfocitaria
- * Afecta a mujeres (9:1) respecto a hombres
- * Asociación genética HLA-DR3,B8 DQ1/DQ2
- * Edad promedio: 40-50 años
- * SS se divide en primario y secundario
- * Puede haber compromiso extraglandular de otros órganos o sistemas
- * Característica clave SS → Pérdida temprana del reflejo lagrimal se produce antes del gran infiltrado del tej. Glandular (IL-1?)

SINDROME DE SJÓGREN: Inmunopatogenia

Posibles agentes iniciantes: HVC, CMV, VEB,

Estrog.?



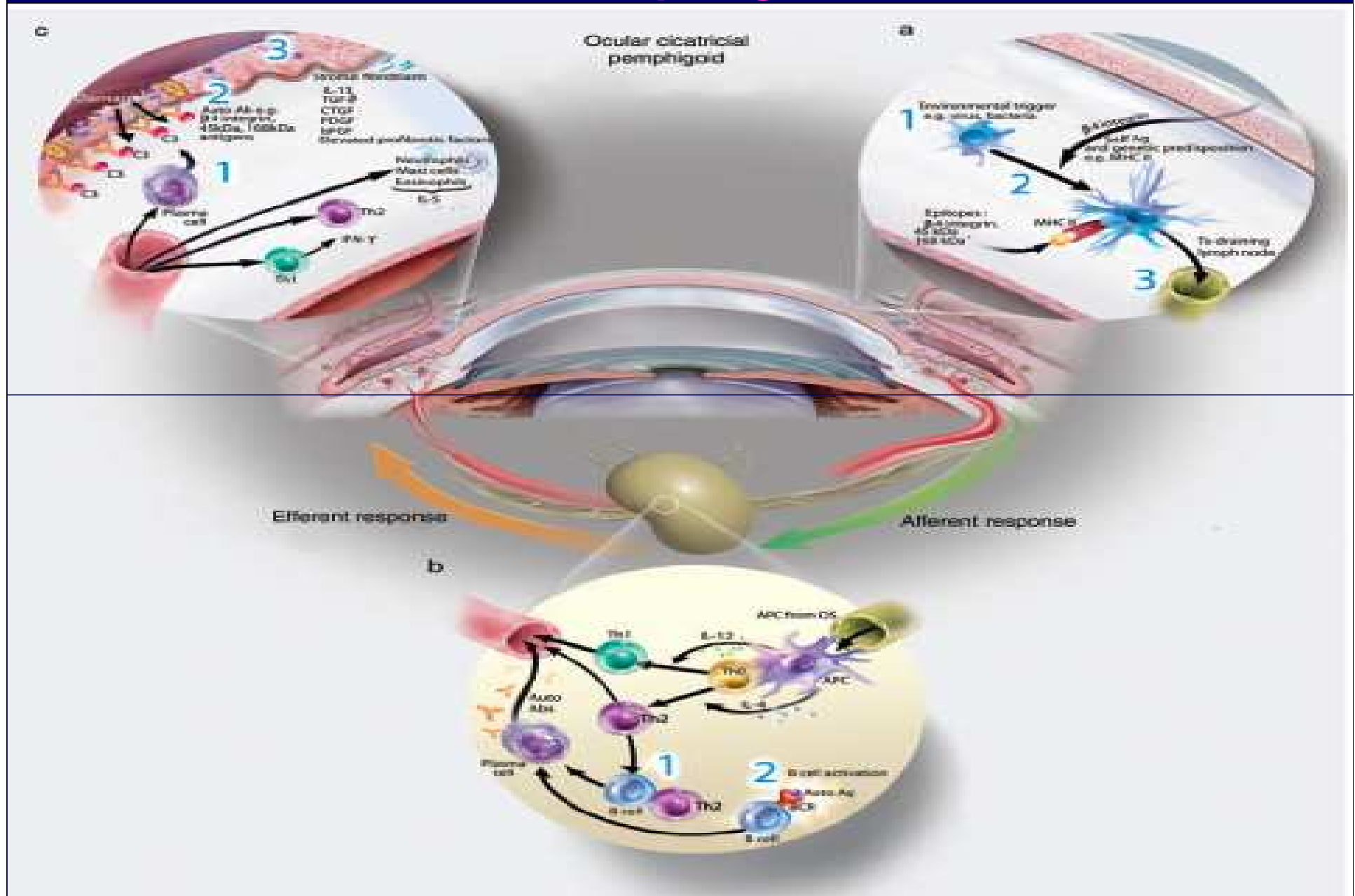
EASO: SISTEMICA

Penfigoide Cicatricial Ocular(PCO)

- * Enf. Inflamatoria crónica autoinmune que produce ampollas subepiteliales y afecta las membranas mucosas, en un 80% la conjuntiva ocular y en un 30% lesiones cutáneas.
- *Fibrosis progresiva y contractura de la Cj por aumento del depósito de MEC, lo q oblitera los fondo de saco conjuntival y cond. lagrimales ojo seco severo y posible ceguera.
- *Rara y muy grave si no es Dx a tiempo.
- *Afecta mas a mujeres entre 50-60 años.
- *Asociación genética HLA-DQB1* 0301 y HLA-DQ7
- *AutoAcs circulantes anti componentes de la MB Epitelial como laminina 5 (epiligrin), laminina 6, colageno 7, subunidad integrina β 4.
- *Dx: Demostración por IFD el depósito de IgG,C3,IgA o IgM a lo largo de la MBE de Cj.

Penfigoide Cicatricial Ocular PCO

Inmunopatogenia



Penfigoide Cicatricial Ocular(PCO)



- *Biopsias conjuntivales se observa LiT CD4+ y CD en epitelio, y LiT CD4+/CD8+ IL-2R+, MΦ y Li B en estroma.
- * Los Li Th2 parecen amplificar el proceso fibrótico por la producción de citoquinas como IL-13 que estimula fibroblastos residentes que producen citoquinas profibróticas como TGF-β, Factor de crecimiento derivado de plaq., FC de fibroblastos, FC Tejido Conectivo, los cuales se encuentran incrementados en Cj.

T-helper 17 lymphocytes in ocular cicatricial pemphigoid

Alessandro Lambiase,¹ Alessandra Micera,^{1,2} Flavio Mantelli,¹ Caterina Moretti,¹ Antonio Di Zazzo,¹
 Eleonora Perrella,³ Sergio Bonini,⁴ Stefano Bonini¹

¹Interdisciplinary Center for Biomedical Research (CIR), Laboratory of Ophthalmology, University of Rome "Campus Bio-Medico," Rome, Italy; ²G.B. Bietti Eye Foundation, Rome, Italy; ³Pathology, University of Rome "Campus Bio-Medico," Rome, Italy; ⁴Internal Medicine, Second University of Naples, Naples, Italy

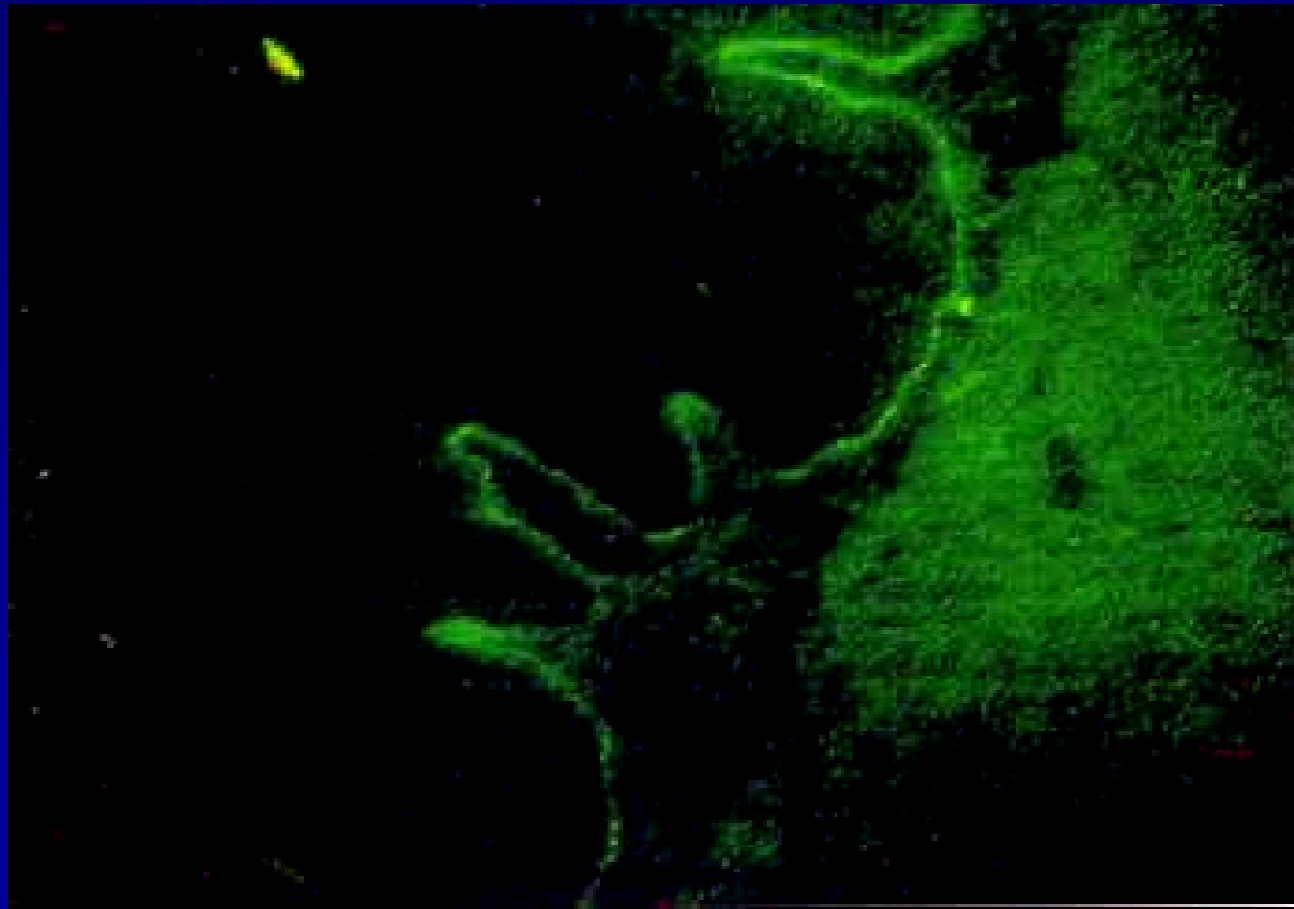
Los hallazgos de este estudio sugieren un incrementado reclutamiento de Li Th17 en Cj y una rta inmune local disfuncional en cj. Inflamada crónicamente de ptes con PCO.

Estos hallazgo están en línea con otros cuyas evidencias demuestran q los Li Th17 tienen un rol patogénico critico en autoinmunidad de mucosas.



Penfigoide ocular

Anticuerpos anti-membrana basal
conjuntival



EASO: SISTEMICA

SINDROME STEVENS-JOHNSON (SSJ)

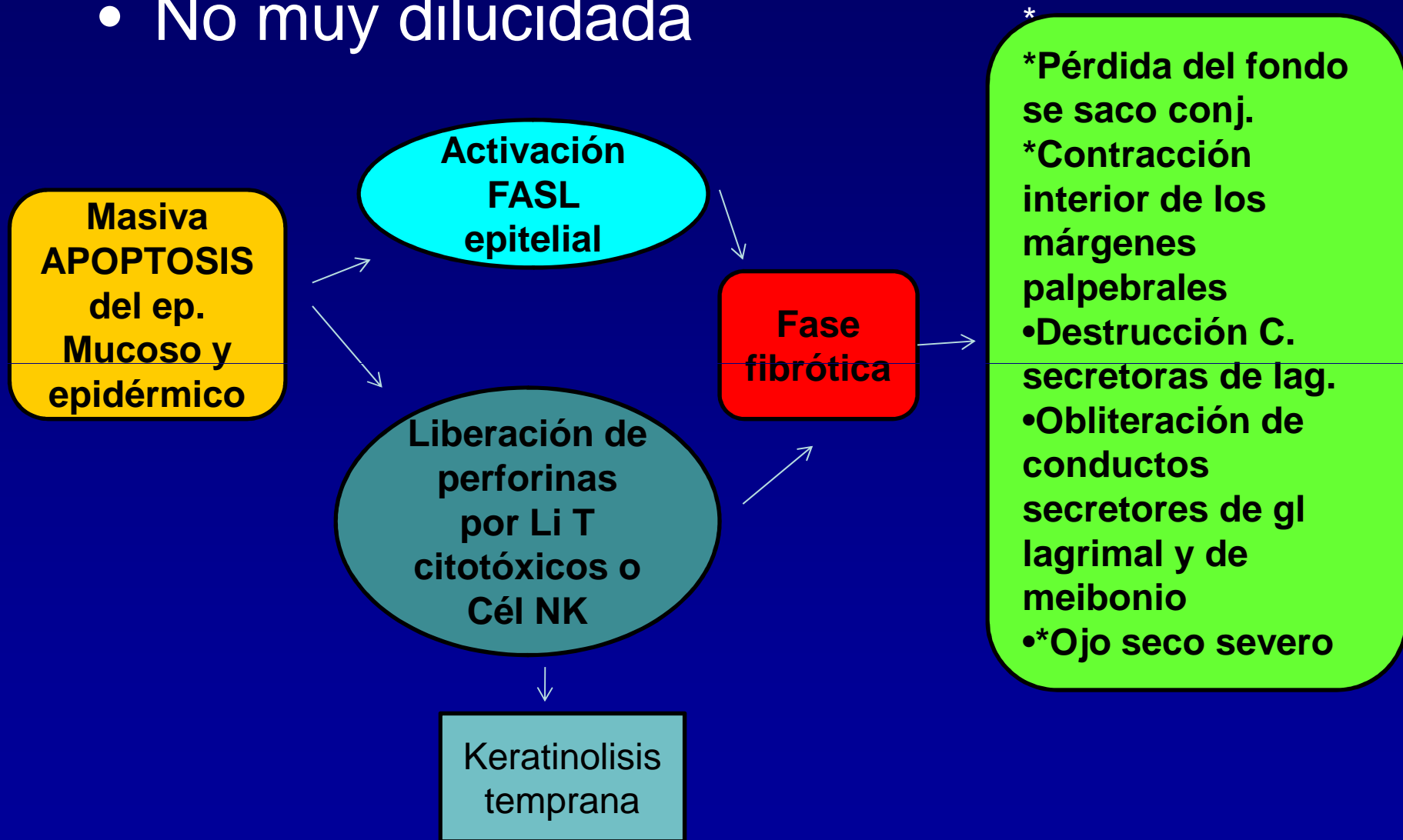
- Etiología: hipersensibilidad a medicamentos o infecciones (HVS, VEB, mycoplasma pn, coccidiomycosis)
- Reacción vesiculosa cutanea grave q afecta la mucosa de orofaringe, ojos y genitales, acompañada en ocasiones por fiebre, dolor y malestar.
- El riesgo de desarrollar SSJ es > en ptes inmunocomprometidos por HIV o LES



SINDROME STEVENS-JOHNSON (SSJ)

Inmunopatogenesis

- No muy dilucidada



GVHD: Injerto contra huesped

- * Manifestación local de una reacción autoinmune sistémica q se da luego del Tx de MO donde los Li del donante reconocen como extrañas las células del huesped.
- * Severidad de la enfermedad se mide en etapas de 1-4 basado en la extensión del infiltrado conj, cicatrización conj, y pérdida de epitelio corneal.
- * GVHD agudo (< 100 dias post TX) GVHD crónico (>100 días post Tx)
- * La CONJUNTIVITIS se observa en el GVHD agudo , mientras que el OJO SECO y la KERATOCONJ. SICCA es mas común en GVHD crónico
- * Manifestación en SO



- Ojo seco
- Keratoconjuntivitis sicca
- Conj.pseudomembranosa
- Fibrosis conj.
- Enf. gl. De meibonio y lagrimal
- Desprendimiento Epitelio Corneal

GVHD: Injerto contra huesped

+ GVHD agudo

*infiltrado de Li T dentro de las pseudomembranas conj. y estroma

*Predominio rta Th1

+GVHD crónico

*Significativo aumento de cél. CD14+ y CD3+ en epitelio, Li T CD3, CD4 y CD8 y cél. CD14 en el estroma con expresión de VLA-4 y LFA-1. CD14 aumenta en epitelio y estroma de ptes con ojo seco y los q tienen keratocj. Sicca aumenta el índice CD4/CD8

*Las cit. Inflamatorias producidas por el epitelio inflamado y las cél. Infiltrantes contribuyen a la enf. Ocular

*Predominio de citoq. Th2 que promueven la activación del Li B y producción de AutoAcs.

**Manifestaciones Oculares de
las Enfermedades
Autoinmunes**

Manifestaciones Oculares de Enfermedades Autoinmunes

Ocular Manifestations of Autoimmune Disease

<i>Disease</i>	<i>Ocular manifestations</i>	<i>Disease</i>	<i>Ocular manifestations</i>
Rheumatoid arthritis	Keratoconjunctivitis sicca, scleritis, episcleritis, keratitis, ulcerative keratitis, choroiditis, retinal vasculitis, episcleral nodules, retinal detachments, macular edema	Giant cell arteritis	Amaurosis fugax, diplopia, vision loss
Juvenile rheumatoid arthritis	Uveitis	Graves' disease	Proptosis/exophthalmos, lid lag and retraction, keratitis, decreased visual acuity, reduced visual fields, relative afferent pupillary defect, loss of color vision
Sjögren's syndrome	Keratoconjunctivitis sicca	Myasthenia gravis	Diplopia, eyelid ptosis
Ankylosing spondylitis	Uveitis	Sarcoidosis	Uveitis, conjunctival nodules, cranial nerve palsies, enlarged lacrimal glands, optic neuropathy
Reiter's syndrome	Conjunctivitis, uveitis, keratitis	Wegener's granulomatosis	Proptosis/exophthalmos, orbital cellulitis, uveitis, corneal ulcers, optic neuropathy
Enteropathic arthritis	Uveitis, episcleritis, peripheral ulcerative keratitis	Behçet's syndrome	Uveitis, hypopyon
Psoriatic arthritis	Uveitis, conjunctivitis, keratitis	Antiphospholipid syndrome	Vaso-occlusive retinopathy, ischemic optic neuropathy
Systemic lupus erythematosus	Keratoconjunctivitis sicca, conjunctivitis, uveitis, episcleritis, scleritis, keratitis, retinal hemorrhages, retinal vasculitis, proliferative retinopathy, optic neuritis, ischemic optic neuropathy, hemianopia, amaurosis, internuclear ophthalmoplegia, pupillary abnormalities, oculomotor abnormalities, visual hallucinations	Polyarteritis nodosa	Episcleritis, scleritis, optic neuropathy
Multiple sclerosis	Afferent: optic neuritis, retrobulbar neuritis, visual field defects Efferent: internuclear ophthalmoplegia, dysmetria, nystagmus, cranial nerve palsies	Takayasu's arteritis	Vaso-occlusive retinopathy, ischemic optic neuropathy, cataracts
		Dermatomyositis	Eyelid/conjunctival edema, retinopathy, uveitis

Signos Oculares y Síntomas en Enfermedades Autoinmunes

Ocular Signs and Symptoms in Autoimmune Disease

<i>Condition</i>	<i>Symptoms</i>	<i>Signs</i>	<i>Treatment</i>
Keratitis	Pain with photophobia, foreign body sensation, tearing, red eye, decreased vision	Inflammatory cell infiltrate, corneal opacification, corneal vascularization, corneal ulceration	NSAIDs, topical/oral/IV steroids, immunosuppressives, surgery
Keratoconjunctivitis sicca	Dry eye, burning, pain, blurred vision, pruritus, foreign-body sensation, mucous threads and crusting about the eyelids	Diminished corneal tear meniscus, abnormal Schirmer's test	Sunglasses, room humidifiers, tear substitutes, surgery
Scleritis	Gradual onset; deep, boring pain may radiate into cheek, eyebrows, and temples; blurred vision; photophobia	Decreased visual acuity; bluish appearance with engorged blood vessels; may have immovable, tender nodules over the sclera, general tenderness on palpation; engorged blood vessels do not blanch with phenylephrine (Neo-Synephrine); avascular areas over the sclera	NSAIDs, topical/oral/IV steroids, immunosuppressives, surgery
Episcleritis	Sudden onset; mild ache may radiate into cheek, eyebrows, and temples; no blurred vision; photophobia	No change in visual acuity; bright red appearance with engorged blood vessels; may have movable, nontender nodules over the episclera; no tenderness on palpation; engorged blood vessels blanch with phenylephrine	NSAIDs, topical/oral steroids
Uveitis	Red eye, pain, photophobia, blurred vision	Decreased visual acuity, inflammatory infiltrate in the anterior chamber, synechiae, pupillary miosis	Cycloplegics, topical steroids, immunosuppressives
Optic neuritis	Visual loss, pain with eye movement, photophobia	Decreased visual acuity, loss of color vision, central scotoma, afferent pupillary defect, swollen optic nerve	IV steroids with positive MRI findings
Exophthalmos	Irritable and gritty eyes, double or blurred vision, photophobia, increased tearing, orbital pressure	Protruding globe, widened palpebral fissures, conjunctival injection and chemosis, lid lag and retraction, exposure keratitis	Lubricating eye drops, sleeping with head elevated, sunglasses, eyelid taping at night, steroids, radiotherapy, surgery

NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs; IV = intravenous; MRI = magnetic resonance imaging.

Manifestaciones Oculares de Enfermedades Autoinmunes

AR

- *15-25% tiene compromiso ocular especialmente KCj seca y SOS.
- *4-10% Escleritis y Episcleritis (Ptes con escleritis y AR >compromiso sistémico y mortalidad)
- *Manifestación corneana: queratitis, queratitis esclerosante o ulcerativa → sin tto → perforación y pérdida visual

ARJ

- *80% uveitis → retraso Dx → cataratas, glaucoma y ceguera. Mas frecuente en ARJ Pauciarticular

Espondiloartropatías seronegativas (HLA-B27)

- *mas común es la uveítis. Complicaciones: glaucoma cataratas y ceguera
 - Espondilitis anquilosante : 25%
 - Síndrome de Reiter:37%
 - Artritis Psoriasica 20%
 - Artritis enteropática 9%

Manifestaciones Oculares de Enfermedades Autoinmunes

LES (Compromete al ojo en un 20%)

- *SOS, Conjuntivitis, Uveítis , episcleritis, escleritis, queratitis y eritema discoide lúpico sobre los párpados.
- * Compromiso neuro-oftalmológico en pacientes con LES puede darse como: neuritis óptica, neuropatía óptica isquémica, defectos campimétricos, oftalmoplejía internuclear, alteraciones de los nervios oculomotores, pseudotumor cerebral y alucinaciones visuales.

Esclerosis Múltiple

- *Neuritis óptica en cerca de 75% de los pacientes, defectos campimétricos, oftalmoplejía internuclear, nistagmus y parálisis de nervios oculomotores, en especial sexto y tercero.

Arteritis de células gigantes

- *Cerca del 50% presentan síntomas oculares, los cuales incluyen: dolor, diplopía, pérdida visual y amaurosis fugax.

Enfermedad de graves

- *Exoftalmos

UVEITIS

+Inflamación de la úvea (lámina intermedia entre esclerótica y retina) y consta de el iris, c.ciliar y coroides

+Presenta * < agudeza visual

*curso lento, progresivo y dolor

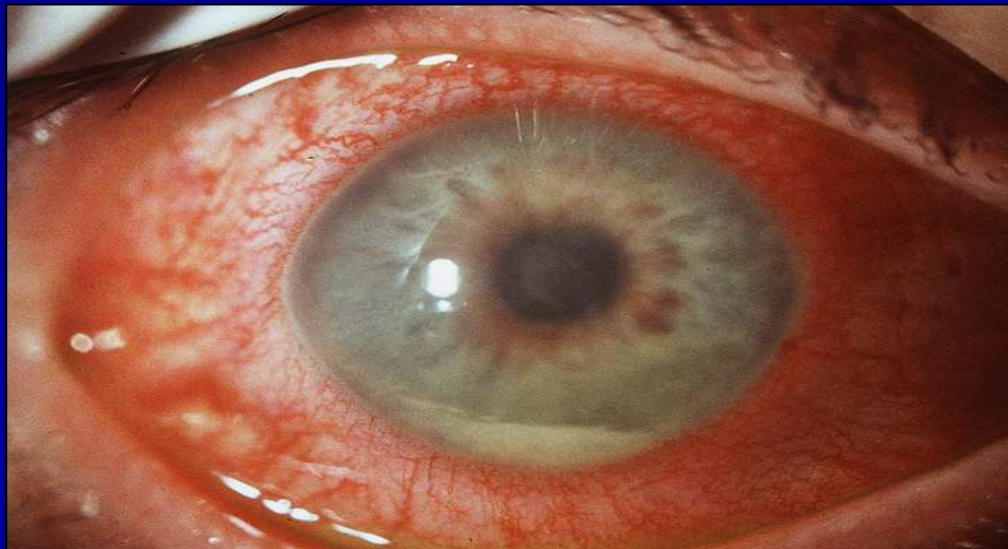
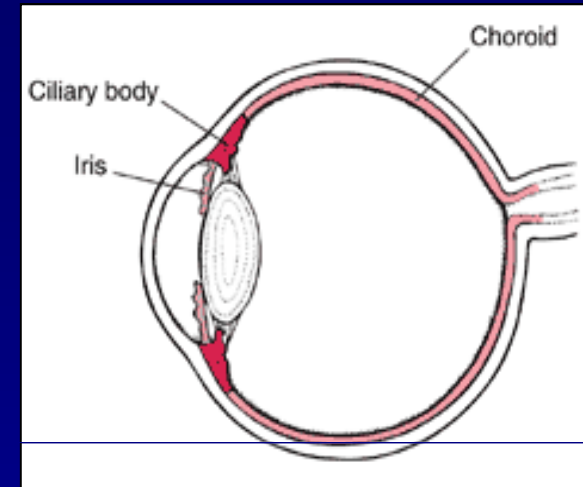
*NO secreciones externas

+La úvea se inflama ante 3 tipos de agresión:

*Reacción ante traumas o cirugías

*Reacción Inmunitaria

*reacción ante agente infeccioso



LA ÚVEA SE INFLAMA LOCALMENTE AUNQUE SE EXPRESA CLINICAMENTE COMO UN TODO.

Según la localización de la inflamación :

- Uveítis anteriores
- Uveítis intermedias
- Uveítis posteriores

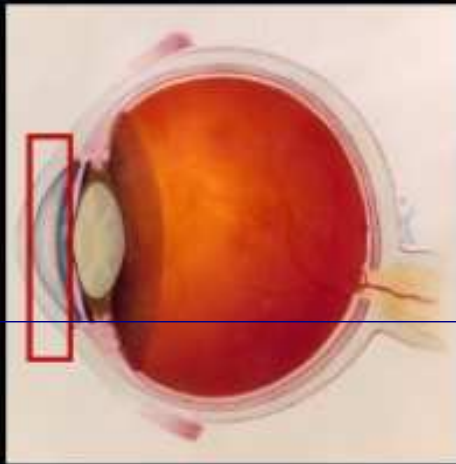
Según su curso :

- Uveítis agudas
- Uveítis crónicas (> 1 mes)
- Uveítis recurrentes

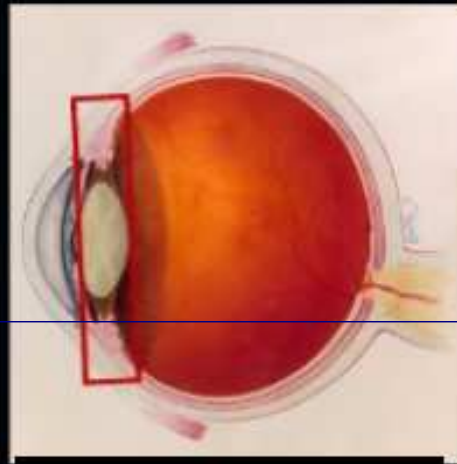
Según el agente agresor :

- Uveítis granulomatosas (agente)
- Uveítis no granulomatosas
- Uveítis endógenas o exógenas .

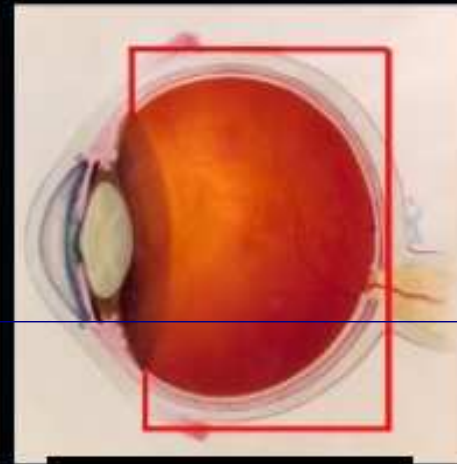
Clasificación de las uveítis según localización



Uveítis anterior



Uveítis intermedia



Uveítis posterior

UVEITIS ANTERIOR (45%)

Enfermedad sistémica:

Espondilitis anquilosante
Artritis idiopática juvenil
Espondiloartropatía indiferenciada
Sarcoidosis
Colitis ulcerosa
Artritis reactiva
TINU (nefritis tubulointersticial asociado a uveítis)
Enfermedad de Crohn
Esclerosis múltiple
Artropatía psoriásica

Síndrome ocular:

Uveítis anterior HLA-B27+
Ciclitis heterocrómica de Fuchs
Posner-Schlossman
Sarcoidosis ocular
Uveítis anterior crónica ANA+

Causa infecciosa:

Herpes
Enfermedad de Lyme
Lepra
Endocarditis Bacteriana
Tuberculosis
Sífilis

Cuerpo ciliar
Pars plicata
(músculo y
epitelio ciliares)

UVEA ANTERIOR

UVEA INTERMEDIA

UVEÍTIS ANTERIOR

IRITIS
IRIDOCICLITIS
CICLITIS ANTERIOR

QUERATOUVEÍTIS
ESCLEROUVEÍTIS

OJO ROJO
DOLOR y FOTOFOBIA
LAGRIMEO

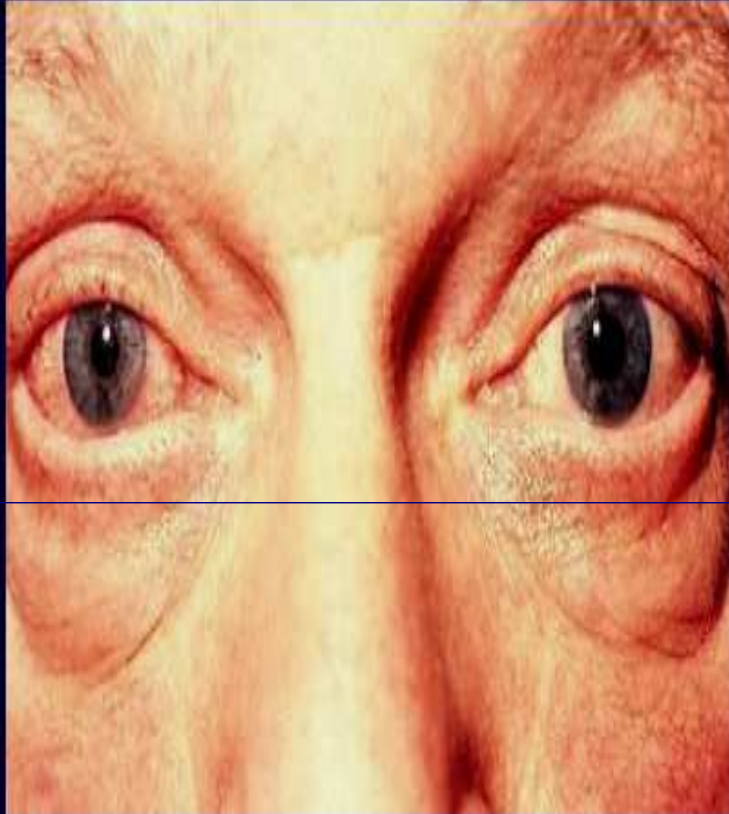
MIOSIS
VISIÓN BORROSA

Inflamación en CÁMARA ANTERIOR

TYNDALL
HIPOPIÓN
PRECIPITADOS QUERÁTICOS

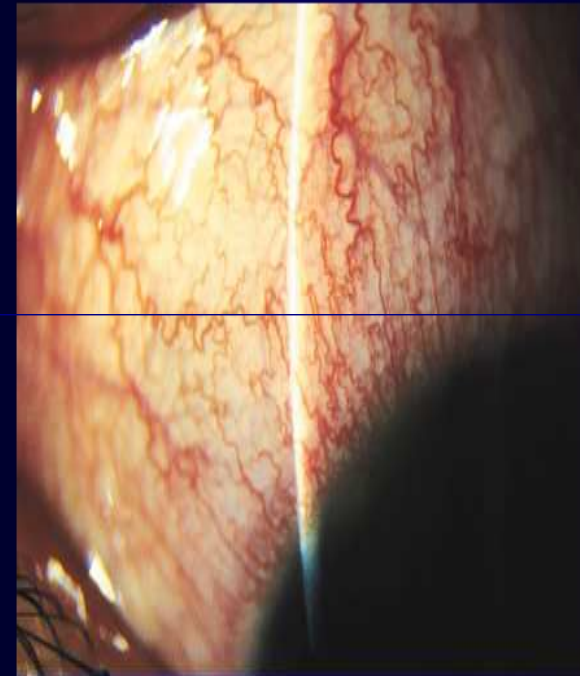
SINEQUIAS
GLAUCOMA
CATARATA
QUERATOPATÍA EN BANDA

UVEA POSTERIOR



O.D. Uveítis anterior : dolor + ojo rojo + pupila en miosis .

Ojo rojo y doloroso



Uveítis anterior. Inyección ciliar

Uveítis intermedia 22 %

Enfermedad sistémica:

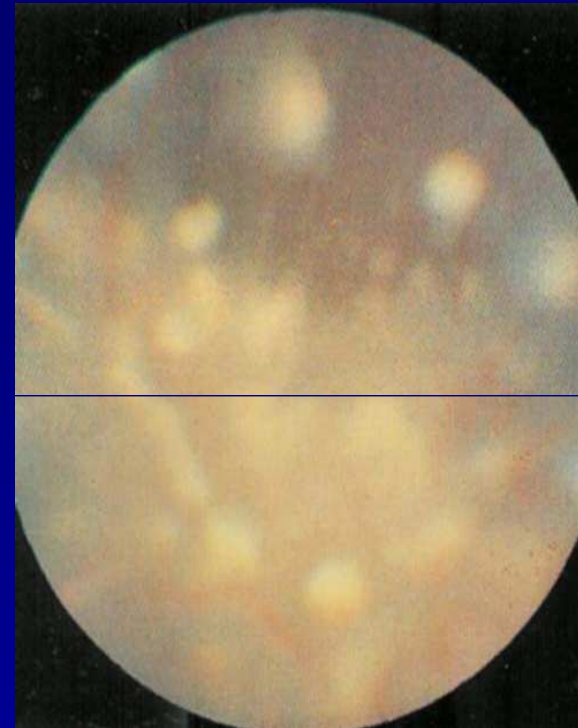
Esclerosis múltiple
Sarcoidosis
Enfermedad de Behçet

Síndrome ocular:

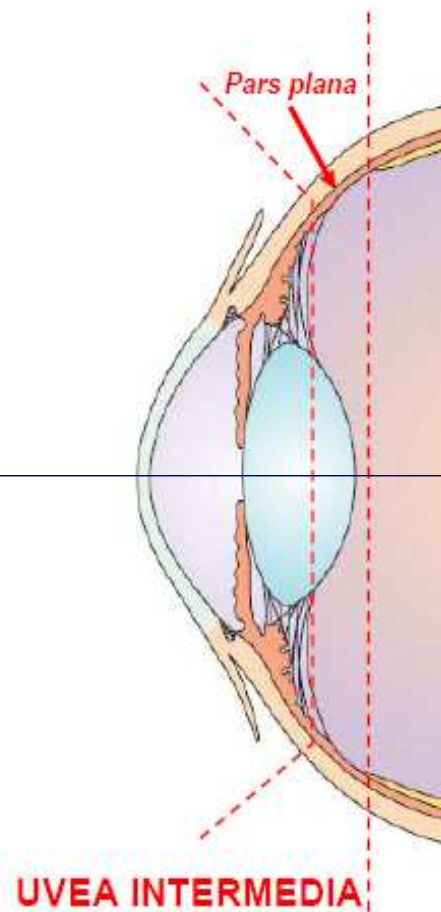
Ciclitis heterocrómica de Fuchs
Sarcoidosis ocular.

Causa infecciosa:

Enfermedad de Lyme



**Conglomerados
en bolas de nieve**



UVEÍTIS INTERMEDIA

**PARS PLANITIS
CICLITIS POSTERIOR**

**MIODESOPSIAS (“Moscas volantes”)
VISIÓN BORROSA**

**Inflamación en CÁMARA VÍTREA
VITRITIS**

**CONGLOMERADOS EN BOLAS DE NIEVE
EXUDADOS EN BANCOS DE NIEVE**

**SINEQUIAS
GLAUCOMA
CATARATA**

**OPACIFICACIÓN CELULAR DEL VÍTREO
HEMORRAGIA VÍTREA
EDEMA MACULAR QUÍSTICO
VASCULITIS RETINIANA PERIFÉRICA
NEOVASCULARIZACIÓN
DESPRENDIMIENTO DE RETINA**

Uveítis posterior 13 %

Enfermedad sistémica:

Enfermedad de Behçet

Sarcoidosis

SIDA

Síndrome ocular:

Epiteliopatía placoide multifocal posterior aguda

Coriorretinitis serpiginosa

Retinocoroidopatía en perdigonada (Birdshot)

Coroiditis multifocal y panuveítis

Coroidopatía puntacta interna

Síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes

Causa infecciosa:

Toxoplasmosis

Tuberculosis

Herpes

Enfermedad de Lyme



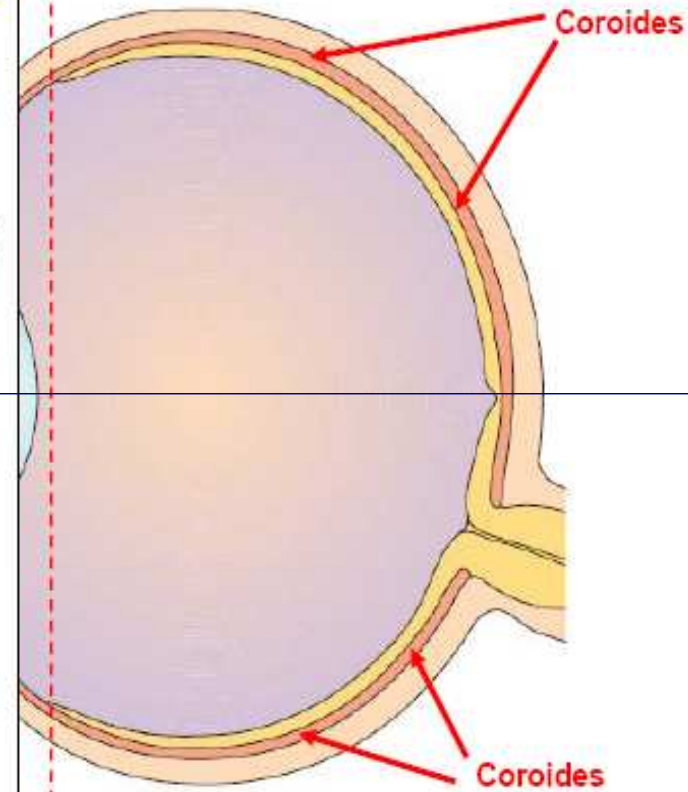
UVEÍTIS POSTERIOR

COROIDITIS
CORIORRETINITIS
VASCULITIS DE RETINA

MIODESOPSIAS (“Moscas volantes”)
VISIÓN BORROSA
ESCOTOMAS
AMAUROSIS

Inflamación en COROIDES/RETINA
(± VITRITIS)

EDEMA MACULAR QUÍSTICO
HEMORRAGIA VÍTREA
NEOVASCULARIZACIÓN
DESPRENDIMIENTO DE RETINA
ATROFIA RETINIANA / ÓPTICA
CEGUERA



UVEA POSTERIOR

Panuveítis 6 %

Enfermedad sistémica:

Enfermedad de Behçet

Sarcoidosis

Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada

Síndrome ocular:

Sarcoidosis ocular

Coroiditis multifocal y panuveítis

Causa infecciosa:

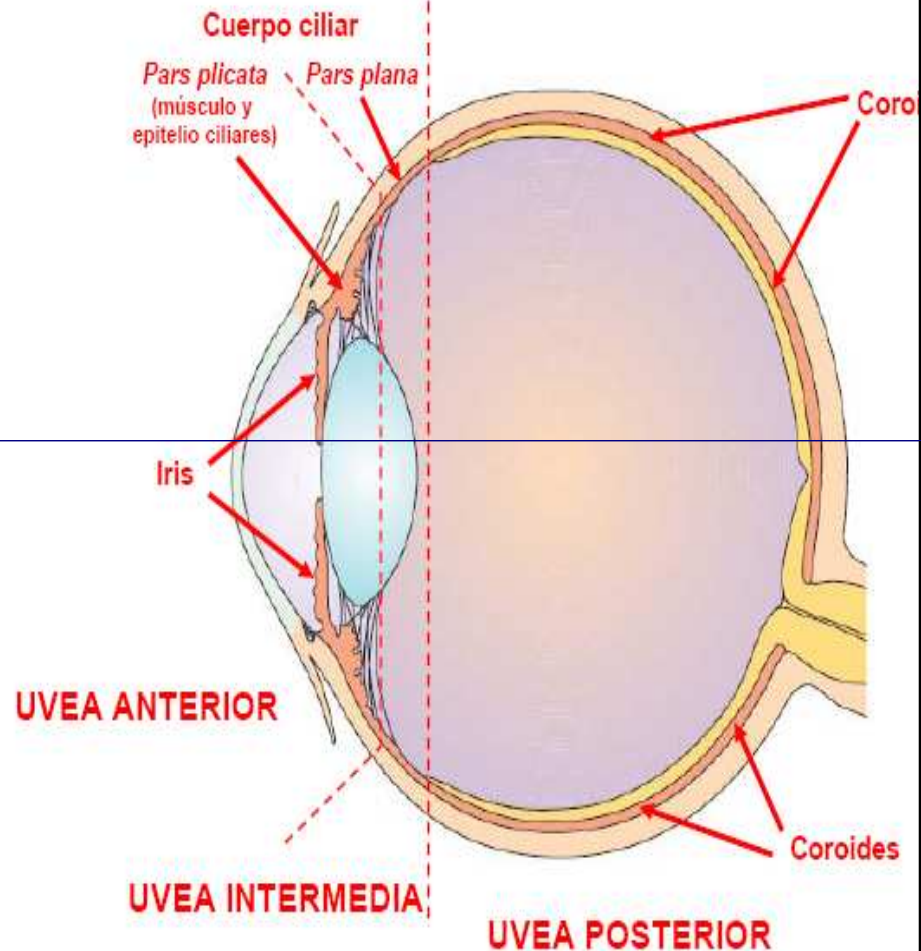
Toxoplasmosis

Herpes

Tuberculosis



PANUVEITIS



***INFLAMACIÓN INTEGRAL DE LA ÚVEA.**

***SINTOMA:**

- VISION BORROSA**
- PERCEPCION DE MOTAS NEGRAS (MOSCAS)**
- DOLOR**
- ENROJECIMIENTO**
- HIPERSENSIBILIDAD A LA LUZ**

Uveítis por autoinmunidad local

INMUNOPATOGENIA UA

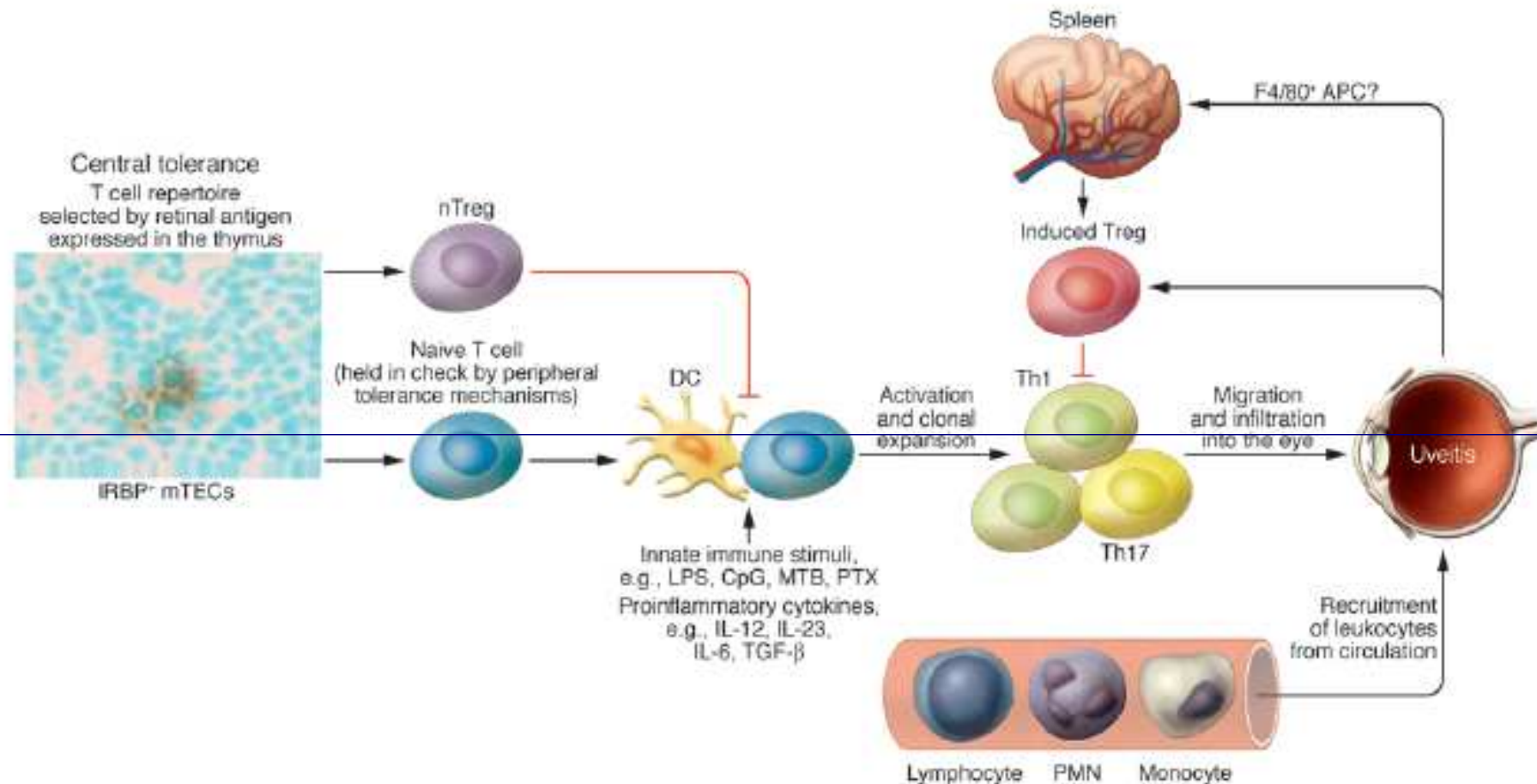


Figure 3

Critical checkpoints in uveitis, as defined from studies with animal models. Retinal antigen-specific T cells that have not been eliminated in the thymus encounter an activating stimulus in the context of costimulatory “danger” signals, escape from the control of nTregs, and differentiate into pathogenic effector T cells. These undergo clonal expansion, migrate to the eye, break down the blood-retinal barrier, and recruit inflammatory leukocytes from the circulation. The resulting inflammation results in damage to the tissue and release of ocular antigens, which triggers eye-specific regulatory mechanisms that terminate the disease and limit pathology. mTECs, medullary thymic epithelial cells. Modified with permission from *Immunological Reviews* (24).

LINAJES DE CELULAS T EFECTORAS

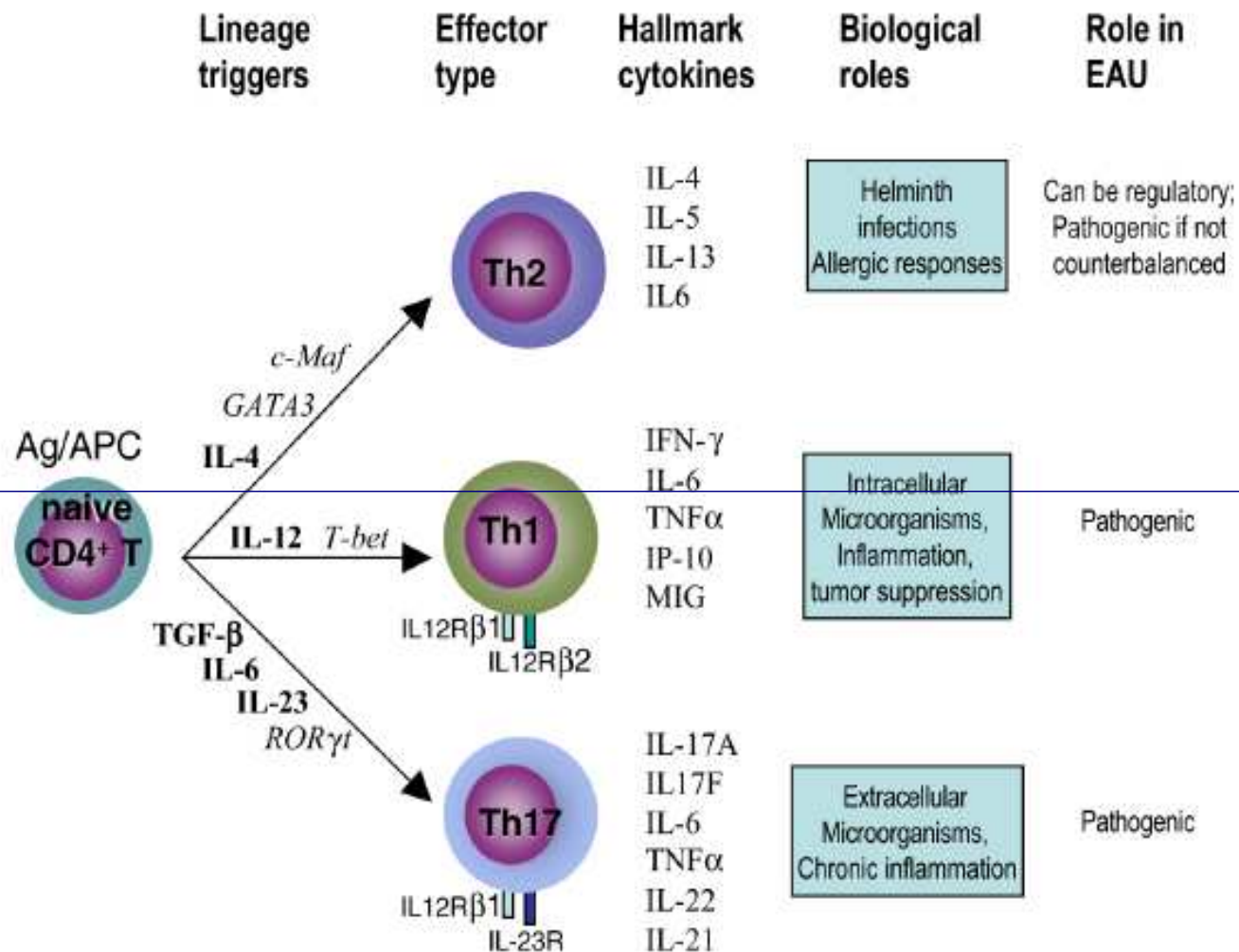


Fig. 1.
Effector T cell lineages. Based on information from published literature

MODELOS ANIMALES deEAU

Major animal models of uveitis^A

Type of model and method of induction	Examples of models	Refs.	Comments
Monkey models of uveitis Immunization with retinal arrestin emulsified in CFA or Hunter's adjuvant	Cynomolgus or rhesus monkeys injected in multiple sites at the nape of the neck	104, 105	Used rarely, primarily for preclinical studies. Clinical and histological appearances indistinguishable from human uveitis.
Rat models of uveitis Immunization with retinal antigen in CFA or adoptive transfer of T cells from immunized donors to naive recipients	Arrestin-induced model in the Lewis rat. Many other retinal and choroidal (melanin) antigens are also uveitogenic in Lewis rats.	70	Was the major EAU model until the mouse model was reported in 1988. Now used by relatively few groups.
Induced mouse models of uveitis "Classical" EAU: immunization of WT mice with ocular antigen in CFA or adoptive transfer of immune cells (or cell lines) from immunized donors to naive recipients	EAU induced in B10.RIII, B10.A, and C57BL/6 mice with IRBP	70	Mycobacteria in CFA provide innate "danger" signals that polarize autoimmune lymphocytes toward a proinflammatory phenotype. PTX is needed as additional adjuvant in less susceptible strains.
"Humanized" EAU: HLA-DR3 transgenic mice immunized or adoptively transferred as above	EAU in HLA-DR3 transgenic mice immunized with retinal arrestin or its peptide fragments	30	Same as for classical EAU
EAU induced by infusion of antigen-pulsed syngeneic DCs	B10.RIII mice are given splenic DCs elicited with Flt3L, matured in vitro, and pulsed with IRBP p161-180. The model has not been reported in other mouse strains.	83	Requires two injections of DC and PTX. Less severe disease than CFA-EAU and appears mostly dependent on Th1 cells.
EIU	Induced by systemic injection of bacterial LPS in rats and in mice or by local intraocular injection in rabbits	25, 26	Rapid onset and short duration. Purely innate-driven; no autoimmune component. Serves as a model for acute anterior uveitis.
MDP-induced uveitis	Induced by direct injection of MDP, a NOD2 ligand, into mouse eyes	35	Mimics uveitis associated with Blau syndrome. Purely innate; no autoimmune component.
Neo-self antigen expressed in the mouse eye transgenically under a retinal promoter or by retroviral transduction following intraocular injection. Mice are then immunized with the specific antigen.	Transgenic HEL or β -gal under the control of an eye-specific promoter; or retrovirally introduced influenza HA in the retina.	43, 106, 107	Uveitogenic T cells needed to be activated
Spontaneous mouse models of uveitis Deficient central tolerance	Spontaneous uveitis in AIRE-deficient mice directed at IRBP; spontaneous uveitis in nude mice implanted with embryonic rat thymus.	13, 32, 108	Higher frequency and higher affinity of cells bearing TCRs specific for IRBP
Double-transgenic mice expressing a neo-self antigen in the retina and an antigen-specific TCR	Spontaneous EAU-like uveitis in mice expressing ocular HEL and a HEL-specific TCR	42-44	Spontaneous nature of disease in these models may at least in part depend on the frequency and affinity of the TCR
Mice transgenic for a human HLA class I antigen associated with uveitis	HLA-A29 transgenic mice. Birdshot retinochoroidopathy-like disease develops between 8 and 12 months of age	33, 34	The actual target antigen is unknown

Flt3L, FMS-like tyrosine kinase 3 ligand; PTX, pertussis toxin. ^AWith the exception of EIU and MDP-induced uveitis, all models are autoimmune.

ASOCIACION HLA EN UVEITIS

HLA associations in uveitis

Disease; race (refs.)	HLA genes	Relative risk
Birdshot retinochoroidopathy; European descent (37, 109, 110)	A29	49.9–224.35
Behçet disease; European descent, Asian (111–113)	B51	4.0–18.2
Anterior uveitis in ankylosing spondylitis; European descent (114–116)	B27	3.8–20.0 ^A
	DR8	34.3
VKH disease; Asian (117, 118)	DRB1*0405	46.7–74.5
	DQA1*0302	12.0
Sympathetic ophthalmia; various (119, 120)	DQB1*0401	18.9–41.3
	DPB1*0501	3.8
	DRB1*0404	5.6
	DRB1*0405	13.7
	DQA1*03	3.9–12.8
Pars planitis associated with MS; European descent (121)	DR2	3.2 ^A
	DR51	4.8 ^A
	DR17	14.3 ^A
Idiopathic intermediate uveitis (unrelated to MS); European descent (122)	DR3	Not reported

^ARelative risk calculated from odds ratio as reported in the reference.

UVEITIS AUTOINMUNES

Some major uveitic conditions and their characteristics^A

Disease	Clinical symptoms	Causality
Idiopathic uveitis	Does not fall under the known classifications below. Can present as anterior, intermediate, posterior, or panuveitis. May lead to blindness, especially if it involves the posterior pole of the eye.	Unknown. Believed to be autoimmune.
Sympathetic ophthalmia	Retinal vasculitis, multifocal choroiditis, intermediate uveitis or panuveitis. Often leads to blindness.	Penetrating wound to one eye and autoimmunization to ocular antigens.
Birdshot retinochoroidopathy	Progressive inflammation of choroid and retina, macular edema, vasculitis, and vitritis. Night blindness and loss of color vision. Fundus takes on a spotted, birdshot-like appearance. May lead to substantial loss of visual acuity.	Trigger unknown. Very strong association with HLA A-29 and frequent responses to antigens from the retina suggest autoimmune etiology.
Uveitis associated with VKH disease	Granulomatous inflammation of the uvea. Depigmentation of iris and retinal pigment epithelium. Often causes blindness.	Unknown. Associations with immunological responses to proteins in the melanin synthesis pathway.
Anterior uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis	Chronic bilateral iridocyclitis, frequent with this particular variety of arthritis. Can lead to vision loss due to secondary complications such as cataract or increased (glaucoma) or decreased (hypotony) intraocular pressure.	Unknown. Autoimmune causes believed likely.
Uveitis associated with Behçet disease	Inflammation of the iris, uvea, and retina; vitritis; vasculitis. Poor visual prognosis due to occlusive vasculitis that often leads to blindness.	Unknown. Infectious trigger suspected. Associations reported with polymorphisms in <i>NOD2</i> and <i>IL15</i> .
Ocular sarcoidosis (associated with systemic sarcoidosis)	Granulomatous or nongranulomatous uveitis, anterior and/or posterior with deposits of leukocytes in the form of "mutton fat" keratic precipitates. May lead to blindness if untreated.	Unknown. Initial microbial trigger suspected. Ocular manifestations of sarcoidosis (unlike systemic) not associated with polymorphisms in <i>NOD2</i> .
Anterior uveitis associated with spondyloarthropathy (HLA-B27 associated)	Recurrent inflammation of the anterior segment, usually unilateral. May lead to glaucoma and secondary vision loss.	Unknown. Microbial trigger suspected (<i>Klebsiella</i> , etc.). Antigenic similarity of B27 molecule and arrestin reported.
Anterior uveitis associated with Blau syndrome	Granulomatous inflammation of the iris. May lead to increased ocular pressure and vision loss if untreated.	Unknown. Infectious trigger suspected. Associations with polymorphisms in <i>NOD2</i> .

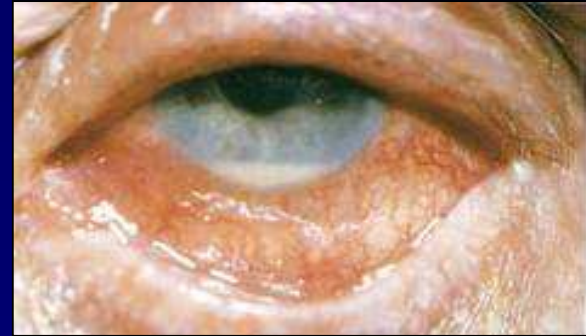
^AInformation compiled from refs. 1, 3, 100–103; Wikipedia (<http://www.wikipedia.org/>); and Merck Manuals online (<http://www.merck.com/mmpe/sec09/ch105/ch105a.html>).

ENFERMEDAD DE BEHCET

- *Enf. Autoinmune multisistémica con episodios recurrentes de uveítis, úlceras orales y genitales, lesiones en piel.
- *Prevalencia lesión ocular en mujeres 20-30% y hombres 50-70% y 20% del total tendrá ceguera.
- *HLA-B51 (60%) (europeos y asiáticos)
- *Asoc. a infección → herpes, estreptococo, estafilococo, propionibacterio
- *Relacionada con trombosis arterial



ENFERMEDAD DE BEHCET



Inmunopatología

Un agente infeccioso (estreptococo) como iniciador de una respuesta inmune en un huésped (HLA-B51), que genera mimetismo molecular con antígenos exógenos y endógenos (HSP-60, Antígeno S Retinal) que reaccionan en forma cruzada con tejidos del huésped, produciendo una respuesta. Inicialmente ésta es del sistema innato (neutrófilos, células $\gamma\delta$, células NK), luego por en el sistema adaptativo con una respuesta Th1/th17 proinflamatoria (IFN γ , IL-2, IL-17 TNF α) y con producción de anticuerpos (anti enolasas), que producen como resultado final daño endotelial y tisular.

Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

- *Enfermedad sistémica poco frecuente , donde participan diferentes órganos que contienen melanocitos. Panuveítis bilateral granulomatosa asociada con linfoma cutáneo, neurológicos y alteraciones auditivas .
- *Los pacientes inicialmente van al oftalmólogo por problemas oculares, incluyendo la pérdida súbita de la visión, dolor ocular y fotofobia. Los mareos pueden estar presentes. Después de varias semanas o meses, la mayoría de los pacientes notan signos cutáneos (por ejemplo, la pérdida del cabello, poliosis, vitiligo).
- *Asociación genética HLA-DR4
- *mayor frecuencia en mujeres de 30 a 40años
- *Implica coroides, iris, c. ciliar y EPR
- *F.Etiológicos: No claros asociados VEB

Cuadro clásico VKH. Pte ciego de AO por panuveítis granulomatosa con patron de vitiligo



Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)



*Inmunopatología:

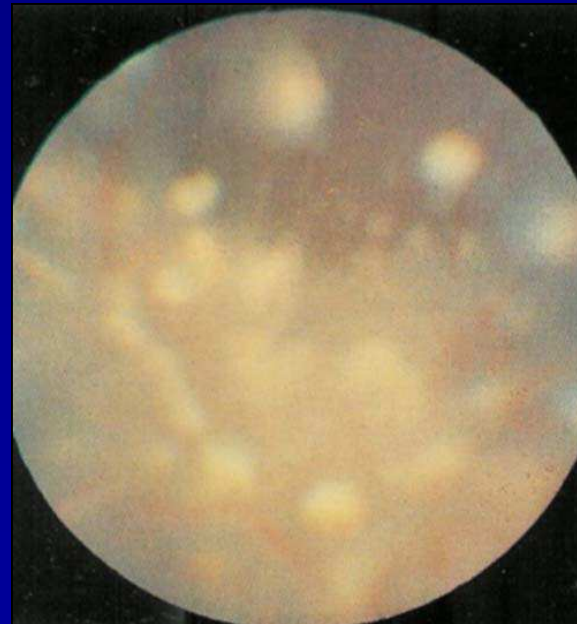
- La causa del síndrome de VKH se desconoce, pero un factor viral se ha sugerido en la patogénesis. Una reacción autoinmune a los melanocitos con la participación de citotoxicidad mediada por células T y la apoptosis .
- Reacción inmune dirigida contra componentes Ag compartidos por melanocitos uveales, dérmicos y meníngeos
- El Ag (no claro) se asocia a una proteína **tirosinasa** obtenida de células de melanoma humano.
- La evidencia sugiere que Th1/Th17 junto con las citoquinas IL-23/IL-17 probablemente participan en la iniciación y mantenimiento del proceso inflamatorio.
- Análisis inmunológicos del líquido cefalorraquídeo (LCR) y estudios de melanocitos uveales humanos muestran que el pigmento uveal puede estimular cultivos de linfocitos de pacientes con síndrome de VKH. Los linfocitos de sangre periférica y en el LCR de estos pacientes puede revelar citotoxicidad in vitro contra las células de melanoma alogénicas.

Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

- Anticuerpos circulantes contra una región de fotorreceptores retinianos se han detectado en los pacientes con este trastorno
- Los pacientes portadores de HLA-DRB1 * 0405 reconoce un amplio repertorio de péptidos derivados de melanocitos, por lo que la presencia de este alelo aumenta la susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad de VKH
- *Un estudio reciente reveló que una disminución de la vitamina D-3 se ha asociado con inflamación activa intraocular en pacientes con síndrome de VKH.
- *El síndrome de VKH puede estar asociada con otros trastornos autoinmunes, como el síndrome poliglandular autoinmune, hipotiroidismo, T. de Hashimoto, Diabetes mellitus, S. Gilland Barre y nefropatía IgA

Pars planitis

- *Inflamación insidiosa y crónica en la región de la pars plana, cuya producción disminuye la agudeza visual. Por lo general es bilateral, aunque de gravedad asimétrica.
- *Con frecuencia, el cuadro clínico lo padecen niños o adultos jóvenes con disminución progresiva lenta de la agudeza visual, midesopsias y ojos irritados
- *La lesión habitual se denomina “copos o bancos de nieve”, principalmente en la porción inferior del fundus de la pars plana con vasculitis de la retina



Pars planitis

Inmunopatología: a) “Copos o bancos de nieve”.

-Mediado por linfocitos T cooperadores (CD4+) ya que están en los infiltrados periféricos de los vasos retinianos y en los bancos de nieve, lo que sugiere que responden contra antígenos oculares localizados en la interfase vítreo-retiniana (en los vasos sanguíneos retinianos, el cuerpo ciliar o la pars plana)

-La activación de la respuesta inmunitaria local produce exudados inflamatorios con gran cantidad de colágeno, laminina y elementos gliales percibidos por el paciente en forma de puntos, líneas u objetos en su campo visual.

- Incremento de la IL-6; esta citocina puede ser responsable de la infiltración linfocitaria al ojo.



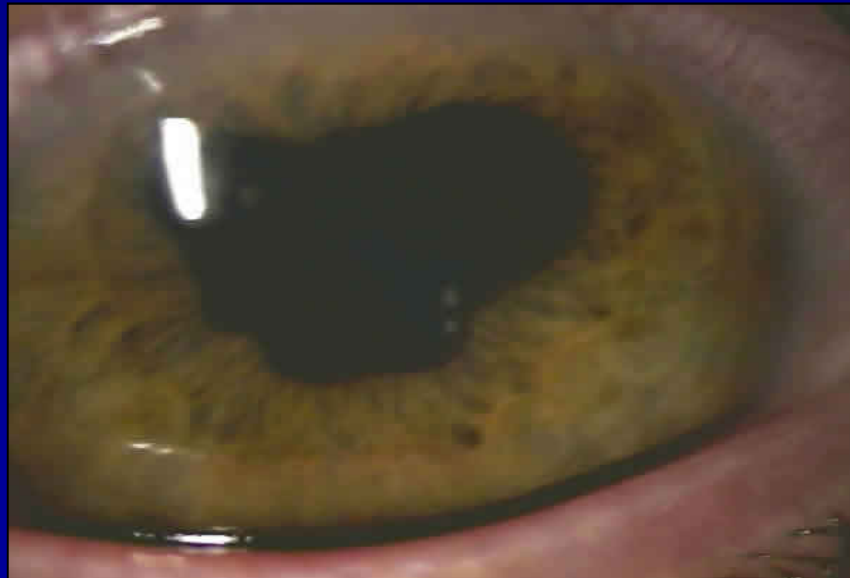
Oftalmia Simpática

- *La OS se presenta, habitualmente, en forma insidiosa con dolor leve, fotofobia y disminución de la agudeza visual. El ojo excitante generalmente presenta una inflamación crónica. El curso de la enfermedad es prolongado y marcado por repetidas exacerbaciones de la inflamación.
- *La oftalmía simpática es una uveítis granulomatosa bilateral. La exacta causa de esta enfermedad no es bien conocida. Estudios clínicos señalan que los factores predominantes son el trauma perforante accidental (60-70% de los casos) y el trauma perforante quirúrgico (aproximadamente, el 30% de los casos). Un pequeño porcentaje se produce como consecuencia de un trauma contuso con ruptura oculta de esclera y úlceras corneales. Ambos, el ojo traumatizado (excitante) y el contralateral (simpatizante) son afectados



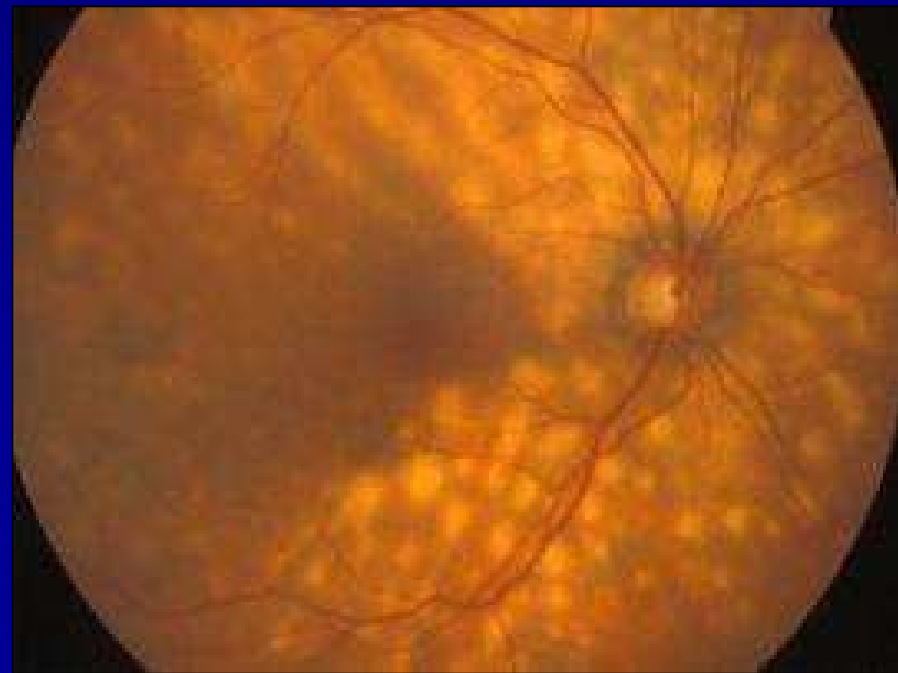
Oftalmia Simpática

- *Ha sido reportada una predisposición genética en el desarrollo de OS, observándose una asociación con HLA, que incluye los haplotipos HLA-A11, HLA-B40, HLA-DR4/DRw53 y HLA-DR4/DQw3
- ***Inmunopatogenia:** La tolerancia inmunológica, que se suprimiría en caso de una lesión penetrante seguida por un prolapso uveal, donde se produce la liberación de antígenos uveoretinales a los linfáticos conjuntivales, desencadenando una sensibilización y la desregulación de los mecanismos de supresión, generando una reacción contra los propios antígenos (Th1/Th17)



Retinocoroidopatía en perdigonada (Birdshot)

*Proceso inflamatorio intraocular crónico caracterizado por lesiones despigmentadas dispersas por el fondo de ojo, vitritis leve y vasculitis. Ya destacaron entonces una fuerte asociación con el gen HLA-A29 y la presencia de cambios electrofisiológicos típicos



Sarcoidosis ocular


- * Enfermedad multisistémica granulomatosa de etiología desconocida; donde intervienen f. genéticos, autoinmunes, infecciosos y raciales. Se caracteriza por la presencia de granulomas no caseoso
- * Prevalencia mundial pero su incidencia varia según las distintas áreas geográficas. Afecta por lo general a adultos entre los 20 a 40 años, y es más frecuente en mujeres.
- * Se presenta con compromiso pulmonar (linfadenopatía biliar con o sin infiltrados pulmonares), lesiones cutáneas y afectación ocular (25-50 %) Puede afectar la glándula lagrimal, la orbita, la conjuntiva y el segmento anterior y/o posterior.
- * La manifestación más frecuente es el ojo seco. La uveítis sarcoide suele presentarse con precipitados retroqueráticos gruesos en "**grasa de carnero**" bilaterales, nódulos de iris de Bussacca y Koeppe; propios de una uveítis granulomatosa. También puede presentarse como una uveítis intermedia. El compromiso del segmento posterior incluye vitreítis (manifestación más frecuente), vasculitis (sin compromiso de las arterias), lesiones coroideas y neuropatía óptica. Las complicaciones crónicas son frecuentes, siendo el edema macular cistoideo, el glaucoma y la catarata las más importantes, llevando hasta un 10 % de los pacientes a la ceguera.

Sarcoidosis ocular

*Inmunopatogenia

- *Acumulación de células CD4 acompañado por la liberación de interleuquina (IL) -2 en los sitios de actividad de la enfermedad. Esto puede manifestarse clínicamente por un cociente CD4/CD8 invertido. También hay un aumento de la producción de T_H1 citoquinas, como $INF-\gamma$, $TNF \alpha$ y los TNFR se incrementan en esta enfermedad. (TNF importante en la propagación de la enfermedad)
- *Hiperreactividad de las células B con la producción de Igs. Las CPA también se acumulan en los sitios de participación en la sarcoidosis. Los niveles de citoq. fibrinogénicas ($TGF-\beta$) se incrementan.
- *Las $Th17$ puede jugar un papel en la patogenia y progresión de la sarcoidosis, están presente en la sangre, el lavado broncoalveolar (LBA) y el tejido pulmonar de pacientes con sarcoidosis, sobre todo en los que tienen la forma activa de la enfermedad.





***Algunas veces en la vida conviene
tener los ojos muy abiertos, otras a
la mitad y otras más bien cerrados.
La cuestión está en saber cómo
cada vez.***

Doménico Cieri Estrada

MUCHAS GRACIAS !!!!

BIBLIOGRAFIA

Niederhorn JY, Kaplan HJ (eds): Immune Response and the Eye.
Chem Immunol Allergy. Basel, Karger, 2007, vol 92, pp 1–3

Inmunología ocular: Síndrome de ojo seco
A.de la Torre, MX Nuñez
Colombia médica, Vol33, N°003, 2002

*Local Producción of Secretory IgA in the Eye-Associated lymphoid tissue (EALT) of the Normal Human Ocular Surface
E Knop, N Knop, P Claus
Inv.Oph&Visual Science, 2008, Vol49, N°6

Adaptativa Immune System and the eye: Mucosal Immunity
AK Mircheff, University of suthen california, los Angeles, CA. USA 2010

Analysis of immunomodulatory activities of aqueous humor from eyes of mice with experimental autoimmune uveitis.

[Ohta K](#), [Wiggert B](#), [Yamagami S](#), [Taylor AW](#), [Streilein JW](#).
J Immunol. 2000 Feb 1;164(3):1185-92

Antimicrobial peptides as a major part of the innate immune defense at the ocular surface

[Garreis F](#), [Gottschalt M](#), [Paulsen FP](#).

Dev Ophthalmol. 2010;45:16-22. Epub 2010 May 18.

Innate immunity of the ocular surface and ocular surface inflammatory disorders.

[Ueta M.](#)

Cornea. 2008 Sep;27 Suppl 1:S31-40.

+Innate immunity of the ocular surface.

[Ueta M](#), [Kinoshita](#)

Brain Res Bull. 2010 Feb 15;81(2-3):219-28. Epub 2009 Oct 12.*

Ocular immune privilege in the year 2010: ocular immune privilege and uveitis

Taylor AW, Kaplan HJ;

Ocular Immunology and Inflammation 18 (6), 488-92 (Dec 2010)

Ocular surface inflammation mediated by innate immunity.

[Ueta M](#), [Kinoshita S](#).

Eye Contact Lens. 2010 Sep;36(5):269-81

Inmunología ocular

María Angélica Marinovic M.

Rev. chil. reumatol. 2010; 26(3):222-241

Endogenous IRBP can be dispensable for generation of natural CD4+CD25+ regulatory T cells that protect from IRBP-induced retinal autoimmunity

Rafael S. Grajewski,¹ Phyllis B. Silver,¹ Rajeev K. Agarwal,¹ Shao-Bo Su,¹

Chi-Chao Chan,¹ Gregory I. Liou,² and Rachel R. Caspi¹

Vol. 203, No. 4, April 17, 2006 851–856

An eye's view of T regulatory cells
Joan Stein-Streilein¹ and Andrew W. Taylor
Journal of Leukocyte Biology Volume 81,593-598 2007

Autoimmunity in the immune privileged eye: pathogenic and regulatory T cells

Rachel Caspi
Immunol Res. 2008 ; 42(1-3): 41–50.

A look at autoimmunity and inflammation in the eye
Rachel R. Caspi
The Journal of Clin Inves. Vol 120 N°9 3073-3083 2010

Ocular immune privilege: the eye takes a dim but practical view of immunity and inflammation
J. Wayne Streilein
J. Leukoc. Biol. 74:179-185; 2003.

Cutting Edge: Regulatory T Cells Induce CD4⁺CD25⁻Foxp3⁻ T Cells or Are Self-Induced to Become Th17 Cells in the Absence of Exogenous TGF-

LiLi Xu, Atsushi Kitani, Ivan Fuss and Warren Strober
The Journal of Immunology, 2007, 178, 6725 -6729

Does innate immune privilege exist?
J. Wayne Streilein and Joan Stein-Streilein
J. Leukoc. Biol. 67:479–487; 2000.

The role of the combination of IL-2 and TGF- or IL-10 in the generation and function of CD4 CD25 and CD8 regulatory T cell subsets
David A. Horwitz,¹ Song Guo Zheng, and J. Dixon Gray
J. Leukoc. Biol. 74: 471–478; 2003.

Allergy and the eye

Clinical and Experimental Immunology, 153 (Suppl. 1): 17–21

Hallazgos clínicos e inmunológicos en pacientes con conjuntivitis alérgica crónica

Dra. Griselda Ibáñez-Valderrama, Dra. Concepción Santacruz-Valdés, Dr. Gustavo Aguilar-Velázquez,

Dra. Marisela Linares, Dra. Maria C. Jiménez-Martínez

Rev Mex Oftalmol; Septiembre-Octubre 2009; 83(5):296-300

Effectively Managing Dry Eye and Ocular Allergy (libro)

Christopher E. Starr, MD

Michael B. Raizman, MD

William B. Trattler, MD

Diagnostic & treatment

Algorithms for Ocular Surface Disease States (libro)

Allergy

Part one of ongoing series

New paradigms in the understanding and management of ocular allergy

Autoimmunity at the ocular surface: pathogenesis
and regulation

ME Stern 1 , CS Schaumburg 1 , R Dana 2 , M Calonge 3 , JY Niederkorn 4 and SC Pflugfelder

Mucosal Immunology | VOL 3 Nº 5 . 425-432 2010

Principales manifestaciones oculares en la artritis reumatoide

Main Ocular Manifestations in Rheumatoid Arthritis

Dra. Sandra Saray Quignón Santana, Dr. Osbel Alfonso Sánchez.

Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos

Medisur 2009; 7(6)

Penfigoide mucoso conjuntival, cicatricial o activo y su posible relación patogénica con alteraciones linfoproliferativas

Artículo de revisión

María de Lourdes Racca,* Néstor R Lago,* David Pelayes,* Alejandro Berra,* Silvia Fariña,* Abeto J

Montserrat, Jorge O Zárte

Patología 2007;45(4):179-81

Artritis Reumatoide asociada a otras enfermedades autoinmunes. Reporte y presentación de un caso inusual en Cuba y revisión de la literatura.

Reyes Llerena Gil A *, **Solier Garcia Laritza **** **Rodríguez Hernández J A..****

Macías Rubén**, **Guibert Toledano M.*****

Volumen V, Num. 3, 4, 2

Citokine polymorphism in Noninfectious Uveitis

Denize Atan,¹ Samantha Fraser-Bell,² Jarka Plskova,³ Lucia Kuffova,³ Aideen Hogan,⁴

Adnan Tufail,⁵ Dara J. Kilmartin,⁶ John V. Forrester,³ Jeff Bidwell,⁶ Andrew D. Dick,¹

and Amanda J. Churchill,

.(Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51:4133–4142)

Cuadernos de Autoinmunidad

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE
ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Junio 2009

AÑO 2 · Nº 2

Th17 to Treg Suppression

Autoimmunity in Dry Eye Is Due to Resistance of

J Immunol 2009;182:1247-1252

Goyal, Qiang Zhang, Daniel R. Saban and Reza Dana

Sunil K. Chauhan, Jaafar El Annan, Tatiana Ecoiffier, Sunali

Th17 to Treg Suppression

Age-related T-cell cytokine profile parallels corneal
disease severity in Sjögren's syndrome-like
keratoconjunctivitis sicca in CD25KO mice*

Cintia S. De Paiva¹, Cindy S. Hwang¹, John D. Pitcher III¹, Solherny

B. Pangelinan¹, Ehsan Rahimy¹, Wei Chen^{1,2}, Kyung-Chul Yoon³, William

J. Farley¹, Jerry Y. Niederkorn⁴, Michael E. Stern⁵, De-Quan Li¹ and Stephen

C. Pflugfelder

Rheumatology 2010;49:246–258

Ocular Manifestations of Autoimmune Disease

SAYJAL J. PATEL, LT, MC, USNR and DIANE C. LUNDY, CAPT, MC, USN

AMERICAN FAMILY PHYSICIAN

VOLUME 66, NUMBER 6 / SEPTEMBER 15, 2002

T-helper 17 lymphocytes in ocular cicatricial pemphigoid

Alessandro Lambiase,¹ Alessandra Micera,^{1,2} Flavio Mantelli,¹ Caterina Moretti,¹ Antonio Di Zazzo,¹

Eleonora Perrella,³ Sergio Bonini,⁴ Stefano Bonini¹

Molecular Vision 2009; 15:1449-1455

Cytokine Polymorphism in Noninfectious Uveitis

Denize Atan,¹ Samantha Fraser-Bell,² Jarka Plskova,³ Lucia Kuffova,³ Aideen Hogan,⁴

Adnan Tufail,⁵ Dara J. Kilmartin,⁴ John V. Forrester,³ Jeff Bidwell,⁶ Andrew D. Dick,¹

and Amanda J. Churchill¹

Investigative Ophthalmology & Visual Science, August 2010, Vol. 51, No. 84133-4142

Patogenia del Síndrome de Behçet

Jorge Saavedra M.

Rev. chil. reumatol. 2010; 26(3):222-241

New perspectives on effector mechanisms in uveitis

Dror Luger and Rachel R. Caspi

Semin Immunopathol. 2008 April ; 30(2): 135–143.

Protocolo de diagnóstico diferencial en el paciente con uveítis.

Parte 1

Revista de información e investigación oftalmológica de Laboratorios Thea

mayo 2011

Uveítis y terapia anti-TNF

Uveitis and anti-TNF therapy

Carlos Jaime Velásquez Franco^{1,2}, Patricia Monsalve³,

Gloria Isabel Salazar Martínez³, Ana Rivera³, Liliana Zuluaga^{2, 4} Claudia Durán⁵,

Francisco Vargas^{1,2}, Aura Ligia Zapata-Castellanos^{2,6}, Oscar Jaír-Felipe Díaz^{1,2}

REVISTA COLOMBIANA DE REUMATOLOGÍA

Vol. 18 Núm. 1, Marzo 2011, pp. 42-54

**Inmunopatología de la uveítis: conocimientos actuales, correlación
clínica y perspectivas de investigación en el área inmuno-ocular**

María Carmen Jiménez Martínez,* Irvin Carrera,* Miguel Pedroza Seres,** Martha Jaimes,* Ariel
Schlaen,*** Yonathan Garfias*

Revista Alergia México 2006;53(6):226-35

OFTALMOLOGÍA

Dra. Carmen Lattur Devesa.

Unidad de oftalmología. Clínica médica Gavilá-Lattur.

El síndrome del ojo seco

**Conceptos Actuales
en Ojo Seco.**

**Del Síndrome
a la Enfermedad**

Jesús Merayo Lloves

Grupo Español de Superficie Ocular y Cornea (GESOC)

**CITOLOGÍA DE IMPRESIÓN Y LASIK
IMPRESSION CYTOLOGY AND LASIK
BOIRA CABRE MM¹, DUCH MESTRES F¹, TRESSERRA
Arch Soc Esp Oftalmol v.78 n.10 Madrid oct. 2003**

Conjuntivitis en la infancia.

Conjuntivitis alérgicas

Dr. J. García Sánchez - Dr. V. García

Etiología bacteriana de infecciones oculares externas

Patricia Hernández Rodríguez M.Sc 1 y Gladys Quintero M.Sc.

PUBLICACIÓN CIENTÍFICA

Vol 1: 57-64 2003

Adenovirus-Directed Ocular Innate Immunity: The Role of Conjunctival Defensin-like Chemokines (IP-10, I-TAC) and Phagocytic Human Defensin-

Stephen A. K. Harvey,¹ Eric G. Romanowski,^{1,2} Kathleen A. Yates,^{1,2} and Y. Jerold Gordon^{1,2}
Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;**46**:3657–3665)

CXCL10 Is Required to Maintain T-Cell Populations and to Control Parasite Replication during Chronic Ocular Toxoplasmosis

Kazumi Norose,¹ Akitoshi Kikumura,¹ Andrew D. Luster,² Christopher A. Hunter,³ and Tajie H. Harris³
(Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;**52**: 389–398)

Human Conjunctival Transcriptome Analysis Reveals the Prominence of Innate Defense in *Chlamydia trachomatis* Infection†

Angels Natividad,¹ Tom C. Freeman,² David Jeffries,^{1,3} Matthew J. Burton,¹ David C. W. Mabey,¹ Robin L. Bailey,¹ and Martin J. Holland^{1,3*}
INFECTION AND IMMUNITY, Nov. 2010, p. 4895–4911 Vol. 78, No. 11

The Development of an Age-Structured Model for Trachoma Transmission Dynamics, Pathogenesis and Control

Manoj Gambhir^{1*}, Maria-Gloria Basañez¹, Matthew J. Burton², Anthony W. Solomon², Robin L. Bailey³, Martin J. Holland^{3,4}, Isobel M. Blake¹, Christl A. Donnelly⁵, Ibrahim Jabr⁶, David C. Mabey³, Nicholas C. Grassly⁵
www.plosntds.June 2009 | Volume 3 | Issue 6 |

Characterization of Humoral Immune Responses to Chlamydial HSP60, CPAF, and CT795 in Inflammatory and Severe Trachoma

Troy Skwor, 1,2 Ram Prasad Kandel, 3 Sunniya Basravi, 1 Aslam Khan, 1 Bassant Sharma, 3 and Deborah Dean 1, 4, 5

Investigative Ophthalmology & Visual Science, October 2010, Vol. 51, No. 10

Protective Immunity against Ocular Herpes Infection and Disease Induced by Highly Immunogenic Self-Adjuvanting Glycoprotein D Lipopeptide Vaccines

Ilham Bettahi, 1 Anthony B. Nesburn, 1 Susan Yoon, 1 Xiuli Zhang, 1 Amir Mohebbi, 1 Valerie Sue, 1 Aaron Vanderberg, 1 Steven L. Wechsler, 1 and Lbachir BenMohamed 1, 2

Invest Ophthalmol

Vis Sci. 2007

Role of Tim-3/Galectin-9 Inhibitory Interaction in Viral-Induced Immunopathology: Shifting the Balance toward Regulators¹

[Sharvan Sehrawat](#) ^{*},

[Amol Suryawanshi](#) ^{*},

[Mitsuomi Hirashima](#) [†] and

[Barry T. Rouse](#) ^{2, *}

J Immunol 2009;182;3191-3201

Proinflammatory Chemokines during *Candida albicans* Keratitis

Xiaoyong Yuan, Xia Hua, and Kirk R. Wilhelmus*

Exp Eye Res. 2010 March ; 90(3): 413–419.

Nuevo paradigma en espondiloartritis:

Linfocitos Th-17

New paradigm in spondyloarthritis: Lymphocytes Th-17

C. Romero-Sánchez^{1,2}, J. De A2, J. Londoño¹, A. Mora¹,

JM. Bello^{1,3}, R. Valle-Oñate¹

REVISTA COLOMBIANA DE REUMATOLOGÍA

VOL. 17 No. 1, Marzo 2010, pp. 48-57

Development of Cytomegalovirus (CMV)
Immune Recovery Uveitis Is Associated with
Th17 Cell Depletion and Poor Systemic CMV-Specific
T Cell Responses

Dennis J. Hartigan-O'Connor,¹ Mark A. Jacobson,² Qi Xuan Tan,¹ and Elizabeth Sinclair,
Clinical Infectious Diseases 2011;52(3):409–417

**Either a Th17 or a Th1 effector response can
drive autoimmunity: conditions of disease
induction affect dominant effector category**

**Dror Luger ,¹ Phyllis B. Silver ,¹ Jun Tang ,¹ Daniel Cua ,² Zoe Chen ,²
Yoichiro Iwakura ,³ Edward P. Bowman ,² Nicole M. Sgambellone ,²
Chi-Chao Chan ,¹ and Rachel R. Caspi¹**

JEM © The Rockefeller University Press \$30.00
Vol. 205, No. 4, April 14, 2008 799-810

Key role for IL-21 in experimental autoimmune uveitis

Lu Wanga,¹ Cheng-Rong Yub,¹ Hyoung-Pyo Kima,^{c,1} Wei Liaoa, William G. Telfordd, Charles E. Ekwuagub,²
and Warren J. Leonarda,
PNAS Early Edition

Experimental autoimmune uveitis in mice with defective Th1 and Th17 effector responses

Jesse Damsker,¹ Dror Luger,¹ Phyllis Silver,¹ Chi-Chao Chan,¹ Yoichiro Iwakura,² and Rachel Caspi¹

¹National Eye Institute, Bethesda, MD ²University of Tokyo, Tokyo, Japan

The Journal of Immunology, 2010, 184, 93.17

Clinical features of Chinese patients with Behçet's disease

Yang P, Fang W, Meng Q, Ren Y, Xing L, Kijlstra A

. *Ophthalmology*. 2008; 115:312-8