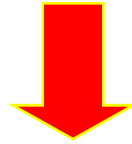


Seminario 12

2017

HIPERSENSIBILIDAD

Reacciones de Hipersensibilidad

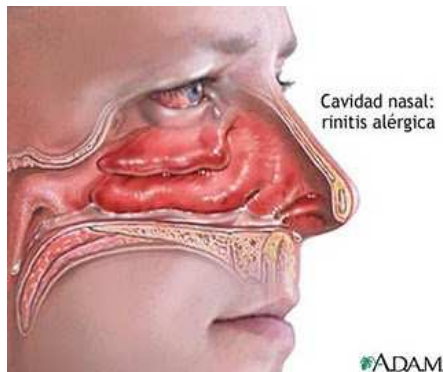


**Ocasionan daño tisular por
mecanismos inmunológicos**

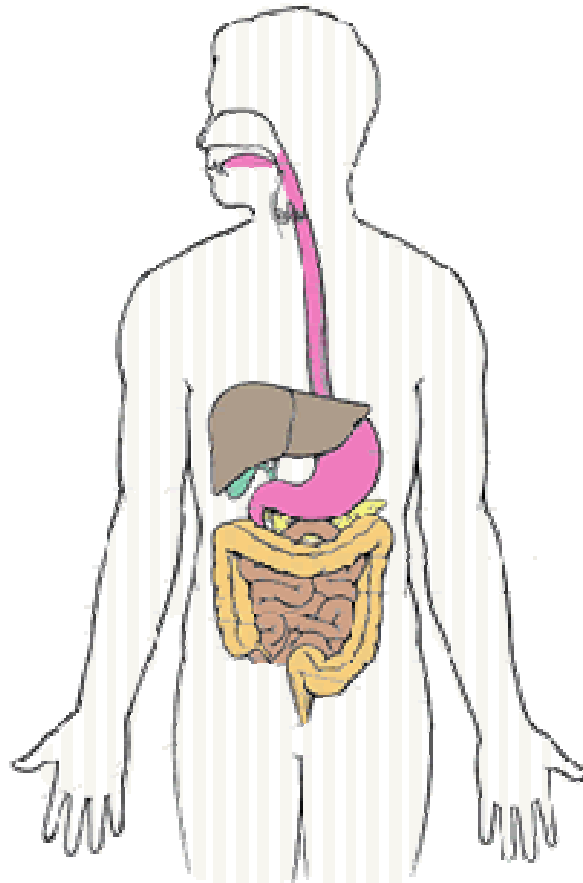
Reacciones de hipersensibilidad pueden manifestarse en forma local o sistémica



Conjuntivitis



Rinitis



Dermatitis



Vasculitis



Glomerulonefritis

	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV	Tipo IV
Mediador	IgE Mastocitos TH2	IgG/IgM Neutrófilos Macrófagos Complemento	IgG/IgM Neutrófilos Macrófagos Complemento	TH1 Macrófagos	T CD8+
Mecanismo efector	Activación del mastocito	Fagocitosis. Activación de neutrófilos y macrófagos por complejos inmunes	Activación de neutrófilos y macrófagos por complejos inmunes	Activación de macrófagos por interferón- γ	Activación de células T CD8+
Patologías	Rinitis alérgica, anafilaxia, alergias alimentarias, asma	Citopenias, vasculitis, nefritis, sinovitis	Vasculitis, nefritis, sinovitis	Dermatitis de contacto, reacción a la tuberculina, lesión granulomatosa en TBC	Dermatitis de contacto

Gell y Coombs

Hipersensibilidad de tipo I

ALERGENOS:

- Antígenos que evocan una respuesta Th2 con producción de IgE en individuos susceptibles (atópicos).
- Suelen presentar bajo peso molecular, alta solubilidad, alta estabilidad y actividad enzimática.



Patologías

alérgicas:

Rinorrea

Conjuntivitis

Dermatitis atópica

Diarrea

Urticaria

Shock anafiláctico

ATOPÍA: Es una condición predisponente al desarrollo de enfermedades alérgicas

60% de probabilidad de desarrollar atopía para un niño si uno de sus padres es atópico. 80% de probabilidad si ambos padres son atópicos

Genes asociados con el desarrollo de atopía

- **MHC clase II**
- **Cadena β del Fc ϵ RI**
- **Cadena α del receptor T**
- **RANTES**
- **Cadena α del receptor de IL-4**
- **TAP1**
- **Receptor β adrenérgico**

Factores ambientales asociados al desarrollo de atopía

- **Historia de infecciones previas (durante el embarazo y los primeros años de vida)**
- **Madre fumadora (activa o pasiva)**
- **Exposición intrauterina a alergenios y contaminantes ambientales**
- **Estrés**

Los individuos atópicos suelen presentar respuestas de tipo Th2 con eosinofilia, mastocitosis y altos niveles de IgE.

La concentración de IgE sérica puede aumentar hasta 10 veces (0,1µg/ml en individuos sanos) y hasta el 20% los plasmocitos del tracto aéreo superior pueden producir IgE (<1% en individuos sanos)

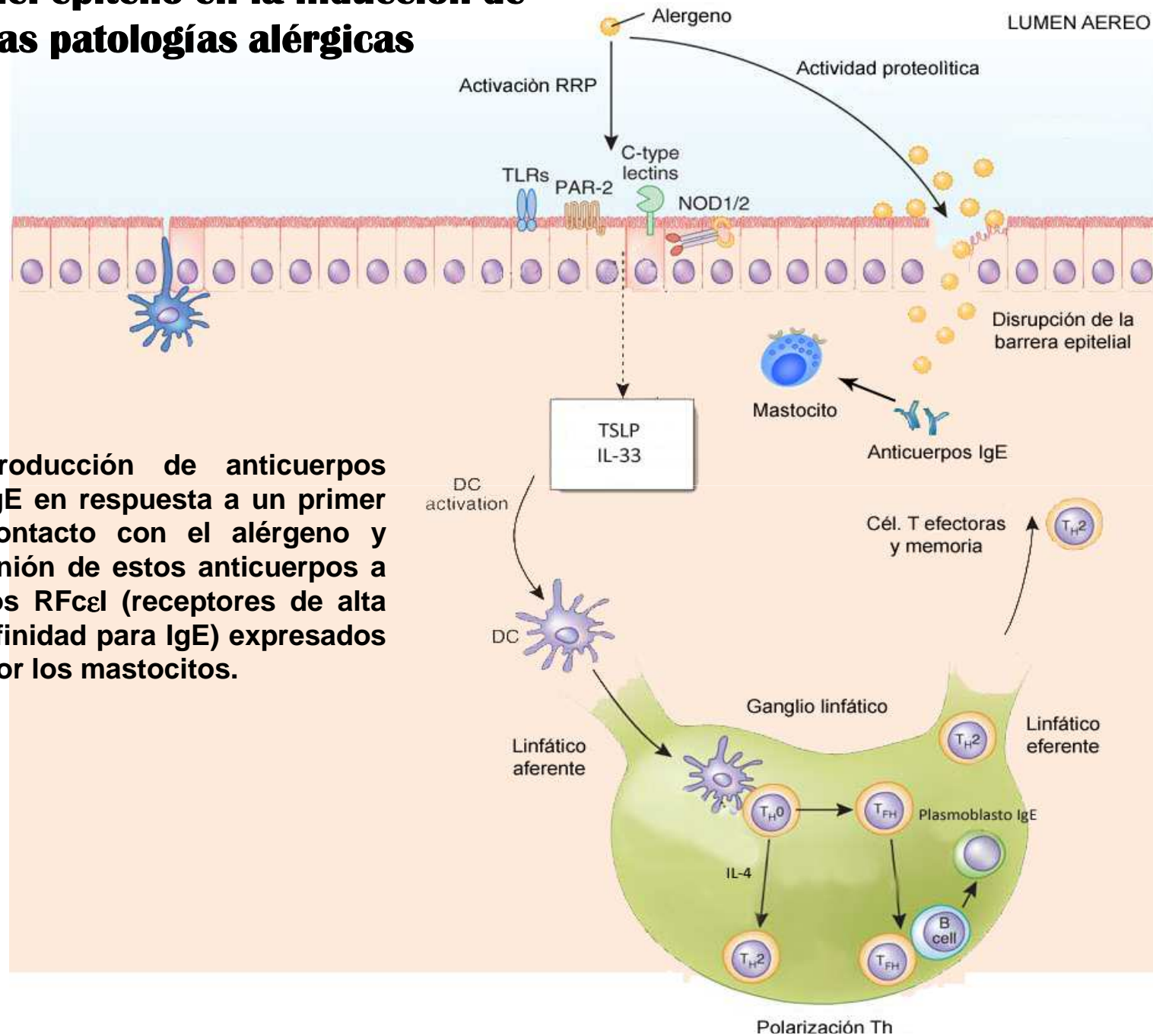
¿Como se inicia una respuesta alérgica?

Fase de sensibilización:

- **Inducción de un perfil Th2**
- **Producción de anticuerpos IgE contra el alérgeno**
 - **Sensibilización de mastocitos**

Papel del epitelio en la inducción de las patologías alérgicas

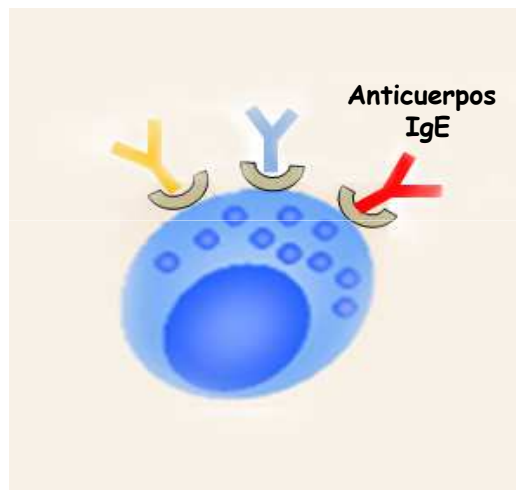
Producción de anticuerpos IgE en respuesta a un primer contacto con el alérgeno y unión de estos anticuerpos a los RFc ϵ l (receptores de alta afinidad para IgE) expresados por los mastocitos.



Propiedades del FcεRI

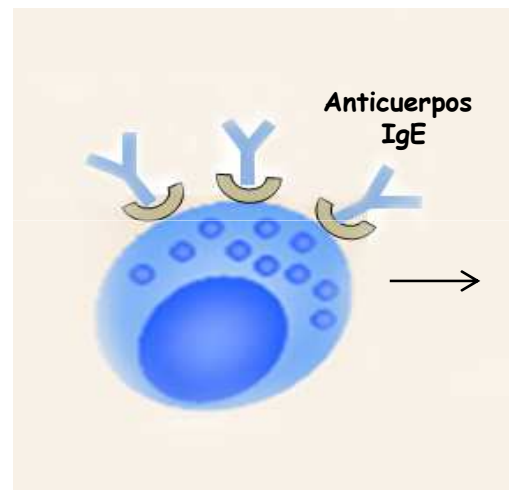
- El mastocito expresa un número extraordinariamente elevado de FcεRI en su superficie: 500.000/célula
- Se encuentra siempre saturado por anticuerpos IgE
- La unión de la IgE al FcεRI no induce la degranulación del mastocito. Estimula la síntesis y expresión de FcεRI en el mastocito y le aporta una fuerte señal de supervivencia.

Individuos no atópicos



Los $Fc\epsilon RI$ de los mastocitos de individuos sanos (no atópicos) se encuentran asociados a anticuerpos IgE de diversas especificidades.

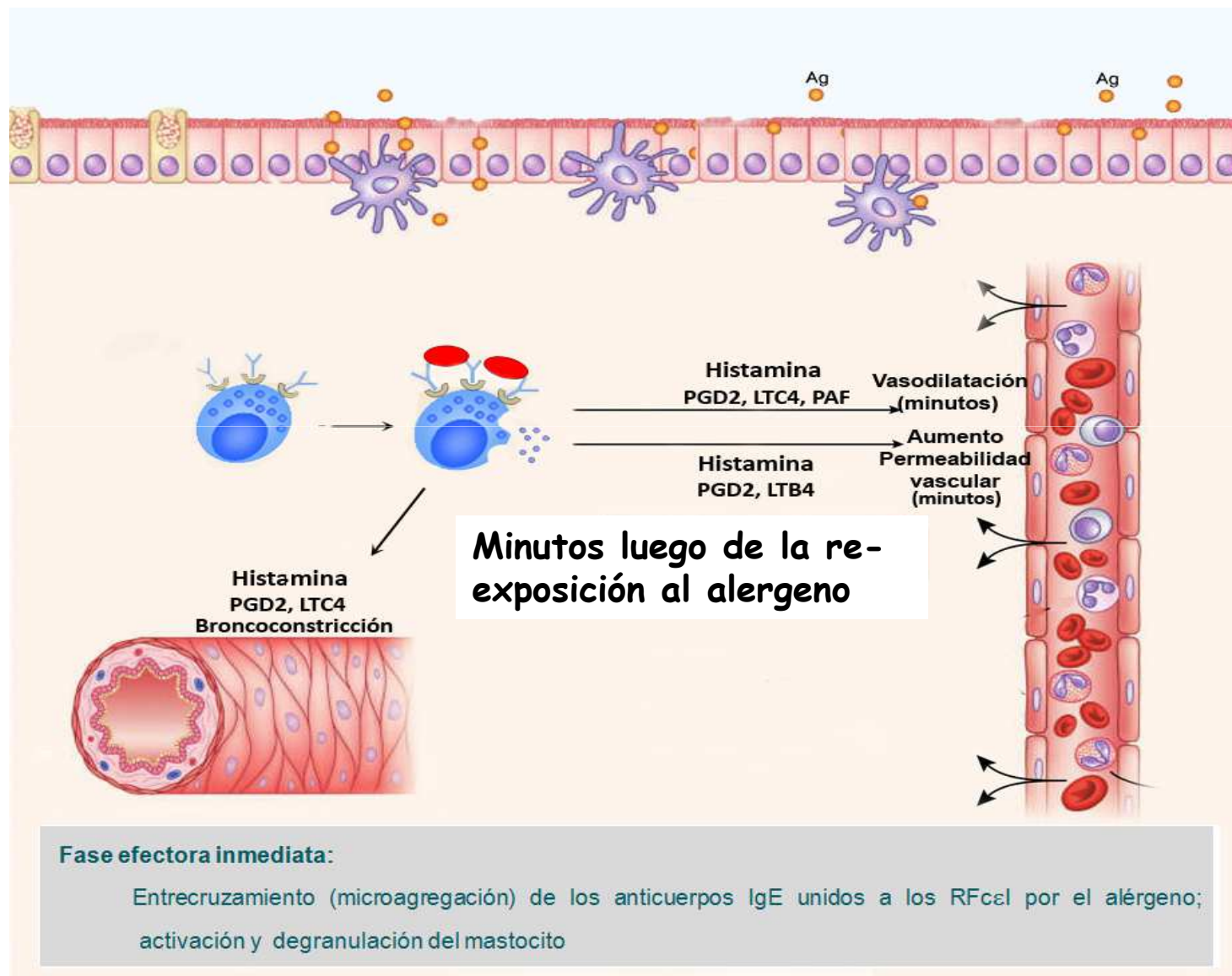
Individuos atópicos



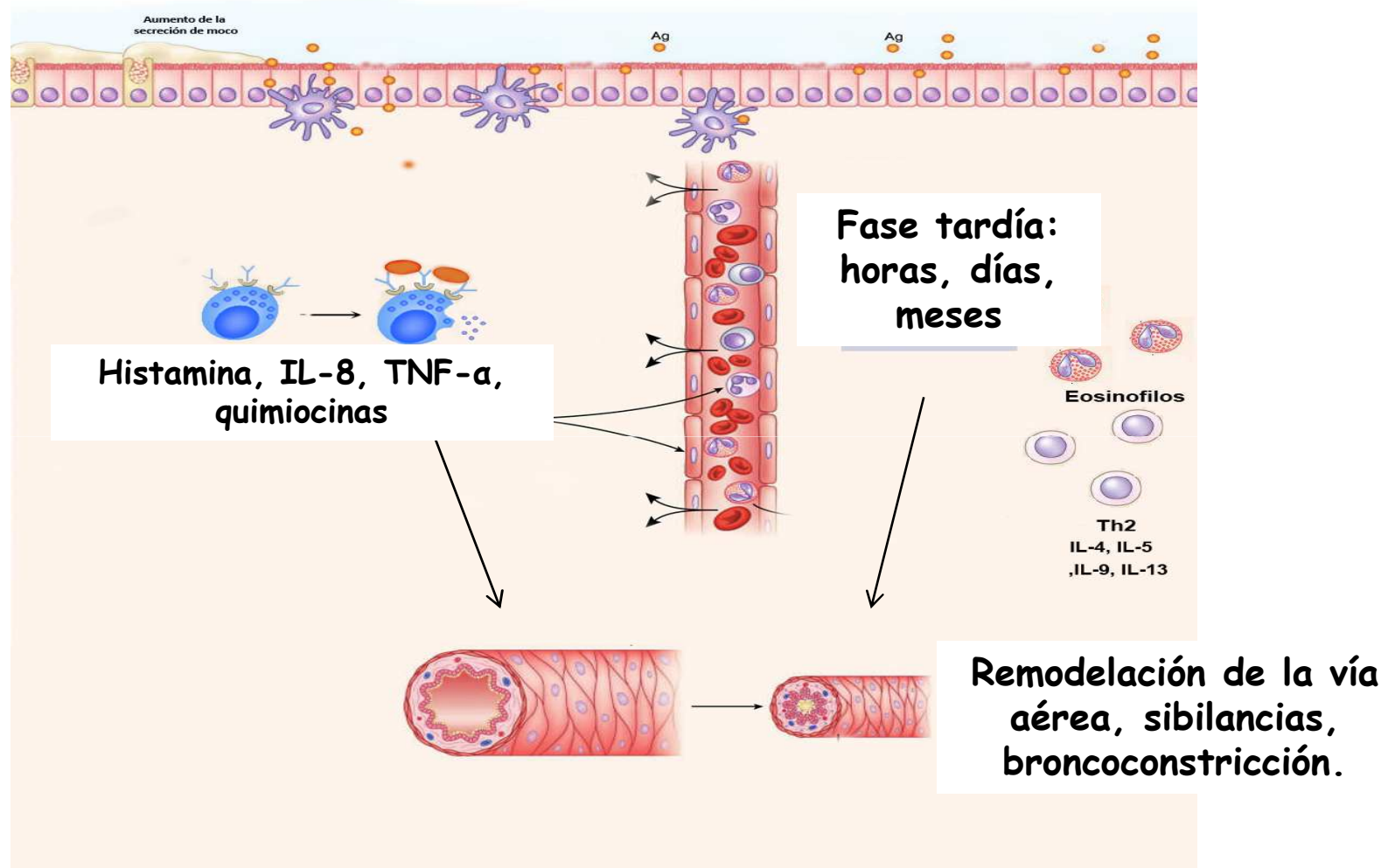
El alérgeno induce el entrecruzamiento de los $Fc\epsilon RI$ y la degranulación del mastocito

Los $Fc\epsilon RI$ de los mastocitos de individuos atópicos se encuentran asociados, en gran medida, a anticuerpos IgE específicos hacia el alérgeno.

Frente al segundo contacto con el alérgeno: fase efectora inmediata

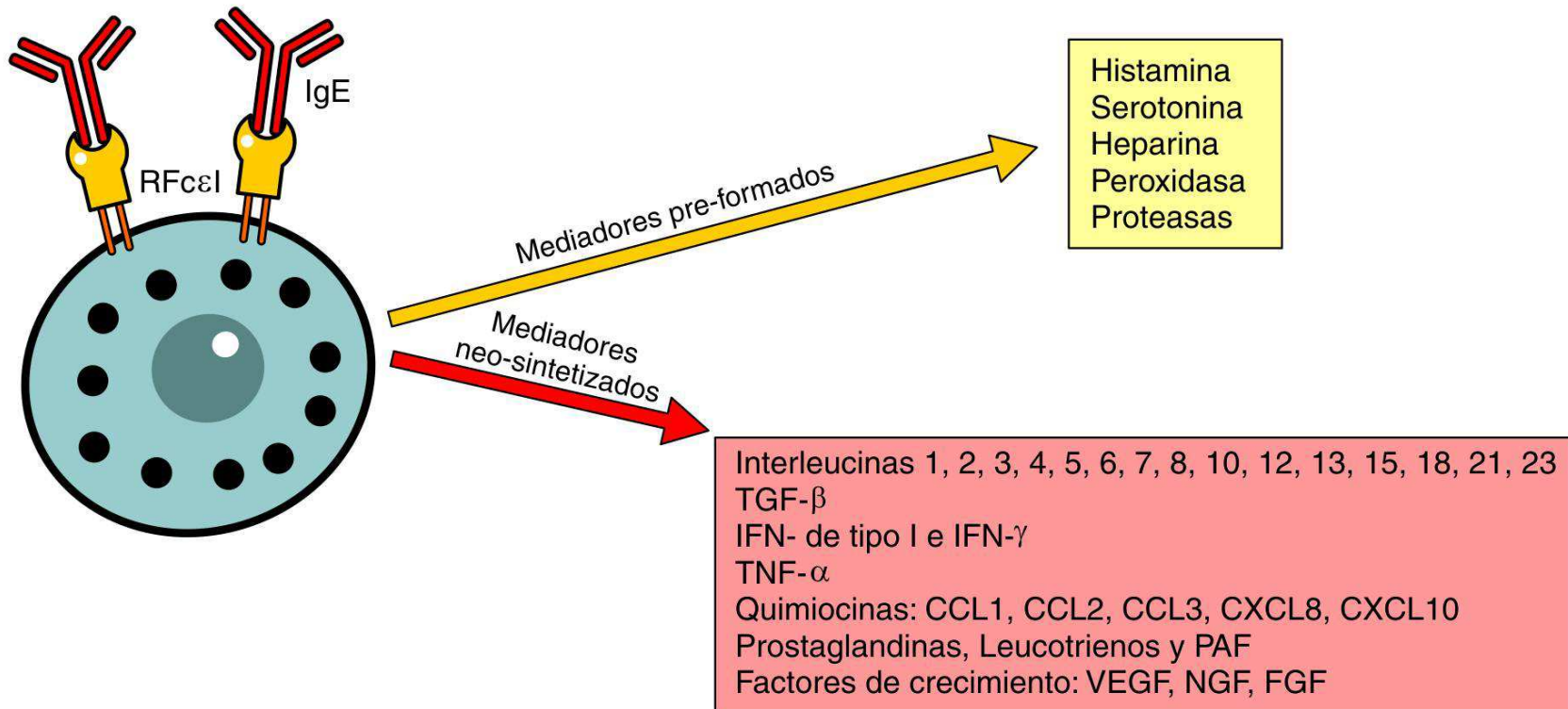


Frente al segundo contacto con el alérgeno: fase efectora tardía



Fase efectora tardía: Reclutamiento de eosinófilos y Th2

Mediadores preformados y neosintetizados liberados por el mastocito



Histamina:

- contracción músculo liso bronquial o intestinal.
- relaja el músculo liso vascular.
- hipotensión arterial.
- aumenta la permeabilidad vascular, EDEMA
- estimula terminales nerviosas, DOLOR

Prostaglandina D2:

- vasodilatación y broncoconstricción
- quimiotaxis de neutrofilos

Leucotrienos LTB4:

- Broncoconstricción persistente
- estimula la secreción de moco
- aumenta la permeabilidad vascular

PAF:

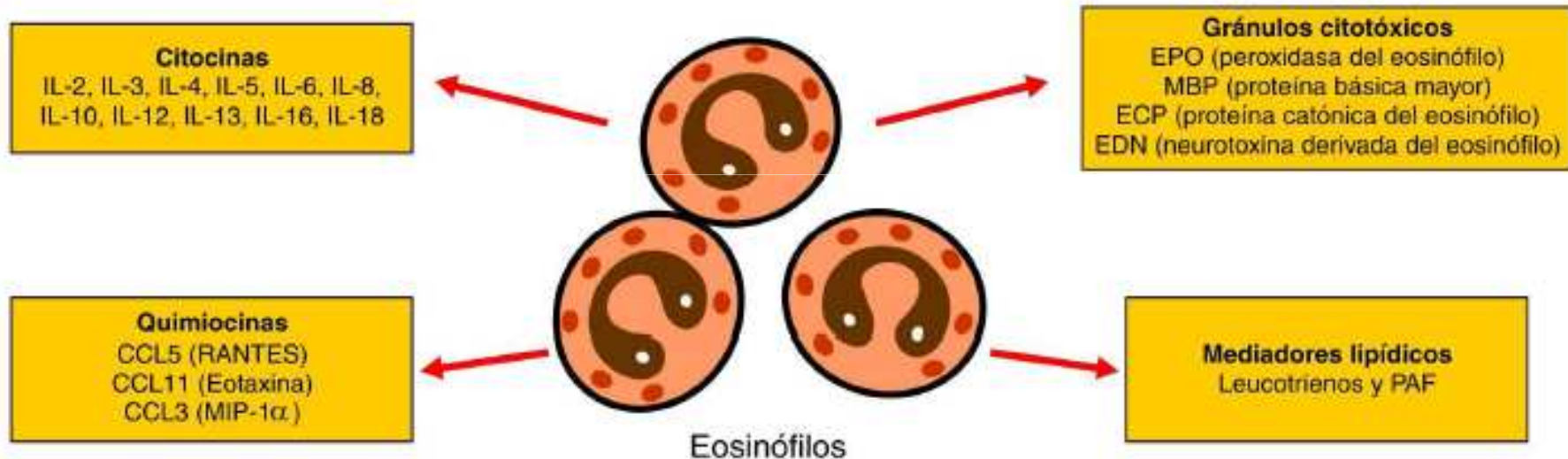
- Broncoconstrictor
- aumenta la permeabilidad vascular
- quimiotaxis de neutrófilos, eosinofilos y monocitos.

IL-4: promueve respuestas Th2

IL-5: promueve la producción, movilización y activación de eosinófilos

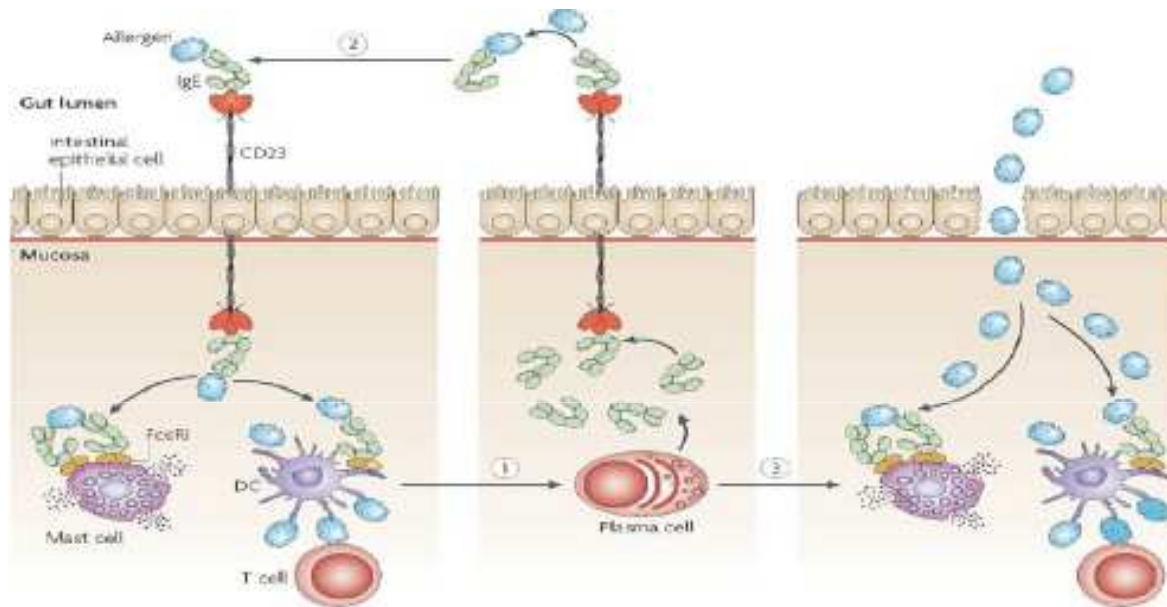
TNF- α : promueve efectos inflamatorios locales y sistémicos

Mediadores preformados y neosintetizados liberados por el eosinófilo



Un segundo receptor para la IgE: CD23 (FcεRII) contribuye a la perpetuación del estado alérgico

- Facilita el transporte del alérgeno a través del epitelio



CD23 transporta el complejo alérgeno-IgE a través del epitelio promoviendo la producción de mayores cantidades de anticuerpos IgE y la degranulación del mastocito con la consecuente inducción de una respuesta inflamatoria local que afecta la integridad del epitelio facilitando la penetración masiva del alérgeno

- Promueve el switch conducente a la producción de IgE

Las citocinas IL-4 e IL-13 promueven la expresión de CD23 en el linfocito B. CD23 interactúa, en el propio linfocito B, con CD21 y esta interacción promueve el switch a IgE.

Las reacciones de Hipersensibilidad de tipo I subyacen a diferentes tipos de patologías

Patologías agudas

Ejemplos: Rinorrea, conjuntivitis,
alergias alimentarias, shock
anafiláctico



Fase temprana
Minutos luego de
la reexposición

Células Th2
IgE
Mastocitos



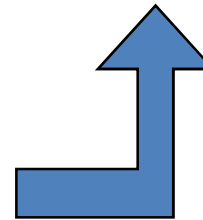
Fase tardía
Horas luego de
la reexposición

Células Th2
IgE
Mastocitos
Eosinófilos

Patologías crónicas

Ejemplo: Asma

Células Th2
IgE
Mastocitos
Eosinófilos

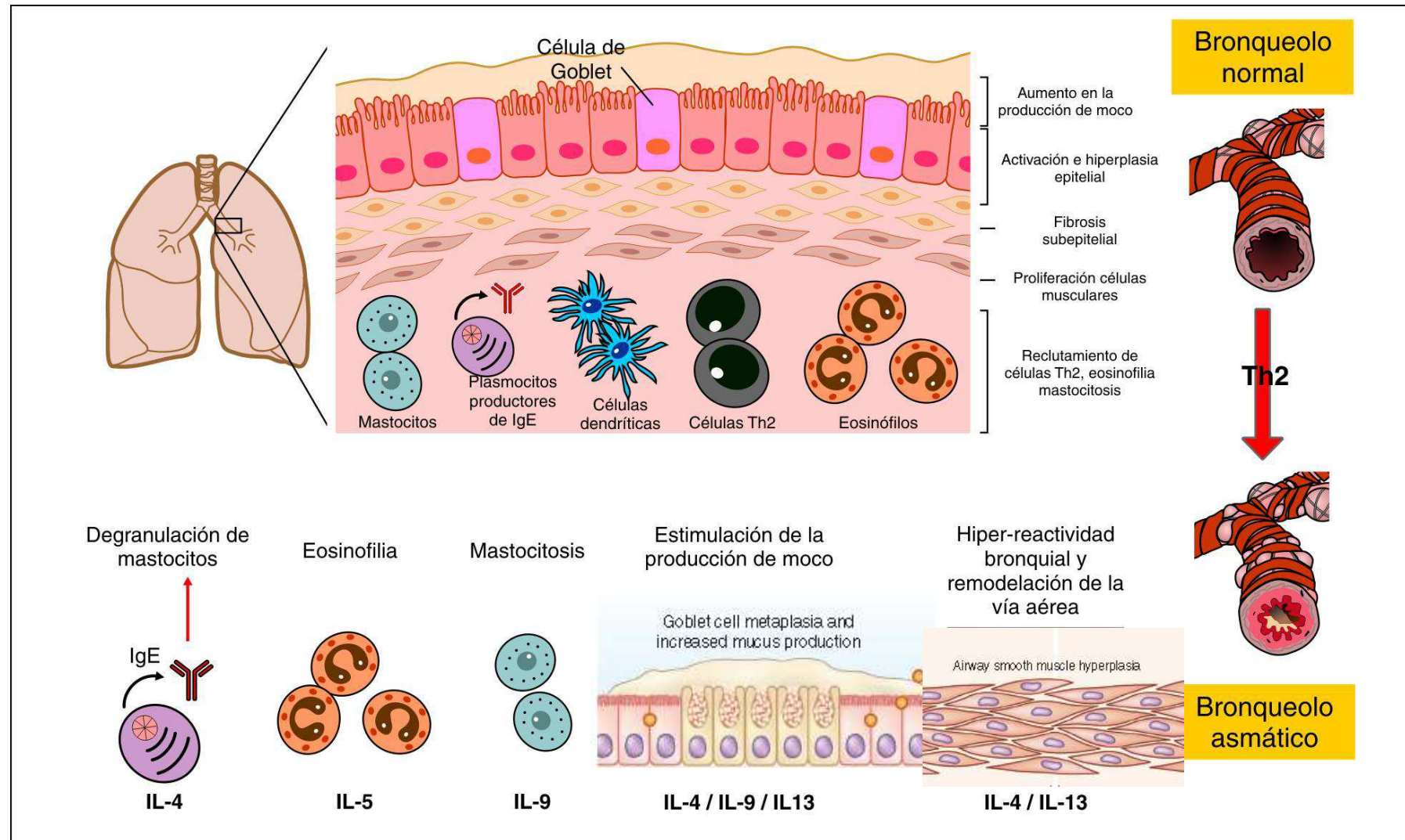


Cronicidad y perpetuación del proceso:

- Hiperplasia del epitelio y de la capa muscular.
- Incremento secreciones mucosas.
- Depósito incrementado de proteínas en la matriz extracelular

Células Th2 y asma alérgico

(300 millones de pacientes sufren asma en el mundo)



Anafilaxia: manifestación aguda que suele involucrar varios órganos

Signos: Hipotensión por vasodilatación sistémica
broncoespasmo severo
edema laríngeo
contracción muscular uterina y
gastrointestinal
urticaria

Taquifilaxia:

Hasta 72-96hs después el paciente no responde a las pruebas cutáneas debido a la depleción masiva de los gránulos de los mastocitos.

Prevención y tratamiento de enfermedades alérgicas:

- 1) Evitar el contacto con alérgeno**
- 2) Antihistamínicos y corticoides**
- 3) Tratamientos conducentes a la desensibilización: IgE a IgG**

Tratamiento del shock anafiláctico

- Epinefrina**
- Anti-histamínicos**
- Corticoides**

Nuevas modalidades terapéuticas

- Anticuerpos IgG humanizados anti-IgE
- Péptidos que portan un único epítopo
- Alergenos acoplados a motivos CpG
- Anticuerpos anti-IL5
- Anticuerpos bloqueantes de VLA-4

Hipersensibilidad de tipo II

**Mediado por Anticuerpos IgG o IgM que reconocen Ag
asociados a la superficie celular o a la matriz
extracelular**

MECANISMOS EFECTORES

- **Opsonización y Fagocitosis:**

Eritroblastosis fetal
Anemias hemolíticas
Púrpuras

- **Cuadros inflamatorios con participación del complemento, neutrófilos y macrófagos**

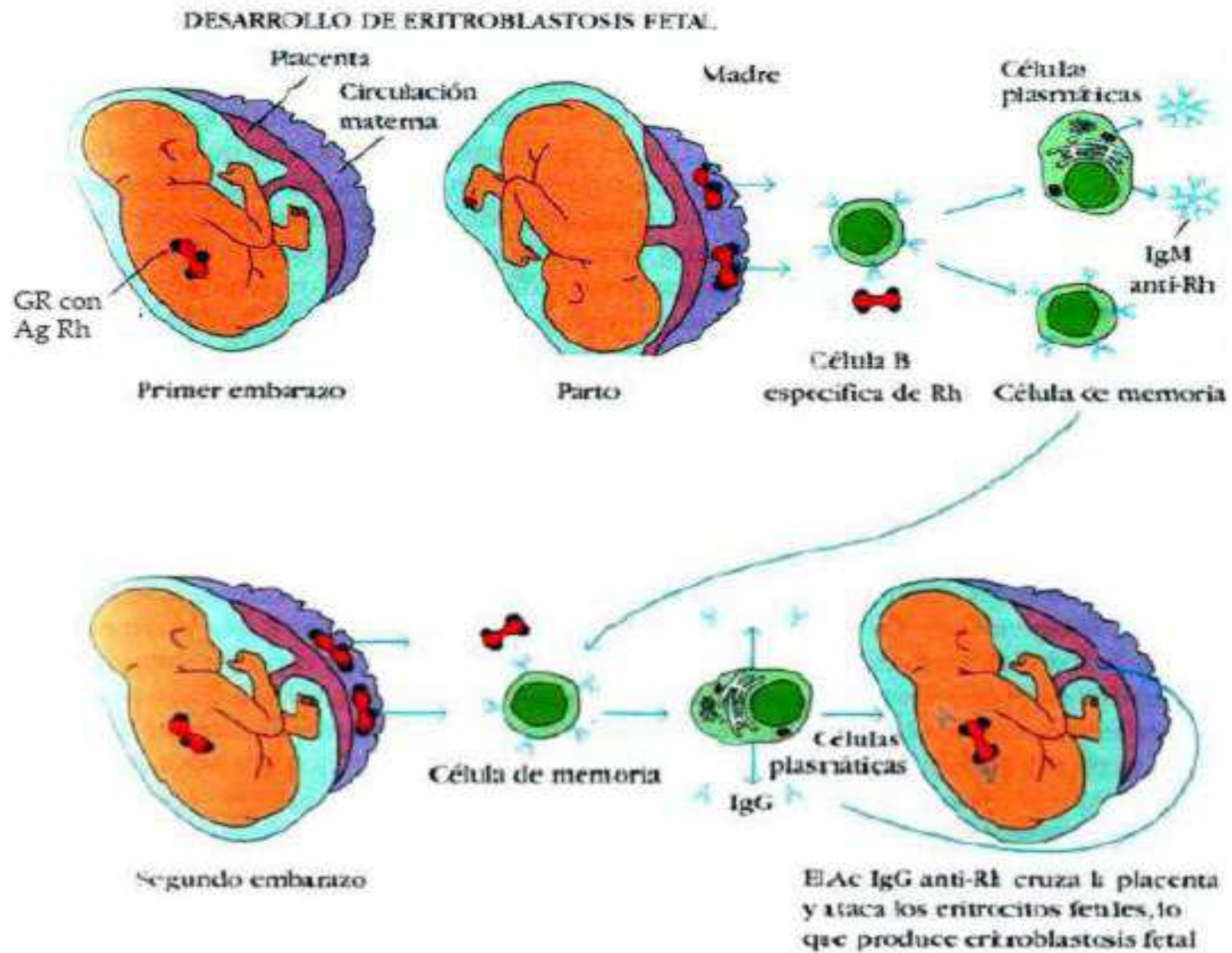
Glomerulonefritis
Vasculitis
Sinovitis

- **Interacción de anticuerpos con receptores celulares.**

Myasthenia Gravis
Enfermedad de Graves

Enfermedad	Antígeno reconocido	Mecanismo patogénico	Manifestación
Eritroblastosis fetal	Antígeno D (eritrocitos)	Fagocitosis y destrucción de los eritrocitos fetales por macrófagos esplénicos y células de Kupffer	Anemia fetal
Anemia hemolítica autoinmune	Antígenos presentes en la superficie del eritrocito	Fagocitosis y destrucción de los eritrocitos por macrófagos esplénicos y células de Kupffer	Anemia
Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)	Antígenos plaquetarios (gpIIb/IIIa)	Fagocitosis y destrucción de las plaquetas por macrófagos esplénicos y células de Kupffer	Hemorragia
Vasculitis	Proteínas presentes en los gránulos de los neutrófilos o en la superficie del endotelio	Inducción de una respuesta inflamatoria con la participación del complemento y los neutrófilos	Vasculitis
Síndrome de Goodpasture	Proteína presente en la membrana basal del glomérulo renal y en los alveolos pulmonares	Inducción de una respuesta inflamatoria con la participación del complemento, neutrófilos y macrófagos	Glomerulonefritis y deterioro de la función pulmonar
Fiebre reumática y glomerulonefritis post-estreptocócica	Anticuerpos dirigidos contra antígenos de <i>Streptococcus</i> grupo A que reaccionan con proteínas del miocardio y de la membrana basal glomerular	Inducción de una respuesta inflamatoria con la participación del complemento, neutrófilos y macrófagos	Miocarditis, artritis y glomerulonefritis
Anemia perniciosa	Anticuerpos dirigidos contra antígenos expresados por las células parietales y contra el factor intrínseco	Inducción de una respuesta inflamatoria y destrucción de las células parietales. Menor disponibilidad de factor intrínseco y menor absorción de la vitamina B12.	Alteraciones en la eritropoyesis. Anemia.
Enfermedad de Graves	Receptor de la TSH	Estimulación de la secreción de hormonas tiroideas	Hipertiroidismo
Miastenia Gravis	Receptor de acetilcolina	Inhibición de la unión de la acetilcolina a su receptor	Debilidad muscular
Diabetes mellitus	Receptor de insulina	Inhibición de la unión de la insulina a su receptor	Hiper glucemia y cetoacidosis

ERITROBLASTOSIS FETAL

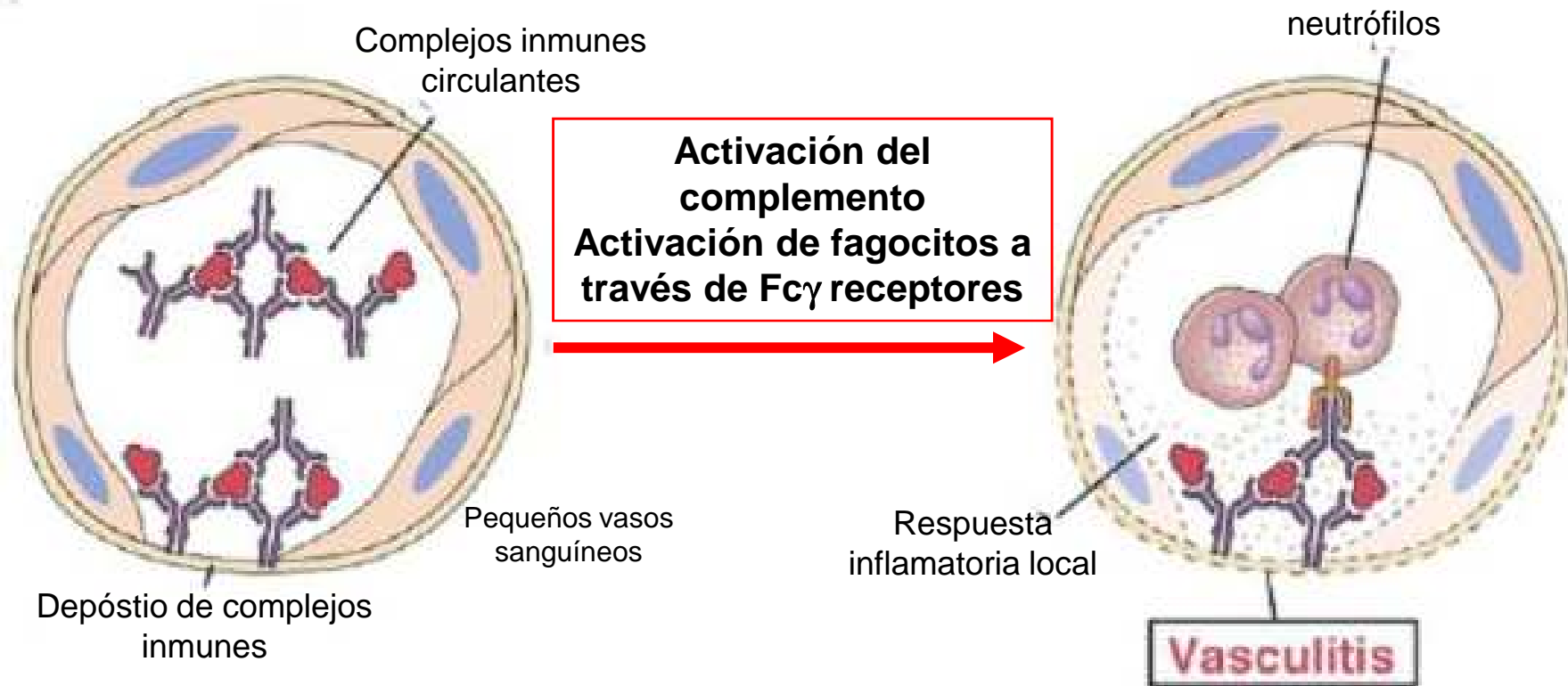


Hipersensibilidad de tipo III

**Mediado por Anticuerpos IgG o IgM que
reconocen antígenos presentes en fluidos
corporales**

- El daño celular se debe al depósito de los complejos Ag-Ac, a la activación del complemento por vía clásica, a la generación de C5a y al reclutamiento y activación de neutrófilos y monocitos/macrófagos

- Ejemplo de reacción de hipersensibilidad de tipo III



DAÑO TISULAR DEPENDE:

PROPIEDADES DE LOS CI

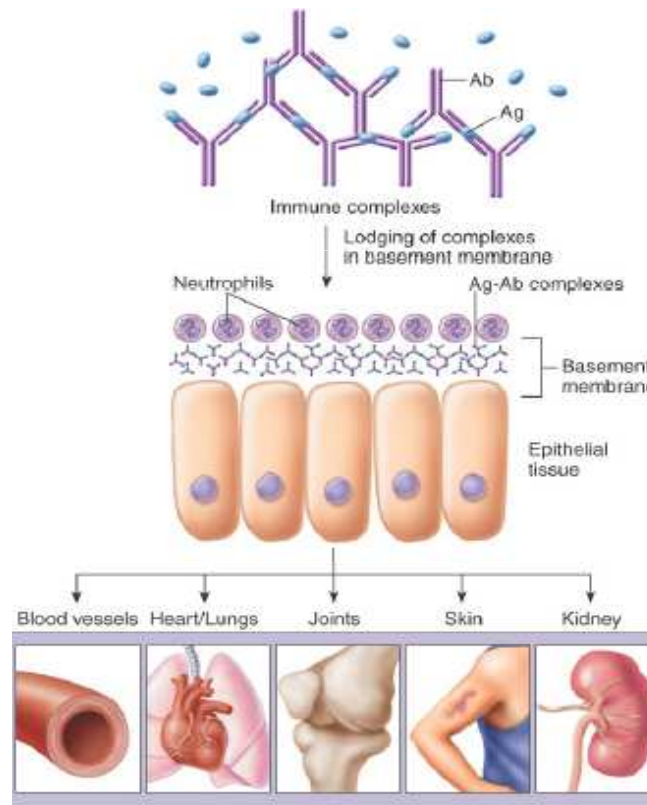
Tamaño
Carga
Densidad
Composición: IgG >
potencial patogénico

SITIO DONDE SE DEPOSITAN LOS CI

Membrana basal del
glomérulo renal

Pequeños vasos

Membrana sinovial



Tejidos más afectados por deposito de CI

**Las reacciones de hipersensibilidad de tipo
III pueden ser:**

LOCALES

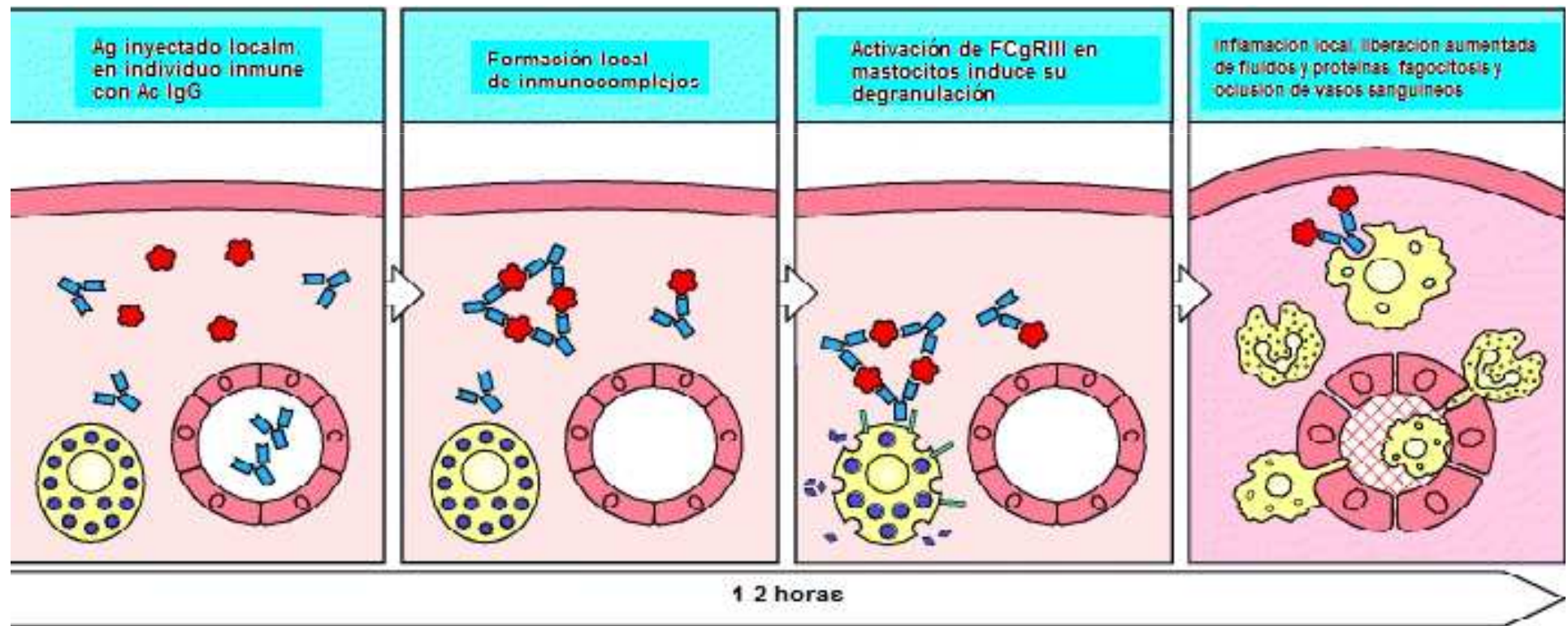
REACCION ARTHUS

SISTEMICA

**ENFERMEDAD SUERO
LESIONES ARTICULARES
VASCULITIS
GLOMERULONEFRITIS**

Ejemplo de hipersensibilidad de tipo III local:

REACCION DE ARTHUS



Ejemplos de hipersensibilidad de tipo III Sistémica:

Enfermedad del Suero

- Ocurre frente a la administración de altas concentraciones de Ag.
(ej: antisuero de caballo, penicilina, globulina antilinfocitaria, estreptoquinasa)
- Manifestación clínica: 7-10 días post administración del Ag.
- Mecanismos involucrados:
Activación del C'
Activación rta. secretora por mastocitos y fagocitos (RF γ)
- Manifestación clínica: urticaria, artritis, fiebre, rush, glomerulonefritis.
- Curso autolimitado



HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO III

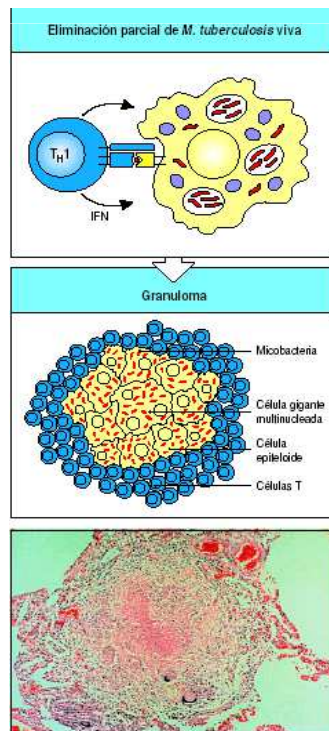
Sitio de depósito de complejos inmunes Ag-Ac
Depende de la vía de entrada del Ag

VÍA DE ENTRADA	SITIO DE DEPÓSITO	PATOLOGÍA
Endovenosa (altas dosis)	Paredes de vasos Glomérulo renal Articulaciones	Vasculitis Glomerulonefritis Artritis
Subcutánea	Áreas perivasculares	Enfermedad de Arthus
Inhalatoria	Interfase alvéolo- capilar	Enfermedad del Pulmón de Granjero

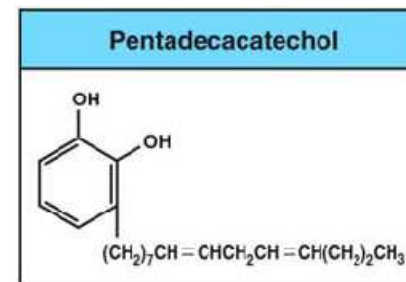
Hipersensibilidad de tipo IV

♣ Mediado por linfocitos T CD4, Macrófagos, T CD8

Granuloma tuberculoso



Dermatitis de contacto



Componente de
la "hiedra
venenosa"

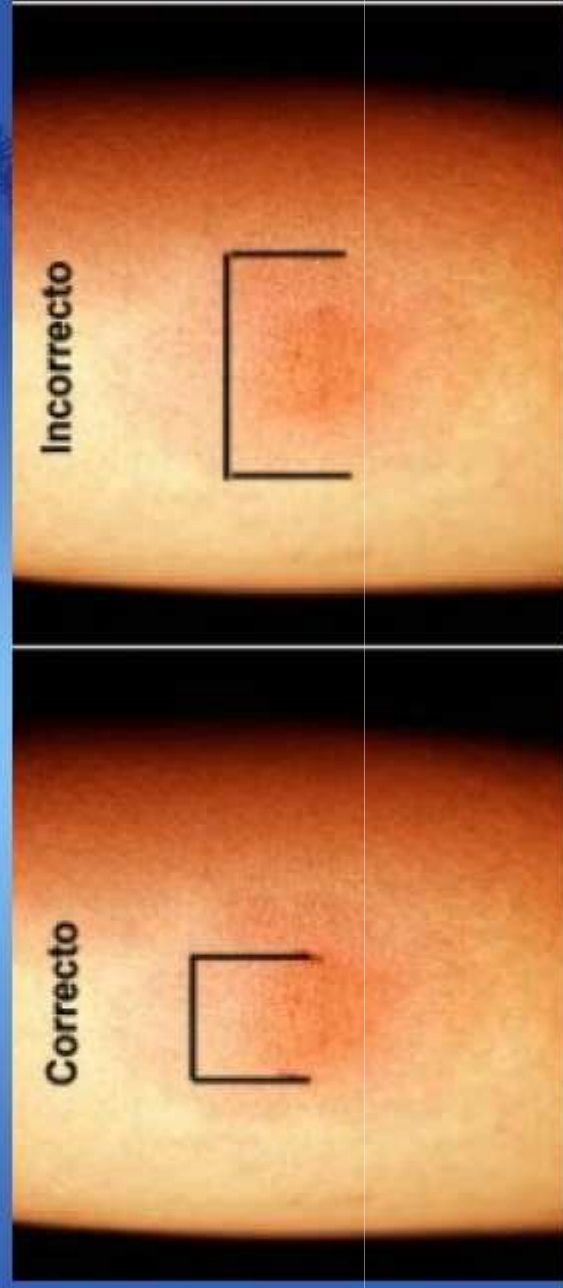


Prueba de Tuberculina



- **Aplicación:** sirve para determinar si un individuo ha estado en contacto con *M. Tuberculosis*, por vacunación o infección.
- **Fundamento:** Tras la inyección de tuberculina, se produce una rta. inflamatoria local, en individuos sensibilizados, mediada por LTh1 los que producen interferón γ con activación de MØ y liberación de citocinas y quimioquinas.
- **PPD:** derivado proteínico purificado, es una mezcla compleja de péptidos y carbohidratos derivados del *M. Tuberculosis*.

Lectura



Lectura: 48-78 hs posterior a la inoculación.
Se determina presencia o ausencia de induración a través del diámetro de la misma en mm (no del eritema).
Se determina como el diámetro de induración transversal al eje mayor del antebrazo.

Otros ejemplos de hipersensibilidad de tipo IV

Hipersensibilidad de tipo IV: TH1 y TCD8 Cx

Enfermedad	Antígeno	Mecanismo	Manifestación
Tuberculosis	Antígenos de <i>M. tuberculosis</i>	Células Th1 y macrófagos activados	Lesión pulmonar y compromiso en la funcionalidad pulmonar
Esquistosomiasis	Antígenos del huevo de <i>Schistosomas</i> spp.	Células Th1 y macrófagos activados	Lesión hepática y compromiso en la funcionalidad hepática
Dermatitis alérgica por contacto	Metales, venenos	Células T CD8 ⁺	Lesiones en piel
Enfermedad de Crohn	No caracterizado	Células Th1 y macrófagos activados	Enfermedad inflamatoria intestinal
Esclerosis múltiple	Proteínas de la mielina	Células Th1 y macrófagos activados	Lesiones desmielinizantes, neurodegenerativas y crónicas del sistema nervioso central

DISCUSIÓN DE CASOS DE HIPERSENSIBILIDAD DE LA GUÍA DE PROBLEMAS