



Hipersensibilidades I a III

Vera Calich

HIPERSENSIBILIDADES

O Sistema Imune protege contra agressões, **mas**
causa também lesão tecidual e doença

Doenças de Hipersensibilidade: Reações imunológicas **exacerbadas**
que causam lesão tecidual

Descritas no início do século 20

Richet e Poitier: imunização com extratos de anêmonas.

Na segunda inoculação **morte** dos animais

Sintomas violentos: descrição de choque anafilático.

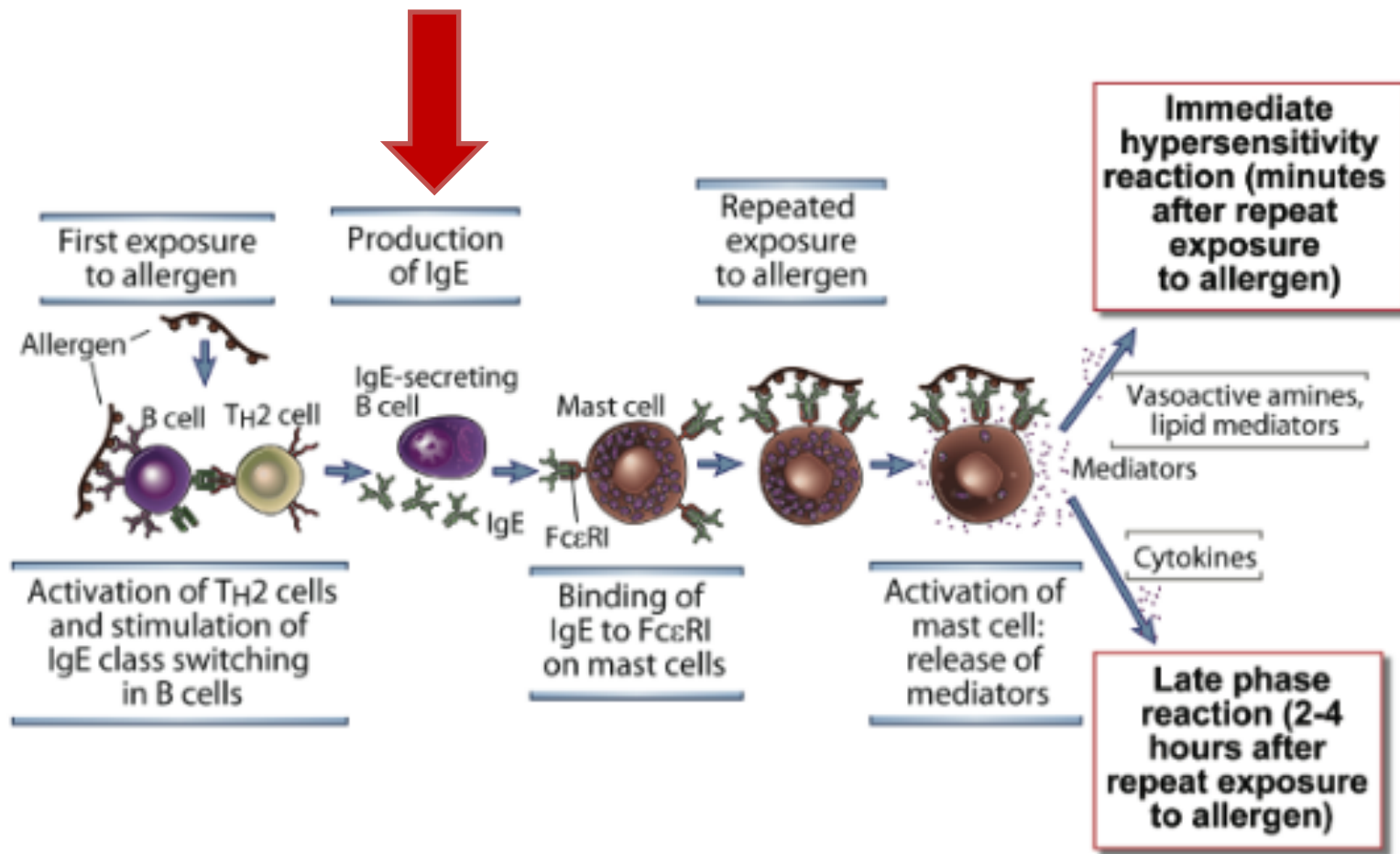
Tipos de Hipersensibilidade . Classificação quanto ao:

{ **Tempo**
{ **Mecanismo** (Gell & Coombs)

Classificação das Hipersensibilidades quanto ao Tempo e Mecanismo

	Tipo	Ac	Ag
	I ou Anafilática	+ IgE	Solúvel
Imediata (mins-hs)	II ou Citotóxica	+ IgG e IgM	Mb celular ou MEC
	III ou Imunocomplexos	+ IgG e IgM	Solúvel
Tardia (24-72hs)	IV ou Tardia ou Celular	- (Cel.T + mφ)	Solúvel ou de mb

Hipersensibilidade do Tipo I: sequência de eventos





Alérgenos



ALERGIAS

- ▶ paradigma Th1/Th2: As respostas Th1 e Th2 estão equilibradas e se inibem mutuamente em indivíduos saudáveis

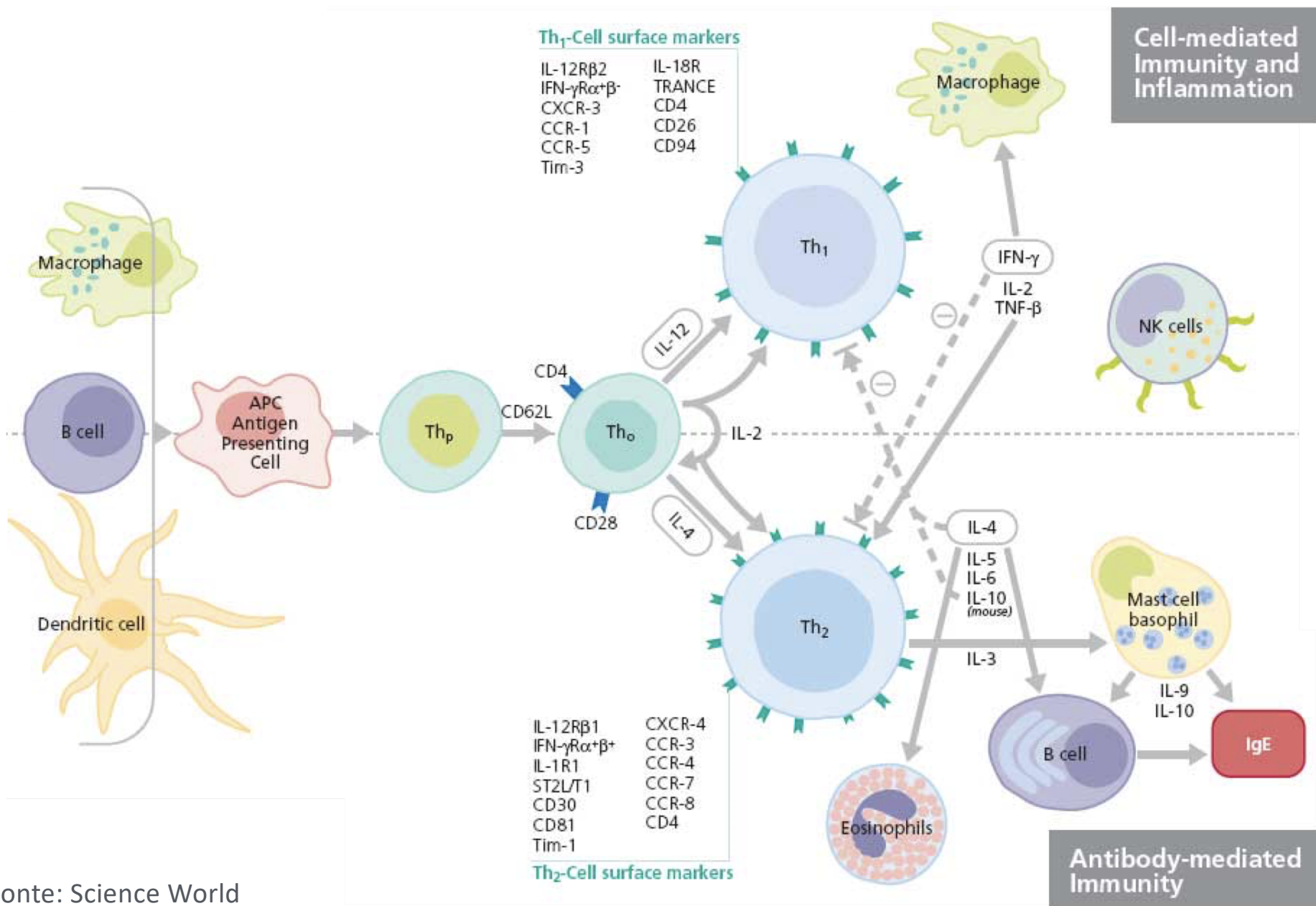


ALERGIAS

- ▶ Desequilíbrio Th1/Th2

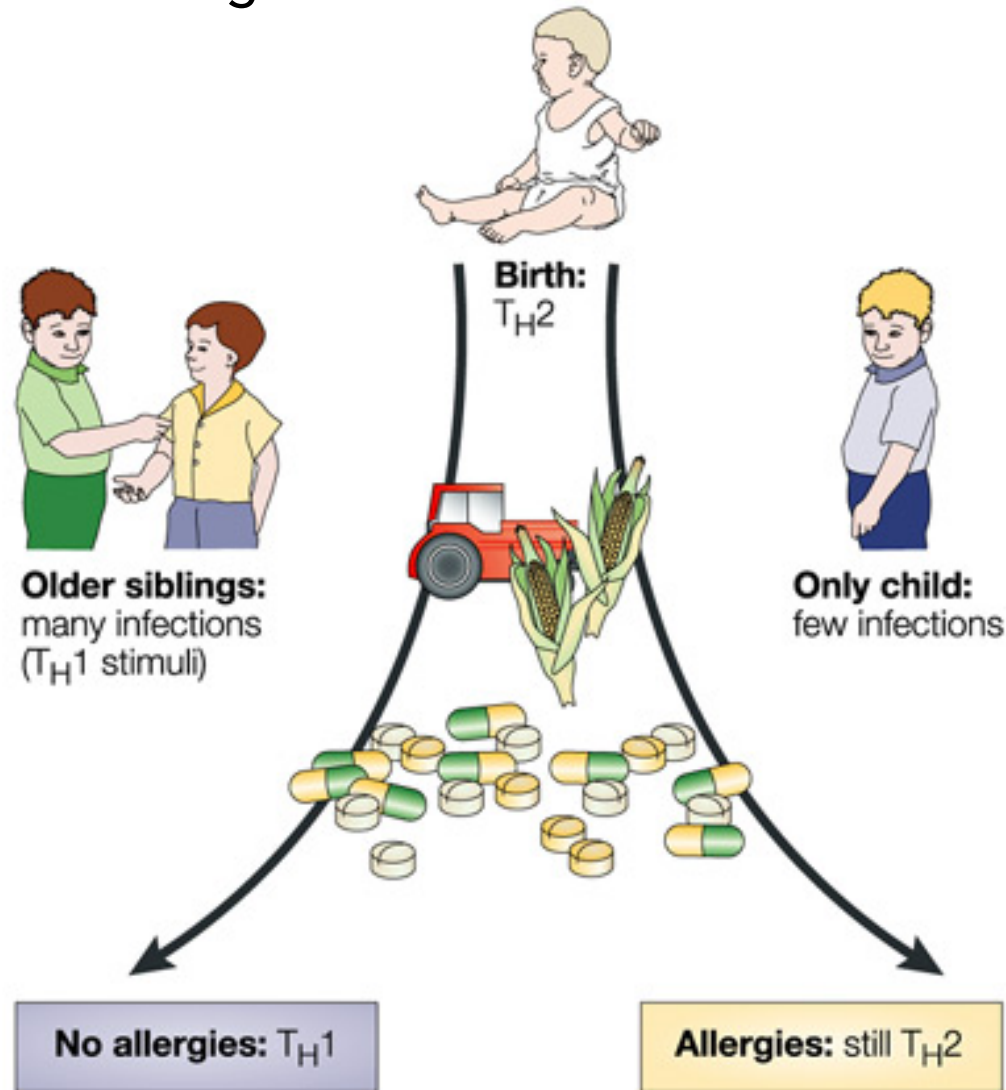


As respostas Th1/Th2 se autoregulam

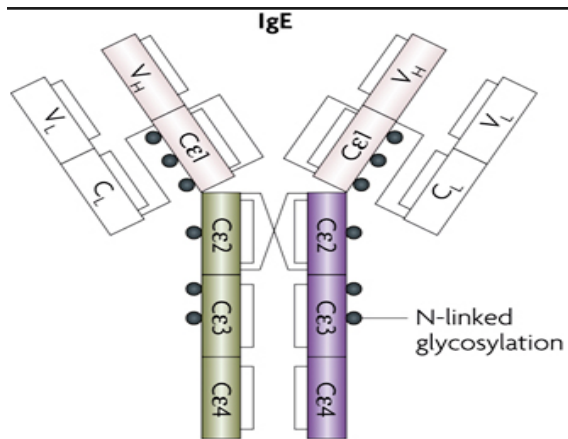


ALERGIAS

- ▶ hipótese/teoria da higiene

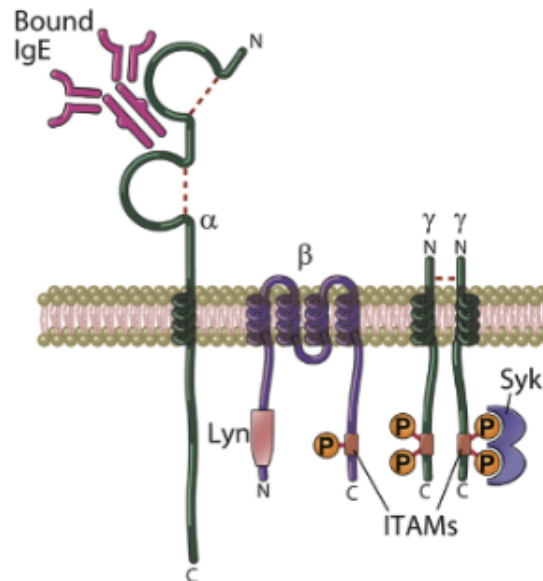


IgE e FcεRI



IgE

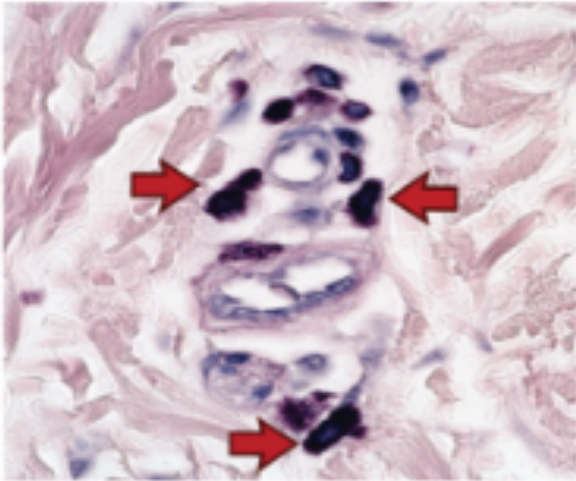
- Presente no soro em baixas concentrações
- Níveis elevados em indivíduos atópicos.
- Níveis elevados em condições patológicas, como na infecção por helmintos.
- Liga-se aos mastócitos e basófilos por receptores de alta afinidade FcεRI



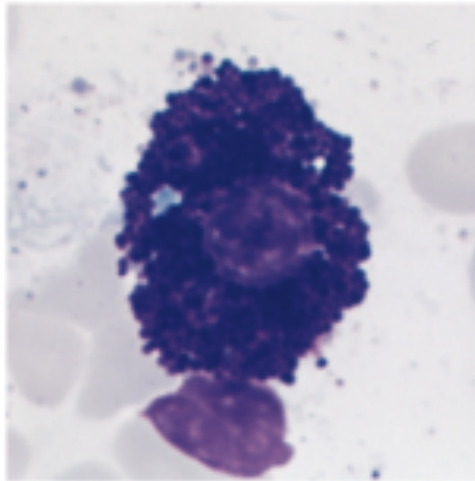
FcεRI

Células Efetoras

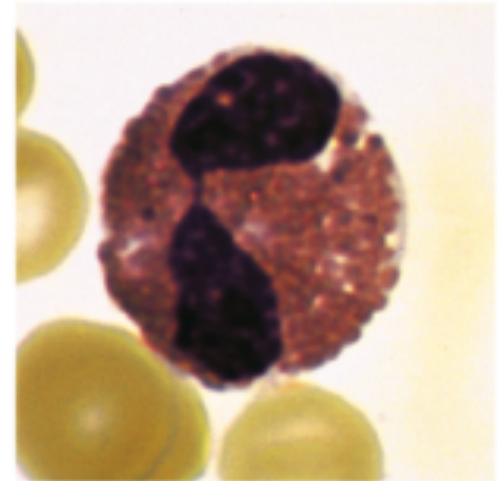
Mast cell



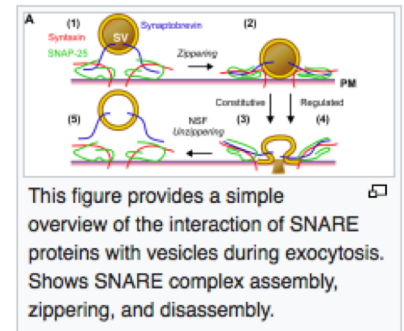
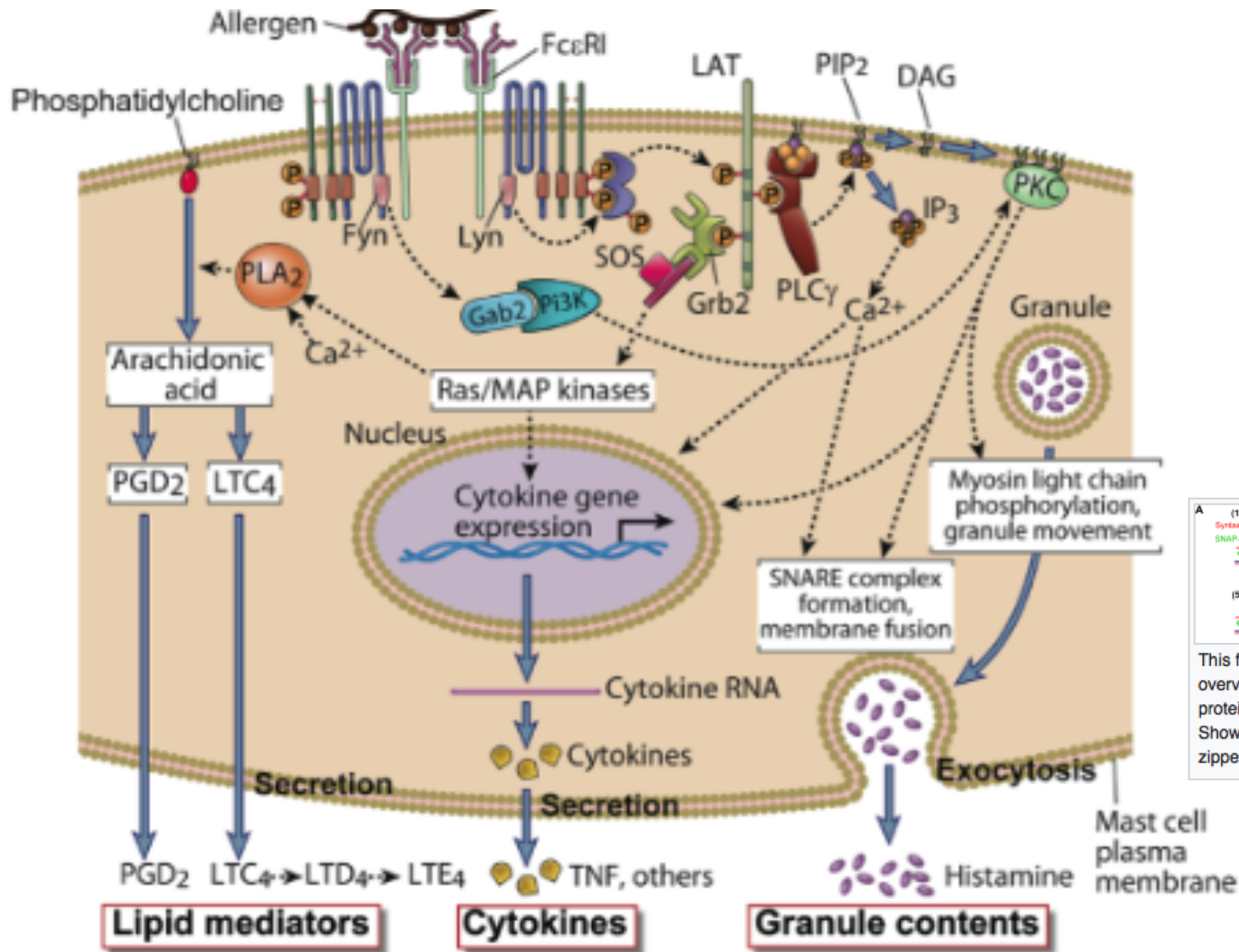
Basophil



Eosinophil

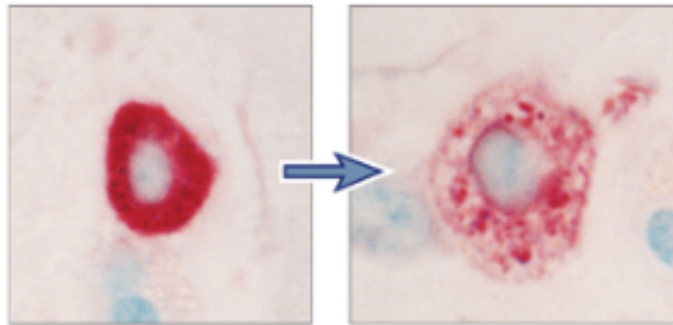


Ativação dos mastócitos

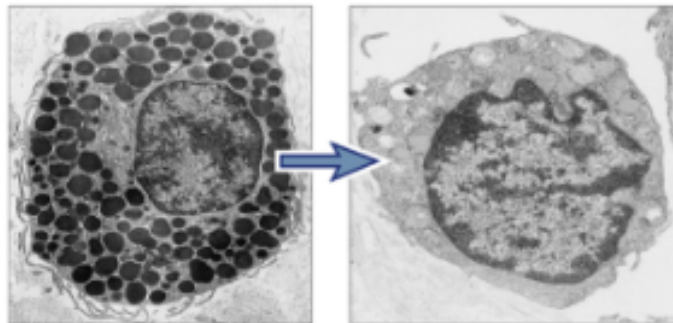


Degranulação de mastócitos

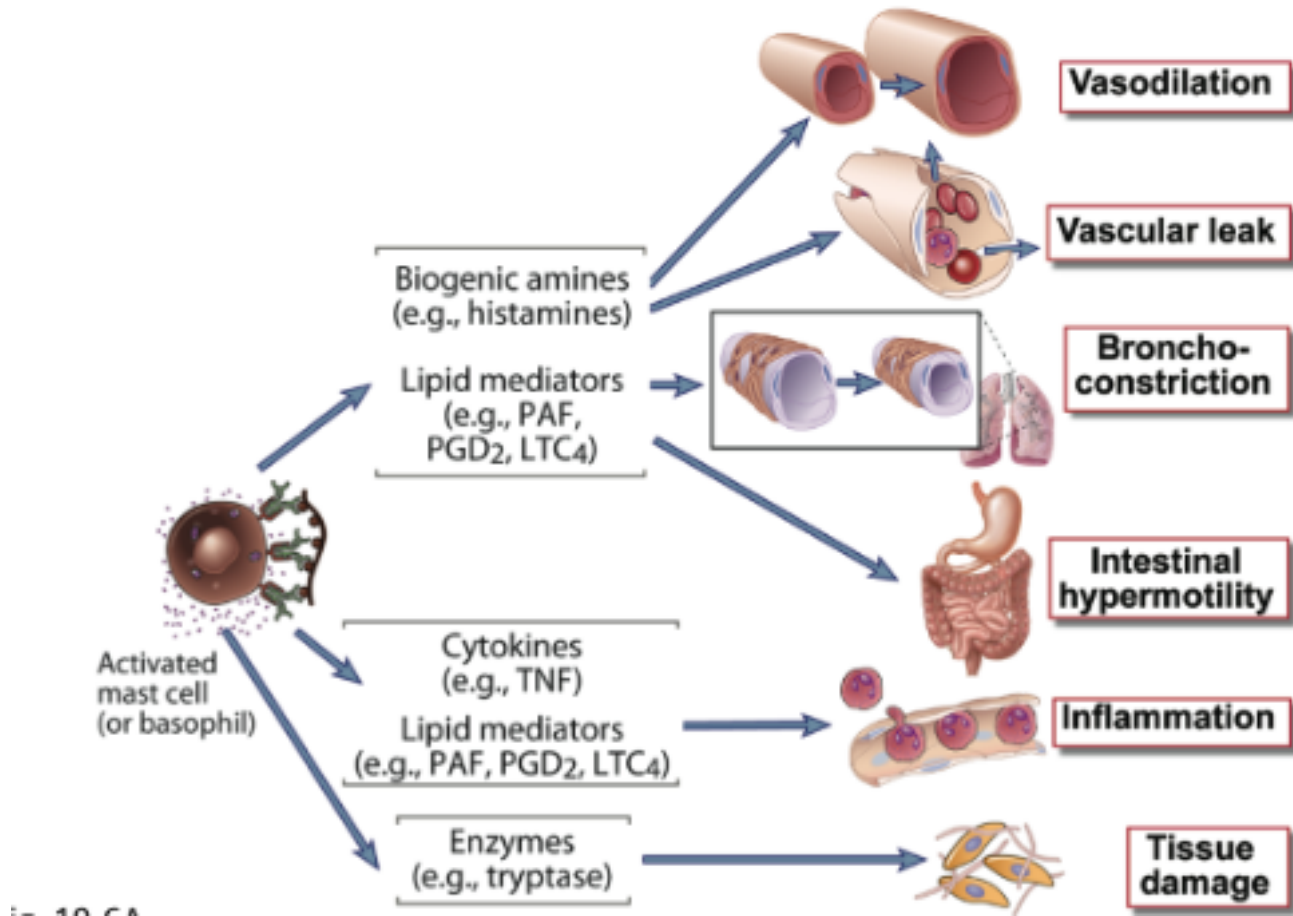
Light
microscopy



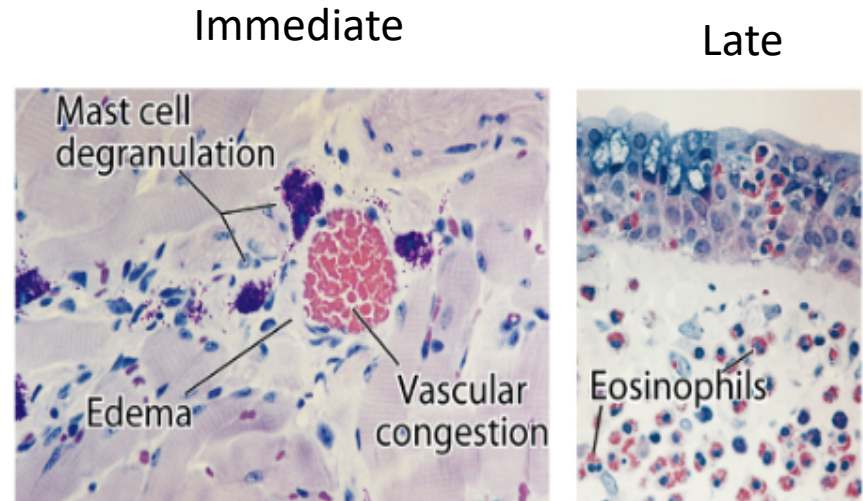
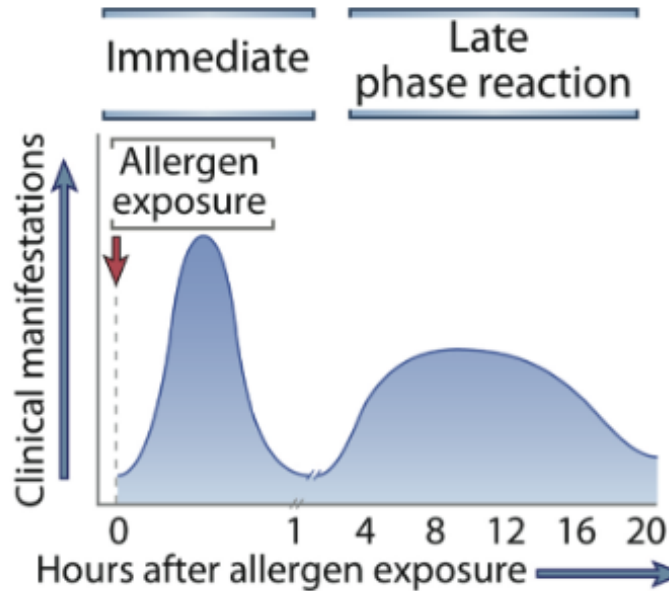
Electron
microscopy



Ativação dos mastócitos: efeitos biológicos



Fases das Reações do Tipo I

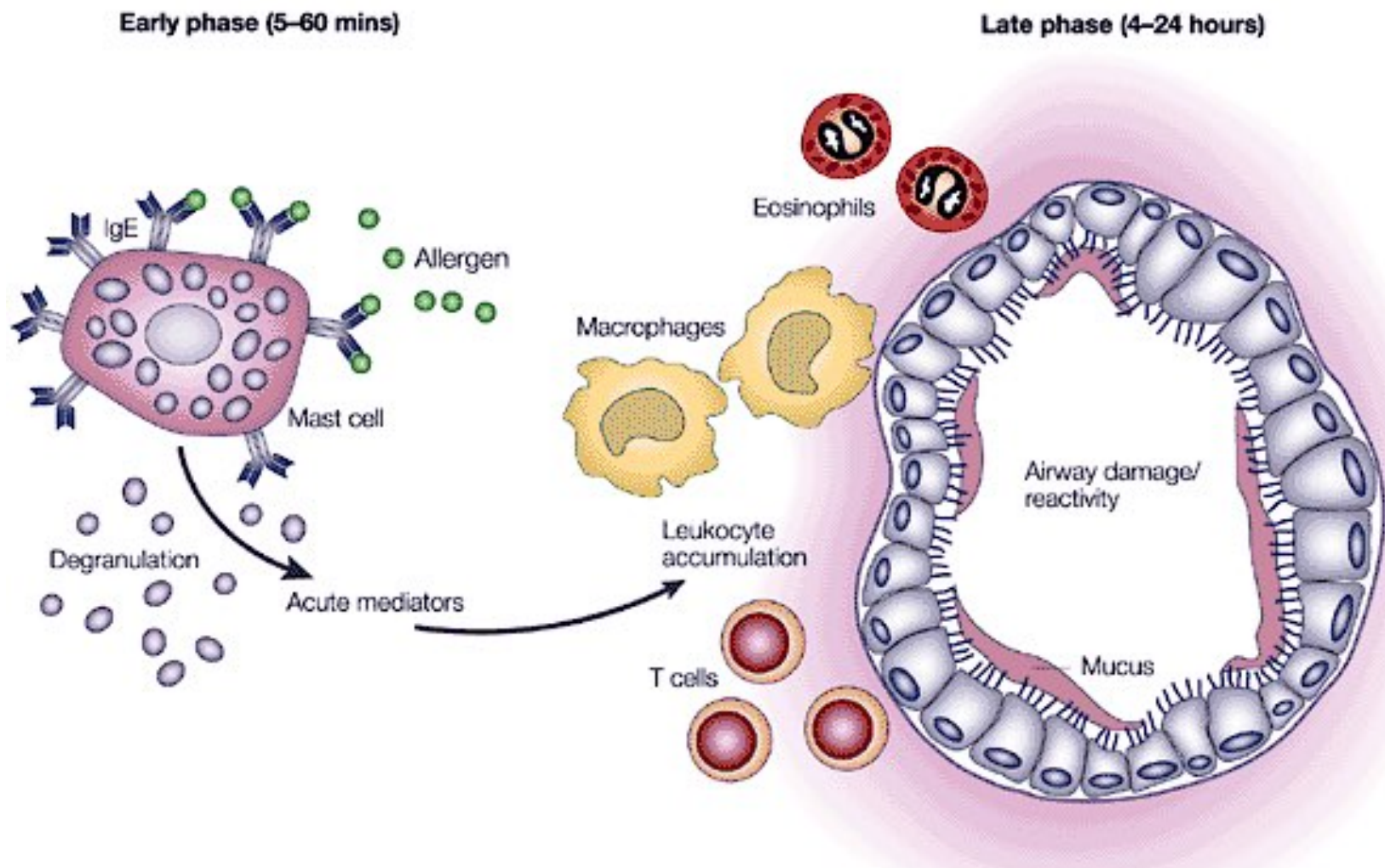


A fase imediata é mediada por **Aminas vasoativas e mediadores lipídicos**.
Causa vasodilatação, congestão, edema

A fase tardia é mediada por **citocinas e med. lipídicos**.
IL-4 (mais IgE), IL-13 (muco), IL-5 (eosinofilia e ativação de eosinófilos), TNF- α
Causa infiltração inflamatória rica em eosinófilos, neutrófilos, macrófagos e células Th2.

ALERGIAS

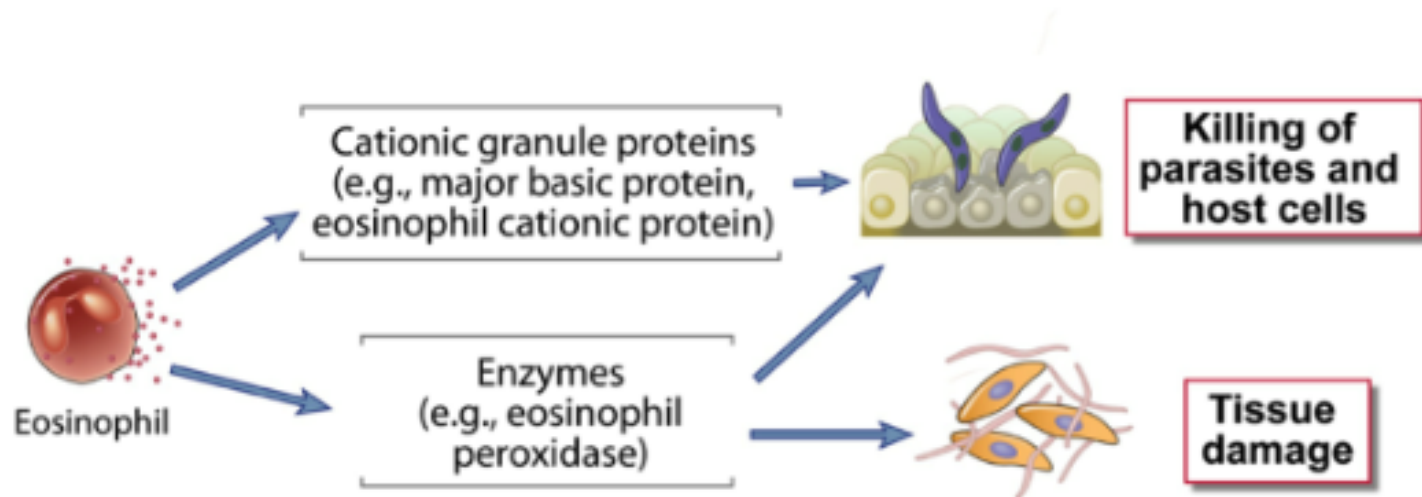
- ▶ reações locais - **asma**: fase tardia



Função dos Eosinófilos

- São abundantes nas reações de fase tardia

A IL-5 produzida pelas células Th2 promovem a produção e ativação dos eosinófilos. Quimiocina (Eosinophil Chemotactic Factor) promove o recrutamento de eosinófilos para locais inflamatórios da reação de fase tardia



Manifestações clínicas

- Localizada: rinite alérgica, alergias alimentares, **asma** etc.
- Sistêmica: **choque anafilático**

Asma

- afeta 1 a 20% da população mundial
- Comum em crianças
- Pré-disposição genética - ATOPIA
- Fatores desencadeadores: fumo, rinites, sinusites, alterações climáticas, refluxo gastresofágico, drogas, fatores ocupacionais, estresse.

Fonte: F.SN Engl J Med, Vol. 344, No. 5 .February 1, 2001

Histopathologic Features of Bronchial Asthma

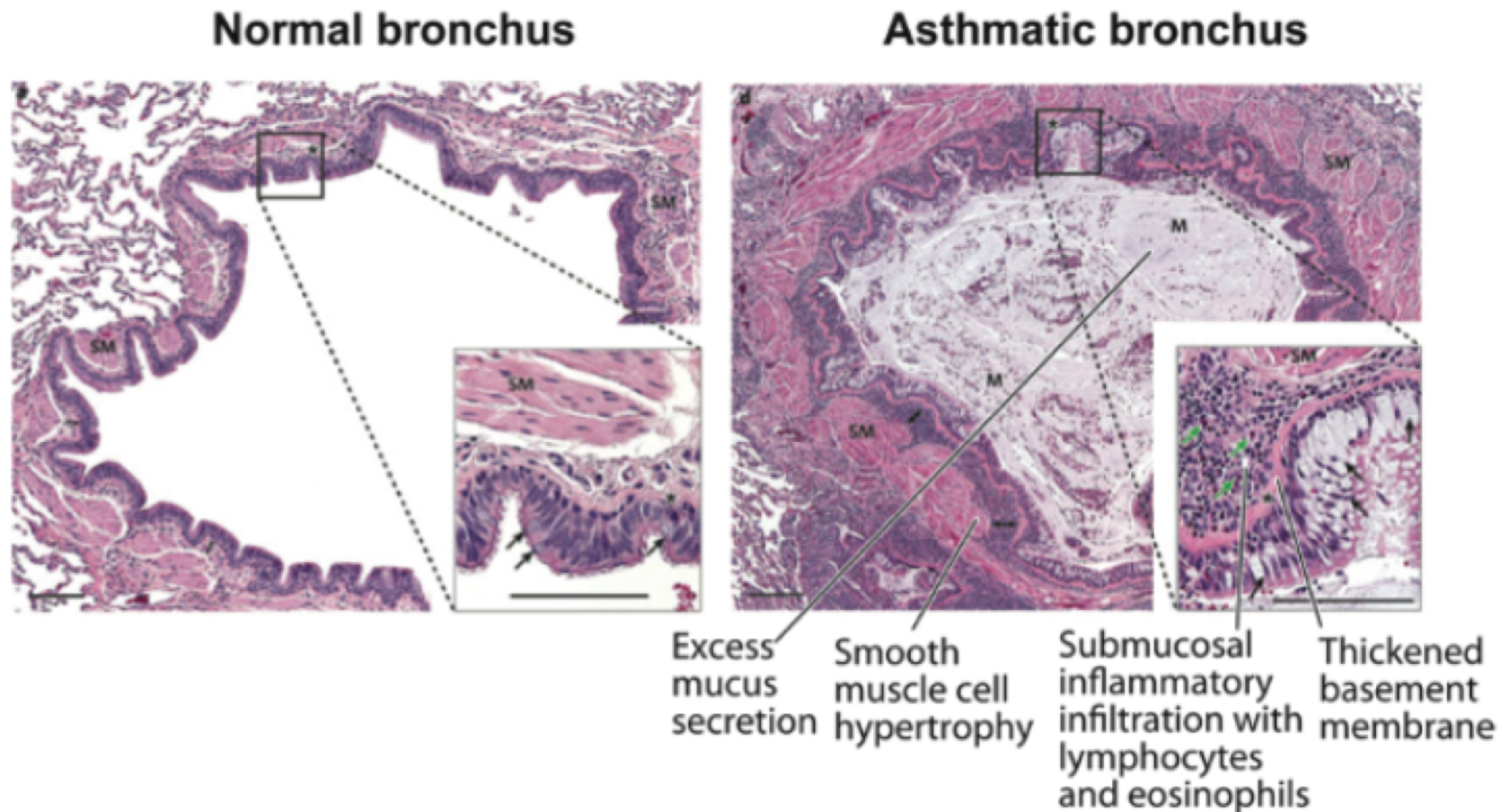


Fig. 19-9

ASMA

Tabela 1. Variações na prevalência de asma em diferentes regiões

Faixas de prevalência	Países
Maior que 10%	Brasil, EUA, Canadá, Reino Unido, Austrália, Nova Zelândia
Entre 7,6-10%	Uruguai, Paraguai, África do Sul, Israel, República Tcheca, Finlândia
Entre 5,1-7,5%	Argentina, Chile, Alemanha, França, Espanha, Suécia, Japão
Entre 2,6-5,0%	México, Itália, Dinamarca, Polônia, Índia, Coreia do Sul
Entre 0-2,5%	Suíça, Rússia, Grécia, China

Global Initiative for Asthma. Update 2006. www.ginasthma.com

ALERGIAS: OUTROS EVENTOS

Urticária



Angiedema



Dermatite atópica:Eczema

Susceptibilidade genética (Herança Poligênica)



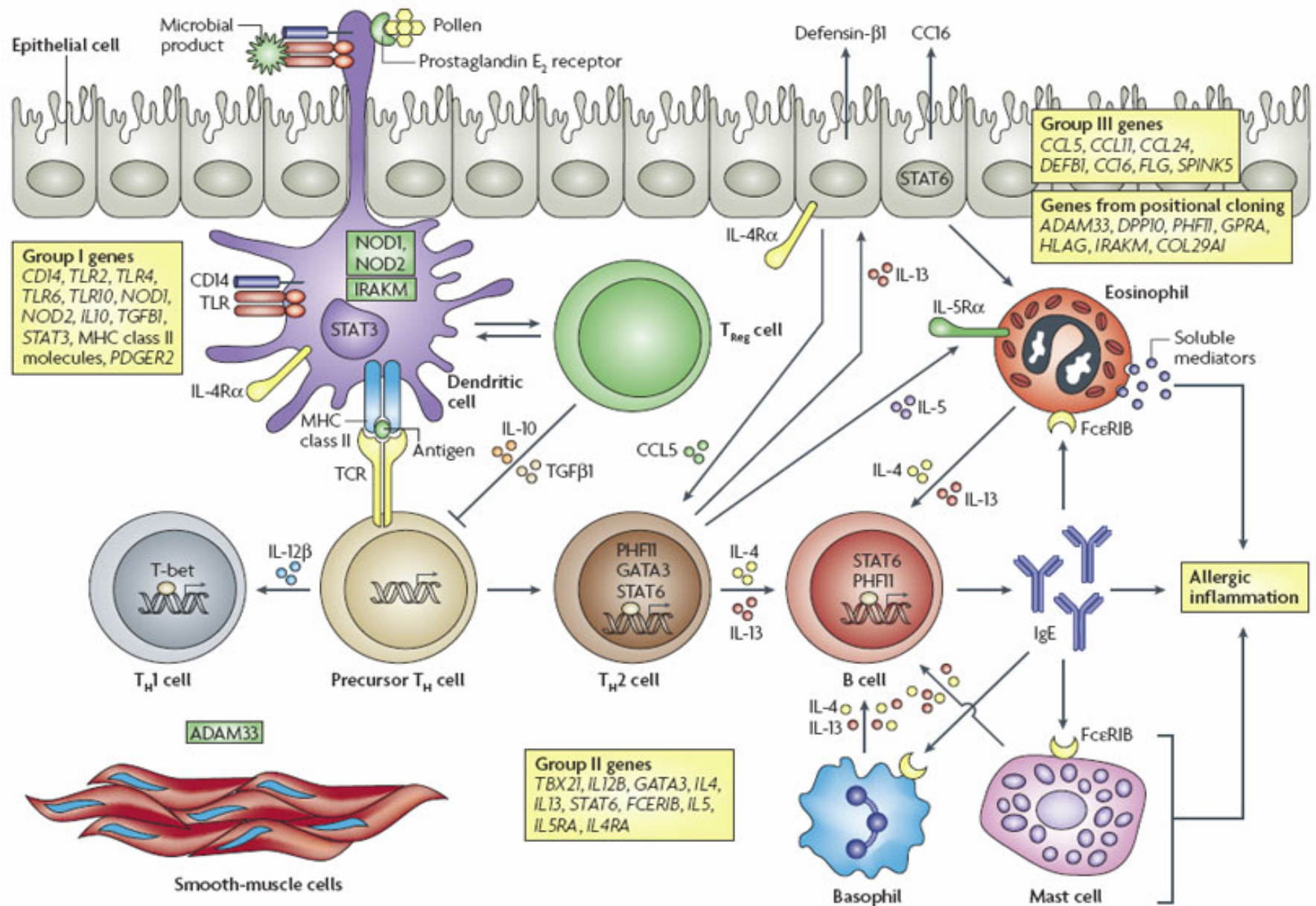
x



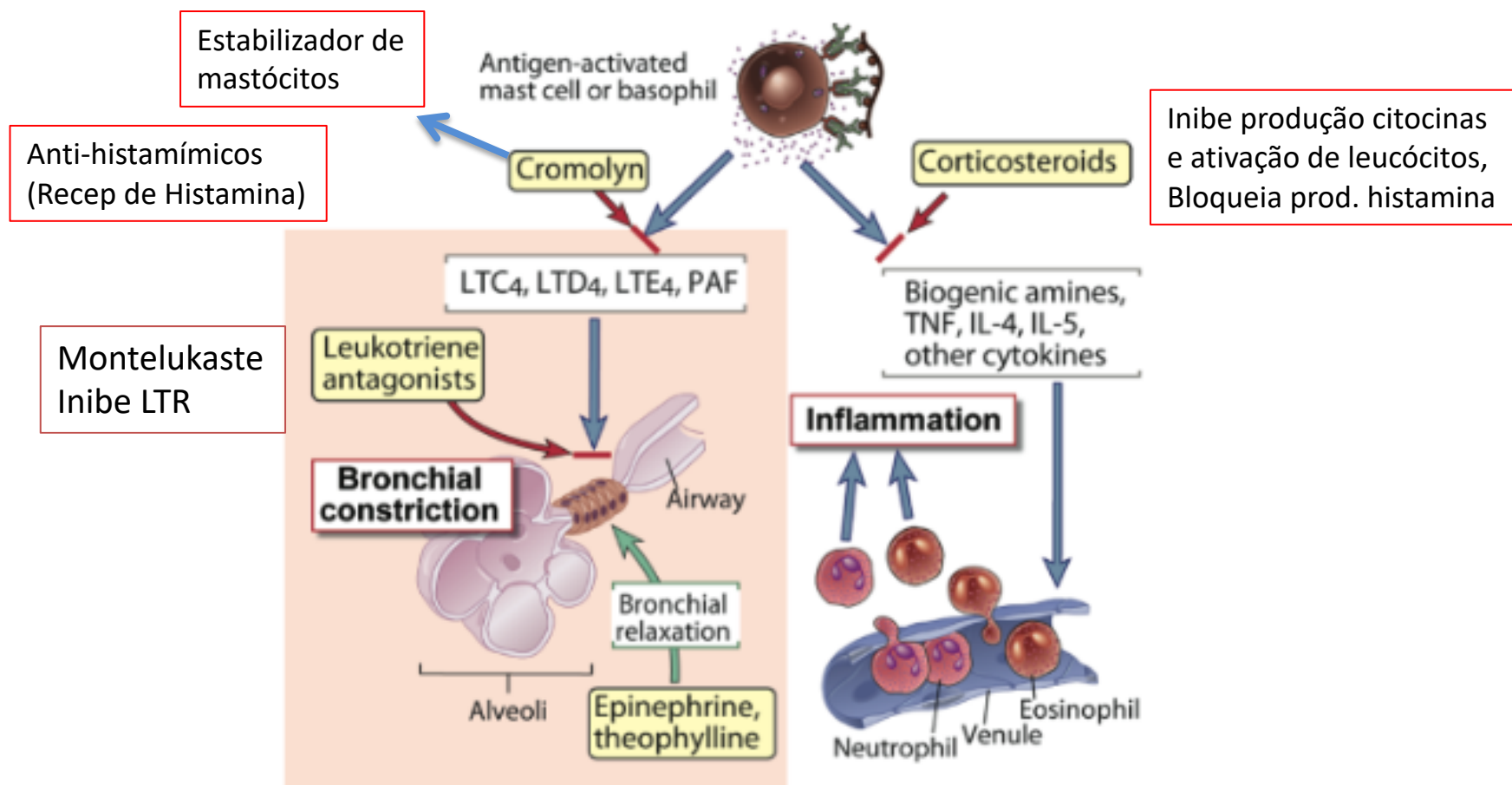
Ex: Camundongo B6 + Ag A : Baixos Níveis de IgE, Altos Níveis de IgG

Camundongos SJL + Ag A : Altos Níveis de IgE e Baixos Níveis de IgG

GENES ASSOCIADOS A SUSCEPTIBILIDADE ÀS ALERGIAS

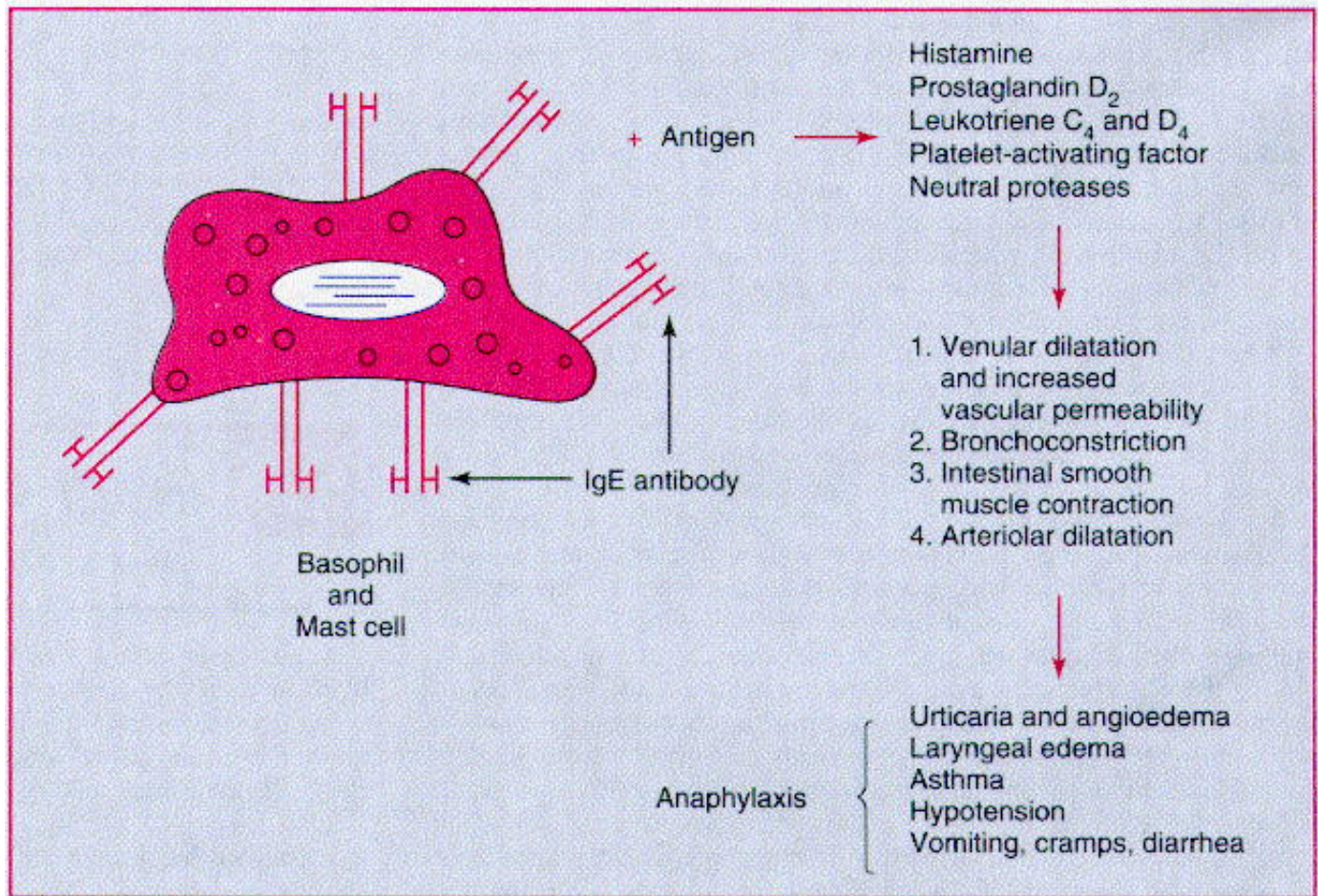


Mediadores e tratamentos da asma

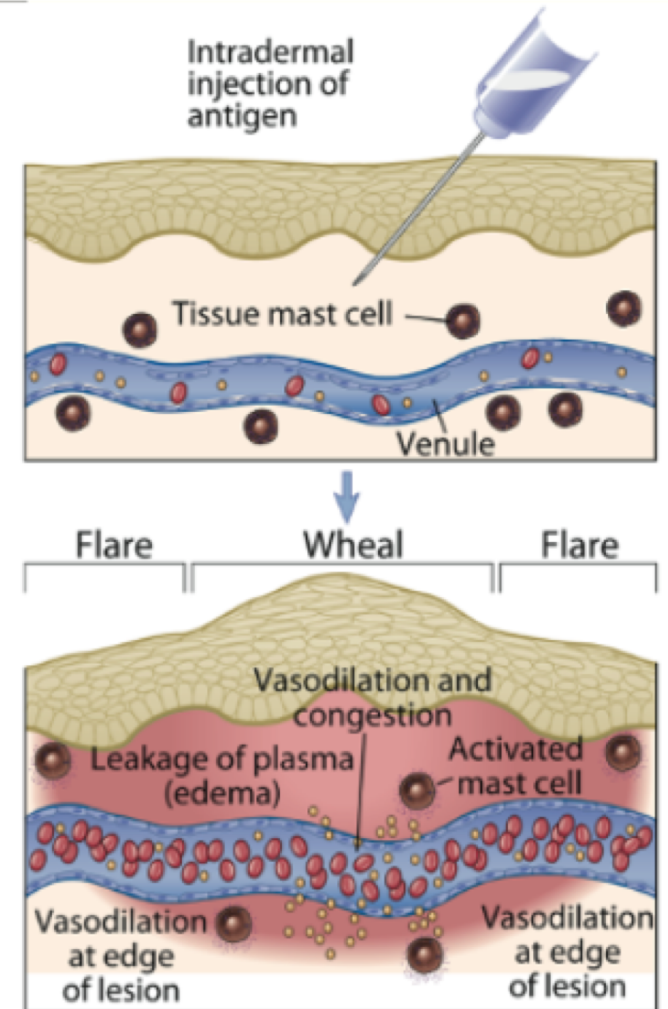


Contrai musc. vascular, maior rendimento cardíaco, inibe degranulação

Hipersensibilidade imediata sistêmica; O choque anafilático



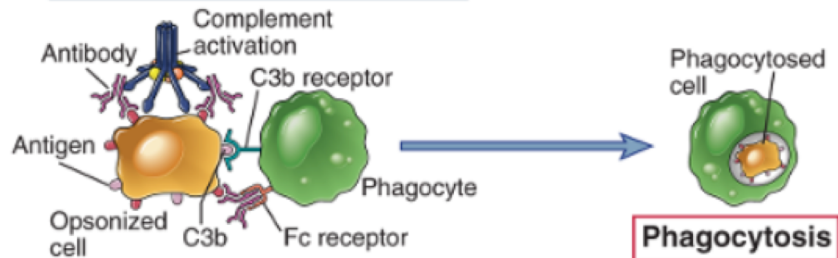
Teste cutâneo para determinação de alergias



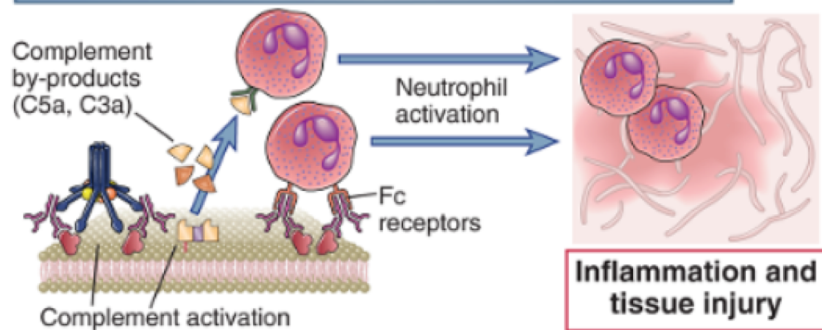
Hipersensibilidade do Tipo II

- Desencadeada por anticorpos que se ligam a células ou à matriz extracelular
- Tipos de patologias:
 - 1- **Lesivas ou Destrutivas** : o autoanticorpo reage com o próprio antígeno ao nível da superfície celular – como é o caso das **anemias hemolíticas**
 - 2- **Bloqueadoras** : o autoanticorpo bloqueia o receptor sobre a superfície da célula correspondente, impedindo a sua atuação como ligante natural do receptor, ex: **Myasthenia gravis**
 - 3- **Ativadoras** : ou estimuladoras, onde os autoanticorpos funcionam como agonistas, ex: **hipertiroidismo**

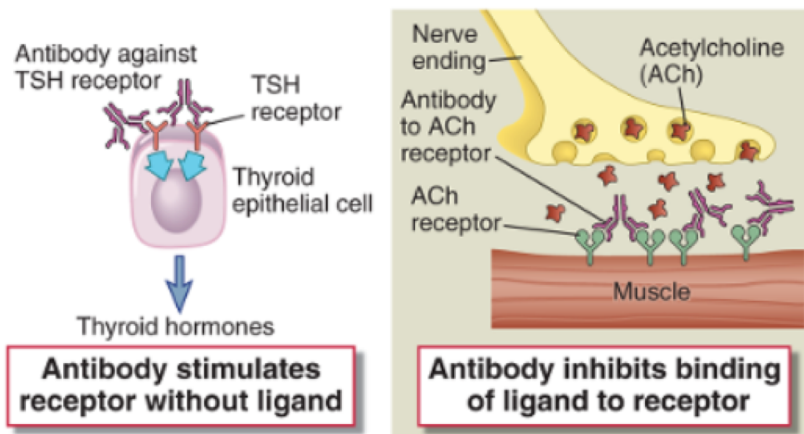
A Opsonization and phagocytosis



B Complement- and Fc receptor-mediated inflammation



C Abnormal physiologic responses without cell/tissue injury

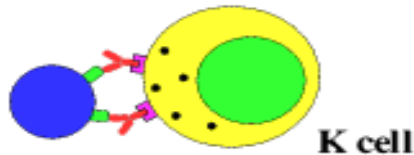


Mecanismos efetores da Hipersensibilidade do Tipo II

Hipersensibilidade Tipo II

ADCC mediada por célula NK, macrófago ou eosinófilo

Type II Hypersensitivity



Antibody dependent cell cytotoxicity

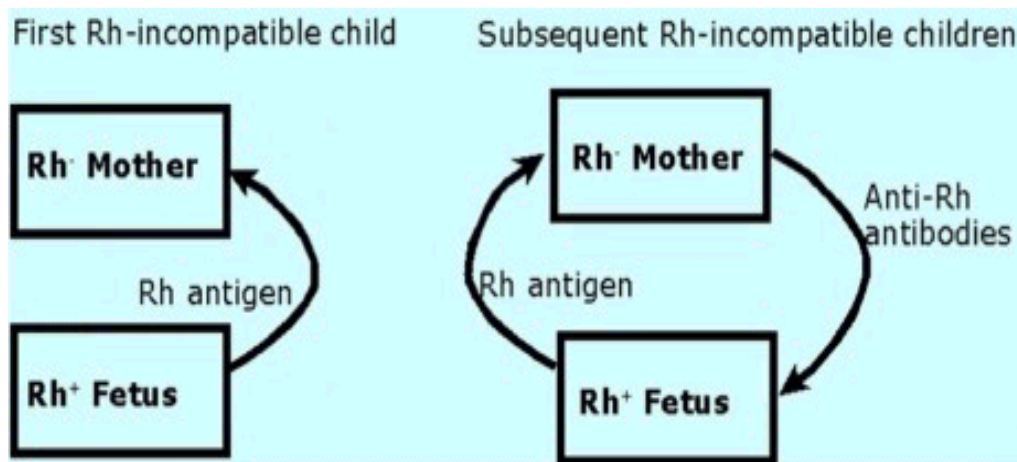


- As reações deste tipo são mediadas pela interacção de antígenos presentes na superfície de diferentes células com anticorpos do tipo IgG.
- Monócitos e granulócitos liberam produtos tóxicos (enzimas, H₂O₂, NO)
- Células NK têm FcR γ , degranulam (granzima, perforina , proteoglicana) e induzem a apoptose da cel. alvo (ADCC)

Hipersensibilidade Tipo II

(Ex. Típico: Reações por anticorpos anti-hemácias)

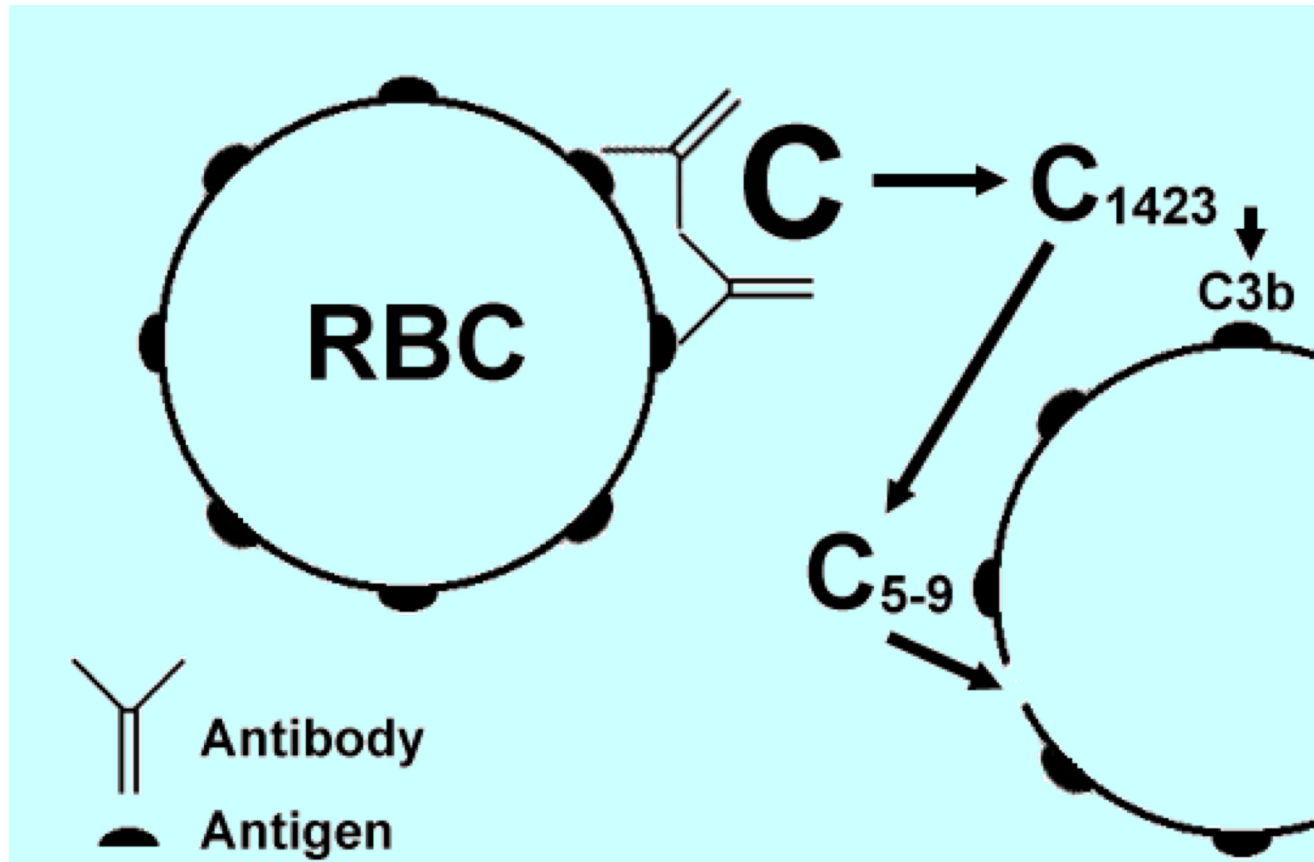
1. Respostas a antígenos próprios de eritrócitos (anemias AI)
 - a) Transfusões de sangue (indivíduo que recebe uma transfusão e possui anticorpos pré-existentes contra o mesmo).
 - b) Eritroblastose fetal



Tipo II- **Destrutiva**

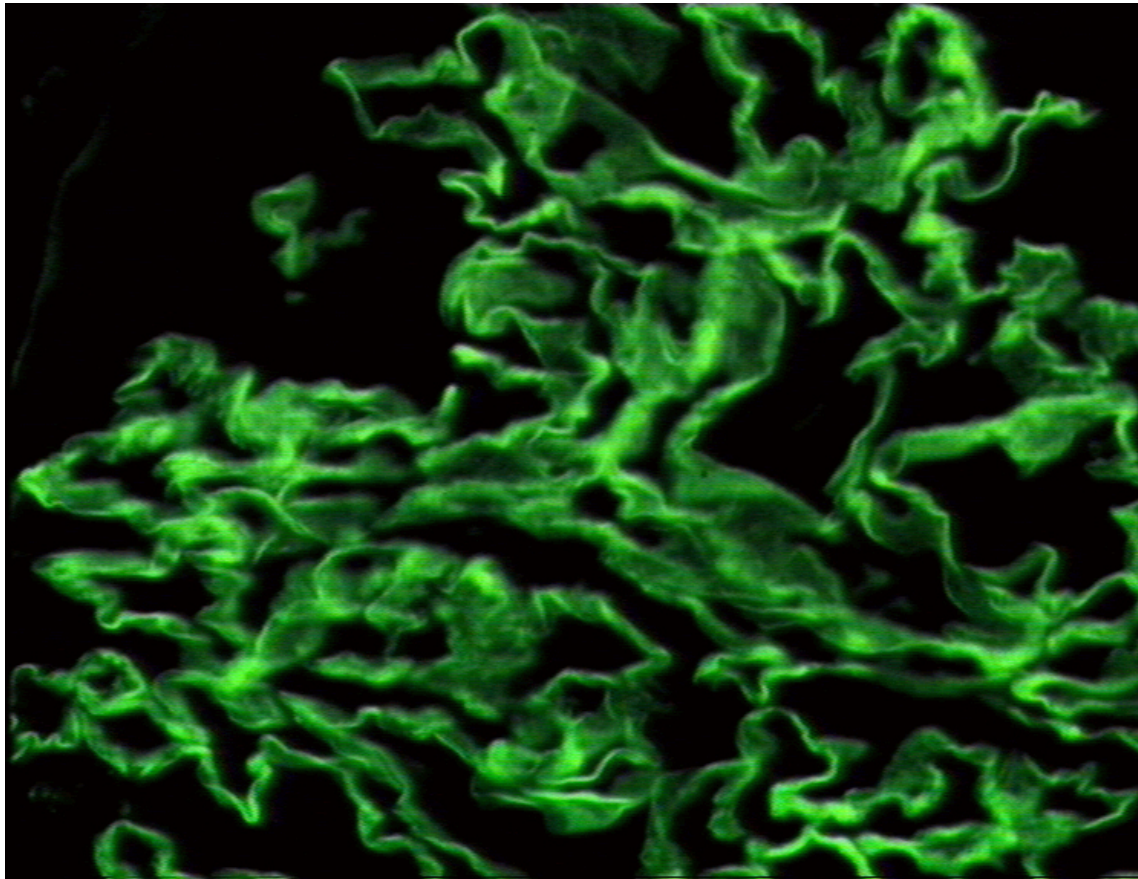
Anemias auto-imunes/Eritroblastose fetal/transfusões ABO-incompatíveis

Participação do S. Complemento



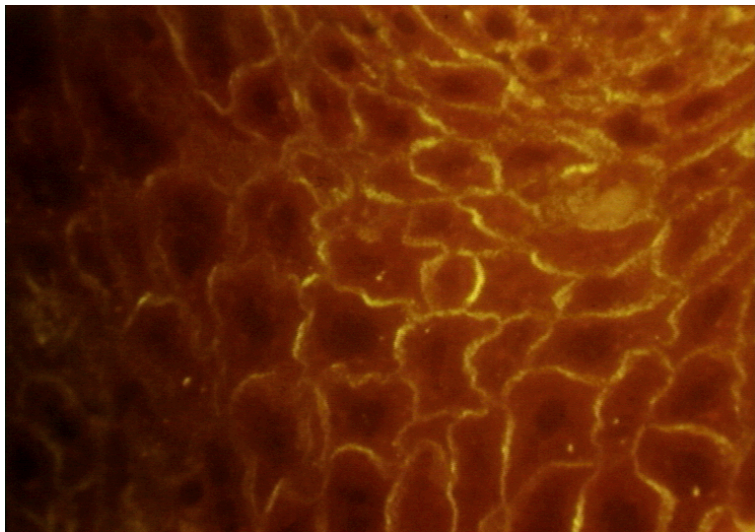
Tipo II- **Lesiva** Ac anti-Membrana Basal do Glomérulo Renal ou Pulmão

Imunofluorescência com anticorpo anti-IgG humana marcado com fluoresceína



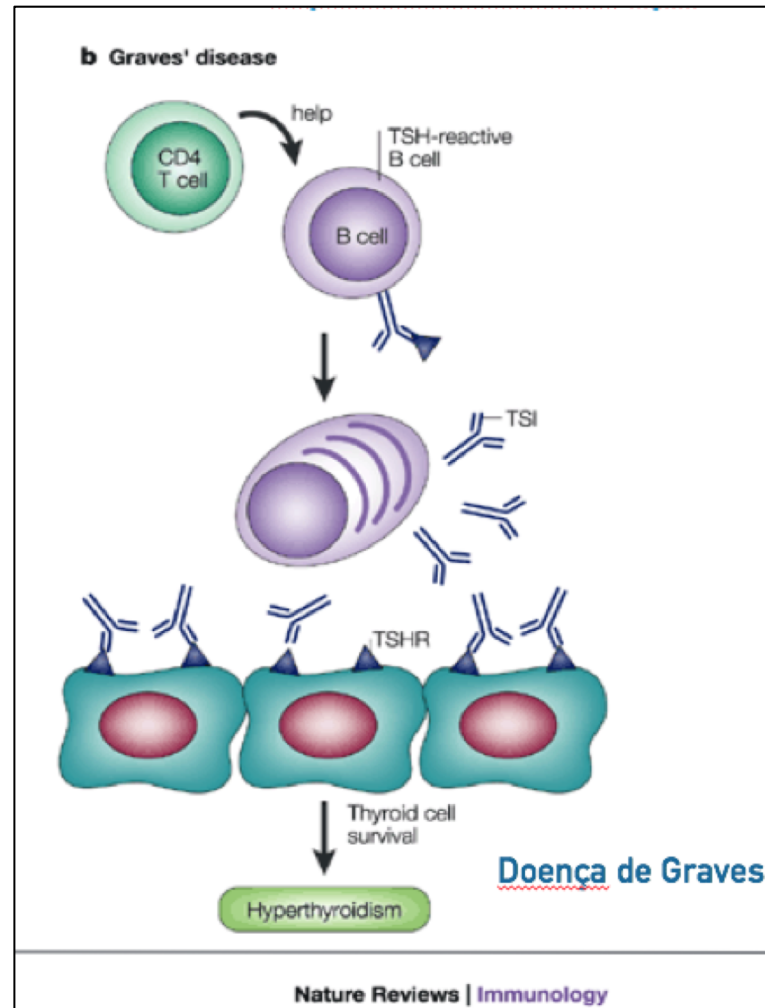
Síndrome de Goodpasture

Tipo II- **Lesiva** Anticorpo anti-moléculas de adesão do epitélio (desmogleínas)



Pênfigo foliáceo (bolhas na pele e/ou nas mucosa)

Citotoxicidade mediada por Ac (Hipersensibilidade tipo II- ESTIMULATÓRIA)

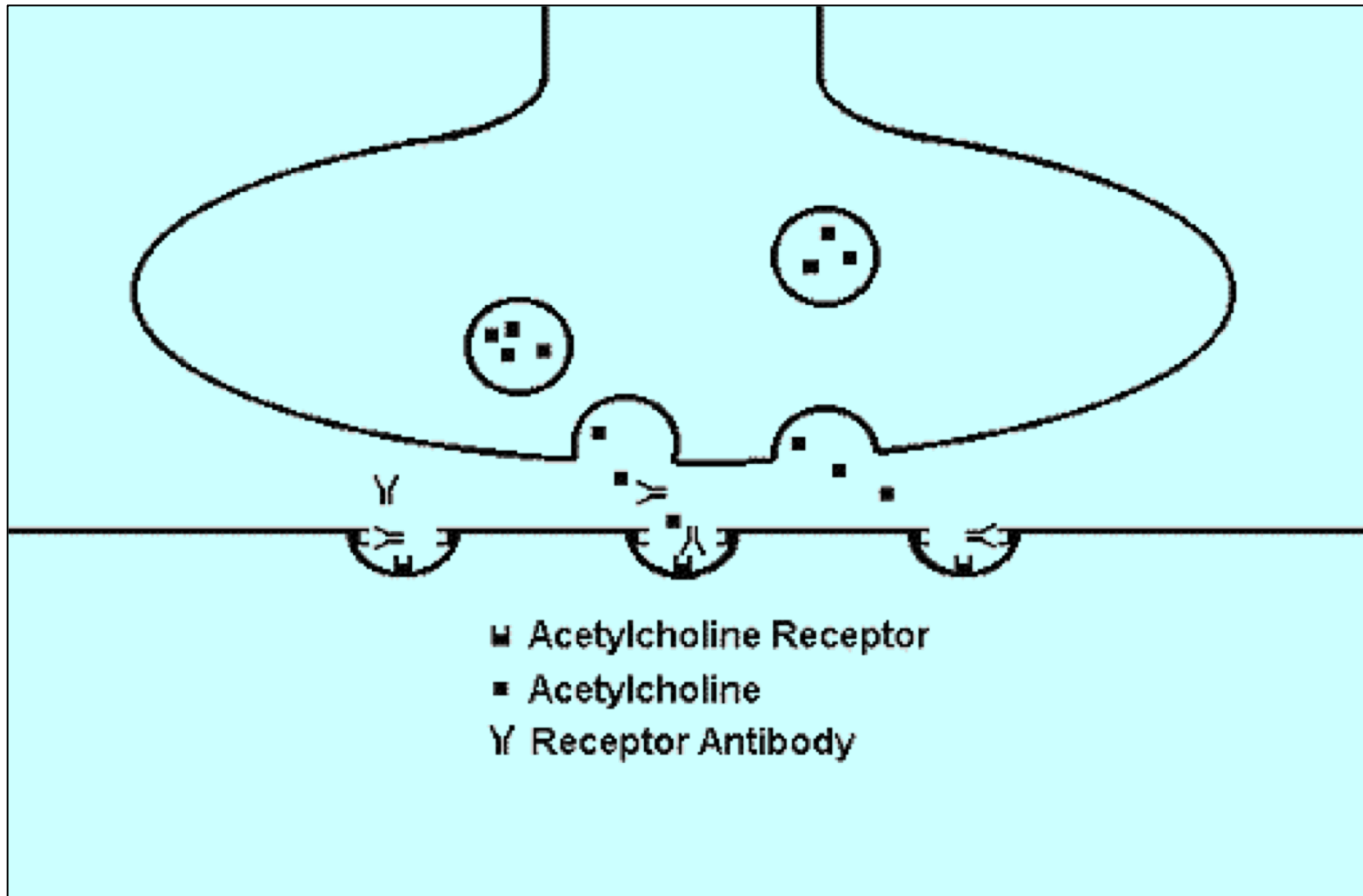


Citotoxicidade mediada por Ac (Hipersensibilidade tipo II)



- ▶ Doença de Graves
- ▶ Hipertireoidismo
- ▶ oftalmopatia

Tipo II- **Bloqueadora**: Anticorpo contra o receptor de acetil-colina



Myasthenia Gravis

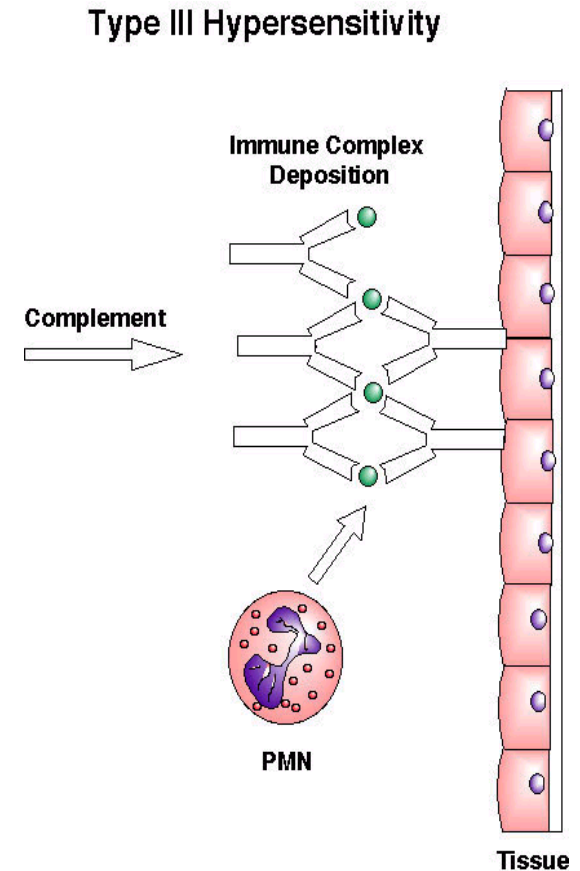
Doença	Antígeno-alvo	Mecanismos de doença	Manifestações clinicopatológicas
Anemia hemolítica auto-imune	Proteínas da membrana eritrocitária (antígenos do grupo sanguíneo Rh, antígeno I)	Opsonização e fagocitose das hemácias	Hemólise, anemia
Púrpura trombocitopênica auto-imune	Proteínas da membrana plaquetária (integrina gpIIb:IIIa)	Opsonização e fagocitose de plaquetas	Hemorragia
Pênfigo vulgar	Proteínas nas junções intercelulares das células epidérmicas (caderina epidérmica)	Ativação de proteases mediada por anticorpos, ruptura de adesões intercelulares	Vesículas da pele (bolhas)
Vasculite causada por ANCA	Proteínas dos grânulos dos neutrófilos, presumivelmente liberadas de neutrófilos ativados	Desgranulação e inflamação de neutrófilos	Vasculite
Síndrome de Goodpasture	Proteína não-colagenosa nas membranas basais dos glomérulos renais e alvéolos pulmonares	Inflamação mediada por complemento e receptor de Fc	Nefrite, hemorragia pulmonar
Febre reumática aguda	Antígeno estreptocócico da parede celular; o anticorpo reage cruzadamente com o antígeno do miocárdio	Inflamação e ativação de macrófagos	Miocardite, artrite
Miastenia grave	Receptor de acetilcolina	Anticorpo inibe a ligação com acetilcolina, receptores modulam para baixo	Fraqueza muscular, paralisia
Doença de Graves (hipertireoidismo)	Receptor de TSH	Estimulação de receptores do TSH mediada por anticorpos	Hipertireoidismo
Diabetes resistente à insulina	Receptor de insulina	Anticorpo inibe a ligação da insulina	Hiperglicemia, cetoacidose
Anemia perniciosa	Fator intrínseco das células parietais gástricas	Neutralização do fator intrínseco, diminuição da absorção de vitamina B ₁₂	Eritropoese anormal, anemia

Abreviaturas: ANCA, anticorpos anticitoplasmáticos neutrofílicos; TSH, hormônio tireostimulante.

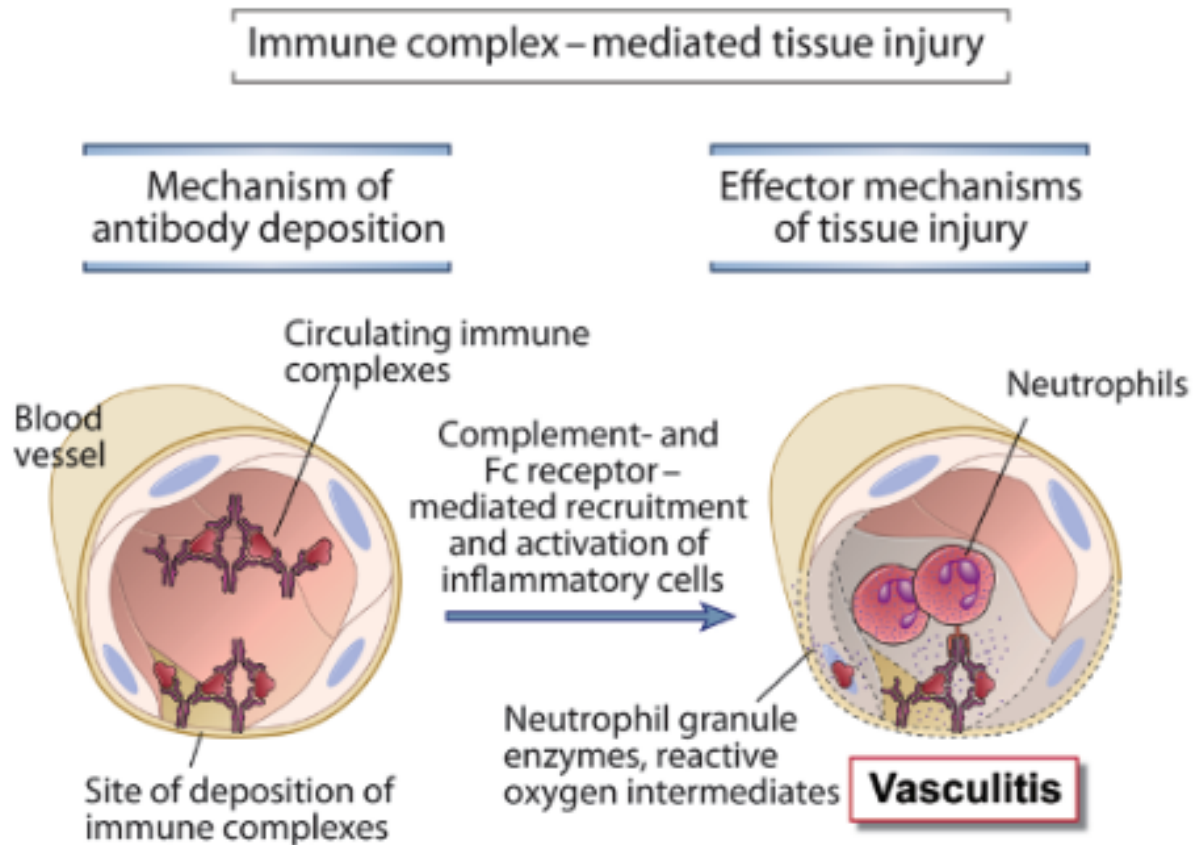
Hipersensibilidade do Tipo III ou por Imunocomplexos

Hipersensibilidade do Tipo III

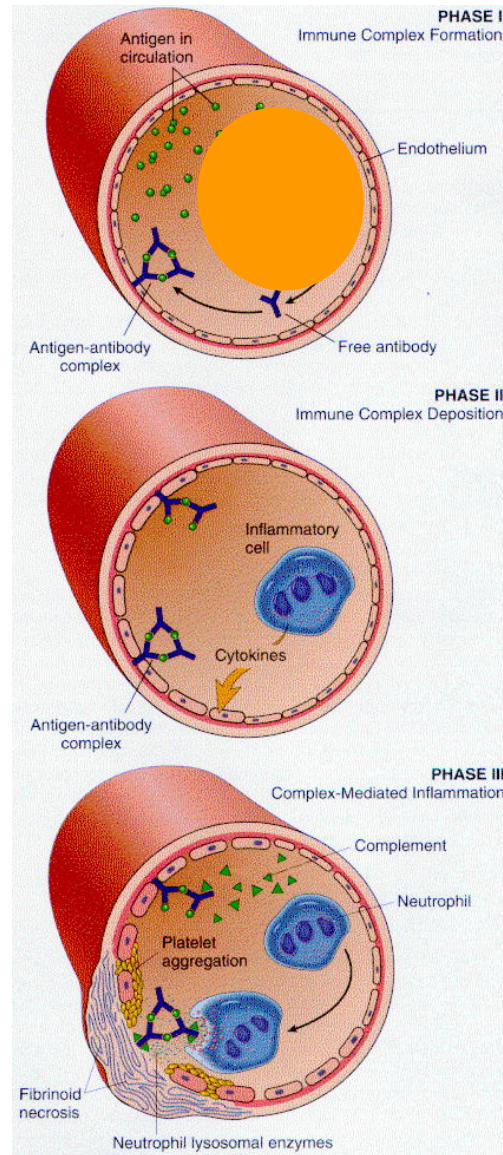
- Desencadeada por imunocomplexos dirigidos a antígenos solúveis que se depositam em tecidos, causando danos geralmente sistêmicos
- A reação tóxica é iniciada quando o Ag se liga ao Ac, tanto na circulação ou em locais extravasculares onde o Ag pode ser depositado.
- Deposição dos **imunocomplexos** nos tecidos e ativação do **complemento**, com quimiotaxia e ação de **neutrófilos**
- Sítios de deposição preferenciais: sinóvia, glomérulos, pequenas artérias, endocárdio, capilares cerebrais



Mecanismos efector da Hipersensibilidade Tipo III



Hipersensibilidade Tipo III = Necrose Fibrinóide



Hipersensibilidade Tipo III

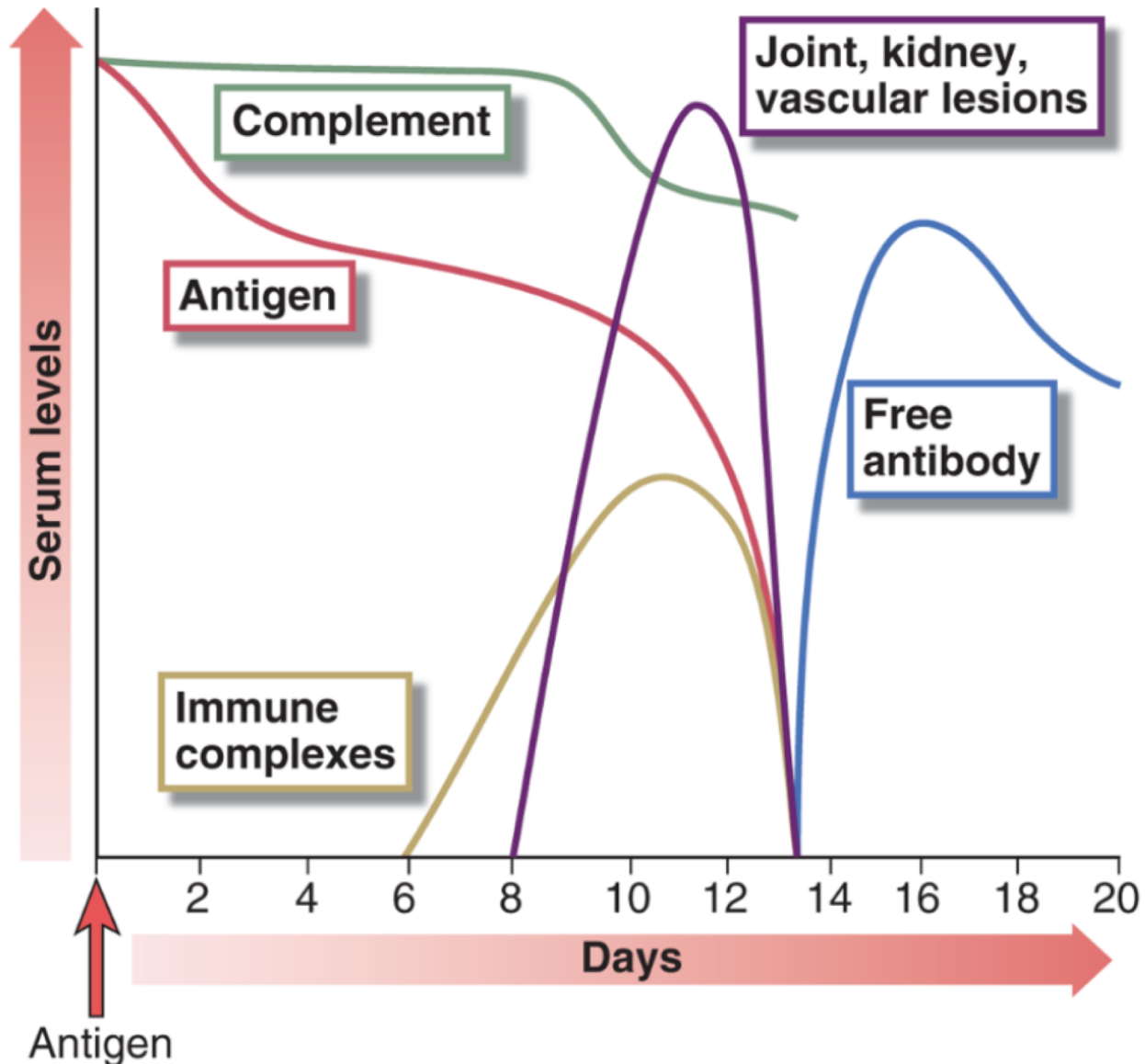
(Persistência dos imunocomplexos)

Complexos imunes estão presentes no nosso sistema e geralmente são removidos de maneira eficaz; ocasionalmente ocorrem doenças-reações de hipersensib. tipo III- quando estes complexos não são removidos (complexos pequenos formados em grande quantidade de ag)

Causas:

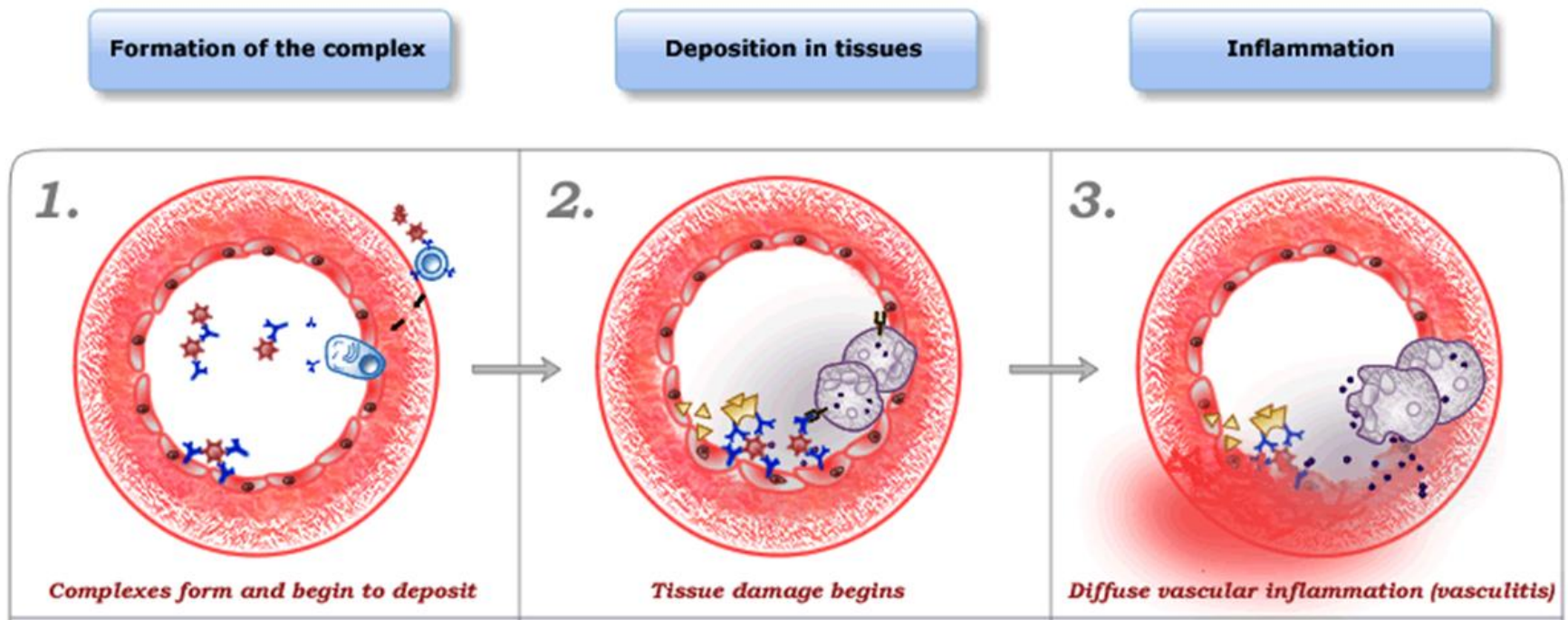
- a) infecção persistente (antígeno microbiano)
- b) defeito intrínseco no sistema de eliminação de ICs. Deficiência nos receptores para complemento (CR1- liga C3b) das hemácias ou no sistema fagocítico
- c) extrínseco (antígeno ambiental)

Sequência das respostas imunológicas na **Doença do soro** **Aguda Experimental**

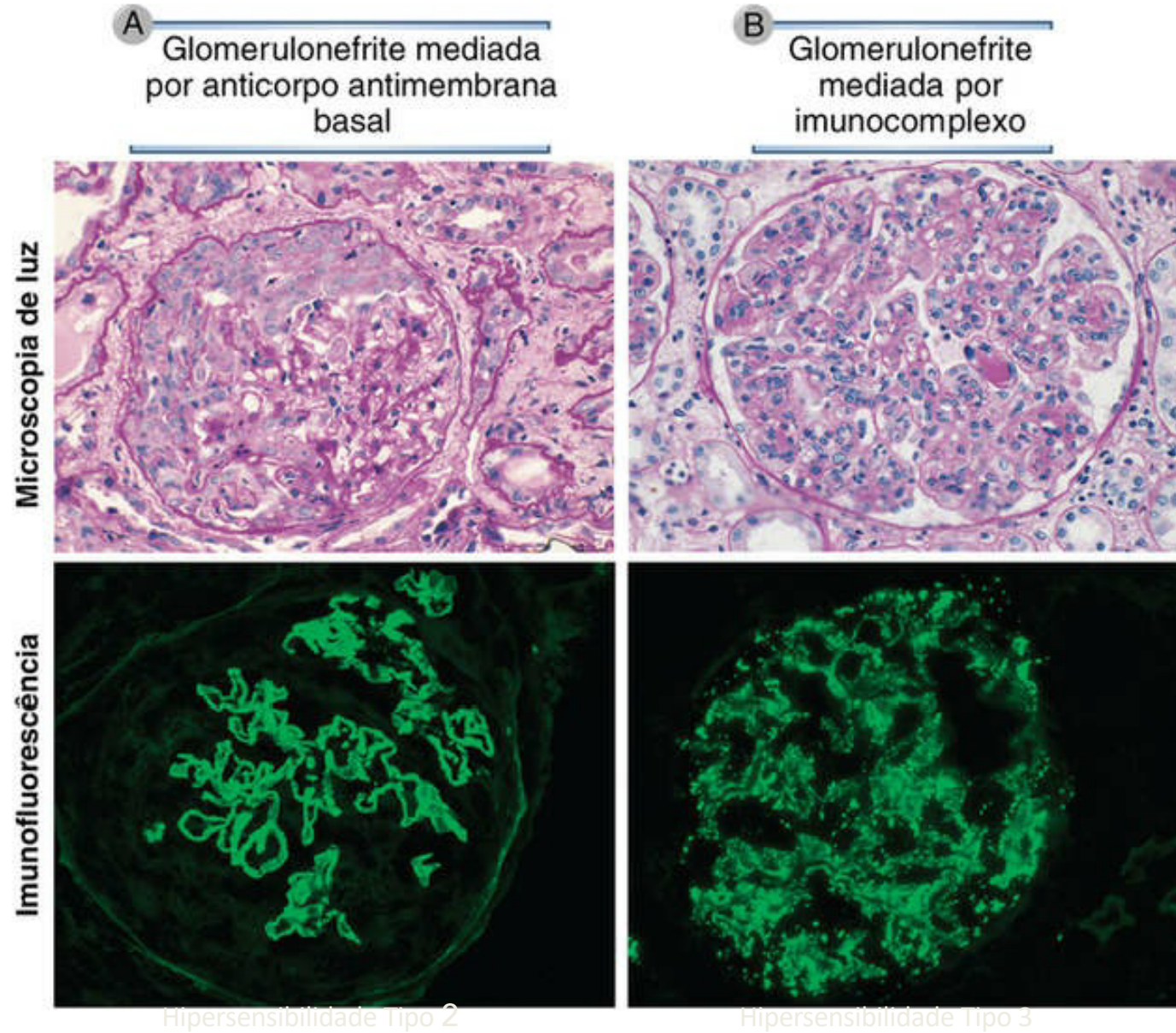


Reação de Arthus: Modelo de Deposição Local de ICs

- 1- Várias injeções de ag localmente; 2- Altos títulos de Ac IgG ou IgM;
3- Nova injeção local de ag; 4- Formação local de ICs; 5- Vasculite necrotizante



CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS DA GLOMERULONEFRITE MEDIADA POR ANTICORPOS



Doenças Humanas Mediadas por Imunocomplexos

DOENÇA	ANTÍGENO ENVOLVIDO	MANIFESTAÇÕES CLÍNICOPATOLÓGICAS
Lúpus eritematoso sistêmico	DNA, nucleoproteínas, outras	Nefrite, artrite, vasculite
Glomerulonefrite pós-estreptocócica	Antígeno(s) estreptocócico(s) da parede celular: pode(m) ser “plantados” na membrana basal glomerular	Nefrite
Doença do soro	Proteínas variadas	Nefrite, artrite, vasculite