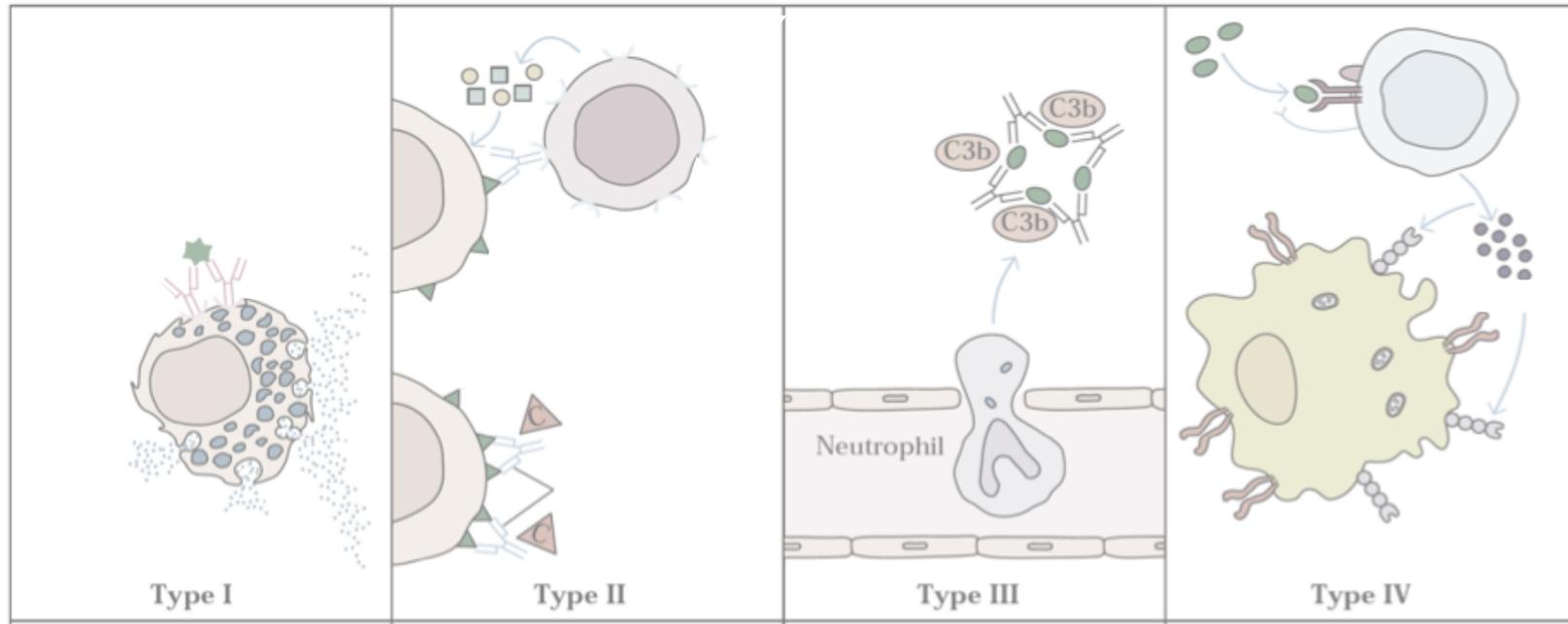


Hipersensibilidades

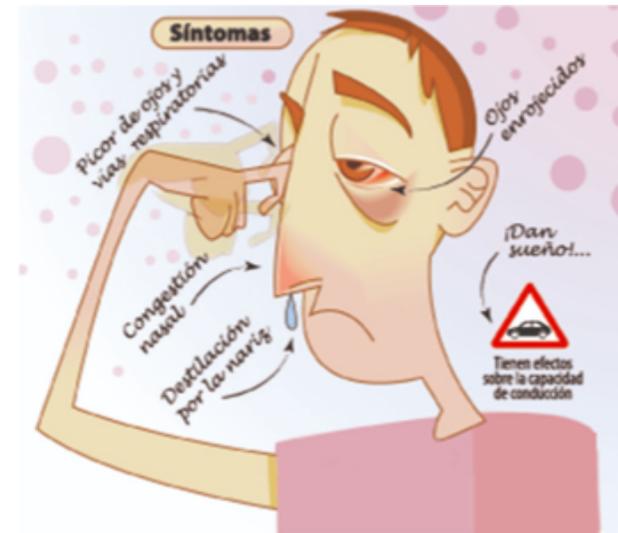
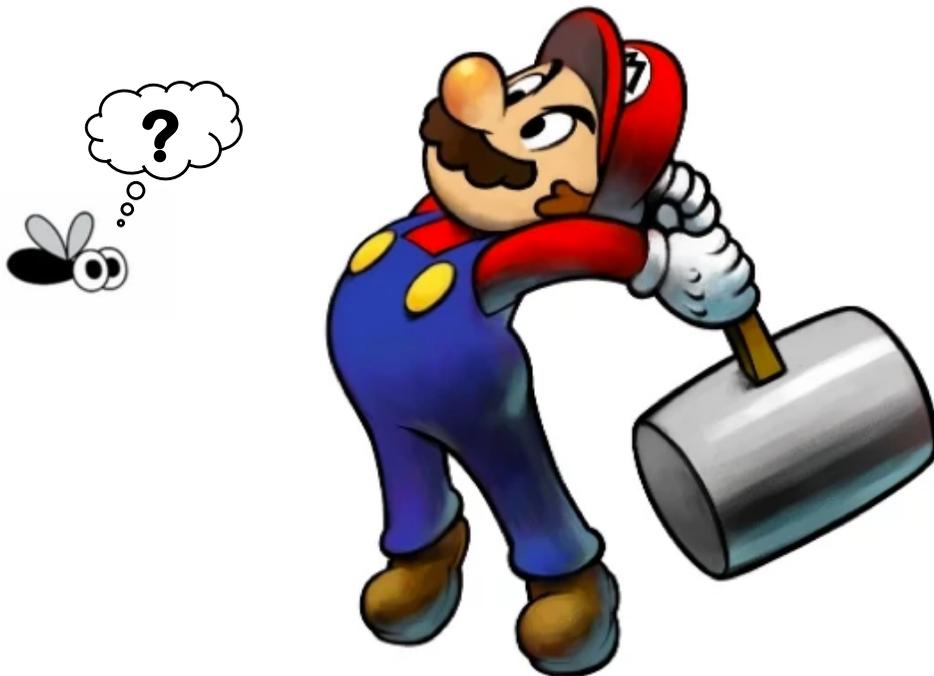


Tópicos da Aula

- ✓ Conceitos
- ✓ Classificação dos tipos de Reações de Hipersensibilidade
- ✓ Mecanismos efetores da Hipersensibilidade do tipo I
- ✓ Mecanismos efetores da Hipersensibilidade do tipo II
- ✓ Mecanismos efetores da Hipersensibilidade do tipo III
- ✓ Mecanismos efetores da Hipersensibilidade do tipo IV
- ✓ Outros tipos de Hipersensibilidade

Conceito

Reação de Hipersensibilidade:
Resposta imune exagerada contra antígenos e que
envolvem Patologias Complexas



Origem do Antígeno

Antígenos ambientais:
em geral provocam alergias

Antígenos próprios (autoimunidade):
falhas nos mecanismos de autotolerância

Reações contra micro-organismos:
Micro-organismos persistentes ou que causem reações cruzadas (mimetismo molecular)

Características Gerais

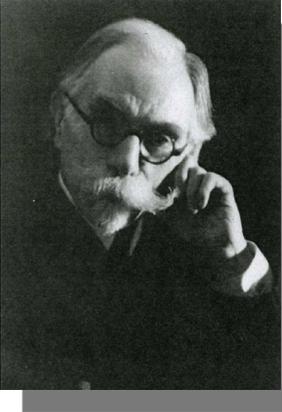
Não confere proteção, mas um aumento de **resposta inflamatória patológica**

O dano tecidual observado é **mediado por respostas imunes**

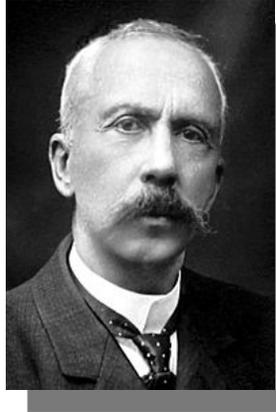
Necessário primeiro contato com antígeno - **sensibilização**

Gell & Coombs em 1963: **ainda usada apesar de algumas críticas**

Um breve histórico ...



Paul Jules Portier
(1866 – 1962)



Charles Robert Richet
(1850 – 1935)



Água viva



Anêmona do mar

Charles Richet:
Com o intuito de fazer uma
profilaxia

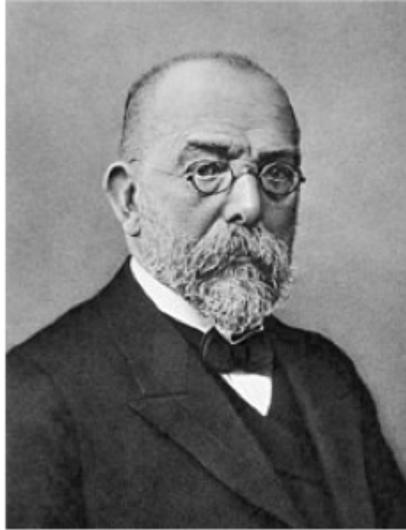
- 1902: cunhou o termo “anafilaxia”
(contra – proteção), em contraste a
“profilaxia”

- 1913 –Recebeu o Prêmio Nobel
em Fisiologia ou Medicina em
reconhecimento ao seu trabalho
sobre anafilaxia

Otto Carl Prausnitz e Heinz Küstner (1921): Reaginina

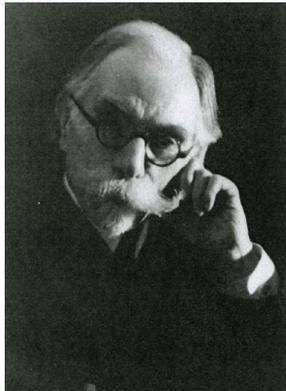
Ishizaka e col.: **IgE**

Um breve histórico ...

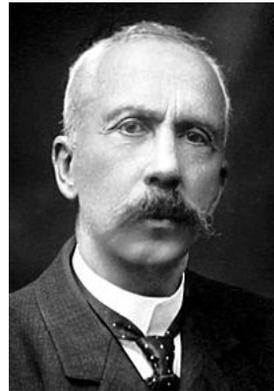


Roberto Koch

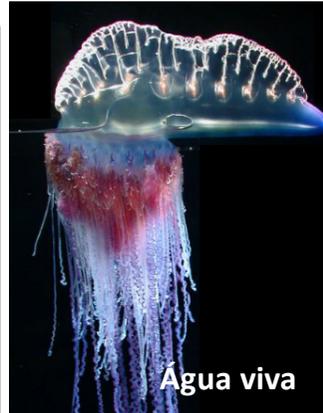
Choque tuberculínico
Não era transferido pelo
soro
Base celular da
hipersensibilidade tardia



Paul Jules Portier
(1866 – 1962)



Charles Robert Richet
(1850 – 1935)



Água viva



Anêmona do mar

Charles Richet:
Com o intuito de fazer uma
profilaxia

- 1902: cunhou o termo “anafilaxia”
(contra – proteção), em contraste a
“profilaxia”
- 1913 –Recebeu o Prêmio Nobel
em Fisiologia ou Medicina em
reconhecimento ao seu trabalho
sobre anafilaxia

Otto Carl Prausnitz e Heinz Küstner (1921) Reaginina

Ishizaka e col. (1996): IgE

Hipersensibilidade do tipo I: ALERGIAS

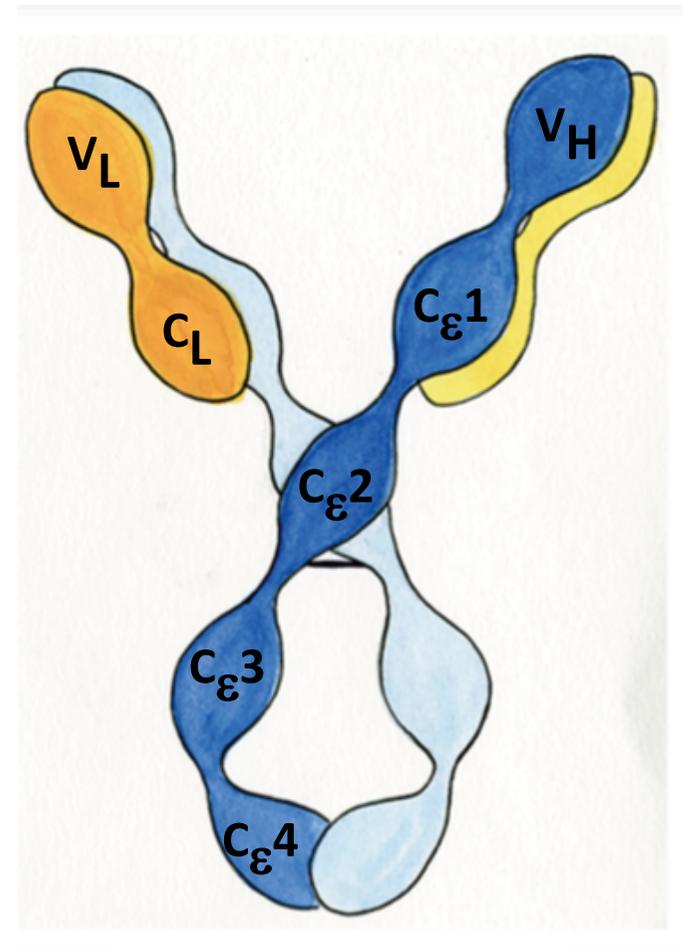
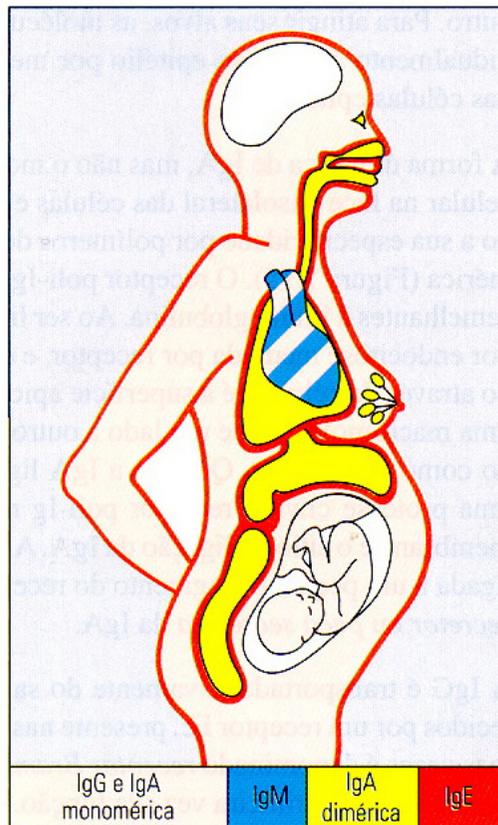


Hipersensibilidade do tipo I

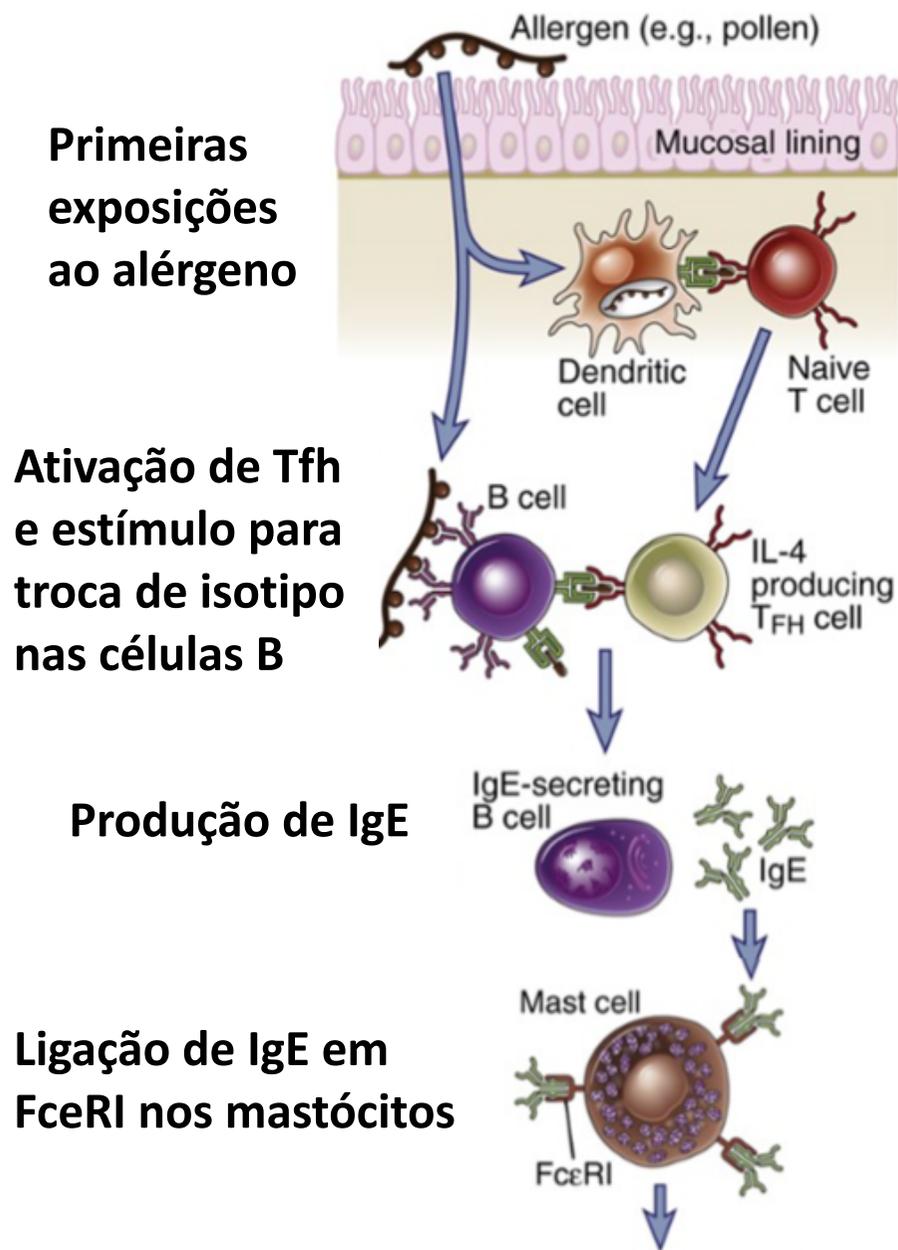
Mediada por anticorpos IgE que se ligam a receptores na superfície de mastócitos

Presente nos tecidos, ligadas aos mastócitos através de receptores de alta afinidade

Imunoglobulina E (IgE)



Hipersensibilidade do tipo I: Sequência de eventos



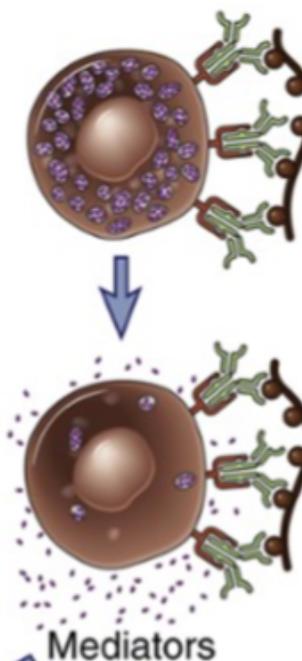
SENSIBILIZAÇÃO

Exposições repetidas ao alérgeno

Ativação e desgranulação dos mastócitos

**Aminas vasoativas
Mediadores Lipídicos**

**Reação Imediata de
Hipersensibilidade**



Citocinas

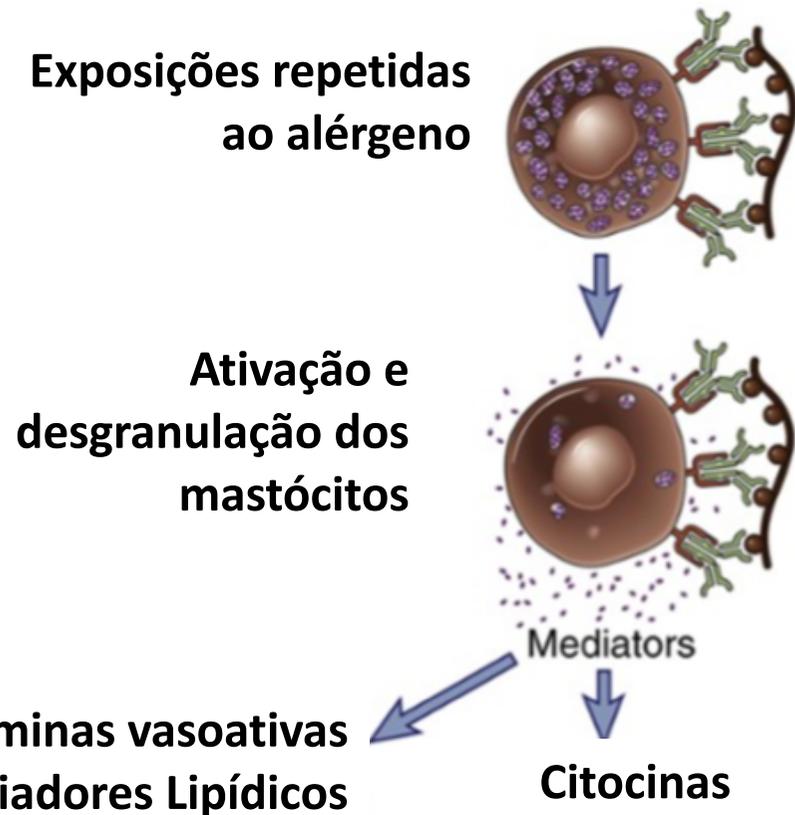
**Fase tardia da Reação
Hipersensibilidade:
Resposta do tipo IV Th2**

Hipersensibilidade do tipo I: Sequência de eventos

Manifestações Clínicas:

Localizadas: urticária aguda, rinite alérgica, alergias alimentares, asma etc.

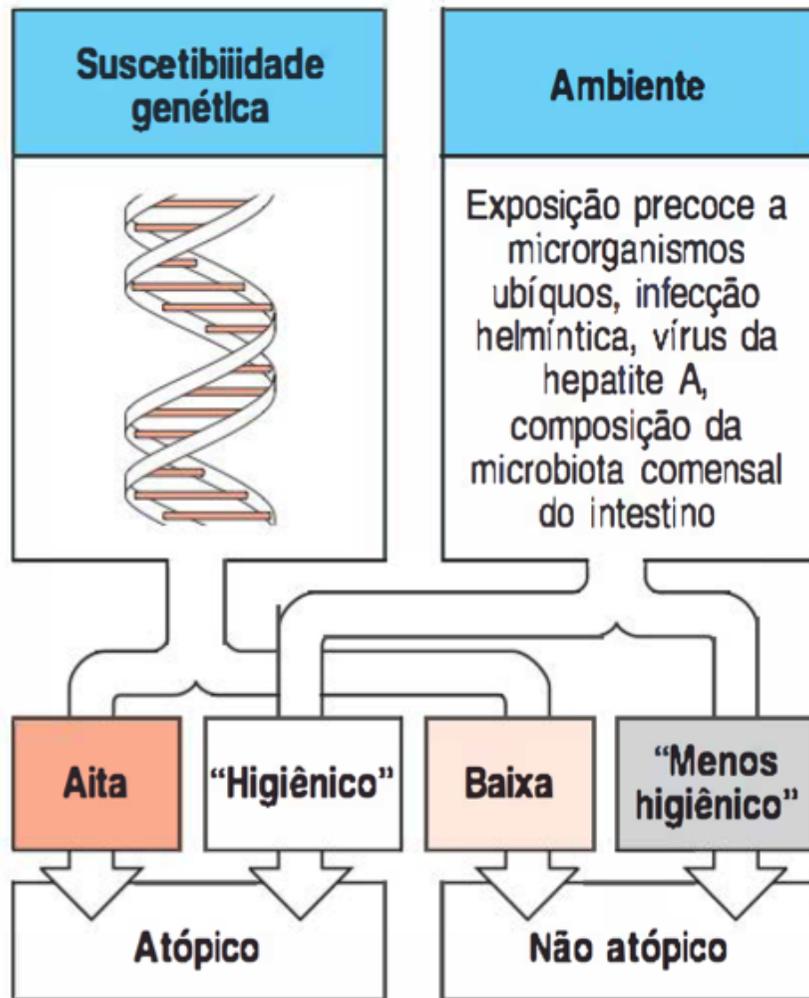
Sistêmicas: choque anafilático



Reação Imediata de Hipersensibilidade

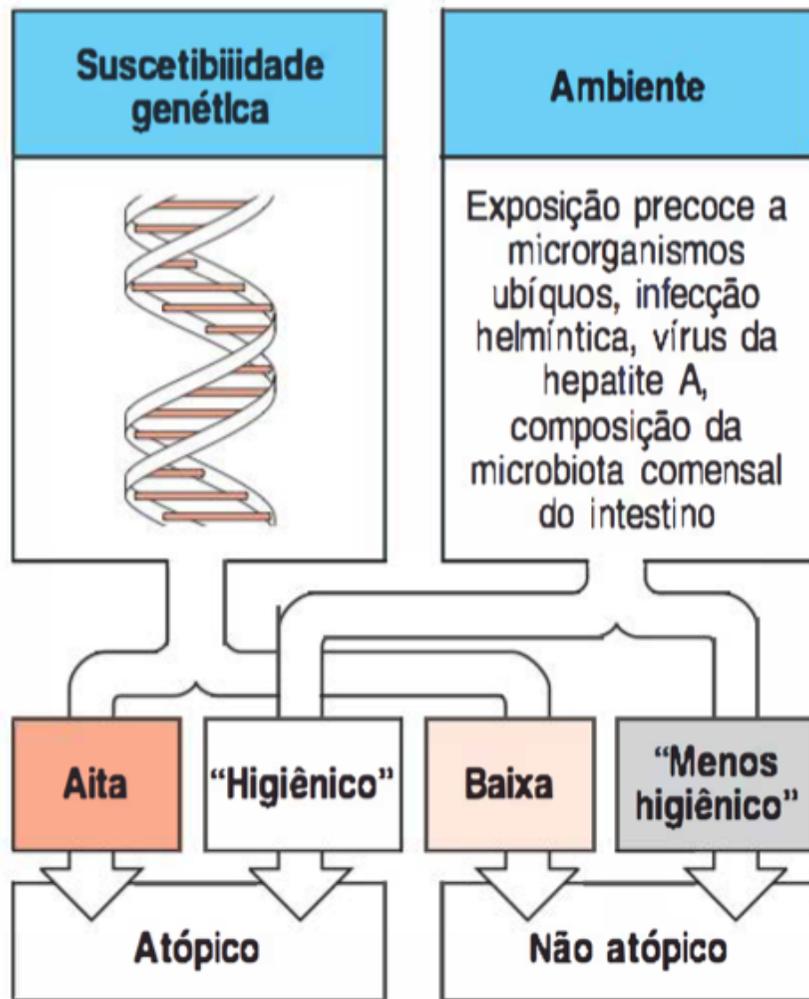
Fase tardia da Reação Hipersensibilidade: Resposta do tipo IV Th2

Contribuição genética e ambiental



Genes de suscetibilidade à asma	
Genes que iniciam a resposta imune ou direcionam a diferenciação das células T CD4	Receptores de reconhecimento do padrão: <i>CD14, TLR2, TLR4, TLR6, TLR10, NOD1, NOD2</i>
	Citosinas imunorregulatórias: <i>IL-10, TGFβ1</i>
	Fatores de transcrição: <i>STAT3</i>
Genes que regulam diferenciação das células Th2	Apresentação de antígeno: alelos <i>HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP</i>
	Receptor de prostaglandina: <i>PDGER2</i>
	<i>GATA3, TBX21, IL-4, IL-13, IL4RA, FCER1B, IL-5, IL5RA, IL12B</i>
Genes expressos nas células epiteliais	Quimiocinas: <i>CCL5, CCL11, CCL24, CCL26</i>
	Peptídeos antimicrobianos: <i>DEFB1</i>
	<i>CC16</i>
	Barreira de célula epitelial: <i>SPINK5, FLG</i>
	Genes identificados pela clonagem posicional
	<i>ADAM33, DPP10, PHF11, GPRA, HLA-G, IRAKM, COL29A1</i>

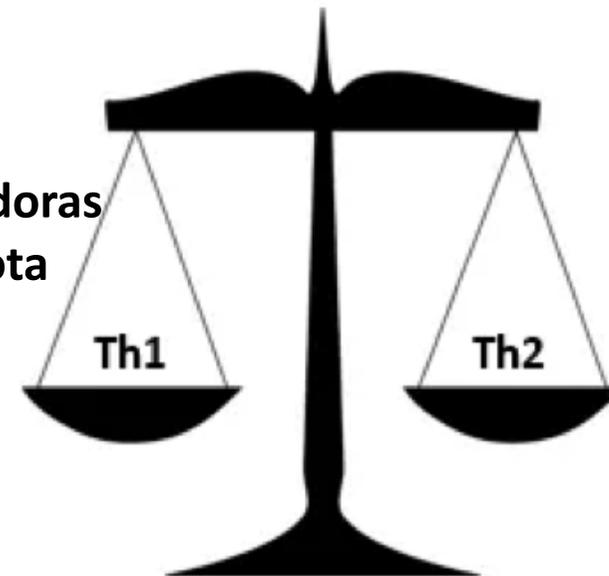
Contribuição ambiental e genética



Teoria da Higiene



T reguladoras
Microbiota
Dieta...



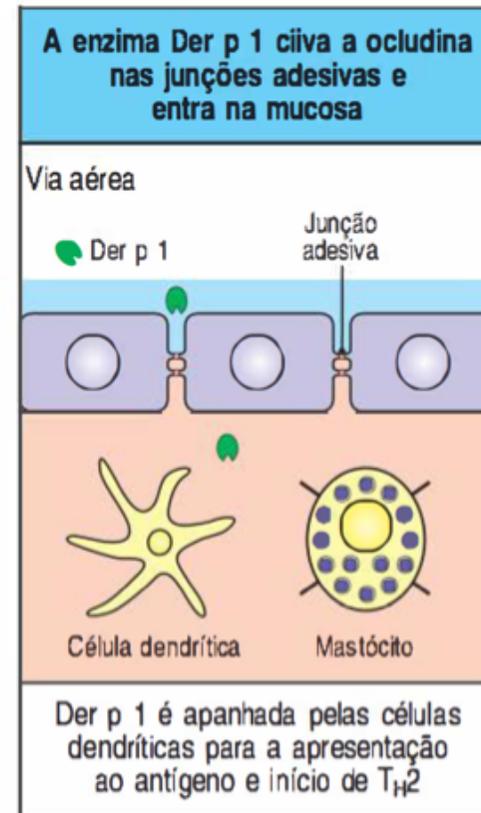


Alérgenos

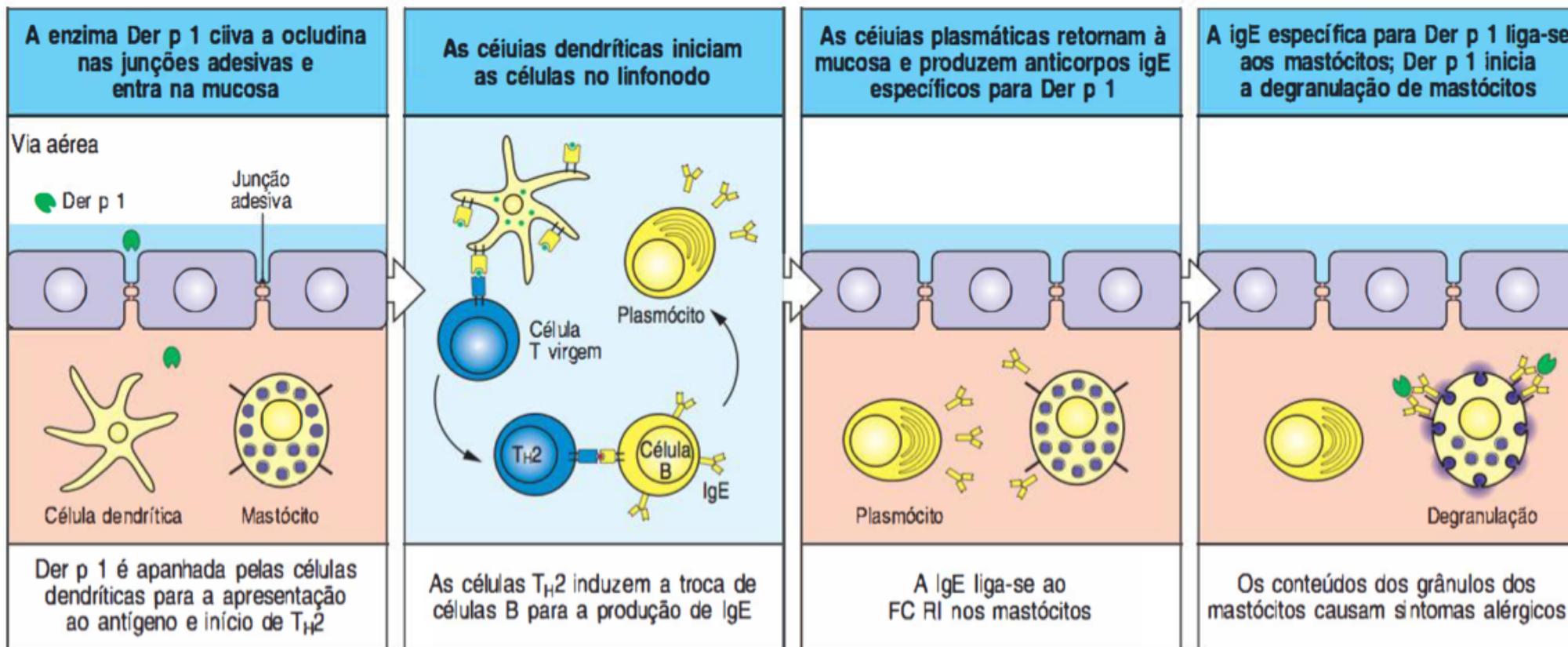


Mas o que os alérgenos têm de tão especiais?

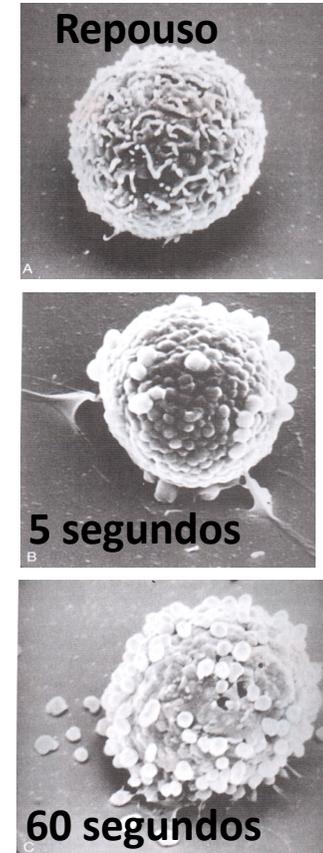
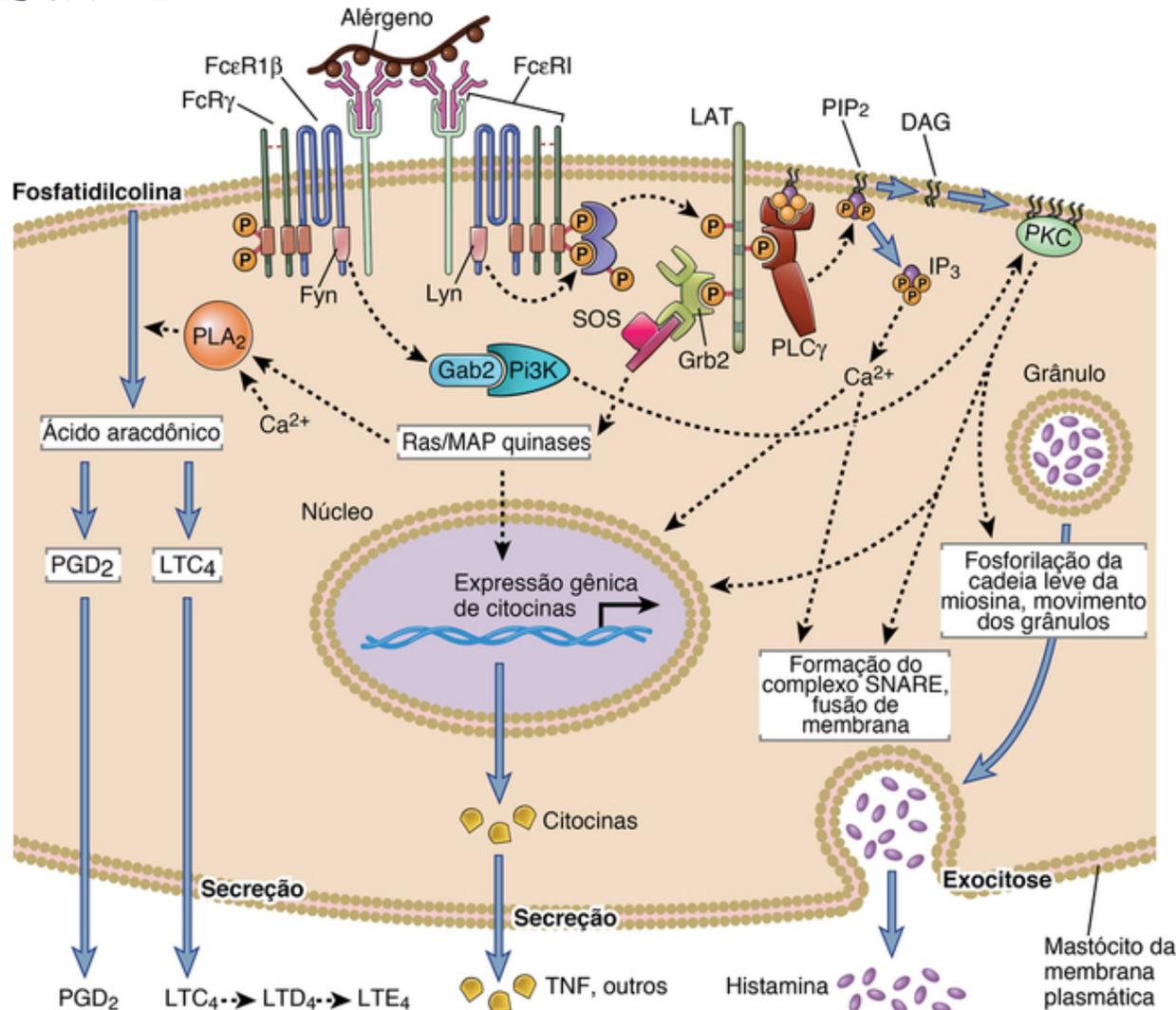
Características dos alérgenos da atmosfera que podem promover a instrução das células T_H2 que estimulam as respostas de IgE	
Proteína, frequentemente com cadeias laterais de carboidratos	Somente as proteínas induzem respostas de células T
Baixa dose	Favorece a ativação de células T CD4 produtoras de IL-4
Baixo peso molecular	O alérgeno pode difundir-se para fora da partícula na mucosa



Transmucosa



Hipersensibilidade do tipo I: Receptor FcεRI



Mediadores lipídicos

Leucotrienos
Prostaglandinas
Fator ativador de plaquetas

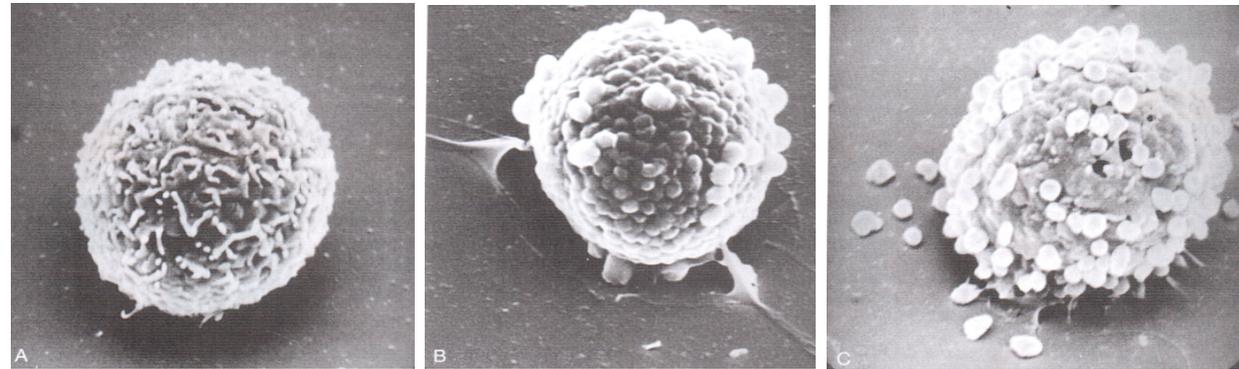
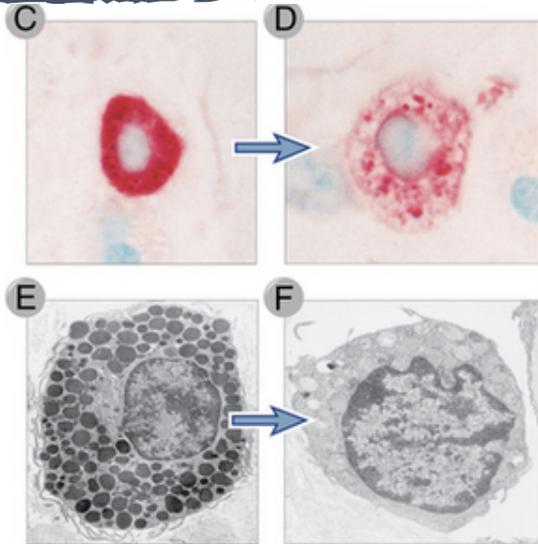
Citocinas

IL-4
IL-5
IL-6
IL-13
TNF-α
MIP-1α

Conteúdo dos grânulos

Histamina
Serotonina
Tryptase
Caliceínas
Proteases
Proteoglicanos

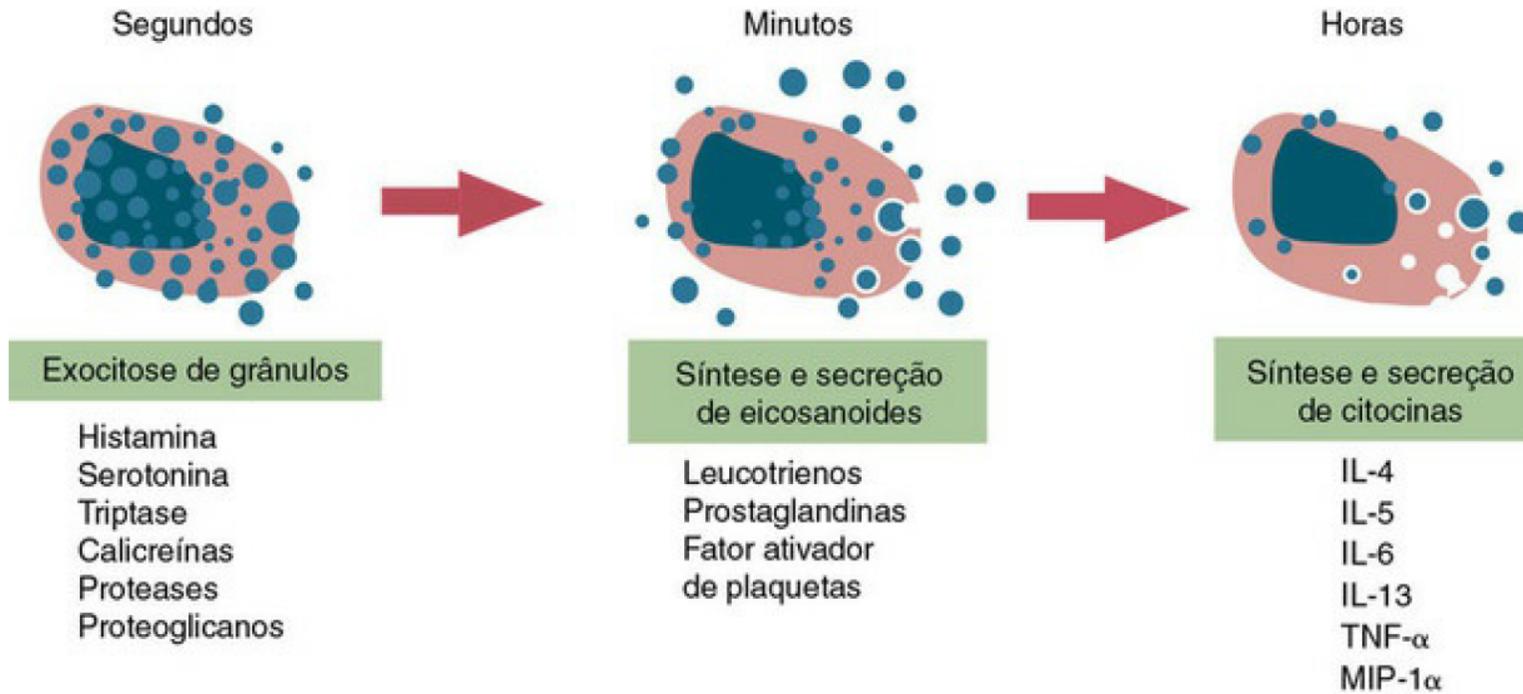
Hipersensibilidade do tipo I: Desgranulação de mastócitos



Repouso

5 segundos

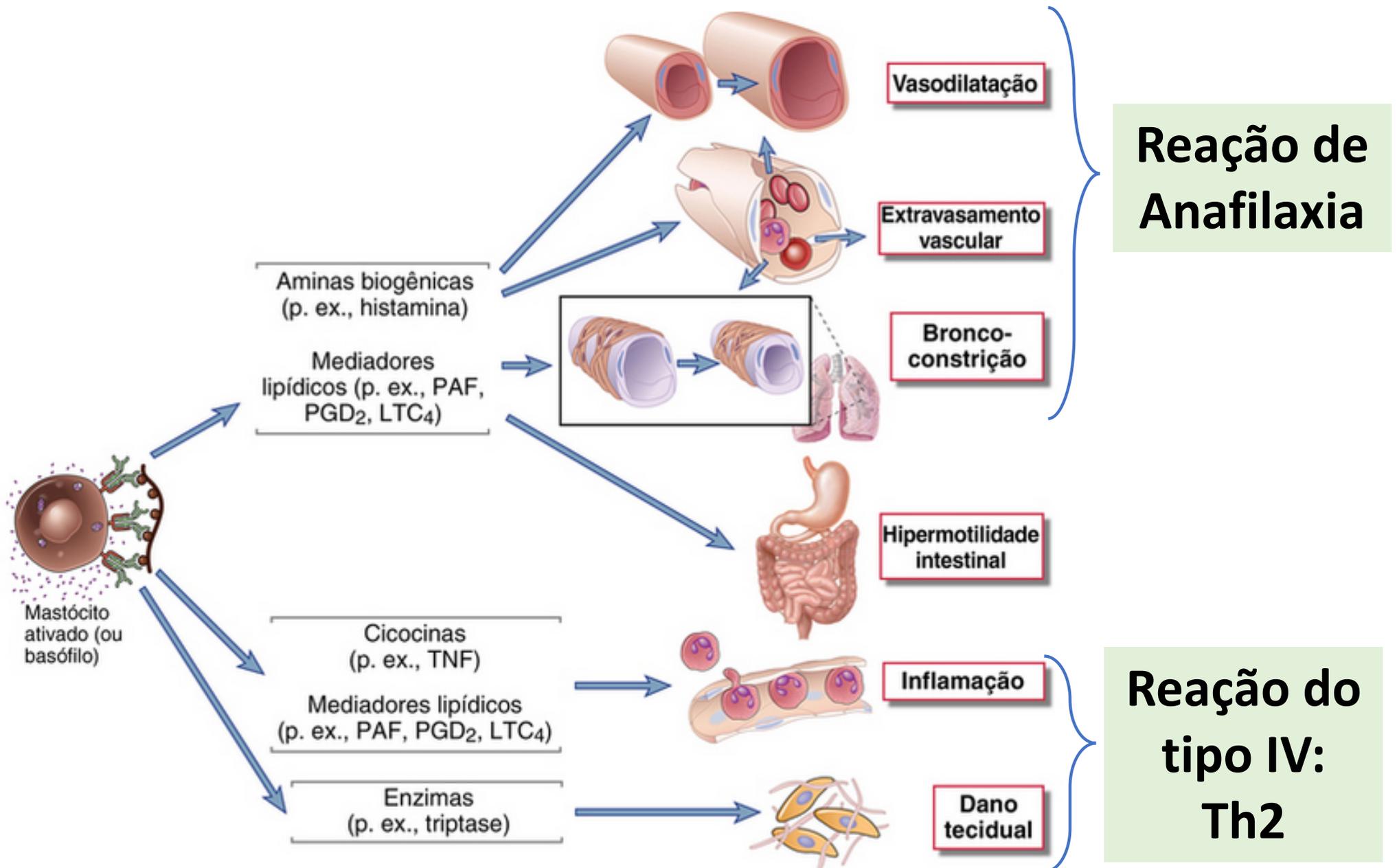
60 segundos



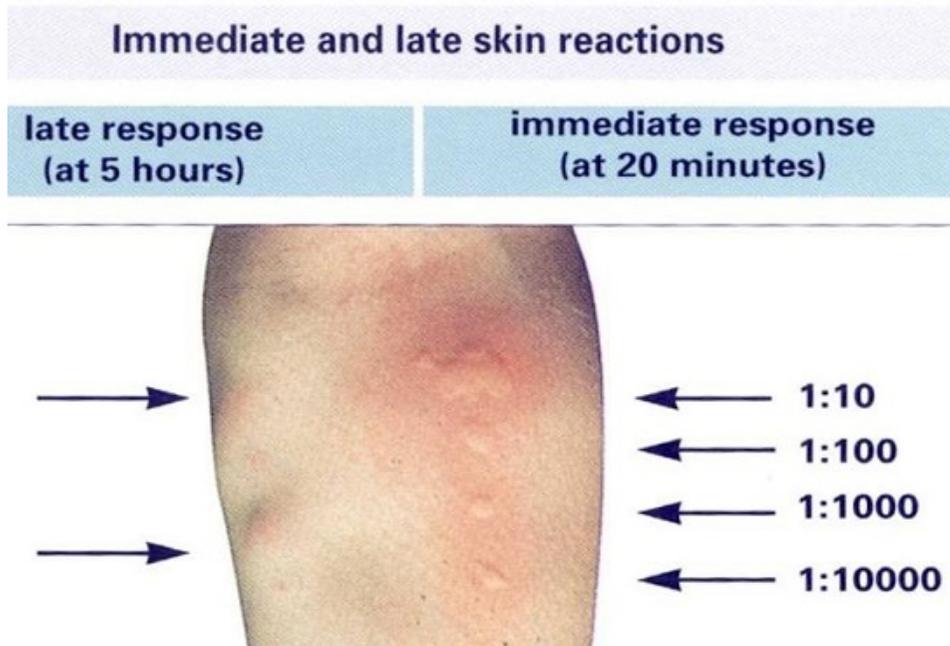
Abbas, Lichtman, Pillai, 8a. Edição, 2015.

Tizard, Imunologia Veterinária, Saunders-Elsevier, 9ª Edição, 2014.

Hipersensibilidade do tipo I: Efetuação da Resposta



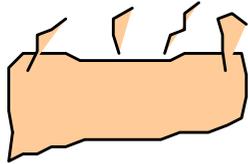
Hipersensibilidade do tipo I: Fase Imediata



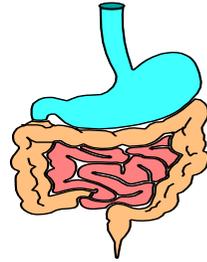
<http://drrajivdesaimd.com/?p=4206>

Abbas, Lichtman, Pillai, 8a. Edição, 2015.
Ricardo W. Alberca, não publicado

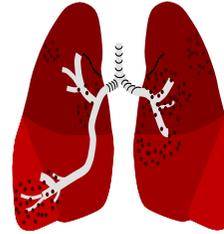
Alergia Alimentar



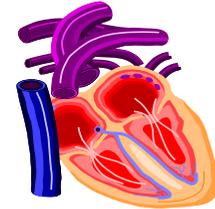
PELE



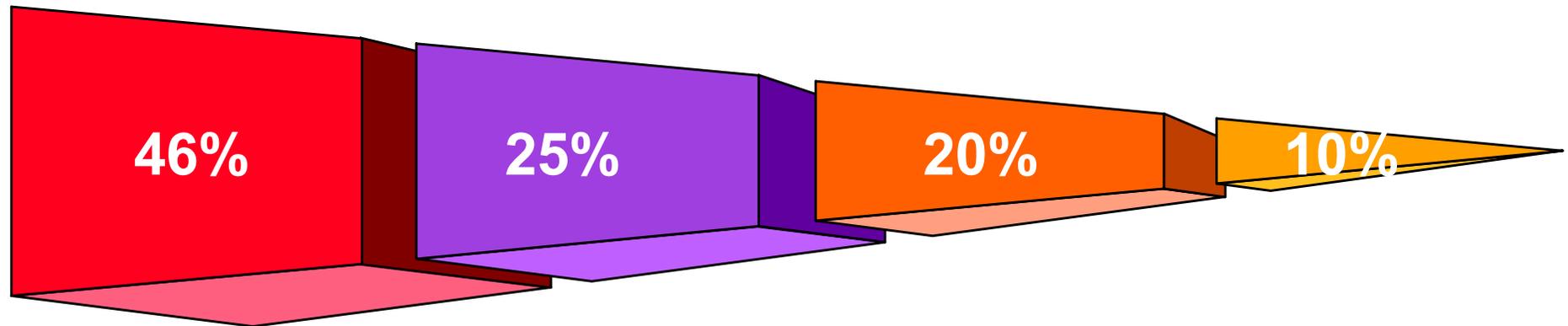
TRATO GI



RESPIRATÓRIO



SCV



Urticária Aguda
Angioedema

Hipersensibilidade GI

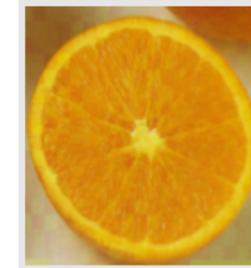
Síndrome da Alergia Oral

Broncoespasmo Agudo
Risco Anafilaxia

Reatividade cruzada

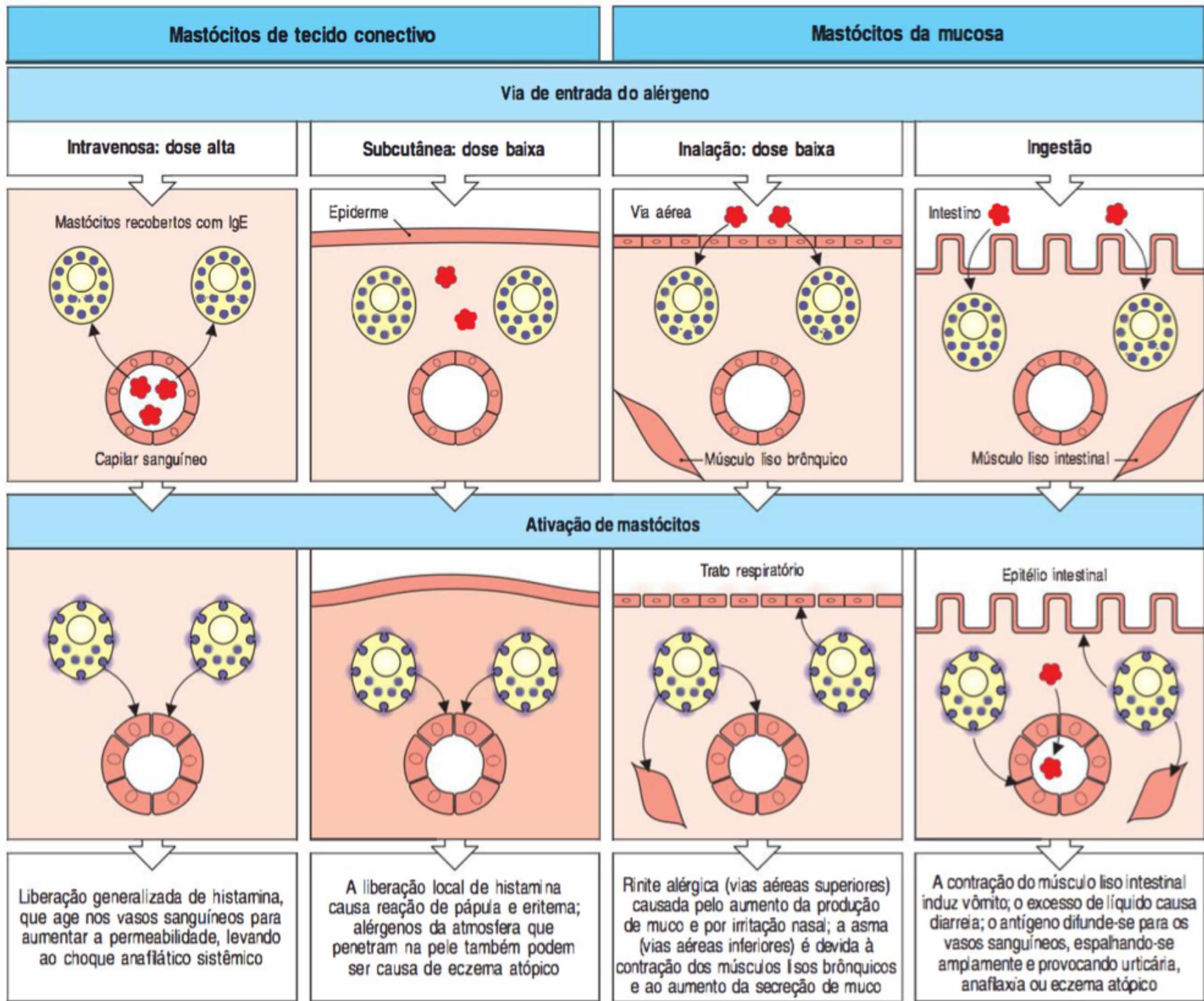
Síndrome Pólen-Fruta e Síndrome Fruta-látex

- Prurido em orofaringe, tosse, edema lábios, hiperemia mucosa oral
- Sintomas sistêmicos- 3%
- Anafilaxia - 1,7%
- frutas frescas - maçã, pêsego, apricot, kiwi, etc...
- vegetais – tomate, aipo, etc...
- Frutos do mar, leite vaca, ovo, tomate, nozes, amendoim,
- RAGWEED (Ambrosia) -Melão, banana
- BIRCH (Bétula)- Maçã, cenoura, batata, aipo, kiwi
- GRAMÍNEAS - Tomate, melão, melancia, kiwi

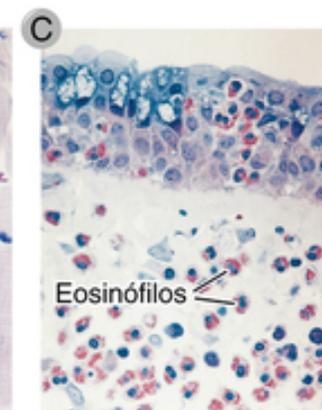
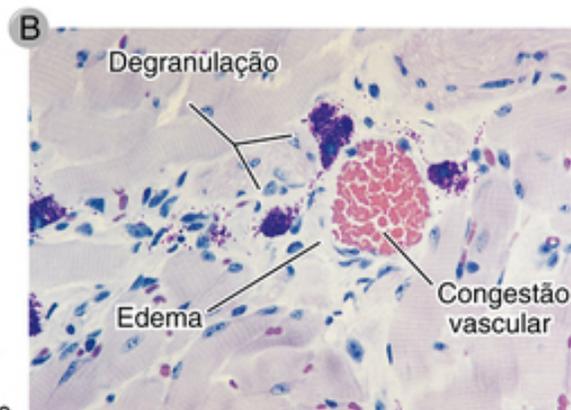
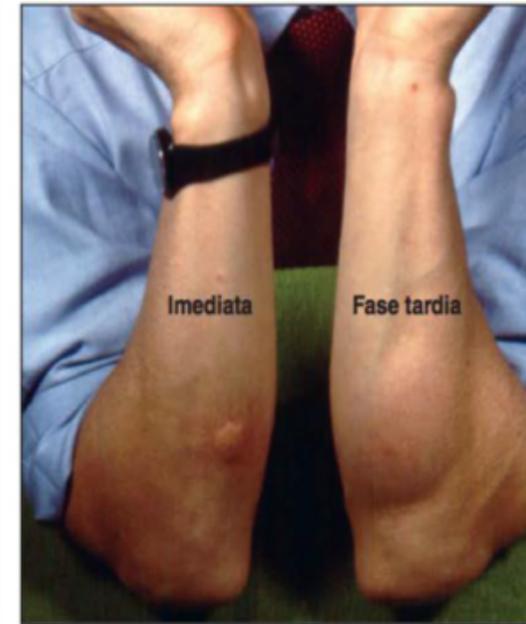
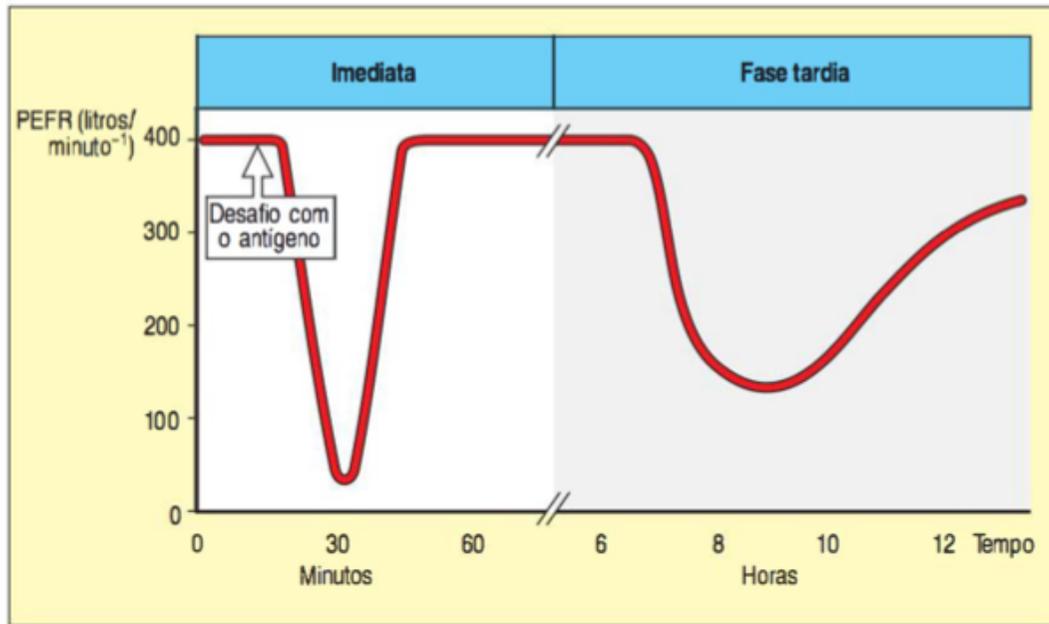


Reações alérgicas mediadas por IgE			
Reação ou doença	Alérgenos comuns	Rota de entrada	Resposta
Anafilaxia sistêmica	Fármacos Venenos Alimentos (p. ex., amendoins) Soro	Intravenosa (diretamente ou após absorção oral para a circulação sanguínea após ingestão oral)	Edema Aumento da permeabilidade vascular Oclusão da traqueia Colapso circulatório Morte
Urticária aguda (pápula e rubor)	Pelos de animais Picadas de insetos Teste de alergia	Subcutânea sistêmica	Aumento local no fluxo sanguíneo e na permeabilidade vascular Edema
Rinoconjuntivite sazonal (febre do feno)	Pólen (artemísia, árvores, gramíneas) Fezes de ácaro	Contato com a conjuntiva ocular e mucosa nasal	Edema da mucosa nasal e da conjuntiva Espirros
Asma	Pelos (gato) Pólen Fezes de ácaro	Inalação levando ao contato com a mucosa de revestimento de vias aéreas inferiores	Constricção brônquica Aumento da produção de muco Inflamação das vias aéreas
Alergia a alimentos	Amendoim Nozes Crustáceos Peixe Leite Ovos Soja Trigo	Oral	Vômito Diarreia Prurido (coceira) Urticária (vergões) Anafilaxia (raramente)

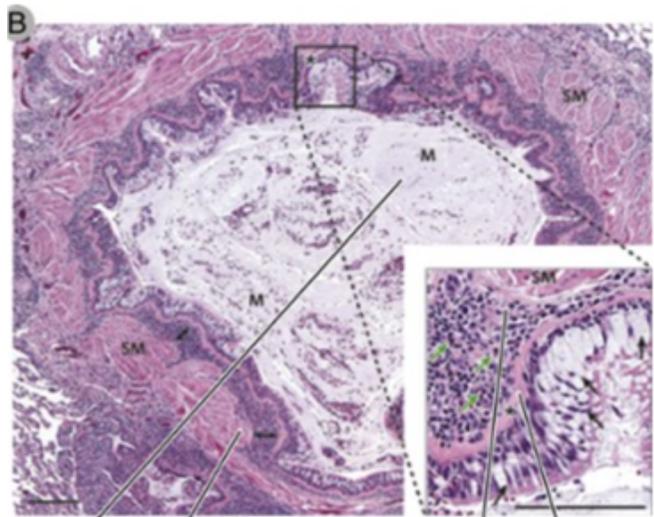
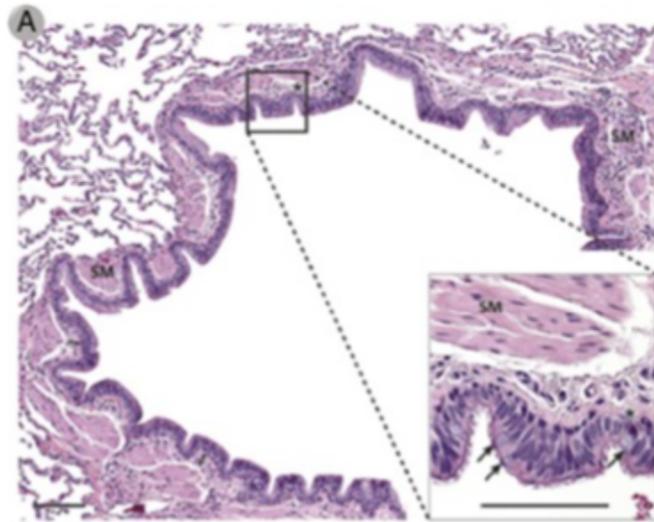
Figure 12-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



Fase tardia da resposta alérgica: Hipersensibilidade tipo IV Th2

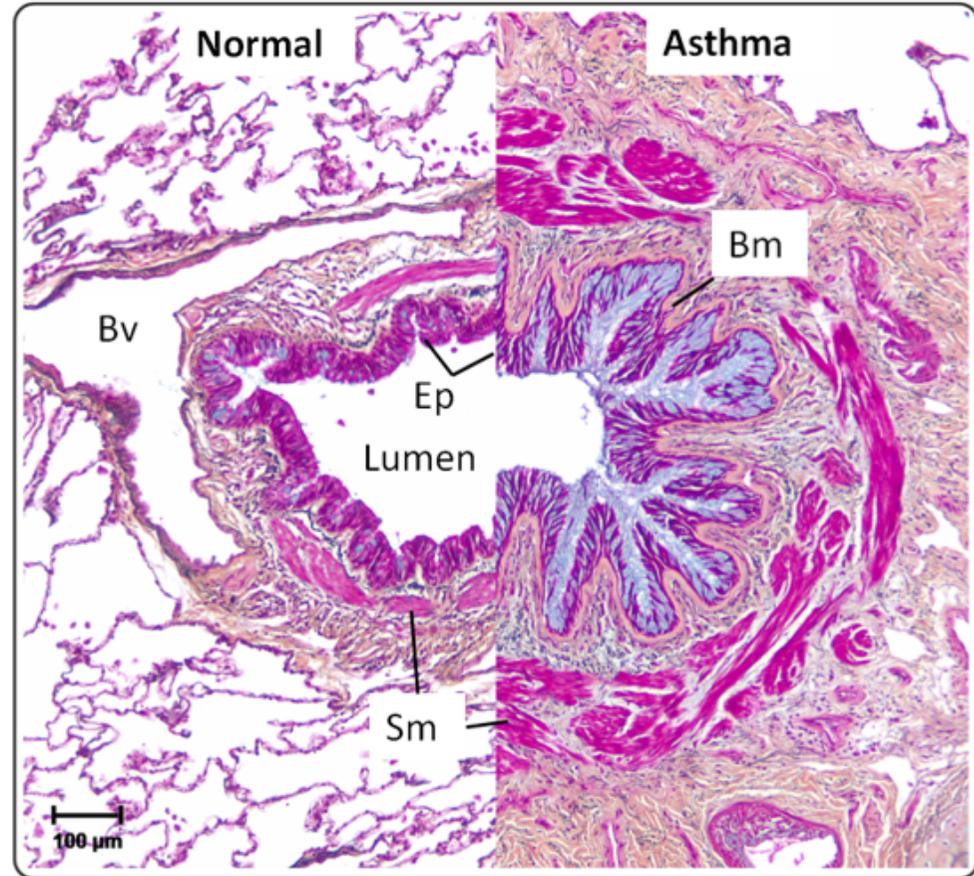


Fase tardia da resposta alérgica: Hipersensibilidade tipo IV Th2

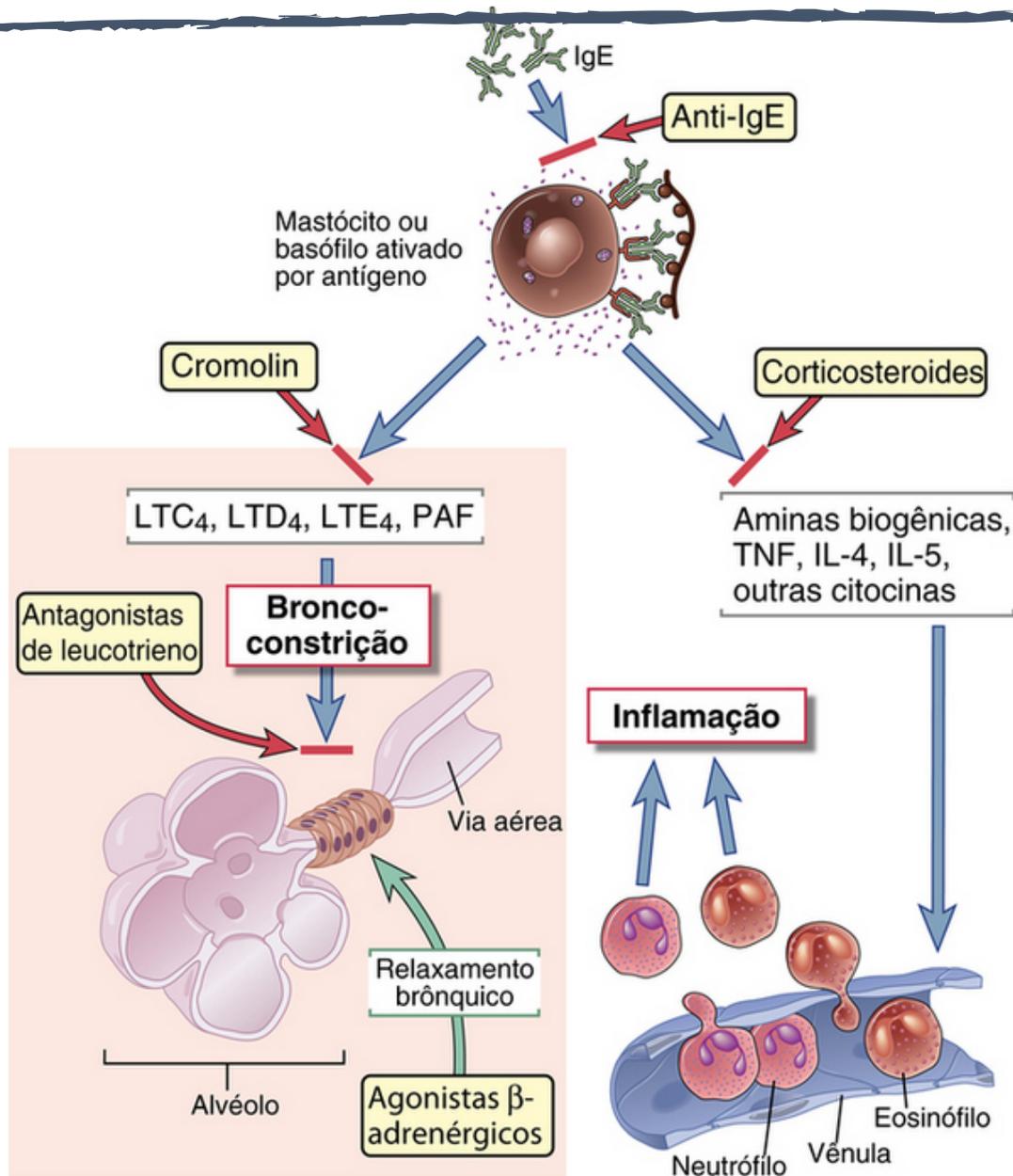


Excess mucus secretion Smooth muscle cell hypertrophy Submucosal inflammatory infiltration with lymphocytes and eosinophils Thickened basement membrane

Asma Alérgica: Fase imediata e tardia

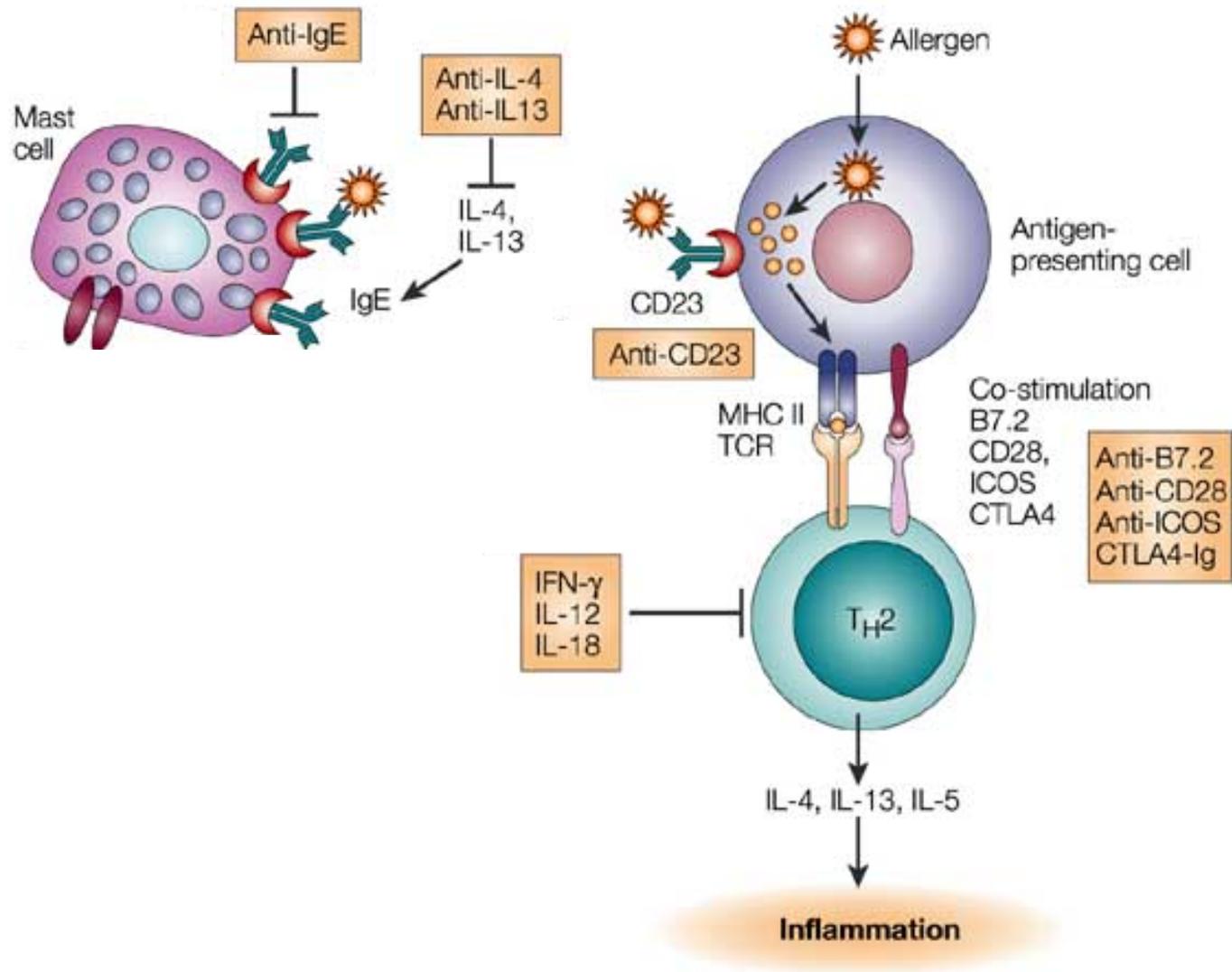


FarmácOs utilizados para o tratamento



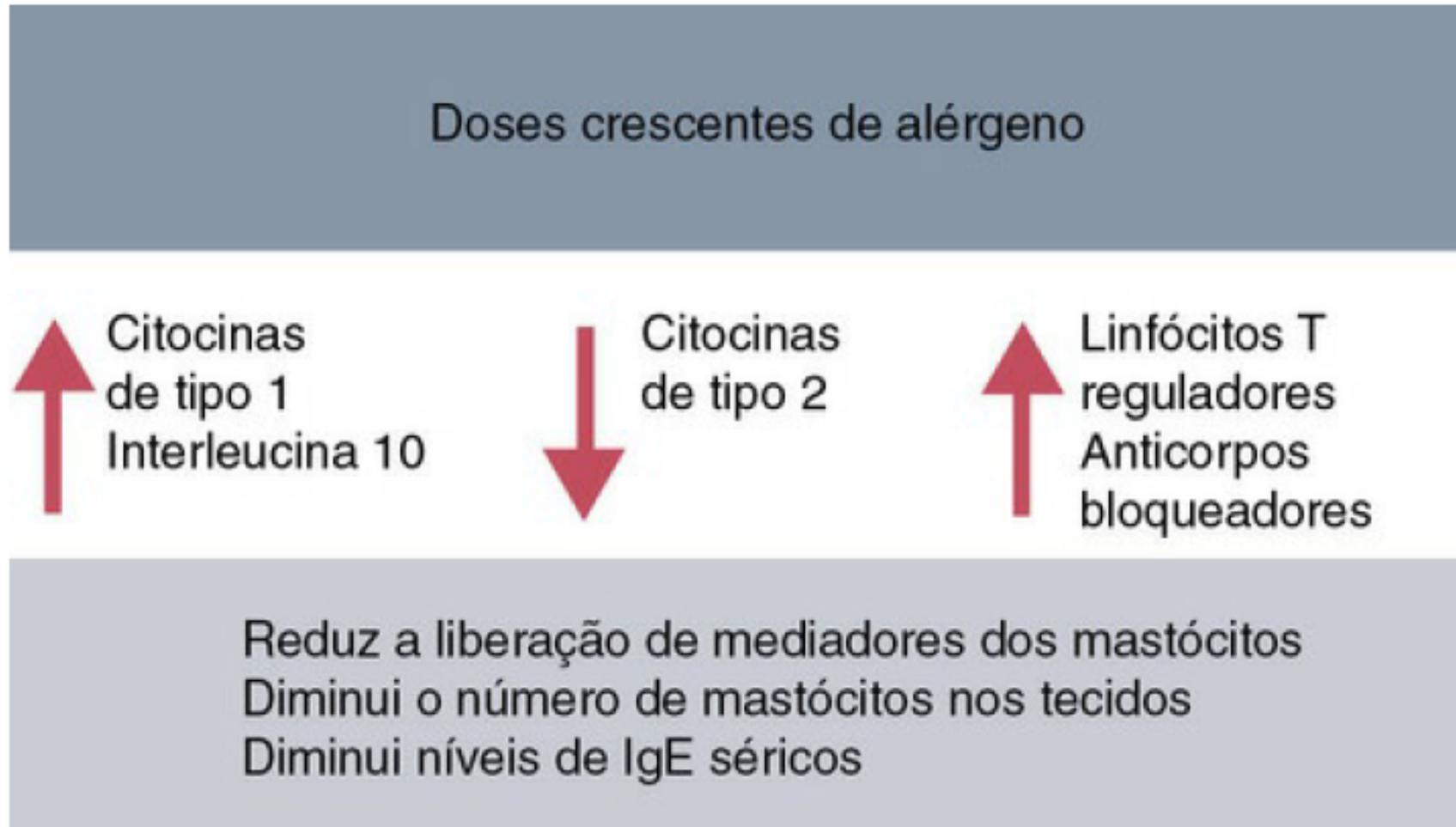
- Anticorpos anti-IgE
(omalizumabe)
- Anticorpos anti-IL-5
(mepolizumab)
- Cromoglicatos
- Anti-histamínicos
- Corticóides
- Inibidores de leucotrienos
(antagonista do receptor)
- Imunoterapias

Imunoterapias

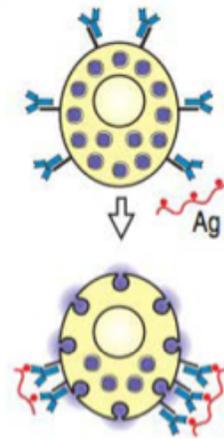
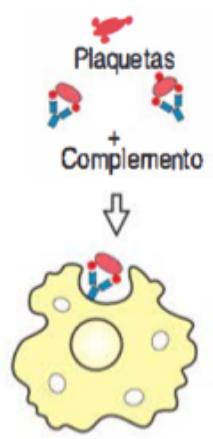
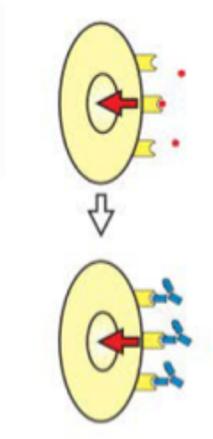
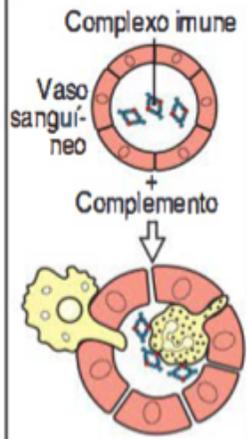
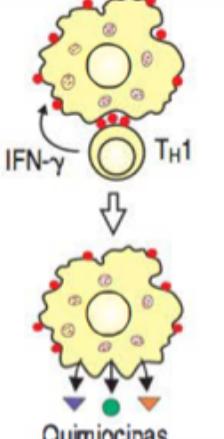
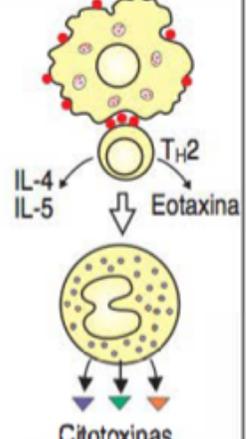
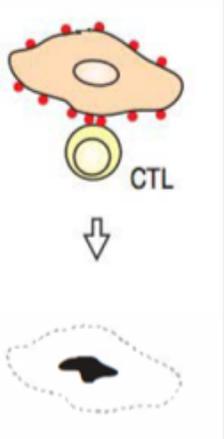


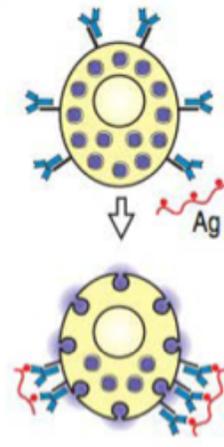
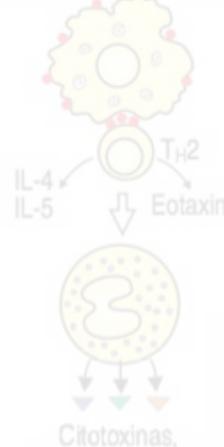
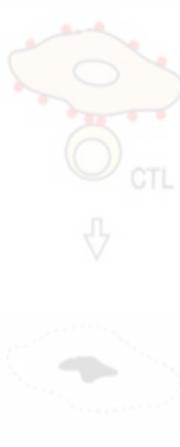
Nature Reviews | Drug Discovery

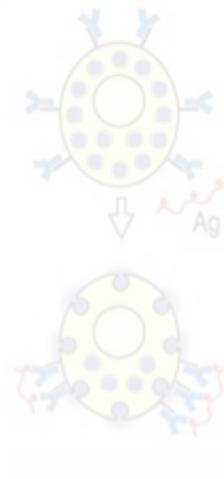
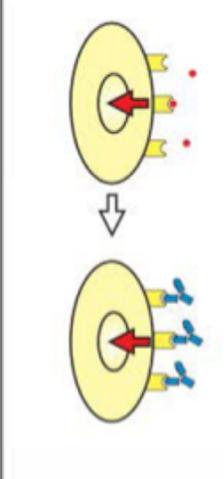
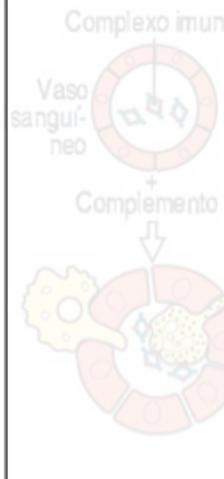
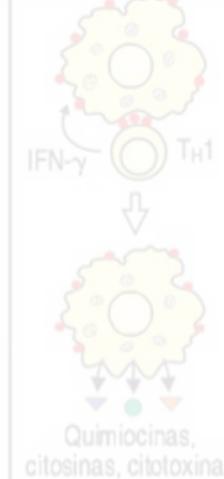
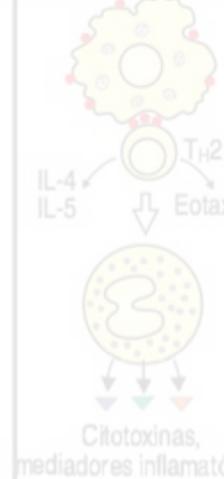
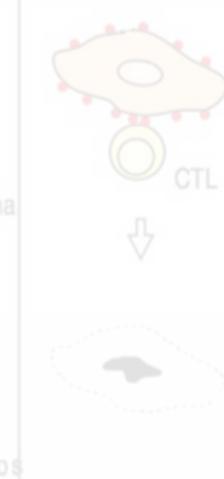
Imunoterapia de dessensibilização



Imunoterapia Livre de alérgenos: ligantes de TLR (CpG),
microbiota...

	Tipo I	Tipo II		Tipo III	Tipo IV		
Reagente imune	IgE	IgG		IgG	Células T _H 1	Células T _H 2	CTL
Antígeno	Antígeno solúvel	Antígeno associado à célula ou à matriz	Receptor de superfície celular	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno associado à célula
Mecanismo efetor	Ativação de mastócitos	Complemento, células FcR ⁺ (fagócitos, células NK)	Anticorpos alteram a sinalização	Complemento, fagócitos	Ativação de macrófagos	Produção de IgE, ativação de eosinófilos, mastocitose	Citotoxicidade
							
Exemplo de reação de hipersensibilidade	Rinite alérgica, asma alérgica, eczema atópico, anafilaxia sistêmica, algumas alergias a fármacos	Algumas alergias a fármacos (p. ex., penicilinas)	Urticária crônica (anticorpo contra FcεR1 de cadeia α)	Doença do soro, reação de Arthus	Dermatite alérgica de contato, reação da tuberculina	Asma crônica, rinite alérgica crônica	Rejeição de enxerto, dermatite atópica de contato à hera venenosa

	Tipo I	Tipo II		Tipo III	Tipo IV		
Reagente imune	IgE	IgG		IgG	Células T _H 1	Células T _H 2	CTL
Antígeno	Antígeno solúvel	Antígeno associado à célula ou à matriz	Receptor de superfície celular	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno associado à célula
Mecanismo efetor	Ativação de mastócitos	Complemento, células FcR ⁺ (fagócitos, células NK)	Anticorpos alteram a sinalização	Complemento, fagócitos	Ativação de macrófagos	Produção de IgE, ativação de eosinófilos, mastocitose	Citotoxicidade
							
Exemplo de reação de hipersensibilidade	Rinite alérgica, asma alérgica, eczema atópico, anafilaxia sistêmica, algumas alergias a fármacos	Algumas alergias a fármacos (p. ex., penicilinas)	Urticária crônica (anticorpo contra FcεRI de cadeia α)	Doença do soro, reação de Arthus	Dermatite alérgica de contato, reação da tuberculina	Asma crônica, rinite alérgica crônica	Rejeição de enxerto, dermatite atópica de contato à hera venenosa

	Tipo I	Tipo II		Tipo III	Tipo IV		
Reagente imune	IgE	IgG		IgG	Células T _H 1	Células T _H 2	CTL
Antígeno	Antígeno solúvel	Antígeno associado à célula ou à matriz	Receptor de superfície celular	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno associado à célula
Mecanismo efetor	Ativação de mastócitos	Complemento, células FcR ⁺ (fagócitos, células NK)	Anticorpos alteram a sinalização	Complemento, fagócitos	Ativação de macrófagos	Produção de IgE, ativação de eosinófilos, mastocitose	Citotoxicidade
							
Exemplo de reação de hipersensibilidade	Rinite alérgica, asma alérgica, eczema atópico, anafilaxia sistêmica, algumas alergias a fármacos	Algumas alergias a fármacos (p. ex., penicilinas)	Urticária crônica (anticorpo contra FcεR1 de cadeia α)	Doença do soro, reação de Arthus	Dermatite alérgica de contato, reação da tuberculina	Asma crônica, rinite alérgica crônica	Rejeição de enxerto, dermatite atópica de contato à hera venenosa

Hipersensibilidade do tipo II

Mediada por anticorpos IgG e IgM que se ligam à superfície celular ou à matriz extracelular

Antígenos

- . Próprios, constitutivos (Autoimunidade)**
- . Moléculas provenientes de agentes infecciosos**
- . Neo-Antígenos: infecção, neoplasia, carcinógenos químicos**
- . Moléculas de superfície celular originárias de drogas/químicos**

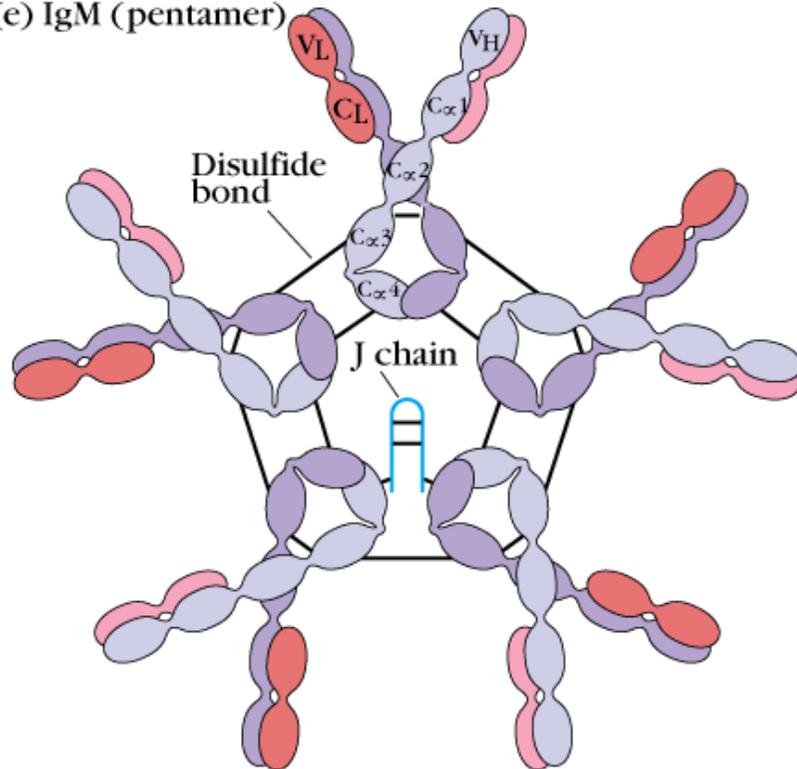
Hipersensibilidade do tipo II

Tipos

- A. Citotóxica
- B. Neutralizante
- C. Estimulatória

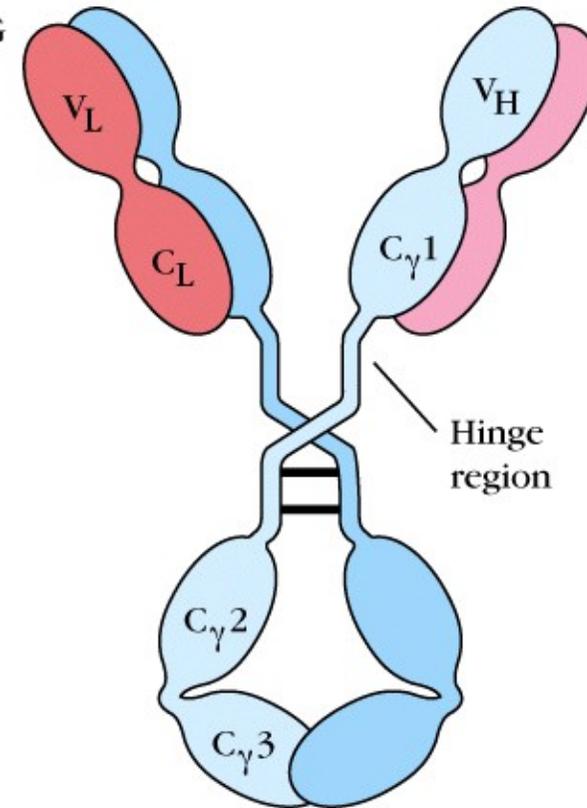
Hipersensibilidade do tipo II

(e) IgM (pentamer)



- 1º isotipo secretado
- Secretado como Pentâmero ou Hexâmero
- Cadeia pesada μ
- Concentração sérica: 0,5-2 mg/mL
- **Neutralização**
- **Agregação**
- **Ativação do complemento**

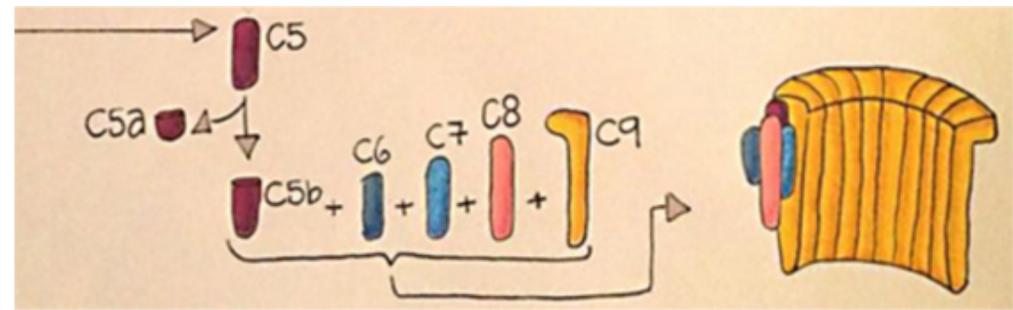
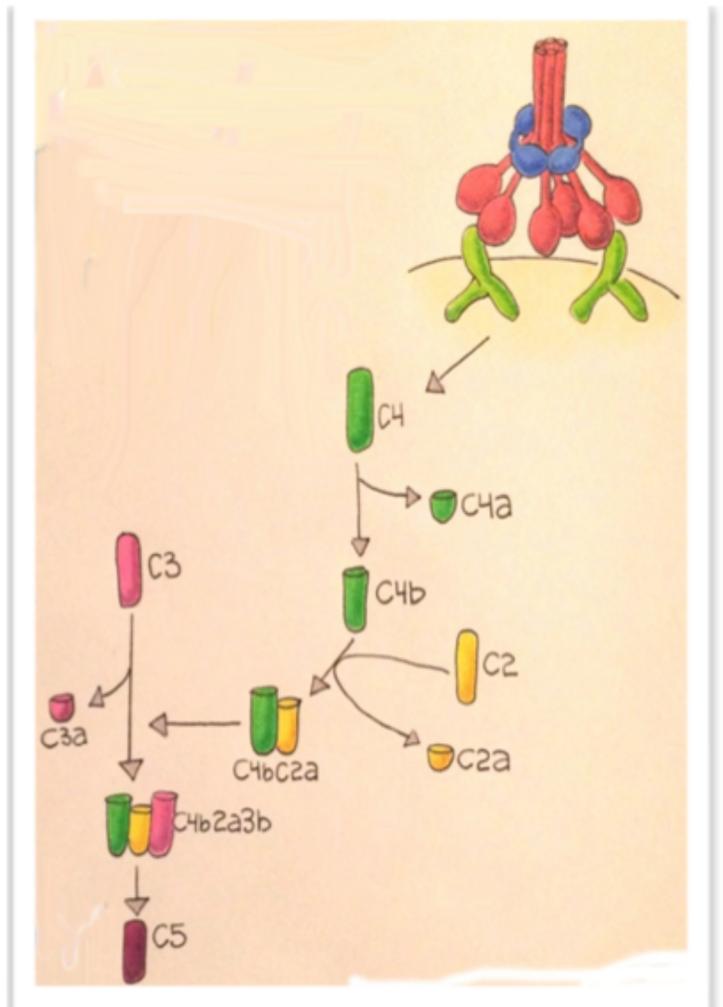
(a) IgG



- Monômero
- Cadeia pesada γ : IgG1, IgG2, IgG3, IgG4
- Induzidas por IFN- γ e IL-4
- Concentração sérica: 8-16 mg/mL
- **Opsonização**
- **Ativação do complemento**
- **Citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC)**

Hipersensibilidade do tipo II: Citotóxica

1. Ativação da via clássica do sistema complemento
2. Opsonização e fagocitose por macrófagos ou neutrófilos
3. ADCC via C3b ou FcγR



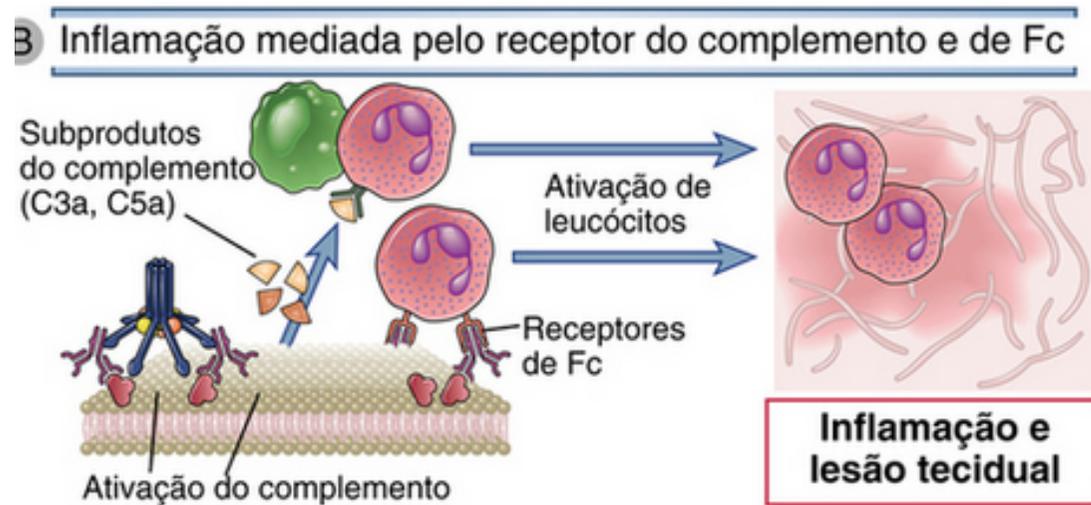
Hipersensibilidade do tipo II: Citotóxica

1. Ativação da via clássica do sistema complemento
2. Opsonização e fagocitose por macrófagos ou neutrófilos
3. ADCC via C3b ou FcγR

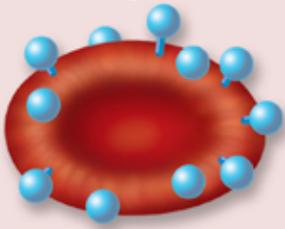
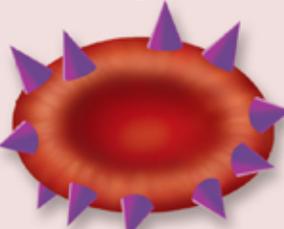
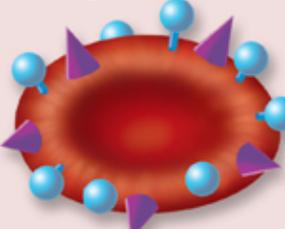
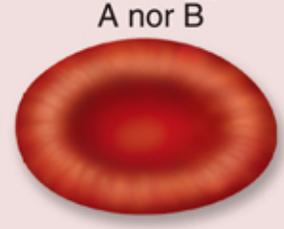


Hipersensibilidade do tipo II: Citotóxica

1. Ativação da via clássica do sistema complemento
2. Opsonização e fagocitose por macrófagos ou neutrófilos
3. ADCC via C3b ou FcγR



Sistema ABO – Anticorpos Naturais

ABO Blood Types				
	Antigen A	Antigen B	Antigens A and B	Neither antigen A nor B
Erythrocytes				
Plasma	Anti-B antibodies 	Anti-A antibodies 	Neither anti-A nor anti-B antibodies	Both anti-A and anti-B antibodies 
Blood type	Type A Erythrocytes with type A surface antigens and plasma with anti-B antibodies	Type B Erythrocytes with type B surface antigens and plasma with anti-A antibodies	Type AB Erythrocytes with both type A and type B surface antigens, and plasma with neither anti-A nor anti-B antibodies	Type O Erythrocytes with neither type A nor type B surface antigens, but plasma with both anti-A and anti-B antibodies

Glicosiltransferases: adicionam carboidratos ao antígeno H das hemácias

- Alelo A: enzima liga α -N-acetilgalactosamina (antígeno A)
- Alelo B: α -D-galactose (antígeno B)
- Alelo O: igual ao alelo A, mas ausência de uma guanina no exon 6

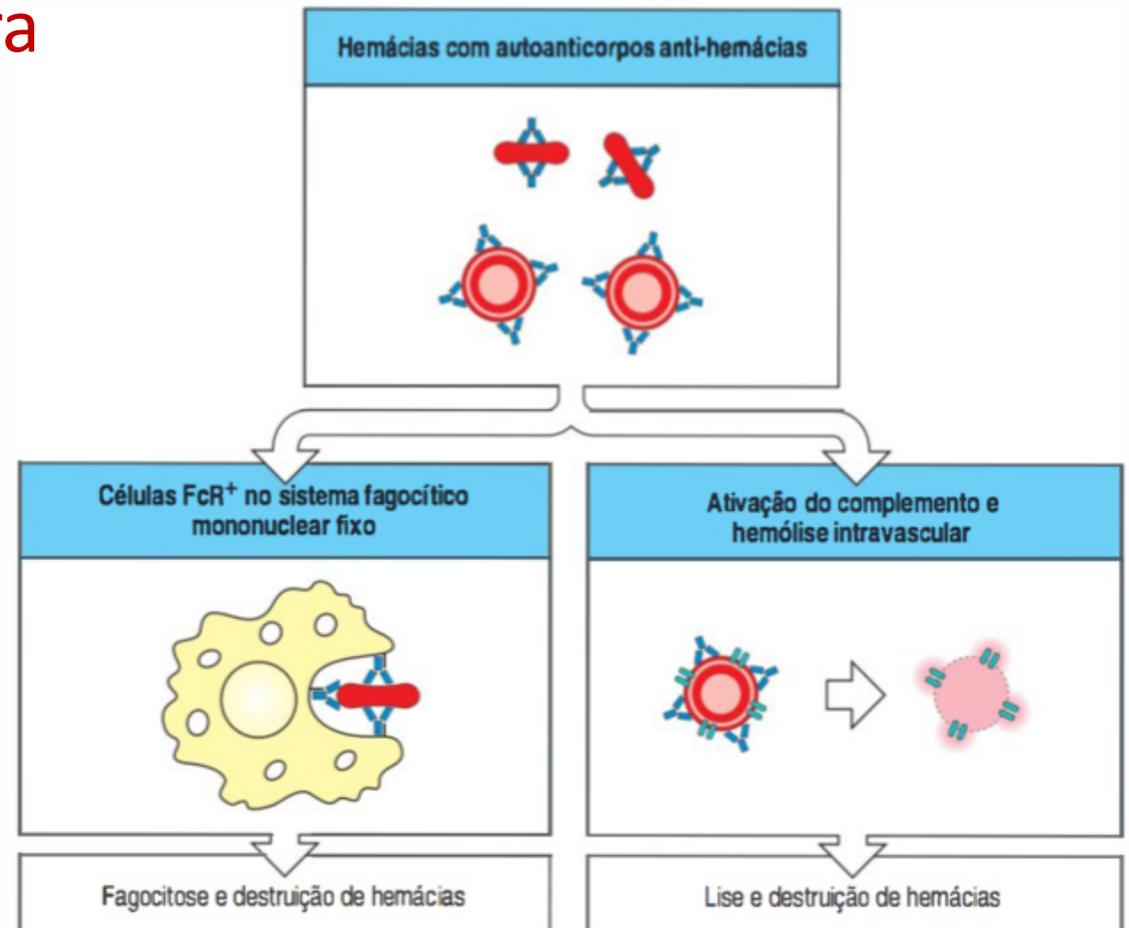
Hipersensibilidade do tipo II: Citotóxica

Transfusões sanguíneas:
Anticorpos naturais contra
antígenos de hemáceas

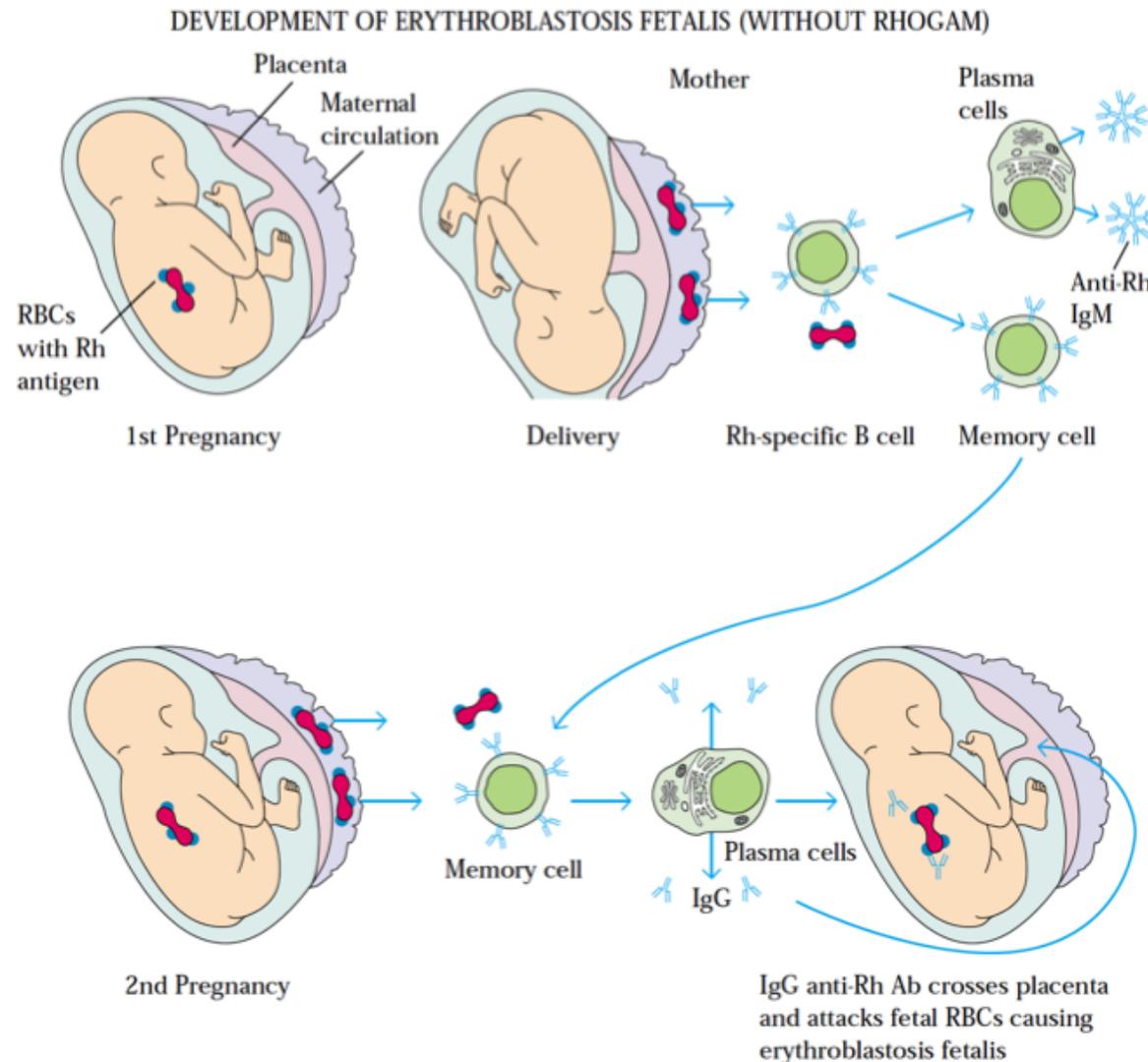
Anemia Hemolítica

**Eritroblastose
Fetal**

Reações a Fármacos



Hipersensibilidade do tipo II: Doença Hemolítica do Recém Nascido

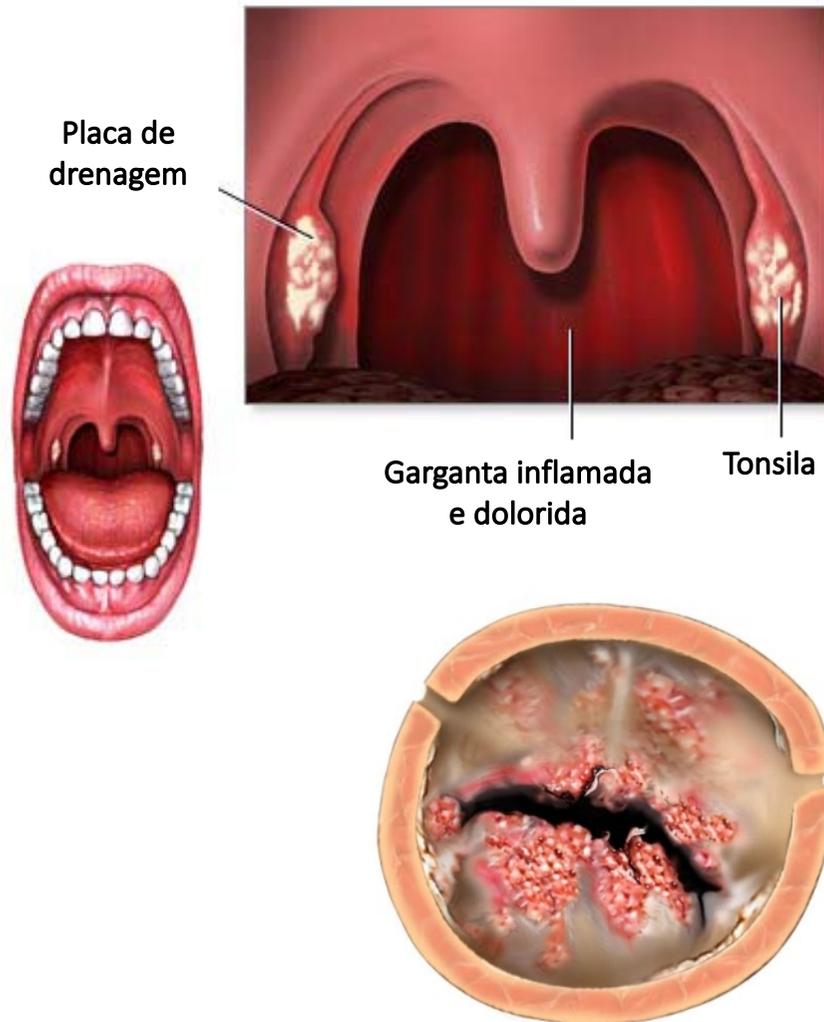


Hipersensibilidade do tipo II: Doenças auto-imunes

FEBRE REUMÁTICA

Reatividade Cruzada

(*Streptococcus beta hemolítico*)



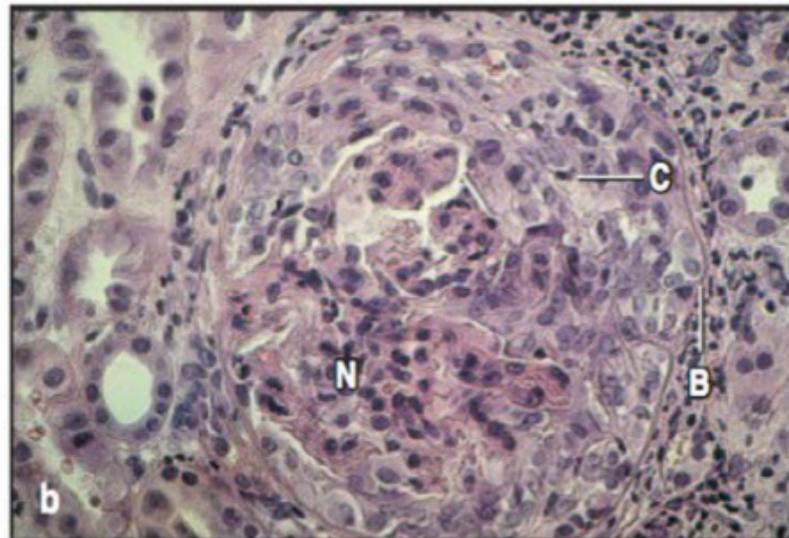
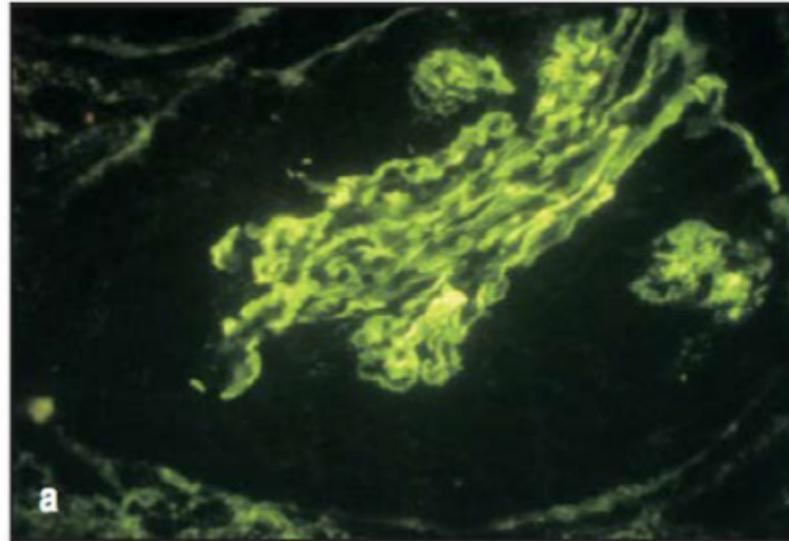
PÊNFIGO VULGAR

Proteína de junção intercelular (desmossomos)



Hipersensibilidade do tipo II: Anticorpos contra membrana basal

Síndrome de Goodpasture



Hipersensibilidade do tipo II: Citotóxica

Reações a Fármacos

Destruição de eritrócitos e outras células por 3 mecanismos:

1. Ligação do fármaco a um anticorpo: ativação do complemento próximo à reação, formação de MAC na superfície dos eritrócitos e lise das células.

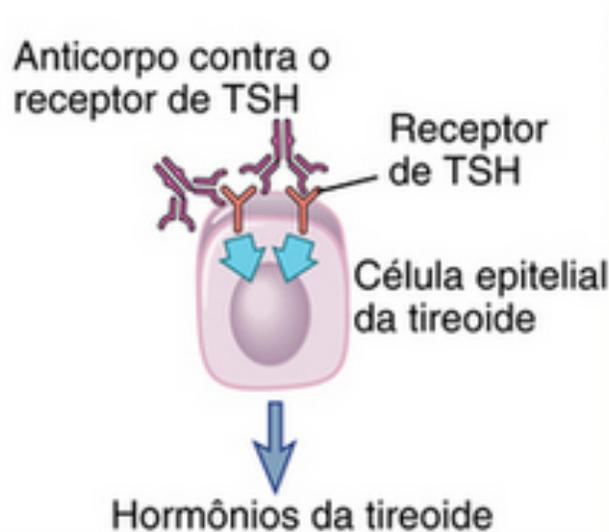
2. Fármaco é adsorvido à membrana da célula, causando alterações. Célula passa a ser reconhecida como estranha, sendo eliminada por mecanismos imunes. Anticorpos podem se ligar e mediar a destruição da célula via sistema complemento ou opsonizar a célula promovendo sua fagocitose ou ADCC.

3. Fármaco modifica a membrana da célula que passa a adsorver anticorpos de maneira passiva. Remoção das células por fagocitose dependente de anticorpo.

Expo: penicilina / ciclofosfamida – ligação com superfície de hemácia (diferente de alergia à penicilina – hapeno por ligação de anel lactâmico)

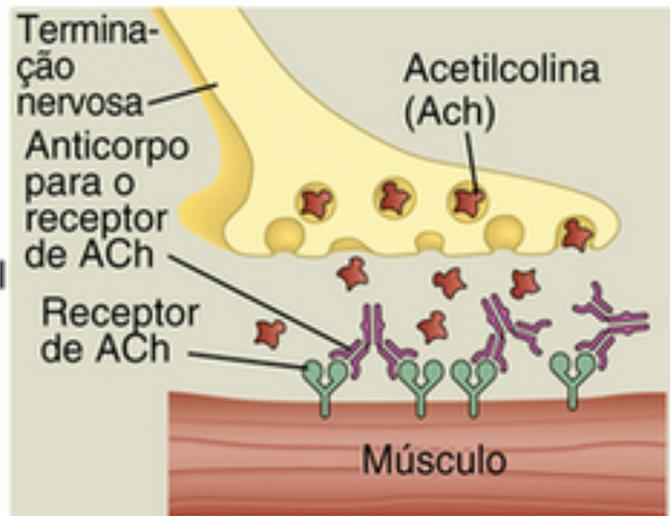
Hipersensibilidade do tipo II Neutralizante e tipo II Inibitória

C Respostas fisiológicas anormais sem lesão celular/tecidual



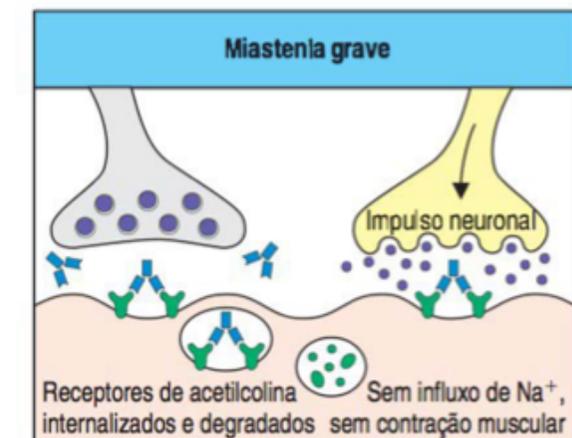
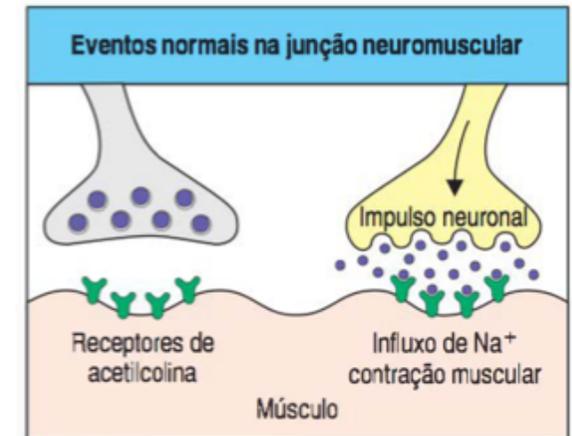
Anticorpo estimula o receptor sem o ligante

**Hipertireoidismo
Doença de Graves**



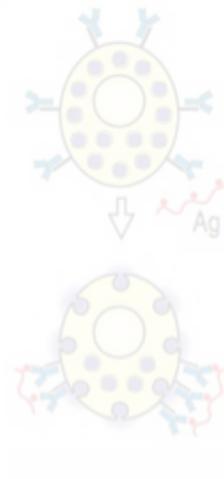
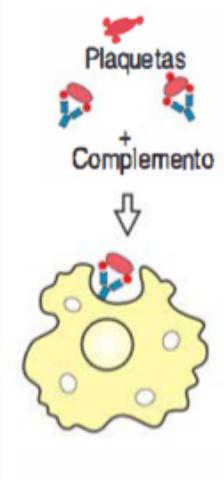
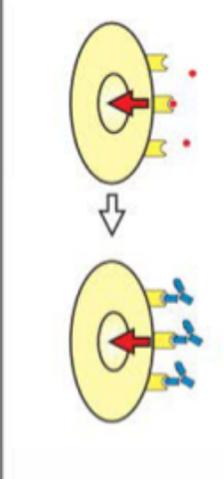
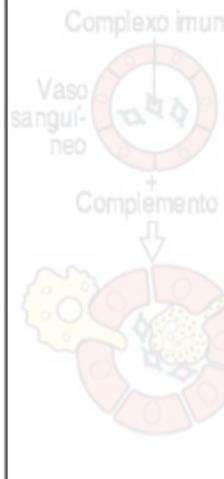
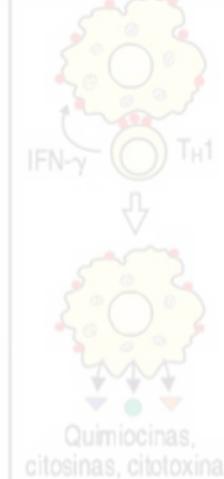
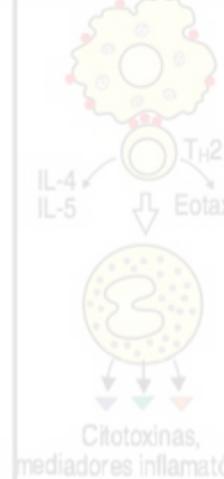
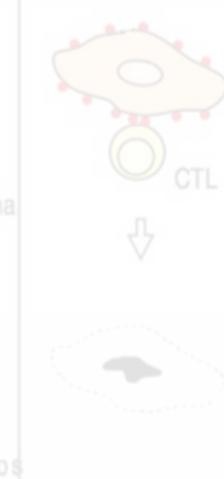
Anticorpo inibe a ligação do ligante ao receptor

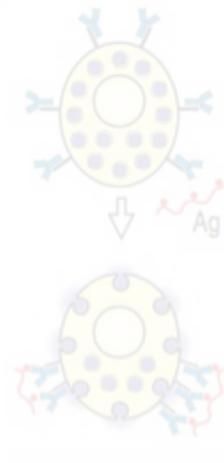
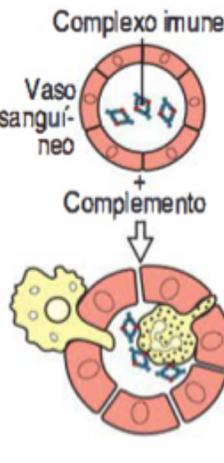
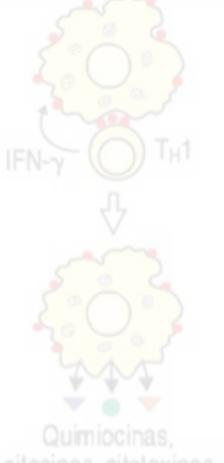
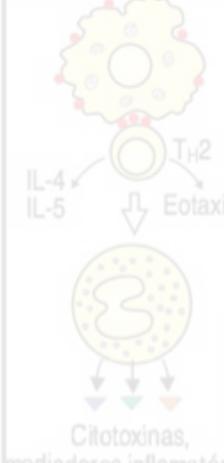
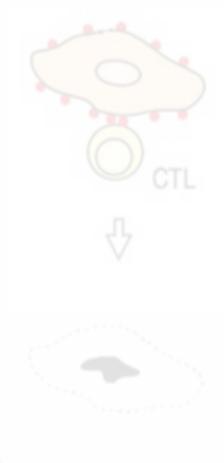
Miastenia Grave



Hipersensibilidade do tipo II Neutralizante e tipo II Inibitória

Doenças mediadas por autoanticorpos contra receptores de superfície celular		
Síndrome	Antígeno	Consequência
Doença de Graves	TSHR	Hipertireoidismo
Myasthenia grave	Receptor de acetilcolina	Fraqueza progressiva
Diabetes insulinoresistente (diabetes tipo 2)	Receptor de insulina (antagonista)	Hiperglicemia, cetoacidose
Hipoglicemia	Receptor de insulina (agonista)	Hipoglicemia
Urticária crônica	IgE ligada ao receptor ou receptor IgE (agonista)	Coceira persistente

	Tipo I	Tipo II		Tipo III	Tipo IV		
Reagente imune	IgE	IgG		IgG	Células T _H 1	Células T _H 2	CTL
Antígeno	Antígeno solúvel	Antígeno associado à célula ou à matriz	Receptor de superfície celular	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno associado à célula
Mecanismo efetor	Ativação de mastócitos	Complemento, células FcR ⁺ (fagócitos, células NK)	Anticorpos alteram a sinalização	Complemento, fagócitos	Ativação de macrófagos	Produção de IgE, ativação de eosinófilos, mastocitose	Citotoxicidade
							
Exemplo de reação de hipersensibilidade	Rinite alérgica, asma alérgica, eczema atópico, anafilaxia sistêmica, algumas alergias a fármacos	Algumas alergias a fármacos (p. ex., penicilinas)	Urticária crônica (anticorpo contra FcεR1 de cadeia α)	Doença do soro, reação de Arthus	Dermatite alérgica de contato, reação da tuberculina	Asma crônica, rinite alérgica crônica	Rejeição de enxerto, dermatite atópica de contato à hera venenosa

	Tipo I	Tipo II		Tipo III	Tipo IV		
Reagente imune	IgE	IgG		IgG	Células T _H 1	Células T _H 2	CTL
Antígeno	Antígeno solúvel	Antígeno associado à célula ou à matriz	Receptor de superfície celular	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno associado à célula
Mecanismo efetor	Ativação de mastócitos	Complemento, células FcR ⁺ (fagócitos, células NK)	Anticorpos alteram a sinalização	Complemento, fagócitos	Ativação de macrófagos	Produção de IgE, ativação de eosinófilos, mastocitose	Citotoxicidade
							
Exemplo de reação de hipersensibilidade	Rinite alérgica, asma alérgica, eczema atópico, anafilaxia sistêmica, algumas alergias a fármacos	Algumas alergias a fármacos (p. ex., penicilinas)	Urticária crônica (anticorpo contra FcεR1 de cadeia α)	Doença do soro, reação de Arthus	Dermatite alérgica de contato, reação da tuberculina	Asma crônica, rinite alérgica crônica	Rejeição de enxerto, dermatite atópica de contato à hera venenosa

Hipersensibilidade do tipo III

Mediada por Imunocomplexos que se depositam nos vasos e causam lesão tecidual por ativação do complemento e indução de inflamação

Dois subtipos:

A. Local

B. Sistêmica

Anticorpos envolvidos: **IgG ou IgM**

Antígenos:

- a) **Próprios**
- b) **Infecção persistente** (antígeno microbiano circulante)

Etiologia

- a) **Defeito intrínseco no sistema de eliminação de ICs** (CR2-receptores para complemento das hemácias ou no sistema fagocítico)
- b) **Extrínseco** (antígeno ambiental)

Hipersensibilidade do tipo III

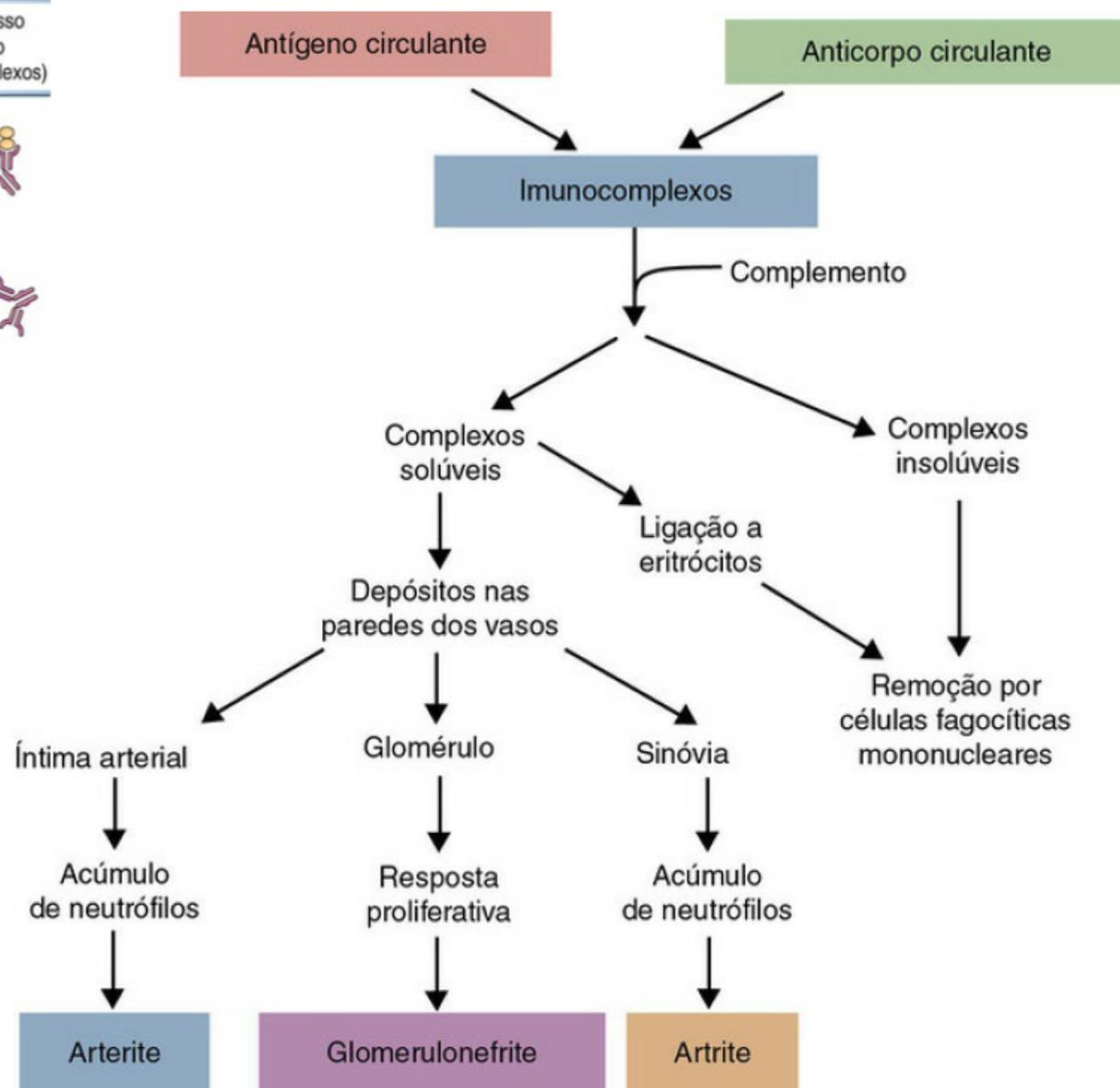
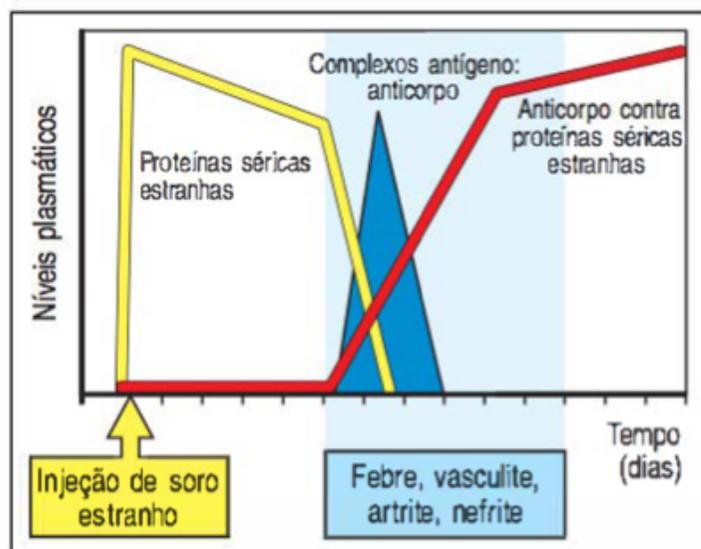
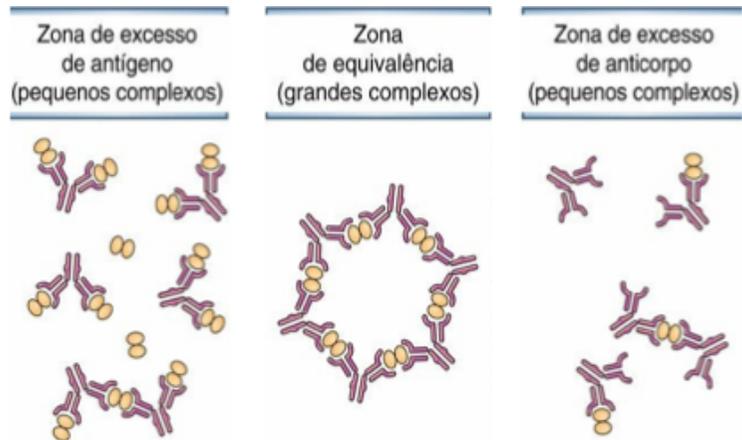
Mediada por Imunocomplexos que se depositam nos vasos e causam lesão tecidual por ativação do complemento e indução de inflamação

1911: Clemens e Von Pirquet: tentaram tratar Difteria com soro de cavalo imunizado com a toxina

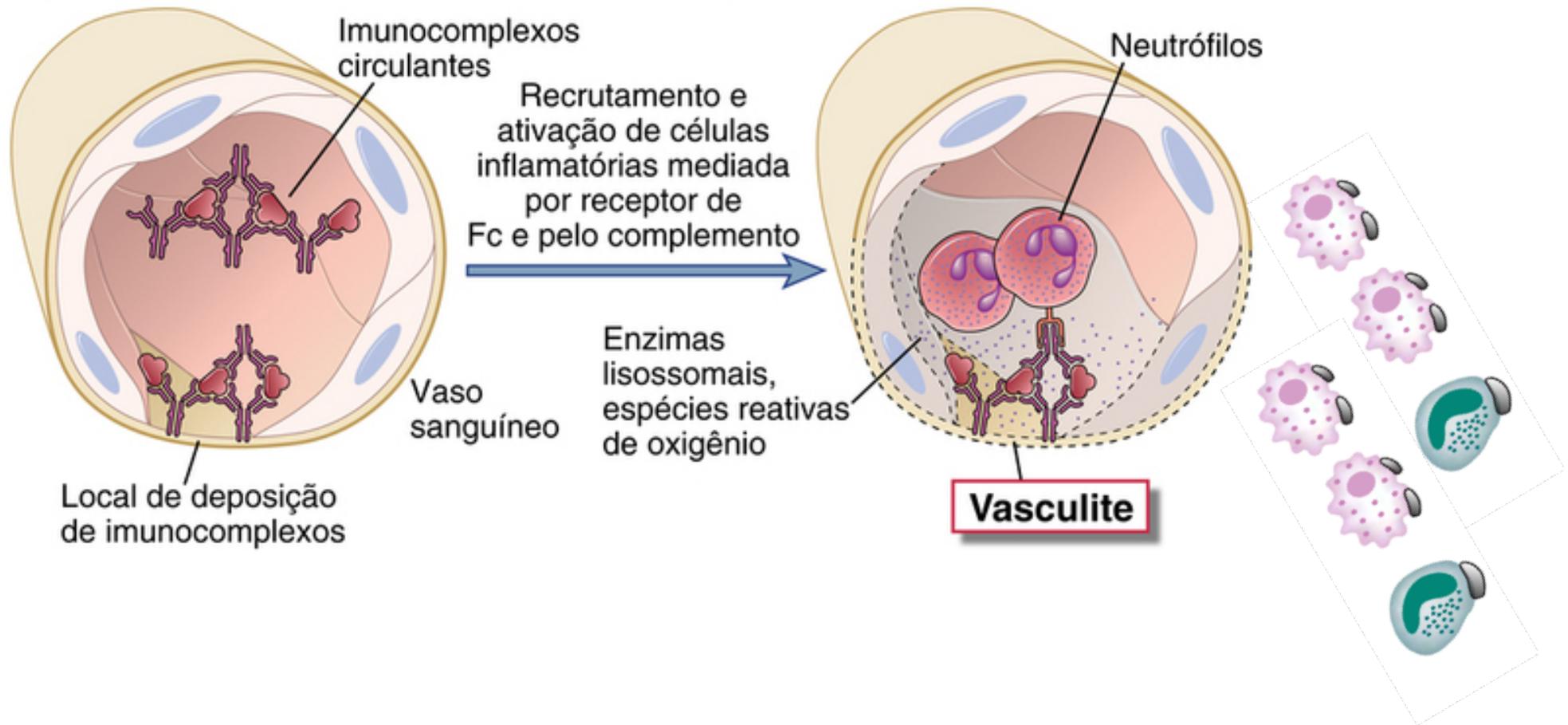
Resultado: inflamação articular, erupções, febre (não era infecção ativa)

Sintomas pioravam com segunda exposição

Hipersensibilidade do tipo III: Locais de deposição



Hipersensibilidade do tipo III: Imunocomplexos



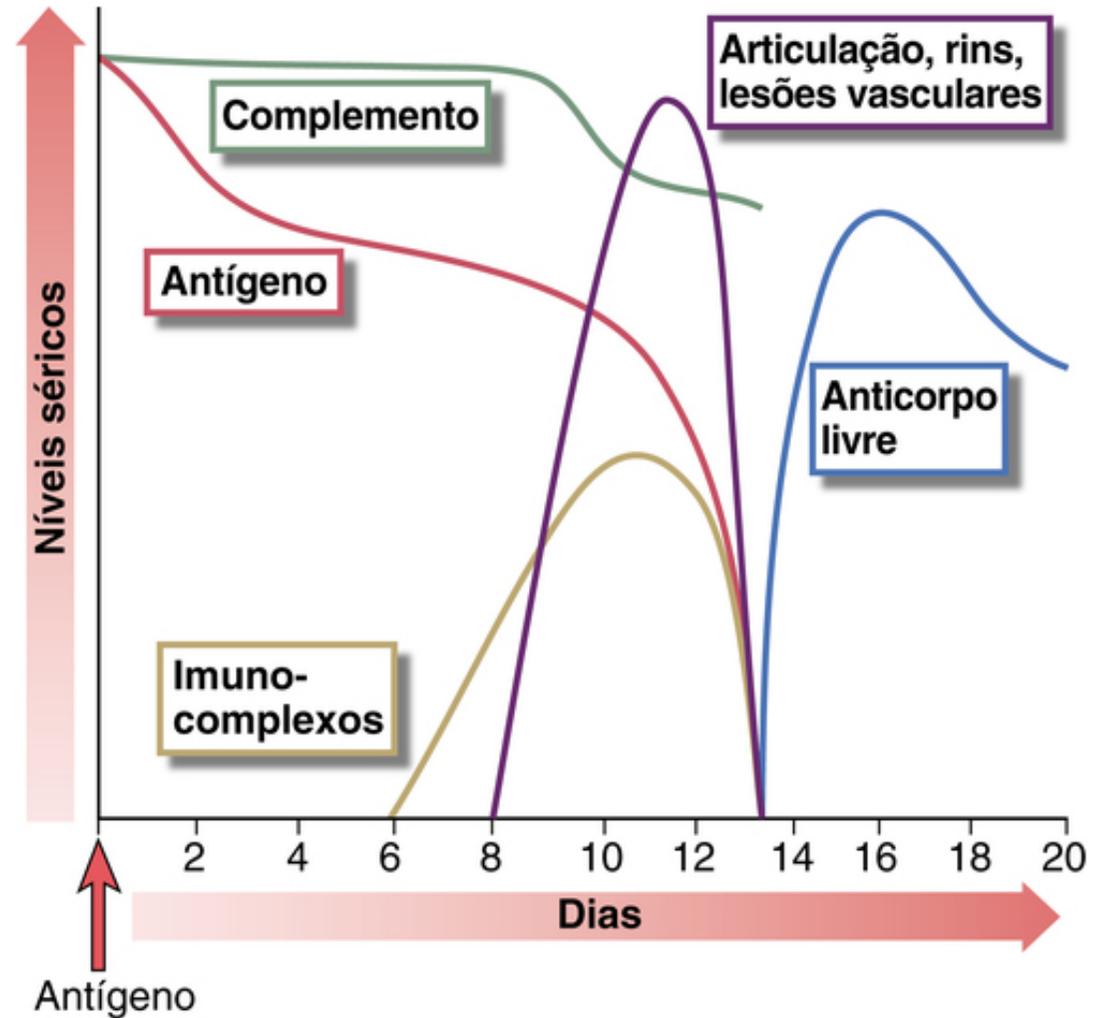
Hipersensibilidade do tipo III: Imunocomplexos

Doença do Soro

- Urticária
- Febre
- Mal-estar
- Dores articulares

Em alguns casos:

- Albuminúria
- Hematúria
- Diminuição de C3, C4 e CH50



Hipersensibilidade do tipo III Sistêmica: Doença do Soro

- Soro anti-venenos/toxinas
- Excesso de antígeno: reação a antibióticos



Hipersensibilidade do tipo III: Locais de deposição

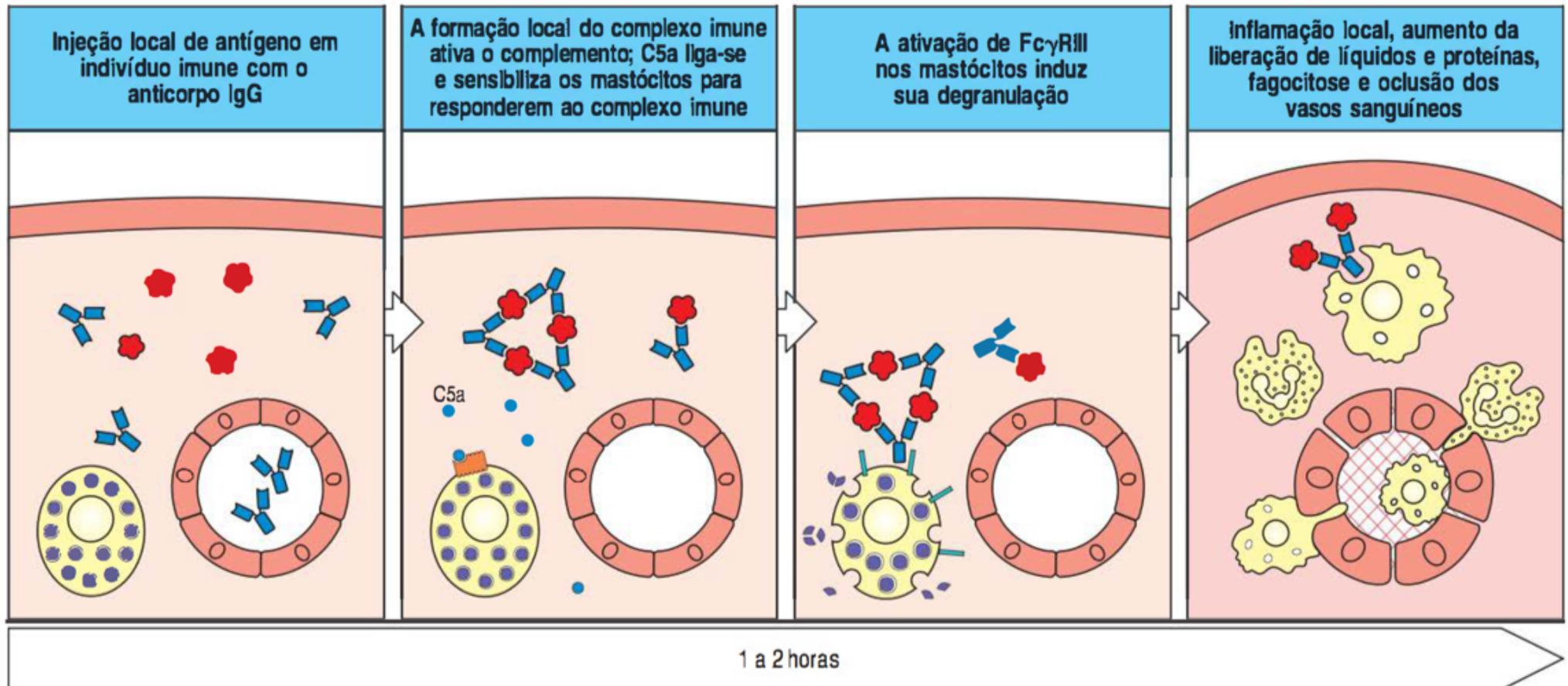
Formação de imunocomplexos na circulação:

- Deposição nos glomérulos renais: glomerulonefrite
- Deposição nas paredes dos vasos sanguíneos: vasculite
- Deposição nas articulações: artrite
- Ligação a células sanguíneas: anemia, leucopenia ou trombocitopenia

➤ **Formação de imunocomplexos nos tecidos** (infecções ou inoculações de grande quantidade de antígeno):

- Inflamação: neutrofílica (1a.) e mononuclear (2a.)
- Inchaço edematoso avermelhado, hemorragia local, trombose e em alguns casos, destruição tecidual

Hipersensibilidade do tipo III local: Reação de Arthus



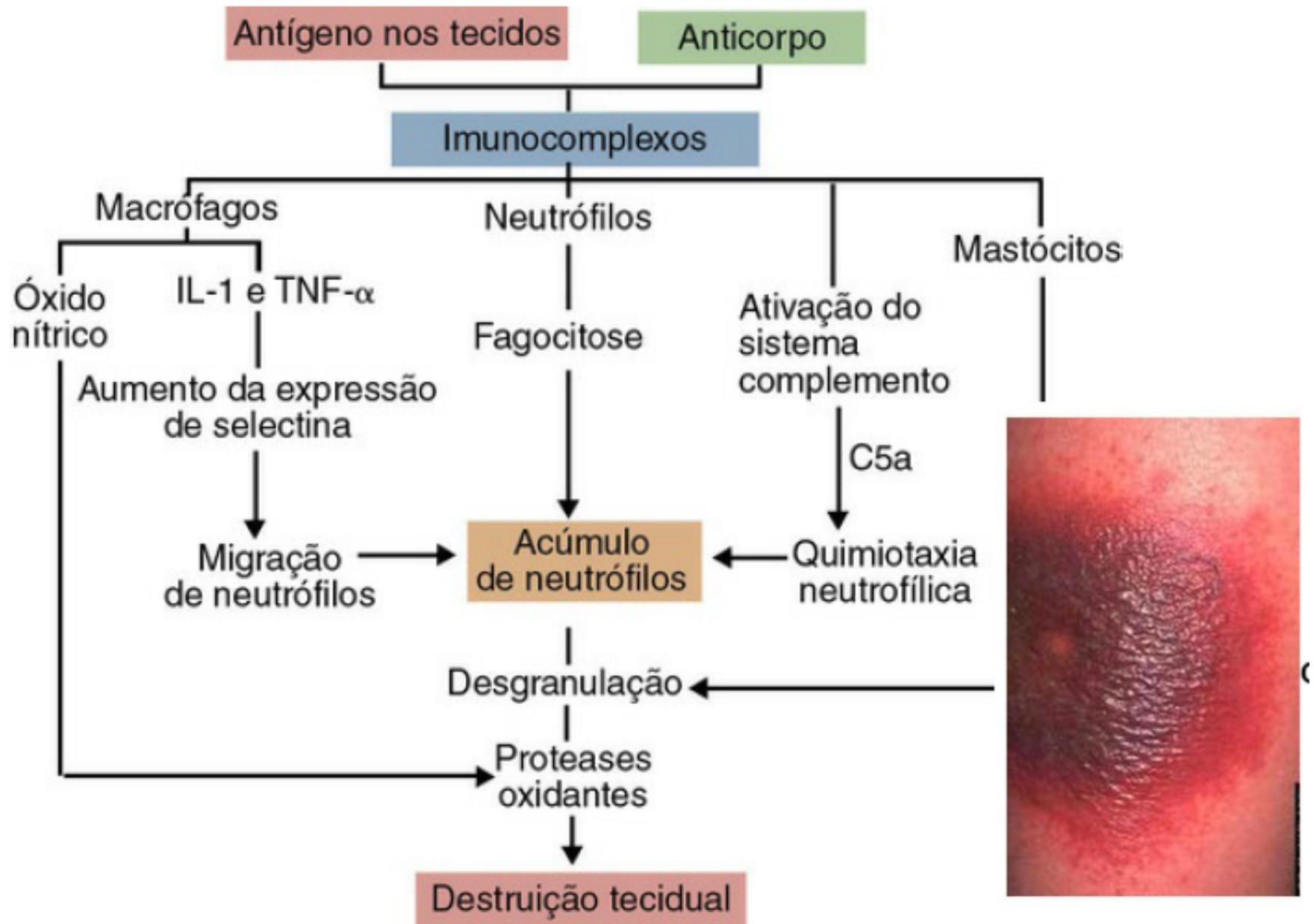
Reação de imunocomplexo que envolve atividade de neutrófilos, hemorragia, trombose e necrose fibrinoide

Ativação de complemento (C5) e PAF são fundamentais. Mastócitos também participam (via IgG)

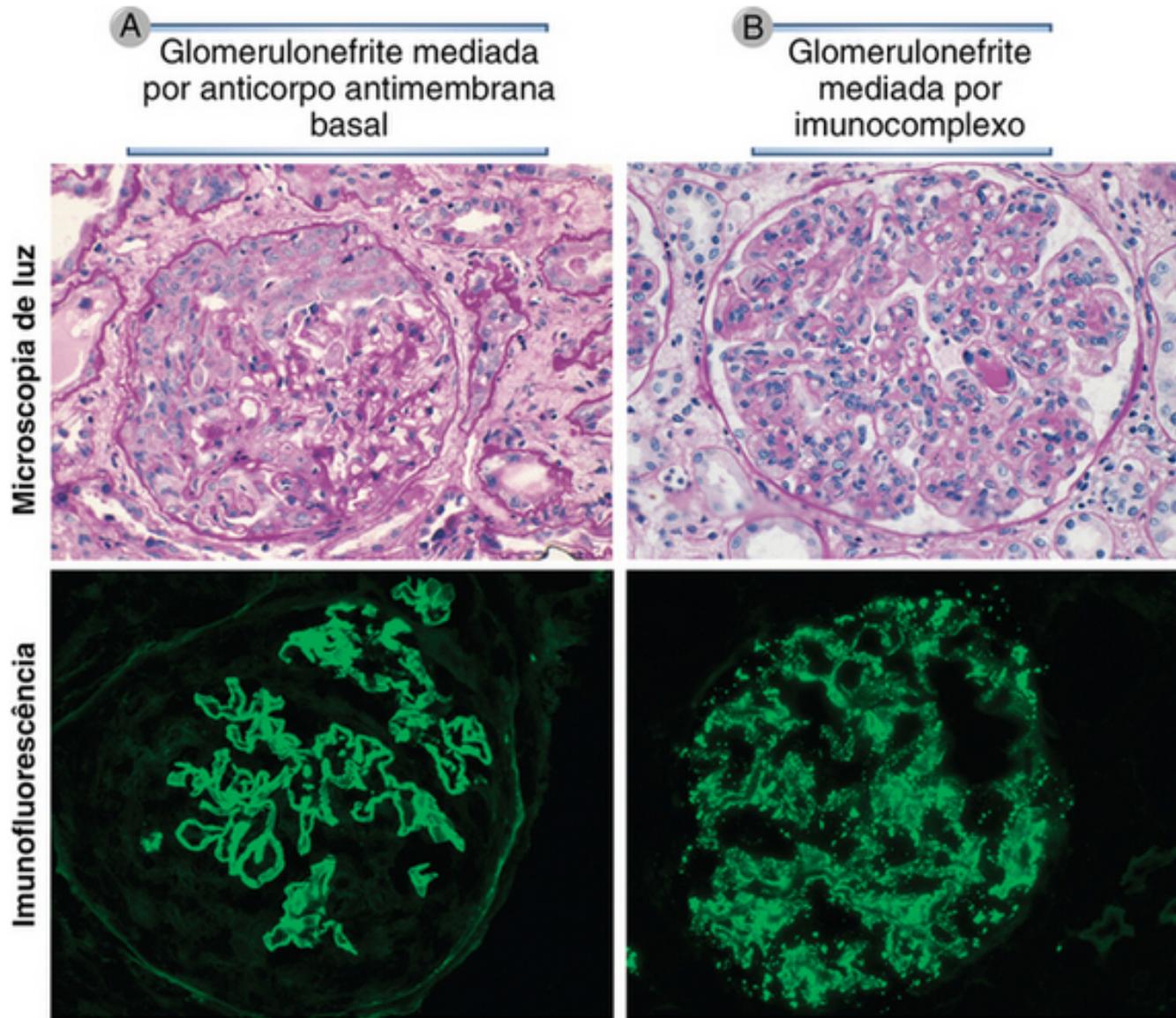
Foi mostrada na vacinação de difteria e tétano (necrose fibrinóide, segunda dose da vacina)

Pneumonite de Hipersensibilidade

Hipersensibilidade do tipo III: Reação de Arthus



Hipersensibilidade do tipo II *versus* III



Síndrome de Goodpasture
Membrana basal

Lupus eritematoso sistêmico
Células mesangiais

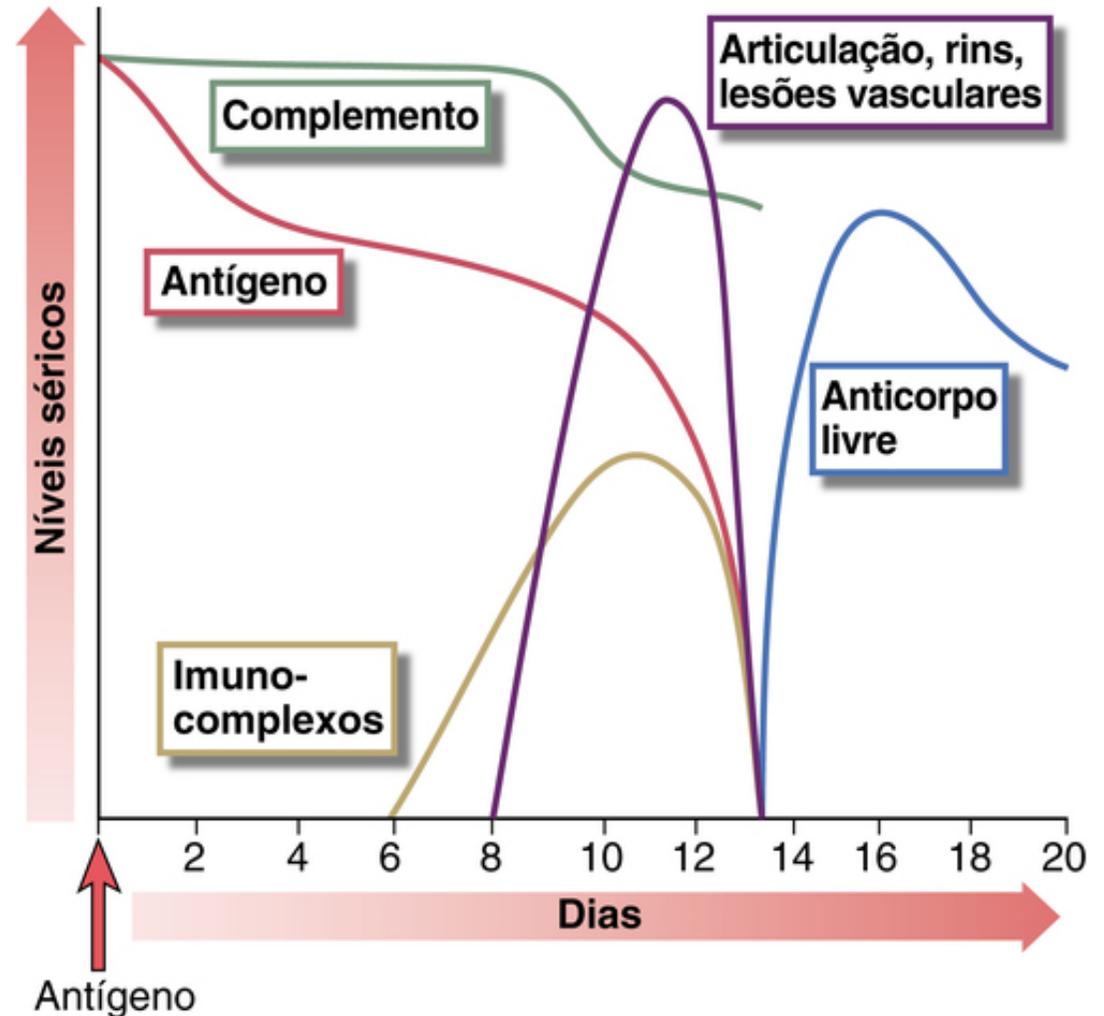
Hipersensibilidade do tipo III: Imunocomplexos

Doença do Soro

- Urticária
- Febre
- Mal-estar
- Dores articulares
- Adenopatias

Em alguns casos:

- Albuminúria
- Hematúria
- Diminuição de C3, C4 e CH50



Hipersensibilidade do tipo III Sistêmica: Doença do Soro

- Soro anti-venenos/toxinas
- Excesso de antígeno: reação a antibióticos

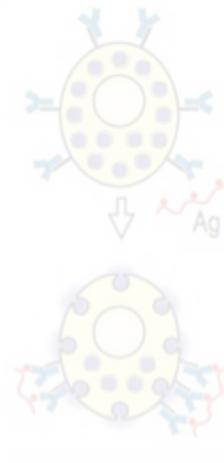
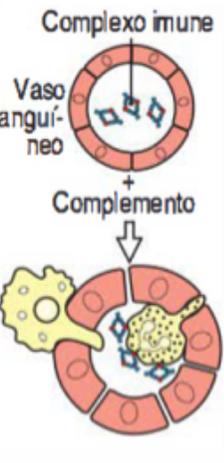
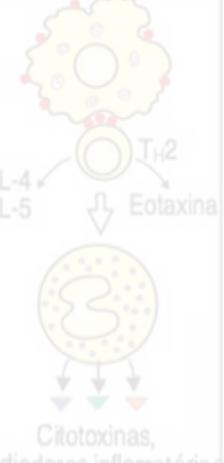
Tratamento com
Imunobiológicos

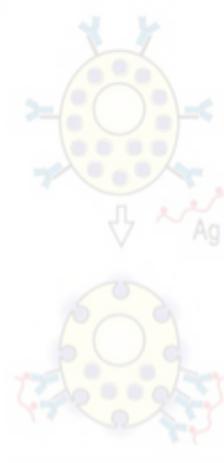
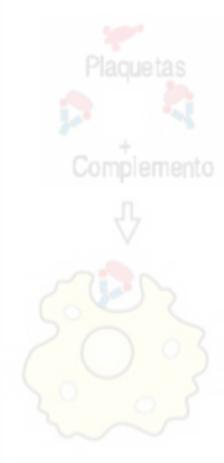
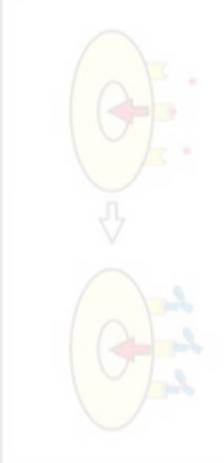
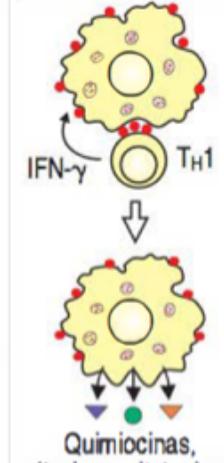
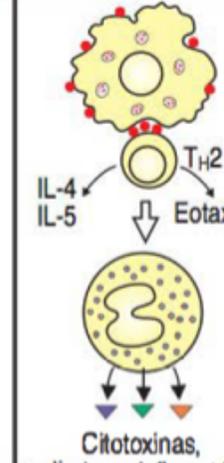
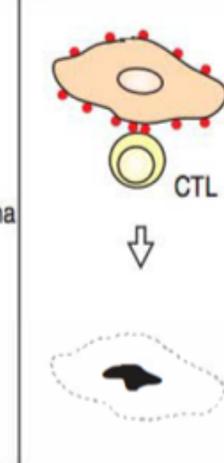


Hipersensibilidade do tipo III: Doenças Associadas

Doença	Antígeno envolvido	Manifestações clinicopatológicas
Lúpus eritematoso sistêmico	DNA, nucleoproteínas, outros	Nefrite, artrite, vasculite
Poliarterite nodosa	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B	Vasculite
Glomerulonefrite pós-estreptocócica	Antígeno(s) da parede celular estreptocócica; pode(m) ser "semeado(a)" na membrana basal glomerular	Nefrite
Doença do soro	Várias proteínas	Artrite, vasculite, nefrite

Tratamento com Imunobiológicos

	Tipo I	Tipo II		Tipo III	Tipo IV		
Reagente imune	IgE	IgG		IgG	Células T _H 1	Células T _H 2	CTL
Antígeno	Antígeno solúvel	Antígeno associado à célula ou à matriz	Receptor de superfície celular	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno associado à célula
Mecanismo efetor	Ativação de mastócitos	Complemento, células FcR ⁺ (fagócitos, células NK)	Anticorpos alteram a sinalização	Complemento, fagócitos	Ativação de macrófagos	Produção de IgE, ativação de eosinófilos, mastocitose	Citotoxicidade
							
Exemplo de reação de hipersensibilidade	Rinite alérgica, asma alérgica, eczema atópico, anafilaxia sistêmica, algumas alergias a fármacos	Algumas alergias a fármacos (p. ex., penicilinas)	Urticária crônica (anticorpo contra FcεR1 de cadeia α)	Doença do soro, reação de Arthus	Dermatite alérgica de contato, reação da tuberculina	Asma crônica, rinite alérgica crônica	Rejeição de enxerto, dermatite atópica de contato à hera venenosa

	Tipo I	Tipo II		Tipo III	Tipo IV		
Reagente imune	IgE	IgG		IgG	Células T _H 1	Células T _H 2	CTL
Antígeno	Antígeno solúvel	Antígeno associado à célula ou à matriz	Receptor de superfície celular	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno associado à célula
Mecanismo efetor	Ativação de mastócitos	Complemento, células FcR ⁺ (fagócitos, células NK)	Anticorpos alteram a sinalização	Complemento, fagócitos	Ativação de macrófagos	Produção de IgE, ativação de eosinófilos, mastocitose	Citotoxicidade
							
Exemplo de reação de hipersensibilidade	Rinite alérgica, asma alérgica, eczema atópico, anafilaxia sistêmica, algumas alergias a fármacos	Algumas alergias a fármacos (p. ex., penicilinas)	Urticária crônica (anticorpo contra FcεR1 de cadeia α)	Doença do soro, reação de Arthus	Dermatite alérgica de contato, reação da tuberculina	Asma crônica, rinite alérgica crônica	Rejeição de enxerto, dermatite atópica de contato à hera venenosa

Hipersensibilidade do tipo IV

Mediada por células (linfócitos T)

Reação inflamatória predominantemente de linfócitos e células mielóides ativadas da imunidade inata, podendo assumir a forma de um infiltrado celular ou granulomas

Pode ser transferida por meio de transferência celular

Quatro subtipos:

A. Mediado por células Th1

B. Mediado por células Th2

C. Mediado por células Th17

D. Mediado por células T CD8+ citotóxicas

Hipersensibilidade do tipo IV: propriedades

Os linfócitos T causam lesão tecidual por desencadearem reações de hipersensibilidade do tipo tardio (DTH), ou por destruírem diretamente as células alvo.

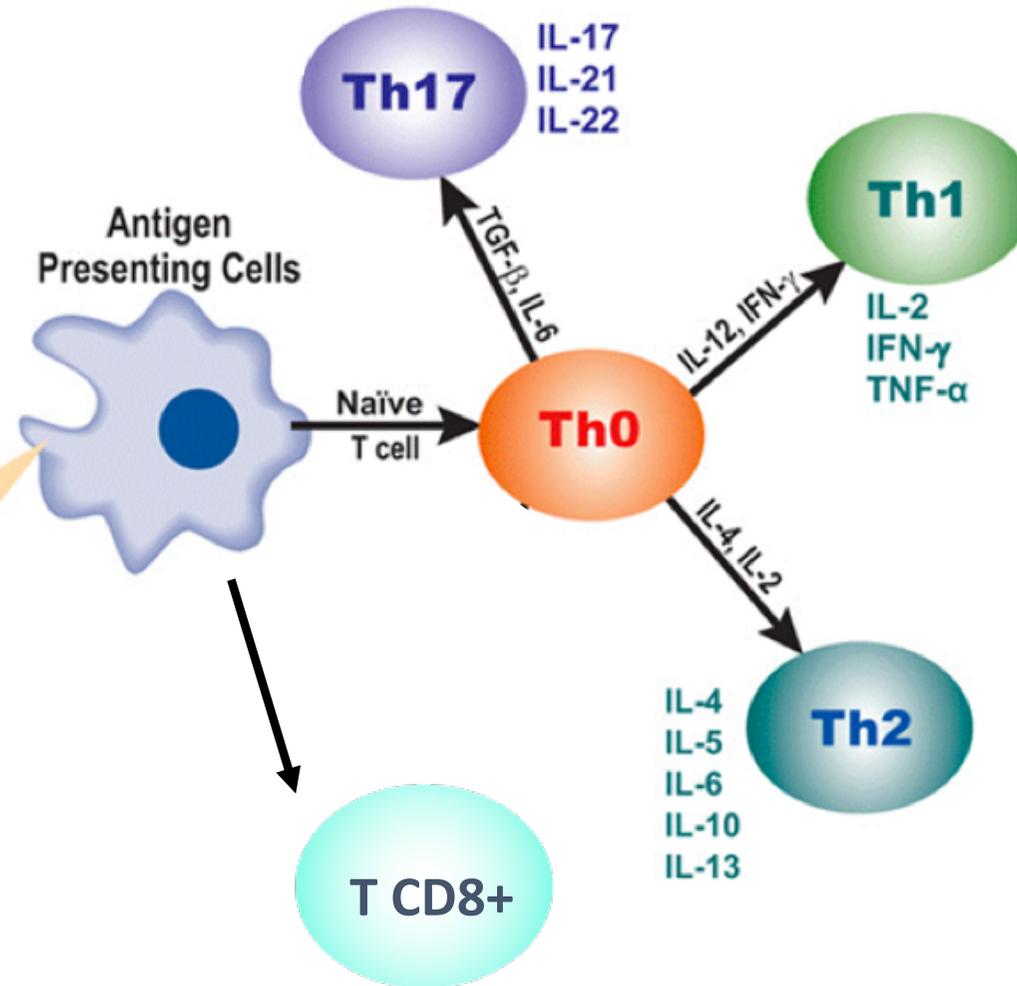
É encontrada em muitas **reações a bactérias, fungos e vírus e na dermatite de contato**

DTH – causada pela ação de produtos de linfócitos T e macrófagos ativados (ROI, RNI, citocinas, fatores de crescimento fibrosantes). Classicamente

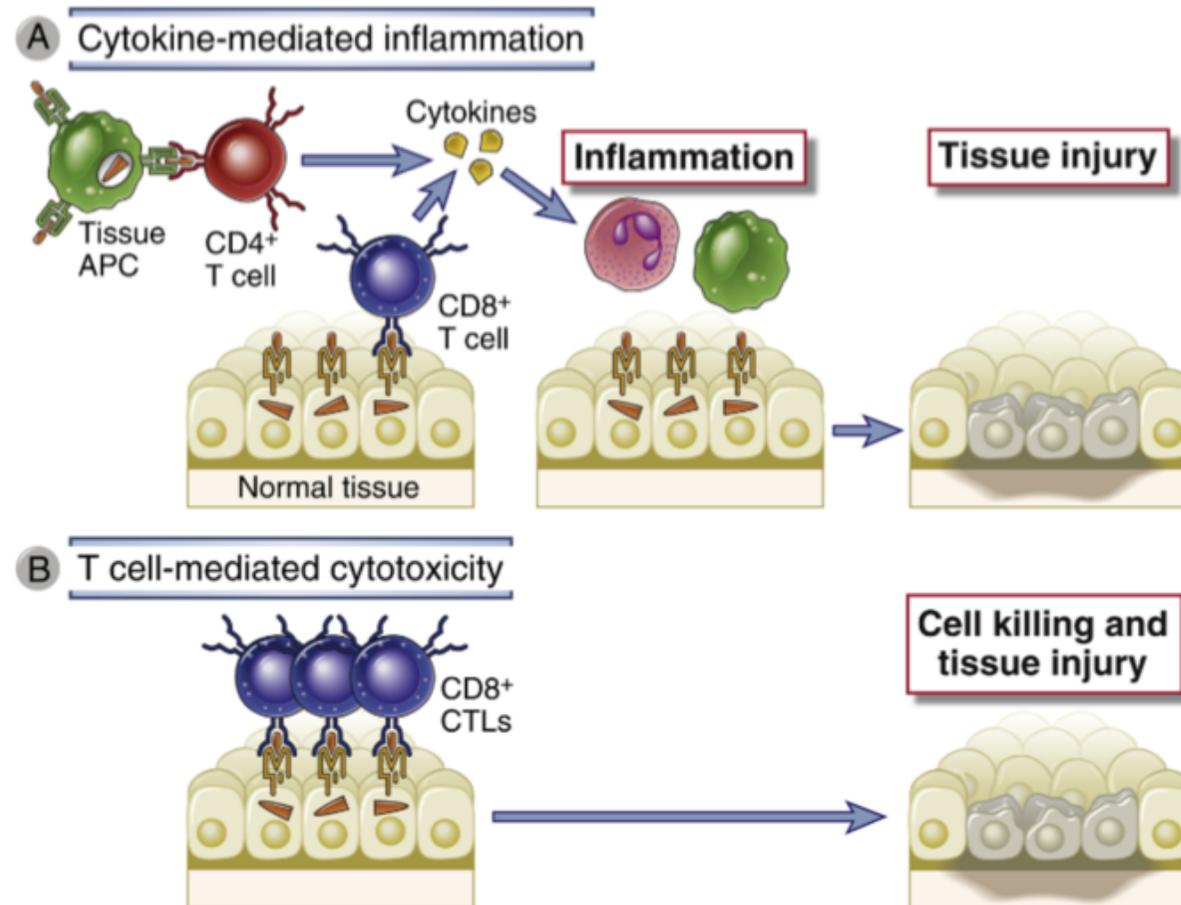
Hipersensibilidade Tipo IV causada por LT Citolíticos – Reação exagerada a vírus, com destruição intensa de células infectadas. Ex: Hepatite virais, miocardites específicas

Revisando...

- Gatilhos Ambientais:
- Infecção
- Toxinas
- Alimentação
- Microbiota
- Alérgenos
- Medicamentos
- Auto Antígenos



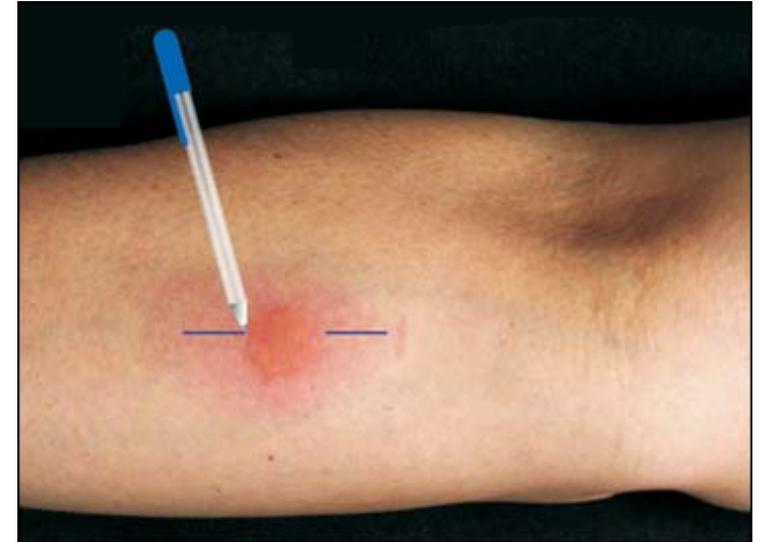
Hipersensibilidade do tipo IV: Th1 e T citotóxica



Reação inflamatória predominante de linfócitos e macrófagos, podendo assumir a forma de um infiltrado celular ou granulomas:

- Tuberculina: 48-72 h
- Granulomatosa: 21 a 28 dias
- Contato: 24-48 h

Teste Tuberculínico



Reação positiva:

- 18 mm de nódulo (pápula)
- 51 mm de eritema (vermelhidão)

Interpretação:

- ✓ 0-4 mm: Não reator: Indivíduo não infectado pelo *M. tuberculosis* ou com hipersensibilidade reduzida.
- ✓ 5-9 mm: Reator fraco: Indivíduo vacinado com BCG ou infectado *tuberculosis* ou outras micobactérias.
- ✓ ≥ 10 mm: Reator forte: indivíduo infectado pelo *M. tuberculosis*, ou não) e indivíduos vacinados com BCG nos últimos dois anos.

Teste de tuberculínico - Tuberculose
Teste de Machado Guerreiro – Chagas
Teste de Matsuda – Hanseníase
Teste de Montenegro - Leishmaniose

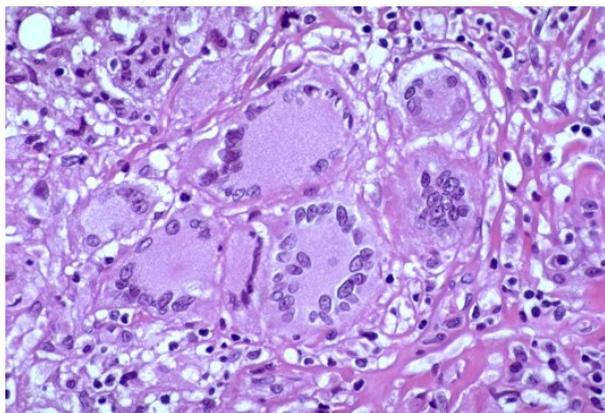
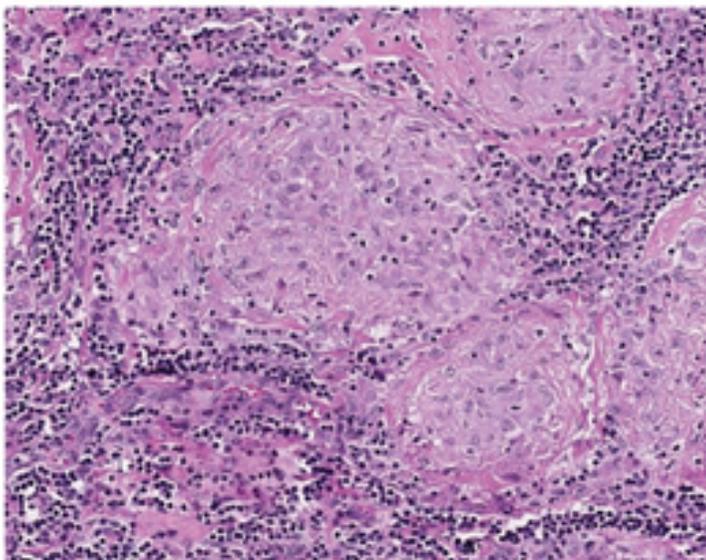
<http://www.biomedicinapadrao.com.br/2011/03/teste-tuberculinico-ppd.html>

<http://www.conhecersaude.com/exames-medicos/p/3421-Prova-tuberculina-teste-Mantoux.html>

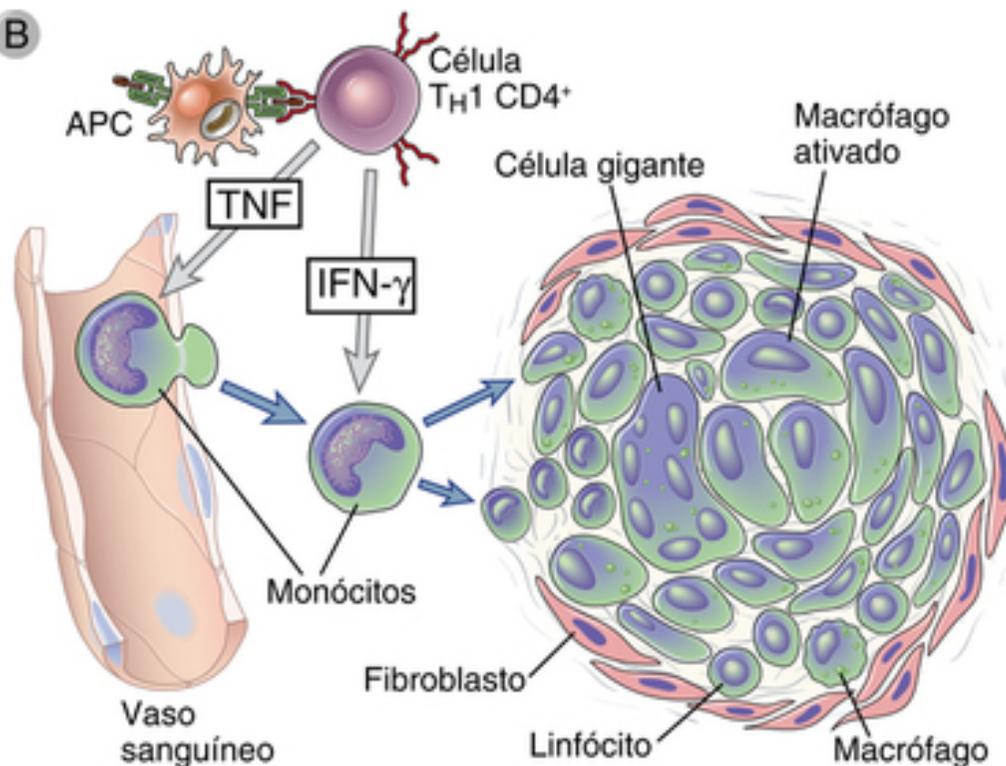
<http://smsdc-cfherbertdesouza.blogspot.com.br/p/como-chegar.html>

Hipersensibilidade do tipo IV: Reação granulomatosa

A



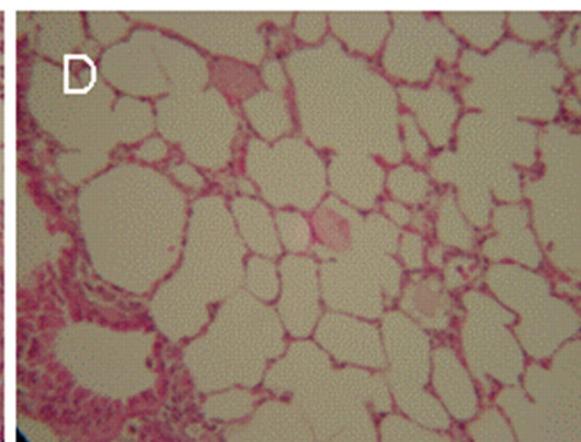
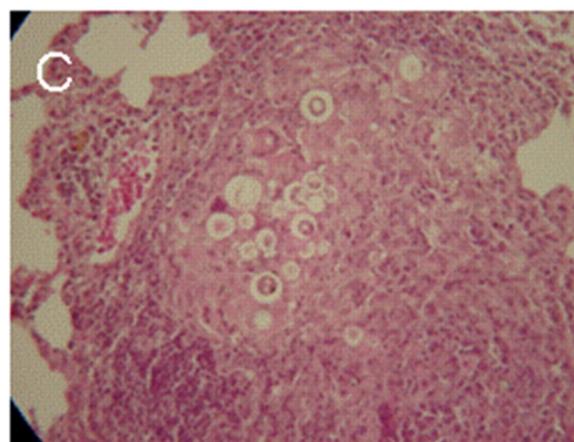
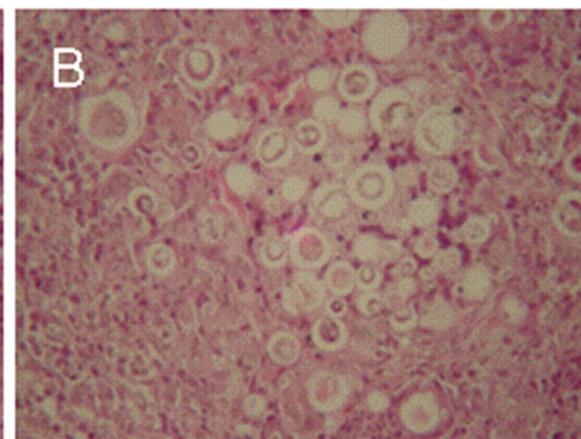
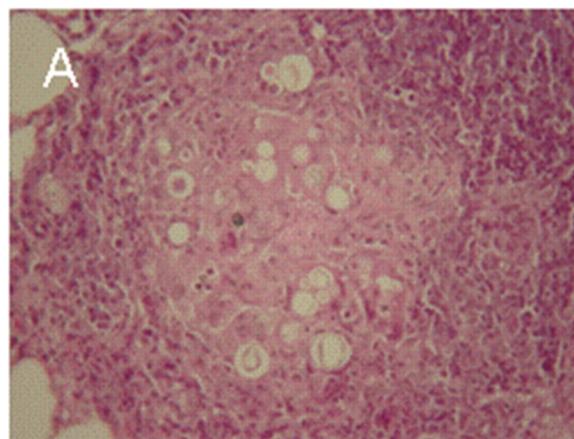
B



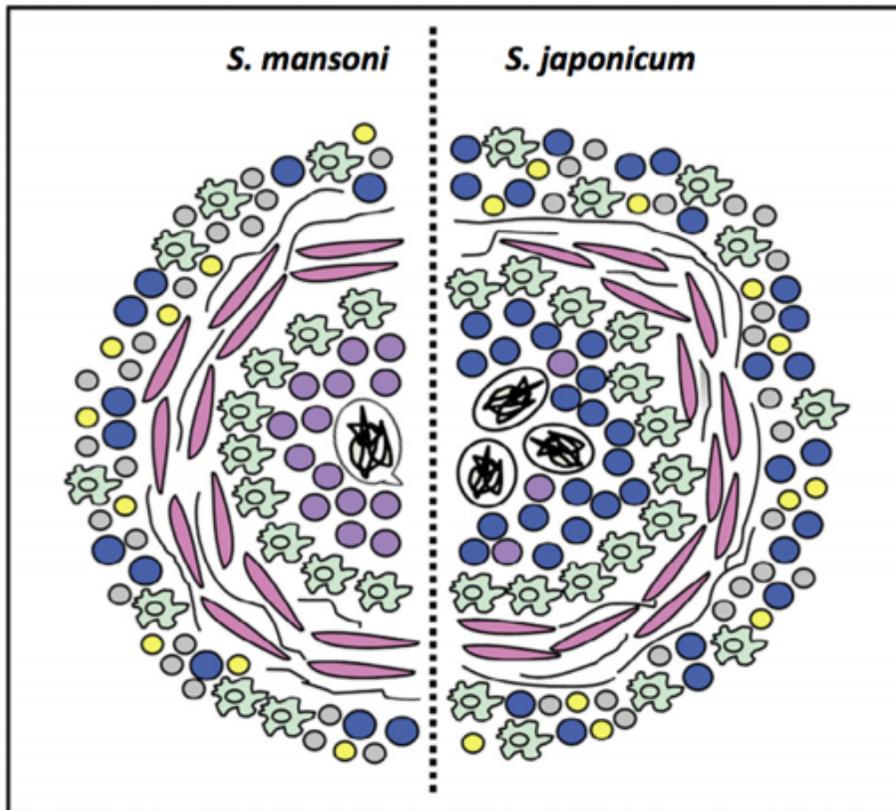
**Tuberculose
(também envolve Th17)**

Reação granulomatosa por fungo

Paracoccidioidomicose residual.



Hipersensibilidade do tipo IV: Reação granulomatosa Th2



Legend:



Egg

● Neutrophil

● Eosinophil

⚙ Macrophage

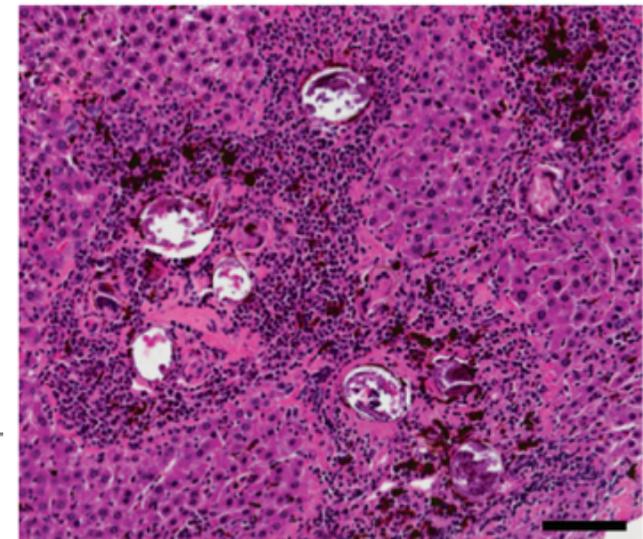
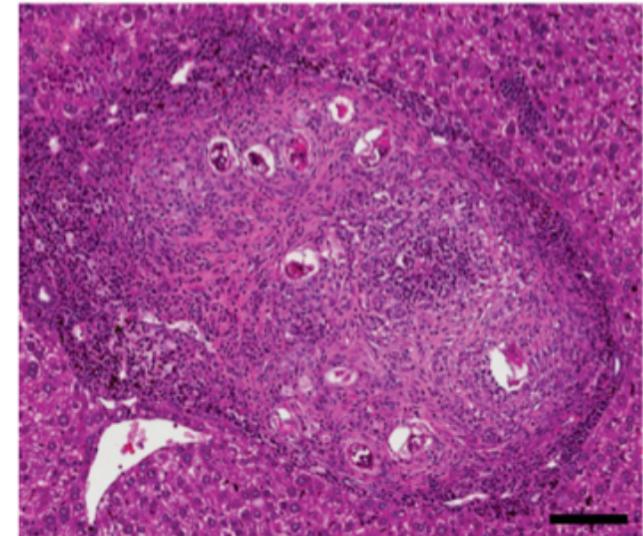
◌ HSC

— Collagen fibre

○ T cell

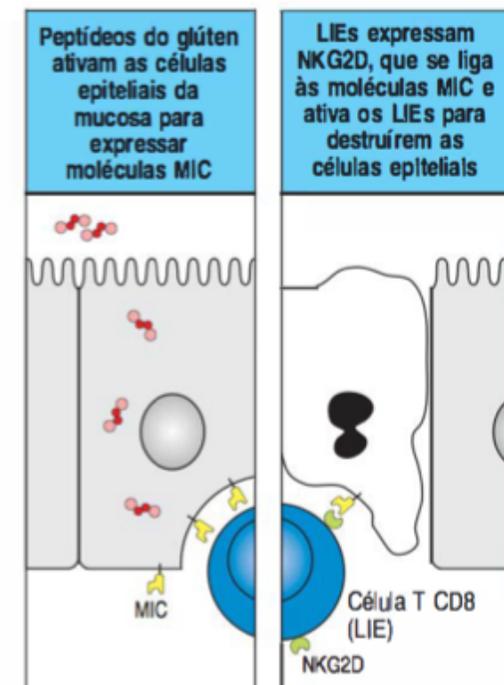
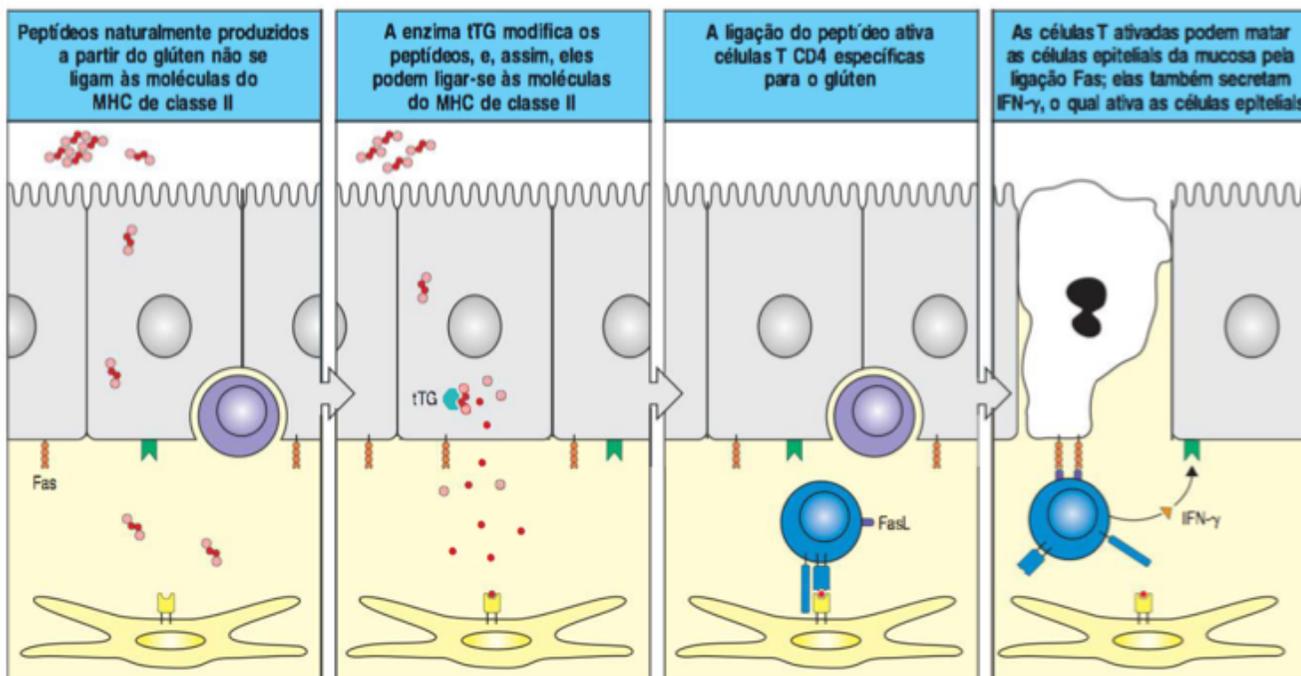
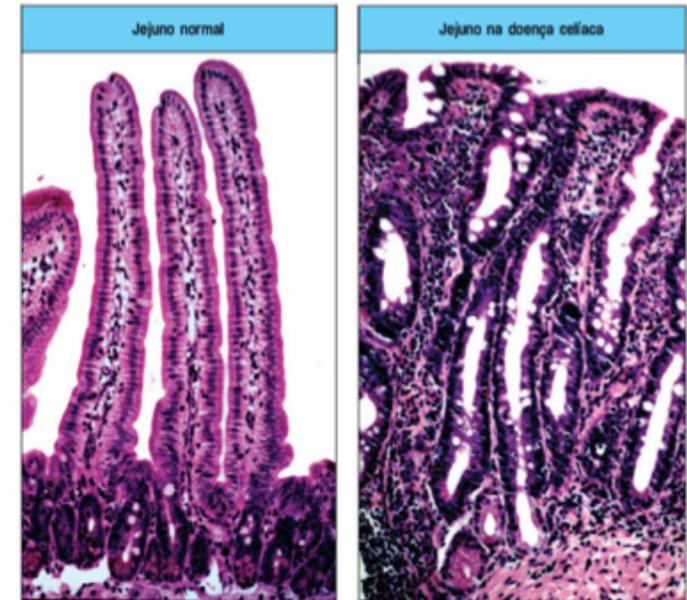
● B cell

TRENDS in Parasitology

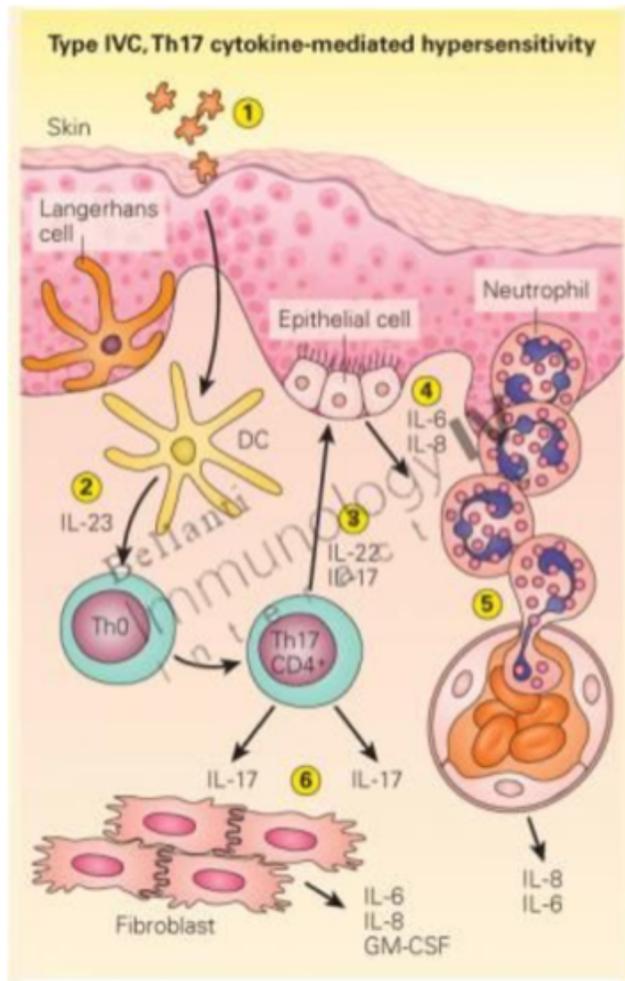


Doença Celíaca

Células T CD4+ (Th1) e CD8+ específicas para glúten



Hipersensibilidade do tipo IV: Th17



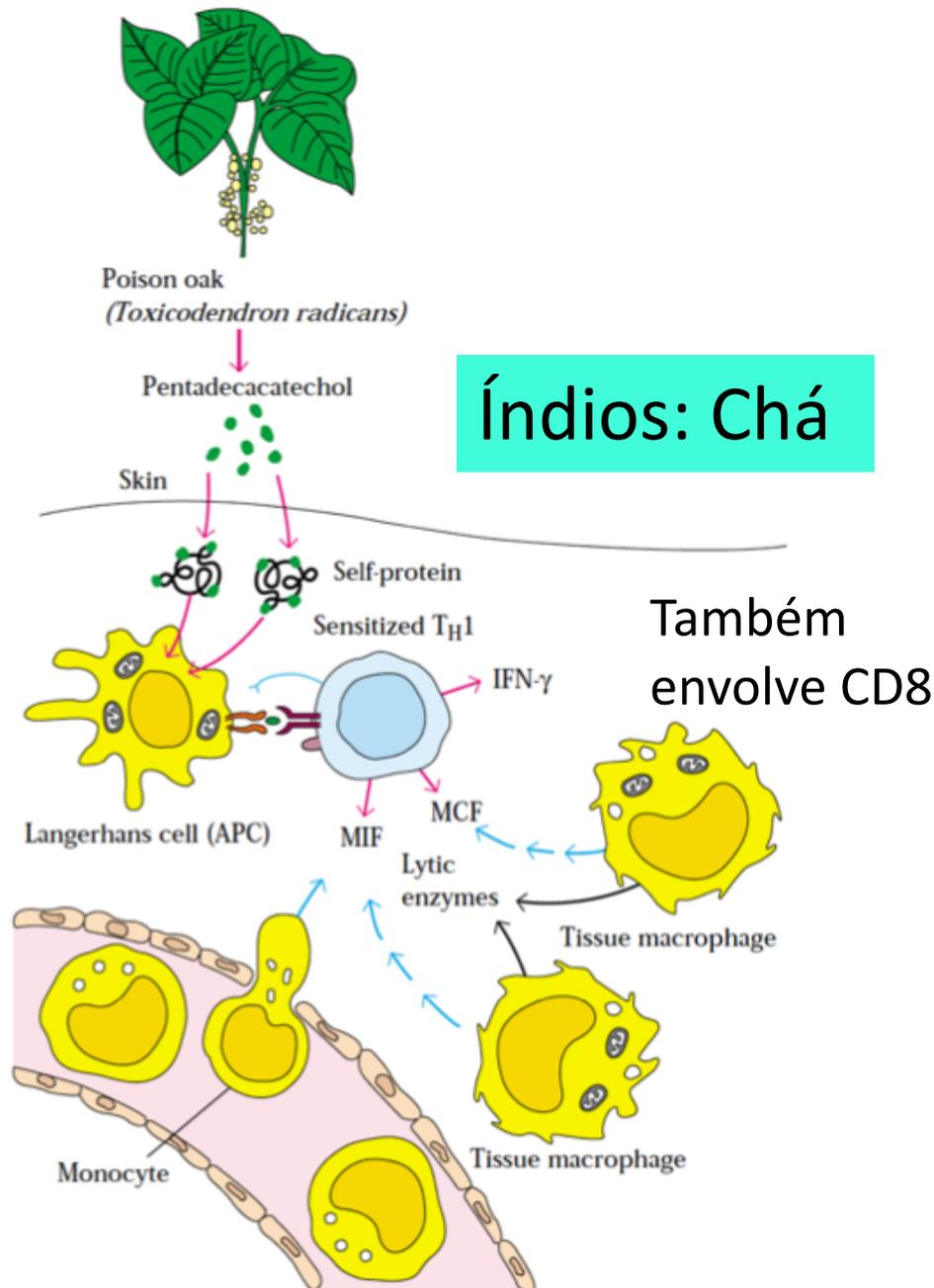
Copyright © 2012 | Care, Inc

Bellanti, *Immunology IV* ©

Psoríase
MS



Hipersensibilidade do tipo IV: dermatite de contato



Urticária
= Hapteno

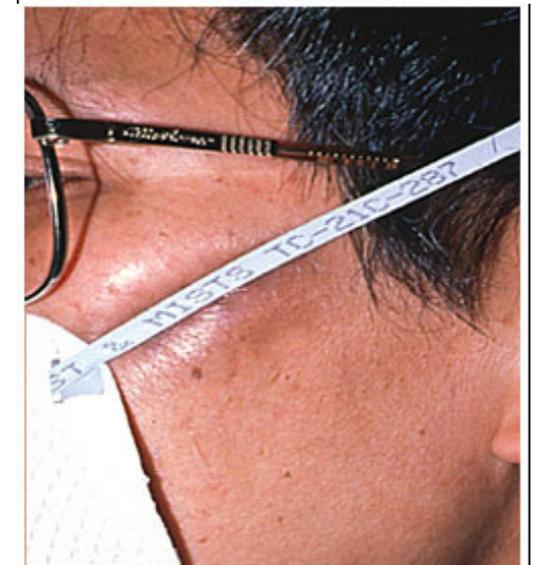
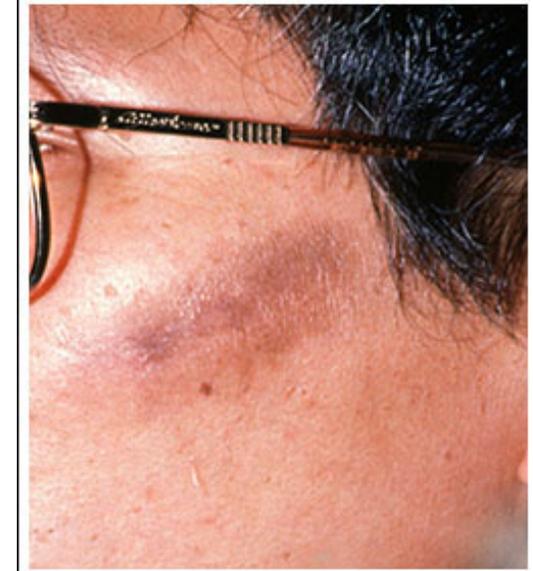


Mesmo mecanismo
para metais

Hipersensibilidade do tipo IV: dermatite de contato



Copyright © 2000. All Rights Reserved.



BC Dermatology <http://www.derm.ubc.ca>

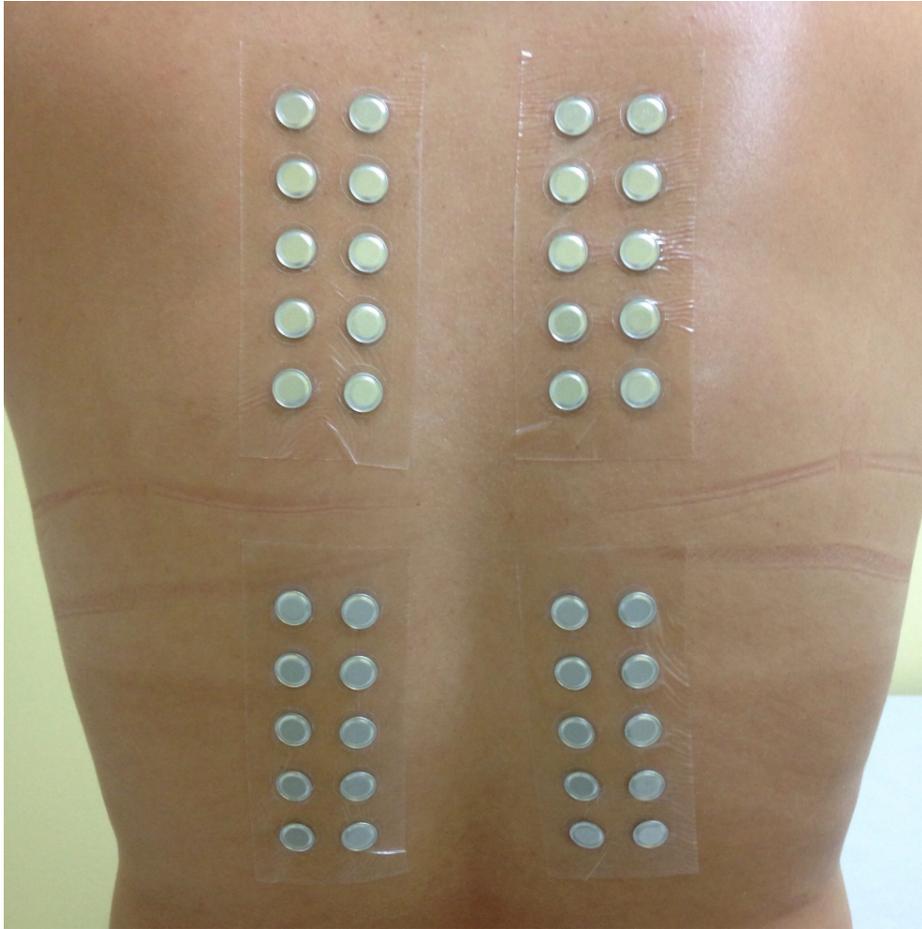
Hipersensibilidade do tipo IV: dermatite de contato



Hipersensibilidade do tipo IV: dermatite de contato

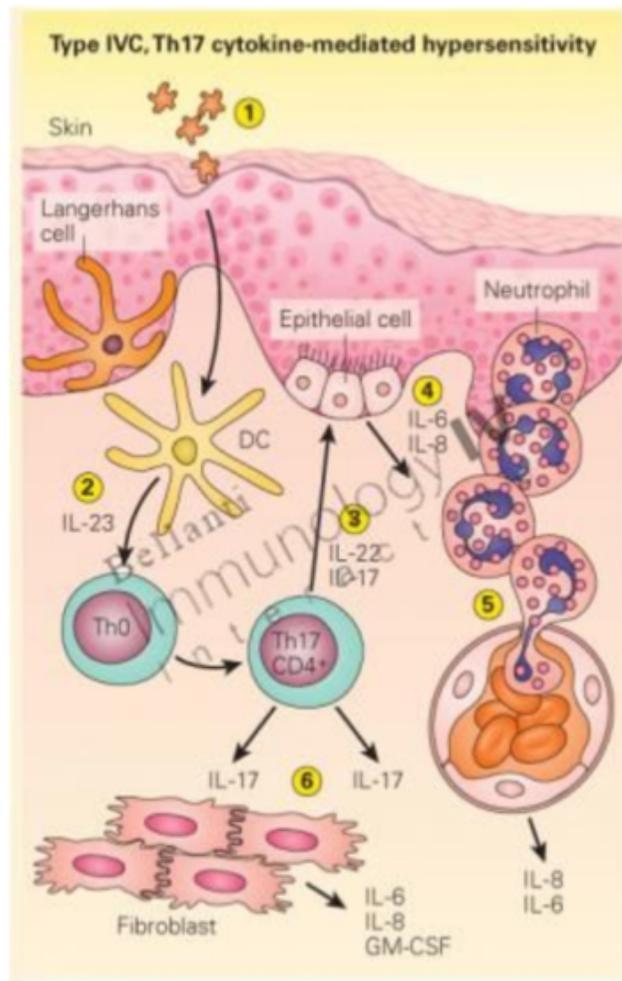


Dermatite de contato: Patch Test



Hipersensibilidade do tipo IV: Th17

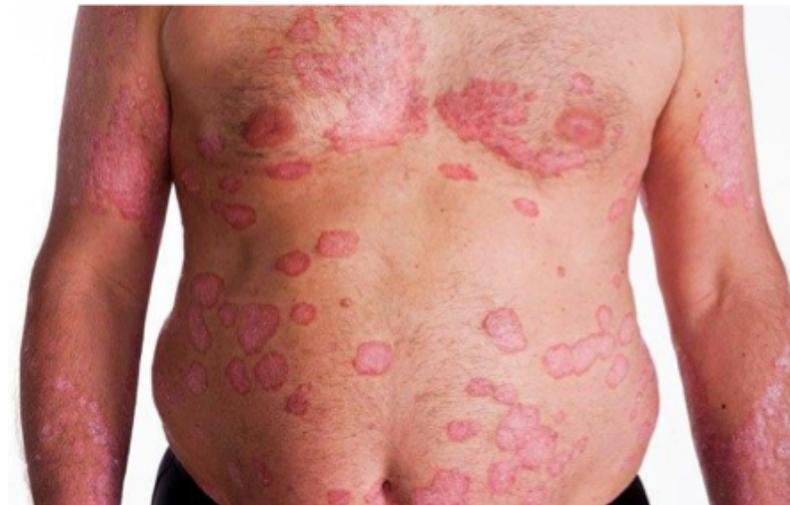
EAE: Clássica Th1 =
Hoje Th1/Th17



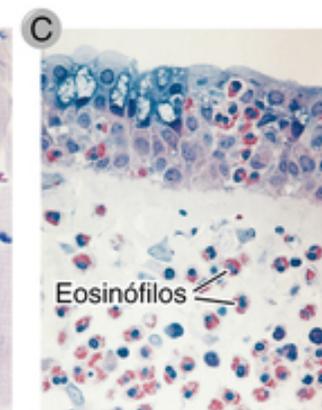
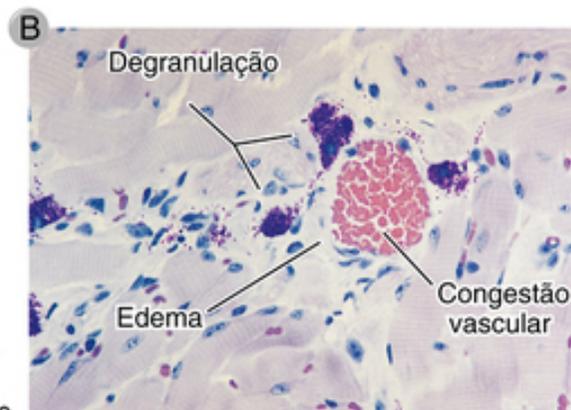
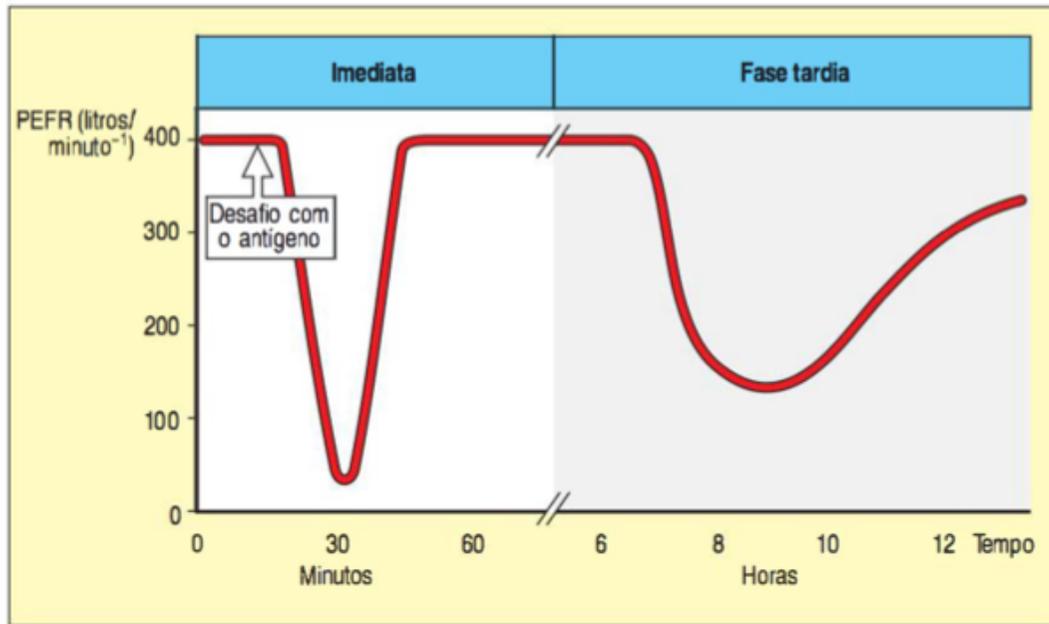
Copyright © 2012 | Care, Inc

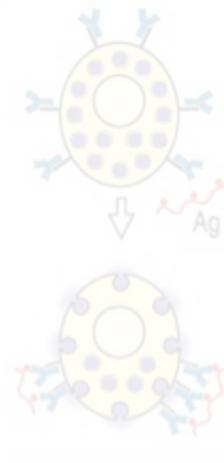
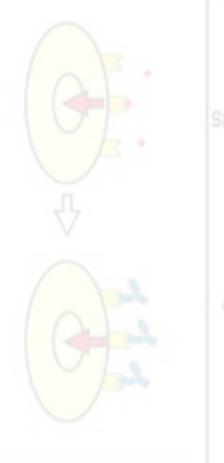
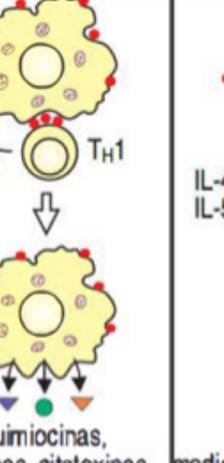
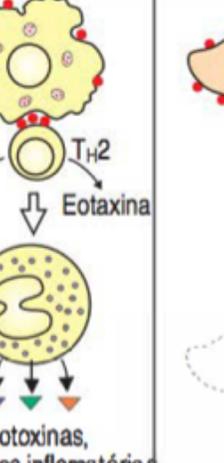
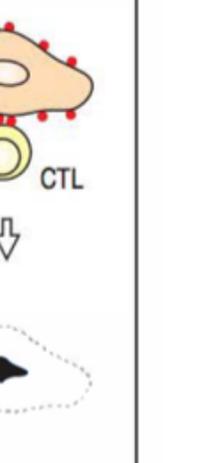
Bellanti, *Immunology IV* ©

Psoríase
MS



Fase tardia da resposta alérgica: Hipersensibilidade tipo IV Th2



	Tipo I	Tipo II		Tipo III	Tipo IV		
Reagente imune	IgE	IgG		IgG	Células T _H 1	Células T _H 2	CTL
Antígeno	Antígeno solúvel	Antígeno associado à célula ou à matriz	Receptor de superfície celular	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno associado à célula
Mecanismo efetor	Ativação de mastócitos	Complemento, células FcR ⁺ (fagócitos, células NK)	Anticorpos alteram a sinalização	Complemento, fagócitos	Ativação de macrófagos	Produção de IgE, ativação de eosinófilos, mastocitose	Citotoxicidade
							
Exemplo de reação de hipersensibilidade	Rinite alérgica, asma alérgica, eczema atópico, anafilaxia sistêmica, algumas alergias a fármacos	Algumas alergias a fármacos (p. ex., penicilinas)	Urticária crônica (anticorpo contra FcεR1 de cadeia α)	Doença do soro, reação de Arthus	Dermatite alérgica de contato, reação da tuberculina	Asma crônica, rinite alérgica crônica	Rejeição de enxerto, dermatite atópica de contato à hera venenosa

Resumindo...

Comparação de Diferentes Tipos de hipersensibilidade				
características	tipo-I (anafilático)	tipo-II (citotóxico)	tipo-III (complexo imune)	tipo-IV (tipo tardio)
anticorpo	IgE	IgG, IgM	IgG, IgM	Nenhum
antígeno	exógeno	superfície celular	solúvel	tecidos & órgãos
tempo de resposta	15-30 minutos	minutos-horas	3-8 horas	48-72 horas
aparência	inflamação	lise e necrose	eritema e edema, necrose	eritema e calosidade
histologia	basófilos e eosinófilos	anticorpo e complemento	complemento e neutrófilos	monócitos e linfócitos
transferrido com	anticorpos	anticorpos	anticorpos	células T
exemplos	asma alérgica, febre do feno	eritroblastose fetal, nefrite de Goodpasture	LES, doença pulmonar do fazendeiro	teste de tuberculina, hera venenosa, granuloma

Porém... muito mais complexo...

Hipersensibilidade Inata: Doenças auto-inflamatórias

Ativação descontrolada de mecanismos da Imunidade Inata

Ativação de receptores de reconhecimento de padrões associados à microorganismos e associados ao perigo: **TLR e NOD (Inflamassoma)**.

Alterações genéticas associadas com ganho de função:

NOD2: Síndrome de Bau

Inflamassomo (pirina): Febre Familiar do Mediterrâneo

Mutações poligênicas: Doença de Crohn

Inflamação inata induzida por sinais de perigo: Gota, Aterosclerose, Sarcoidose.

Inflamação estéril: pós-trauma, alterações de temperatura **citotóxicas**

Obrigada pela sua atenção !