Universidade de São Paulo - USP
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Programa de Pós-graduação em Imunologia Básica e Aplicada

Reações de Hipersensibilidade I, II e III

Dra. Daniela Carlos Sartori

23/04/2020
Ribeirão Preto

Conceitos

Hipersensibilidade → *Originou-se da definição clínica de imunidade como "sensibilidade".*

Patológicas

- ***1) Reação inapropriada contra antígenos inócuos (Alergias-Hipersensibilidade I)***
- ***2) Reação excessiva contra patógenos, drogas ou proteínas estranhas (Hipersensibilidade II, III e IV)***
- *3) Reação descontrolada a antígenos próprios (Autoimunidade)*

São desencadeadas e mantidas contra antígenos persistentes (tendência a ser crônica e progressiva)

Tipos de Reações de Hipersensibilidade

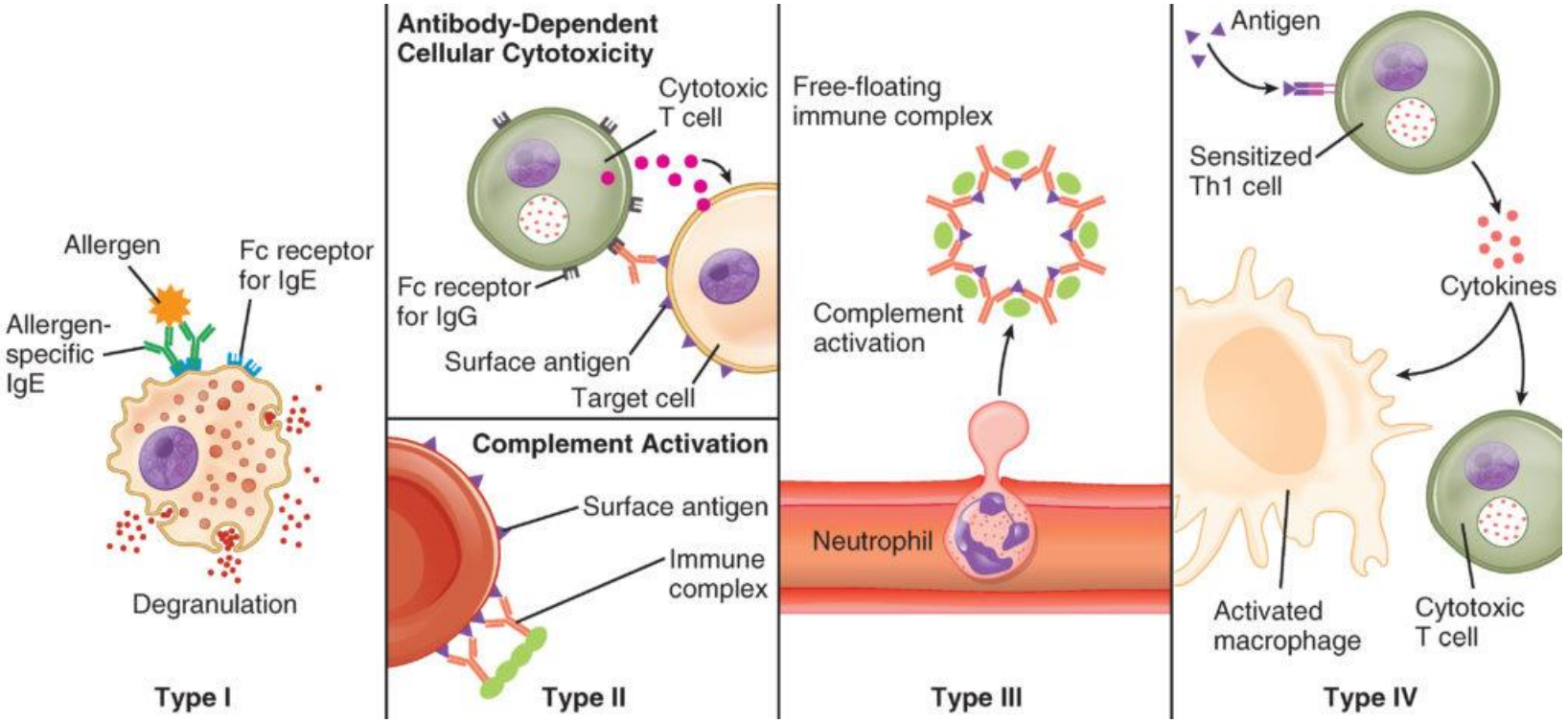
Foram denominadas por Gell e Coombs, em 1963, hipersensibilidades do tipo I, II, III, IV.

IgE

IgM e IgG
Ag de superfície

IgG:
Ag solúveis
(Imunocomplexos)

Macrófagos e linfócitos
T CD4 e CD8



Tipos de alergenos

- Drogas (Hapteno): *substâncias químicas ou fármacos se ligam a proteínas plasmáticas;*

-Proteínas terapêuticas: *soros heterólogos (anticorpos contra veneno de cobra) e anticorpos monoclonais*

-Metais ou folhas de plantas: *moléculas altamente reativas que se ligam a proteínas teciduais*

Figura 10.1 O sistema imune (Peter Parthan, 2001)

Hipersensibilidades do Tipo I

*Na medicina clínica, essas reações são chamadas de **alergias** ou **atopias,** portanto causam as doenças alérgicas ou atópicas:*

1) ALVOS:

- Antígenos são chamados de **alérgenos;**

- Via de entrada: inalação, ingestão ou intravenosa;

2) CARACTERÍSTICAS:

- Caracterizada por altos níveis de IgE ([ ] de 1 para 1.000 ug/mL)

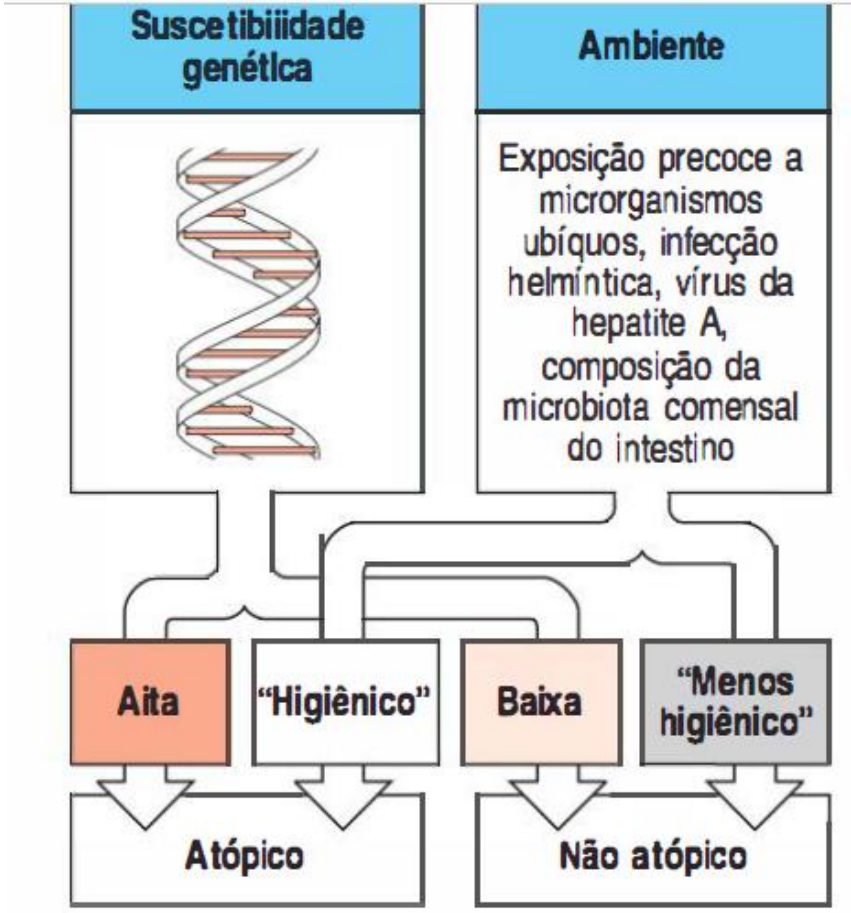
- Influenciada pela predisposição genética e a natureza dos alérgenos.

Fatores genéticos e ambientais

Fatores genéticos e ambientais contribuem para o desenvolvimento da alergia mediada por IgE

***Hipótese da higiene**:*

afirma que a exposição no início da vida às infecções conduz a uma maturação regulada do SI (supressão da resposta Th2 via indução de linfócitos T reguladores).



Propriedades dos alérgenos

A natureza dos Alérgenos

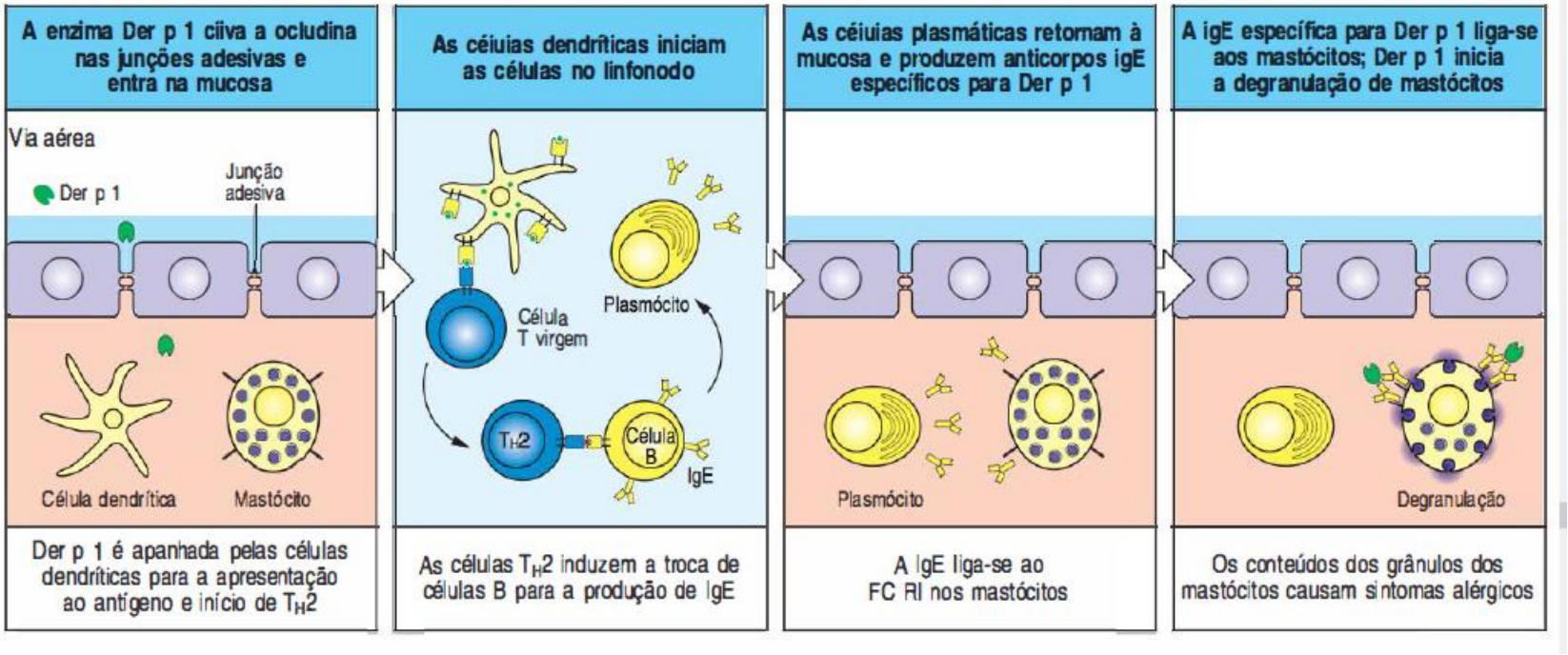
Uma vez que inalamos muitas proteínas diferentes que não induzem a produção de IgE, o que há de especial sobre as proteínas que são alérgenos comuns?

Características dos alérgenos inalados que podem promover a instrução das células T_H2 que estimulam as respostas de IgE	
Proteína	Somente as proteínas induzem respostas de células T
Enzimaticamente ativa	Os alérgenos freqüentemente são proteases
Dose baixa	Favorece a ativação de células T CD4 produtoras de IL-4
Baixo peso molecular	O alérgeno pode se difundir para fora da partícula no muco
Alta solubilidade	O alérgeno pode ser facilmente eluído da partícula
Estável	O alérgeno pode sobreviver na partícula dessecada

Figure 12.3 Immunobiology , 6/e. (Garland Science, 2005)

Propriedades dos alergenos

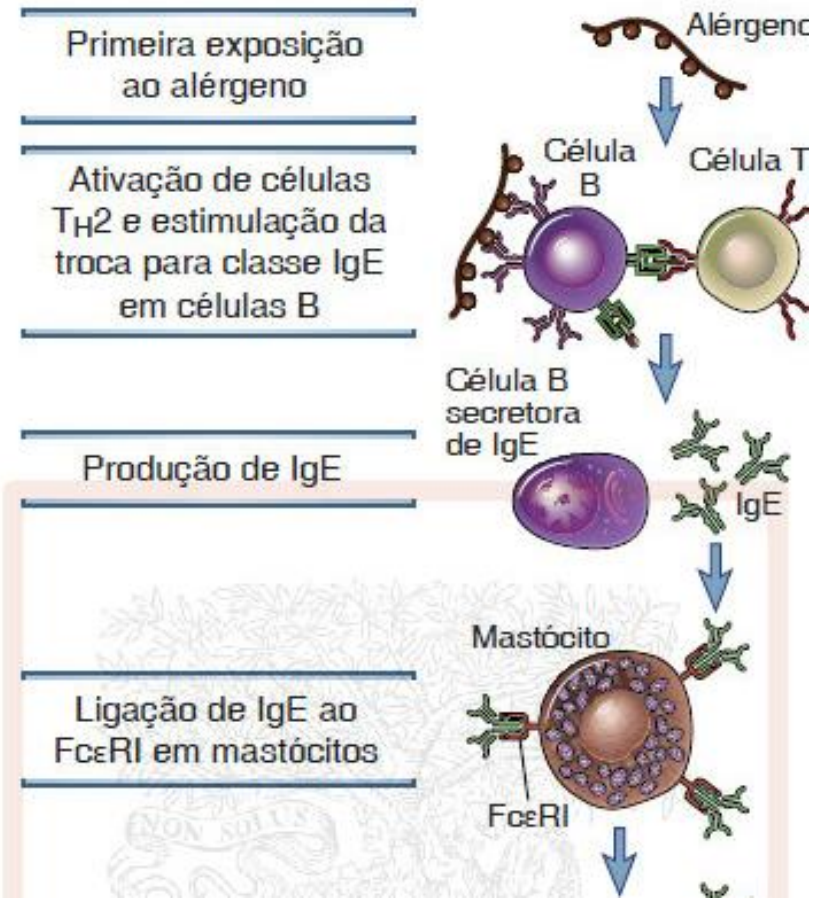
As enzimas são freqüentemente desencadeadores de alergias



Derp 1 – Protease de cisteína presente nas fezes do ácaro da poeira doméstica

Fase de sensibilização

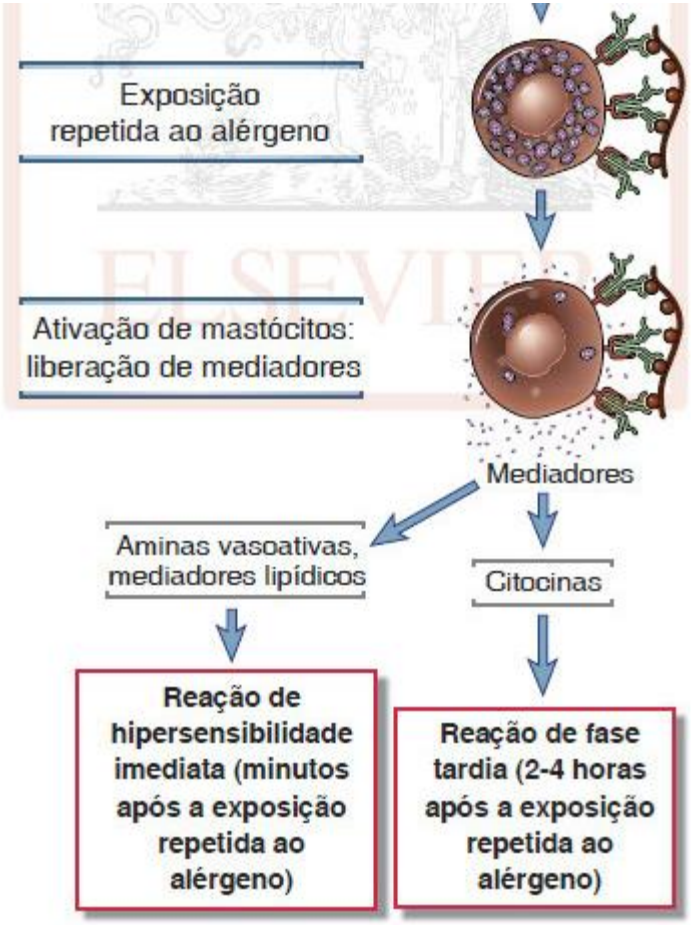
É a indução da resposta imune adaptativa gerada por indivíduos suscetíveis na primeira exposição a um alérgeno, que envolve a troca de classe para IgE e ligação em mastócitos



1 sinal: TCR-MHC
2 sinal: CD40: CD40L
Linfócito T: IL-4

Fase efetora (imediata e tardia)

Ocorre após o segundo contato ou subsequentes ao alérgeno e dividida em imediata e tardia



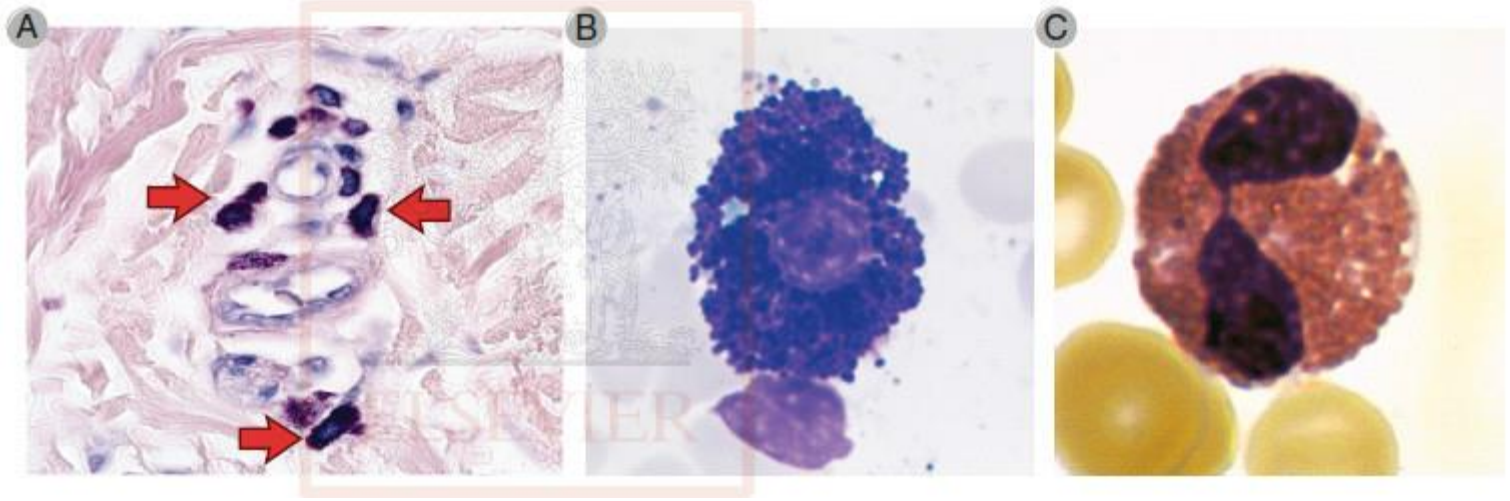
Ligação cruzada: *ligação de 2 ou mais moléculas de IgE com ativação dos receptores*

Componentes celulares

1) ***Mastócitos:*** *são granulócitos teciduais encontradas no tecido conjuntivo (pele) e superfícies mucosas (pulmão e intestino);*

2) ***Basófilos:*** *são granulócitos sanguíneos bem semelhantes aos mastócitos. Constituem menos de 1% do total de leucócitos;*

3) ***Eosinófilos:*** *são granulócitos encontrados em revestimentos de mucosas e são recrutados no ambiente inflamatório.*

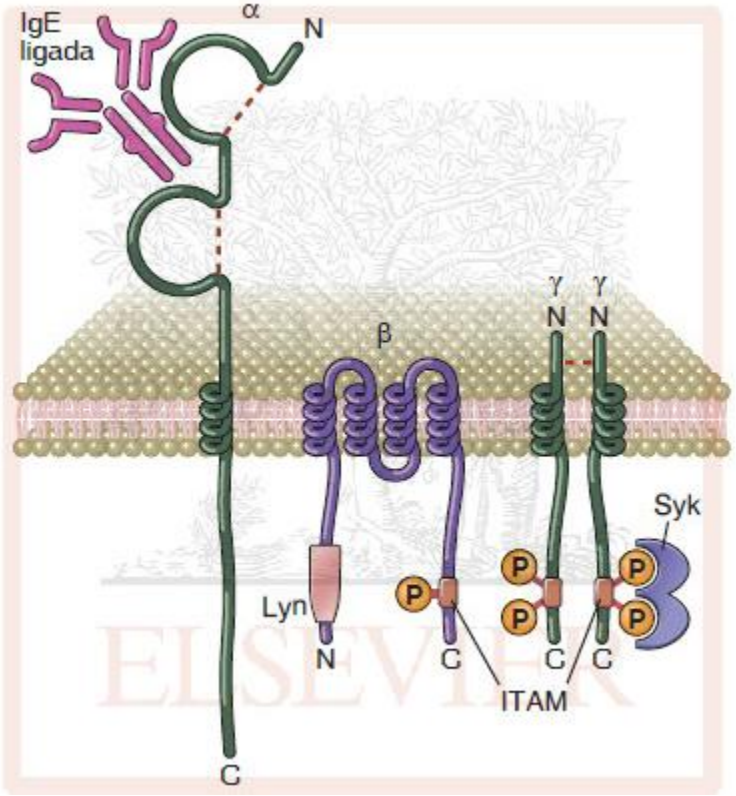


Receptores para IgE

1) *Receptor de alta afinidade **(FceRI)** e baixa afinidade **(FceRII ou CD23);***

2) ***FceRI:** **co**mposto por uma **cadeia a,** uma **cadeia β** e duas **cadeias γ.***

- *Cadeia α: sítio de ligação;*
- *Cadeia β e γ: responsável pela sinalização pois contém motivos de ativação baseado em tirosina (ITAM);*



Ativação de mastócitos e mediadores

1) ***Pré-formados:*** *aminas vasoativas (**histamina**),*

enzimas e proteoglicanos

(heparina e sulfato de condroitina);

-Atua em receptores específicos H_1, H_2 H_3 H_4

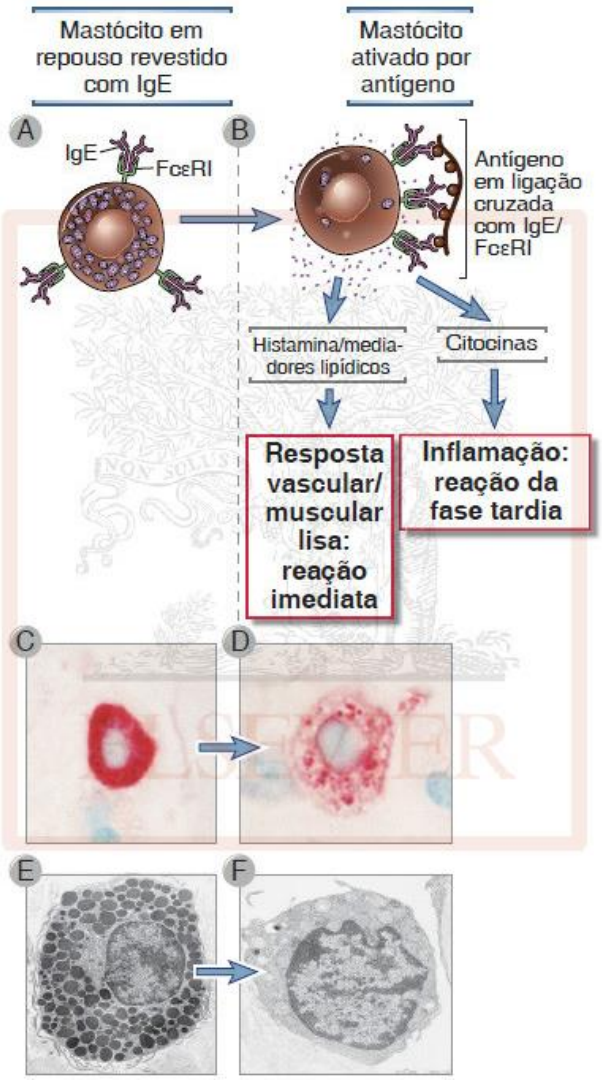
Efeitos da histamina (endotélio vascular):

- *Contração das células endoteliais e extravasamento de plasma;*
- *Vasodilatação – induz a liberação de PGI2 e NO*

2) Neo-sintetizados: *mediadores lipídicos*

pela ação das enzimas lipoxigenase

e cicloxigenase (LTB4, C4, E4 e PGD2) e citocinas;

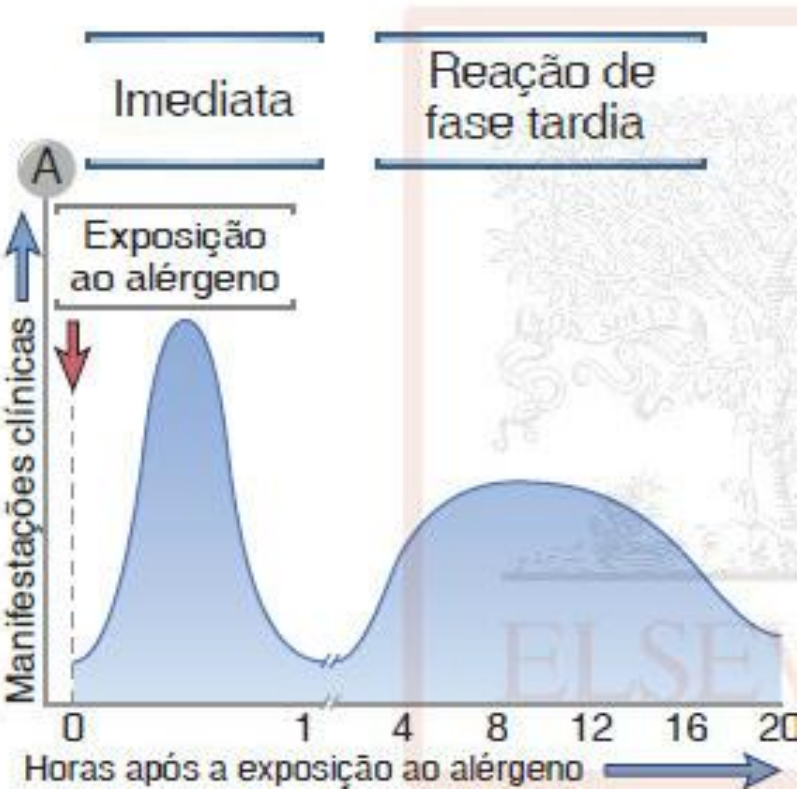


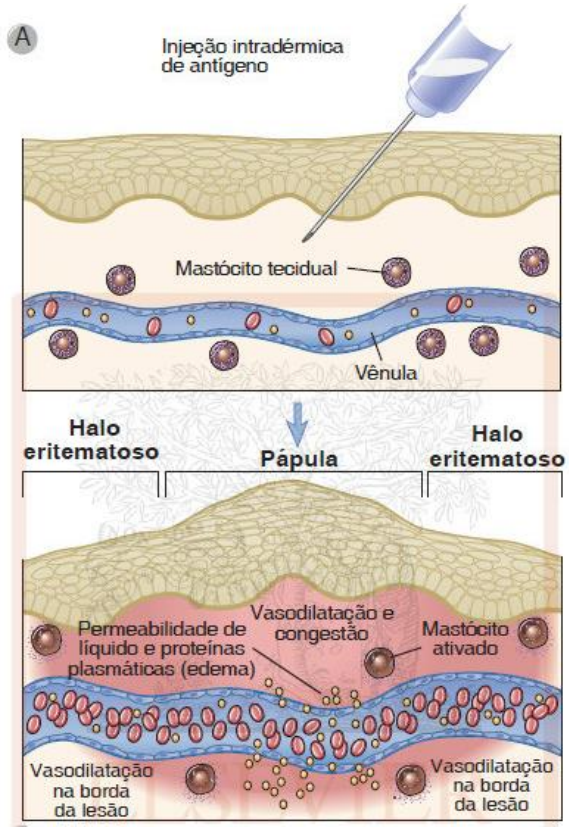
Abul K. Abbas e Andrew H. Lichtman. Imunologia Celular e Molecular, 2000

Reação Imediata

1) ***Imediata:*** *reação de pápula e halo eritematoso provocada pela injeção intradérmica ao alérgeno mediada pela histamina (**ocorrência dentro de 5 a 10 minutos e desaparece após 1 hora**);*

- ***Teste diagnóstico em pacientes para verificar alergias a diferentes antígenos***





Tipos de Doenças

Rinite ou Conjuntivite alérgica:

Entrada de antígenos (pólen) inalados pela membrana mucosa

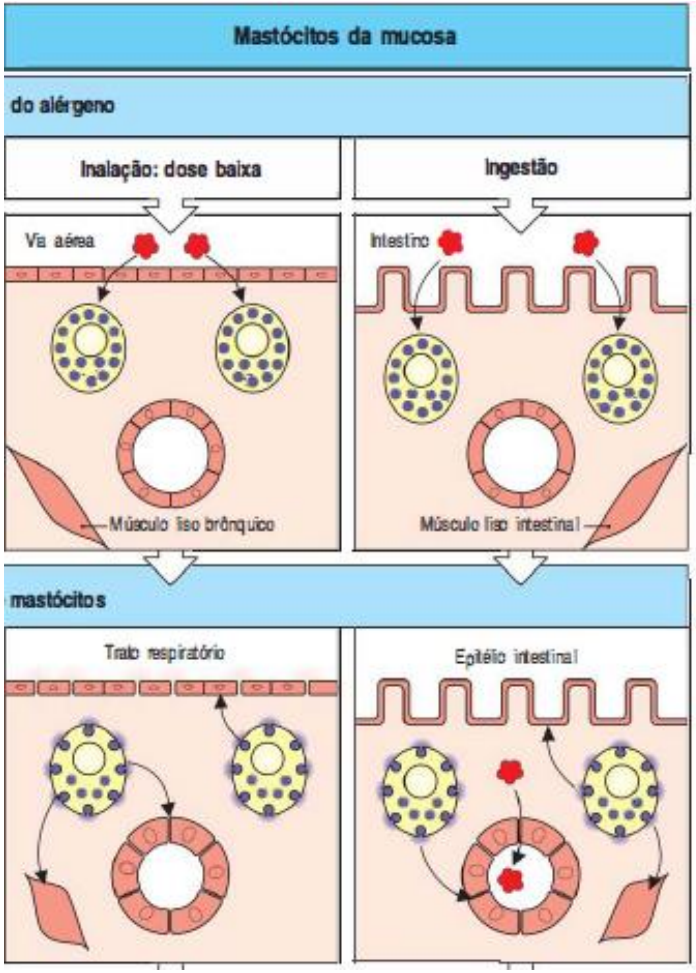
Ativação de mastócitos da mucosa nasal ou ocular (histamina)

Coceira

Espirros

Corrimento nasal

Obstrução nasal



Alergia alimentar:

Ingestão de alimentos (amendoim, leite, crustáceos, ovos, peixes, soja e trigo)

Ativação de mastócitos da mucosa intestinal

Perda de líquido transepitelial

Contração do músculo liso intestinal

Vômitos e diarréia

Urticária

Tipos de Doenças

Anafilaxia sistêmica:

Injeção sistêmica de antígeno (picada de inseto, alimentos ou medicamento)

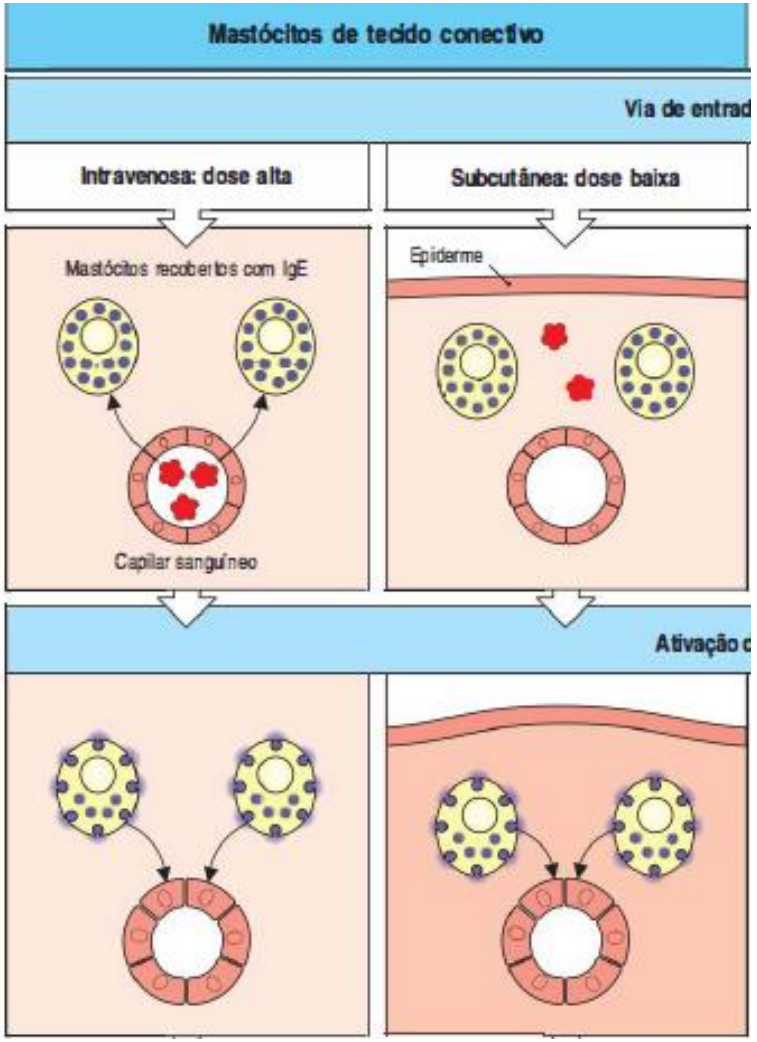
Ativação generalizada de mastócitos do tecido conjuntivo

Aumento da permeabilidade vascular

Extravasamento de líquido

Queda da pressão arterial

Choque anafilático



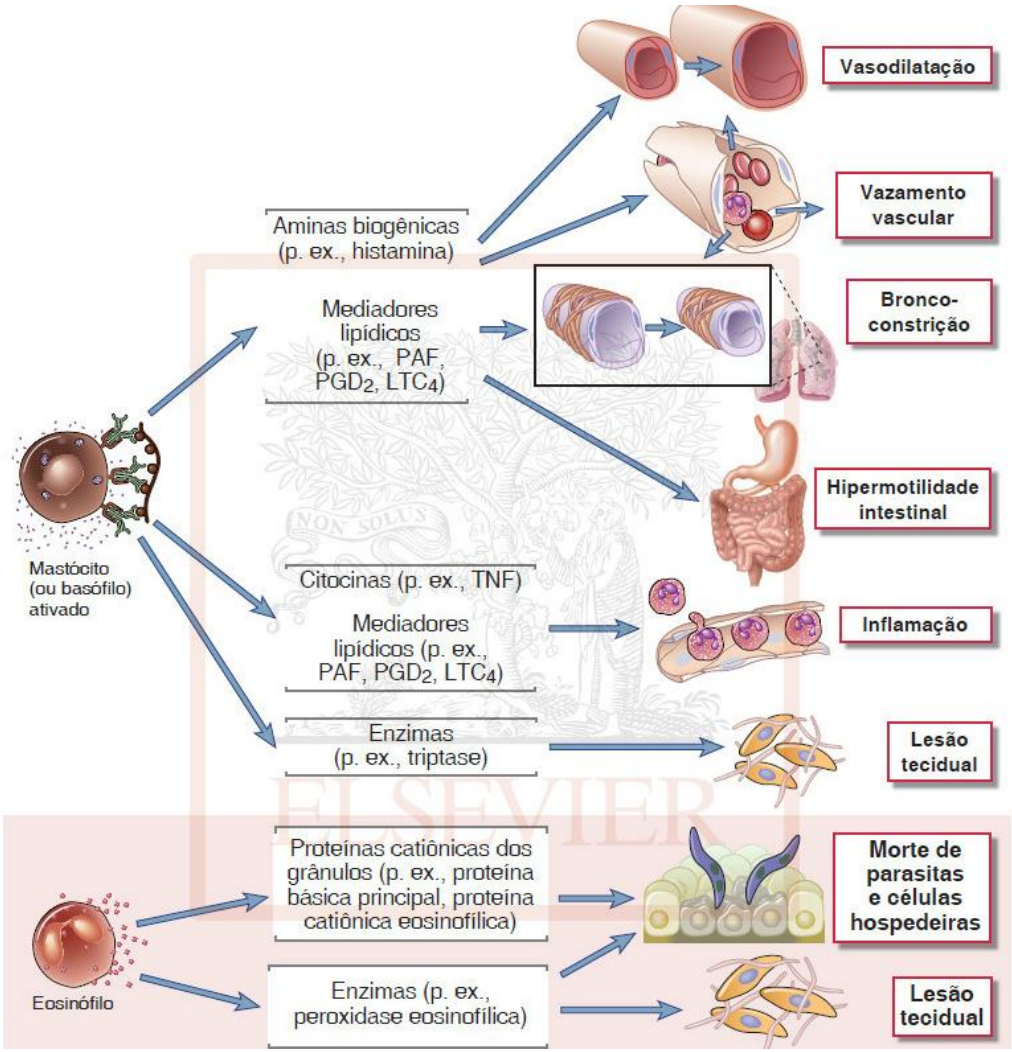
Mediadores da fase tardia

1) *Leucotrienos (LTC4): atuam-nas células da musculatura lisa (broncoconstrição prolongada)*

2) *Citocinas (TNF-a): aumenta a expressão de moléculas de adesão no endotélio vascular (recrutamento celular)*

3) *Enzimas (peroxidase e colagenase): causam a degradação da matriz extracelular e remodelamento (fibrose tecidual)*

4) *Proteínas catiônicas: são tóxicas para helmintos, bem como ao tecido normal (exposição da musculatura lisa).*



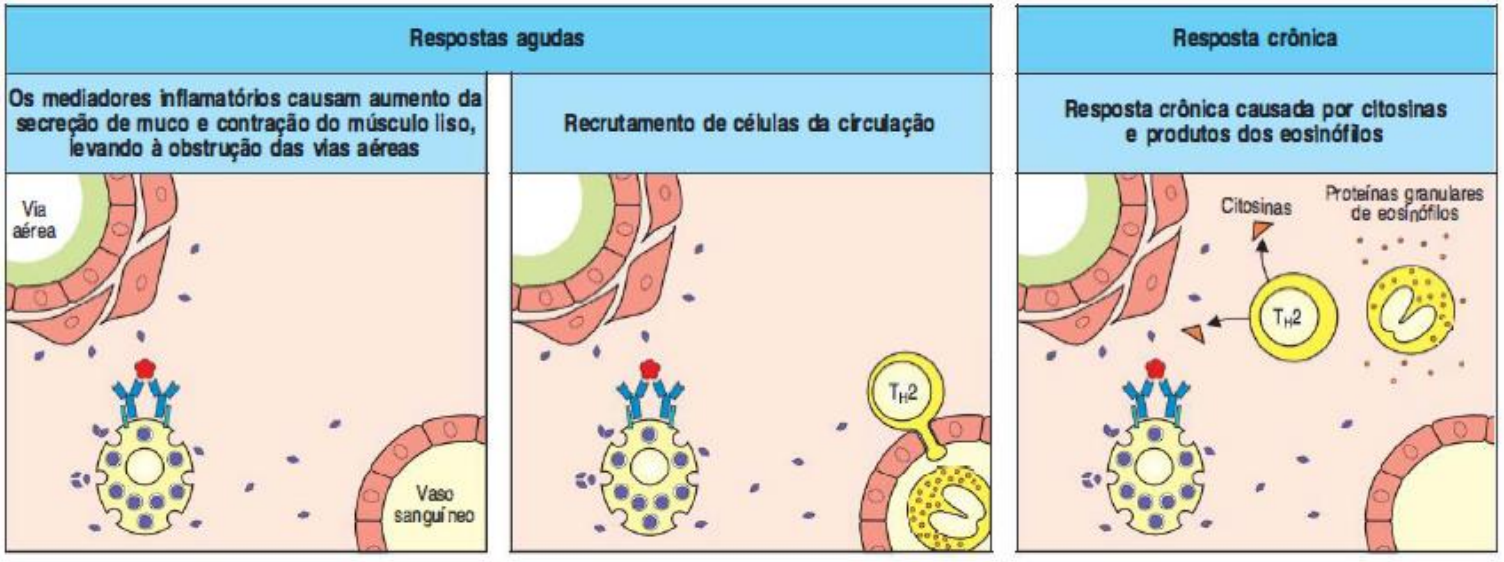
Abul K. Abbas e Andrew H. Lichtman. Imunologia Celular e Molecular, 2000

Reação de fase tardia

Tardia: *manifestada 2 a 4 horas mais tarde pode ocorrer sem uma reação imediata anterior* ***(asma brônquica)***

1) ***Aguda:*** ***ativação de mastócitos da submucosa com broncoconstrição mediada por LTC4 e produção de muco (obstrução da vias aéreas)***

2) ***Inflamação crônica:*** ***recrutamento de linfócitos Th2 e eosinófilos com lesão tecidual e remodelamento tecidual (estreitamento das vias aéreas)***



Abul K. Abbas e Andrew H. Lichtman. Imunologia Celular e Molecular, 2000

Hipersensibilidade do tipo II

1. Tempo da Hipersensibilidade: 5-8 horas

2. Alvos:

- Antígenos na superfície celular (hemácias)

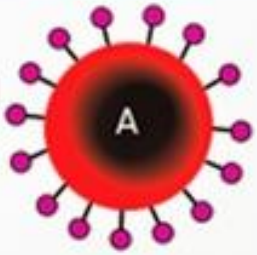
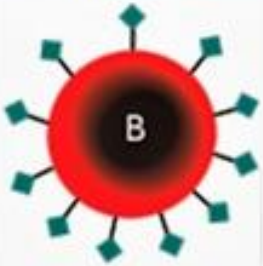
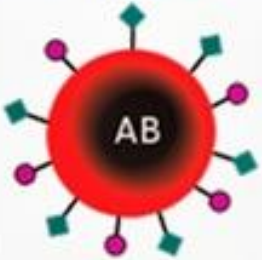
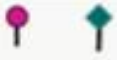
3. Mecanismo efetor (morte celular):

- IgG: opsonização e fagocitose (receptor FcγRI)
- IgM: ativação do sistema complemento

3. Patologias (autoimune ou aloimune):

- Anemia hemolítica autoimune/de fármaco (penicilina)
- Hemólises de transfusões de sangue grupo-incompatível
- Anemia hemolítica de recém nascidos (incompatibilidade Rh)

Grupo sanguíneo ABO

	Grupo A	Grupo B	Grupo AB	Grupo O
				
Aglutinogênio	A	B	 A B	Nenhum
Aglutinina	Anti B	Anti A	Nenhum	Anti A Anti B

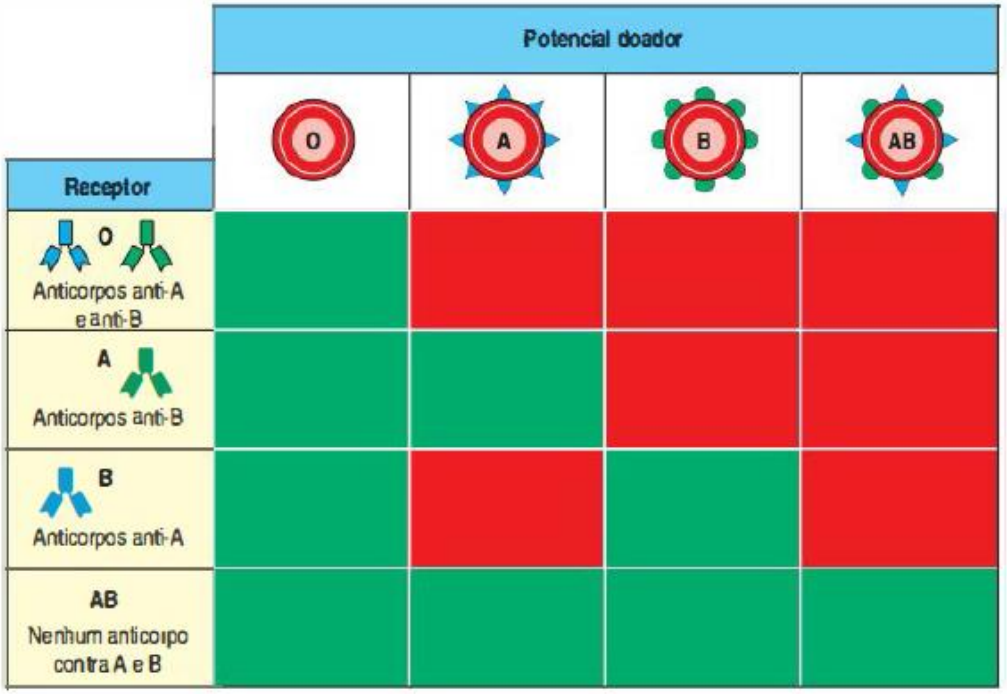
Hemólise por transfusão incompatível

1) Incompatibilidade de grupo ABO:

- Lise das hemácias recebidas (hemólise imediata) após o primeiro contato

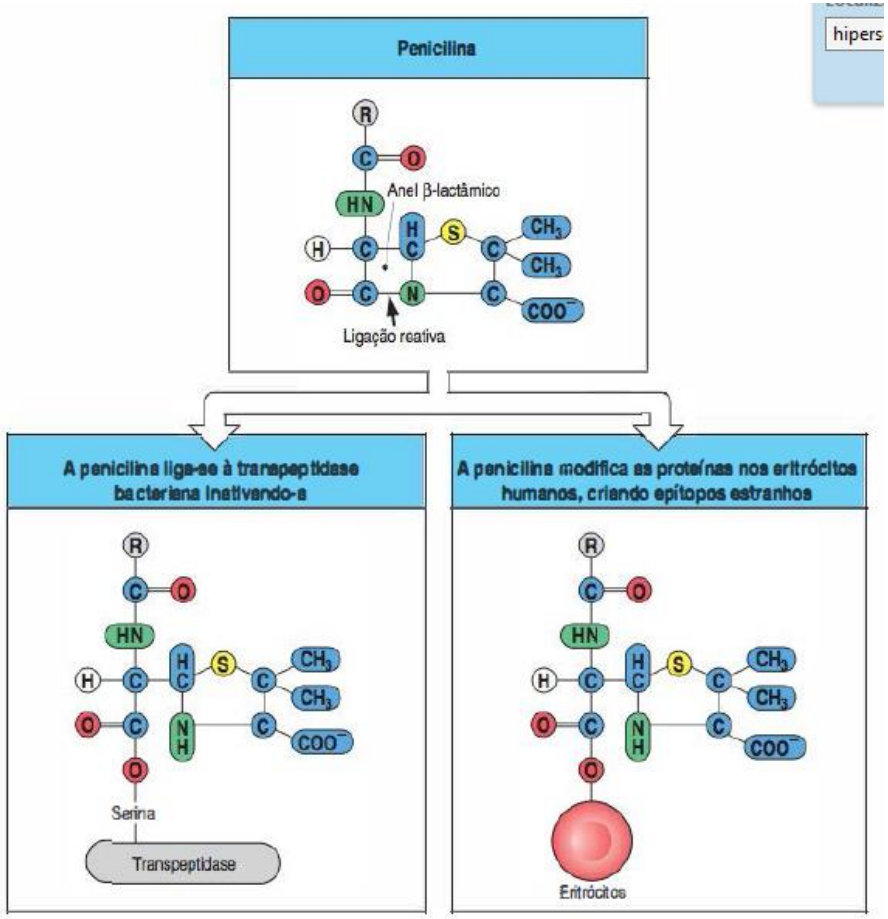
2) Manifestações clínicas:
Febre, naúsea e pode ocorrer insuficiência renal crônica (deposição de hemoglobina)

3) Tratamento: Suspensão imediata da transfusão e manutenção do fluxo urinário (diurético).



Modificação pela penicilina (hapteno)

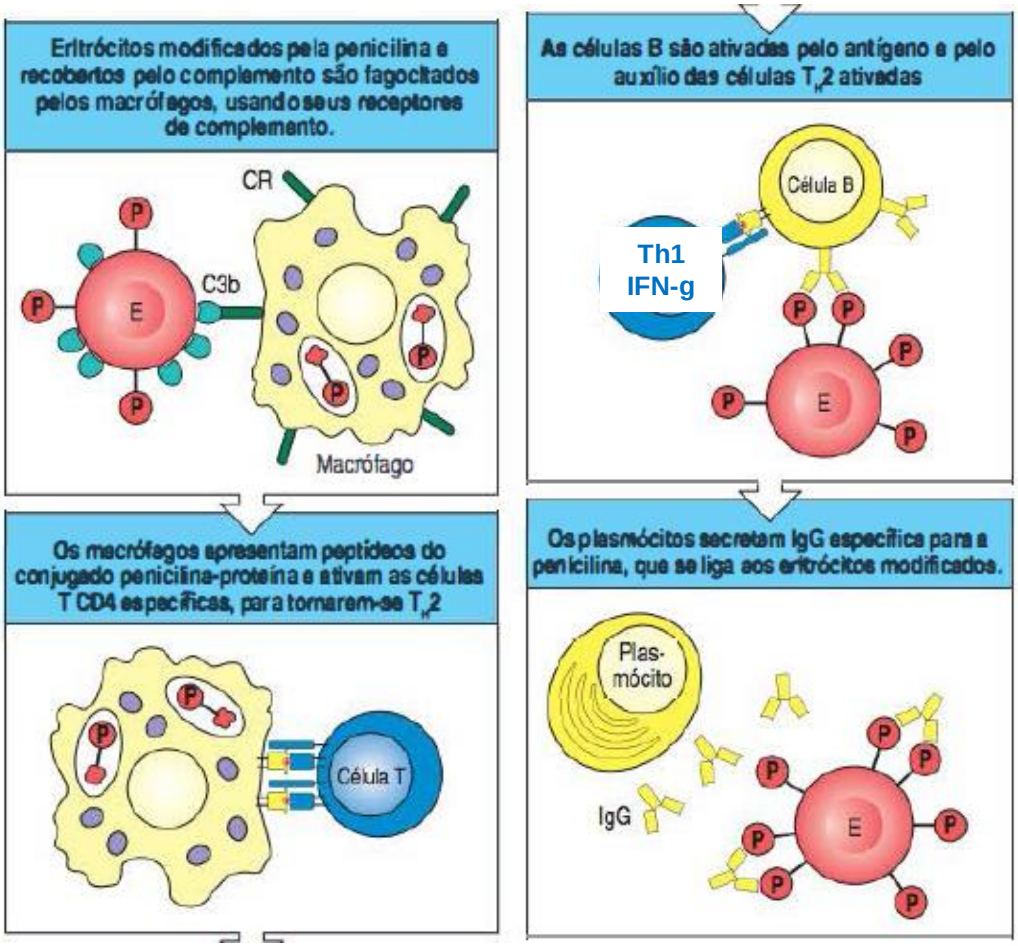
A interação da penicilina com proteínas das hemácias cria novos epítopos (neoantígenos)



Transpeptidase:
enzima necessária para a síntese da parede bacteriana

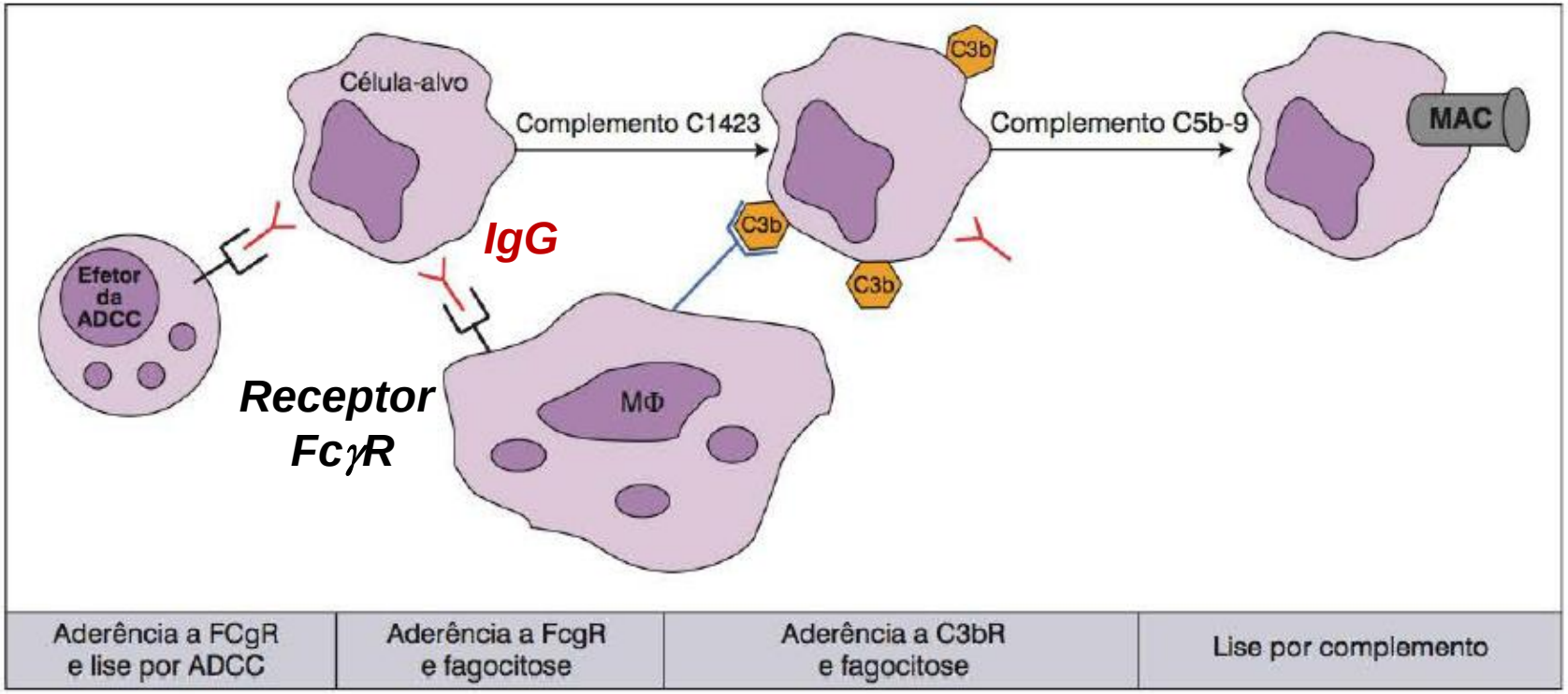
Anemia hemolítica: Fase de sensibilização

***Sensibilização:* primeiro contato**



Processo de Opsonização

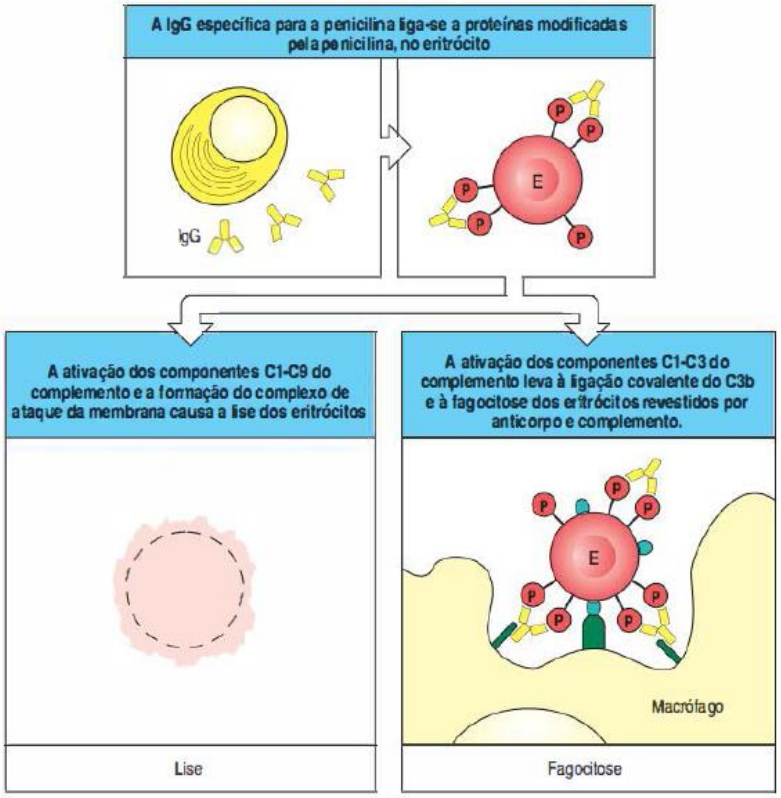
É a cobertura da superfície de um patógeno **por anticorpo e/ou complemento** a fim de serem mais facilmente ingeridos por fagócitos.



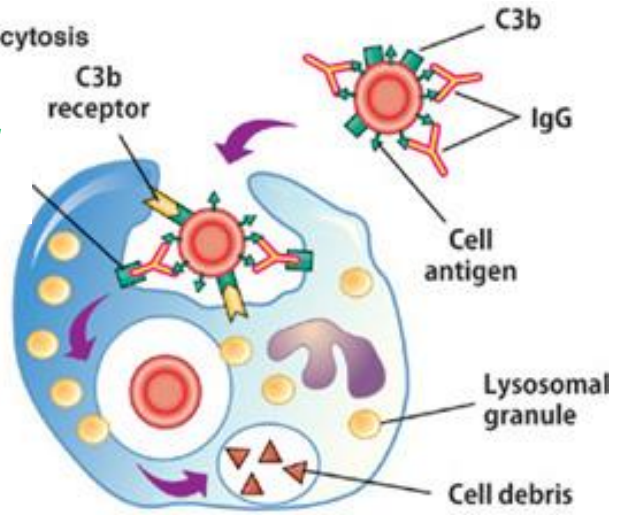
*Moléculas que fazem essa função, incluindo **anticorpos e proteínas do complemento**, são chamadas de opsoninas.*

Fase efetora: Fagocitose via IgG

Efetora: ***segundo ou subsequentes***



Receptor FcγR



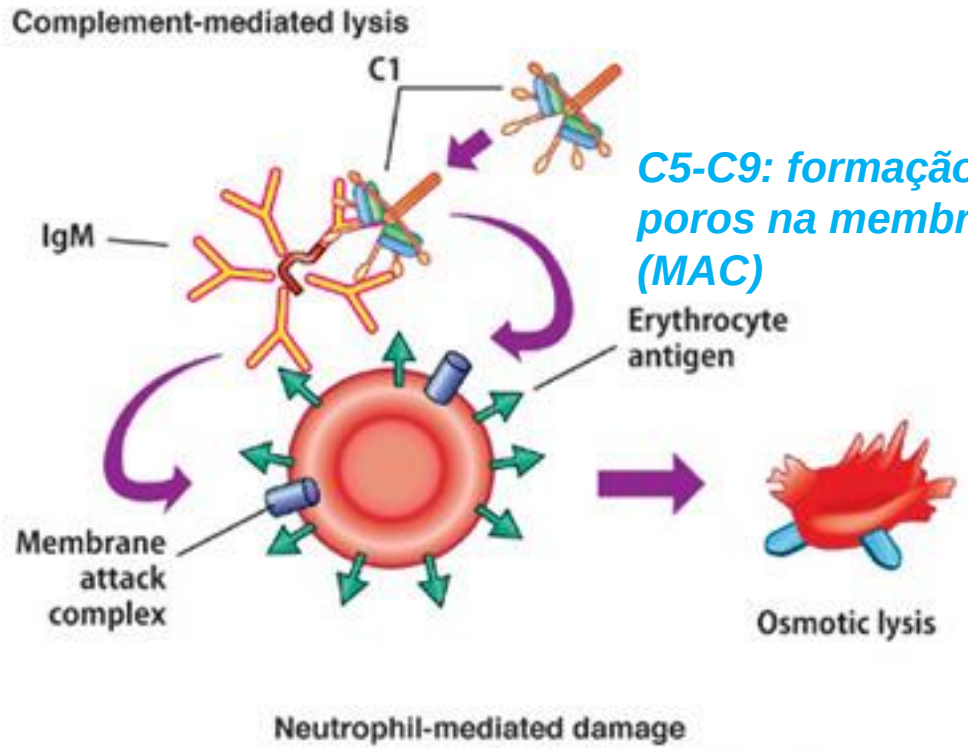
<u>Destruição das hemácias:</u> ***fagocitose e destruição por macrófagos do baço ou fígado (FcγR) – hemólise extravascular***

Fase efetora: Lise celular via IgM

- Lise das hemácias autólogas

2) Manifestações clínicas:
Anemia, icterícia e
em alguns casos esplenomegalia

3) Tratamento: Suplementação com ácido fólico e o uso de drogas citotóxicas (ciclosfosfamida, azatioprina) ou da droga rituximab (anticorpo monoclonal anti-CD20).

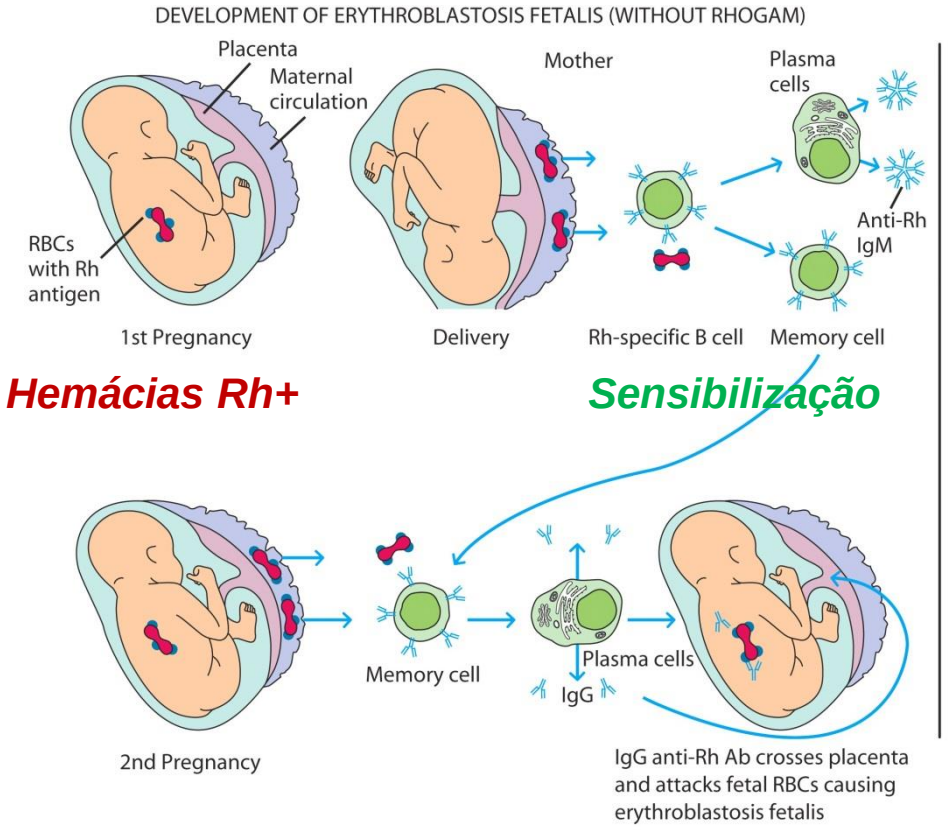


C5-C9: formação de poros na membrana (MAC)

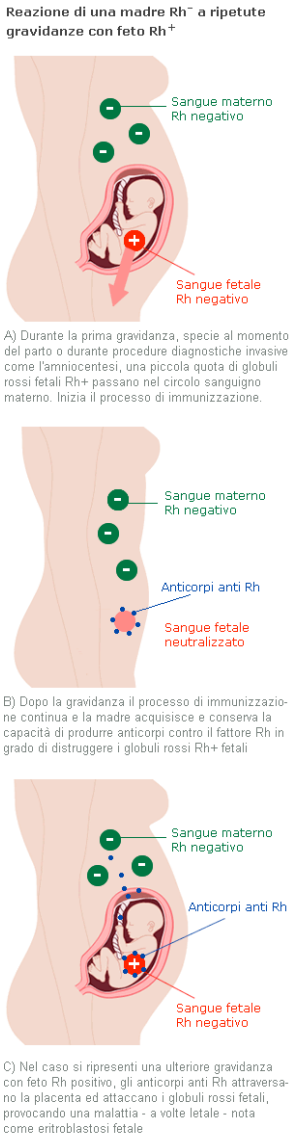
***Ativação do sistema complemento*: deposição de IgM nas hemácias circulantes e a formação do MAC (hemólise intravascular)**

Grupo sanguíneo Rhesus (Rh)

A Eritroblastose Fetal ocorre se uma mãe Rh^- tiver sido exposta a hemácias Rh^+ do 1° feto (sensibilização) e o 2° feto for RH+ (desafio)



Doença hemolítica neonatal



1) Incompatibilidade do fator Rh: reação de uma mãe Rh- com repetidas gravidez com feto Rh+:

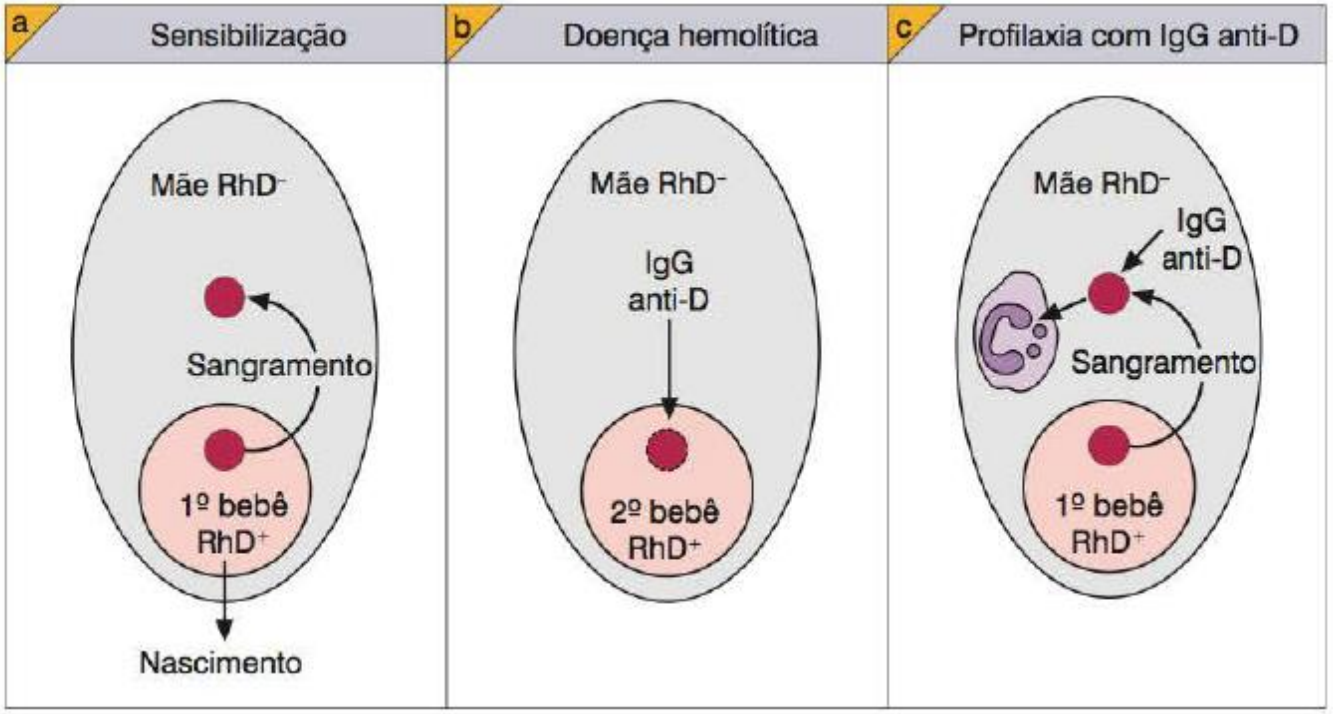
1. Após o primeiro parto, algumas hemácias Rh+ do feto passam na circulação materna --→ começa a produção de Ig anti Rh
2. A mãe tem agora uma resposta Ig anti-Rh
3. Numa seguinte gravidez com feto Rh+, as Ig-anti Rh da mãe passam a placenta e atacam as hemacias fetais-→ anemia hemolítica neonatal.

2) Manifestações clínicas: anemia moderada a severa, edema extensivo (hidropisia) ou dano cerebral (bilirrubina é altamente tóxica) e aumento de eritoblastos (precursores das hemácias)

3) Imunoterapia preventiva: Anticorpos (RHOGAM) contra antígenos Rh na 28ª semana e 72hs antes do primeiro parto

Profilaxia com IgG anti-D

A IgG anti-D administrada na primeira gravidez e no parto elimina as hemácias do bebê por fagocitose e impede a sensibilização materna.



Hipersensibilidade do tipo III

1. Tempo da Hipersensibilidade: 2-8 horas após o segundo contato

2. Alvos:

- Antígenos solúveis (vacinas, soro heterólogos e anticorpos monoclonais)

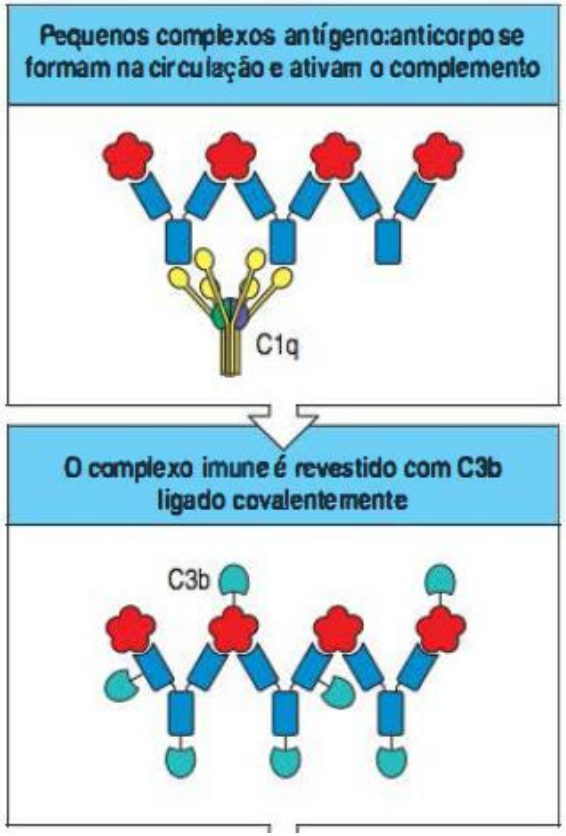
3. Mecanismo efetor (inflamação):

- IgG e IgM: formação de imunocomplexos
- Ativação do sistema complemento
- Desgranulação de mastócitos (C5a) e ativação de neutrófilos (FcγRI)

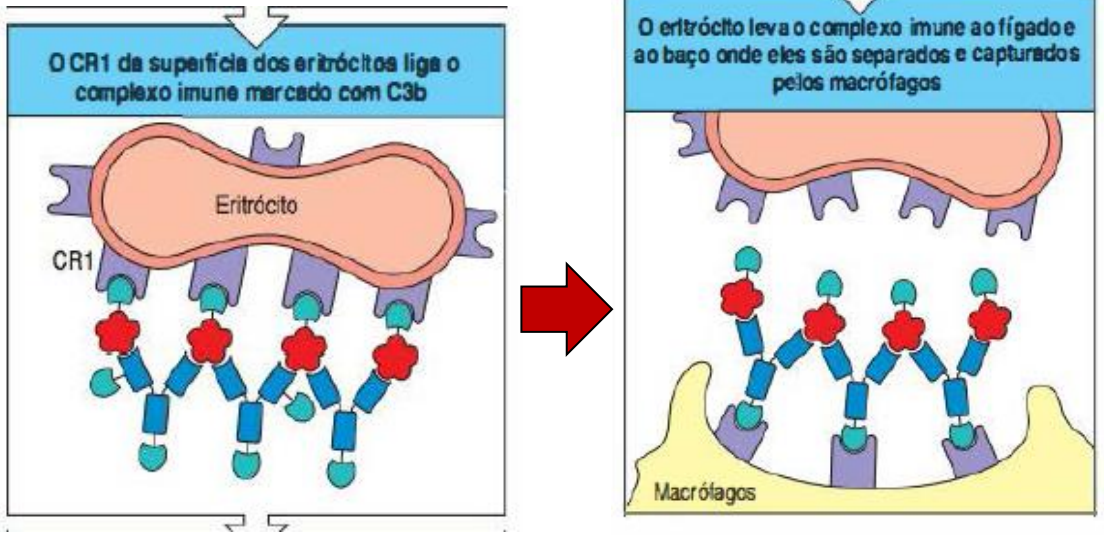
4. Patologias:

- Reação de Arthus (localizada)
- Doença do soro (sistêmica)

Remoção dos IC por eritrócitos



CR1: receptor para C3b



Os imunocomplexos (moléculas de anticorpos e antígenos) recobertos com C3b ligam-se ao CR1 dos eritrócitos e são transportados para o fígado e baço onde

são fagocitados pelos macrófagos

Formação de complexos-imunes

Agregados IC maiores:
Fixam o complemento
e são facilmente removidos
pelo sistema fagocítico
mononuclear

Agregados IC menores:
Tendem a depositar-se
nas paredes dos vasos
sanguíneos

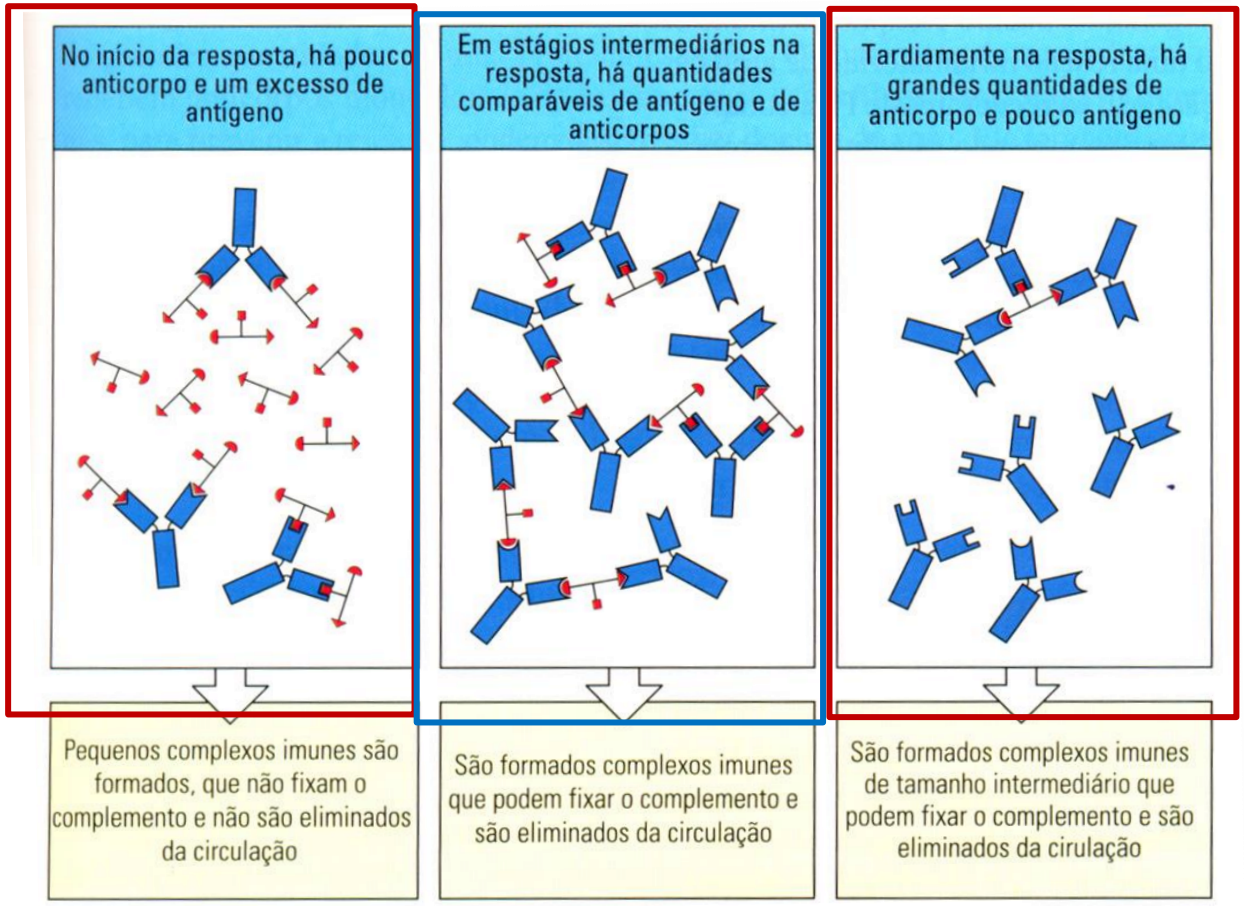
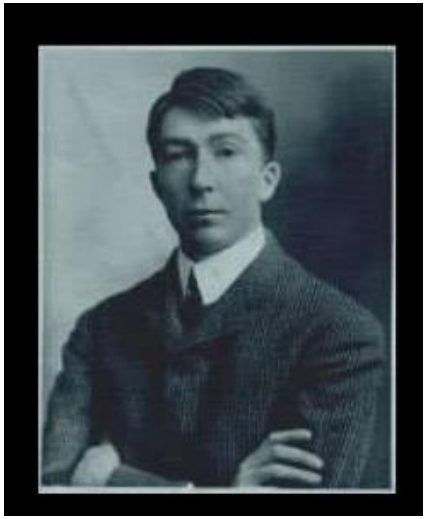


Figura 10.28 O sistema imune (Peter Parthan, 2001)

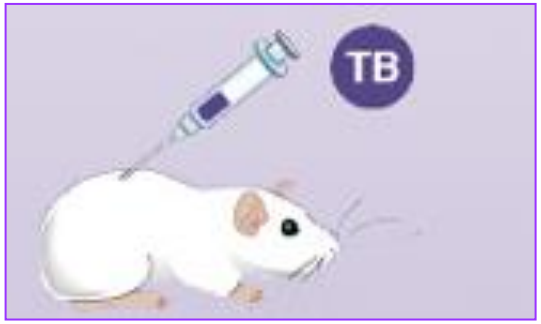
Histórico

1903 (Maurice Arthus): comprovou uma reação local induzida por anticorpos contra o antígeno solúvel:



- Injeção intradérmica de soro equino (proteínas estranhas) em coelhos imunizadas;
- Resposta inflamatória cutânea (derme), com acúmulo de fluido (edema) e células inflamatórias (neutrófilos)

soro equino i.d.

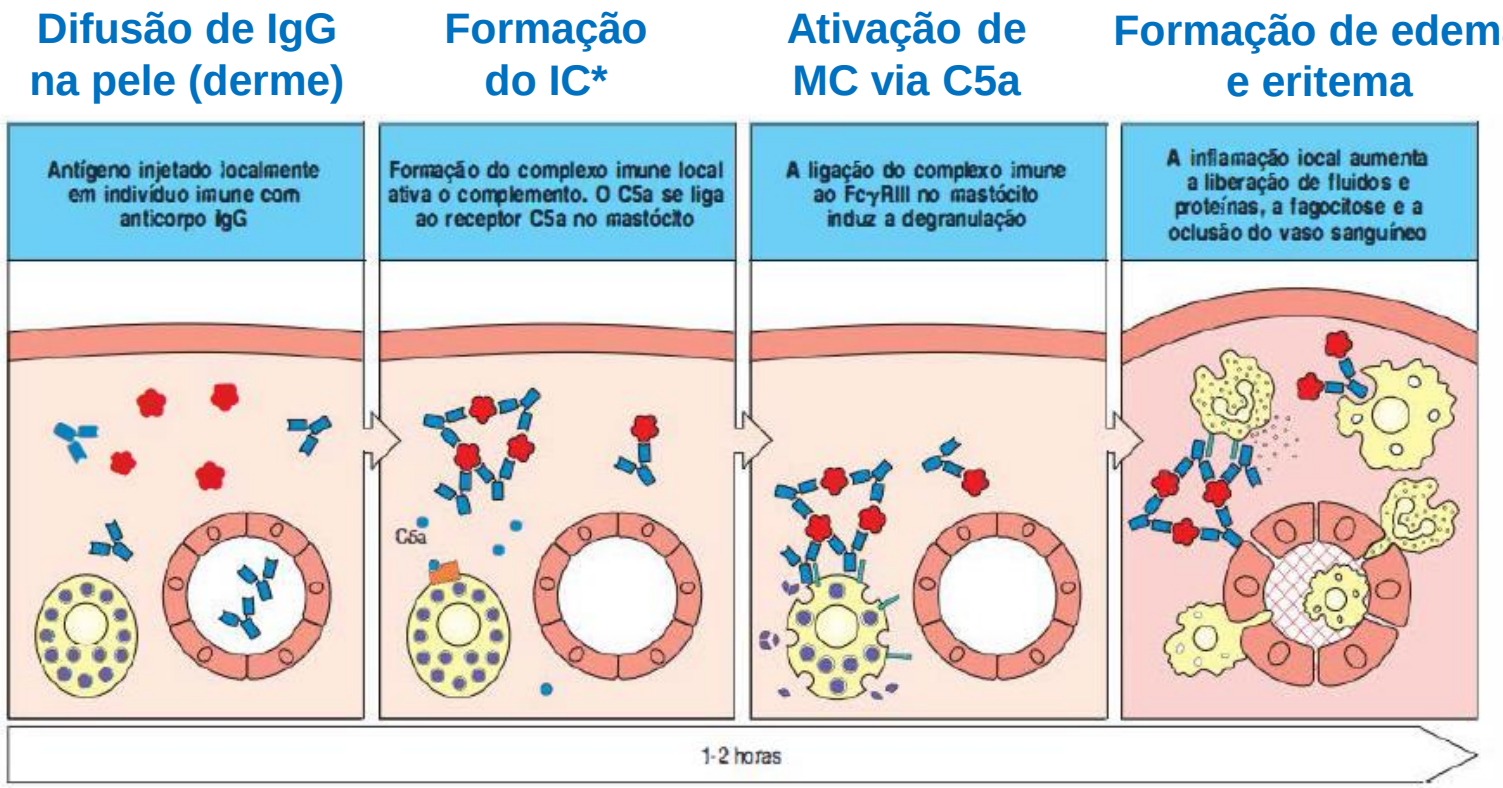


1ª injeção: sem reação

2ª injeção: lesão local

Inflamação local que progredia para lesão cutânea

Reação de Arthus (localizada)



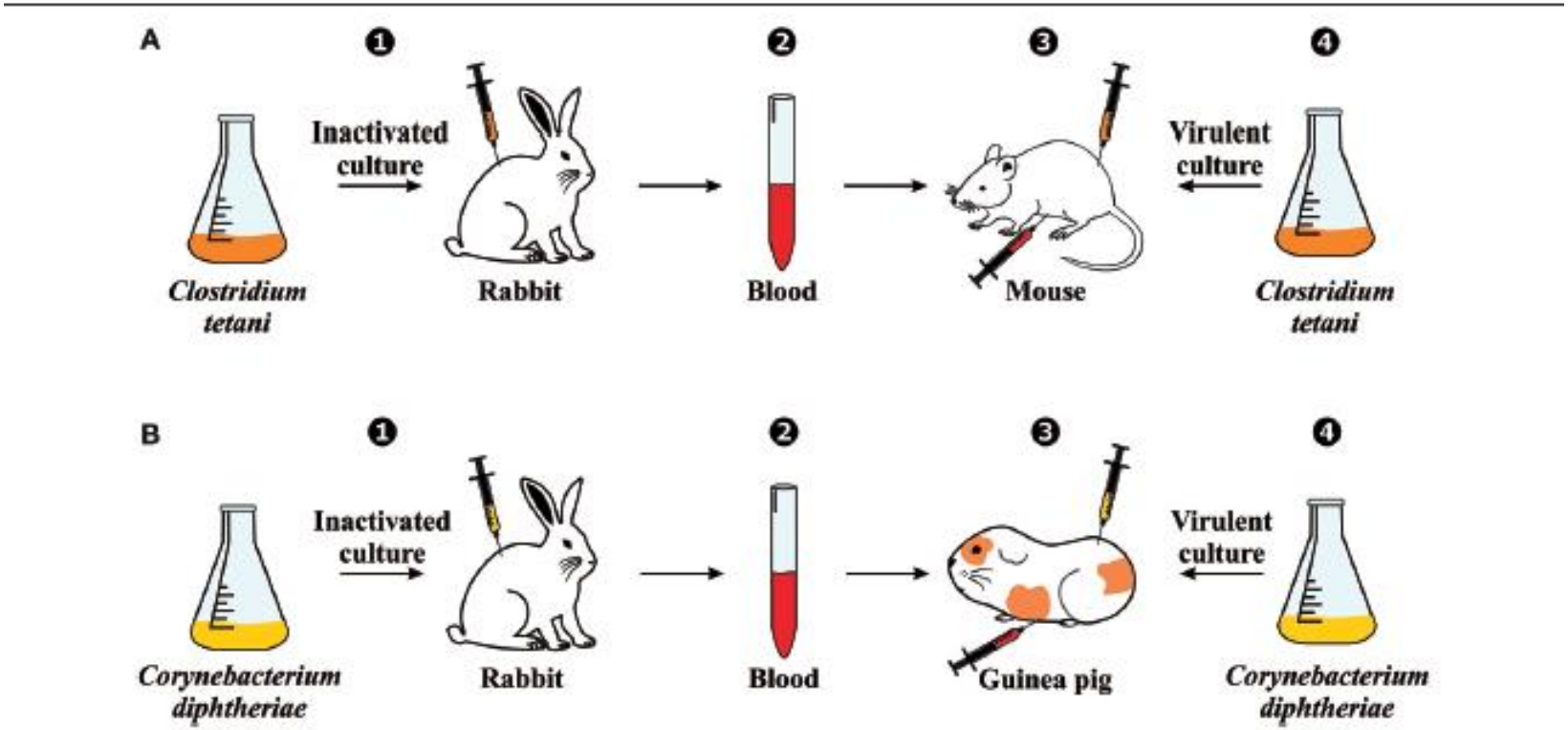
1) *Ativação do SC: geração de C5a e C3a (anafilatoxinas)
2) Ligação ao C5aR: liberação de histamina
Vasodilatação e aumento do fluxo de sangue: eritema (vermelhidão)
Retração das células endoteliais: extravasamento de líquido (edema)
3) Influxo de células inflamatórias (neutrófilos): endurecimento da pele

Reação de Arthus (localizada)

A relevância clínica da reação de Arthus pode ser visualizada em um indivíduo que recebeu uma dose de reforço de uma vacina pode desenvolver inflamação no local da injeção

Soroterapia

Emil von Behring and Shibasaburo Kitasato (1890): Teoria da imunidade humoral (imunidade passiva pela transferência de anticorpos no soro)



Uso de soro de cavalo imunizados contendo anticorpos anti-toxina diftérica ou tetânica (doença do soro).

Inflamação e lesão tecidual

-Os PMNs atraídos tentam fagocitar **os IC via FcγRI,** e a fagocitose mal-sucedida acabam liberando os grânulos citotóxicos.

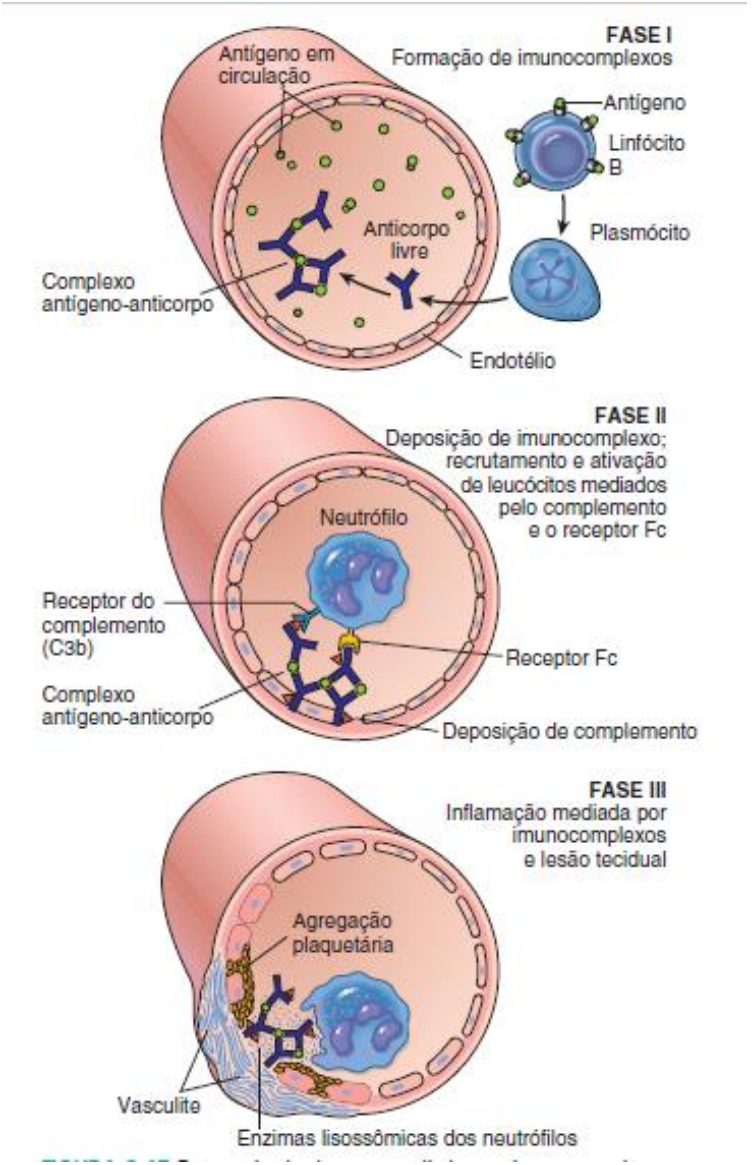
-Grânulos citotóxicos: com enzimas proteolíticas: colagenase, elastase, MMP

(degradação da matriz extracelular)

-Espécies reativas de oxigênio:

altamente tóxicos que promovem morte celular

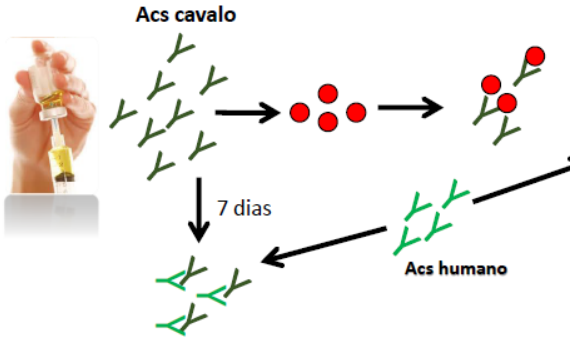
(necrose tecidual)



Doença do soro (sistêmica)

1) Induzida sistemicamente por IgG e formação de IC circulantes:

- Administração de soroterapia produzidos em outras espécies (cavalos)
- Utilização de anti-toxinas (veneno de cobra e outros animais peçonhentos)
- Anticorpos monoclonais de camundongos (reação chamada de resposta de anticorpo humano anti-camundongo ou HAMA).



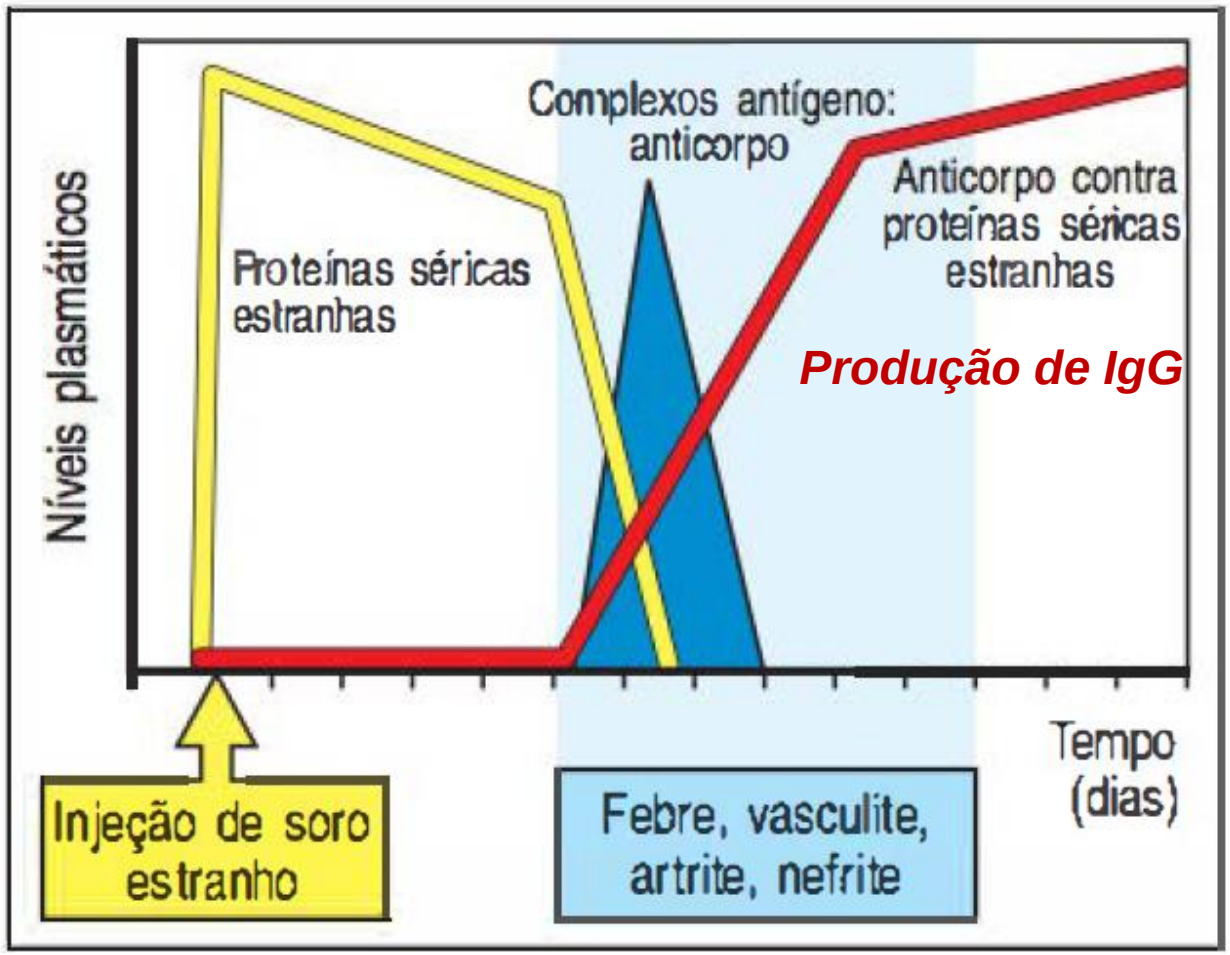
Produção de anticorpos IgG humanos

Proteínas séricas estranhas: *anticorpos heterólogos (cavalo)*

2) Manifestações clínicas:

- Aparecimento após 7-10 dias e incluem febre, urticária, vasculite generalizada com edema e eritema (exantema), glomerulonefrite e artrite.

Síndrome transitória



Doença do soro (sistêmica)

Doença do soro

Administração intravenosa de grandes quantidades de antígenos estranhos (Soro antiofídico)

Exantema urticariforme

Hemorragia na pele