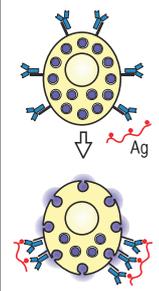
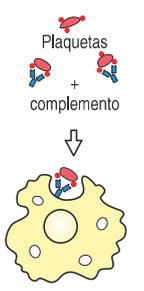
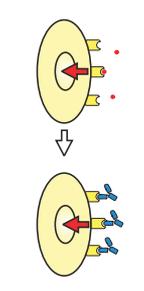
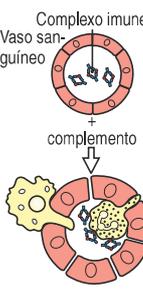
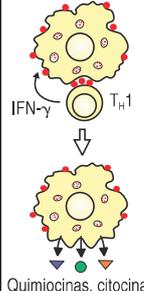
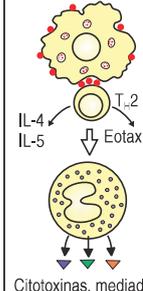
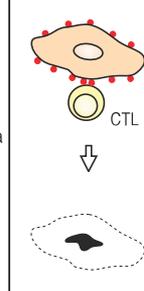


A resposta imune adaptativa é um componente crítico de defesa do hospedeiro contra infecções e é essencial à saúde normal. Infelizmente, a resposta imune adaptativa é também algumas vezes direcionada contra antígenos não-associados a agentes infecciosos, e isso pode causar doenças sérias. Uma circunstância na qual isso ocorre é quando uma reação imune prejudicial, conhecida geralmente como **reação de hipersensibilidade**, é produzida em resposta a antígenos ambientais inofensivos como pólen, comida e medicamentos.

As reações de hipersensibilidade são classificadas em quatro tipos por Coombs e Gell (Figura 13.1). **Alergia**, o tipo mais comum de hipersensibilidade – é frequentemente chamada de **reação de hipersensibilidade do tipo I**, e que é uma reação de hipersensibilidade do tipo imediata mediada por anticorpos IgE, mas muitas das doenças alérgicas discutidas a seguir também têm características de outros tipos de hipersensibilidade, particularmente de reação de hipersensibilidade tipo IV mediada por células T. Na maioria das alergias à comida, ao pólen e à poeira, reações ocorrem quando o indivíduo começa ser **sensibilizado** contra um antígeno inócuo – os **alérgenos** – pela produção de anticorpos IgE contra este. A exposição subsequente aos alérgenos ativa a ligação de IgE às células, incluindo mastócitos e basófilos, no tecido exposto, levando a uma série de reações que são

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

**Figura 13.1** Reações de hipersensibilidade são mediadas por mecanismos imunológicos que lesam os tecidos. Existem quatro tipos de reações de hipersensibilidade. Os tipos I-III são mediados por anticorpos e se distinguem pelos diferentes tipos de antígenos reconhecidos e pelas diferentes classes de anticorpos envolvidas. As respostas tipo I são mediadas por IgE, que induz a ativação de mastócitos, ao passo que os tipos II e III são mediados por IgG, que pode engajar mecanismos efetores mediados pelo complemento e mecanismos fagocíticos em vários graus, dependendo da subclasse de IgG e da natureza do antígeno envolvido. As respostas tipo II são dirigidas contra os antígenos da superfície da célula ou da matriz, e as respostas tipo III são dirigidas contra os antígenos solúveis, e a

lesão tecidual envolvida é causada pelas respostas desencadeadas pelos complexos imunes. Uma categoria especial de resposta do tipo II envolve anticorpos IgG contra receptores de superfície celular que interrompem as funções normais do receptor, causando ativação descontrolada ou bloqueando a função do receptor. As reações de hipersensibilidade tipo IV são mediadas por células T, podendo ser subdivididas em três grupos. No primeiro grupo, a lesão tecidual é causada pela ativação dos macrófagos pelas células T<sub>H</sub>1, o que resulta em uma resposta inflamatória. No segundo, a lesão é causada pela ativação das respostas inflamatórias eosinofílicas pelas células T<sub>H</sub>2; no terceiro, a lesão é causada diretamente pelas células T citotóxicas (CTL).

características da alergia e que são conhecidas como **reações alérgicas**. As reações alérgicas podem, contudo, ser independentes de IgE. Os linfócitos T têm um papel predominante na dermatite alérgica de contato.

O papel biológico da IgE está na imunidade protetora, especialmente em resposta a vermes parasitas, que são prevalentes em países subdesenvolvidos. Em países industrializados, porém, a resposta de IgE a antígenos inócuos predomina, e a alergia é uma das doenças mais prevalentes (Figura 13.2). As reações alérgicas a antígenos ambientais comuns afetam até metade da população na América do Norte e na Europa e, embora raramente apresentem risco de vida, causam muito sofrimento e ausências à escola e ao trabalho. Devido à importância clínica da alergia nas sociedades industrializadas, sabe-se muito mais sobre a fisiopatologia das respostas mediadas pela IgE do que sobre o seu papel fisiológico normal, provavelmente devido à prevalência de alergias ter dobrado nos últimos 10-15 anos.

Neste capítulo, consideraremos primeiro os mecanismos que favorecem a produção de IgE. Descreveremos as reações alérgicas – as consequências fisiopatológicas da interação entre o antígeno e a IgE que está ligada ao receptor Fcε de alta afinidade (FcεRI) nos mastócitos e nos basófilos. Finalmente, consideraremos as causas e as consequências de outros tipos de reações de hipersensibilidade imunológica.

Reações alérgicas mediadas por IgE			
Síndrome	Alérgenos comuns	Via de entrada	Resposta
Anafilaxia sistêmica	Fármacos Soro Venenos Alimentos, p. ex., amendoins	Intravenosa (diretamente ou após absorção oral para a circulação sanguínea)	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	Aumento local no fluxo sanguíneo e permeabilidade vascular
Rinoconjuntivite sazonal (febre do feno)	Pólen (artemísia, árvores, gramíneas) Fezes de ácaro	Inalada	Edema da mucosa nasal Espirros
Asma	Pelos (gato) Pólen Fezes de ácaro	Inalada	Constricção brônquica Aumento da produção de muco Inflamação das vias aéreas
Alergia a alimentos	Nozes Amendoins Crustáceos Leite Ovos Peixes Soja Trigo	Oral	Vômito Diarreia Prurido (coceira) Urticária (vergoes) Anafilaxia (raramente)

**Figura 13.2** Reações mediadas por IgE a antígenos extrínsecos. Todas as respostas mediadas por IgE envolvem a degranulação dos mastócitos, mas os sintomas do paciente podem ser muito diferentes, dependendo de o alérgeno ter sido injetado, inalado ou ingerido, e também da sua dose.

## Sensibilização e produção de IgE

A IgE é produzida pelas células plasmáticas localizadas nos linfonodos que drenam o sítio de entrada do antígeno, ou localmente, nos sítios de reações alérgicas, pelas células plasmáticas derivadas dos centros germinativos que se desenvolvem nos tecidos inflamados. A IgE difere de outros isotipos de anticorpos por estar localizada predominantemente nos tecidos, onde está ligada aos mastócitos por receptores de superfície de alta afinidade denominados FcεRI. A ligação do antígeno à IgE produz ligações cruzadas entre esses receptores, causando a liberação de mediadores químicos pelos mastócitos, o que pode levar ao desenvolvimento de uma reação de hipersensibilidade tipo I. Os basófilos também expressam o FcεRI; assim, eles podem apresentar IgE ligada à superfície e também tomar parte na produção das reações de hipersensibilidade tipo I. Os fatores que levam a uma resposta de anticorpos dominada pela IgE ainda estão sendo investigados. Aqui, descreveremos nossa compreensão atual dos fatores que contribuem para esses processos.

### 13-1 Os alérgenos são frequentemente apresentados em baixas doses por uma via que favorece a produção de IgE

Certos antígenos e vias de apresentação de antígenos ao sistema imune favorecem a produção de IgE, a qual é regulada pelas células T<sub>H</sub>2 CD4 (ver Seção 9-9). Grande parte da alergia humana é causada por um número limitado de alérgenos proteicos pequenos, inalados, que desencadeiam de modo reprodutível a produção de IgE em indivíduos suscetíveis. 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? Embora não tenhamos uma resposta completa, alguns princípios gerais emergiram (Figura 13.3). A maioria dos alérgenos são proteínas

Características dos alérgenos inalados que podem promover a instrução das células T <sub>H</sub> 2 que estimulam as respostas de IgE	
Proteína, frequentemente com cadeias laterais de carboidratos	Somente as proteínas induzem respostas de células T
Enzimaticamente ativa	Os alérgenos frequentemente são proteases
Dose baixa	Favorece a ativação de células T CD4 produtoras de IL-4
Baixo peso molecular	O alérgeno pode difundir-se para fora da partícula no muco
Alta solubilidade	O alérgeno pode ser facilmente eluído da partícula
Estável	O alérgeno pode sobreviver na partícula dessecada
Contém peptídeos que se ligam ao MHC de classe II do hospedeiro	Necessário à instrução das células T

**Figura 13.3** Propriedades dos alérgenos inalados. As características típicas dos alérgenos inalados são descritas neste quadro.

## Resumo

A resposta alérgica a antígenos inócuos reflete o aspecto fisiopatológico de uma resposta imune defensiva, com o papel fisiológico de proteger o hospedeiro de parasitas helmínticos. Ela é desencadeada pela ligação do antígeno aos anticorpos IgE ligados ao receptor de alta afinidade para a IgE nos mastócitos, o FcεRI. Os mastócitos estão dispostos estrategicamente sob as superfícies mucosas do corpo e no tecido conjuntivo. A ligação cruzada da IgE de superfície pelo antígeno causa a liberação de grandes quantidades de mediadores inflamatórios. A inflamação resultante pode ser dividida em eventos precoces, caracterizados por mediadores de vida curta, como a histamina, e eventos tardios, que envolvem os leucotrienos, as citocinas e as quimiocinas, que recrutam e ativam os eosinófilos e os basófilos. A fase tardia dessa resposta pode evoluir para uma inflamação crônica, caracterizada pela presença de células T efectoras e eosinófilos, o que é mais claramente observado na asma alérgica crônica.

## Doenças de hipersensibilidade

Nesta parte do capítulo, focaremos as respostas imunológicas envolvendo anticorpos IgG ou células T específicas que causam reações de hipersensibilidade adversas. Embora esses braços efetores da resposta imune normalmente participem na imunidade protetora à infecção, eles ocasionalmente reagem com antígenos não-infecciosos para produzir reações de hipersensibilidade agudas ou crônicas. Embora os mecanismos iniciadores das várias formas de hipersensibilidade sejam diferentes, muito da patologia é devido aos mesmos mecanismos imunológicos efetores. Também consideraremos uma categoria recém-caracterizada de doença de hipersensibilidade, na qual variações genéticas nas moléculas reguladoras da resposta inflamatória causam um estímulo inflamatório inadequado, levando à doença severa.

### 13-17 Antígenos inócuos podem causar reações de hipersensibilidade tipo II em indivíduos suscetíveis, ligando-se à superfície das células sanguíneas circulantes

A destruição de hemácias (anemia hemolítica) ou plaquetas (trombocitopenia) mediada por anticorpos é um efeito colateral incomum associado à ingestão de certos fármacos, como os antibióticos penicilina e cefalosporina. Esses são exemplos de **reações de hipersensibilidade tipo II**, nas quais o fármaco se liga à superfície celular e serve como alvo para anticorpos IgG antifármaco que causam a destruição das células (ver Figura 13.1). Os antifármacos são produzidos apenas por uma minoria de indivíduos; não está claro por que esses indivíduos são suscetíveis a desenvolvê-los. O anticorpo ligado à célula desencadeia a eliminação da célula da circulação, predominantemente pelos macrófagos teciduais no baço, os quais possuem receptores Fcγ.

### 13-18 A doença sistêmica causada pela formação de complexos imunes ocorre após a administração de grandes quantidades de antígenos pouco catabolizados

As **reações de hipersensibilidade tipo III** podem surgir quando o antígeno é solúvel (ver Figura 13.1). A patologia é causada pelo depósito de agregados antígeno:anticorpo ou complexos imunes em certos locais e tecidos. Os complexos imunes são produzidos em todas as respostas de anticorpos, mas seu potencial patogênico é parcialmente determinado por seu tamanho e quantidade, afinidade

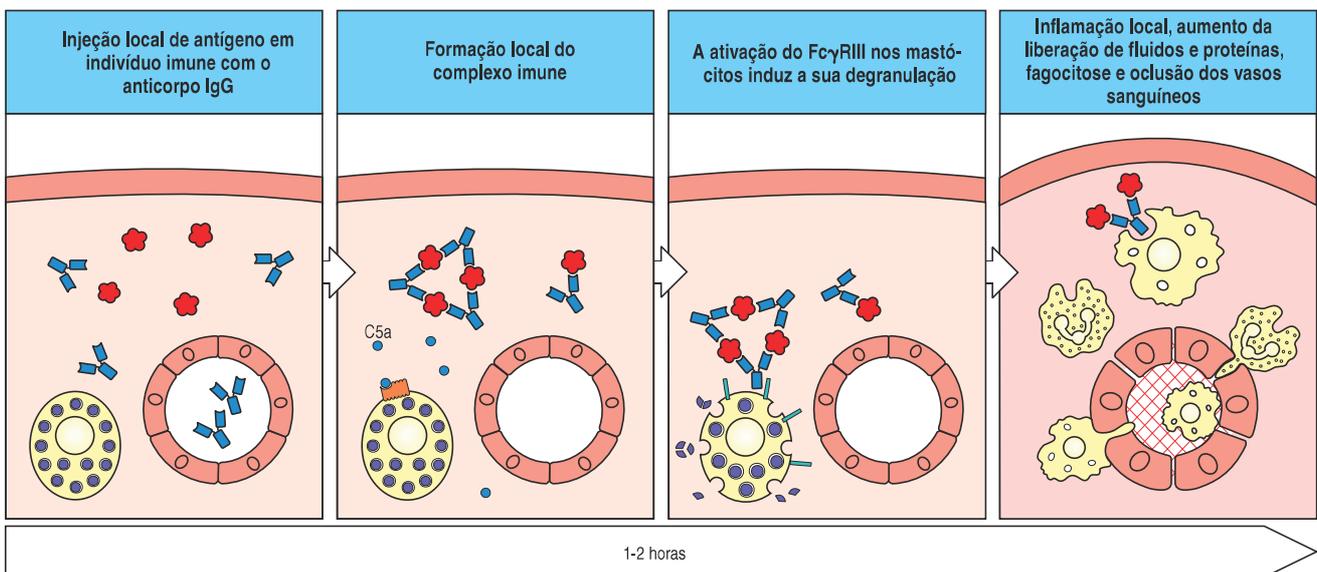
e isotipo do anticorpo produzido. Os agregados maiores fixam o complemento e são facilmente removidos da circulação pelo sistema fagocítico mononuclear. Os complexos pequenos que se formam pelo excesso de antígeno, porém, tendem a depositar-se nas paredes dos vasos sanguíneos. Ali, eles podem ligar-se aos receptores Fc nos leucócitos, levando à ativação leucocitária e lesão tecidual.

Uma reação de hipersensibilidade tipo III localizada, chamada de **reação de Arthus** (Figura 13.26), pode ser ativada na pele de indivíduos sensibilizados que possuem anticorpos IgG contra o antígeno sensibilizante. Quando o antígeno é injetado na pele, o anticorpo IgG circulante que se difundiu nos tecidos forma complexos imunes localmente. Os complexos imunes ligam-se aos receptores Fc, como os FcγRIII nos mastócitos e em outros leucócitos, criando uma resposta inflamatória local com aumento da permeabilidade vascular. Fluidos e células dos vasos locais, especialmente leucócitos polimorfonucleares, penetram nos locais de inflamação. Os complexos imunes também ativam o complemento, levando à produção do fragmento C5a do complemento. Este é um participante-chave na reação inflamatória, pois interage com os receptores de C5a nos leucócitos ativando e atraindo essas células para o local da inflamação (ver Seção 2-5). Ambos, C5a e FcγRIII, têm se mostrado necessários à indução experimental de uma reação de Arthus no pulmão pelos macrófagos alveolares, e eles são provavelmente requeridos para a mesma reação induzida pelos mastócitos na pele e na cobertura das articulações (sinovia).

**Figura 13.26** A deposição de complexos imunes nos tecidos locais causa uma resposta inflamatória local conhecida como reação de Arthus (reação de hipersensibilidade tipo III). Nos indivíduos que já formaram anticorpo IgG contra um antígeno, o mesmo antígeno injetado na pele forma complexos imunes com o anticorpo IgG que se difundiu para fora dos capilares. Como a dose de antígeno é pequena, os complexos imunes são formados somente próximo ao local da injeção, onde ativam os mastócitos com receptores Fcγ (FcγRIII). O componente C5a do complemento parece ter papel importante na sensibilização dos mastócitos para responder aos complexos imunes. Como resultado da ativação dos mastócitos, as células inflamatórias invadem o local, e a permeabilidade vascular e o fluxo sanguíneo estão aumentados. As plaquetas também se acumulam dentro do vaso no local, levando finalmente à oclusão vascular.

Uma reação de hipersensibilidade tipo III sistêmica, conhecida como **doença do soro**, pode resultar da injeção de grandes quantidades de um antígeno estranho pouco catabolizado. Essa doença foi assim denominada porque frequentemente se seguia à administração terapêutica de antissoro de cavalo. Na era pré-antibiótica, o antissoro produzido pela imunização de cavalos era com frequência usado no tratamento da pneumonia pneumocócica. Os anticorpos específicos antipneumococo no soro de cavalo ajudariam o paciente a curar a infecção. De modo semelhante, o antiveneno (soro de cavalos imunizados com venenos de cobra) ainda hoje é usado como fonte de anticorpos neutralizantes para o tratamento de pessoas picadas por cobras venenosas. O crescimento do uso de anticorpos monoclonais no tratamento de doenças (p. ex., anti-TNF-α na artrite reumatoide) tem levado ao desenvolvimento da doença do soro em uma pequena parcela de pacientes.

A doença do soro ocorre 7-10 dias após a injeção do soro de cavalo, um intervalo de tempo que corresponde ao tempo necessário ao desenvolvimento de uma res-



posta imune primária, com troca de isotipo para IgG contra o antígeno estranho. As características clínicas da doença do soro são calafrios, febre, exantema, artrite e, algumas vezes, glomerulonefrite (inflamação dos glomérulos renais). A urticária é uma característica importante do exantema, implicando um papel para a histamina derivada da degranulação dos mastócitos. Nesse caso, a degranulação dos mastócitos é desencadeada pela ligação do Fc $\gamma$ RIII da superfície celular pela IgG contendo os complexos imunes.

O curso da doença do soro é ilustrado na Figura 13.27. O início da doença coincide com o desenvolvimento de anticorpos contra as proteínas solúveis abundantes no soro estranho. Esses anticorpos formam complexos imunes com os antígenos por todo o corpo. Esses complexos imunes fixam o complemento e podem ligar-se a e ativar os leucócitos portadores de receptores de Fc e complemento, os quais, por sua vez, causam lesão tecidual disseminada. A formação de complexos imunes elimina o antígeno estranho, e, assim, a doença do soro em geral é autolimitada. A doença do soro, após uma segunda dose de antígeno, segue a cinética da resposta de anticorpos secundária, e seu início ocorre tipicamente em um dia ou dois.

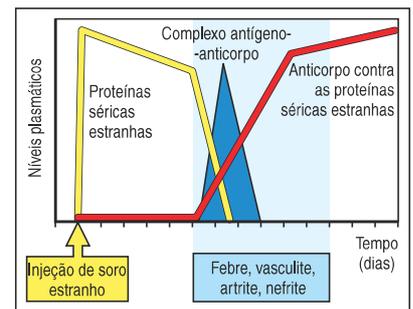
A deposição patológica de complexos imunes é vista em outras situações em que o antígeno persiste. A primeira ocorre quando a resposta de anticorpo adaptativa falha em eliminar um agente infeccioso, por exemplo, na endocardite bacteriana subaguda ou na hepatite viral crônica. Nessa situação, a replicação do patógeno está continuamente produzindo novos antígenos, na presença de uma resposta de anticorpos persistente, com conseqüente formação de abundantes complexos imunes. Estes se depositam nos pequenos vasos sanguíneos com conseqüente lesão de muitos tecidos e órgãos, incluindo pele, rins e nervos.

Doenças de complexos imunes também ocorrem quando alérgenos inalados provocam mais respostas de anticorpo IgG do que IgE, talvez por estarem presentes em níveis relativamente elevados no ar inalado. Quando uma pessoa é novamente exposta a altas doses desses antígenos inalados, formam-se complexos imunes nas paredes dos alvéolos pulmonares. Isso leva ao acúmulo de líquidos, de proteínas e de células na parede alveolar, diminuindo a velocidade das trocas gasosas com o sangue e comprometendo a função pulmonar. Esse tipo de reação ocorre em certas ocupações, como a agricultura, em que existem exposições repetidas à poeira do feno ou a esporos de bolores. A doença resultante recebe o nome de **pulmão de fazendeiro**. Se a exposição ao antígeno for contínua, pode causar danos permanentes às membranas alveolares.

### 13-19 As reações de hipersensibilidade tardia são mediadas por células T<sub>H</sub>1 e células T CD8 citotóxicas

Ao contrário das reações de hipersensibilidade imediata descritas até agora, que são mediadas por anticorpos, as **reações de hipersensibilidade tardia tipo IV** ou **hipersensibilidade tardia** são mediadas por células T efectoras antígeno-específicas. Essas células efectoras atuam essencialmente da mesma forma que durante a resposta a um patógeno infeccioso, como descrito no Capítulo 8. As causas e as conseqüências de algumas síndromes em que predominam as respostas de hipersensibilidade tipo IV estão listadas na Figura 12.24. Essas respostas podem ser transferidas entre animais experimentais, utilizando células T puras ou linhagens de células T clonadas. Muitas das inflamações vistas em algumas das doenças alérgicas descritas no começo deste capítulo devem-se, de fato, à hipersensibilidade tardia.

O protótipo da reação de hipersensibilidade tardia é um artefato da medicina moderna, o teste da tuberculina (ver Apêndice I, Seção A-38), usado para determinar se um indivíduo foi infectado previamente com o *Mycobacterium tuberculosis*. Pequenas quantidades de tuberculina, uma mistura complexa de peptídeos e carboidratos derivados do *M. tuberculosis*, são injetadas intradermicamente. Indivíduos que foram expostos previamente à bactéria, ou por uma infecção pelo patógeno



**Figura 13.27** A doença do soro é um exemplo clássico de síndrome transitória mediada pelos complexos imunes. A injeção de uma ou mais proteínas estranhas leva a uma resposta de anticorpos. Esses anticorpos formam complexos imunes com as proteínas estranhas circulantes. Os complexos são depositados nos vasos pequenos e ativam o complemento e os fagócitos, induzindo febre e sintomas de vasculite, nefrite e artrite. Todos esses efeitos são transitórios, desaparecendo quando a proteína estranha é eliminada.

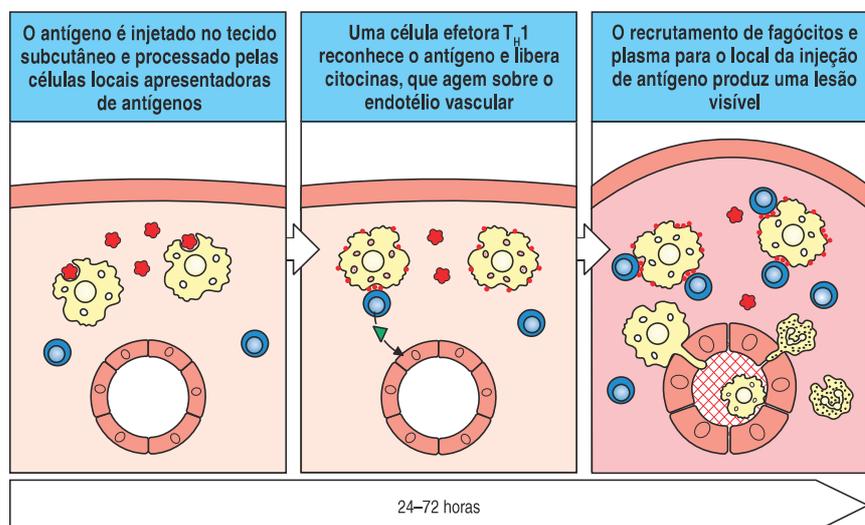
**Figura 13.28 Respostas de hipersensibilidade tipo IV.** Essas reações são mediadas pelas células T e levam algum tempo para se desenvolver. Elas podem ser agrupadas em três síndromes, de acordo com a via pela qual o antígeno penetra no corpo. Na hipersensibilidade tardia, o antígeno é injetado na pele; na hipersensibilidade de contato, ele é absorvido na pele, e, na enteropatia sensível ao glúten, ele é absorvido pelo intestino. DNFB, dinitrofluorobenzeno.

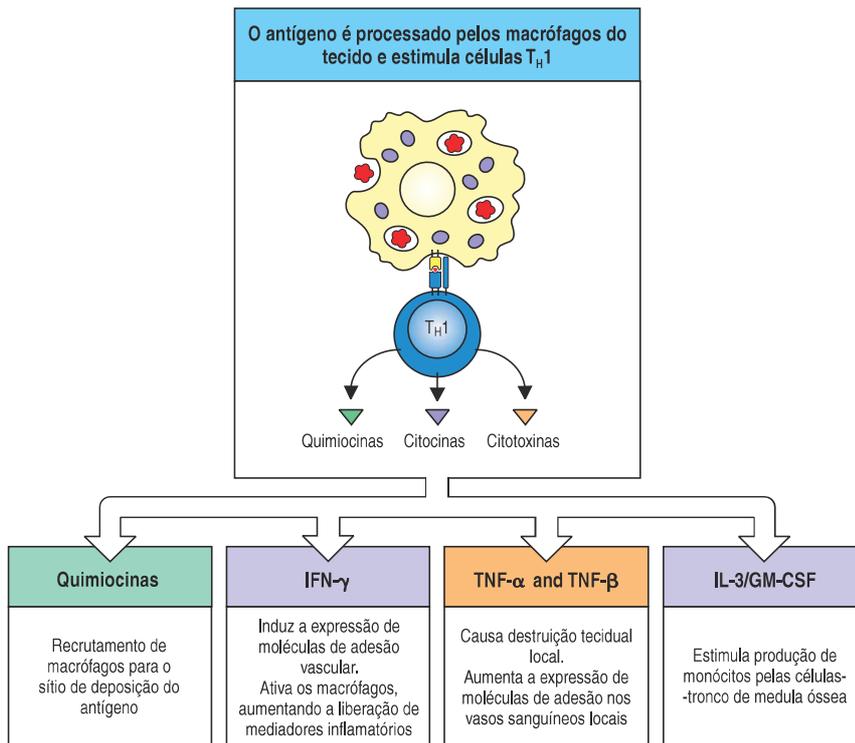
As reações de hipersensibilidade tipo IV são mediadas por células T efetoras antígeno-específicas		
Síndrome	Antígeno	Consequência
Hipersensibilidade de tipo tardio	Proteínas: Veneno de inseto Proteínas micobacterianas (tuberculina, lepromina)	Edema local da pele: Eritema Endurecimento Infiltrado celular Dermatite
Hipersensibilidade de contato	Haptenos: Pentadecacatecol (hera venenosa) DNFB Pequenos íons metálicos: Níquel Cromato	Reação epidérmica local Eritema Infiltrado celular Vesículas Abscessos intraepidérmicos
Enteropatia sensível ao glúten (doença celíaca)	Gliadina	Atrofia vilosa do intestino delgado Má-absorção

ou por imunização com BCG, uma forma atenuada de *M. tuberculosis*, produzem uma reação inflamatória local mediada por células T que evolui em 24-72 horas. A resposta é mediada pelas células T<sub>H</sub>1, que entram no sítio de injeção de antígeno, reconhecem os complexos peptídeo:MHC de classe II nas células apresentadoras de antígeno e liberam citocinas inflamatórias, como IFN-γ e TNF-β. Essas citocinas estimulam a expressão de moléculas de adesão no endotélio e o aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos locais, com a entrada de plasma nos tecidos e recrutamento de células acessórias no local, causando um edema visível (Figura 13.29). Cada uma dessas fases leva várias horas, e, assim, a resposta desenvolvida surge somente 24-48 horas depois do desafio. As citocinas produzidas pelas células T<sub>H</sub>1 ativadas e suas ações são mostradas na Figura 13.30.

Reações muito similares são observadas em diversas respostas de hipersensibilidade cutânea. Estas podem ser provocadas por células T CD4 ou CD8, dependendo da via pela qual o antígeno é processado. Antígenos típicos que causam respostas de hipersensibilidade cutânea são moléculas pequenas, altamente reativas, que podem penetrar facilmente na pele intacta, especialmente se causam coceira que leva à esfoliação. Esses químicos podem reagir com proteínas próprias criando complexos proteínas-haptenos que podem ser processados em complexos

**Figura 13.29 Os estágios de uma reação de hipersensibilidade tardia.** A primeira fase envolve a captação, o processamento e a apresentação do antígeno pelas células apresentadoras de antígenos locais. Na segunda fase, as células T<sub>H</sub>1 que foram instruídas por uma exposição prévia ao antígeno migram para o sítio de injeção e se tornam ativadas. Como essas células específicas são raras, e a inflamação é pequena para atraí-las para o sítio, pode levar várias horas para que uma célula T de especificidade correta chegue ao local. Essas células liberam mediadores que ativam as células endoteliais locais, recrutando um infiltrado de células inflamatórias dominado por macrófagos, provocando acúmulo de líquido e proteínas. Nesse ponto, a lesão torna-se aparente.

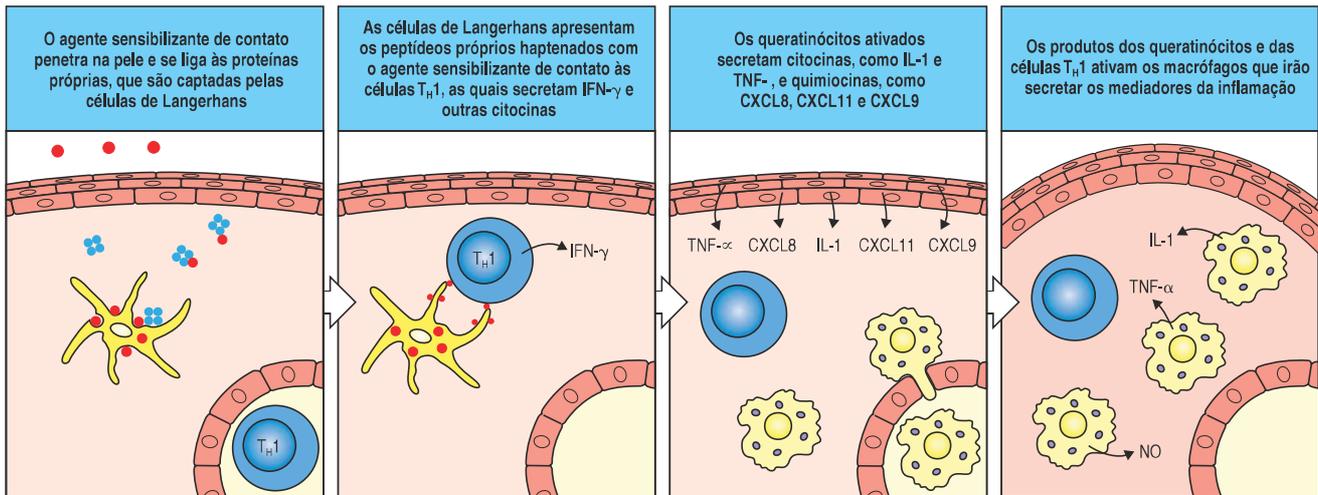




**Figura 13.30** A resposta de hipersensibilidade tardia (tipo IV) é dirigida pelas citocinas liberadas pelas células  $T_H1$  estimuladas pelo antígeno. O antígeno nos tecidos locais é processado pelas células apresentadoras de antígeno e apresentado às moléculas do MHC de classe II. As células  $T_H1$  antígeno-específicas que reconhecem o antígeno localmente no sítio de injeção liberam quimiocinas e citocinas, que recrutam os macrófagos para os sítios de deposição do antígeno. A apresentação do antígeno pelos macrófagos recém-recrutados amplifica a resposta. As células T também podem afetar os vasos sanguíneos locais pela liberação de TNF- $\alpha$  e TNF- $\beta$ , estimulando a produção de macrófagos pela liberação de IL-3 e GM-CSF. Finalmente, as células  $T_H1$  ativam os macrófagos pela liberação de IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  e matam os macrófagos e outras células sensíveis pela expressão na superfície celular do ligante Fas.

peptídeos-haptenos capazes de ser apresentados às moléculas do MHC que são reconhecidas pelas células T como antígenos estranhos. Existem duas fases na resposta de hipersensibilidade cutânea: a de sensibilização e a de reação. Durante a fase de sensibilização, as células de Langerhans cutâneas capturam e processam o antígeno e migram para os linfonodos regionais, onde ativam as células T (ver Figura 8.13) com a consequente produção de células T de memória que finalmente irão para a derme. Na fase de reação, a exposição posterior ao agente químico sensibilizador leva à apresentação do antígeno às células T de memória da derme com a liberação de citocinas pelas células T, como IFN- $\gamma$  e IL-17. Isso estimula os queratinócitos da epiderme a liberarem citocinas, como IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e GM-CSF, quimiocinas CXCL8 e quimiocinas induzíveis pelo interferon CXCL11 (IP-9), CXCL10 (IP-10) e CXCL9 (Mig; monocina induzida pelo IFN- $\gamma$ ). Essas citocinas e quimiocinas aumentam a resposta inflamatória pela indução da migração dos monócitos para a lesão e sua posterior maturação em macrófagos e atração de mais células T (Figura 13.31).

A erupção produzida pela hera venenosa (Figura 13.32) é causada por uma resposta das células T CD8 a uma substância química na folha daquela, denominada pentadecacatecol. Esse composto é um lipídeo solúvel e pode atravessar a membrana celular e modificar as proteínas intracelulares. Essas proteínas modificadas geram peptídeos modificados no citosol, os quais são translocados para o retículo endoplasmático e apresentados na superfície celular ligados às moléculas do MHC de classe I. As células T CD8 reconhecem os peptídeos causando dano, matando a célula indutora ou secretando citocinas como o IFN- $\gamma$ . O químico cloreto pícrico produz uma reação de hipersensibilidade de células T CD4. Essas modificam as proteínas próprias extracelulares que são, então, processadas pela via endógena (ver Seção 5-5) em peptídeos próprios modificados que se ligam às moléculas próprias do MHC de classe II e são reconhecidos pelas células  $T_H1$ . Quando as células  $T_H1$  sensibilizadas reconhecem especificamente esses complexos, elas produzem uma extensa inflamação por meio da ativação de macrófagos (Figura 13.31). Como os químicos nesses exemplos são apresen-



**Figura 13.31** Desenvolvimento de uma resposta de hipersensibilidade tardia a um agente sensibilizante de contato. O agente sensibilizante de contato é uma pequena molécula altamente reativa que pode penetrar facilmente na pele intacta. Ele se liga covalentemente como um hapteno a uma série de proteínas endógenas, que são captadas e processadas pelas células de Langerhans, as principais células apresentadoras de antígenos da pele. Essas apresentam os peptídeos haptênados

às células efetoras  $T_H1$  (que devem ter sido instruídas previamente nos linfonodos e, então, voltado à pele). Essas, então, secretam citocinas, como o  $INF-\gamma$ , que estimula os queratinócitos a secretarem mais citocinas e quimiocinas. Essas, por sua vez, atraem monócitos e induzem sua maturação em macrófagos teciduais ativados, que contribuem para as lesões inflamatórias ilustradas na Figura 13.32. NO, óxido nítrico.

tados pelo contato com a pele, a erupção que se segue é chamada de **reação de hipersensibilidade de contato**.

Algumas proteínas de insetos também provocam respostas de hipersensibilidade do tipo tardio. Porém, as fases iniciais da reação do hospedeiro a uma picada de inseto geralmente são mediadas por IgE ou são resultado de efeitos diretos dos venenos dos insetos. Importantes respostas de hipersensibilidade tardia a cátions divalentes, como o níquel, também foram observadas. Esses cátions divalentes podem alterar a conformação do peptídeo ligado às moléculas do MHC de classe II, provocando uma resposta de células T. Finalmente, embora esta seção tenha como foco central as células T na indução das reações de hipersensibilidade tardia, há evidências de que os anticorpos e o complemento também estejam atuando nessas respostas. Camundongos deficientes em células B, anticorpos ou complemento apresentam um defeito nas reações de hipersensibilidade de contato. Em particular, anticorpos IgM (produzidos em parte pelas células B1) os quais ativam a cascata complemento, facilitam o início dessas reações.



**Figura 13.32** Lesões levantando bolhas na pele da mão de um paciente com dermatite de contato com hera venenosa. (Fotografia cortesia de R. Geha.)

### 13-20 Mutações nos reguladores moleculares da inflamação podem causar respostas inflamatórias de hipersensibilidade, resultando na “doença autoinflamatória”

Vimos que as defesas do hospedeiro contra infecções dependem do comprometimento de mecanismos efetores pelo sistema imune, que limitam a disseminação da infecção e matam o agente infeccioso. Neste capítulo, vimos como respostas inadequadas a estímulos imunológicos não-infecciosos podem causar doenças tão diversas como a asma e a hiperreatividade ao níquel. Existe uma linha tênua entre a não-responsividade do hospedeiro aos estímulos infecciosos, permitindo a disseminação descontrolada da infecção, e a hiper-responsividade, que pode matar não somente o agente infeccioso, mas potencialmente também o hospedeiro. Existe um pequeno número de doenças em que mutações nos genes que controlam a vida, a morte e a atividade das células inflamatórias estão associadas a doenças inflamatórias agudas. Essas

condições representam uma falha em limitar dano durante inflamação e resposta imune à infecções e são conhecidas como **doenças autoinflamatórias** (Figura 13.33).

O nome **febre mediterrânea familiar (FMF)** descreve as características-chave de uma dessas doenças inflamatórias severas, herdada como uma doença autossômica recessiva. A patogênese da FMF era um total mistério até que sua causa foi descoberta. Uma mutação no gene que codifica a proteína pirina, assim denominada para refletir sua associação com a febre. Esse também foi descoberto por um segundo grupo de pesquisadores, quase ao mesmo tempo, e o denominaram marenostina, do latim *mare nostrum*, que significa mar Mediterrâneo. O nome pirina foi adotado e também é usado para descrever um domínio dessa proteína que é o protótipo dos “domínios pirinas” encontrados em algumas proteínas envolvidas na apoptose.

Uma doença com manifestações clínicas similares é a **febre hiberniana familiar (FHF)** (também conhecida como **síndrome periódica associada ao receptor de TNF [TRAPS]**). Embora herdada como uma doença autossômica dominante, pensou-se romanticamente ter sido uma variante da FMF levada à Irlanda pelos marinheiros da armada espanhola, até que a análise genética mostrou que era causada por uma mutação em um gene completamente diferente, que codifica o receptor TNFR-I (um receptor para o TNF- $\alpha$ ). Os pacientes têm níveis reduzidos de TNFR-1, que levam a aumentados níveis de TNF- $\alpha$  na circulação por não serem recolhidos pelos receptores. A doença responde ao bloqueio terapêutico com agentes anti-TNF como etanercept, um receptor de TNF solúvel fortuitamente desenvolvido para tratar pacientes com artrite reumatoide (ver Seção 15-8). Tanto FMF quanto FHF são caracterizadas por episódios de crises de inflamação severa associada a febre, na resposta de fase aguda; mal-estar severo; na FMF, ataques de inflamação pleural ou peritoneal conhecidos como pleurisia e peritonite, respectivamente. Mutações no gene que codifica a proteína 1 ligante de CD2 (CD2BP1) – uma proteína de interação com pirina – estão associadas a outras síndromes autoinflamatórias dominantes herdadas – **artrite pirogênica, pioderma gangrenoso e acne (PAPA)**. Essas mutações acentuam a interação entre pirina e CD2BP1.

Figura 13.33 As doenças autoinflamatórias

Doenças (abreviações mais comuns)	Características clínicas	Herança	Gene mutado	Proteína (nome alternativo)
Febre mediterrânea familiar (FMF)	Períodos de febre, serosite (inflamação da pleura e/ou cavidade peritoneal), artrite e resposta de fase aguda	Autossômica recessiva	<i>MEFV</i>	Pirina (marenostina)
Síndrome periódica associada ao receptor de TNF (TRAPS) (também conhecida como febre hiberniana familiar)	Períodos de febre, mialgia, exantema e resposta de fase aguda	Autossômica dominante	<i>TNFRSF1A</i>	Receptor de 55 kDa do TNF- $\alpha$ (TNFR-I)
Artrite pirogênica, pioderma gangrenoso e acne (PAPA)		Autossômica dominante	<i>PTSTPIP</i>	Proteína ligadora de CD2-1
Síndrome de Muckle-Wells	Períodos de febre, exantema, dor nas articulações e conjuntivite, surdez progressiva	Autossômica dominante	<i>CIAS1</i>	Criopirina
Síndrome autoinflamatória fria familiar (FCAS) (urticária fria familiar)	Períodos de febre induzidos pelo frio, exantema, dor nas articulações e conjuntivite			
Síndrome articular, cutânea e neurológica infantil crônica (CINCA)	Febres recorrentes no período neonatal, urticária, eczantema, artropatia crônica, dismorfia facial e envolvimento neurológico			
Síndrome da hiper-IgD (HIDS)	Períodos de febre, níveis de IgD elevados e linfadenopatia	Autossômica recessiva	<i>MVK</i>	Mevalonato sintase
Síndrome de Blau	Inflamação granulomatosa cutânea nos olhos e articulações	Autossômica dominante	<i>NOD2 (CARD15)</i>	NOD2 (CARD15)
Doença de Crohn	Doença intestinal inflamatória granulomatosa, algumas vezes com granuloma cutâneo, nos olhos, pele e nas articulações	Complexa		

Não se sabe como as mutações na pirina causam a FMF, mas o domínio de pirina é encontrado nas proteínas que participam das vias que levam à ativação das caspases envolvidas no processamento proteolítico e à ativação das citocinas inflamatórias pró- $1\beta$  e pró-IL-18 e na apoptose. Não é difícil prever como a atividade desregulada de citocinas e apoptose defeituosa poderia resultar em uma falha em controlar a inflamação. Em camundongos, uma ausência de pirina causa uma sensibilidade aumentada ao lipopolissacarídeo e um defeito na apoptose de macrófagos. Uma proteína relacionada, denominada criopirina, codificada pelo gene *CIAS1*, está mutada em uma doença inflamatória episódica chamada de **síndrome de Muckle-Wells** e na **síndrome autoinflamatória fria familiar (FCAS)**. Essas síndromes, herdadas de forma dominante, apresentam episódios de febre, a qual é induzida pela exposição ao frio no caso da FCAS, exantema urticária, dor nas articulações e conjuntivite. Mutações no *CIAS1* também estão associadas à desordem autoinflamatória **síndrome neurológica cutânea e articular infantil crônica (CINCA)**, na qual curtos episódios recorrentes de febre são comuns, embora artropatia severa, sintomas neurológicos e dermatológicos predominem. A pirina e a criopirina são predominantemente expressas nos leucócitos e em células que atuam como barreiras contra patógenos, como as células epiteliais do intestino. O estímulo que modula a pirina e moléculas relacionadas inclui citocinas inflamatórias e lipopolissacarídeo. O mecanismo que é a base dessas doenças não é completamente entendido, mas é provavelmente uma falha na regulação de NF $\kappa$ B e produção de IL-1. Na verdade, a síndrome de Muckle-Wells responde consideravelmente ao fármaco anakinra, um antagonista do receptor de IL-1.

Nem todas as doenças autoinflamatórias são causadas por mutações nos genes envolvidos na regulação da apoptose. A **síndrome da hiper IgD (HIDS)**, a qual está associada a ataques de febre, iniciando na infância, altos níveis de IgD sérica e linfadenopatia, é causada por mutações que resultam na deficiência parcial de mevalonato quinase, uma enzima na via para a síntese de isoprenoides e colesterol. Não se sabe como a deficiência dessa enzima causa doença autoinflamatória.

### 13-21 A doença de Crohn é uma doença inflamatória relativamente comum com etiologia complexa

As doenças autoinflamatórias hereditárias até agora descritas felizmente são raras, embora ilustrem bem a importância da regulação precisa das respostas inflamatórias. Uma doença inflamatória muito mais comum é a **doença de Crohn**, uma desordem intestinal do tipo conhecido geralmente como doença inflamatória de intestino. A outra doença inflamatória intestinal é a colite ulcerativa. Pacientes com a doença de Crohn apresentam episódios de inflamação severa, que normalmente afetam o íleo terminal (por isso o nome alternativo de ileíte regional para esta doença), mas qualquer parte do trato gastrointestinal pode estar envolvida. A doença de Crohn é caracterizada pela presença de inflamação crônica, afetando a mucosa e submucosa do intestino, incluindo o desenvolvimento proeminente de lesões granulomatosas (Figura 13.34), similar àquelas observadas nas respostas de hipersensibilidade do tipo IV que discutimos na Seção 13-19. A análise genética dos pacientes com a doença de Crohn e suas famílias identificou um gene de suscetibilidade denominado *NOD2* (também conhecido como *CARD15*), que é expresso predominantemente em monócitos, células dendríticas e nas células de Paneth do intestino delgado. Mutações e variantes polimórficas pouco comuns da proteína *NOD2* estão fortemente associadas à presença da doença de Crohn, com cerca de 30% dos pacientes carregando uma mutação com perda de função no *NOD2*. Mutações no mesmo gene são também causadoras de uma doença granulomatosa crônica herdada de forma dominante, denominada **síndrome de Blau**, na qual ocorre o desenvolvimento de granulomas típicos na pele, nos olhos e nas articulações. Considerando-se que a doença de Crohn representa uma perda de função de *NOD2*, acredita-se que a síndrome de Blau represente um ganho de função.



**Figura 13.34 Inflamação granulomatosa da doença de Crohn.** Uma seção da parede do intestino de um paciente com a doença de Crohn. A seta indica um granuloma de célula gigante. Há um denso infiltrado de linfócitos em toda a submucosa do intestino. (Fotografia cortesia de H.T. Cook.)

O *NOD2* atua como um receptor intracelular para o dipeptídeo muramil derivado de peptidoglicanos bacterianos, e seu estímulo leva à ativação do fator de transcrição NF $\kappa$ B e indução de genes que codificam citocinas pró-inflamatórias (ver Seção 2-10). Acredita-se que essa resposta pró-inflamatória seja importante para a desobstrução das bactérias intestinais cuja presença, de outro modo, levaria a uma inflamação crônica sustentada (ver Seção 11-11). As formas mutantes do *NOD2* têm perda dessa função, e acredita-se que isso permita o desenvolvimento de inflamação crônica.

Uma complicação adicional à história é a identificação de uma deficiência na imunidade inata em pacientes com doença de Crohn, na qual uma falha em destruir bactérias patogênicas foi descoberta ser devido à produção defeituosa de CXCL8 e acumulação defeituosa de neutrófilos. Isso não pode levar a uma patologia anormal de intestino, a menos que exista um defeito no *NOD2*, promovendo, desse modo, uma inflamação anormal. Assim, propõe-se que defeitos na imunidade inata e na regulação da inflamação atuem sinergicamente para promover a patologia da doença de Crohn.

A análise das doenças autoinflamatórias abriu um novo campo de estudo nas ciências médicas. É provável que outras doenças sejam causadas ou modificadas por variantes genéticas polimórficas ou mutações nos genes que regulam a resposta imune inata e o controle da inflamação. Uma infecção de menor importância ou o estresse fisiológico sem consequências adversas na maioria da população podem apresentar efeitos devastadores em um pequeno número de indivíduos geneticamente predispostos. Uma segunda mensagem importante dessas doenças é que uma classificação mais robusta dessas enfermidades será possível quando entendermos as bases moleculares subjacentes.

## Resumo

As doenças de hipersensibilidade refletem mecanismos imunes normais que são inapropriadamente dirigidos contra antígenos inócuos ou estímulos inflamatórios. Elas podem ser mediadas por anticorpos IgG ligados a superfícies celulares modificadas ou por complexos de anticorpos ligados a antígenos pouco catabolizados, como ocorre na doença do soro. As reações de hipersensibilidade mediadas pelas células T podem ser ativadas por proteínas próprias modificadas ou por proteínas injetadas, como aquelas do extrato micobacteriano tuberculina. Essas respostas mediadas pelas células T requerem a síntese induzida de moléculas efetoras e se desenvolvem mais lentamente, sendo, por isso, denominadas hipersensibilidade tardia. Uma falha genética na regulação da inflamação causa raras síndromes auto-inflamatórias, considerando-se que a doença de Crohn está associada a uma falha para controlar bactérias comensais do intestino e impedir que causem inflamação crônica.

## Resumo do Capítulo 13

Em algumas pessoas, as respostas imunes a antígenos que podem ser inócuos produzem reações alérgicas ou de hipersensibilidade após a reexposição ao mesmo antígeno. A maioria das alergias envolve a produção de anticorpos IgE a alérgenos ambientais comuns. Algumas pessoas possuem uma tendência intrínseca a produzir anticorpos IgE contra muitos alérgenos, sendo denominadas atópicas. A produção de IgE é estimulada por células T<sub>H</sub>2 antígeno-específicas. A resposta é polarizada para T<sub>H</sub>2 por uma gama de quimiocinas e citocinas que envolvem vias de sinalização específicas. A IgE produzida liga-se ao receptor de IgE de alta afinidade Fc $\epsilon$ RI nos mastócitos e nos basófilos. Células T efetoras específicas, mastócitos e eosinófilos em combinação com citocinas T<sub>H</sub>1 e T<sub>H</sub>2 e quimiocinas coordenam a inflamação alérgica crônica, que é a principal causa da morbidade crônica da asma. Falhas na regulação dessas respostas podem ocorrer em muitos

níveis do sistema imune, incluindo defeitos nas células T reguladoras. Os anticorpos de outros isotipos e as células T efetoras antígeno-específicas contribuem para a hipersensibilidade a outros antígenos. As síndromes autoinflamatórias resultam de inflamação descontrolada na ausência de doença, visto que se acredita que a doença de Crohn representa uma falha no controle do número de bactérias comensais do intestino.

### Teste seu conhecimento

- 13.1 Liste três hipersensibilidades que envolvam IgE e três que envolvam outros mecanismos.
- 13.2 Descreva como uma pessoa se torna sensibilizada para um alérgeno.
- 13.3 Discuta os fatores que predispõem a produção de IgE.
- 13.4 Quais as características-chave que diferenciam reações alérgicas agudas e crônicas?
- 13.5 Como o sistema imune inato pode contribuir para a alergia?
- 13.6 Como agentes infecciosos modulam alergia?
- 13.7 Que tipos de células brancas do sangue participam das respostas alérgicas, e o que elas fazem?
- 13.8 Descreva como um alérgeno ingerido na comida pode causar reação alérgica urticária na pele.
- 13.9 Como funciona a terapia de dessensibilização?
- 13.10 Quais as características principais da (a) doença de hipersensibilidade tipo II; (b) doença de hipersensibilidade tipo III e (c) doença de hipersensibilidade tipo IV? Dê um exemplo de cada tipo.
- 13.11 Como as doenças autoinflamatórias diferem das alergias?
- 13.12 Como a regulação da morte celular e a doença autoinflamatória estão ligadas?