



Hipersensibilidades I a III

Vera Calich 2021

HIPERSENSIBILIDADES

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

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

Descritas no início do século 20

Richet e Poitier: imunização com extratos de anêmonas.

Na segunda inoculação **morte** dos animais

Sintomas violentos: descrição de choque anafilático.

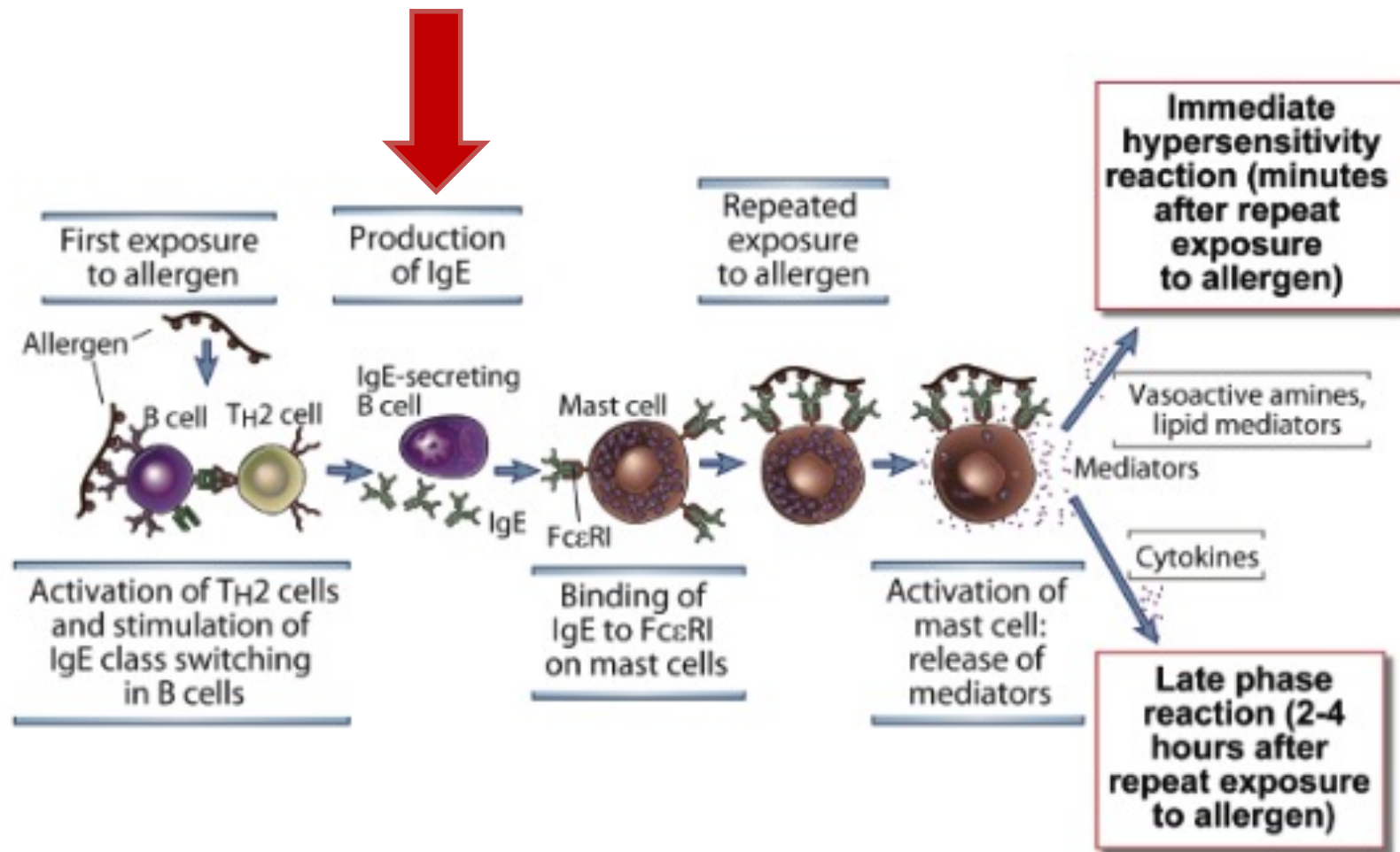
Tipos de Hipersensibilidade . Classificação quanto ao:

{ **Tempo**
Mecanismo (Gell & Coombs, 1968)

Classificação das Hipersensibilidades quanto ao Tempo e Mecanismo (Gell & Coombs, 1968)

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

Hipersensibilidade do Tipo I: sequência de eventos





Alérgenos



Susceptibilidade genética (Herança Poligênica)



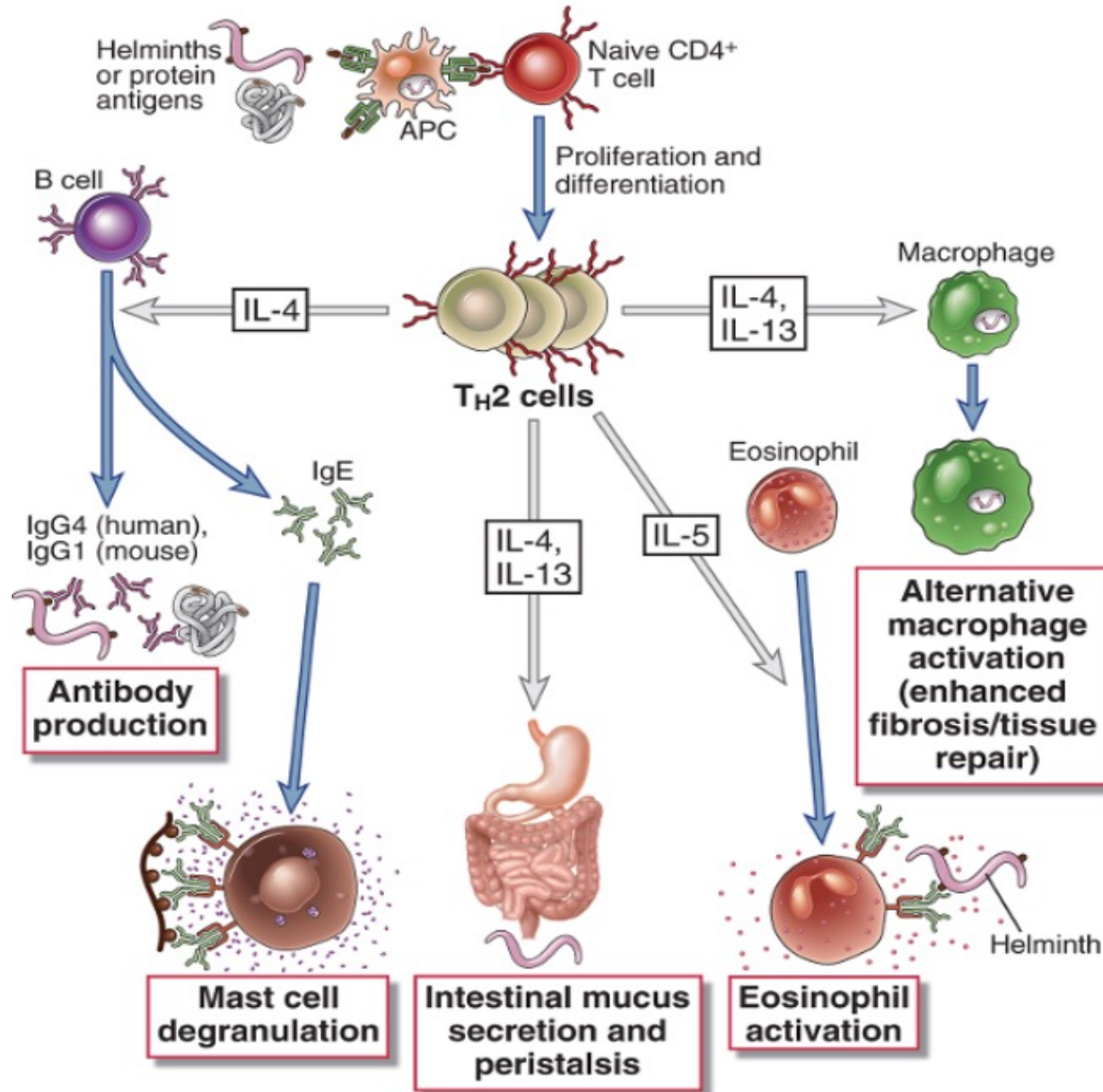
x



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

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

Mecanismos Indutores e Efetores Th2: Helmintos e Alergia



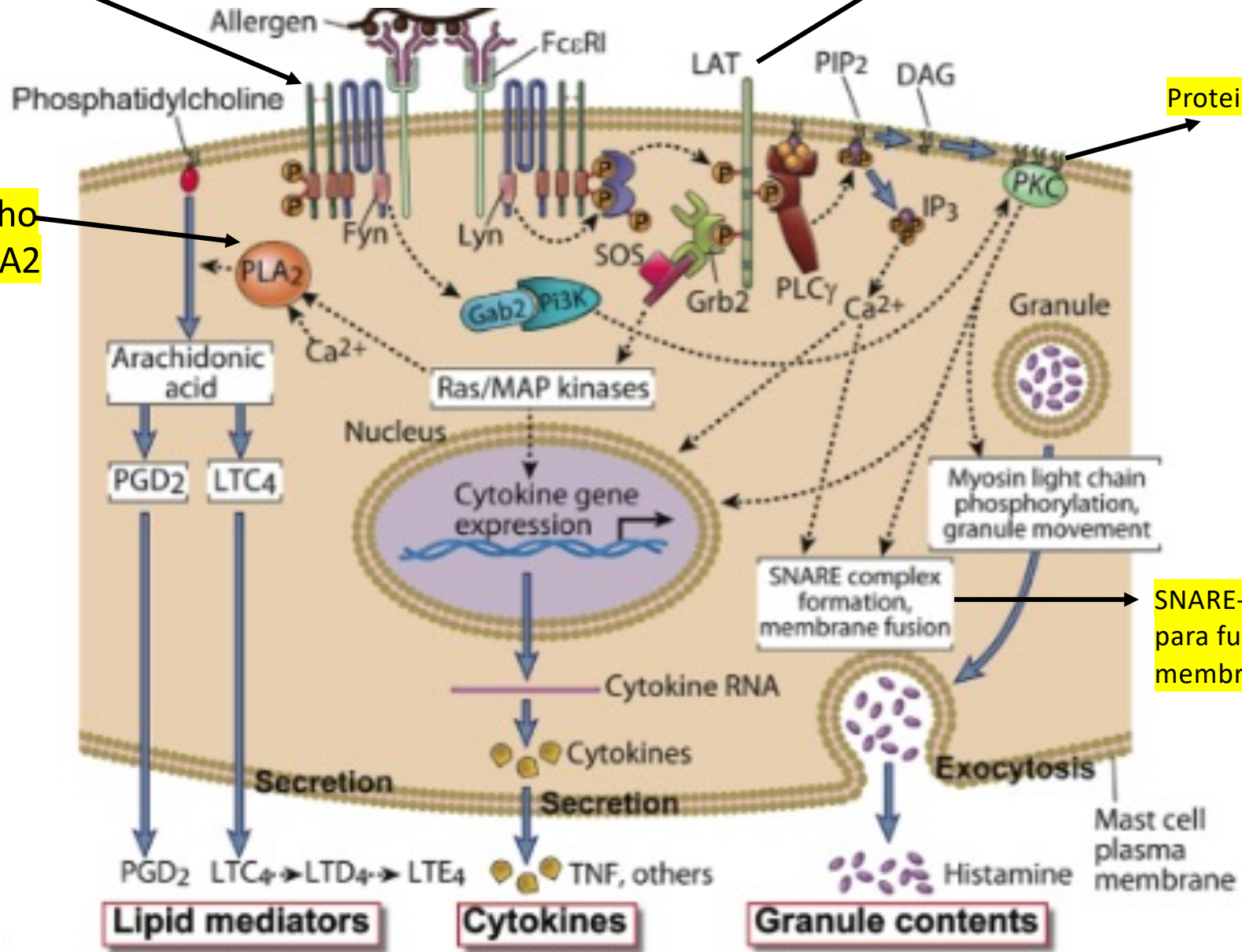
Ativação de mastócitos

Cadeias α , β , γ , do Fc ϵ R ϵ

Linker for Activation of T cells)

Protein Kinase C

Phospho
LipaseA2



SNARE-Proteínas
para fusão de
membranas

Ativação de mastócitos



Fase imediata

Histamina, Serotonina, PGs, LTs : vasodilatação, aumento da permeabilidade capilar, edema e contração da musc. lisa

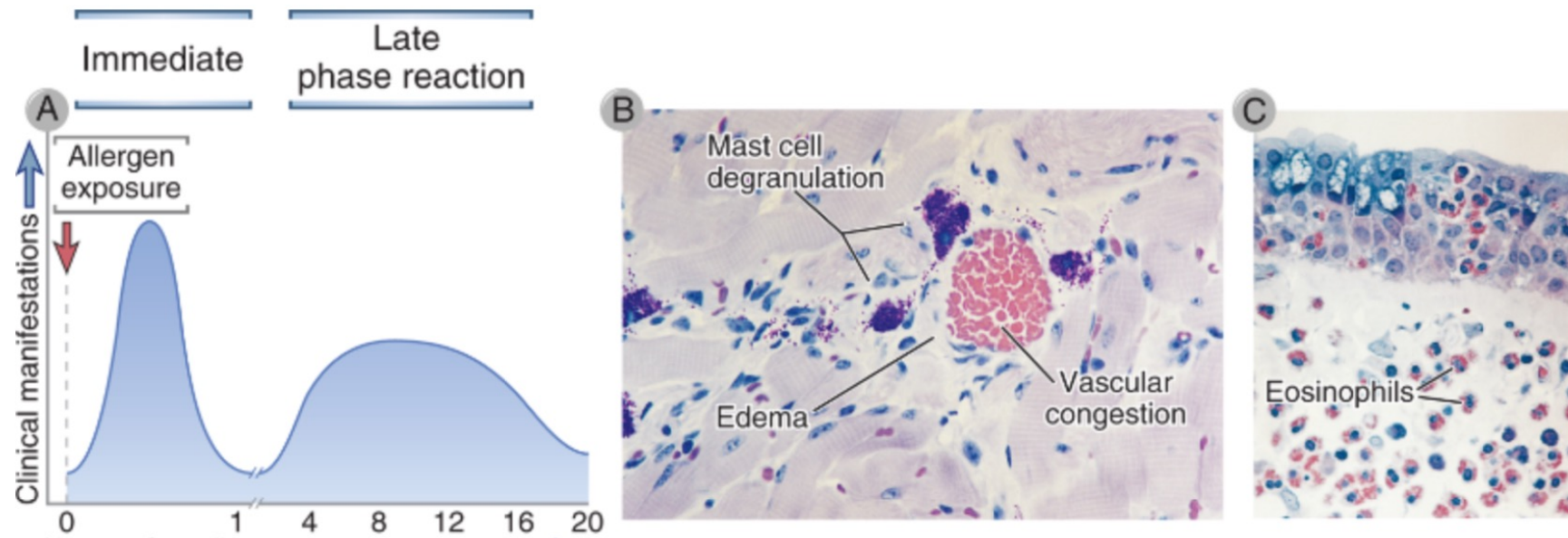
Ativação de mastócitos



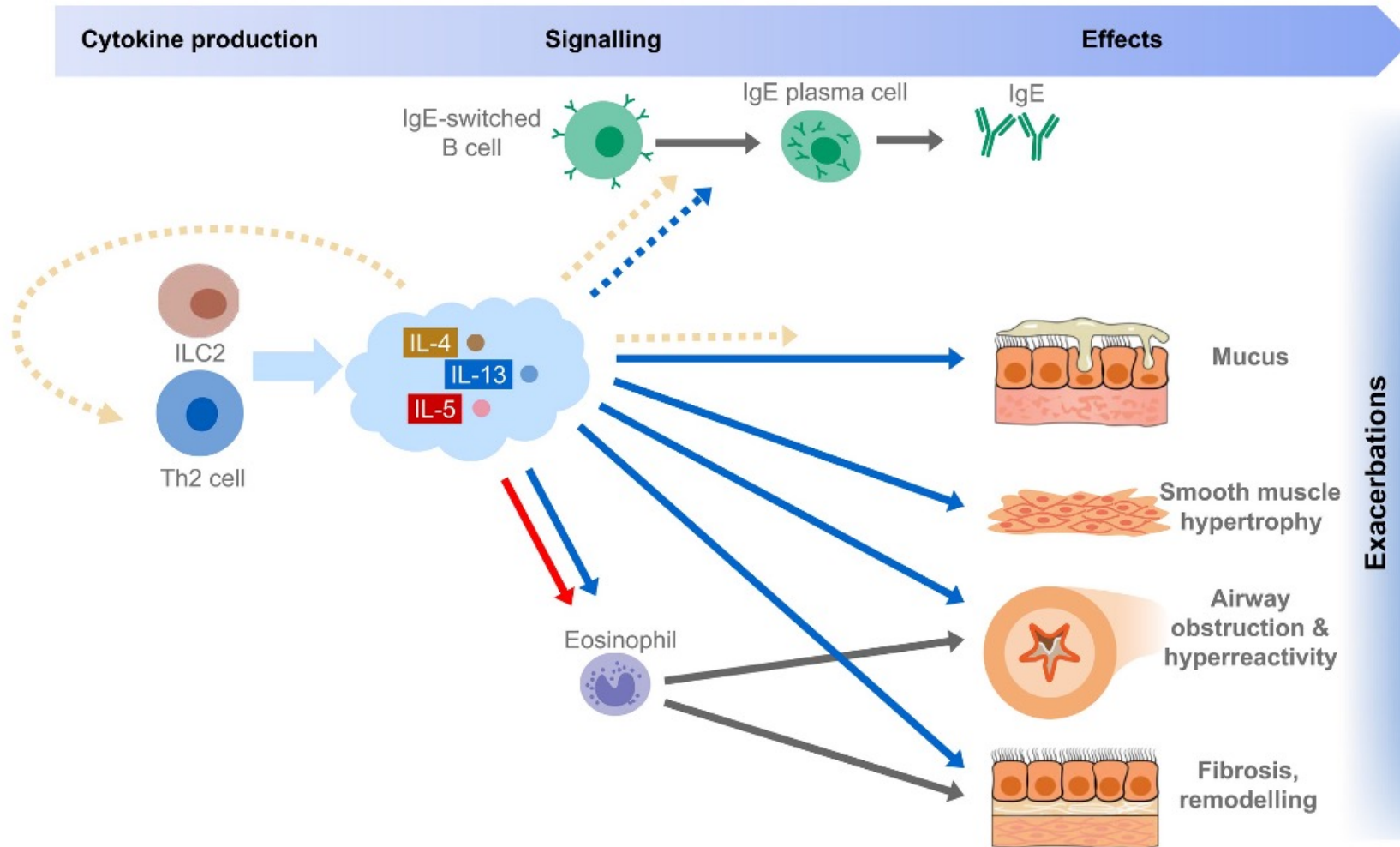
Fase tardia

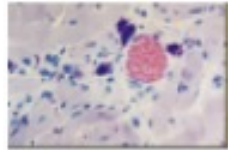
Citocinas e Migração Eosinofílica
IL-4 (mais IgE), IL-13 (muco), IL-5 (eosinofilia e ativação de eosinófilos),
Lesão tecidual (Enzimas)

Características das Fases Imediata e Tardia da Imunidade Th2



A Resposta Th2 na Asma Brônquica





Histopathologic Features of Bronchial Asthma

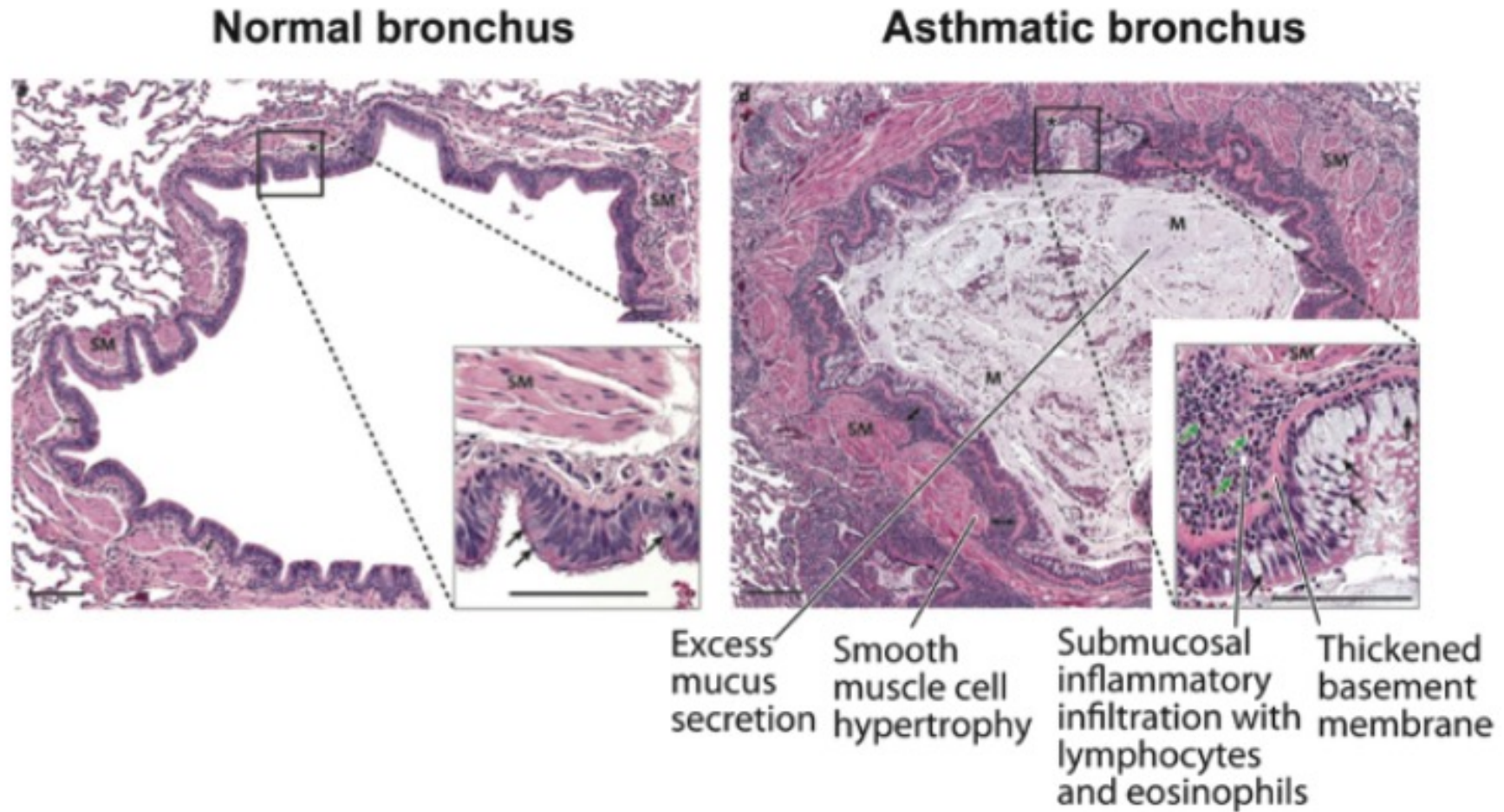


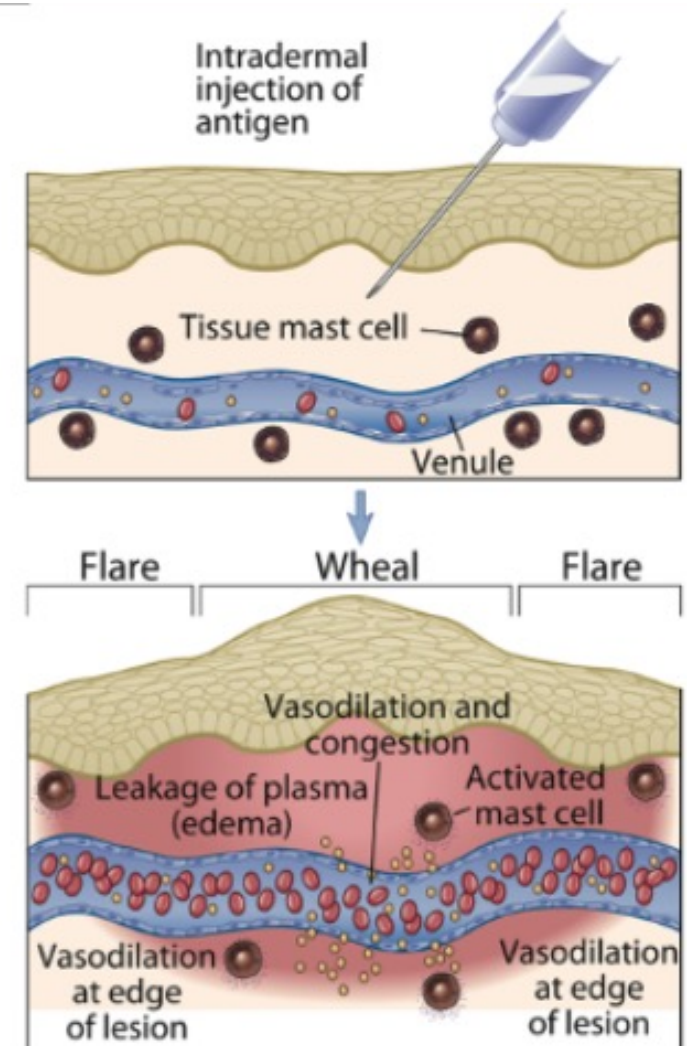
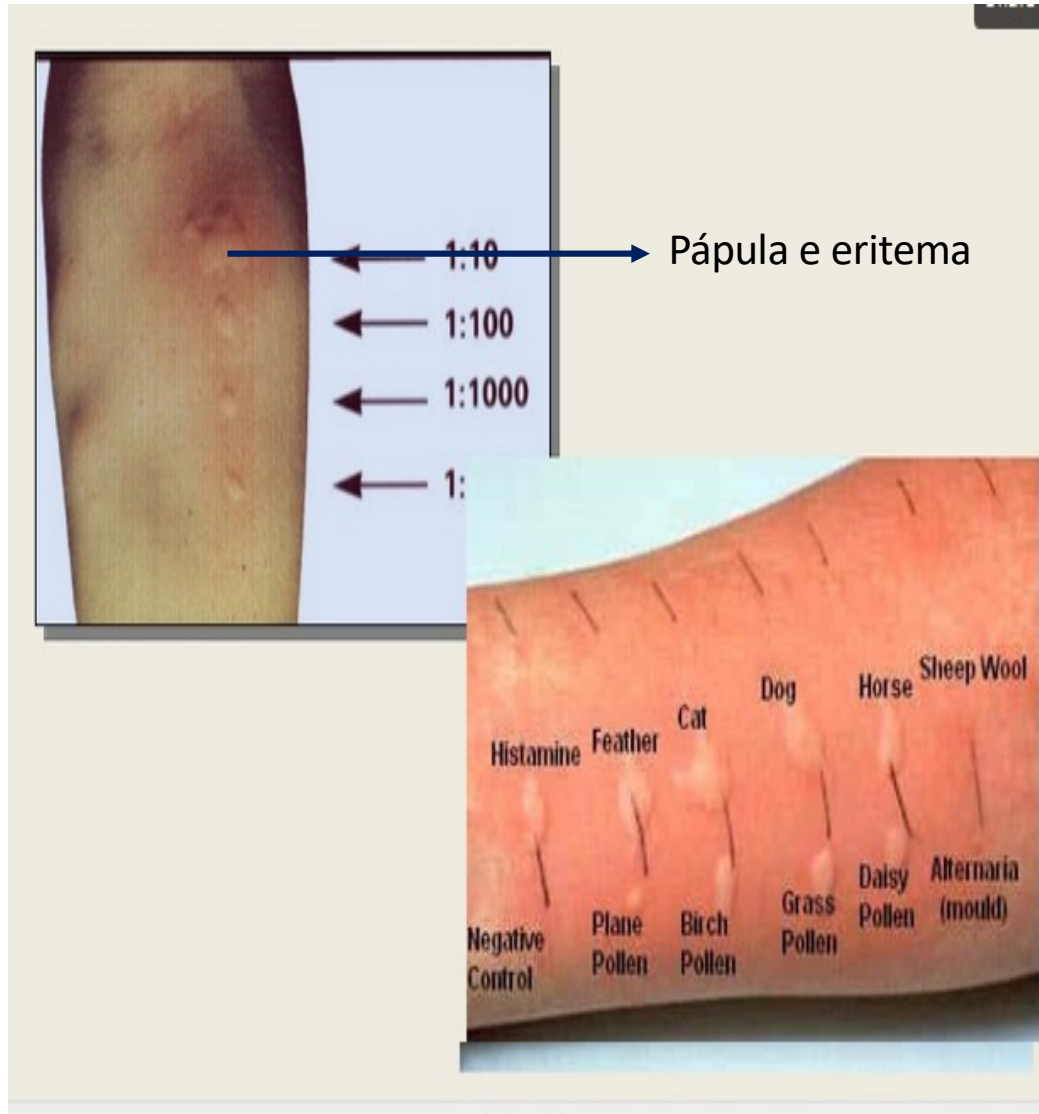
Fig. 19-9

ASMA

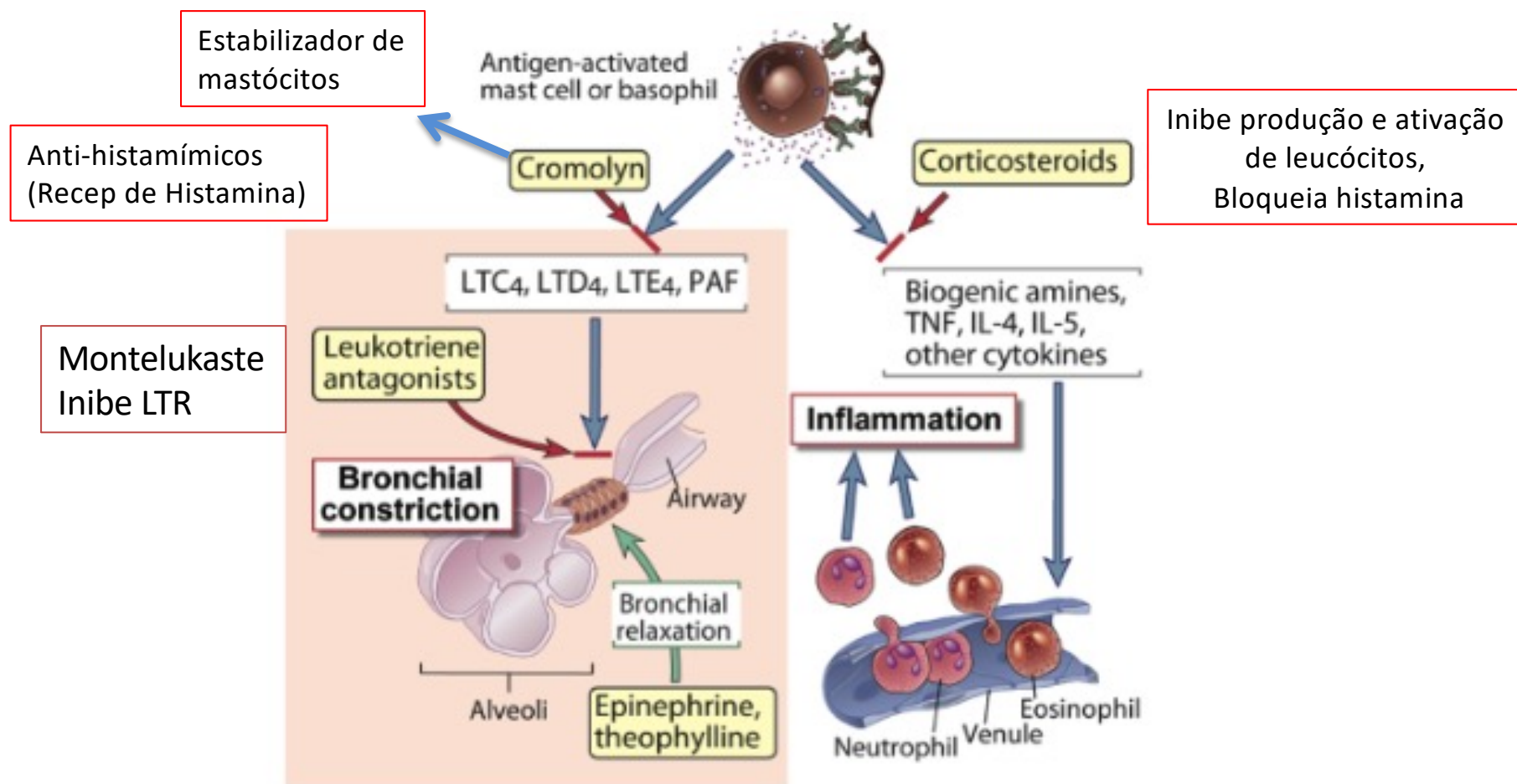
Faixas de prevalência	Países
Maior que 10%	Brasil, EUA, Canadá, Reino Unido, Austrália, Nova Zelândia
Entre 7,6-10%	Uruguai, Paraguai, África do Sul, Israel, República Tcheca, Finlândia
Entre 5,1-7,5%	Argentina, Chile, Alemanha, França, Espanha, Suécia, Japão
Entre 2,6-5,0%	México, Itália, Dinamarca,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

Global Initiative for Asthma

Teste cutâneo para determinação de alergias

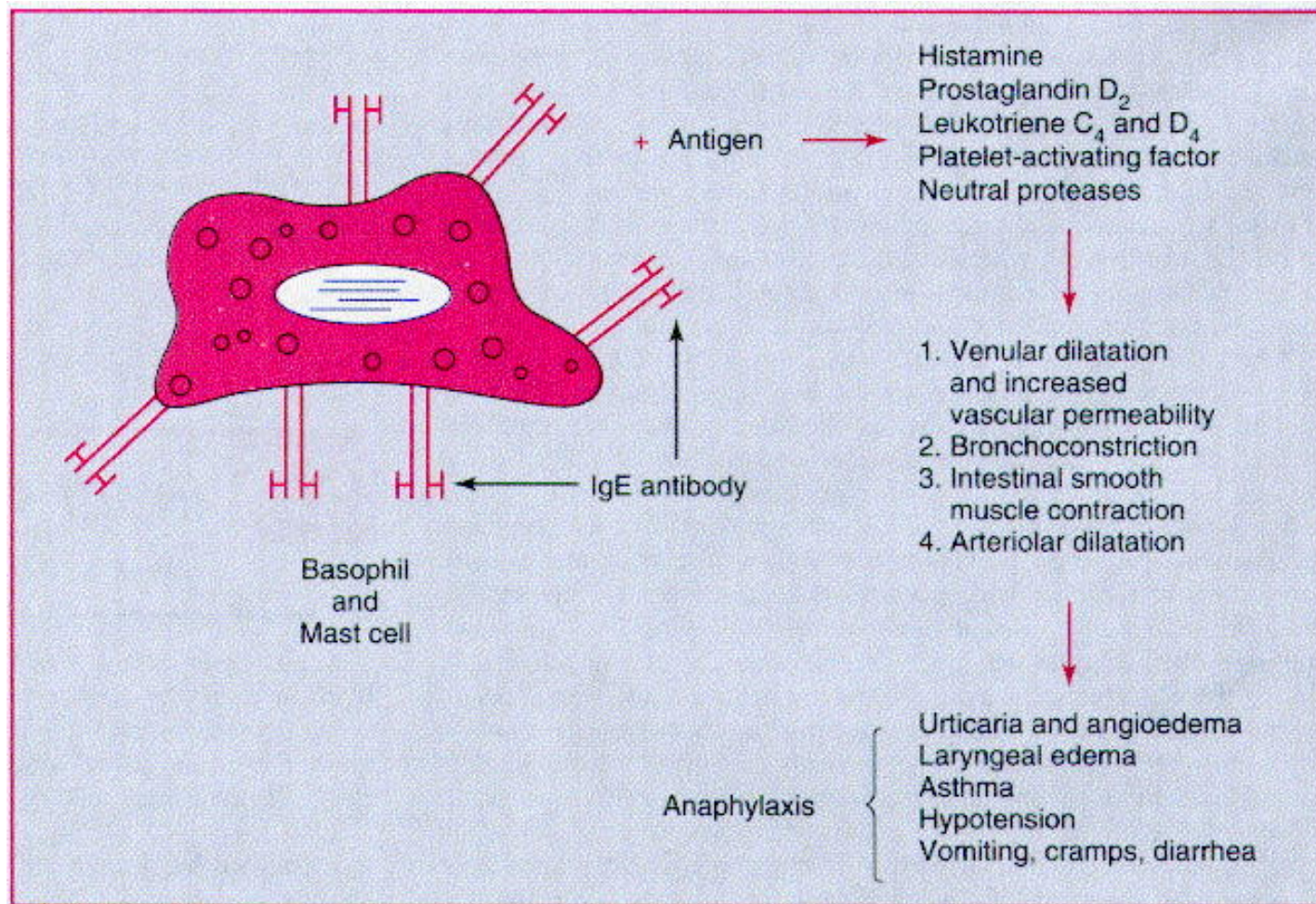


Drogas para Tratamentos da Asma



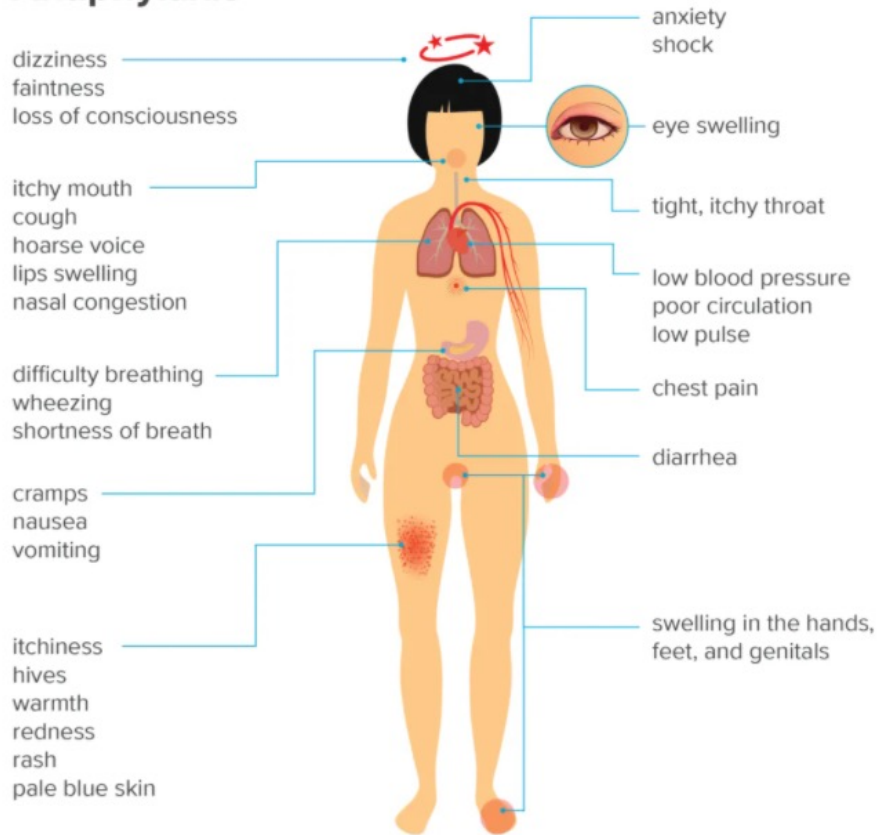
Contraí musc. vascular, maior rendimento cardíaco, inibe degranulação

Hipersensibilidade imediata sistêmica; O choque anafilático



Sinais e Sintomas do Choque Anafilático

Effects on the Body Anaphylaxis



Hipersensibilidade do Tipo II

- Desencadeada por anticorpos que se ligam a células ou à matriz extracelular

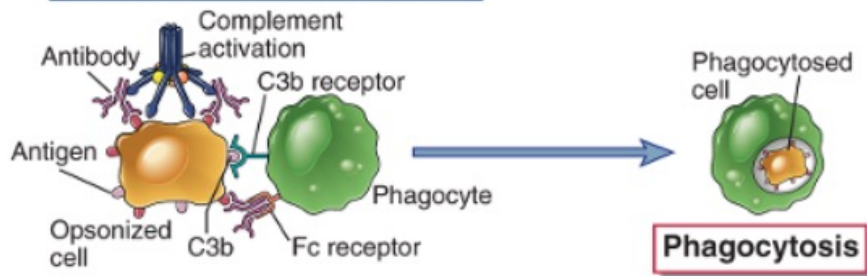
- Tipos de patologias:

1- **Lesivas ou Destrutivas** : o autoanticorpo reage com o próprio antígeno ao nível da superfície celular – como é o caso das **anemias hemolíticas**

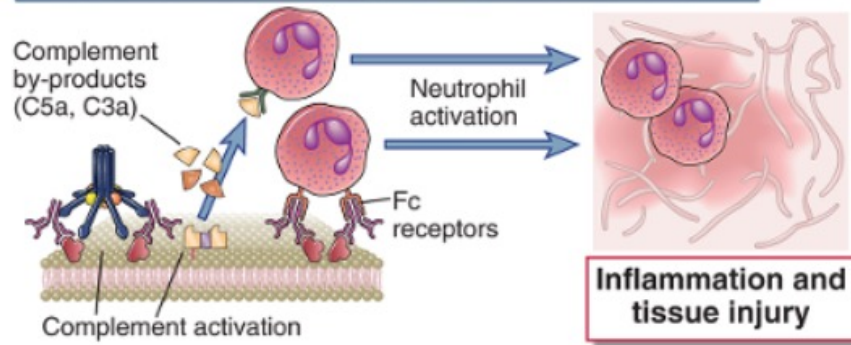
2- **Bloqueadoras** : o autoanticorpo bloqueia o receptor sobre a superfície da célula correspondente, impedindo a sua atuação como ligante natural do receptor, ex: **Miastenia gravis**

3- **Ativadoras** : ou estimuladoras, onde os autoanticorpos funcionam como agonistas, ex: **hipertiroidismo**

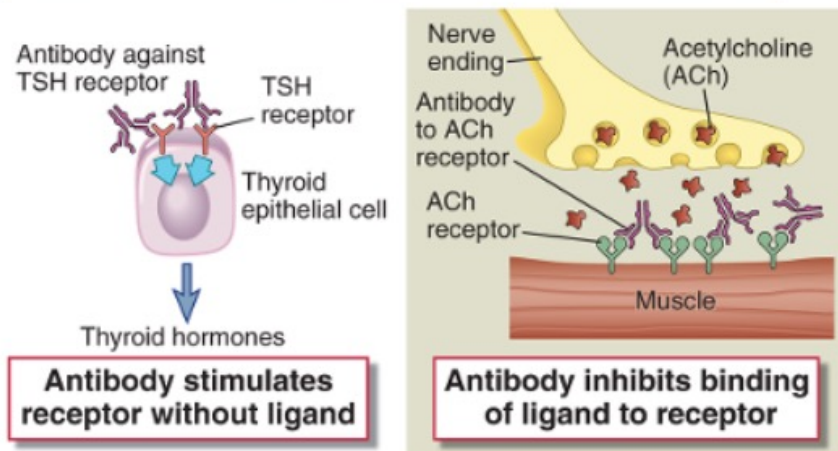
A Opsonization and phagocytosis



B Complement- and Fc receptor-mediated inflammation



C Abnormal physiologic responses without cell/tissue injury

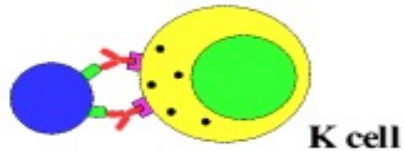


Mecanismos efetores da Hipersensibilidade do Tipo II

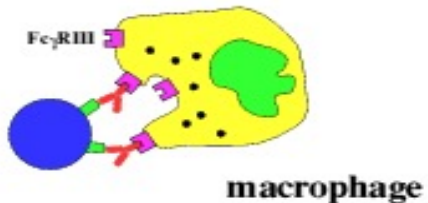
Hipersensibilidade Tipo II

ADCC mediada por célula NK, macrófago ou eosinófilo

Type II Hypersensitivity



Antibody dependent cell cytotoxicity

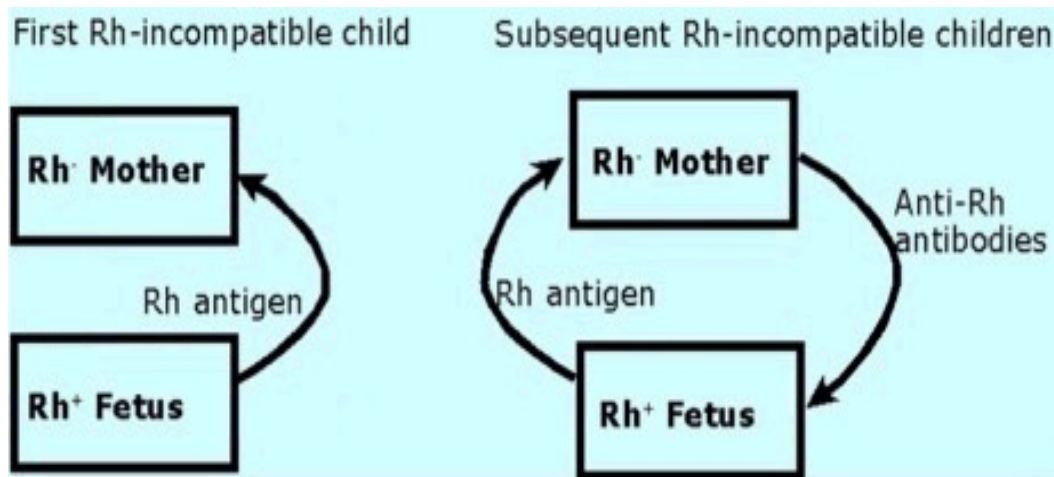


- As reações deste tipo são mediadas pela interacção de antígenos presentes na superfície de diferentes células com anticorpos do tipo IgG.
- Monócitos e granulócitos liberam produtos tóxicos (enzimas, H₂O₂, NO)
- Células NK têm FcR_γ, degranulam (granzima, perforina , proteoglicana) e induzem a apoptose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

Hipersensibilidade Tipo II

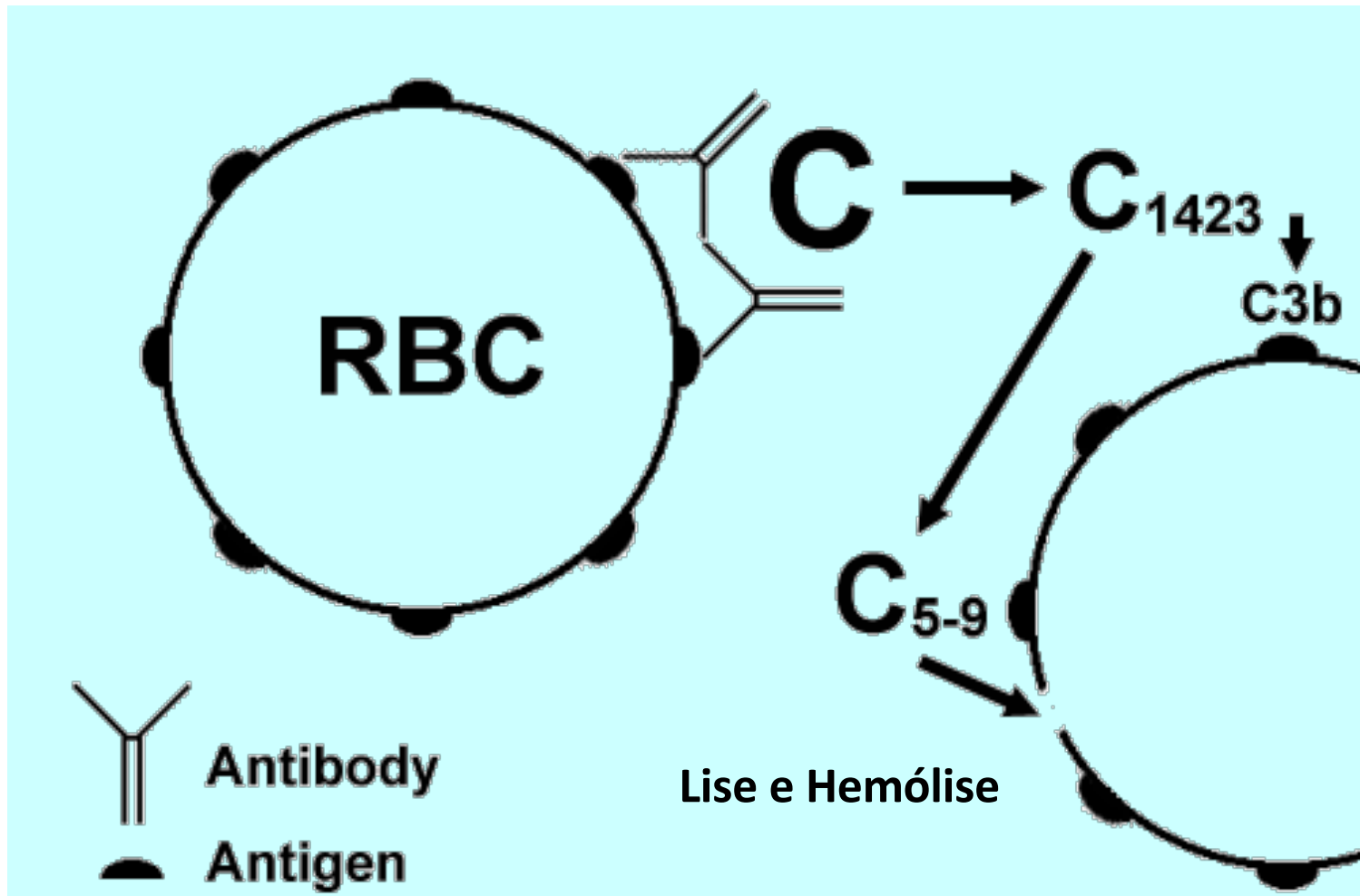
(Ex. Típico: Reações por anticorpos anti-hemácias)

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



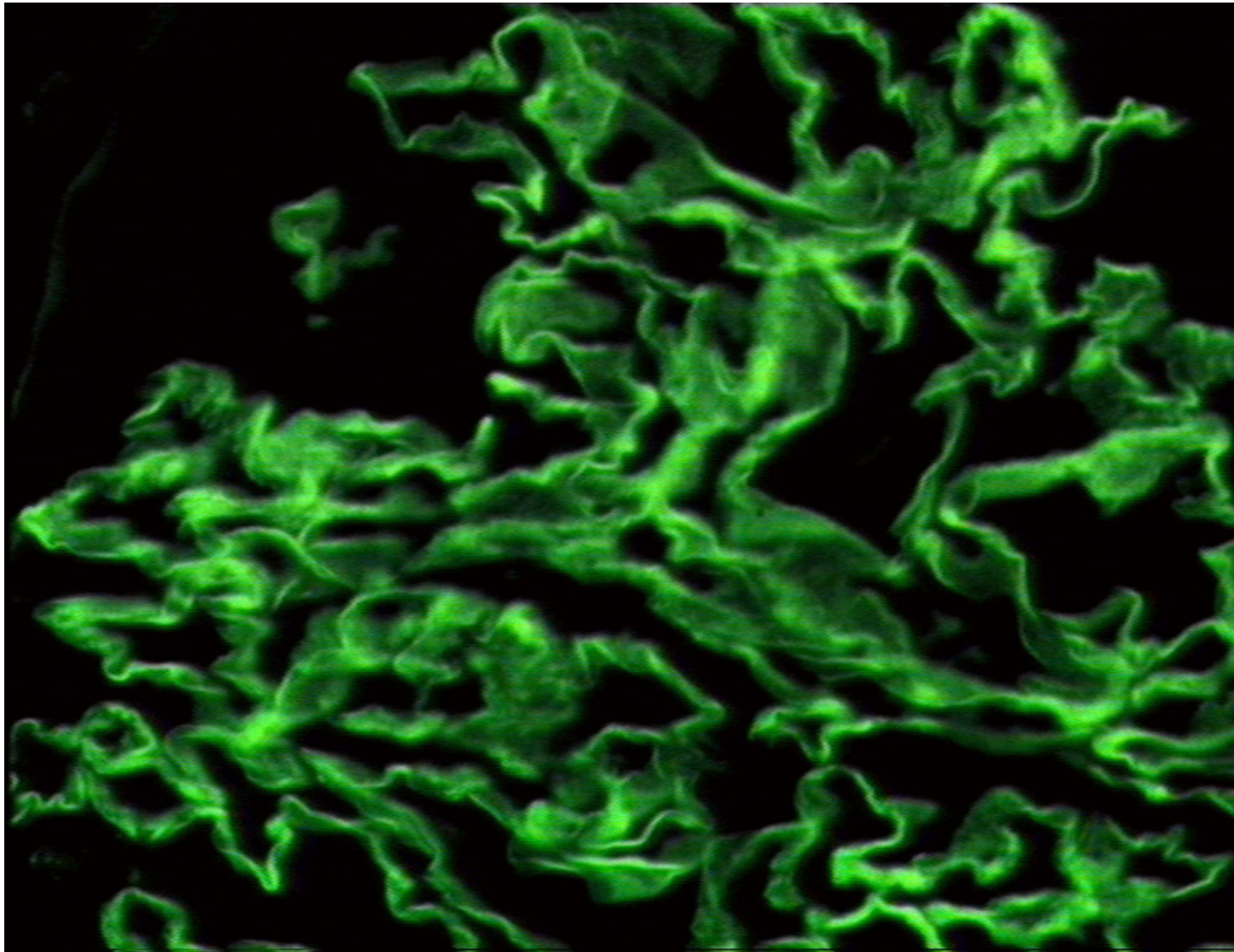
Tipo II- **Destrutiva**

Anemias hemolíticas auto-ímunes/Eritroblastose fetal/transfusões



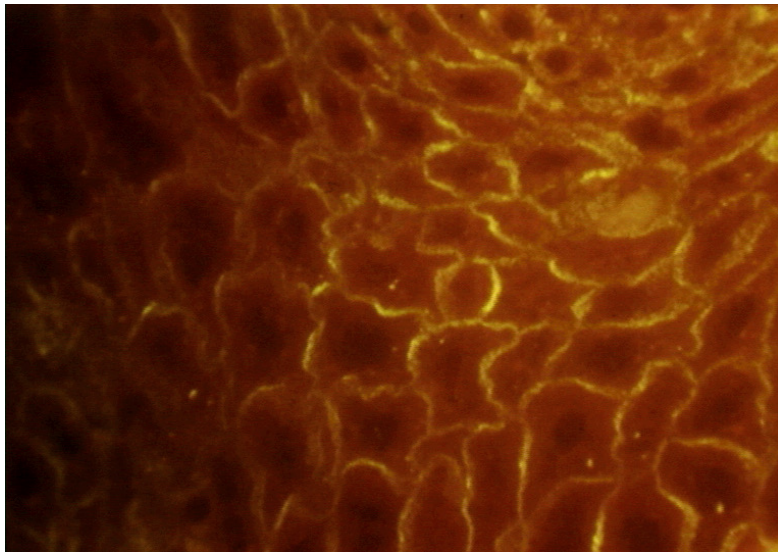
Tipo II- **Lesiva** Ac anti-Membrana Basal do Glomérulo ou Pulmão

Imunofluorescência usando anticorpo anti-IgG marcado com Fluoresceína



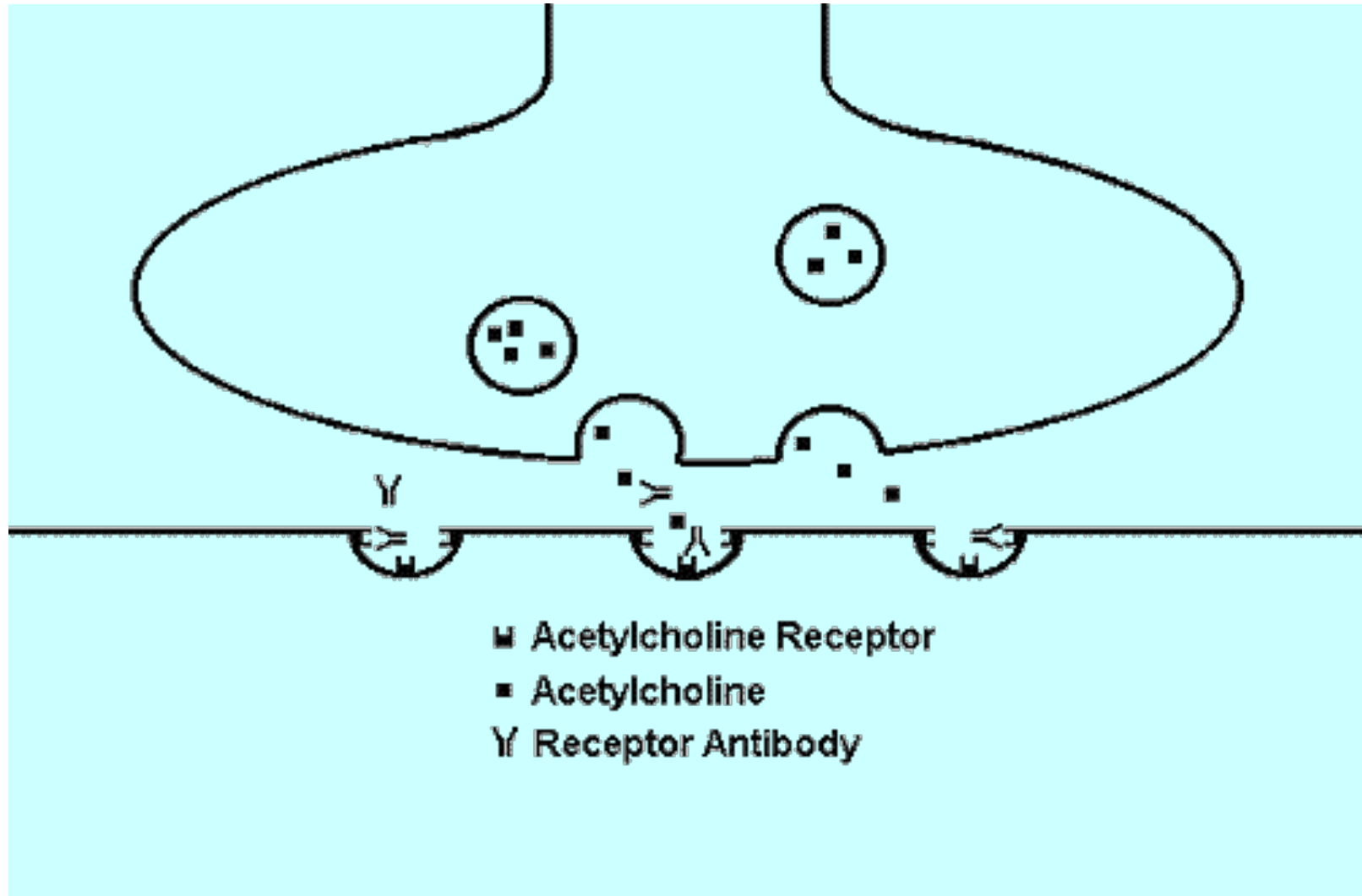
Síndrome de Goodpasture

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



Pênfigo (bolhas na pele e/ou nas mucosa)

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



Myasthenia Gravis

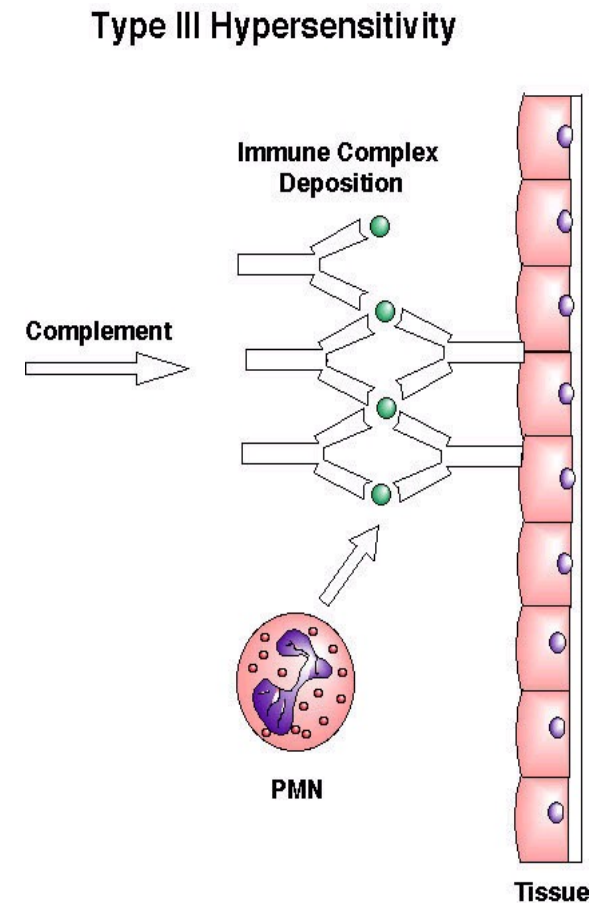
Doença	Antígeno-alvo	Mecanismos de doença	Manifestações clinicopatológicas
Anemia hemolítica auto-imune	Proteínas da membrana eritrocitária (antígenos do grupo sanguíneo Rh, antígeno I)	Opsonização e fagocitose das hemácias	Hemólise, anemia
Púrpura trombocitopênica auto-imune	Proteínas da membrana plaquetária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

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

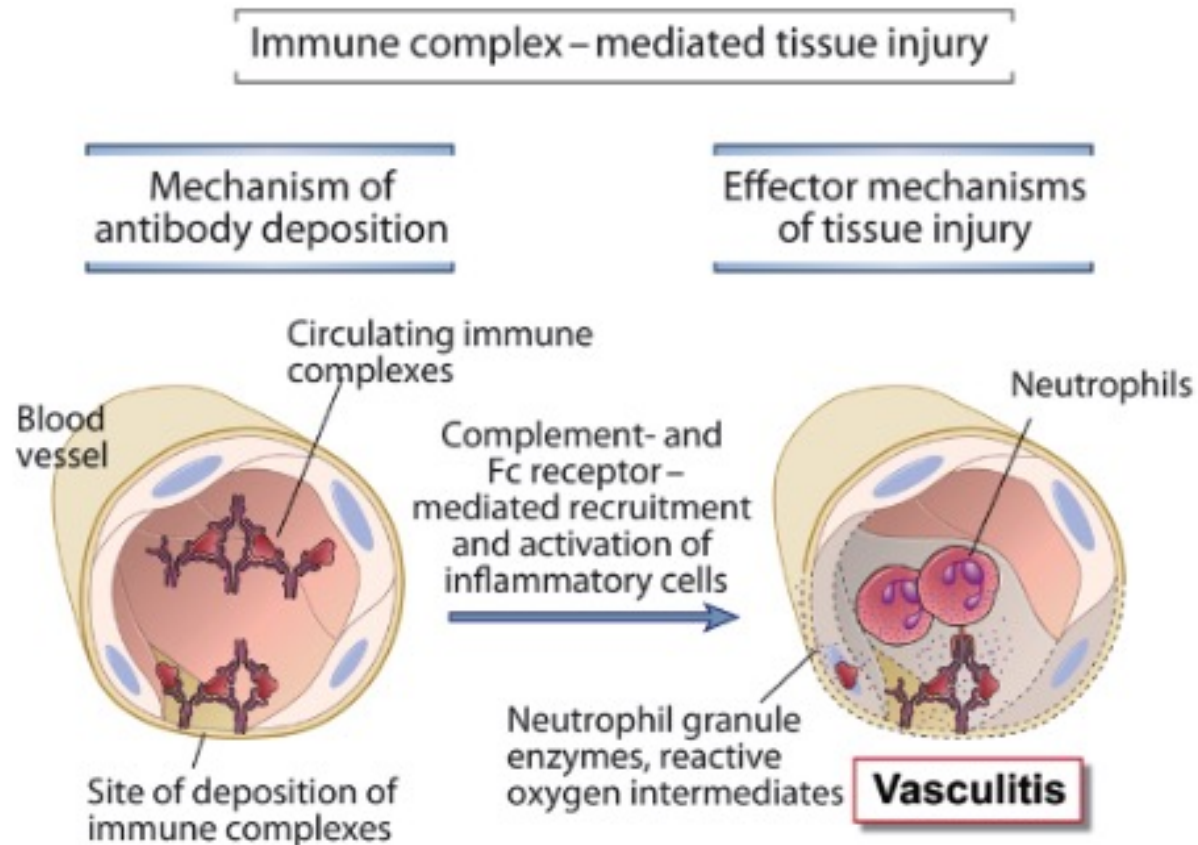
Hipersensibilidade do Tipo III
ou
por Imunocomplexos

Hipersensibilidade do Tipo III

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

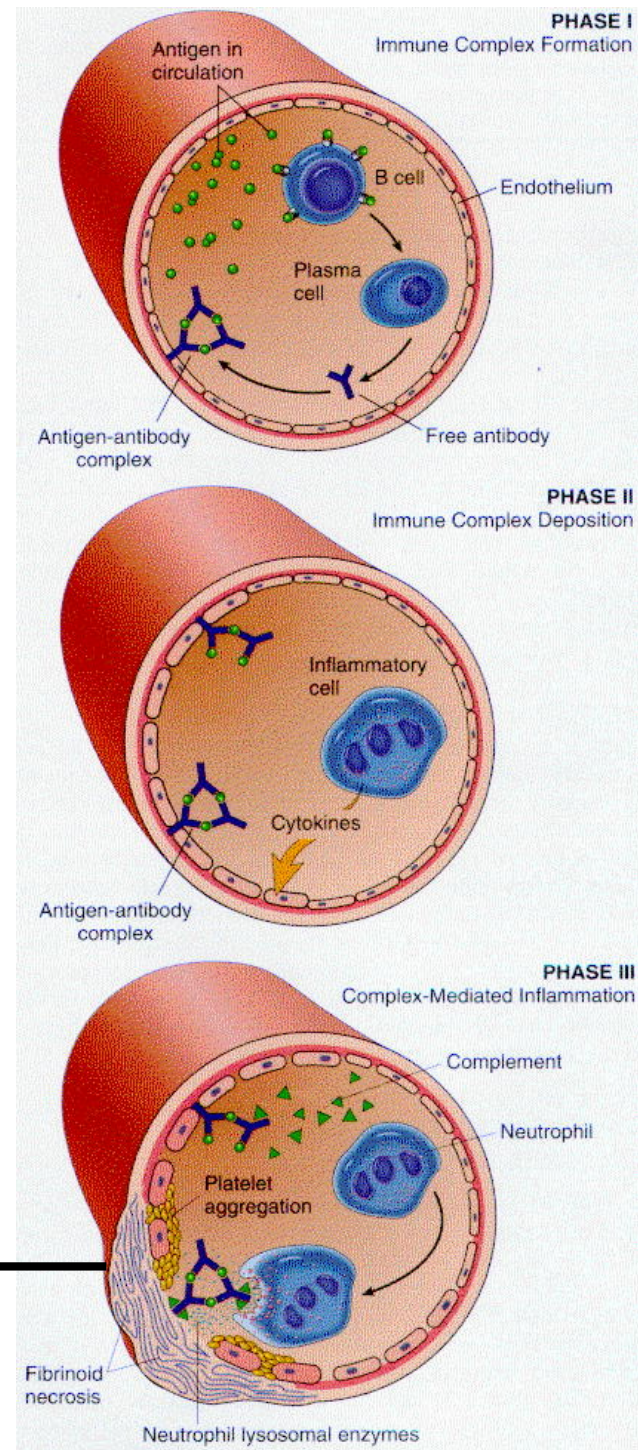


Mecanismos efetor da Hipersensibilidade Tipo III



Hipersensibilidade Tipo III e Necrose Fibrinóide

Agregação de Plaquetas
Ativação do S. Coagulação
Deposição de Fibrina
Necrose Fibrinóide



Hipersensibilidade Tipo III (Persistência dos imunocomplexos)

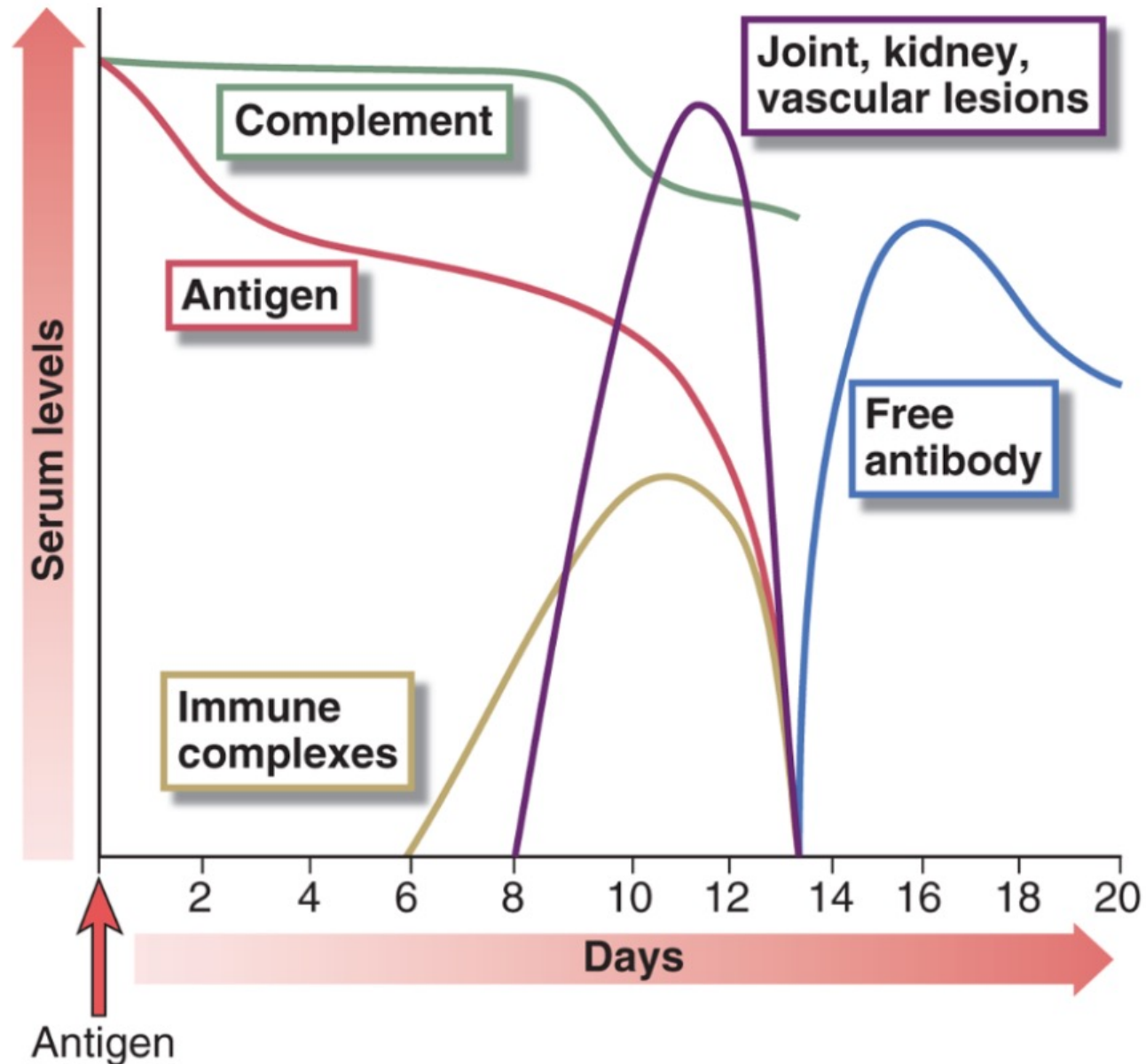
Complexos imunes estão presentes no nosso sistema e geralmente são removidos de maneira eficaz; ocasionalmente ocorrem doenças-reações de hipersensib. tipo III- quando estes complexos não são removidos (complexos solúveis formados em grande quantidade de ag)

Causas:

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

Sequência das respostas imunológicas na **Doença do Soro Aguda** Ex: reação após tomar soro profilático em indivíduo imune

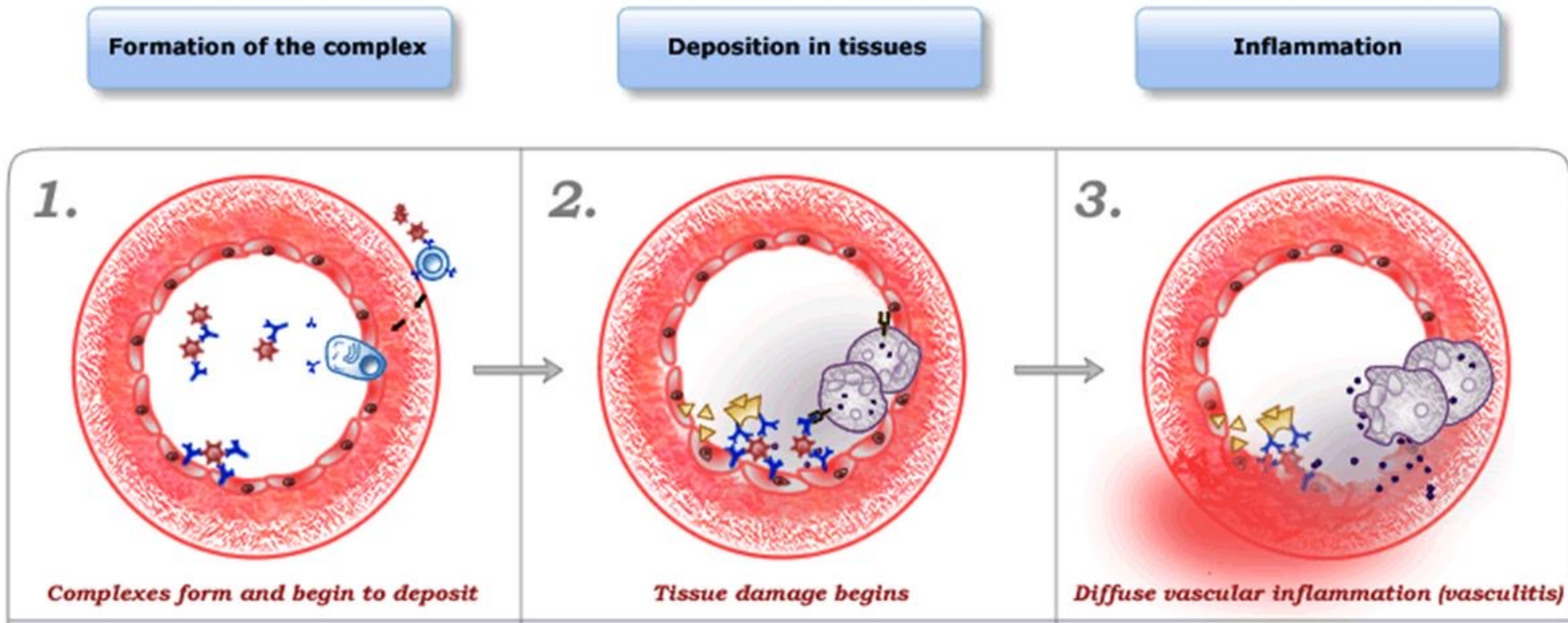
Hipers. III
Sistêmica



Hipersensibilidade Tipo III Local

Reação de Arthus: Modelo de Deposição Local de ICs

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



Doenças Humanas Mediadas por Imunocomplexos

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