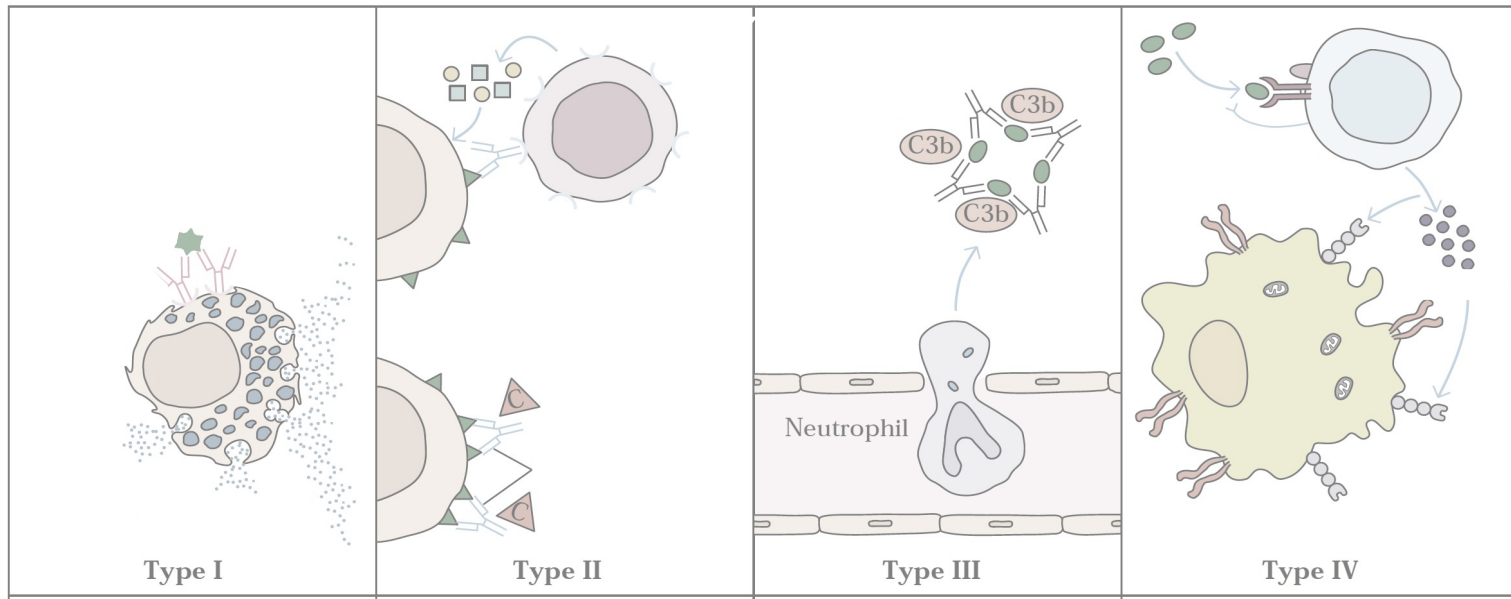


Hipersensibilidades

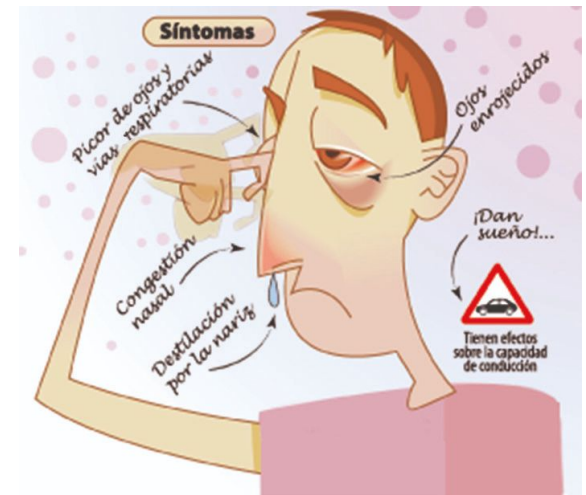
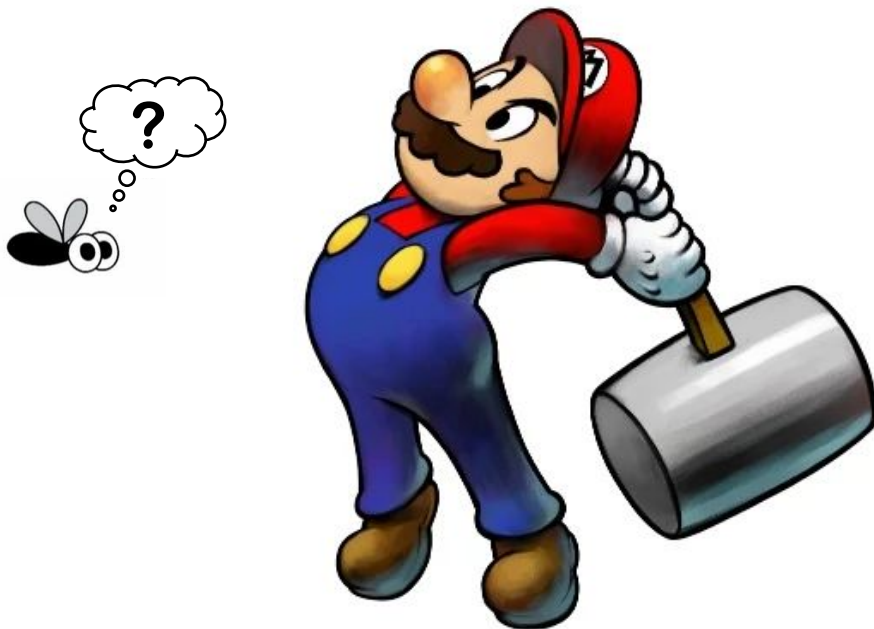


Denise Moraes da Fonseca
BMI0102 - 2025

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)

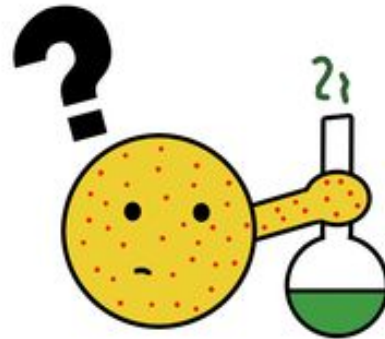
Características Gerais

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

O dano tecidual observado é **imunologicamente mediado**

Necessário primeiro contato com antígeno - **sensibilização**

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



Anaphylaxis
Cytotoxic
immune complex
Delayed type 

Existem 4 tipos de reações de hipersensibilidade

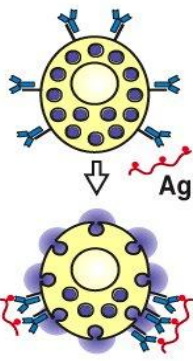
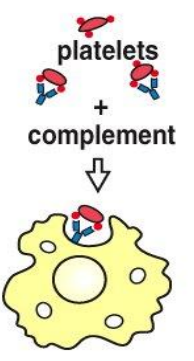
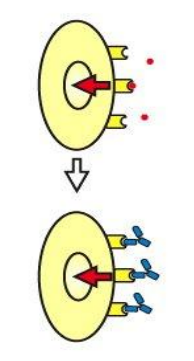
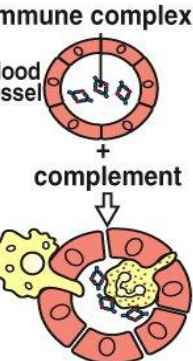
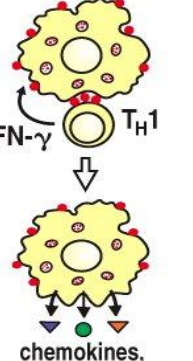
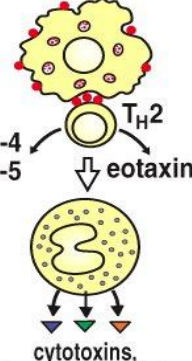
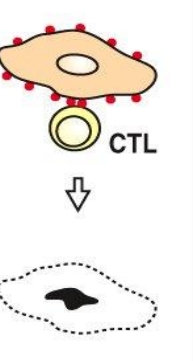
	Type I	Type II		Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG		IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	Antibody alters signaling	Complement, Phagocytes	Macrophage activation	IgE production, Eosinophil activation, Mastocytosis	Cytotoxicity
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (eg, penicillin)	Chronic urticaria (antibody against FCεR1α)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

Figure 12-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Existem 4 tipos de reações de hipersensibilidade

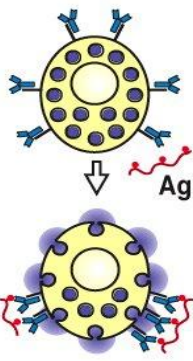
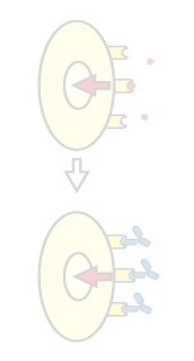
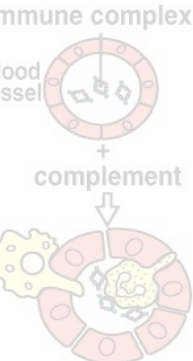
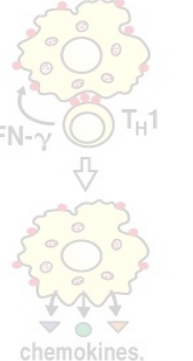
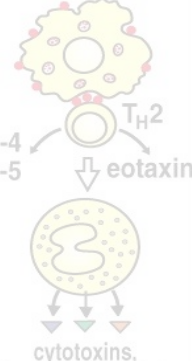
	Type I	Type II		Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG		IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	Antibody alters signaling	Complement, Phagocytes	Macrophage activation	IgE production, Eosinophil activation, Mastocytosis	Cytotoxicity
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (eg, penicillin)	Chronic urticaria (antibody against FCεR1α)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

Figure 12-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Existem 4 tipos de reações de hipersensibilidade

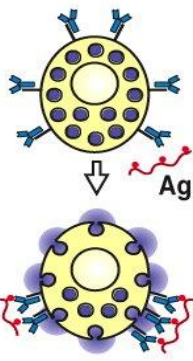
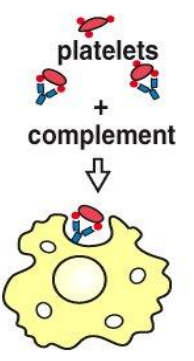
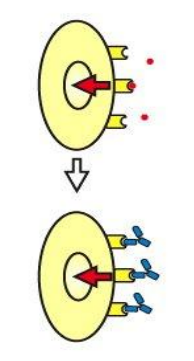
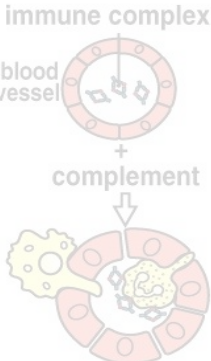
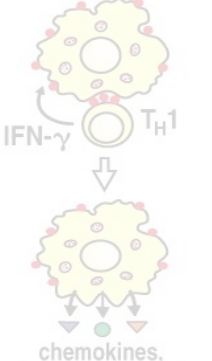
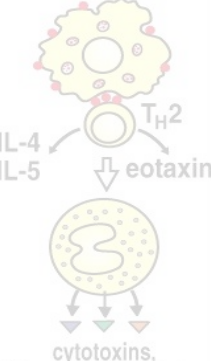
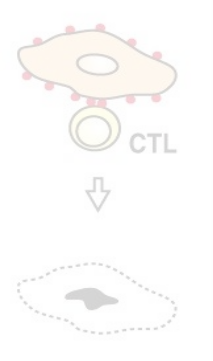
	Type I	Type II		Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG		IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	Antibody alters signaling	Complement, Phagocytes	Macrophage activation	IgE production, Eosinophil activation, Mastocytosis	Cytotoxicity
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (eg, penicillin)	Chronic urticaria (antibody against FcεR1α)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

Figure 12-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Existem 4 tipos de reações de hipersensibilidade

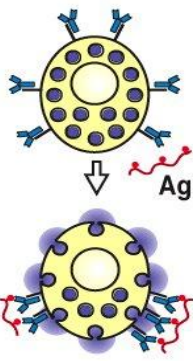
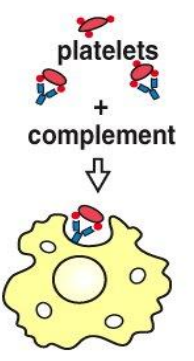
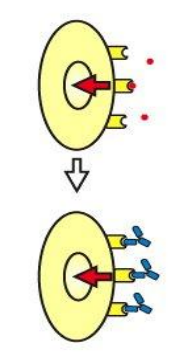
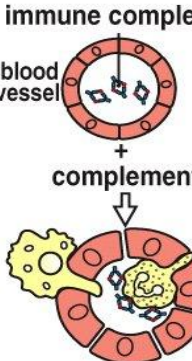
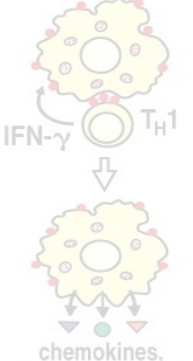
	Type I	Type II		Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG		IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	Antibody alters signaling	Complement, Phagocytes	Macrophage activation	IgE production, Eosinophil activation, Mastocytosis	Cytotoxicity
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (eg, penicillin)	Chronic urticaria (antibody against FcεR1α)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

Figure 12-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Existem 4 tipos de reações de hipersensibilidade

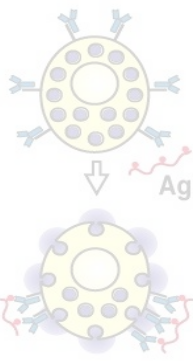
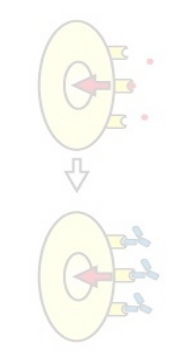
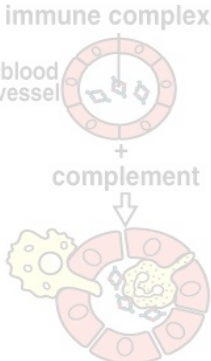
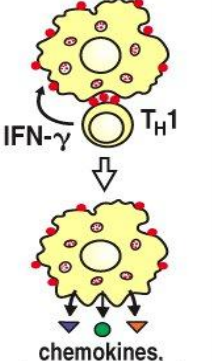
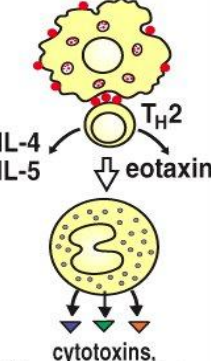
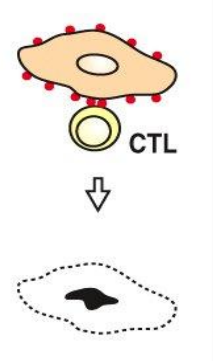
	Type I	Type II		Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG		IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	Antibody alters signaling	Complement, Phagocytes	Macrophage activation	IgE production, Eosinophil activation, Mastocytosis	Cytotoxicity
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (eg, penicillin)	Chronic urticaria (antibody against FCεR1α)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

Figure 12-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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**

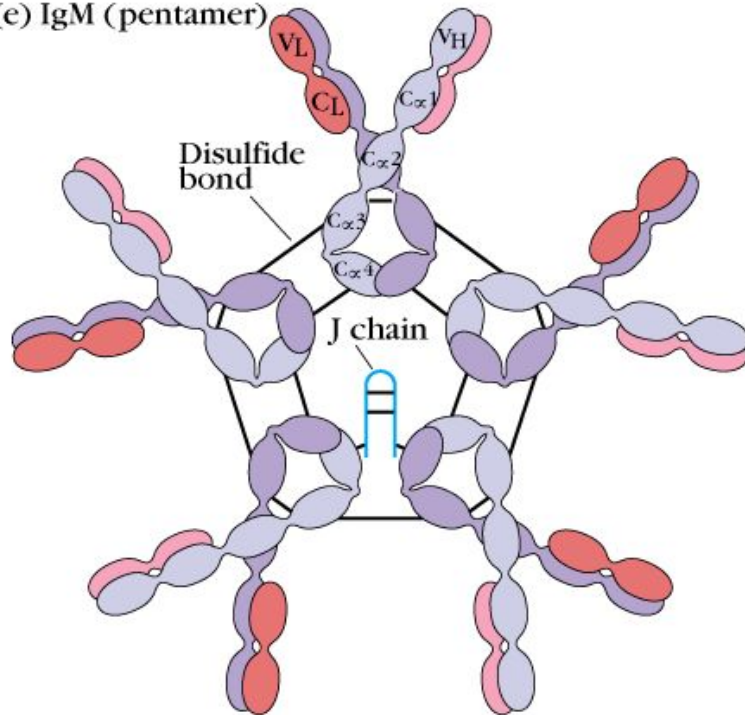
Hipersensibilidade do tipo II

Tipos

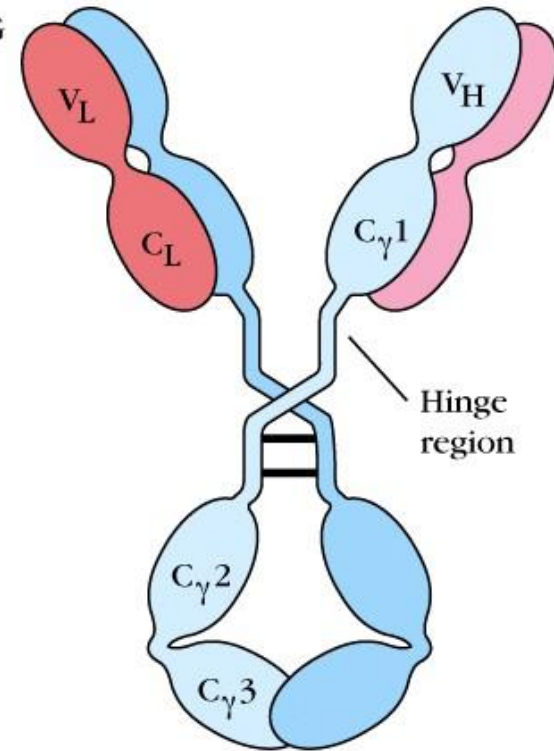
- A. Citotóxica**
- B. Neutralizante**
- C. Estimulatória**

Hipersensibilidade do tipo II

(e) IgM (pentamer)



(a) IgG

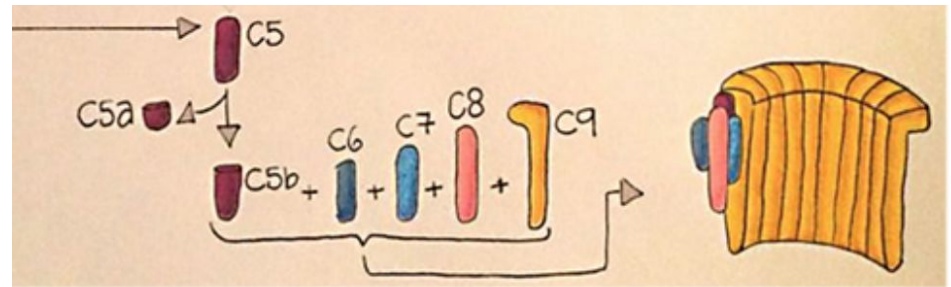
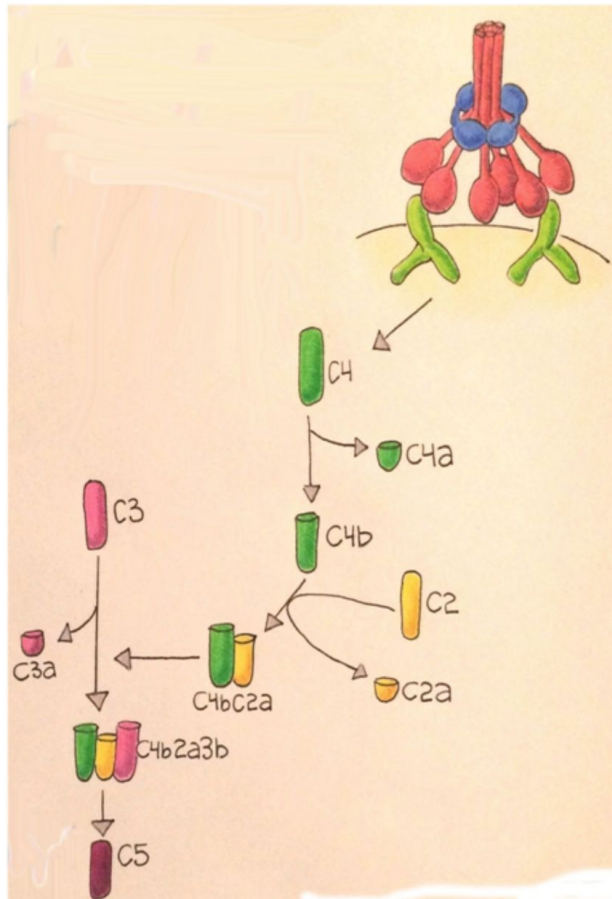


- 1º isotipo secretado
- Secretado como Pentâmero ou Hexâmero
- Cadeia pesada μ
- Concentração sérica: 0,5-2 mg/mL
- **Neutralização**
- **Agregação**
- **Ativação do complemento**

- 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



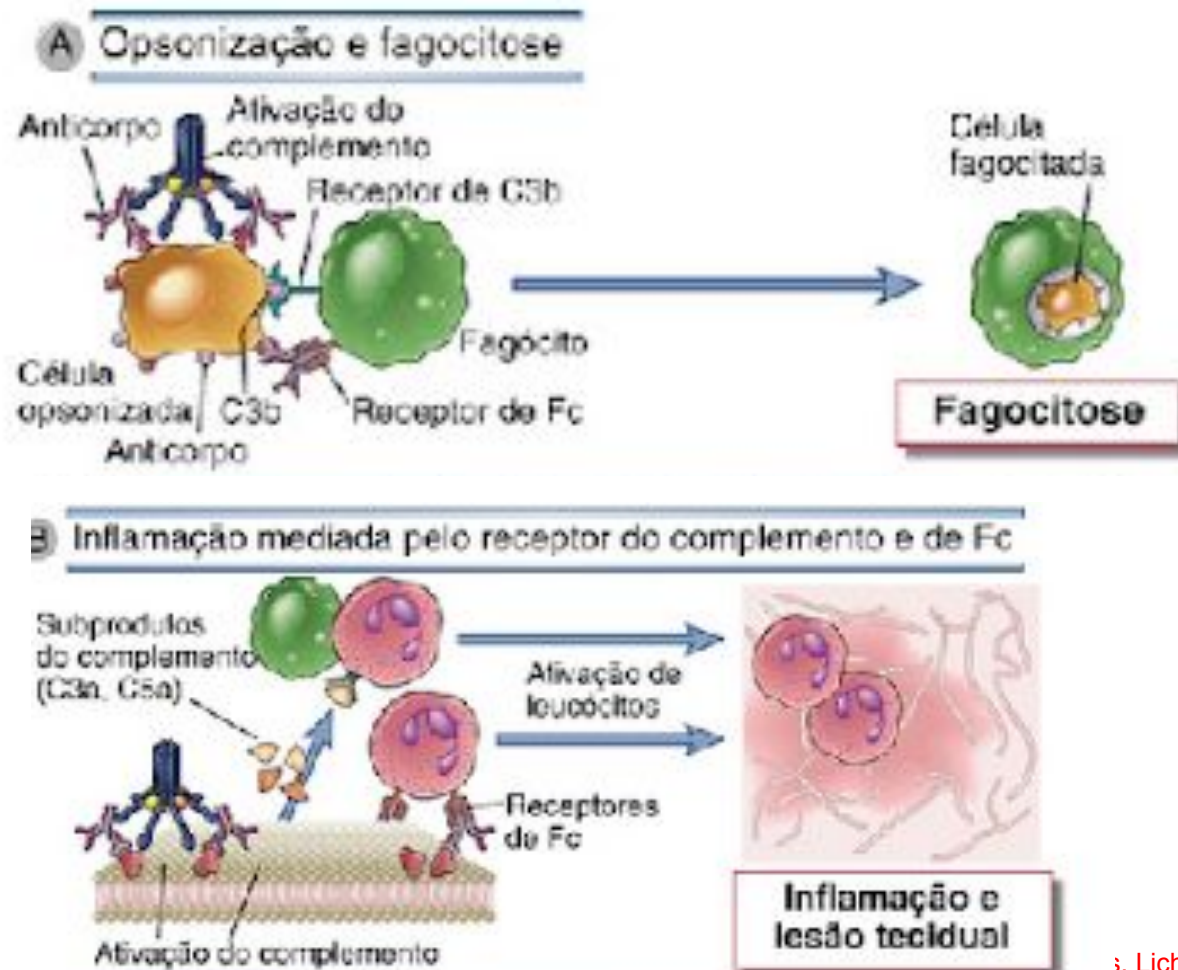
Hipersensibilidade do tipo II: Citotóxica

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

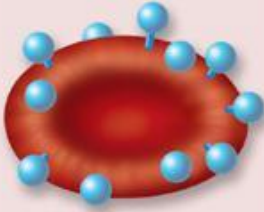
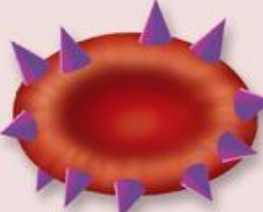
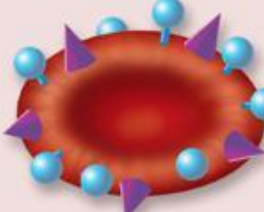
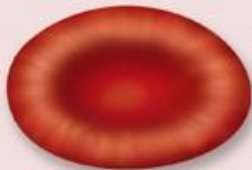


Hipersensibilidade do tipo II: Citotóxica

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

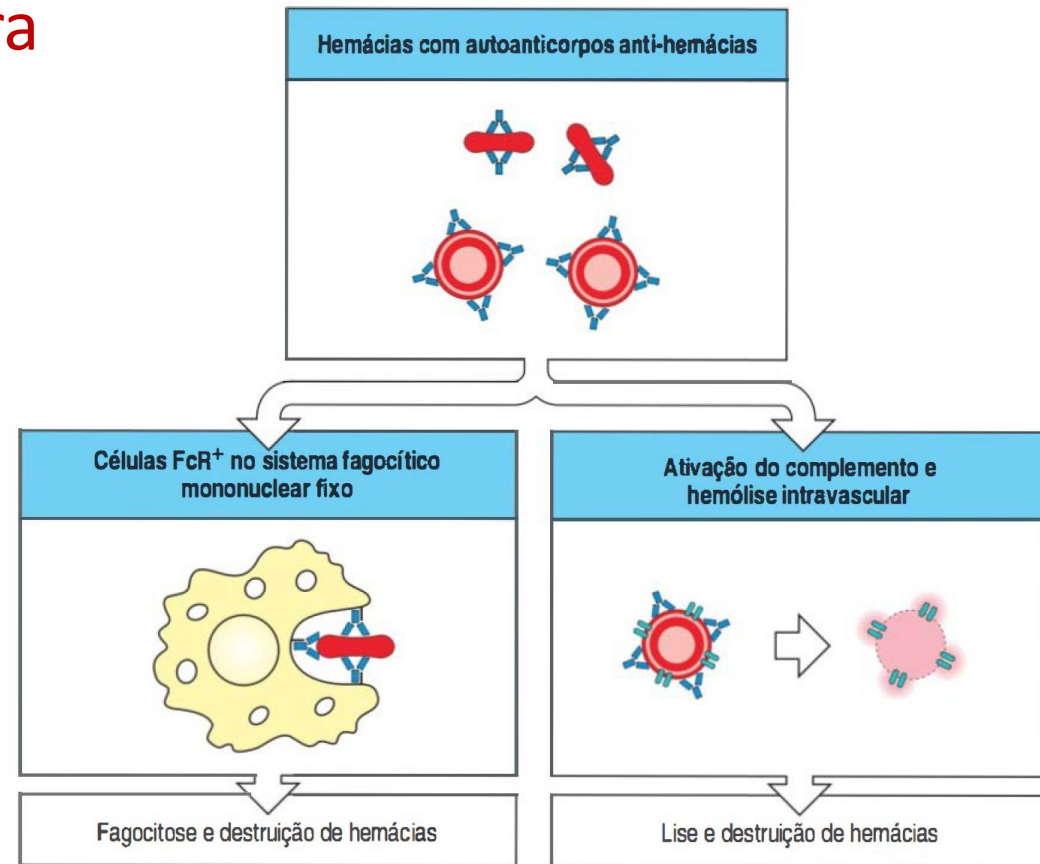
Hipersensibilidade do tipo II: Citotóxica

Transfusões sanguíneas:
Anticorpos naturais contra
antígenos de hemáceas

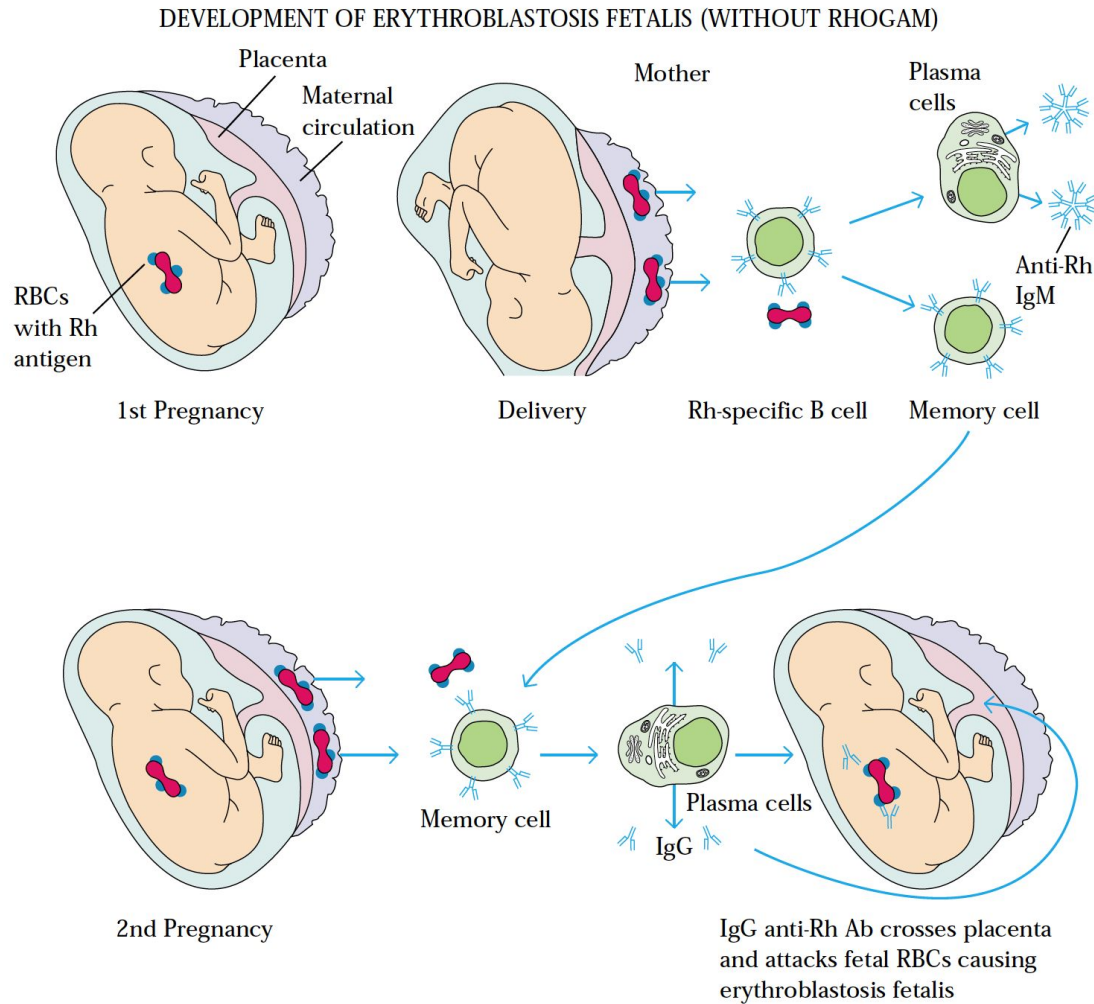
Anemia Hemolítica

**Eritroblastose
Fetal**

Reações a Fármacos



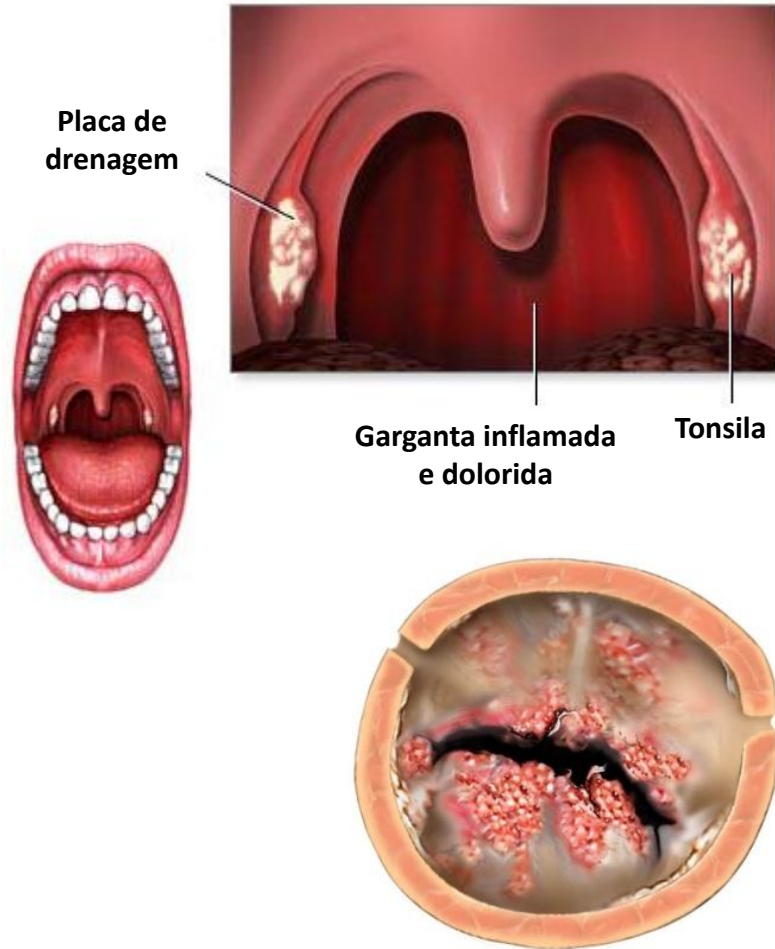
Hipersensibilidade do tipo II: Doença Hemolítica do Recém Nascido



Hipersensibilidade do tipo II: Doenças auto-imunes

FEBRE REUMÁTICA

Reatividade Cruzada
(*Streptococcus beta*)



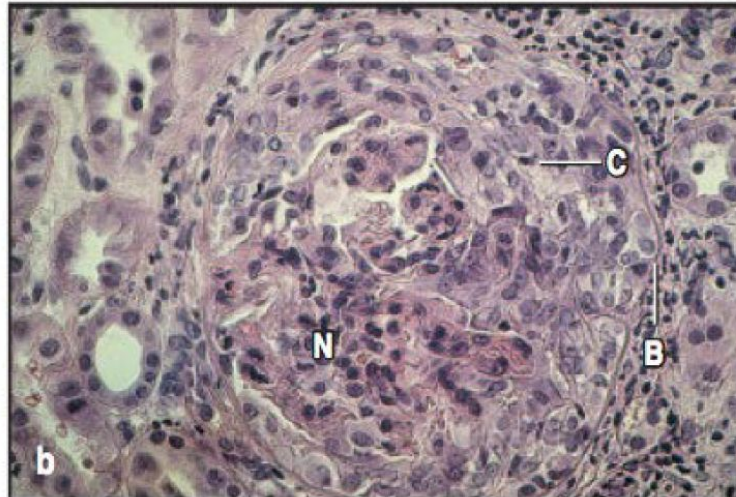
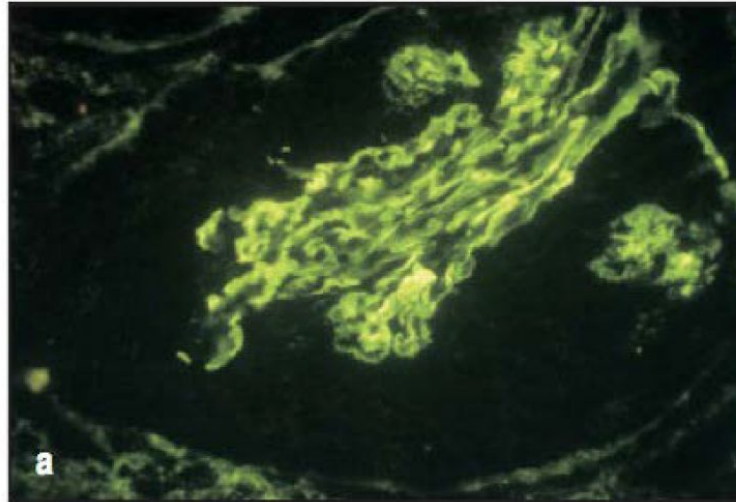
PÊNFIGO VULGAR

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.

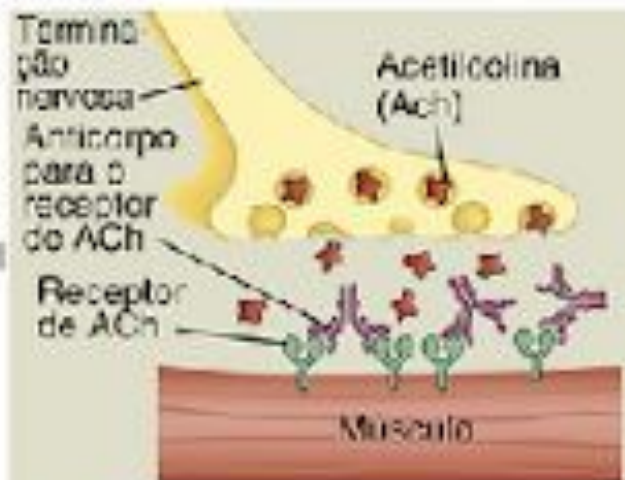
Explo: penicilina / ciclofosfamida – ligação com superfície de hemácia (diferente de alergia à penicilina – hapeno por ligação de anel b-lactâmico)

Hipersensibilidade do tipo II Neutralizante e tipo II Inibitória

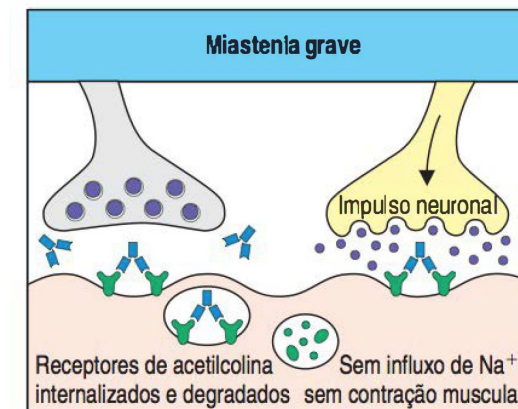
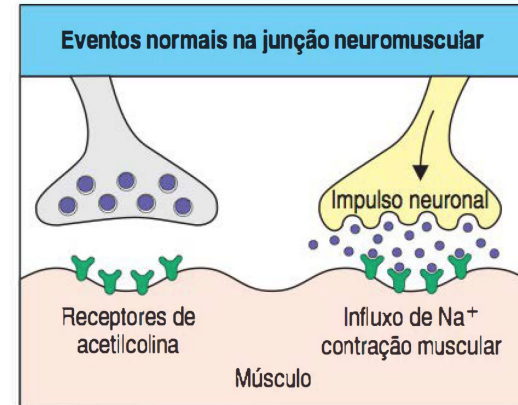
Respostas fisiológicas anormais sem lesão celular/tecidual



Hipertireoidismo
Doença de Graves

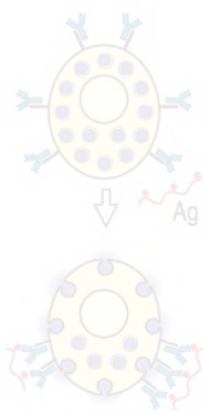
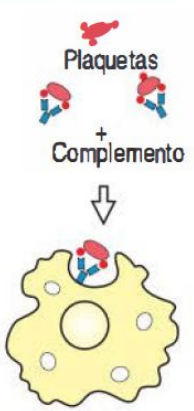
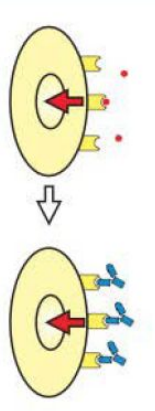
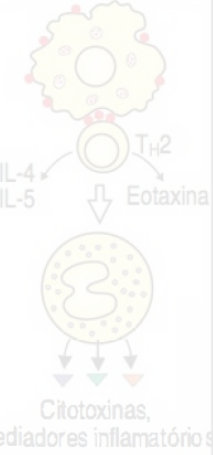
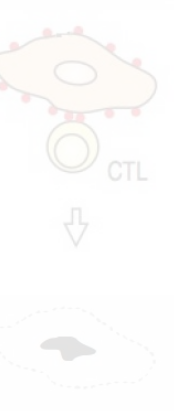


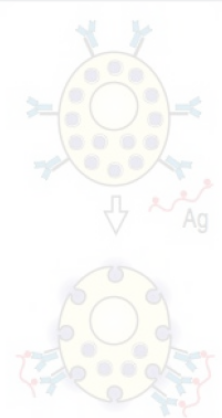
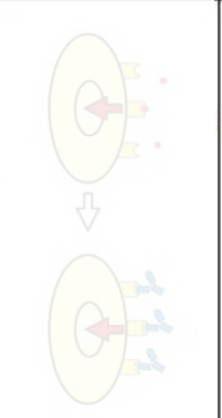
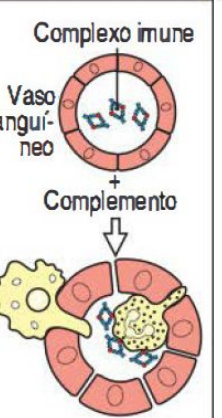
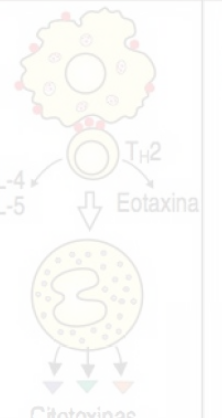
Myasthenia Gravis



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 _{H1}	Células T _{H2}	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 _{H1}	Células T _{H2}	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)		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

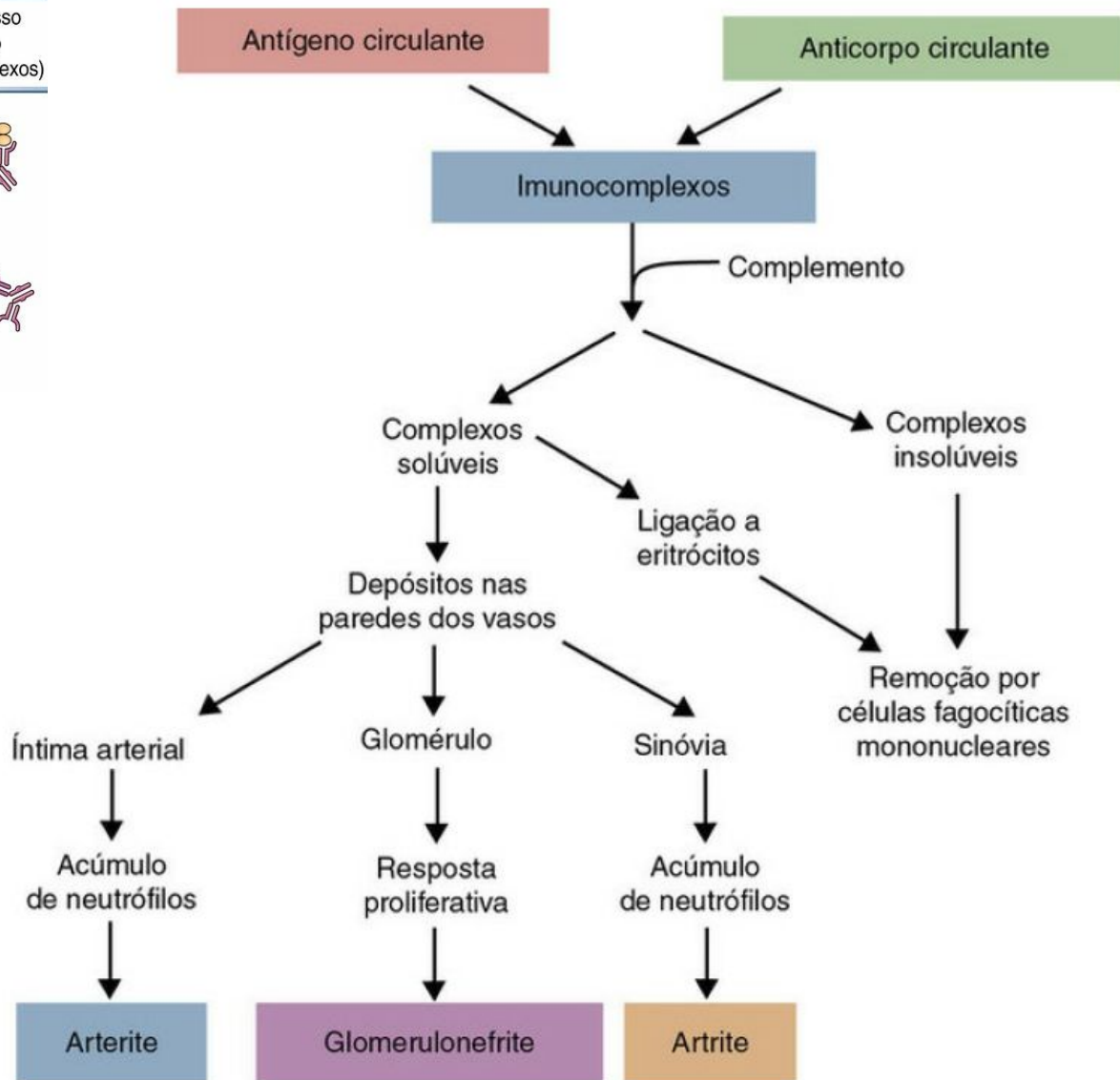
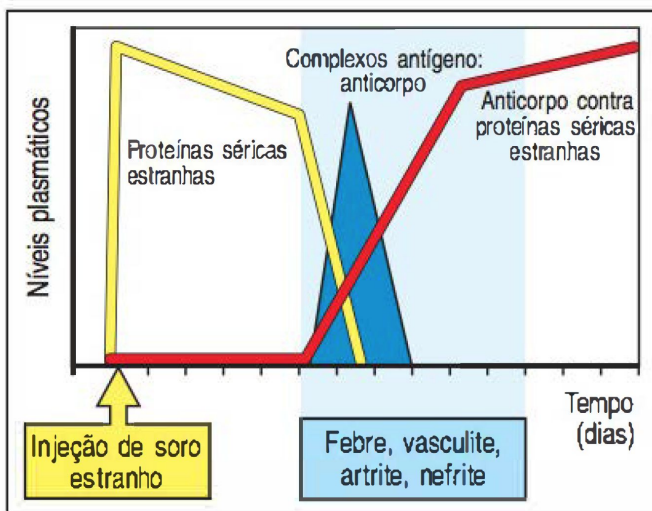
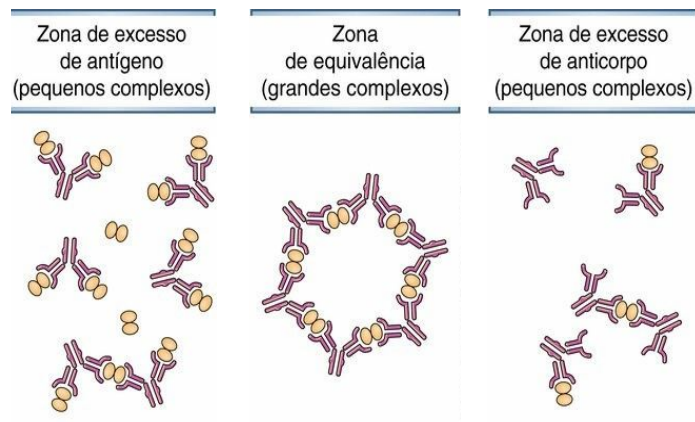
Mediada por Imunocomplexos que se depositam nos vasos e causam lesão tecidual por ativação do complemento e indução de inflamação

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

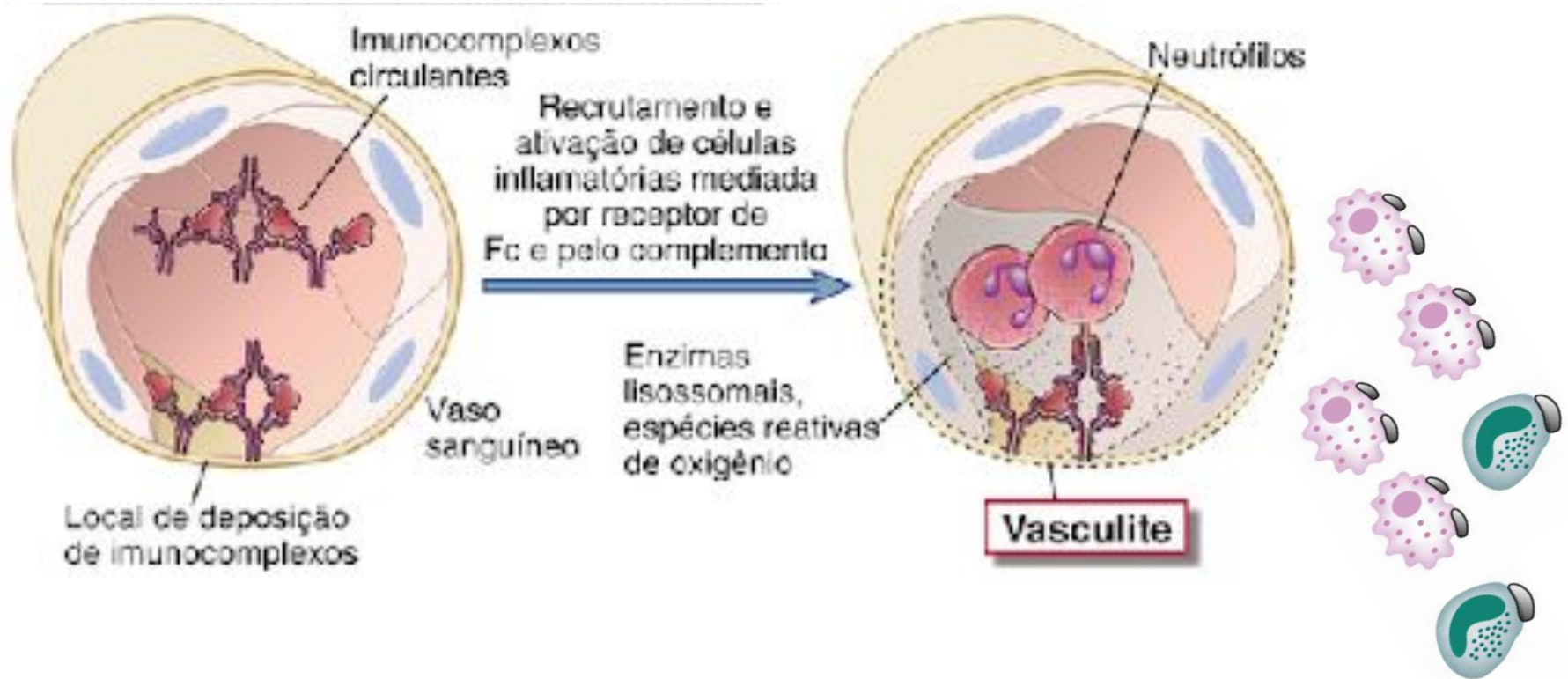
Resultado: inflamação articular, erupções, febre (não era infecção ativa)

Sintomas pioravam com segunda exposição

Hipersensibilidade do tipo III: Locais de deposição



Hipersensibilidade do tipo III: Imunocomplexos



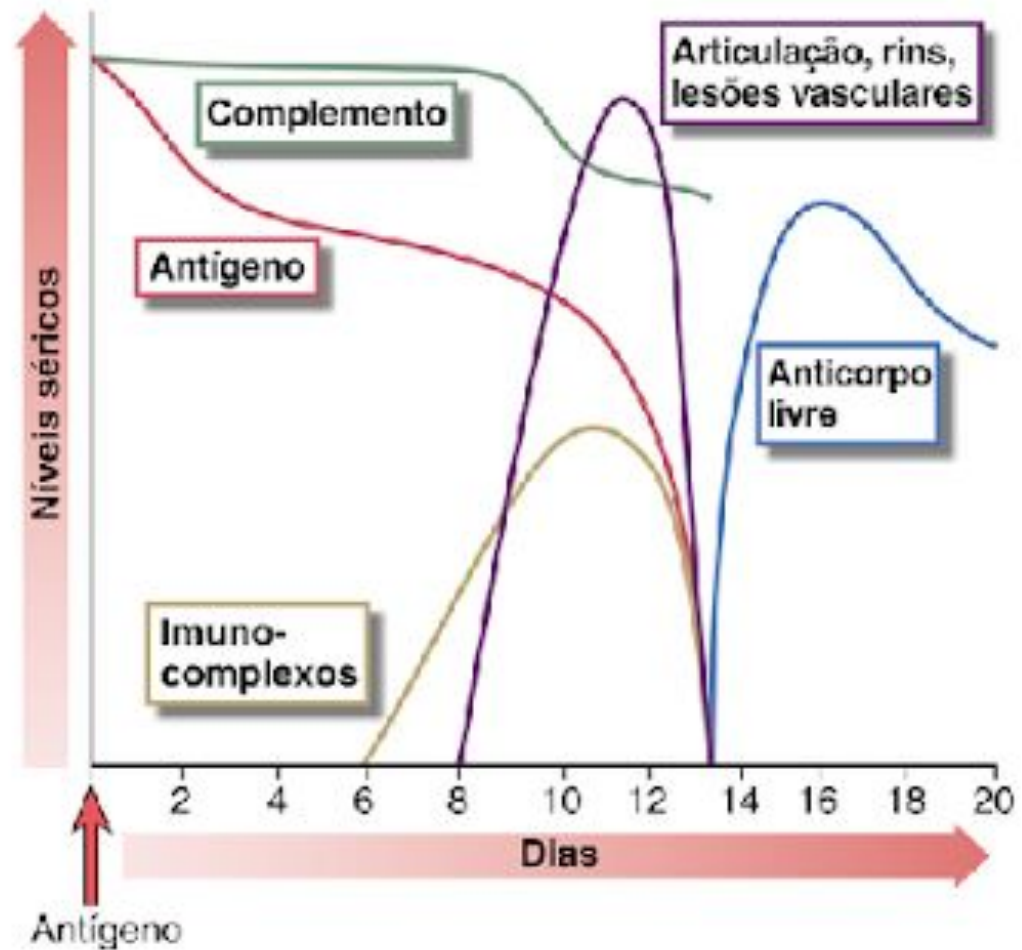
Hipersensibilidade do tipo III: Imunocomplexos

Doença do Soro

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

Em alguns casos:

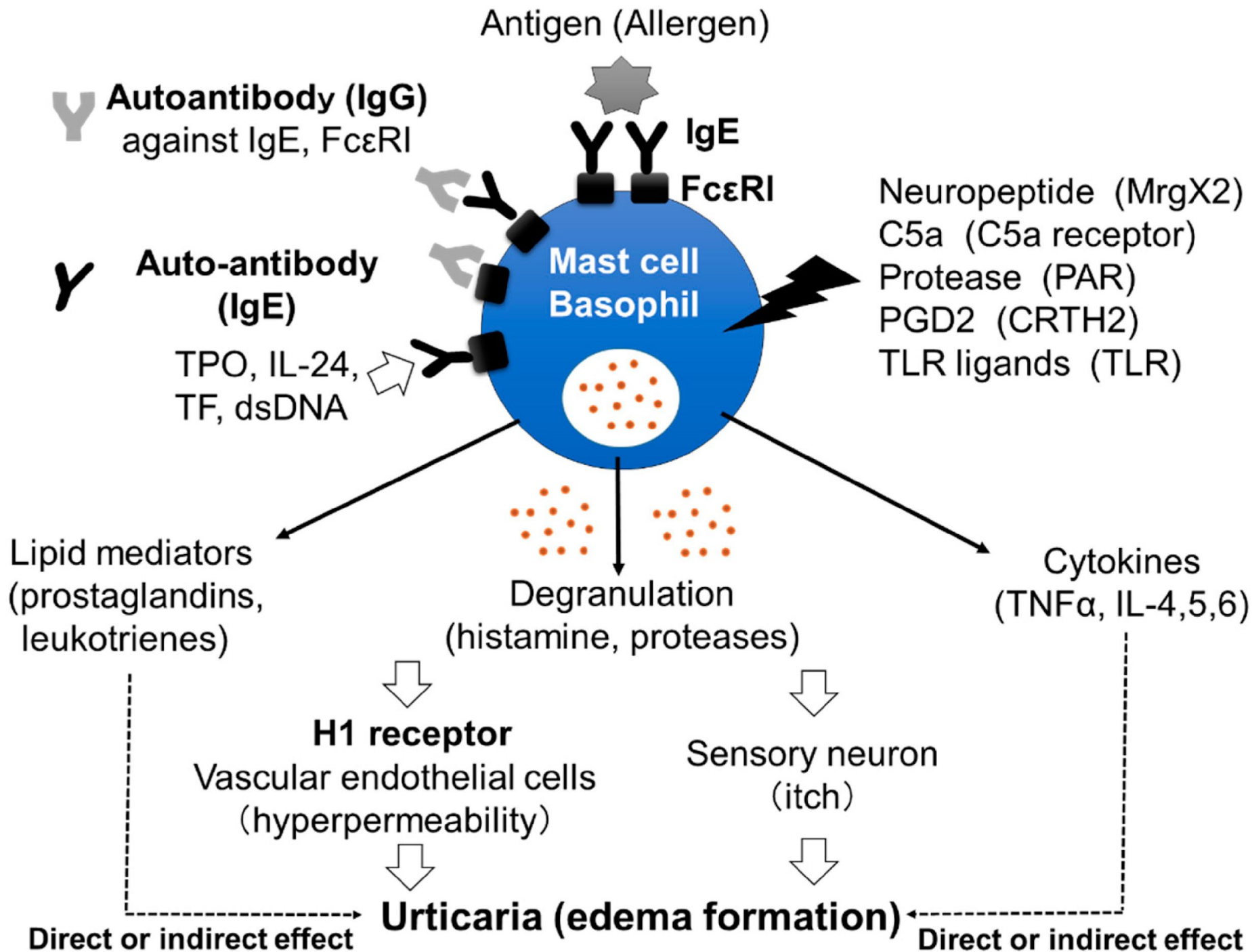
- Albuminúria
- Hematúria
- Diminuição de C3, C4 e CH50



Hipersensibilidade do tipo III Sistêmica: Doença do Soro

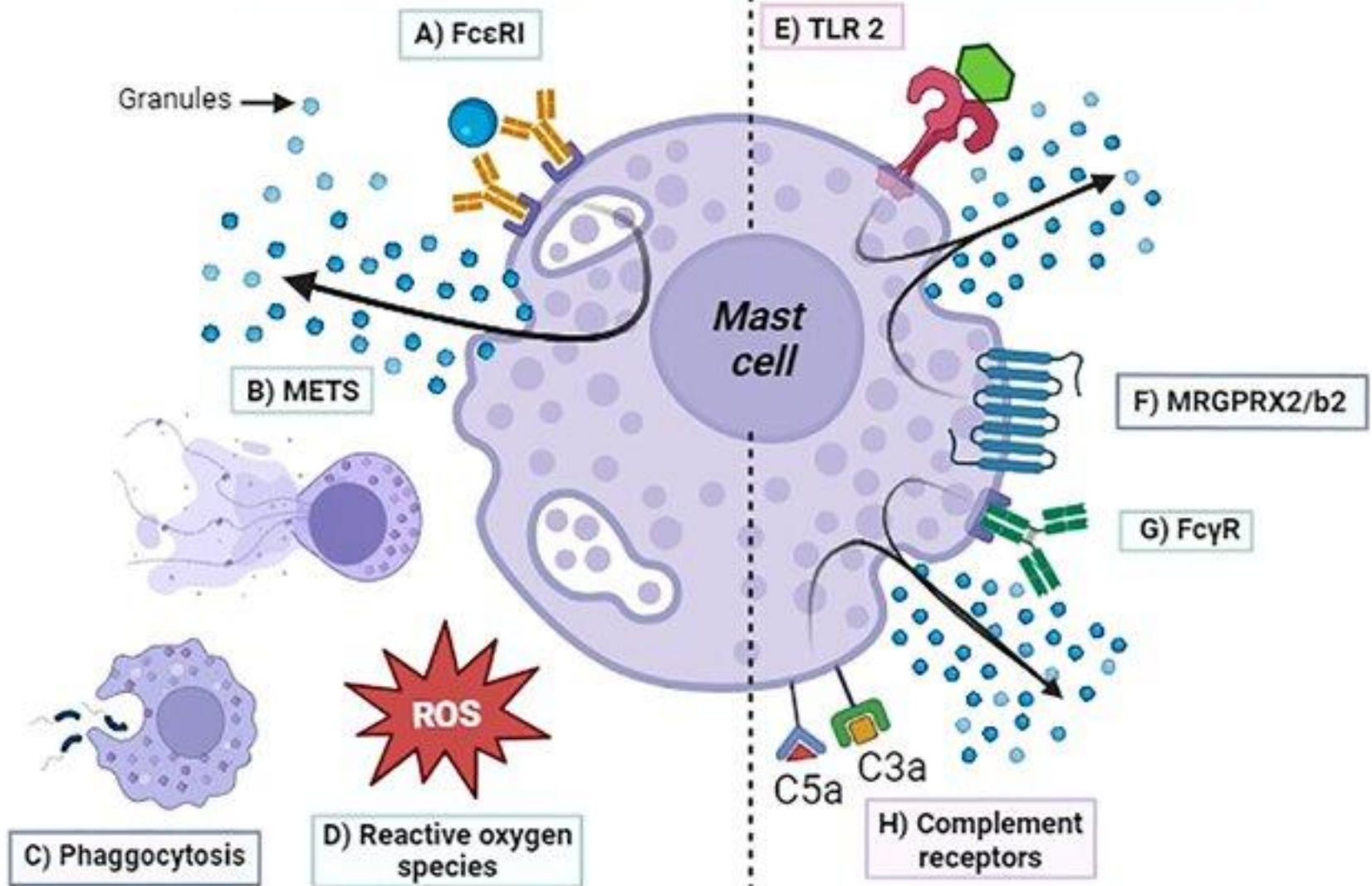
- Soro anti-venenos/toxinas
- Excesso de antígeno: reação a antibióticos





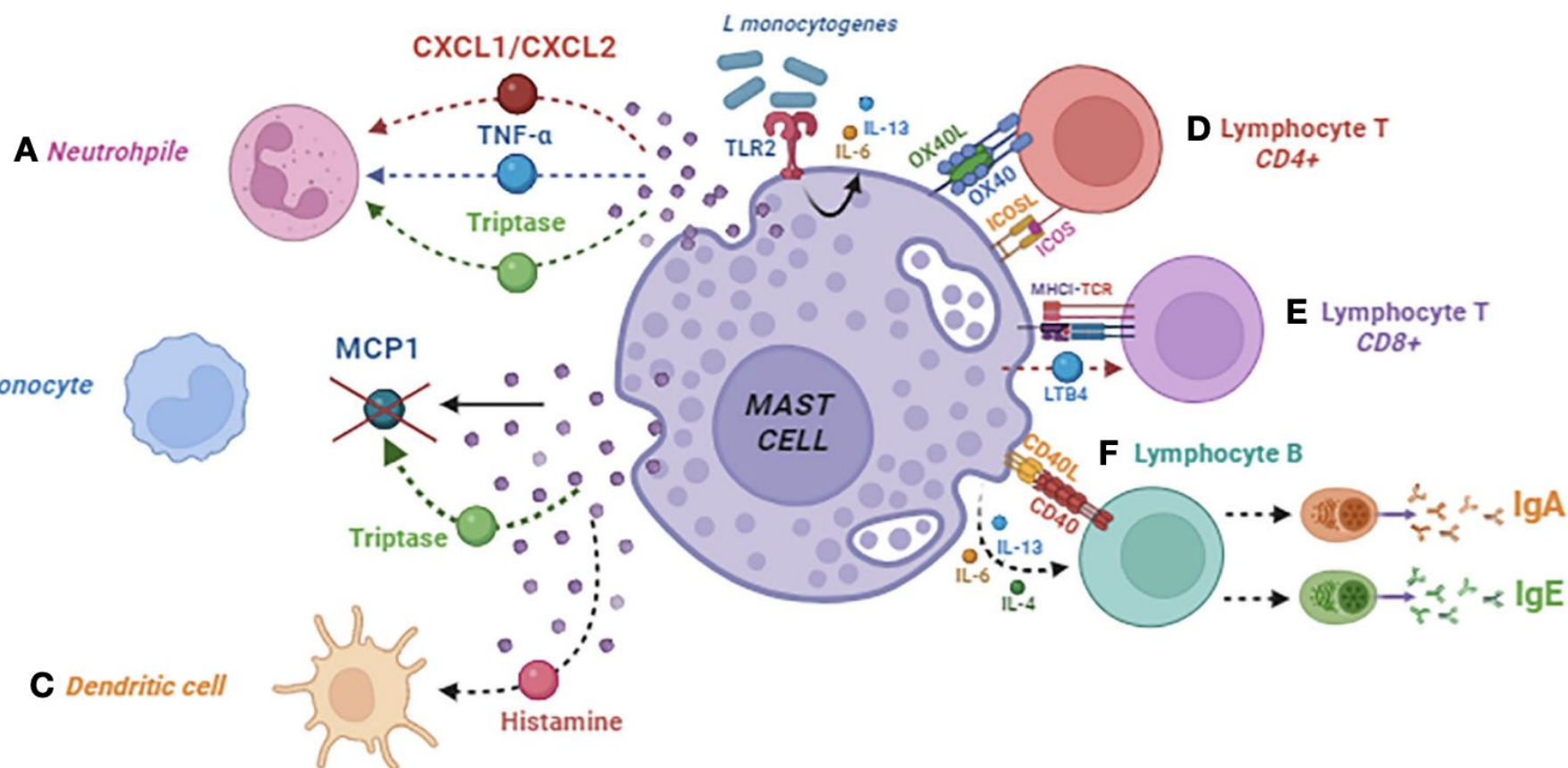
Canonic

Non-Canonic



INNATE IMMUNITY

ADAPTATIVE IMMUNITY



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

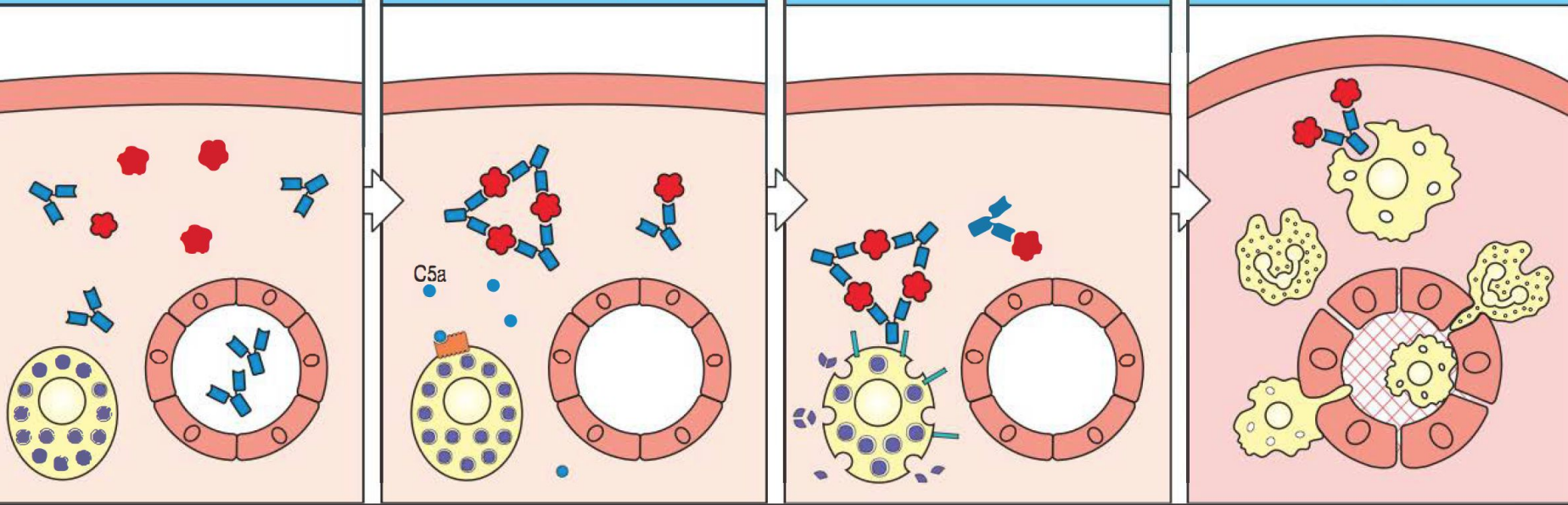
Hipersensibilidade do tipo III local: Reação de Arthus

Injeção local de antígeno em indivíduo imune com o anticorpo IgG

A formação local do complexo imune ativa o complemento; C5a liga-se e sensibiliza os mastócitos para responderem ao complexo imune

A ativação de Fc γ RIII nos mastócitos induz sua degranulação

Inflamação local, aumento da liberação de líquidos e proteínas, fagocitose e oclusão dos vasos sanguíneos



1 a 2 horas

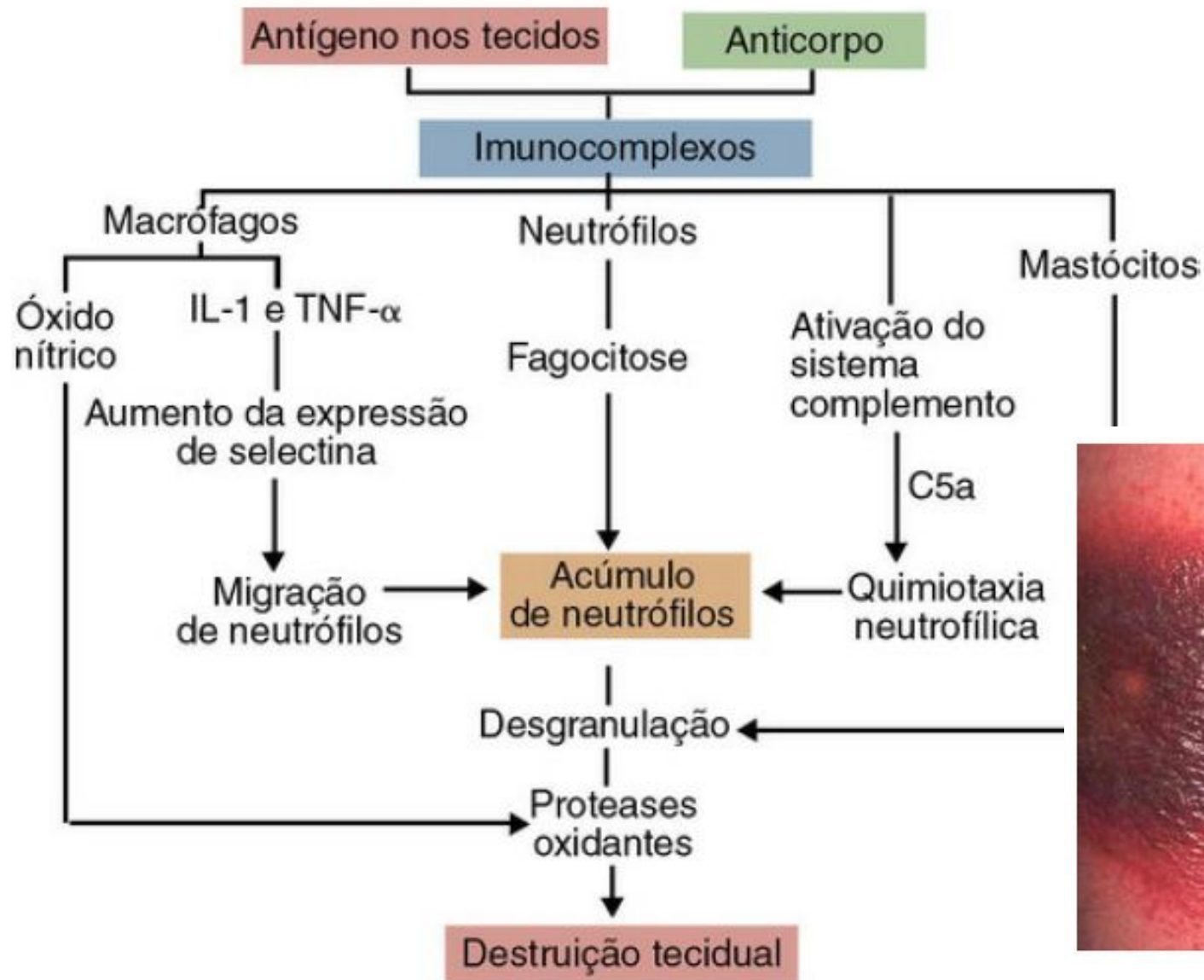
Reação de imunocomplexo que envolve atividade de neutrófilos, hemorragia, trombose e necrose fibrinoide

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

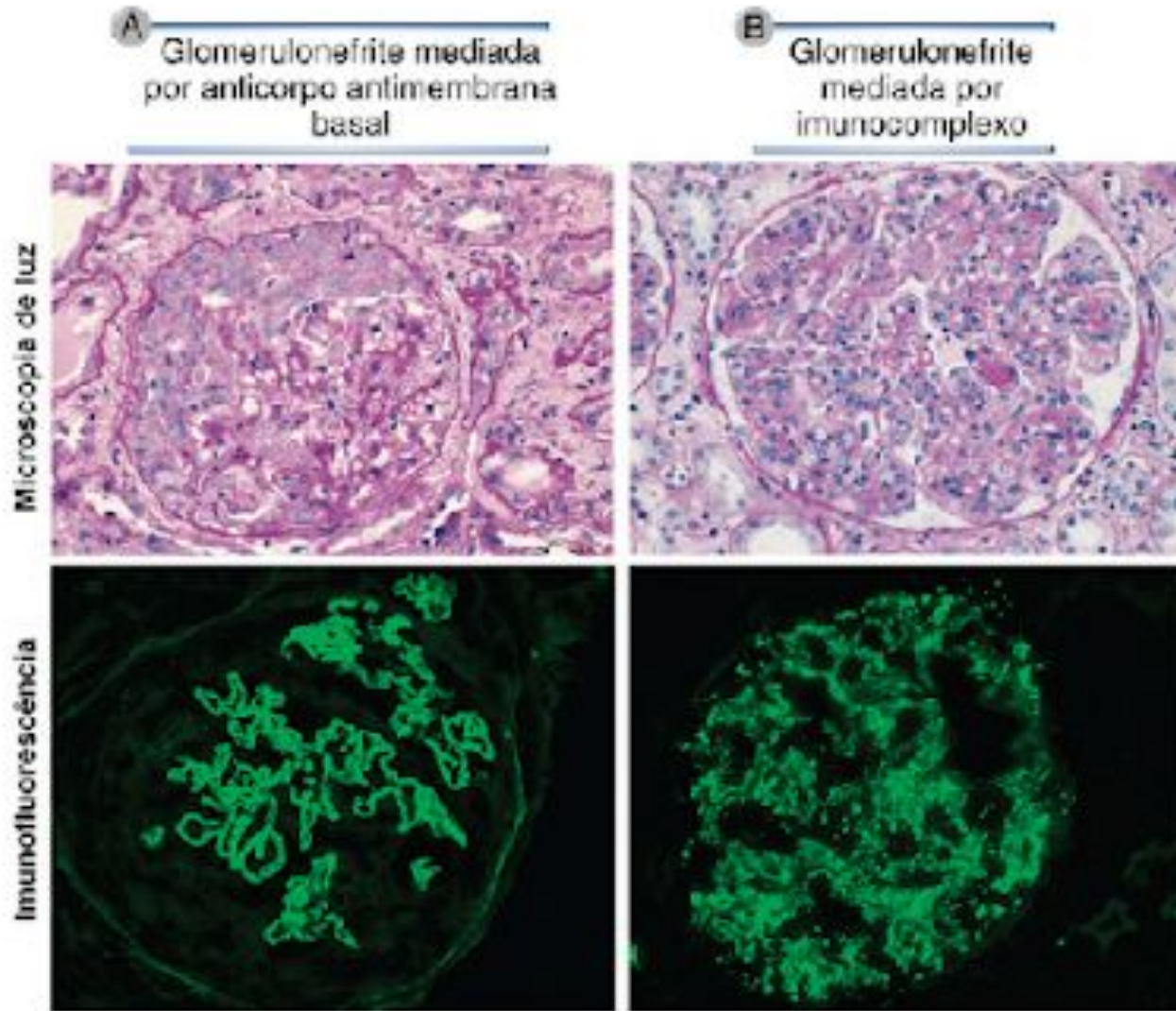
Foi mostrada na vacinação de difteria e tétano (necrose fibrinóide, segunda dose da vacina)

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

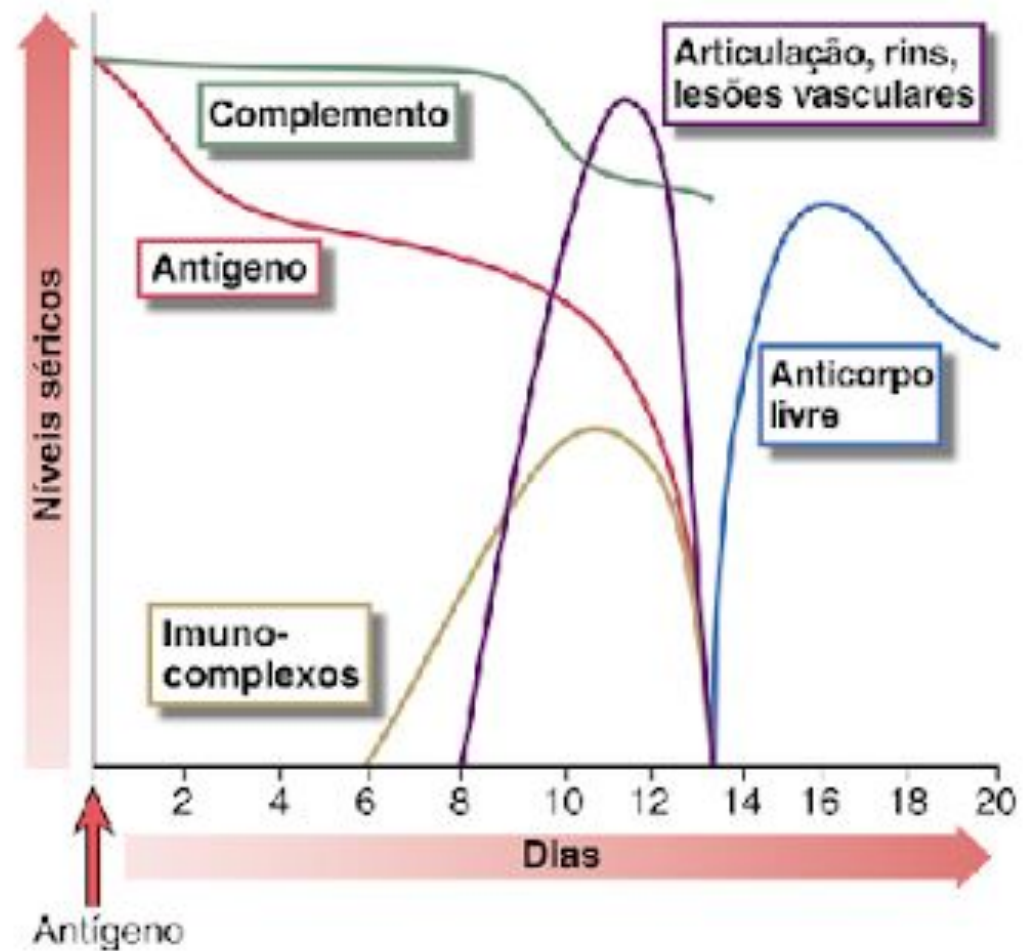
Hipersensibilidade do tipo III: Imunocomplexos

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

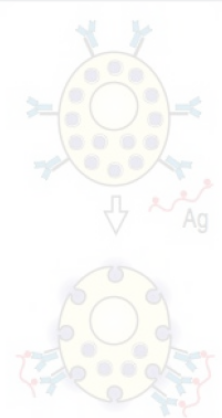
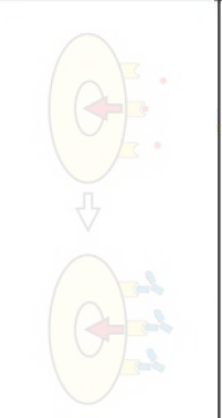
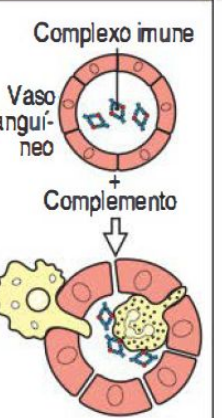
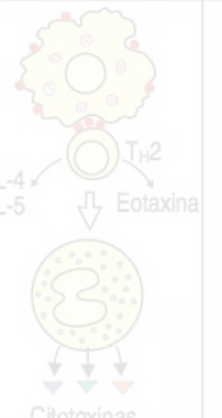
Tratamento com
Imunobiológicos



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 _{H1}	Células T _{H2}	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)		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

A penicilina pode desencadear diferentes tipos de reações de hipersensibilidade:

1. Hipersensibilidade do tipo I (imediate) - Reação alérgica:

1. Mecanismo imunológico:

1. Na primeira exposição à penicilina, o sistema imunológico produz IgE (imunoglobulina E) específica para a penicilina.
2. Na reexposição à penicilina, ela se liga às IgE fixadas nos mastócitos e basófilos, desencadeando a liberação rápida de mediadores pró-inflamatórios, como histamina, leucotrienos e prostaglandinas.

2. Manifestações clínicas:

1. Urticária (erupção cutânea com coceira), angioedema (inchaço da pele, geralmente ao redor dos olhos e lábios), rinite alérgica, asma, anafilaxia.

2. Hipersensibilidade do tipo II (citotóxica) - Reações de citotoxicidade:

1. Mecanismo imunológico:

1. A penicilina se liga a proteínas nas membranas celulares, formando complexos hapteno-anticorpo.
2. O sistema imunológico reconhece esses complexos e ativa a via do complemento e/ou células fagocíticas, resultando na destruição das células envolvidas.

2. Manifestações clínicas:

1. Anemia hemolítica (destruição de glóbulos vermelhos), trombocitopenia (redução do número de plaquetas), neutropenia (redução do número de neutrófilos), efeitos colaterais nos tecidos onde as células estão presentes.

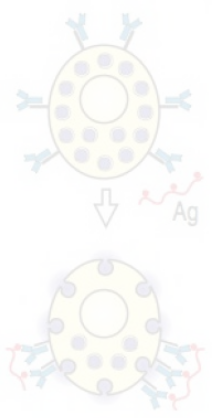
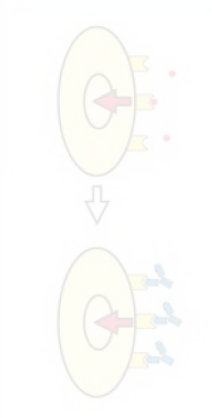
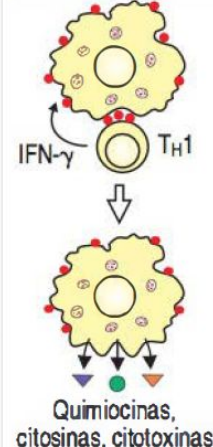
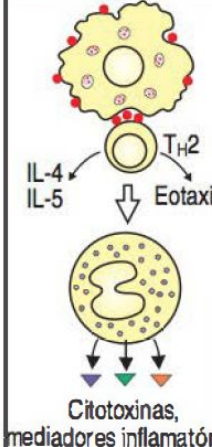
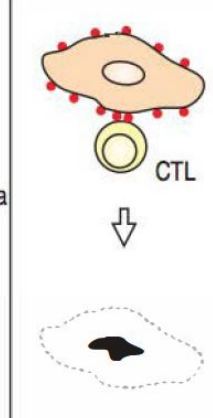
3. Hipersensibilidade do tipo III (mediada por imunocomplexos)

1. Mecanismo imunológico:

1. A penicilina se liga a proteínas do organismo, formando complexos hapteno/carreador-anticorpo
2. Esses complexos se depositam em tecidos, desencadeando a ativação do complemento e uma resposta inflamatória local.

2. Manifestações clínicas:

1. Vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos), artrite, glomerulonefrite (inflamação dos glomérulos renais), lesões cutâneas (púrpura, eritema, necrose), febre, linfadenopatia

	Tipo I	Tipo II		Tipo III	Tipo IV		
Reagente imune	IgE	IgG		IgG	Células T _{H1}	Células T _{H2}	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	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**

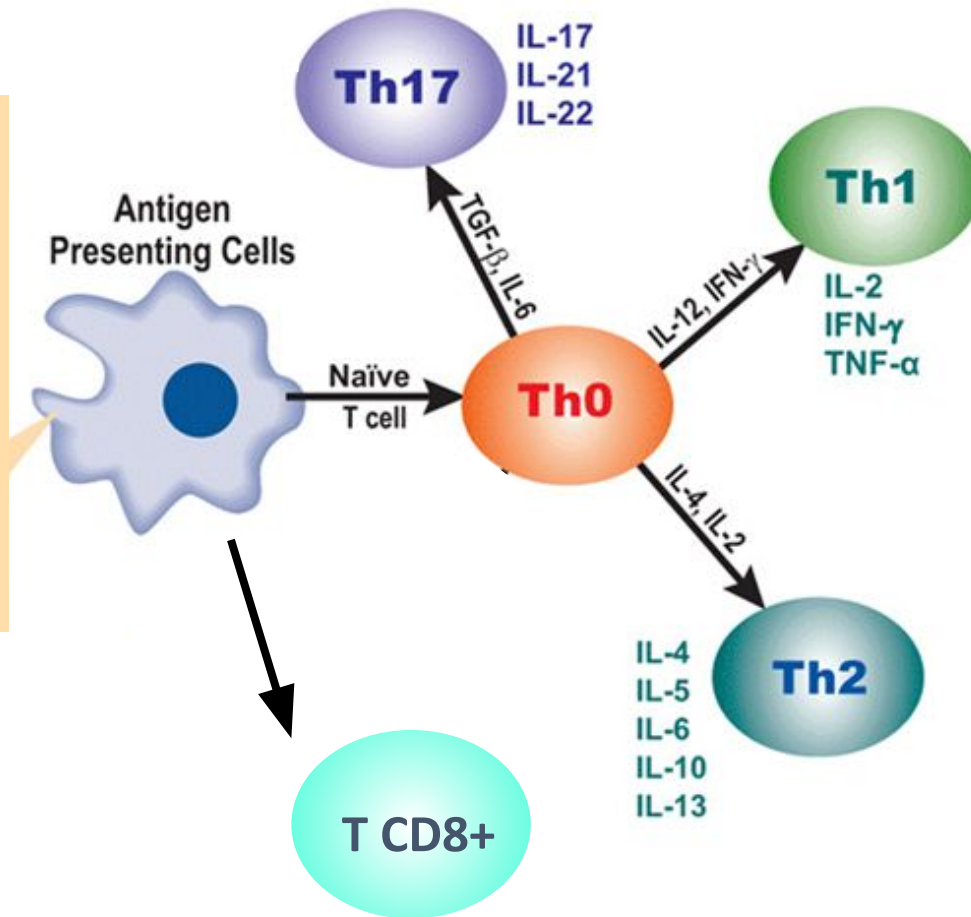
DTH – causada pela ação de produtos de linfócitos T e macrófagos ativados (ROI, RNI, citocinas, fatores de crescimento fibrosantes). Classicamente

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

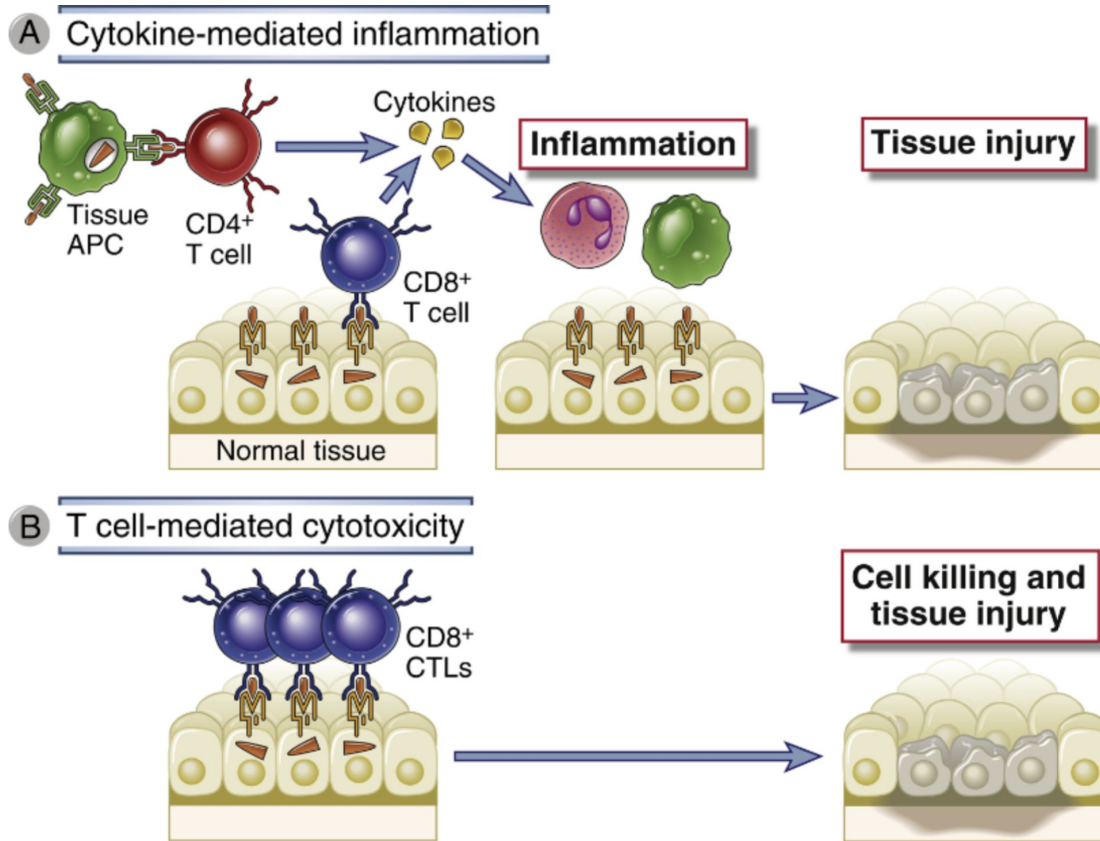
Revisando...

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:

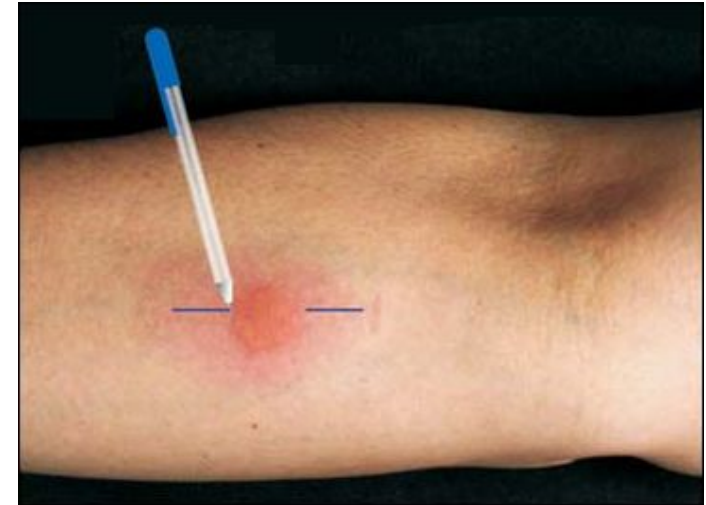
- Tuberculina: 48-72 h
- Granulomatosa: 21 a 28 dias
- Contato: 24-48 h

Teste Tuberculínico



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.

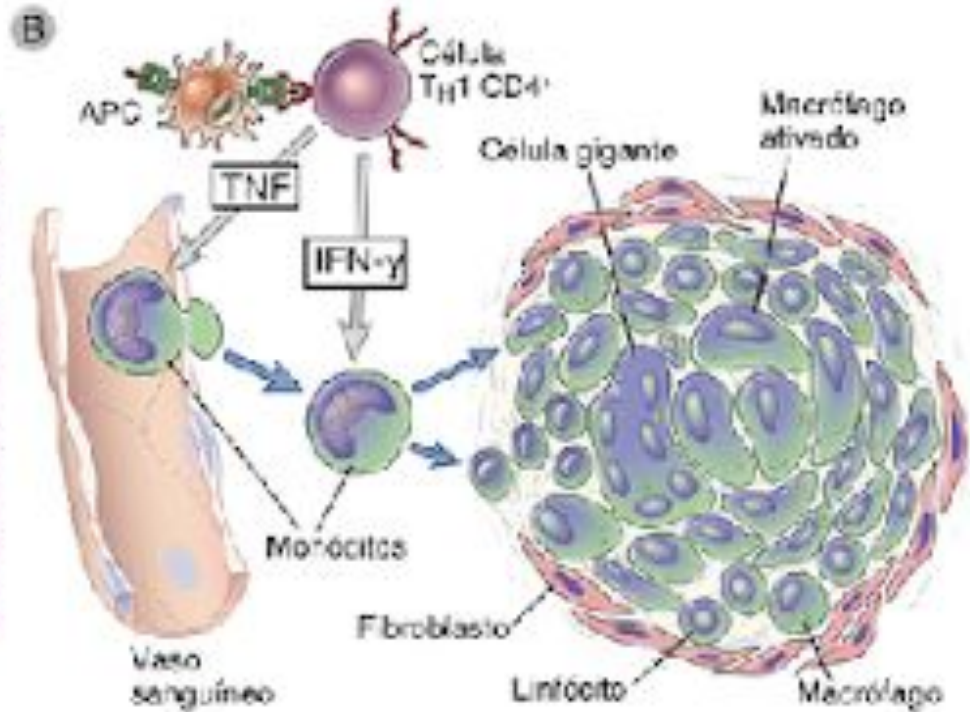
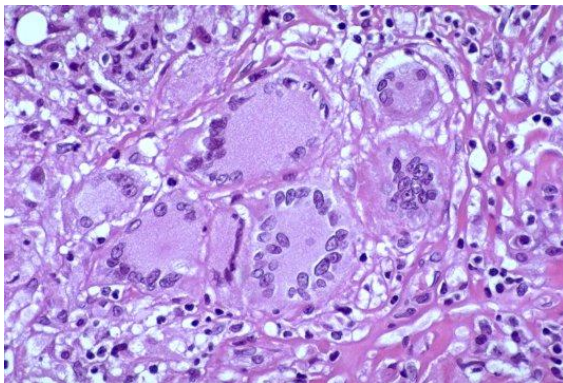
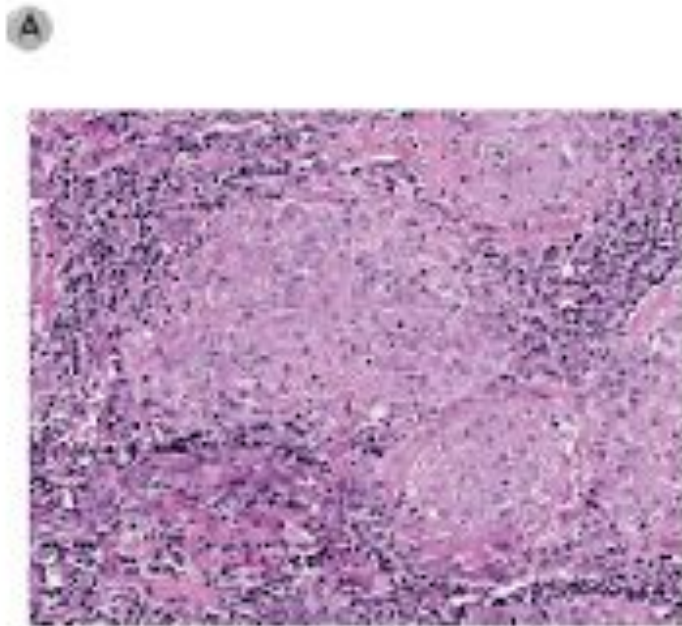


Reação positiva:

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

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

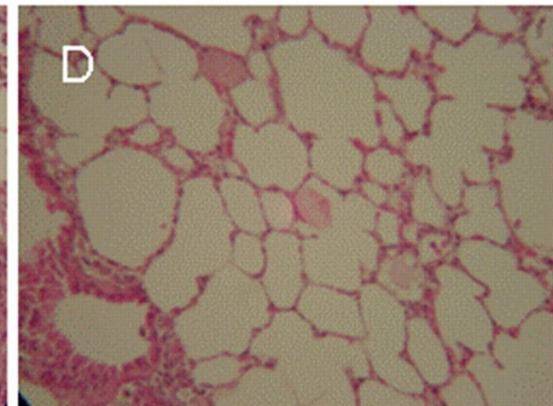
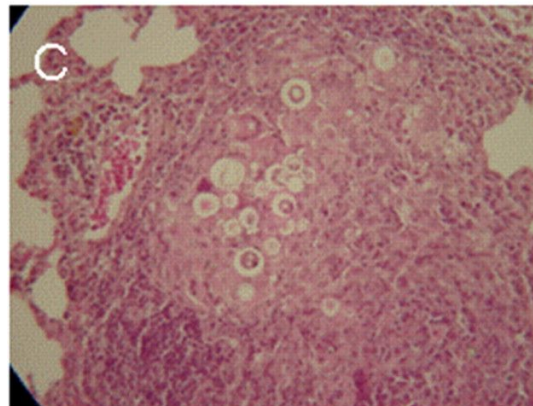
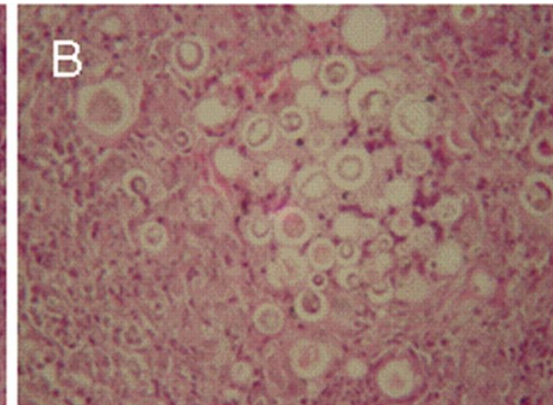
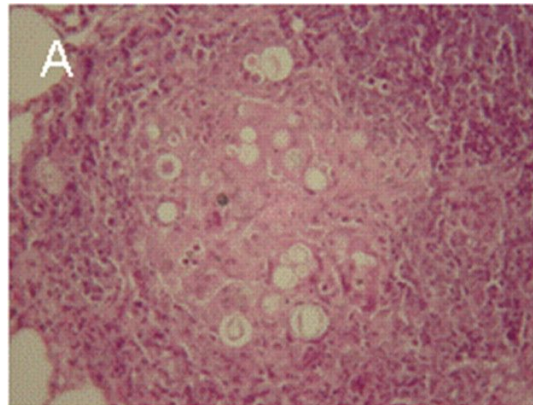
Hipersensibilidade do tipo IV: Reação granulomatosa



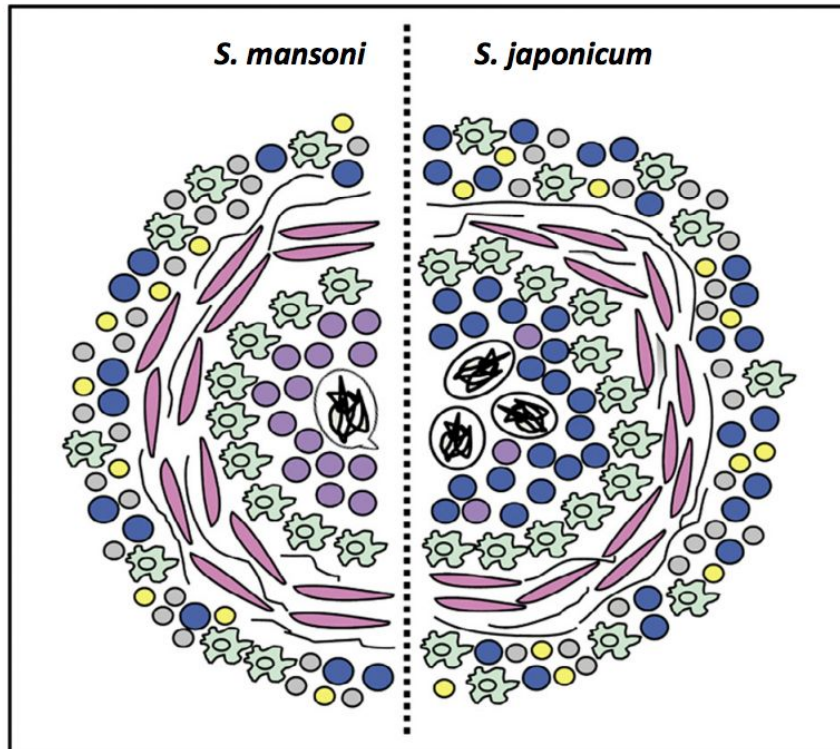
**Tuberculose
(também envolve Th17)**

Reação granulomatosa por fungo

Paracoccidioidomicose residual.



Hipersensibilidade do tipo IV: Reação granulomatosa Th2



Legend:



Egg

● Neutrophil

● Eosinophil

★ Macrophage

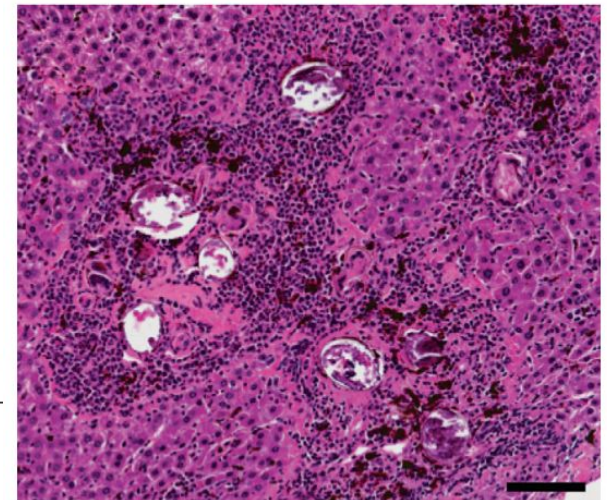
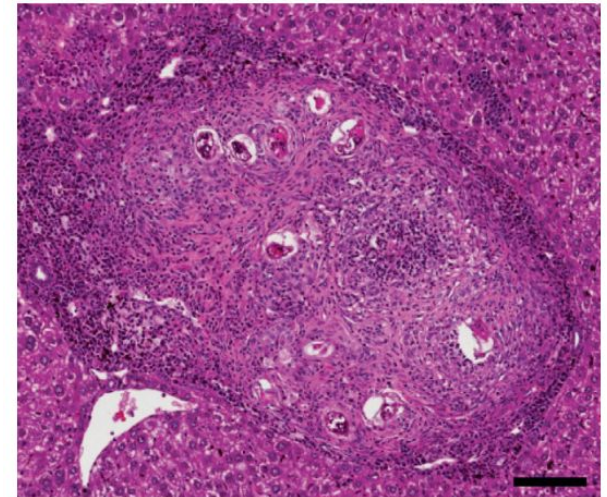
— HSC

— Collagen fibre

○ T cell

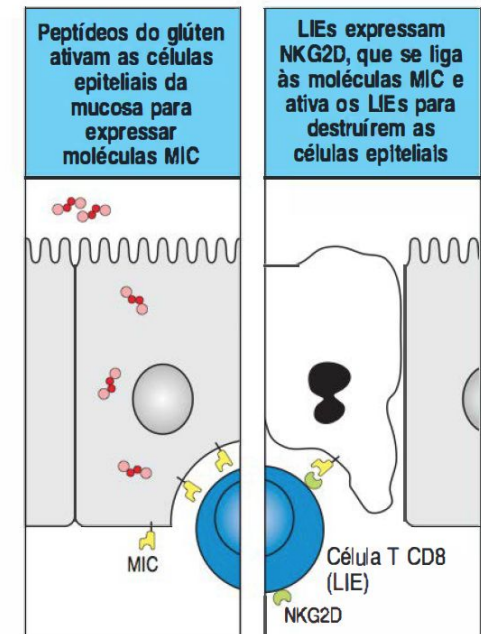
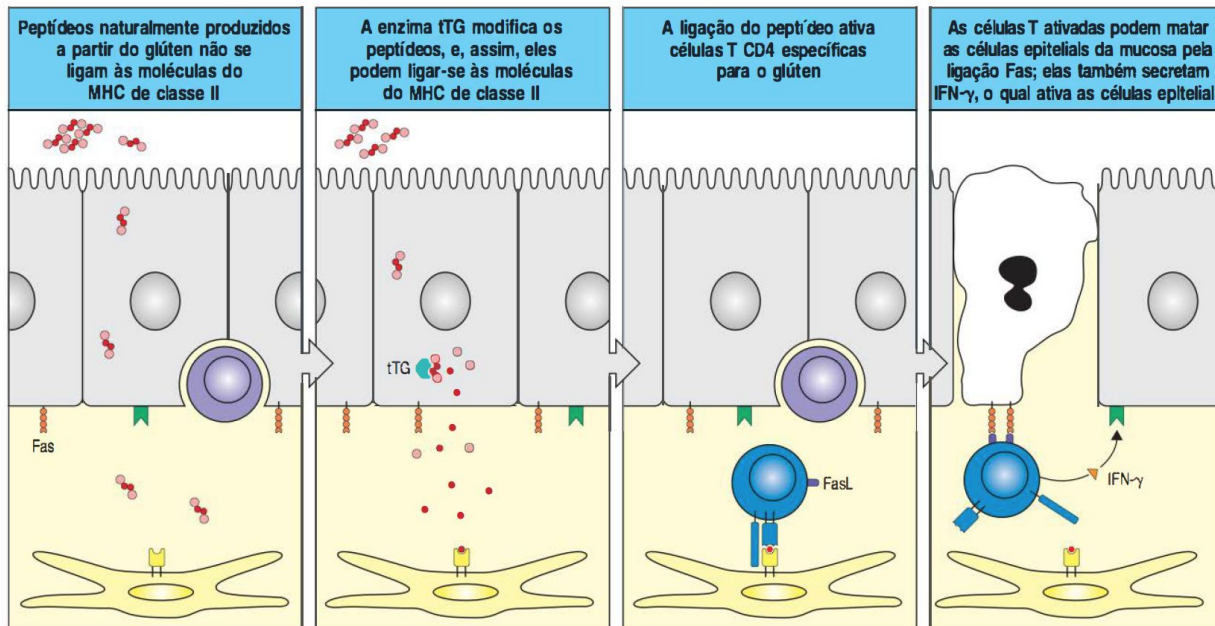
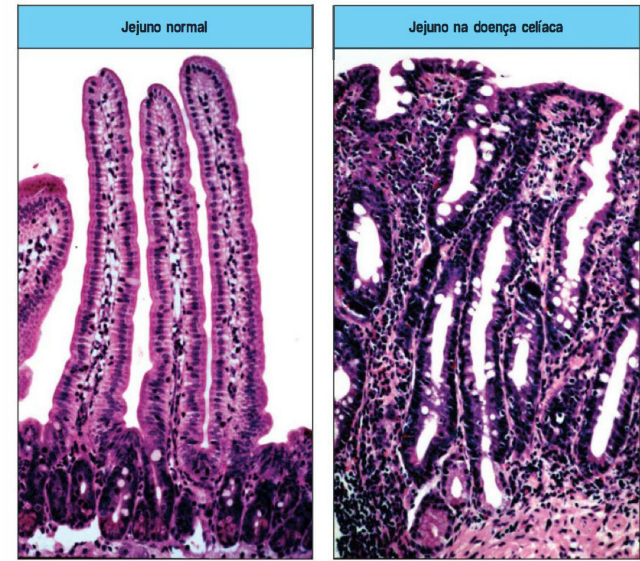
● B cell

TRENDS in Parasitology

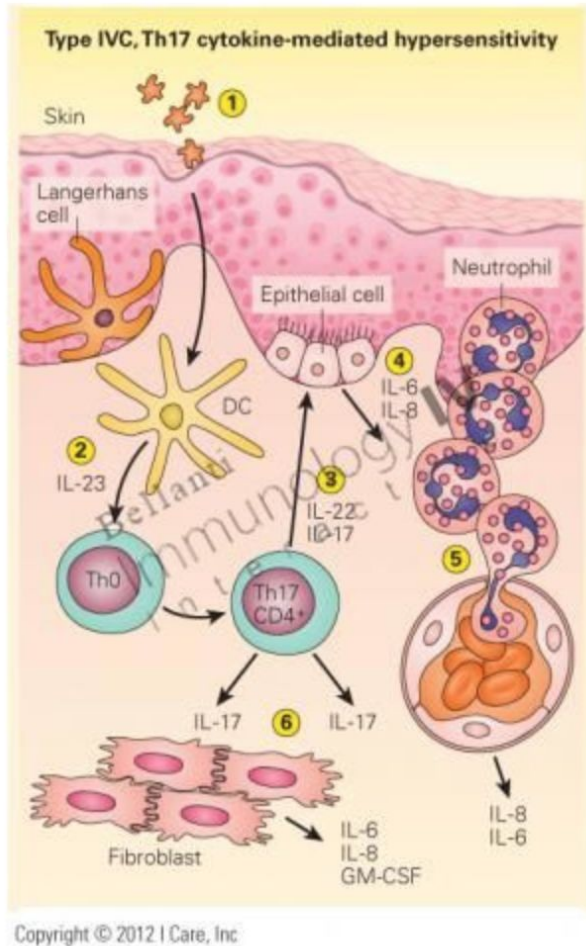


Doença Celíaca

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

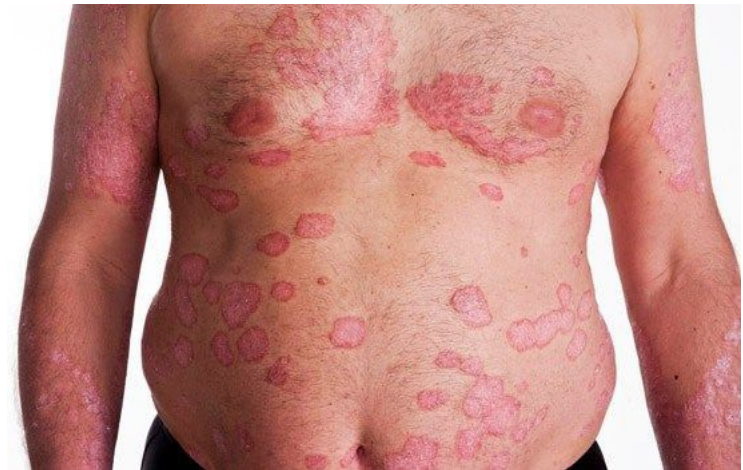


Hipersensibilidade do tipo IV: Th17

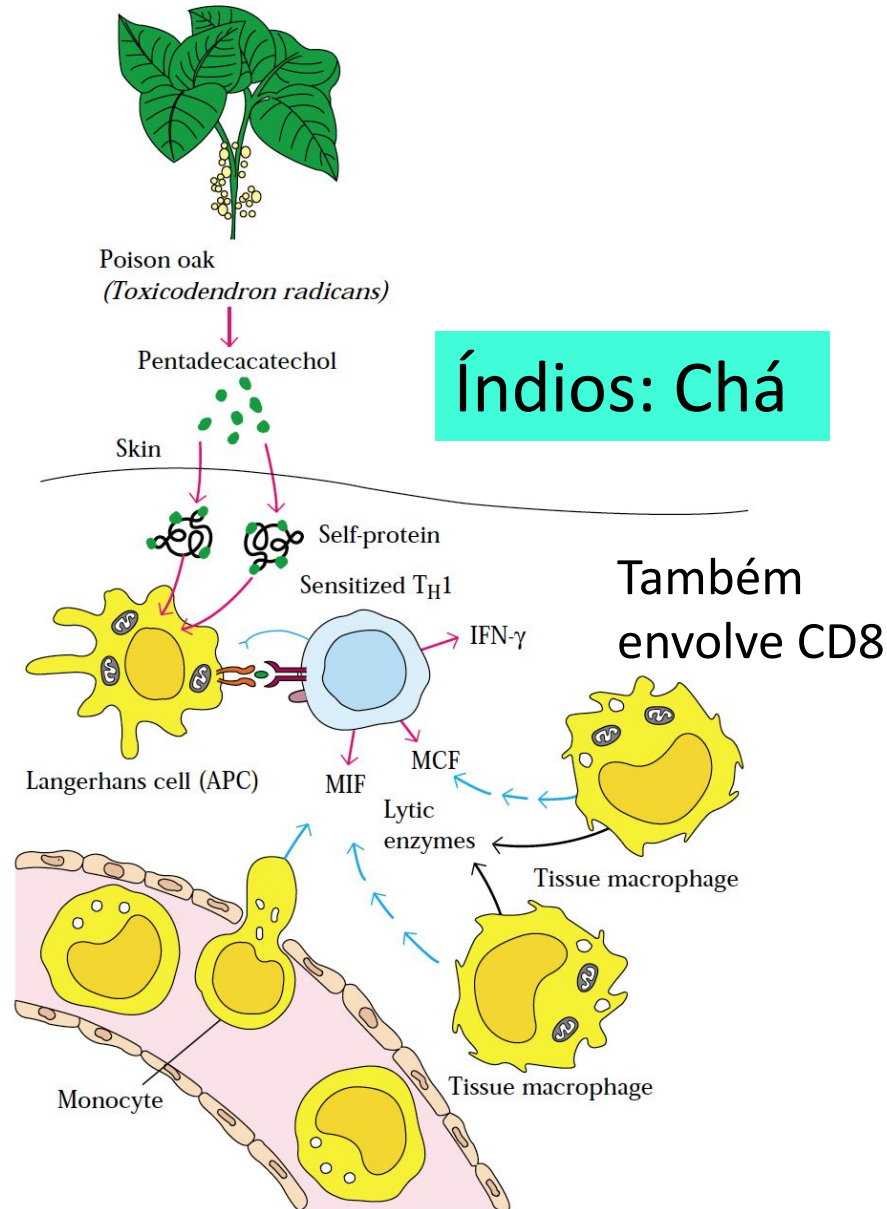


Bellanti, *Immunology IV* ©

Psoríase
MS



Hipersensibilidade do tipo IV: dermatite de contato



Urticária
= Hapteno



Mesmo mecanismo
para metais

A ligação dos haptenos é o primeiro passo no desenvolvimento da Dermatite de Contato.

A maioria dos antígenos de contato são produtos químicos de baixo peso molecular (<500 Dalton) chamados haptenos, que são capazes de penetrar na barreira do estrato córneo da pele.

Os haptenos não são imunogênicos per se, mas podem ser efetivamente reconhecidos pelo sistema imunológico ao se ligarem a uma proteína cutânea inespecífica, chamada de transportadora: "complexo hapteno-transportador".

Haptenos podem ser substâncias naturalmente ocorrentes, como extratos de plantas. Exemplos clássicos são o urushiol, encontrado na resina da erva venenosa, ou fragrâncias naturais. Outros haptenos frequentes são compostos sintéticos, como conservantes ou medicamentos.

Após a ligação dos haptenos às proteínas da pele (haptenação de proteínas), é formada uma ligação covalente forte ou uma ligação não covalente mais fraca.

Uma ligação covalente é formada entre os constituintes eletrofílicos do hapteno e as cadeias laterais nucleofílicas das proteínas alvo na pele. Exemplos de produtos químicos com constituintes eletrofílicos são aldeídos, cetonas, amidas ou compostos halogenados.

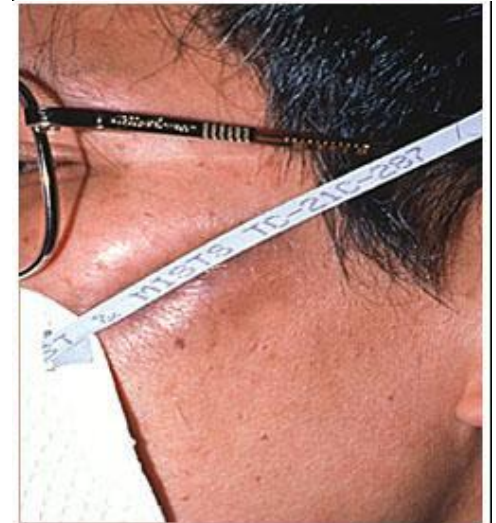
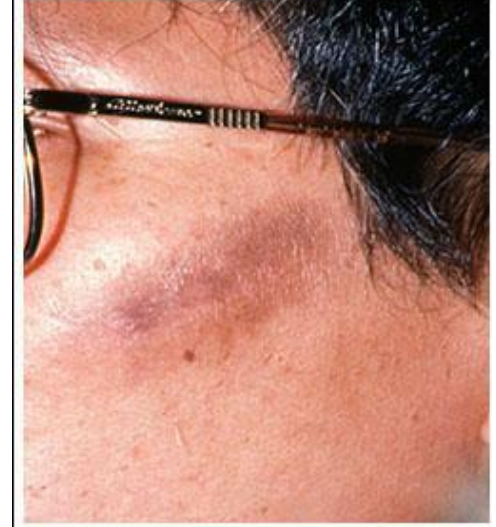
Cátions metálicos (por exemplo, níquel $[Ni]^{2+}$, um dos haptenos mais comuns associados à DC também são eletrófilos conhecidos.

A nucleofilicidade das proteínas é influenciada pelo pH do microambiente e pela posição da proteína no epitélio. Alguns haptenos que normalmente não são eletrofílicos podem ser convertidos em substâncias reativas a proteínas por oxidação ou transformação metabólica por queratinócitos epidérmicos e/ou células dendríticas. Esses haptenos são chamados de "pro-haptenos". Se um hapteno requer ativação fora da pele, por exemplo, por oxidação, o hapteno é chamado de "pré-hapteno".

Hipersensibilidade do tipo IV: dermatite de contato



Copyright © 2000. All Rights Reserved.



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

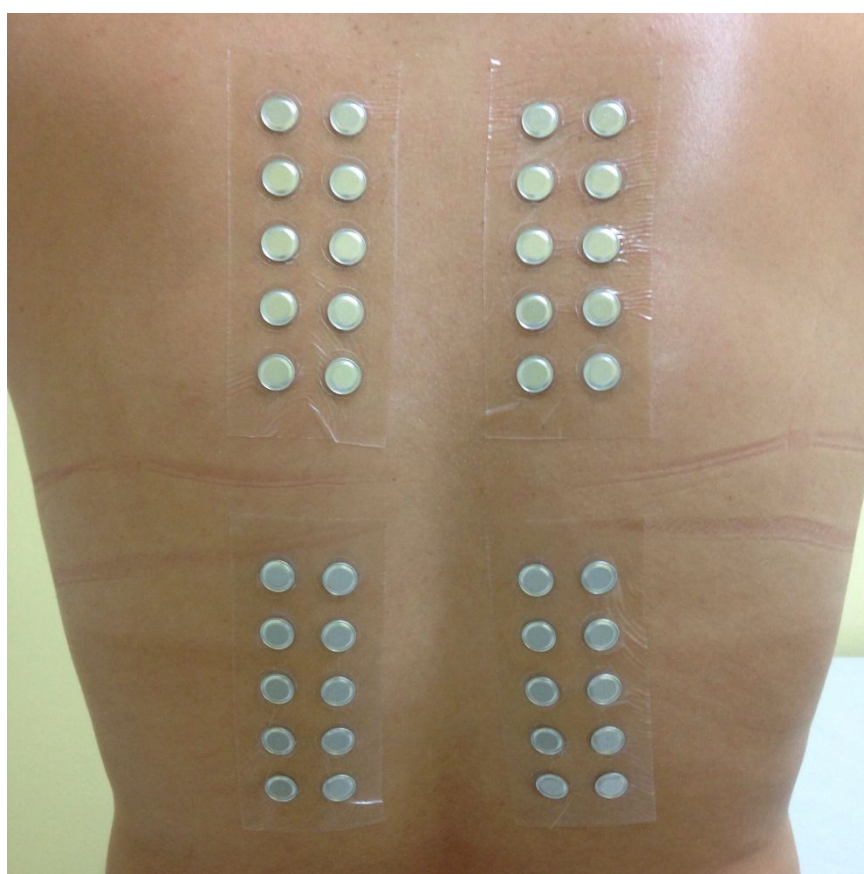
Hipersensibilidade do tipo IV: dermatite de contato



Hipersensibilidade do tipo IV: dermatite de contato

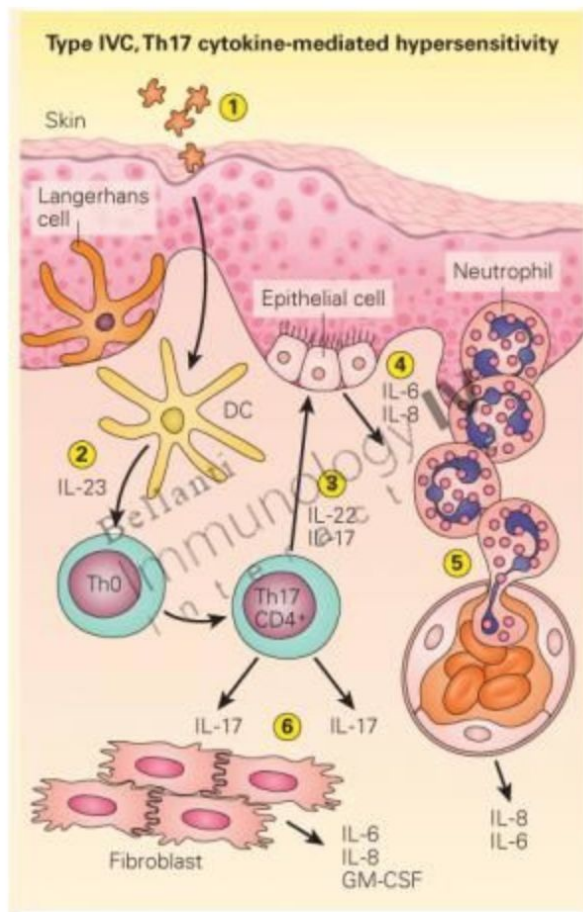


Dermatite de contato: Patch Test

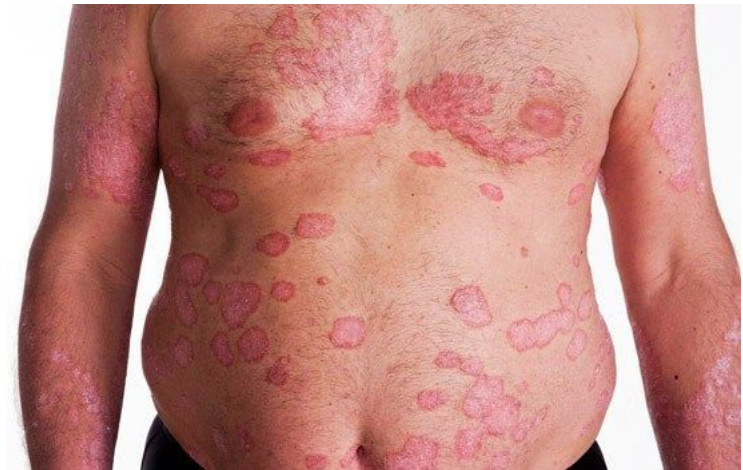


Hipersensibilidade do tipo IV: Th17

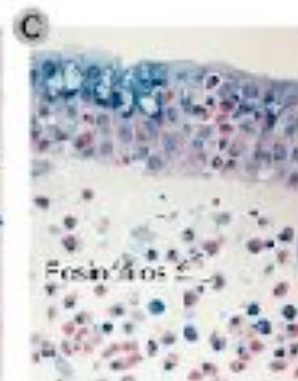
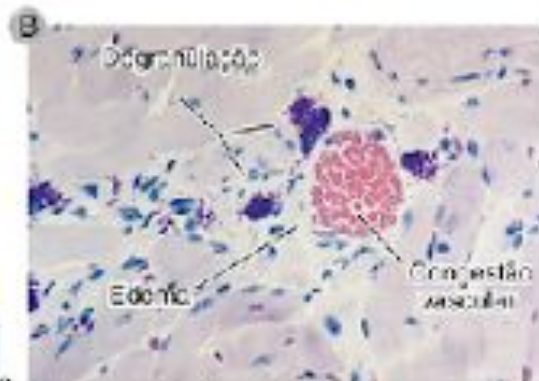
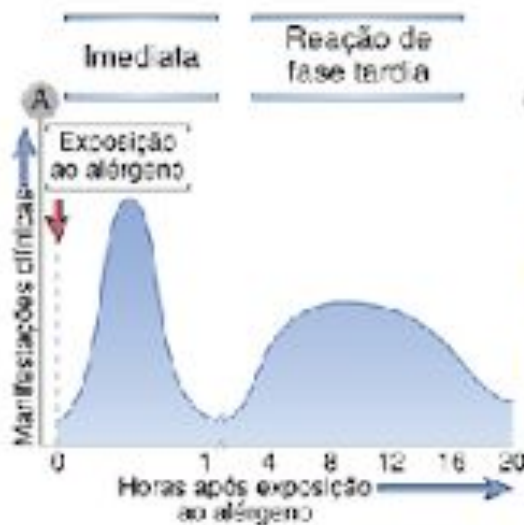
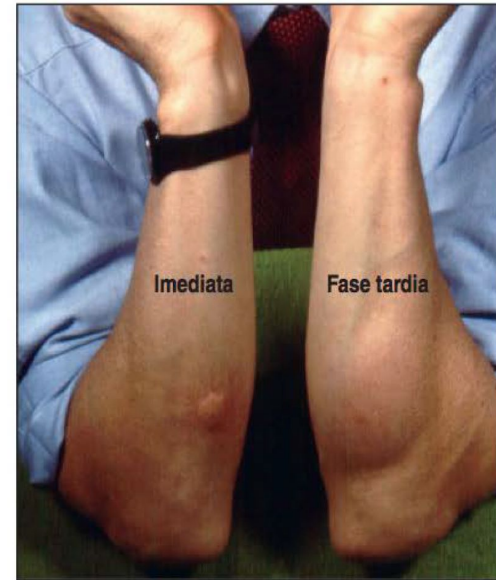
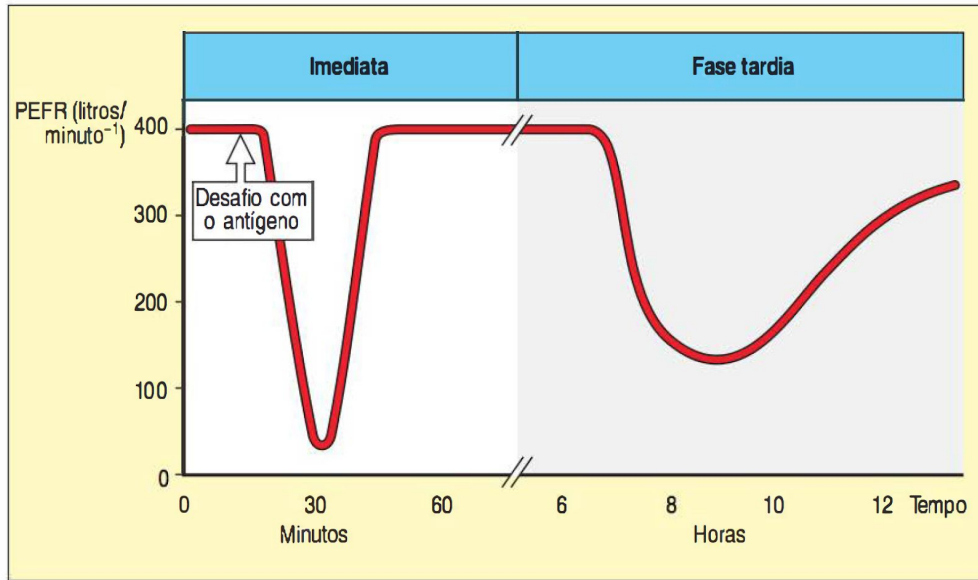
EAE: Clássica Th1 =
Hoje Th1/Th17



Psoríase
MS



Fase tardia da resposta alérgica: Hipersensibilidade tipo IV Th2



A penicilina pode desencadear diferentes tipos de reações de hipersensibilidade:

1. Hipersensibilidade do tipo I (imediate) - Reação alérgica:

1. Mecanismo imunológico:

1. Na primeira exposição à penicilina, o sistema imunológico produz IgE (imunoglobulina E) específica para a penicilina.
2. Na reexposição à penicilina, ela se liga às IgE fixadas nos mastócitos e basófilos, desencadeando a liberação rápida de mediadores pró-inflamatórios, como histamina, leucotrienos e prostaglandinas.

2. Manifestações clínicas:

1. Urticária (erupção cutânea com coceira), angioedema (inchaço da pele, geralmente ao redor dos olhos e lábios), rinite alérgica, asma, anafilaxia.

2. Hipersensibilidade do tipo II (citotóxica) - Reações de citotoxicidade:

1. Mecanismo imunológico:

1. A penicilina se liga a proteínas nas membranas celulares, formando complexos hapteno-anticorpo.
2. O sistema imunológico reconhece esses complexos e ativa a via do complemento e/ou células fagocíticas, resultando na destruição das células envolvidas.

2. Manifestações clínicas:

1. Anemia hemolítica (destruição de glóbulos vermelhos), trombocitopenia (redução do número de plaquetas), neutropenia (redução do número de neutrófilos), efeitos colaterais nos tecidos onde as células estão presentes.

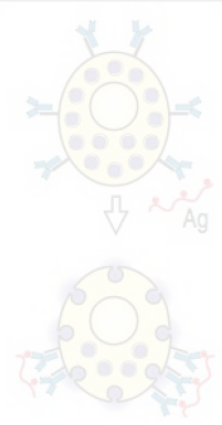
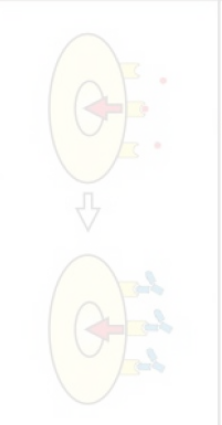
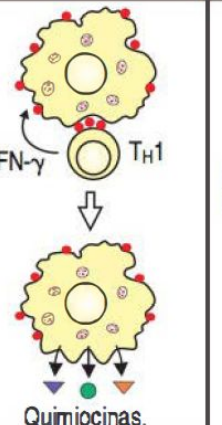
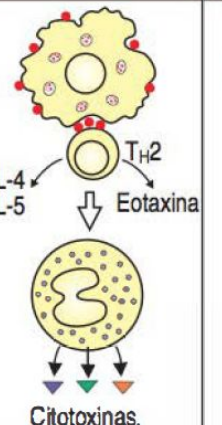
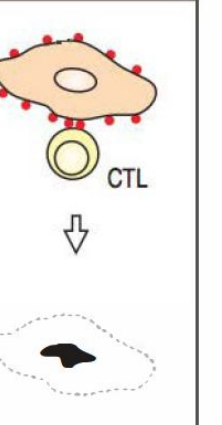
3. Hipersensibilidade do tipo III (mediada por imunocomplexos)

1. Mecanismo imunológico:

1. A penicilina se liga a proteínas do organismo, formando complexos hapteno/carreador-anticorpo
2. Esses complexos se depositam em tecidos, desencadeando a ativação do complemento e uma resposta inflamatória local.

2. Manifestações clínicas:

1. Vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos), artrite, glomerulonefrite (inflamação dos glomérulos renais), lesões cutâneas (púrpura, eritema, necrose), febre, linfadenopatia

	Tipo I	Tipo II		Tipo III	Tipo IV		
Reagente imune	IgE	IgG		IgG	Células T _{H1}	Células T _{H2}	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 conhecimento de padrões associados à microorganismos e associados ao perigo: **TLR e NOD (Inflamassoma).**

Alterações genéticas associadas com ganho de função:

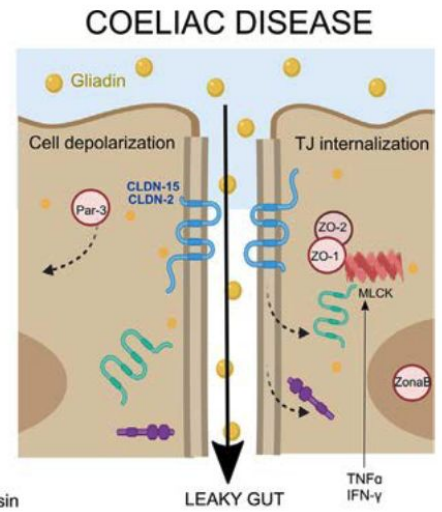
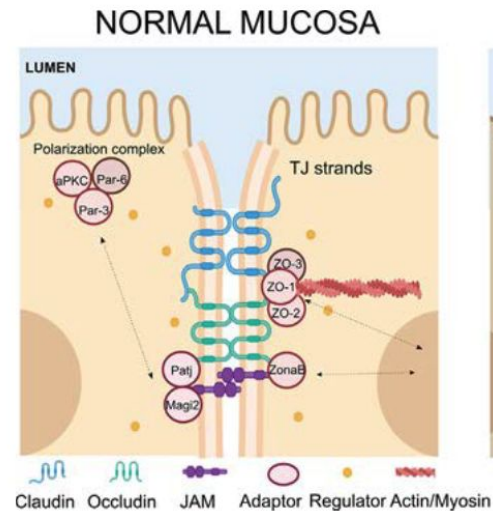
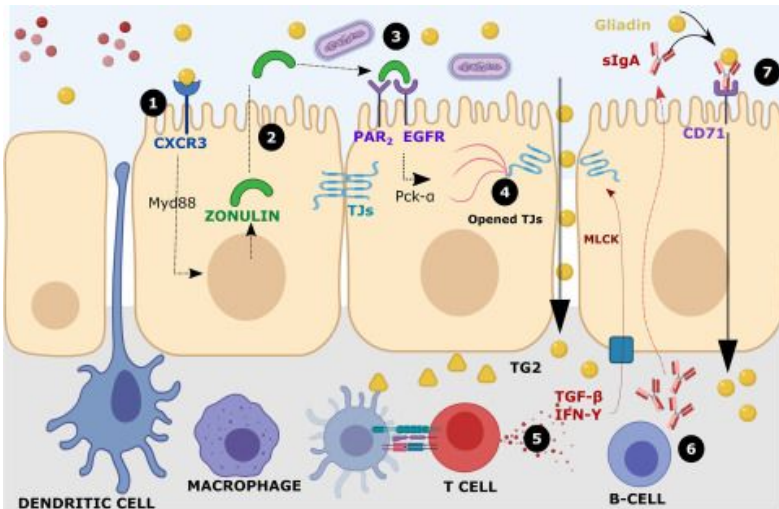
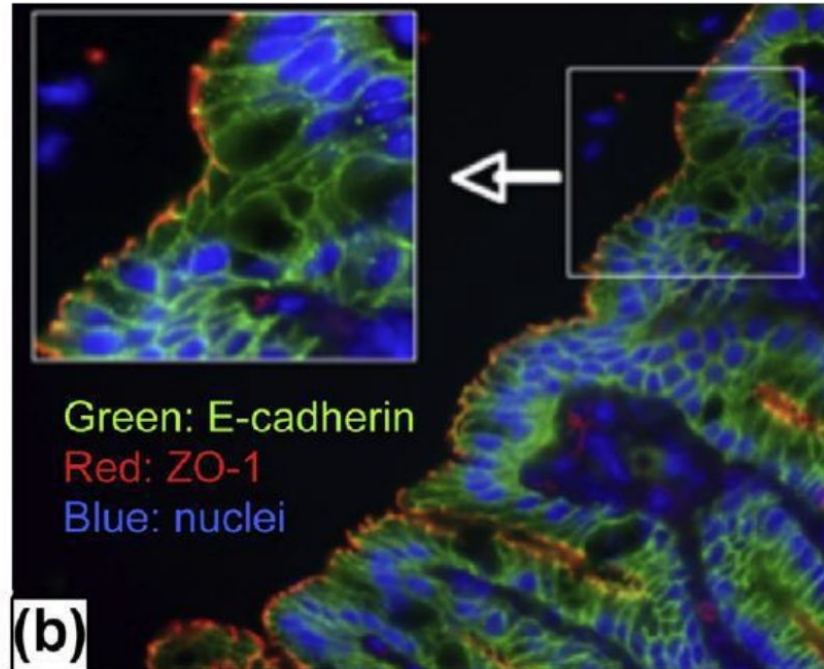
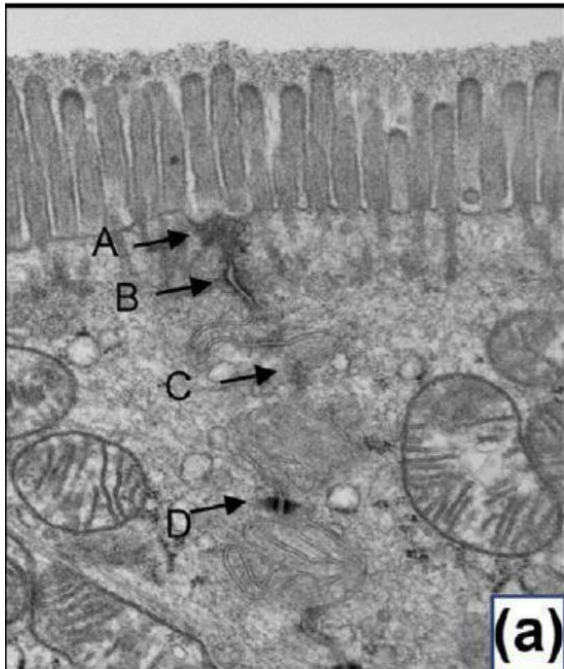
NOD2: Síndrome de Bau

Inflamassomo (pirina): Febre Familiar do Mediterrâneo

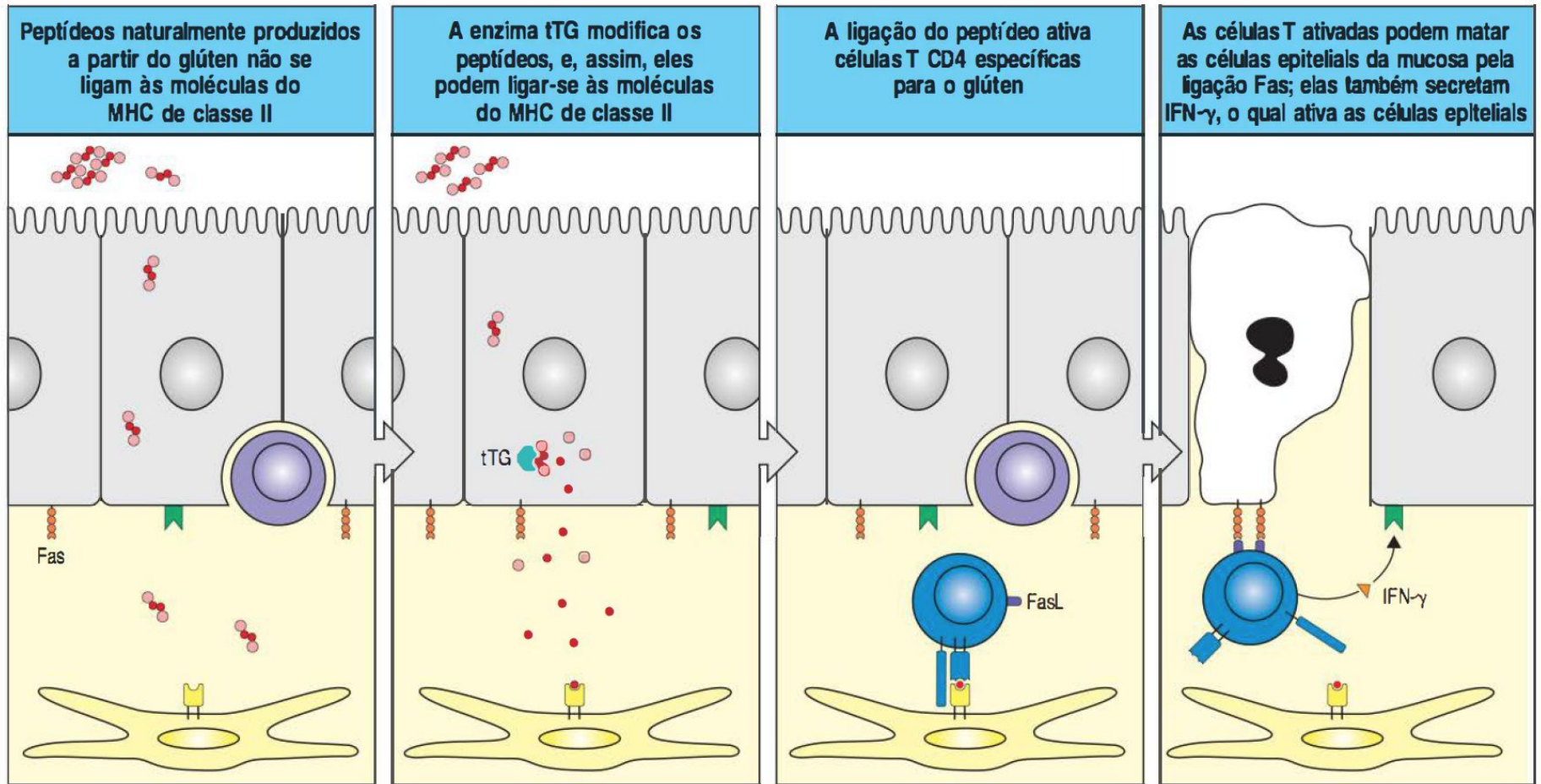
Mutações poligênicas: Doença de Crohn

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

Inflamação estéril: pós-trauma, alterações de temperatura
citotóxicas



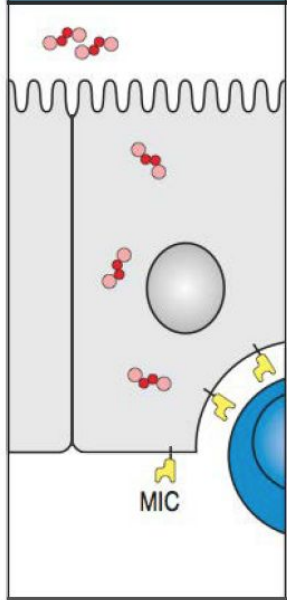
Doença celíaca, alergia alimentar intolerância à lactose



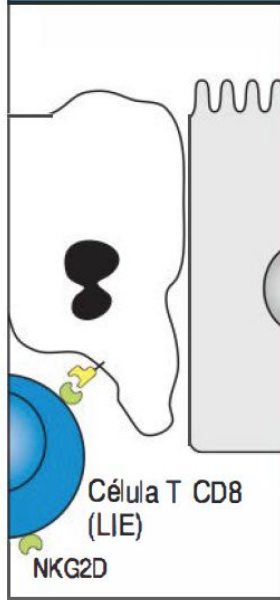
A doença celíaca demonstra uma predisposição genética extremamente forte, e mais de 95% dos pacientes expressam o alelo do MHC de classe II HLA-DQ2, e

Doença celíaca, alergia alimentar intolerância à lactose

Peptídeos do glúten
ativam as células
epiteliais da
mucosa para
expressar
moléculas MIC



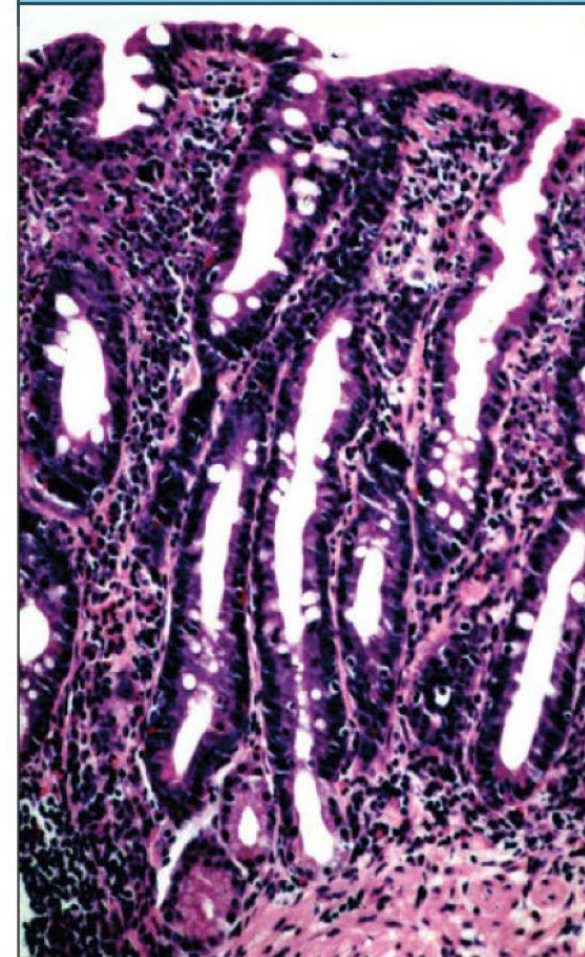
LIEs expressam
NKG2D, que se liga
às moléculas MIC e
ativa os LIEs para
destruírem as
células epiteliais



Jejuno normal



Jejuno na doença celíaca



Antígeno	Sintomas	Tempo de reação
Corante	Irritação (boca, rosto, esôfago)	5 minutos / 30 minutos
Melão	Irritação (boca)	5 minutos
Bijuteria	Inflamação	1 dia
Pó	Coriza, espirro, irritação na pele	15 minutos
Henna	Pele inchada, irritação, vermelhidão	Dia seguinte
Amaciante	Pele irritada, coceira	2 dias
Vitamina B12 (oral)	Irritação (boca)	1 semana de tratamento
Abelha	Edema, vermelhidão, dor	5 minutos
Gato/Cachorro	Coceira, vermelhidão, espirro, coriza	5 minutos
DNase	Choque anafilático	5 minutos
Anticorpo Monoclonal α EGRP	Eritema, edema	5 minutos
Leite		

Obrigada pela sua atenção !