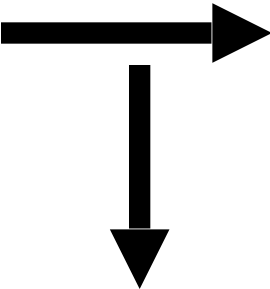


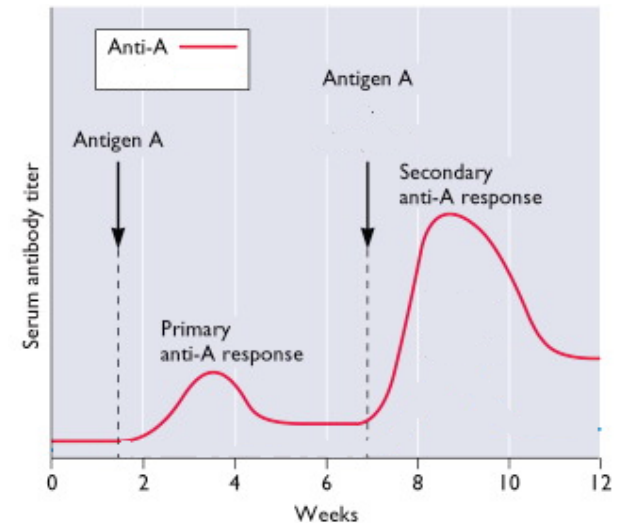
Hipersensibilidades: características gerais

- Hiper = excessiva
- Reações inapropriadas a antígenos inócuos ➡ dano tecidual.
- Tendem a ser crônicas e progressivas.
- São classificadas em quatro tipos: I, II, III e IV

Mecanismos gerais das hipersensibilidades

- Mecanismos são os mesmos utilizados para eliminar patógenos.
- Respostas imunes adaptativas - células T e B.
- Sensibilização  re-exposição (sintomas)

Períodos curtos ou longos
(memória imunológica)

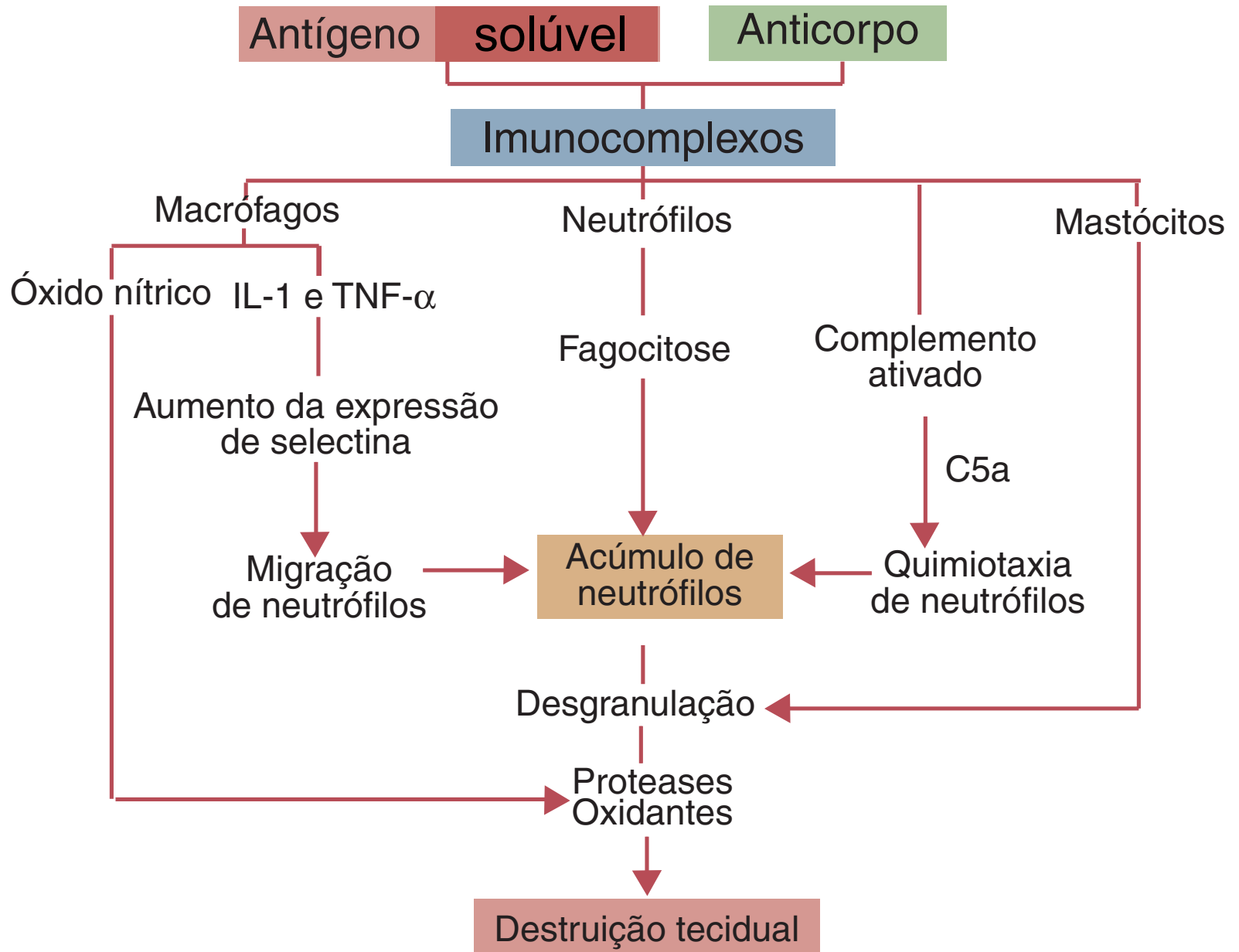


Tipos de reações de hipersensibilidade

Tipo	Mecanismo
I (imediate)	IgE, Th2
II	IgM/IgG
III	Complexos imunes (IgM/IgG)
IV (tardia)	T CD4/CD8

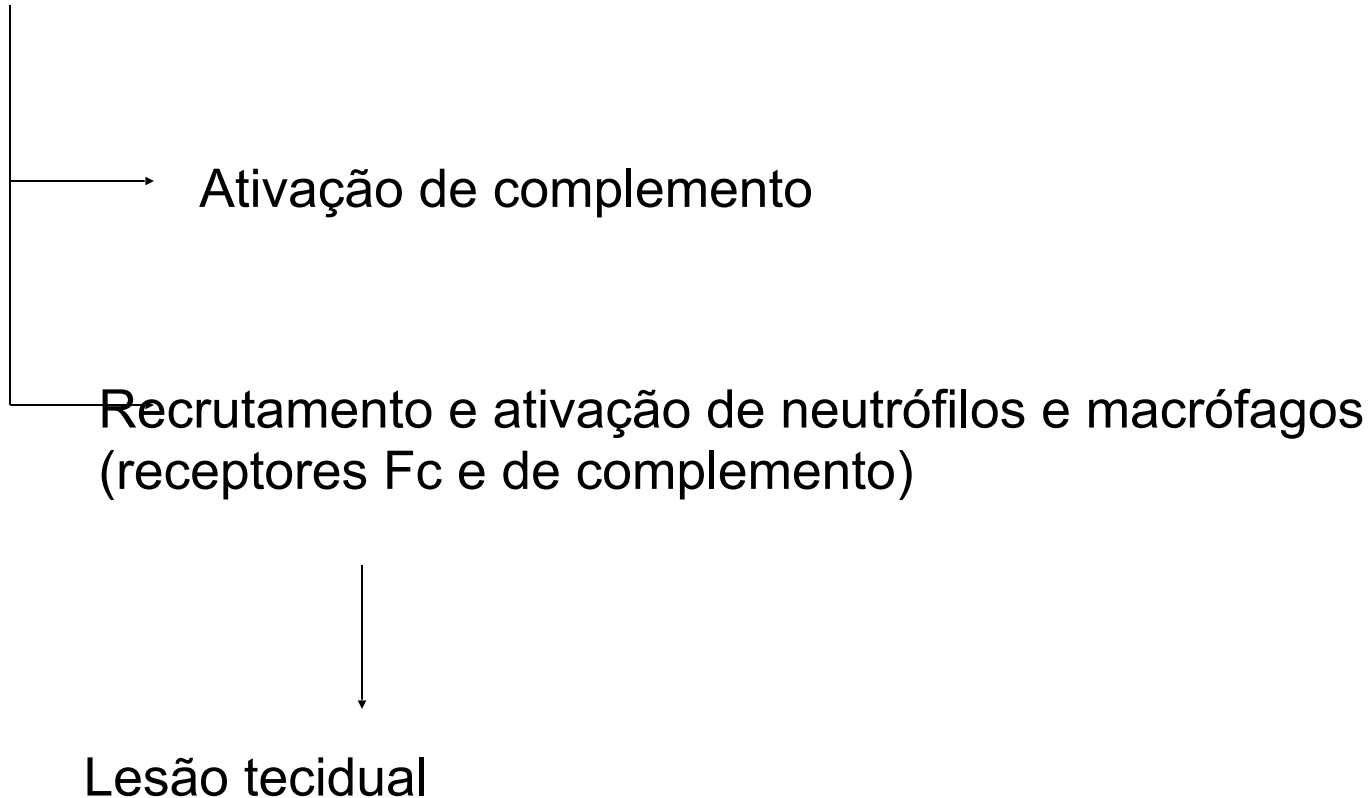
Tipo III - Mediada por anticorpos IgG/IgM
Antígeno solúvel
Imunocomplexos
Participação de neutrófilos

Mecanismos envolvidos na HS-III



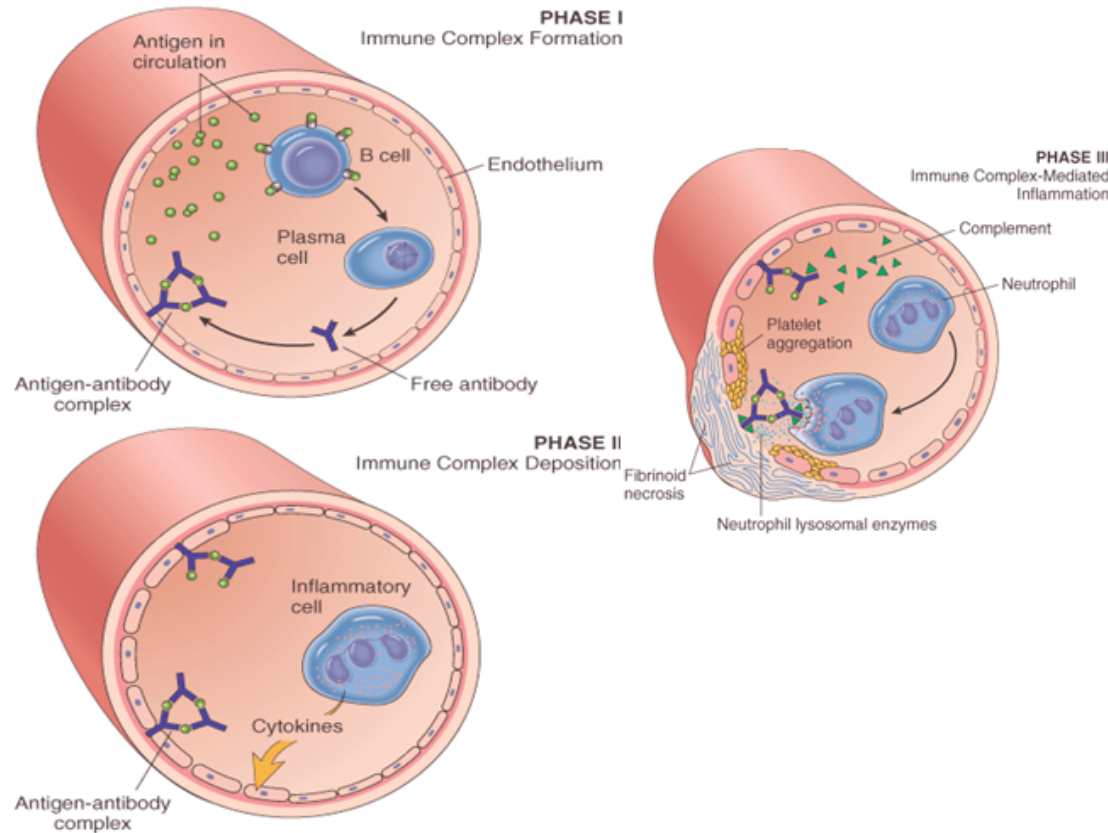
Mecanismos envolvidos

Deposição de complexos imunes



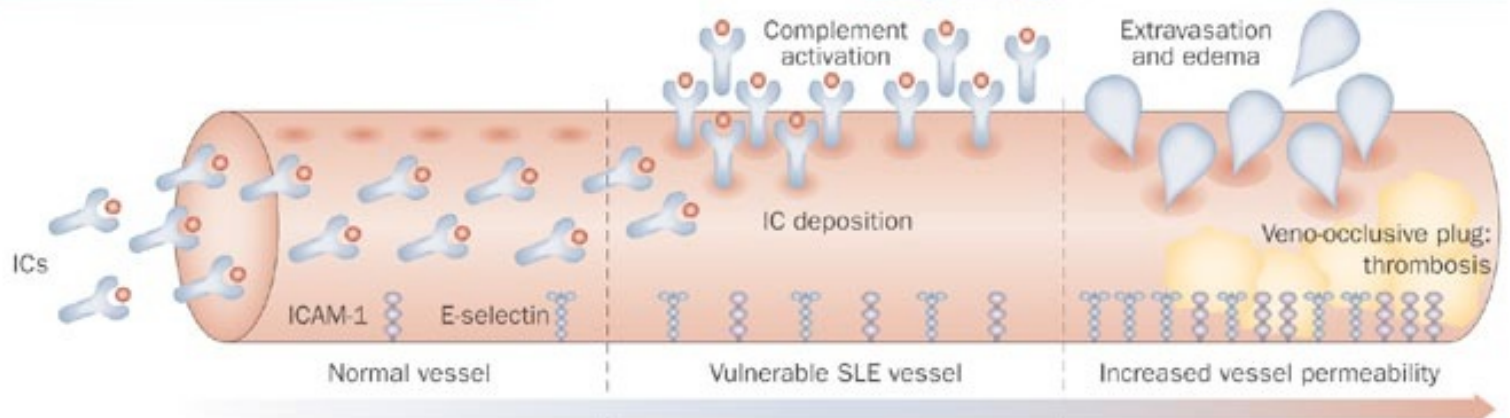
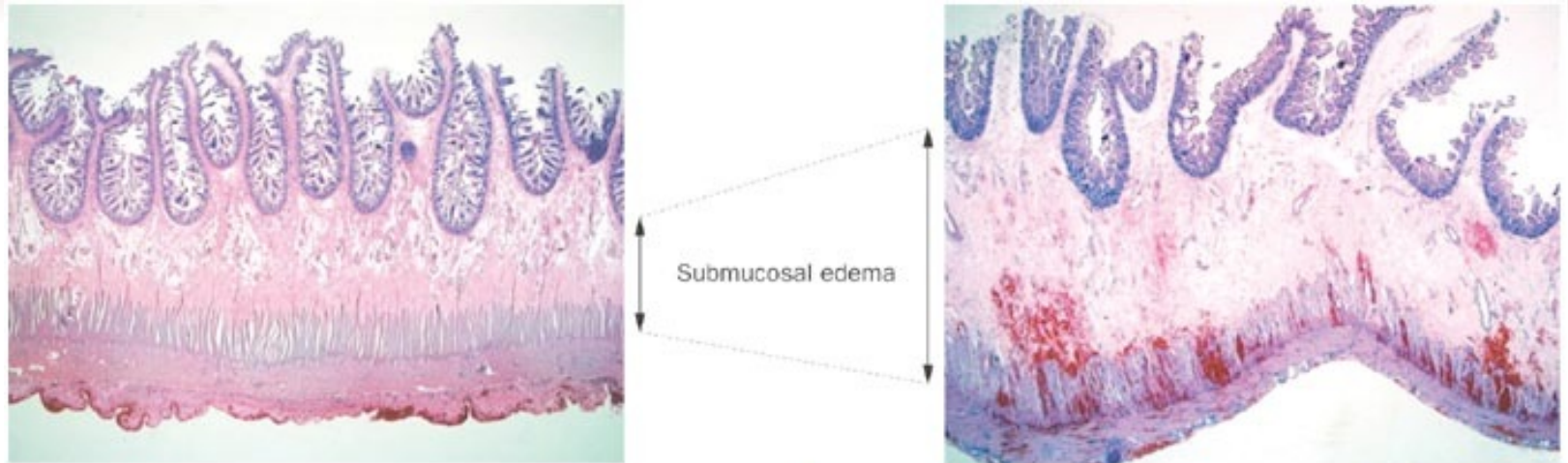
Características refletem local de deposição - em geral sistêmicas.
Pequenos vasos sinoviais, glomérulos renais
Vasculite, artrite, nefrite

Hipersensibilidade tipo III:



- Antígenos solúveis - formação de complexos imunes
- Antígenos próprios ou exógenos
- Deposição nos leitos vasculares
- Dano tecidual

Hipersensibilidade Tipo III - deposição de imunocomplexos



Proposed triggering factors

- Infection: virus, helminth, bacterial infection with microflora change
- Drug: NSAID, PDE4 inhibitor
- Chemical: alcohol, caffeine, ADP
- Other: exercise, food, herbal medicine, eosinophilia

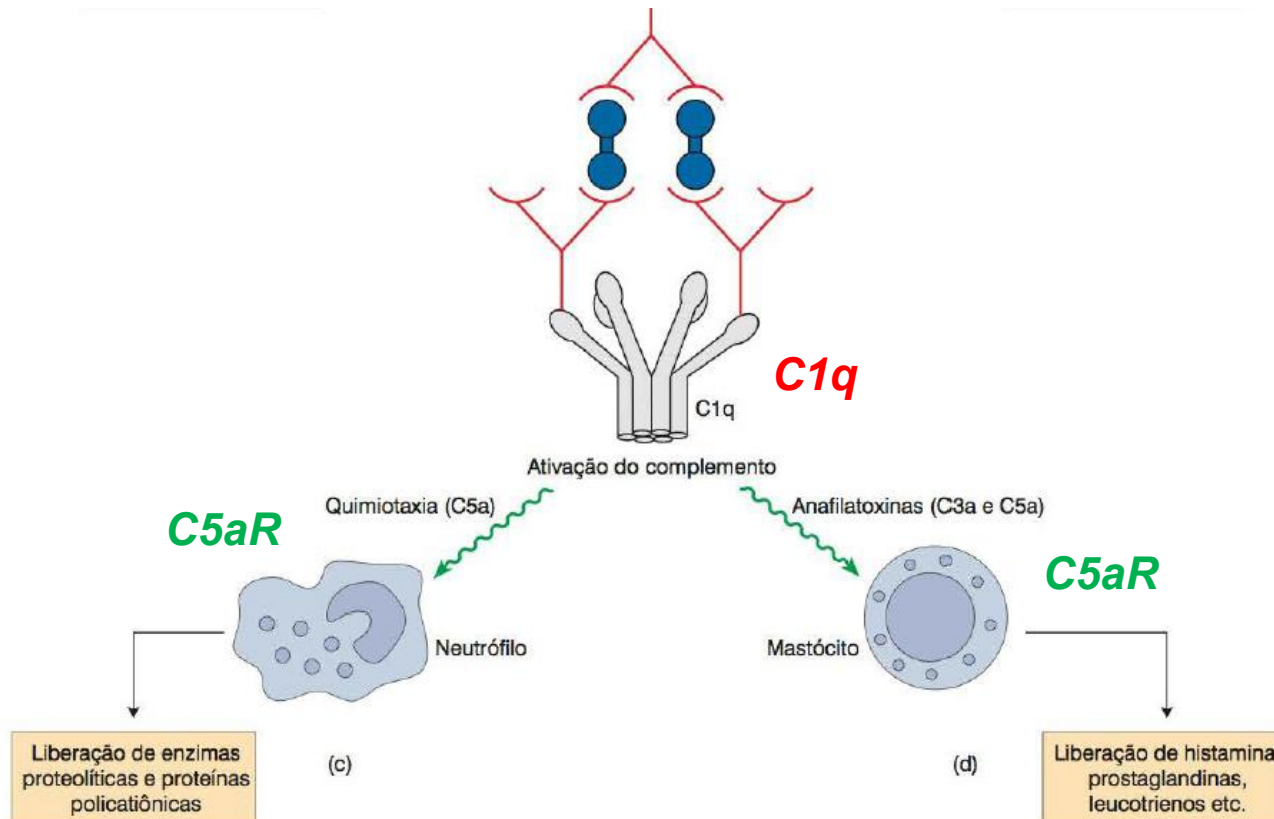
Activation of inflammation

- Inflammatory cell infiltration
- Endothelial cell activation
- IC deposition
- Complement activation
- Submucosal edema

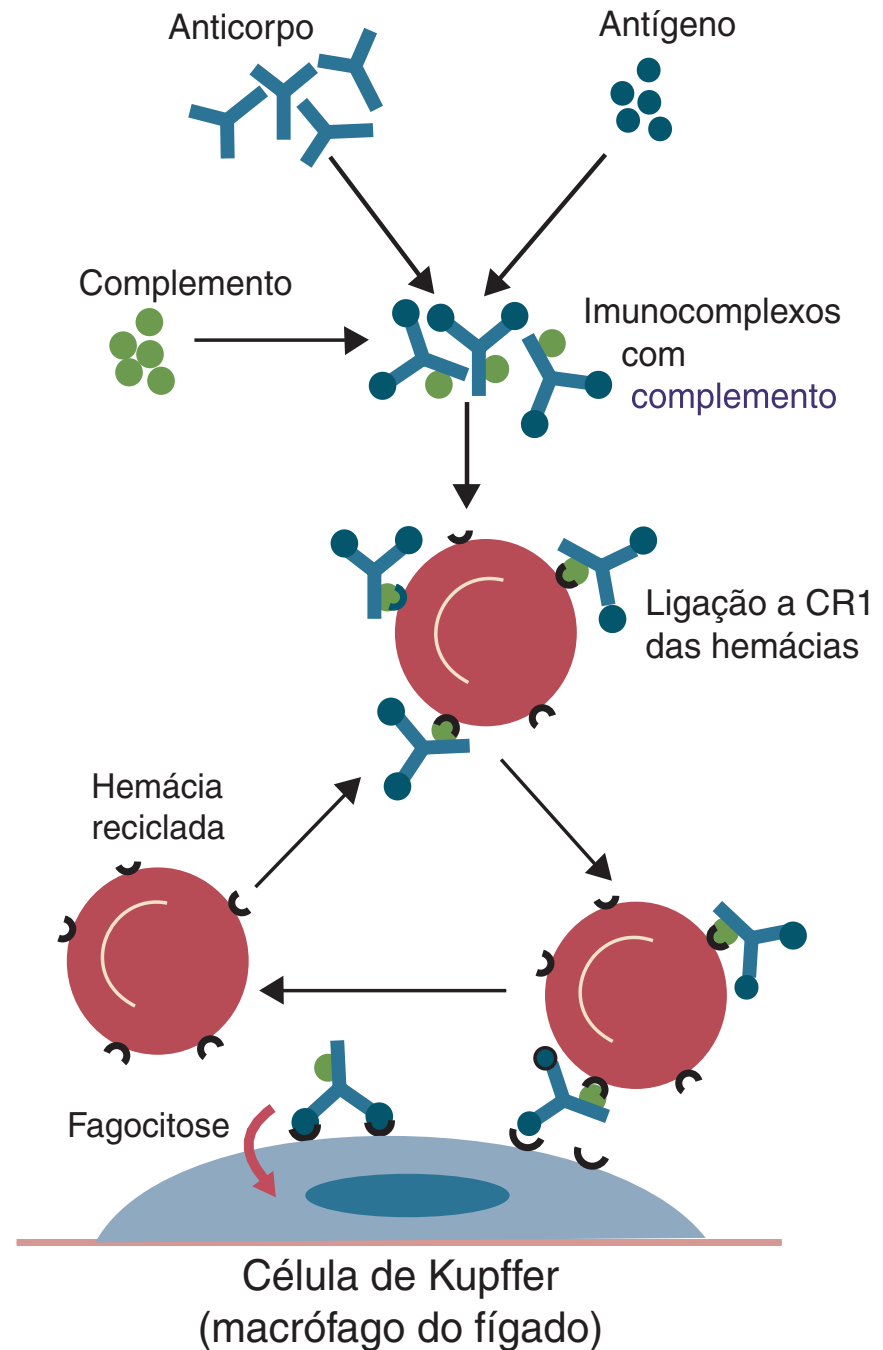
Vascular change

- Leukocytoclast formation secondary to IC deposition
- Occlusive vasculopathy
- Thrombus formation
- Intestinal ischemia or infarction, or both
- Hemorrhage and perforation

Imunocomplexo

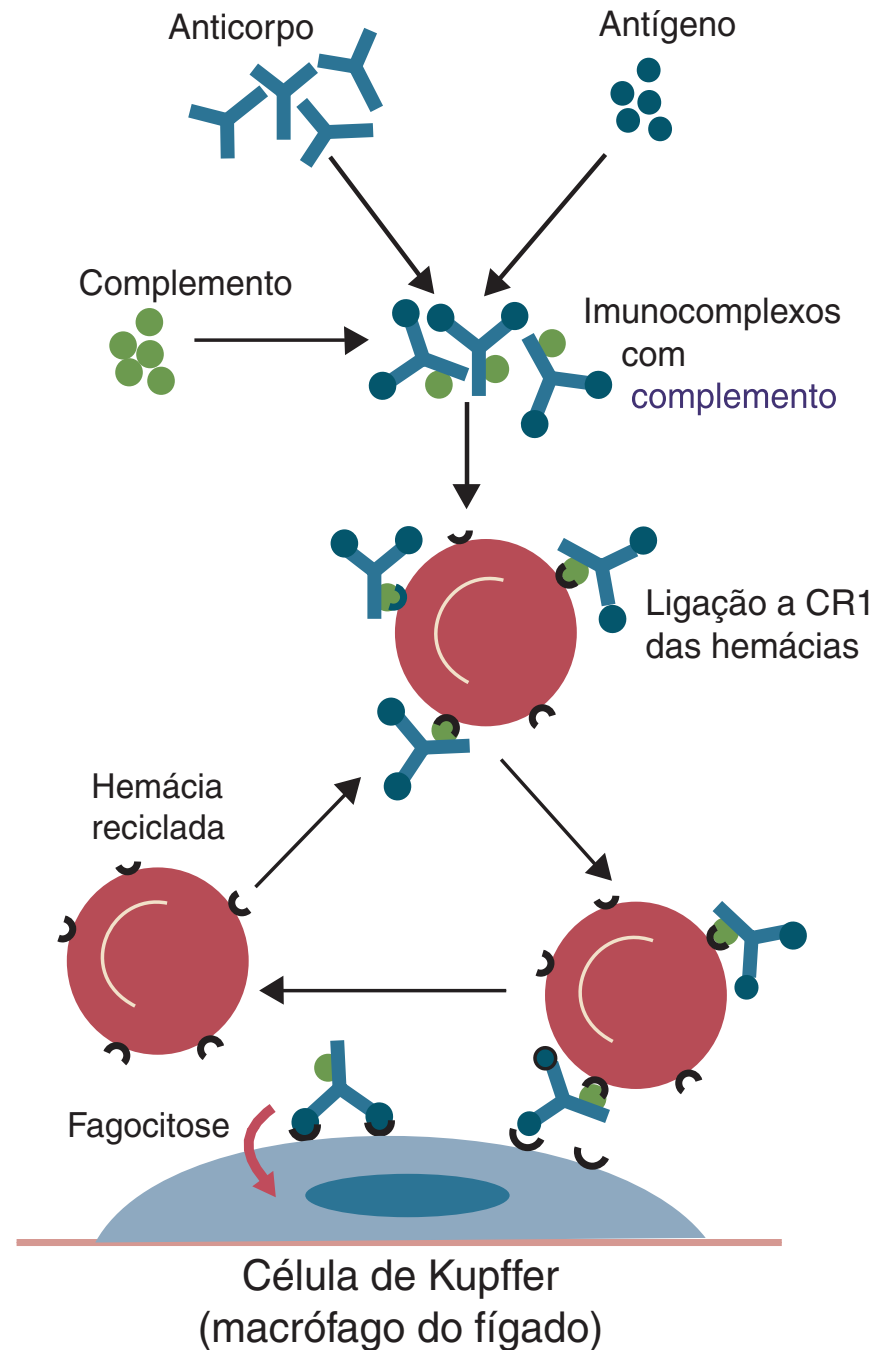


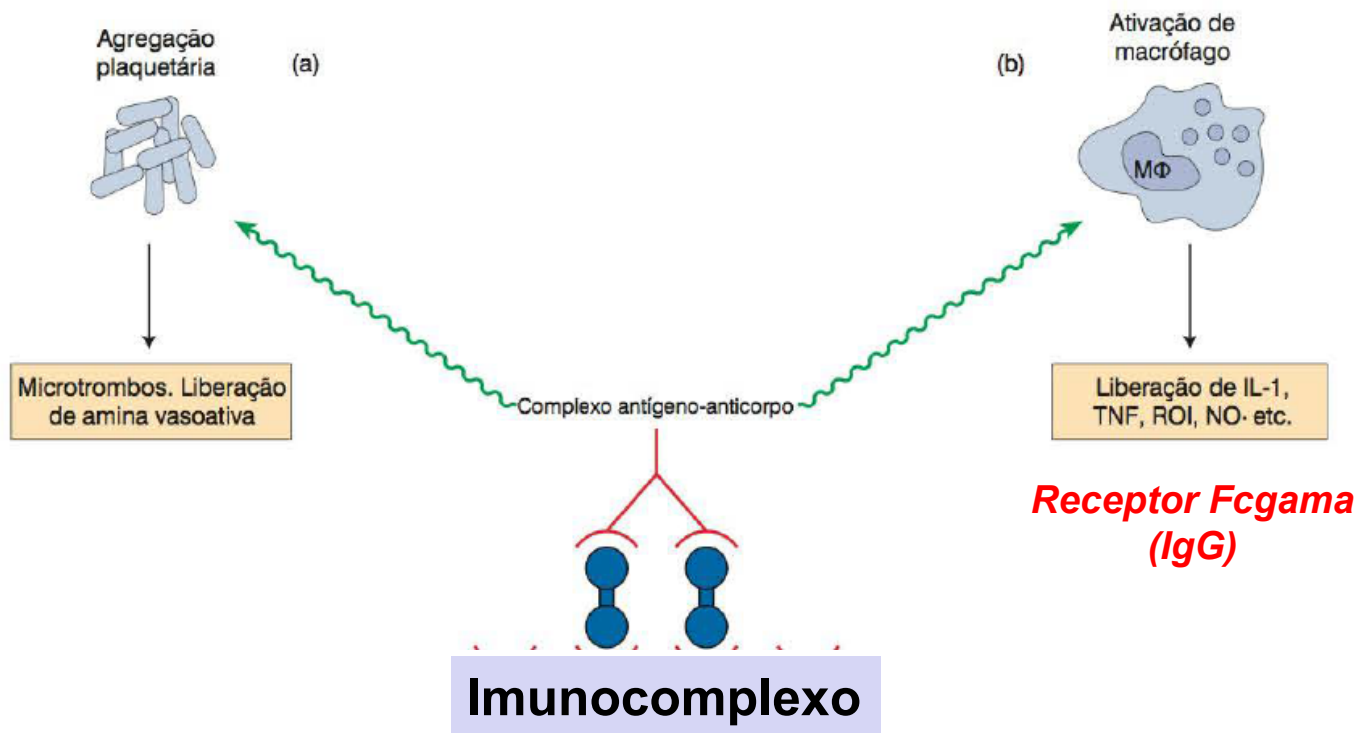
Em primatas, os
imunocomplexos se
ligam aos CRs na
superfície dos
eritrócitos.



Em primatas, os imunocomplexos se ligam aos CRs na superfície dos eritrócitos.

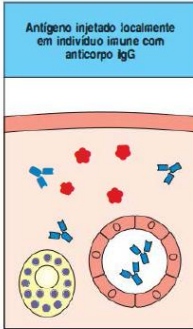
Em outros mamíferos, ligam-se aos CRs das plaquetas.



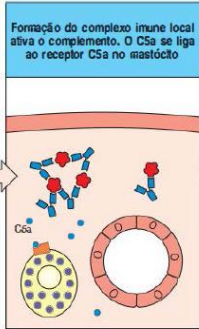


Reação de Arthus

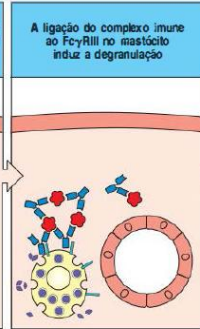
Difusão de IgG
na pele (derme)



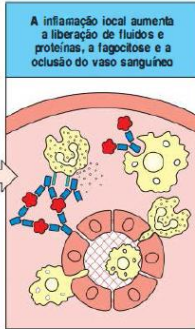
Formação
do IC*



Ativação de
MC via C5a



Formação de edema
e eritema



1-2 horas

Reação de Arthus

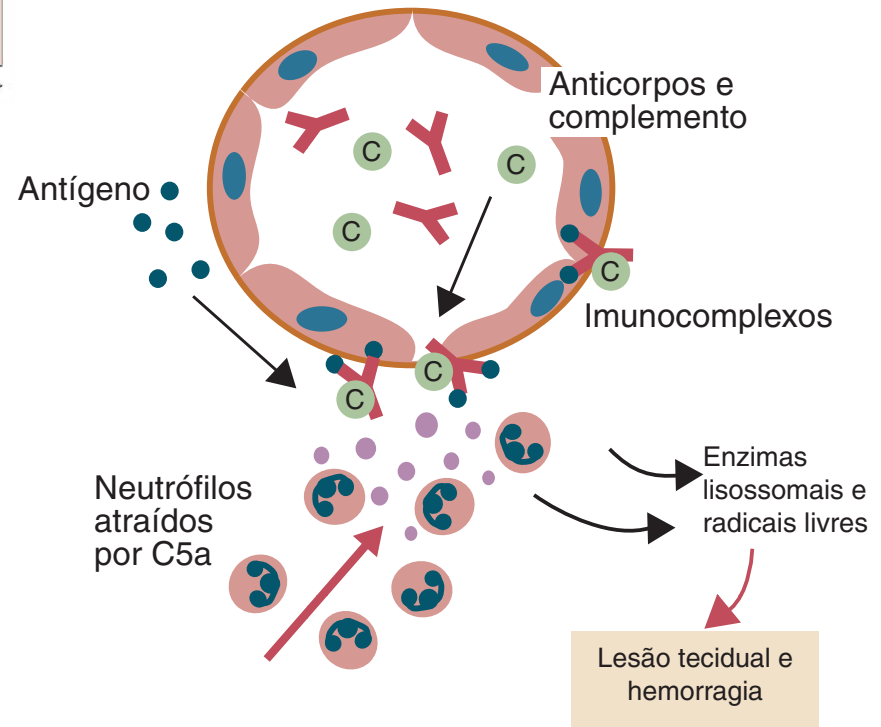
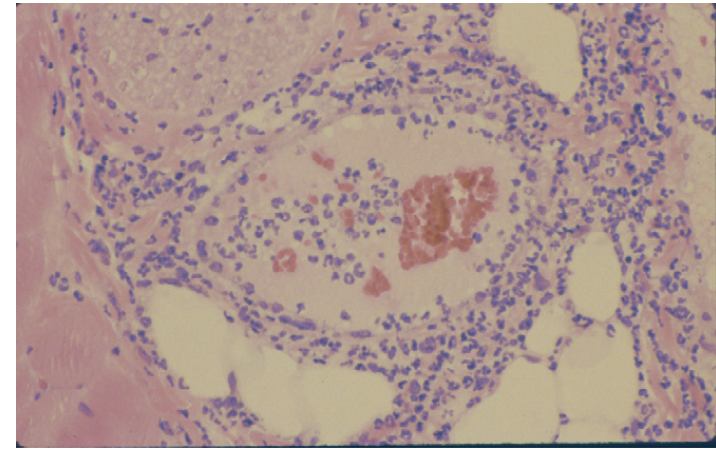
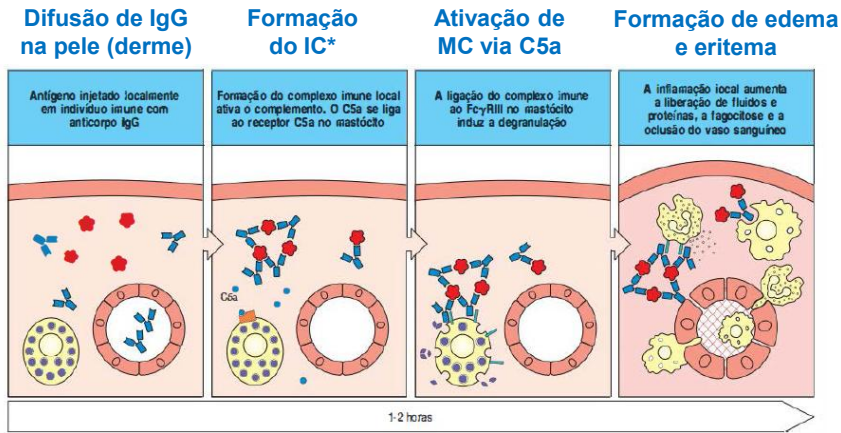
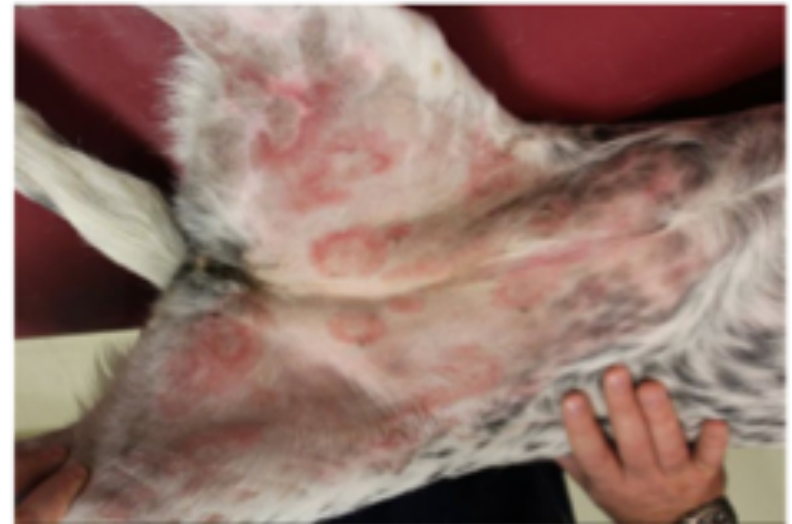
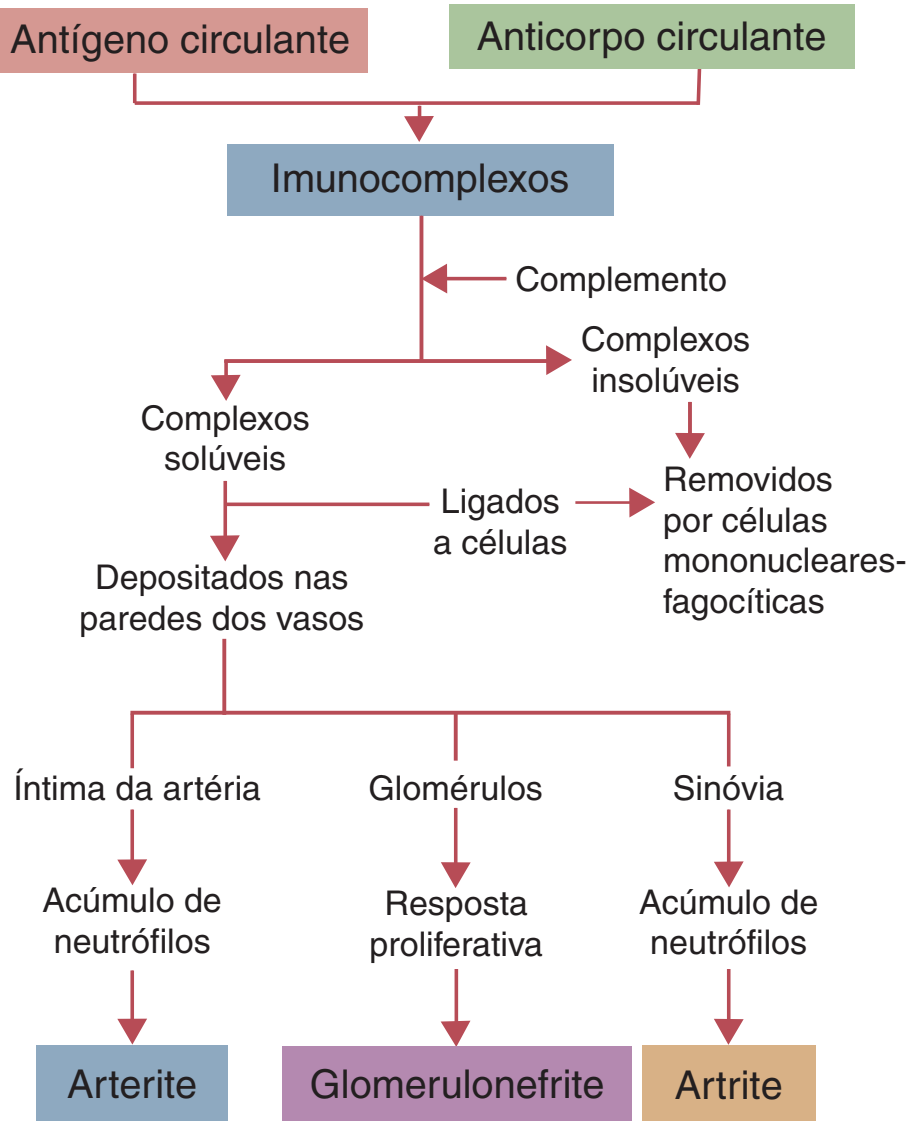


FIG. 32.1 Os mecanismos de uma reação de Arthus e corte histológico de pele de um gato com essa reação 6 horas após a inoculação intradérmica de hemácias de galinha. (Cortesia do Dr. A. Kier.)

Patogênese da Doença do Soro

- Administração de soro de outra espécie animal (anti-ofídico, por exemplo)



Patogênese da Doença do Soro

- Administração de soro de outra espécie animal (anti-ofídico, por exemplo)

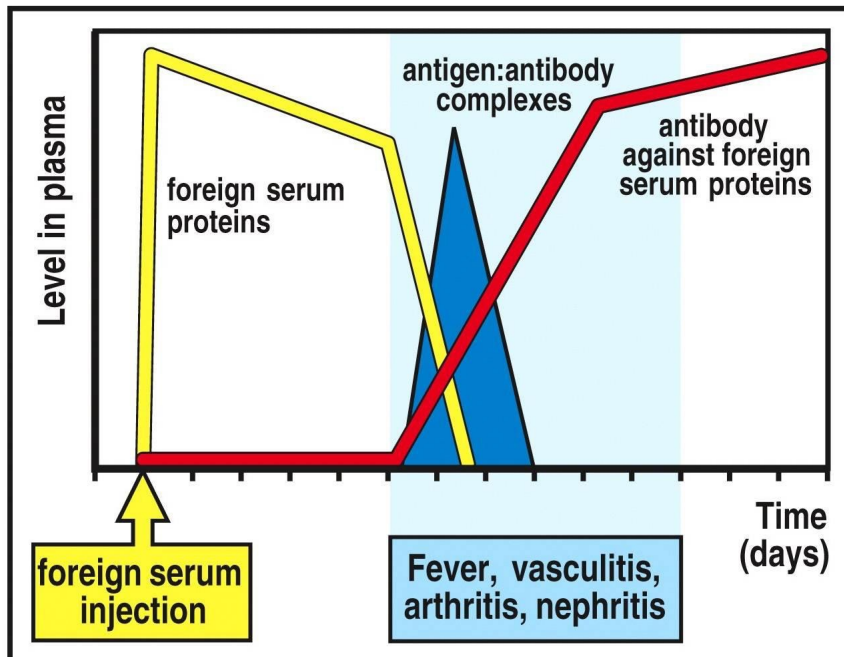


Figure 12-23 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

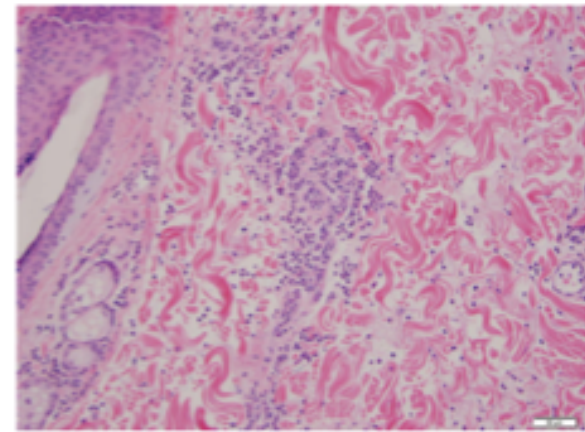


FIGURE 2 Histopathology of skin lesions was consistent with vasculitis, demonstrating mild to moderate numbers of neutrophils in the superficial dermis with leukocytoclastic changes and fibrinoid necrosis of vessel walls, mild intercellular edema in the dermis, and moderate lymphatic dilation

Glomerulonefrite por deposição de imunocomplexos (MPGN)

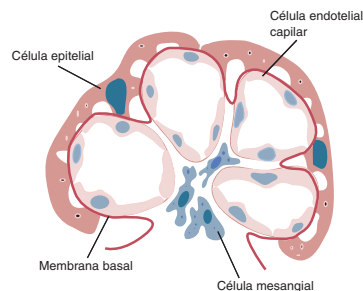
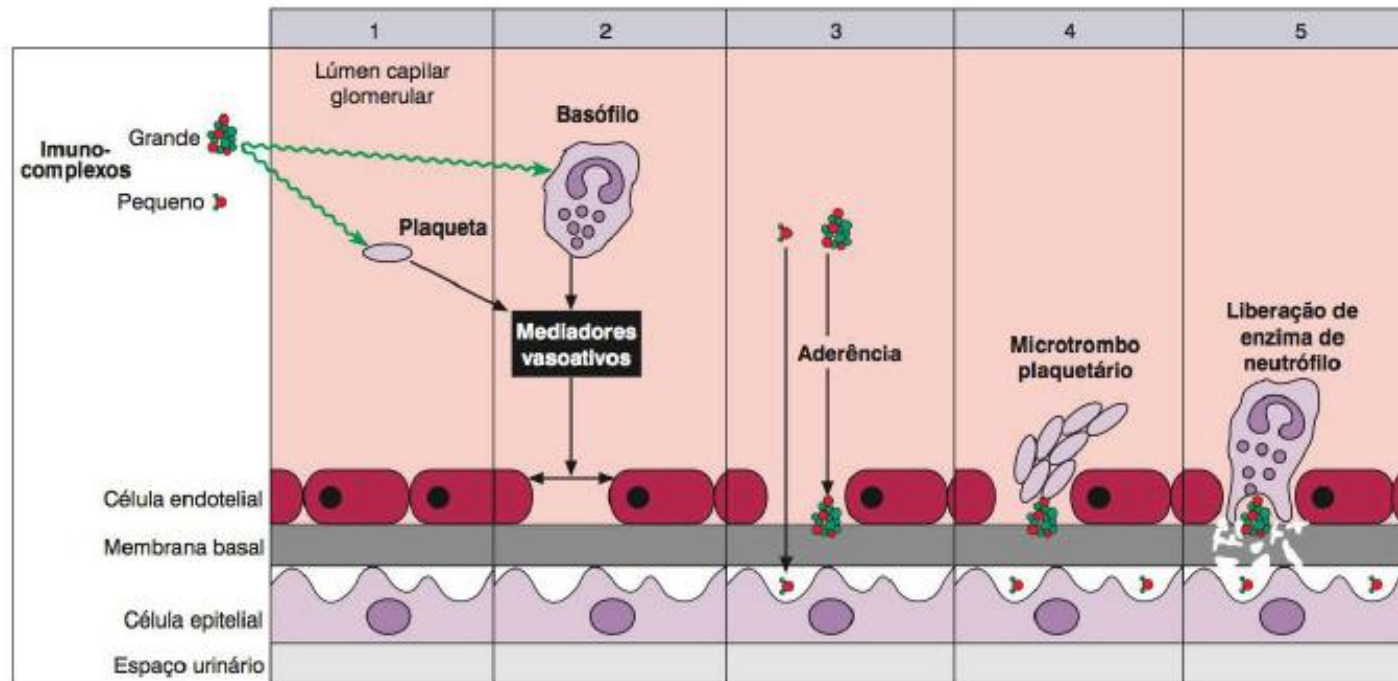


FIG. 32.7 A estrutura de um glomérulo normal. Os imunocomplexos podem ser depositados em ambos os lados da membrana basal do glomérulo ou em seu interior.

Glomerulonefrite por deposição de imunocomplexos (MPGN)

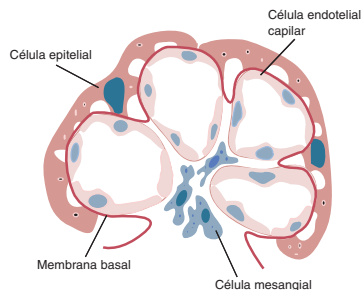
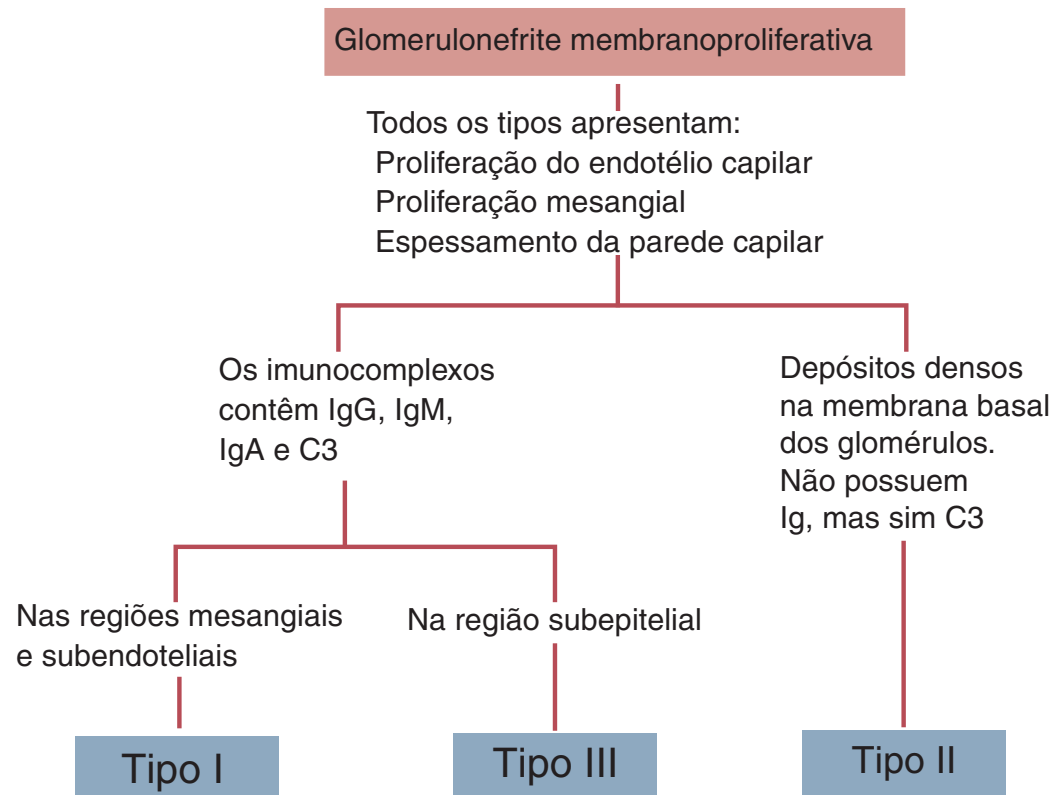


FIG. 32.7 A estrutura de um glomérulo normal. Os imunocomplexos podem ser depositados em ambos os lados da membrana basal do glomérulo ou em seu interior.

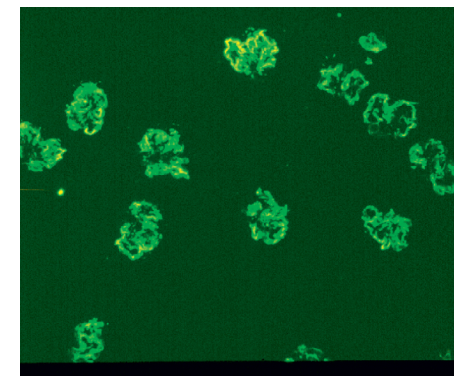
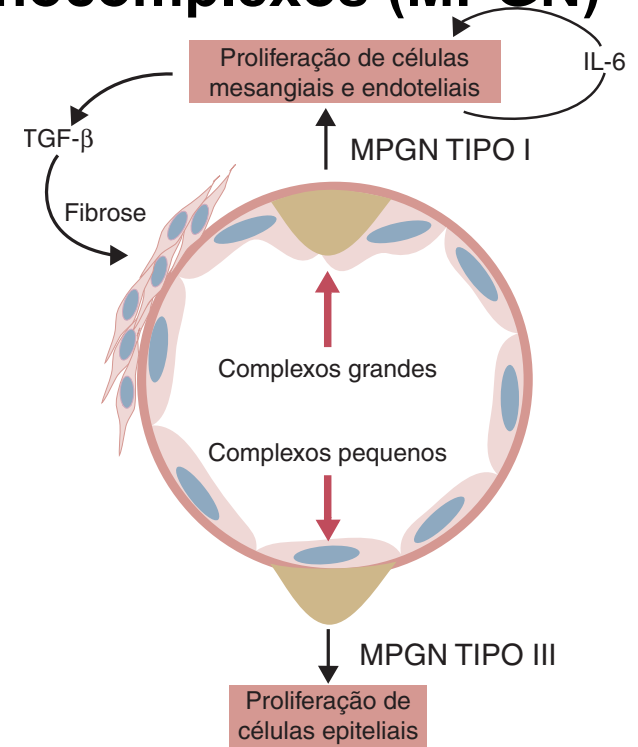
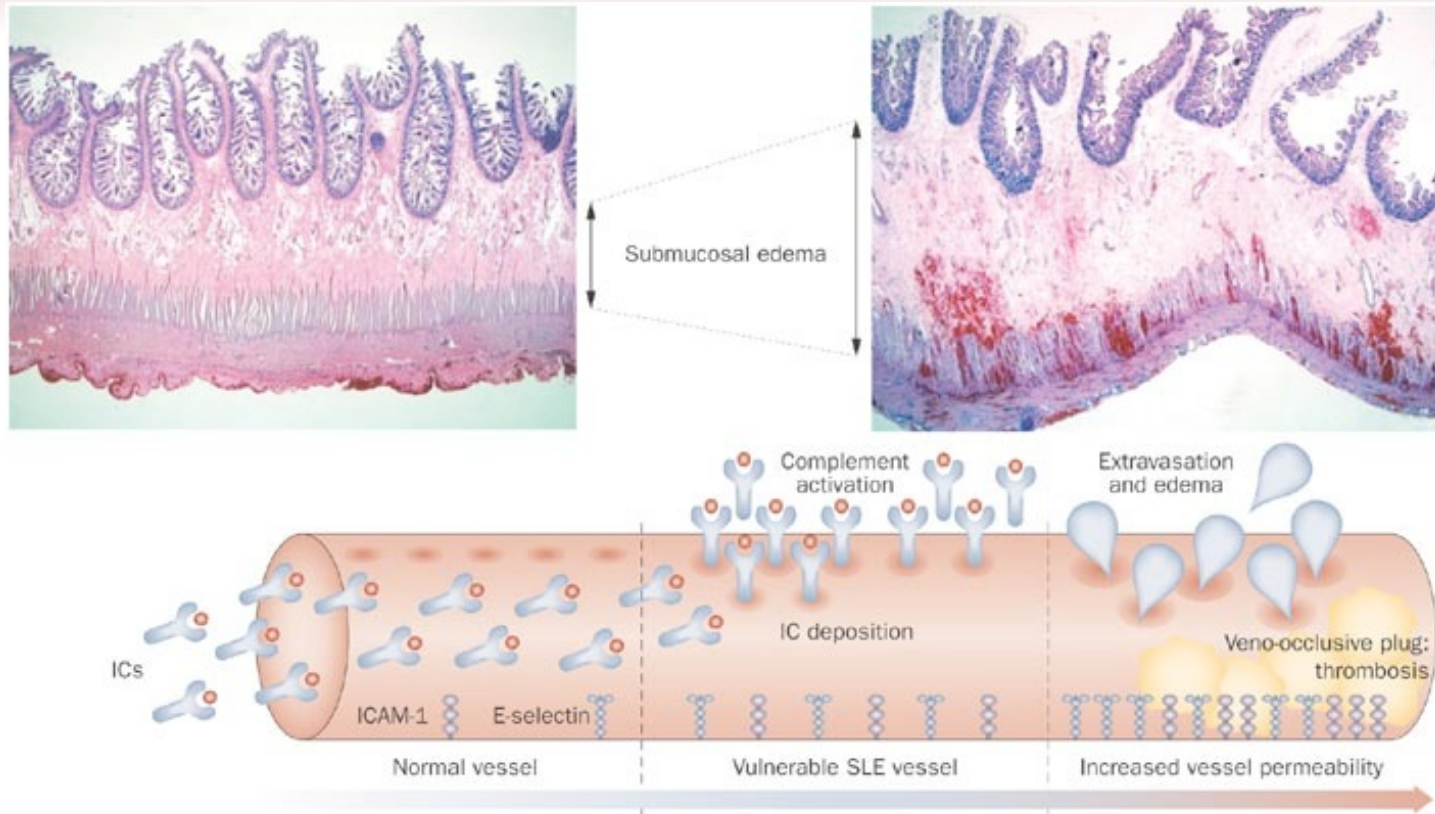


FIG. 32.10 Micrografia fluorescente de um corte de rim de cordeiro Finnish-Landrace com glomerulonefrite mediada por imunocomplexos. As globulinas anticarneiros marcadas revelam a presença de depósitos granulosos e grosseiros, característicos da glomerulonefrite membranoproliferativa do tipo I, em muitos glomérulos. (De Angus KW, Gardiner AC, Morgan KT, et al: Mesangiocapillary glomerulonephritis in lambs. II. Pathological findings and electron microscopy of the renal lesions, *J Comp Pathol* 84:319-330, 1974.)

Hipersensibilidade Tipo III - deposição de imunocomplexos

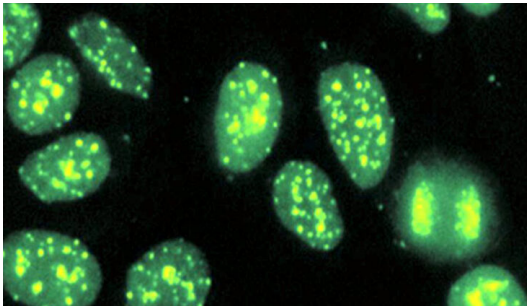


- nefropatia por IgA
- púrpura hemorrágica
- hipersensibilidade a drogas
- doença pulmonar obstrutiva crônica

Lupus Eritematoso Sistêmico (LES ou SLE)

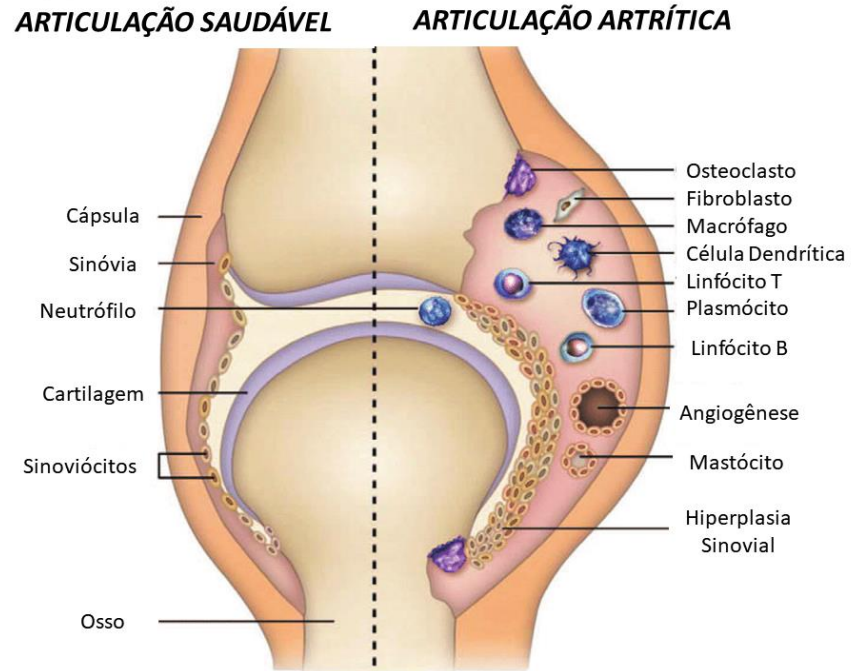
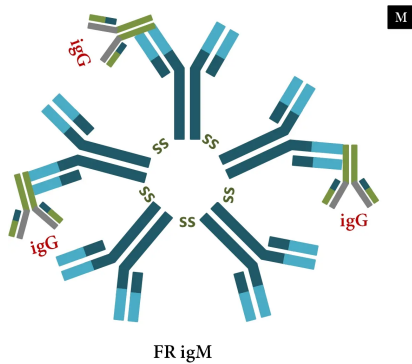


título anti-ANA (Ac Anti-Núcleo) (critério Dx)



Artrite Reumatóide por deposição de imunocomplexos

- * incidência 0,5-2% em humanos
- * responsiva a imunomoduladores
- * Fator Reumatóide (FR) = critério diagnóstico



Doenças autoimunes causadas por hipersensibilidade tipo III

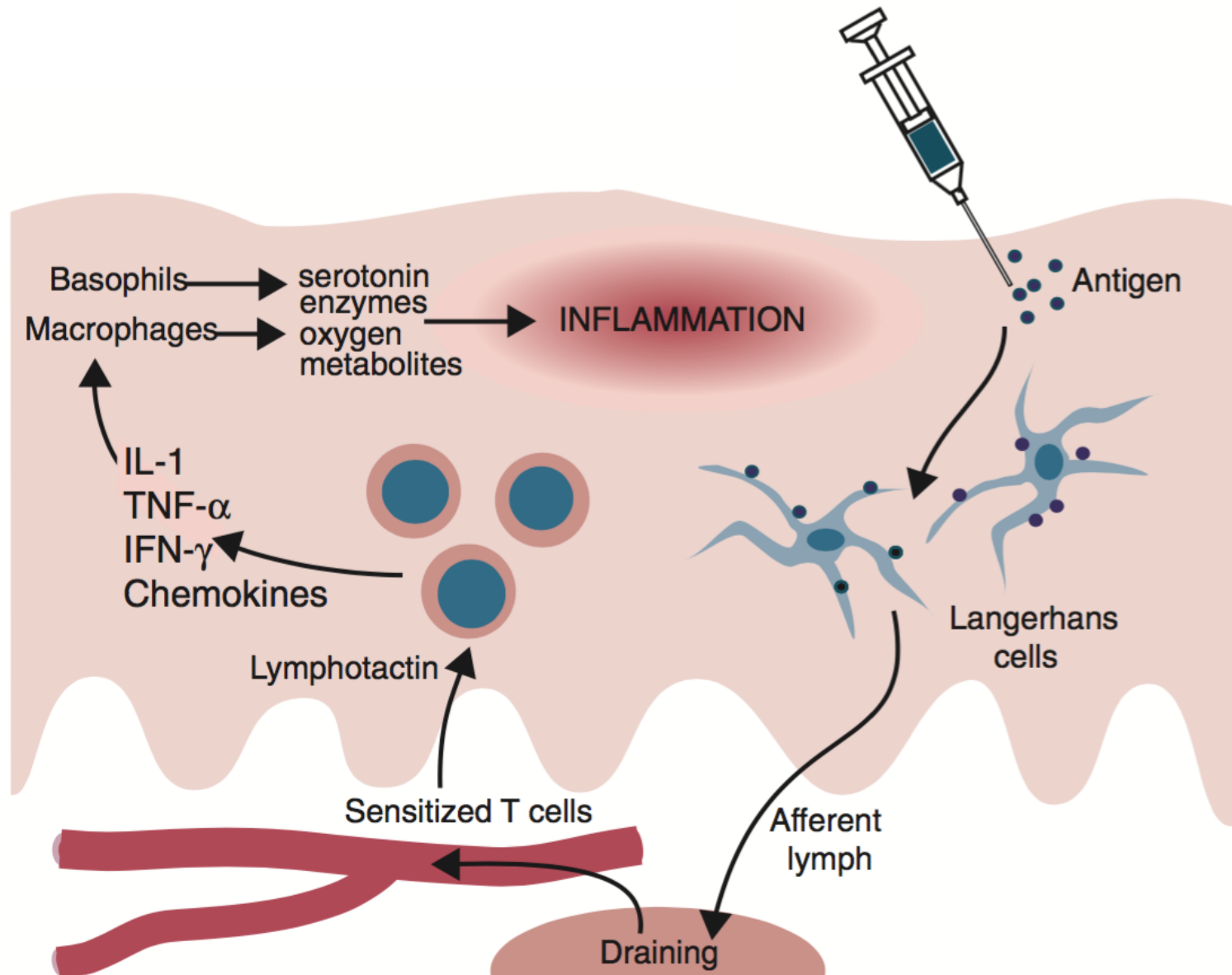
- Artrite Reumatóide
- Lupus Eritematoso Sistêmico
- Lupus Eritematoso Discóide
- Síndrome de Sjögren (*shô-grin*)
- Ceratoconjuntivite Seca (síndrome uveodermatológica)
- Poliartrite/Polissinovite (vs AR)
- Vasculite Autoimune

**The results of the "cat scan" weren't
what House was expecting.**

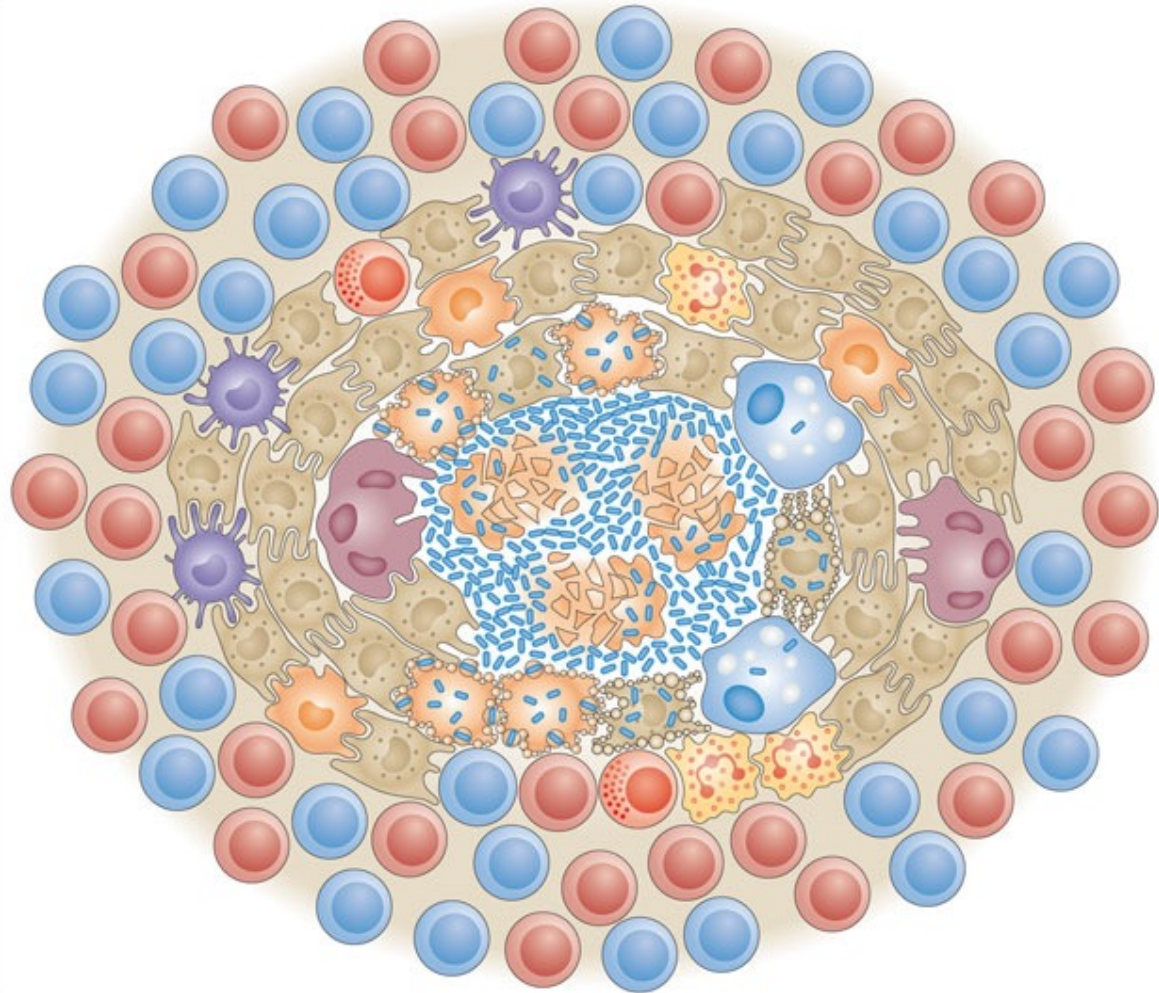
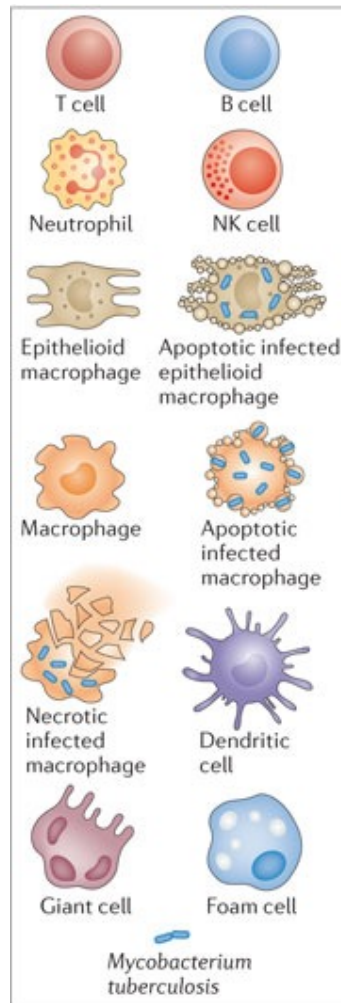
It could be Lupus.

Tipo IV - Mediada por células T (hipersensibilidade tardia)

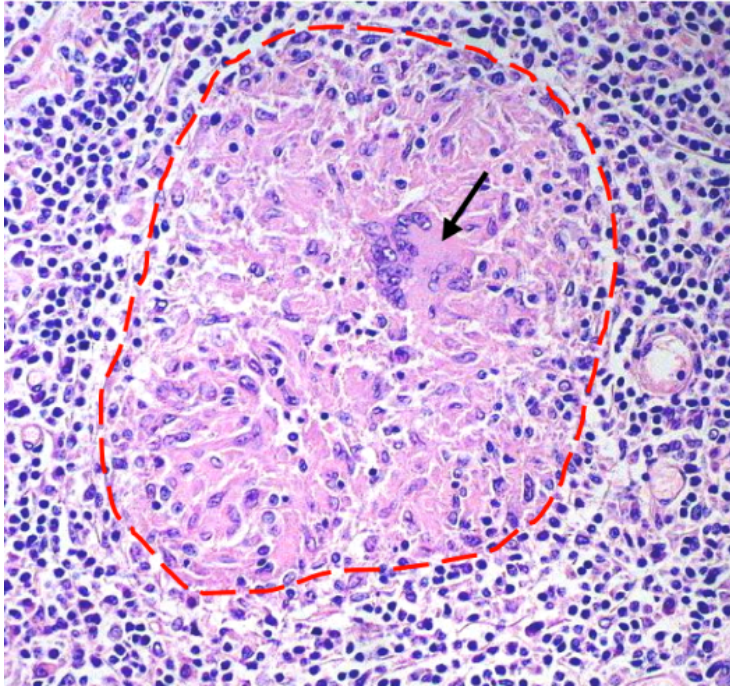
Hipersensibilidade Tipo IV ou Tardia



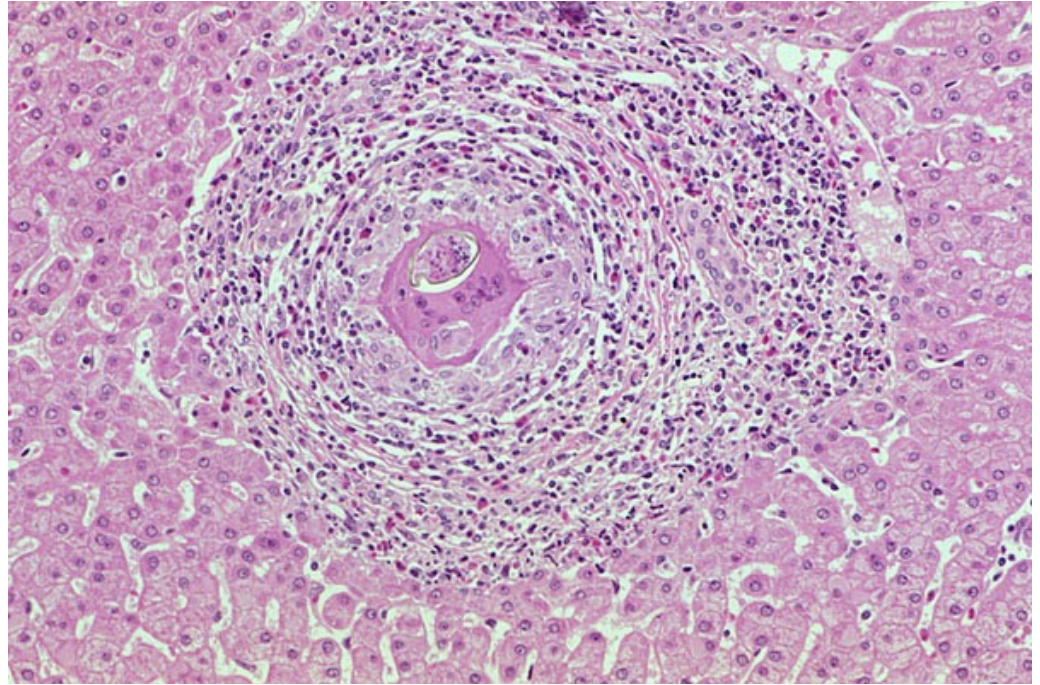
O Granuloma



O Granuloma



Pulmão - tuberculose



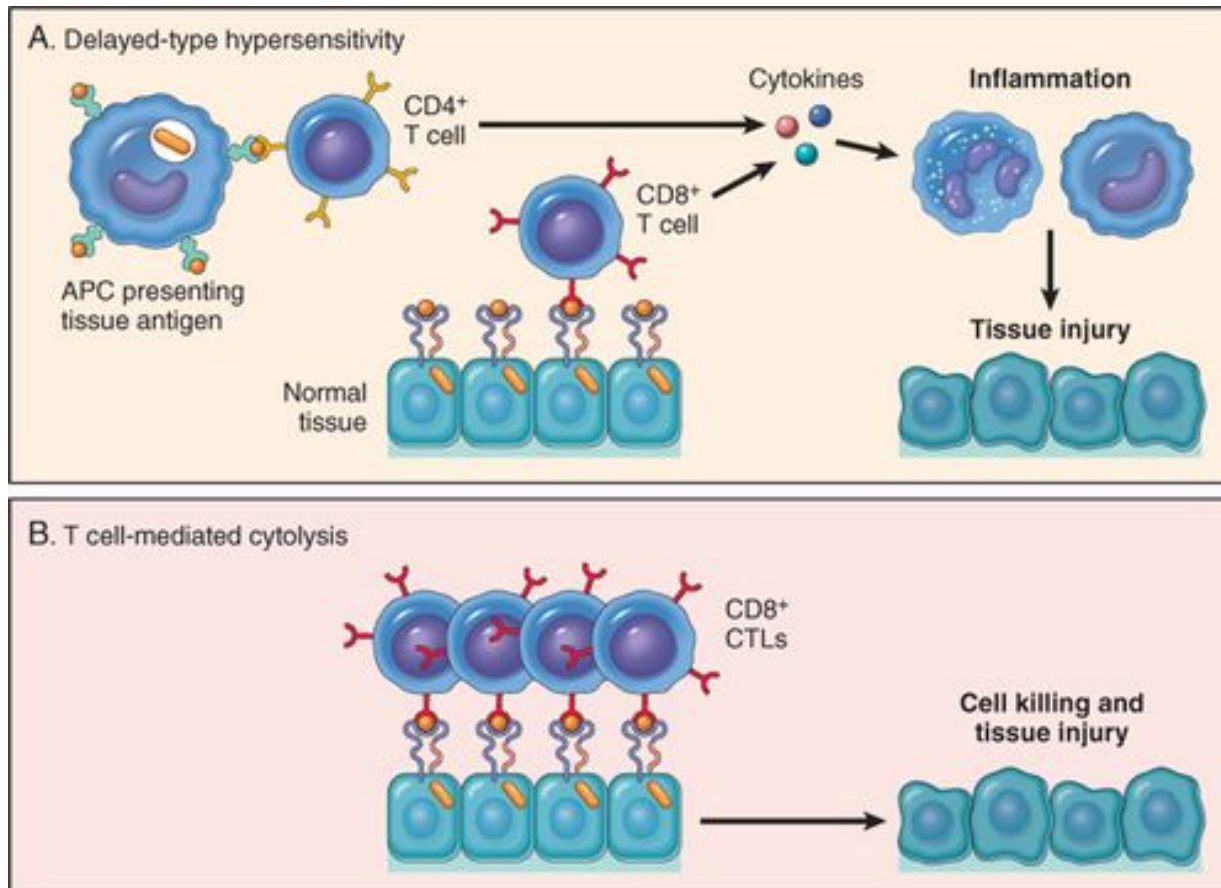
Fígado - esquistossomose

Hipersensibilidade tipo IV ou tardia

- Desenvolve-se 24h-48h após contato com antígeno.
- Autorreativas ou contra antígenos exógenos.
- Mecanismo imunológico de várias doenças autoimunes: esclerose múltipla, diabetes tipo 1 ("juvenil"), etc.
- Podem acompanhar infecções por patógenos intracelulares: hepatites virais, tuberculose, etc.
- Dermatites de contato - formação de neoantígenos (conjugação com proteínas tissulares).

Hipersensibilidade tipo IV ou tardia

- Células T CD4 Th1 e Th17, T CD8.
- Secreção de citocinas - inflamação.
 - IL-17: recruta neutrófilos
 - IFN-g: ativa macrófagos
 - TNF: recruta e ativa vários leucócitos
- Citotoxicidade direta por células T CD8.



Granuloma - hipersensibilidade tipo 4 crônica

- Inflamação em volta da fonte de antígenos ou patógeno.
- Incapacidade de eliminar antígeno ou agente infeccioso.
- Inflamação crônica.
- Importante para conter disseminação do patógeno (?)
- Modificação dos macrófagos, formação de células gigantes multinucleadas.
- Dano tecidual, fibrose.
- Tuberculose (pulmão), esquistossomose (fígado).

Tuberculosis

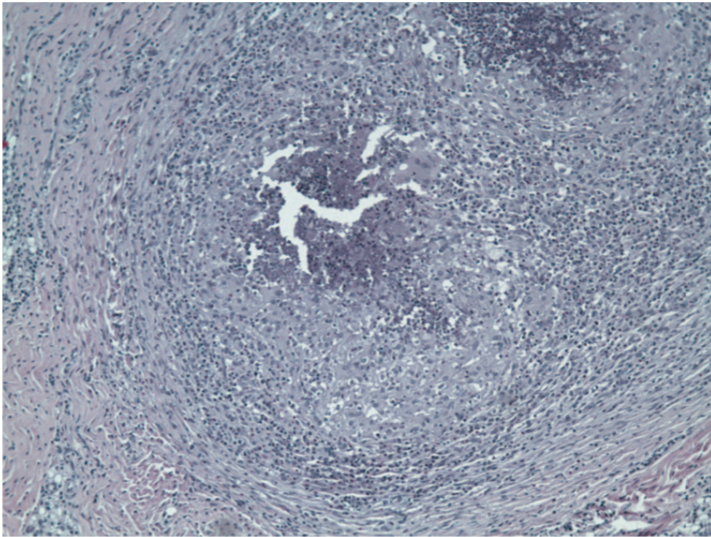


FIG. 33.4 A histological section from the lymph node of a cow infected with *Mycobacterium bovis* showing a small tubercle. The dark central mass is caseous material. It is surrounded by layers of macrophages and lymphocytes and walled off by fibroblasts. (Courtesy Dr. J. Edwards.)

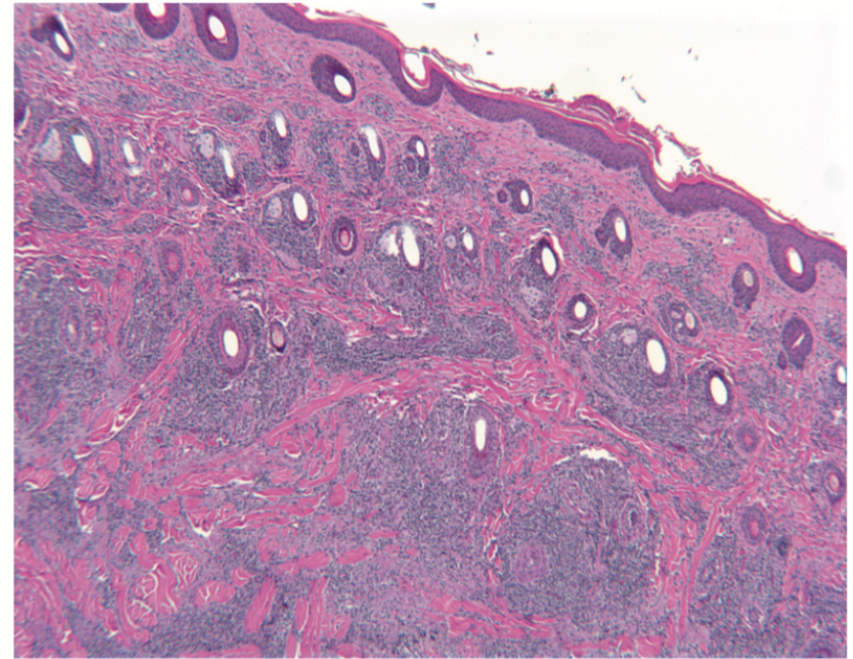
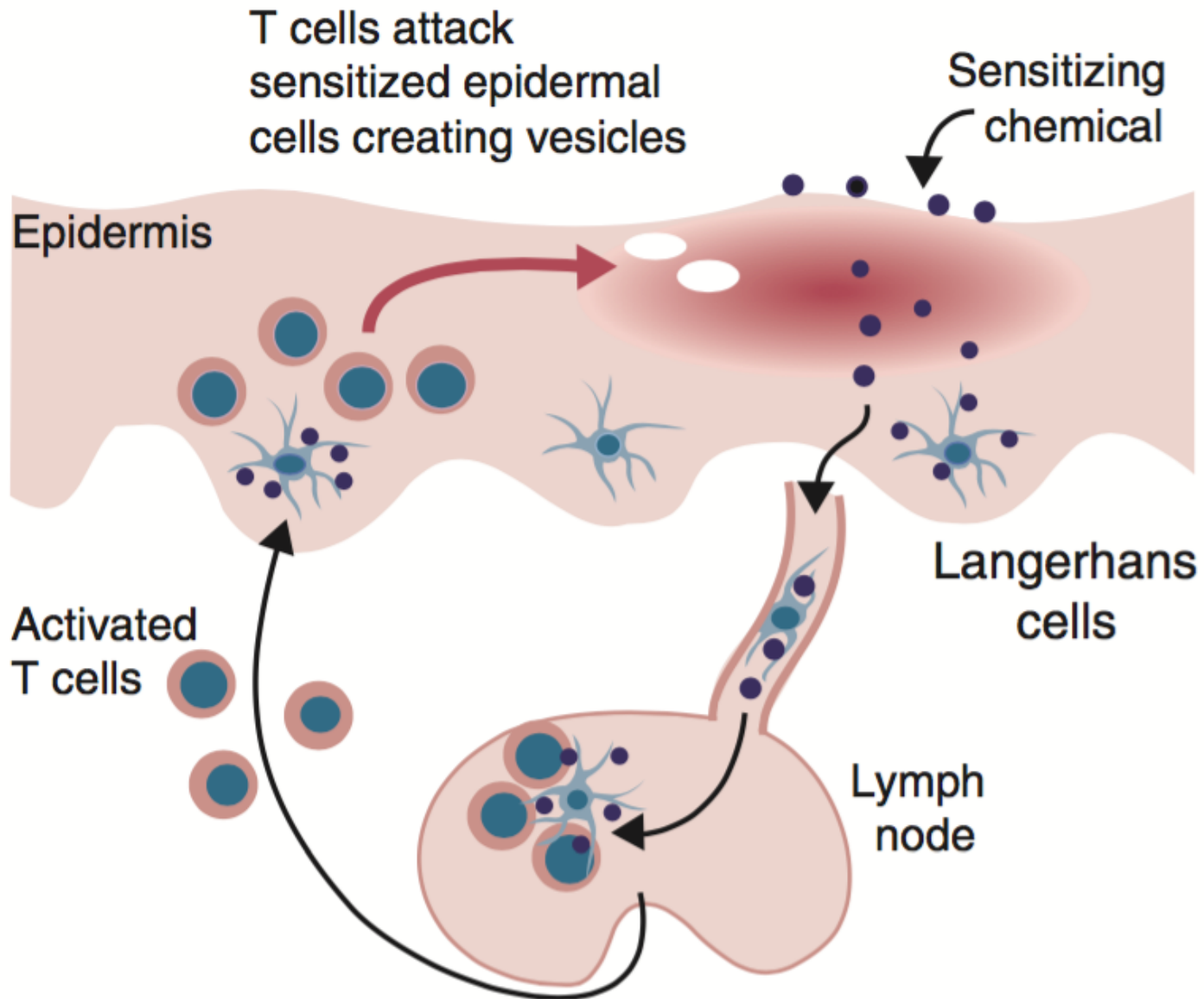


FIG. 33.1 A histological section of a positive tuberculin reaction in bovine skin. Note the perivascular mononuclear cell infiltration as well as the lack of neutrophils or edema. (Courtesy Dr. G. Adams.)



Patogenia da Dermatite por Contato



Dermatite de contato

Alergia a metais - principalmente níquel e cromo.

Alguns medicamentos, plantas, produtos de limpeza

Couros

Inseticidas



A Doença Celíaca é uma hipersensibilidade tipo IV

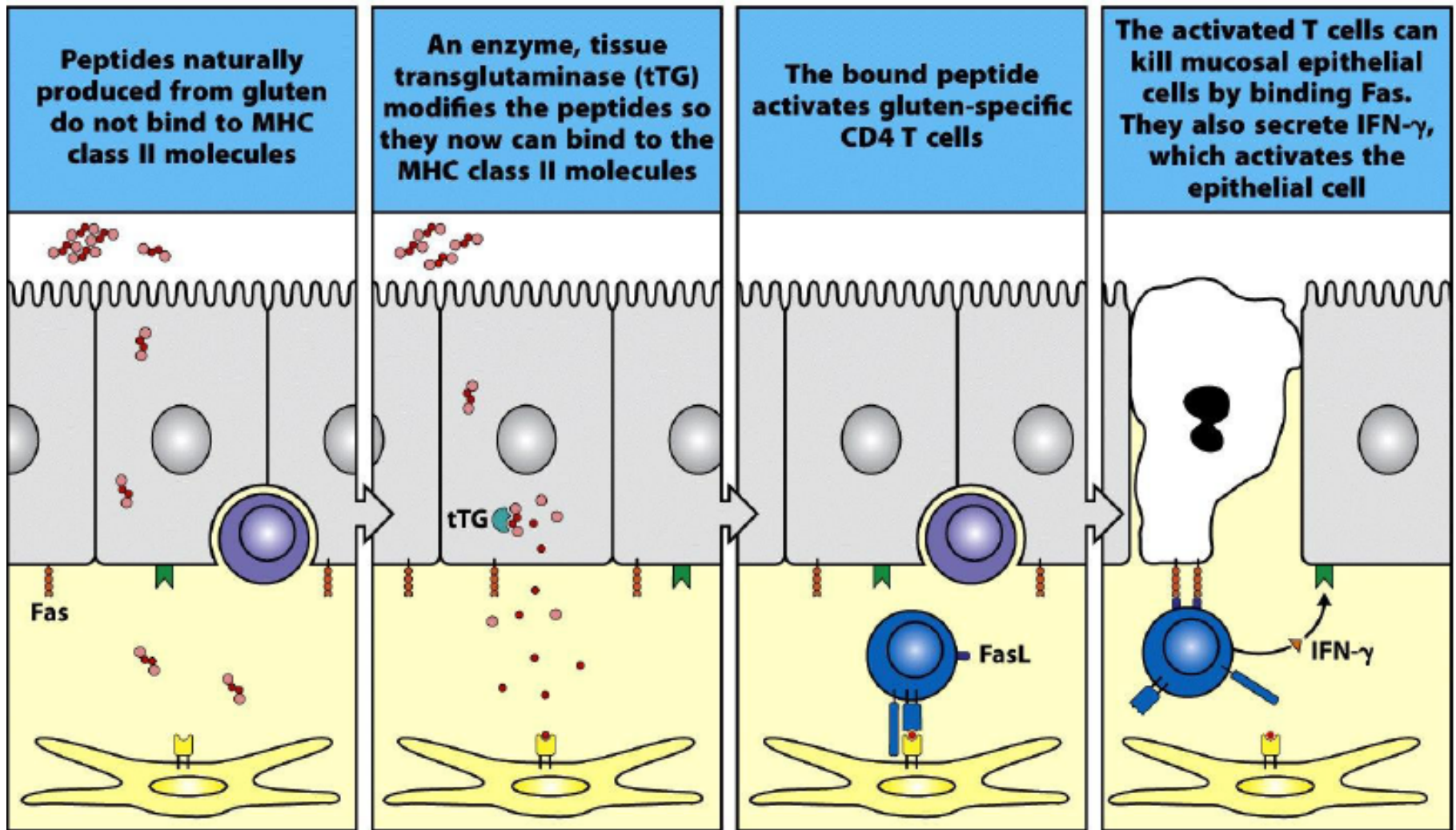


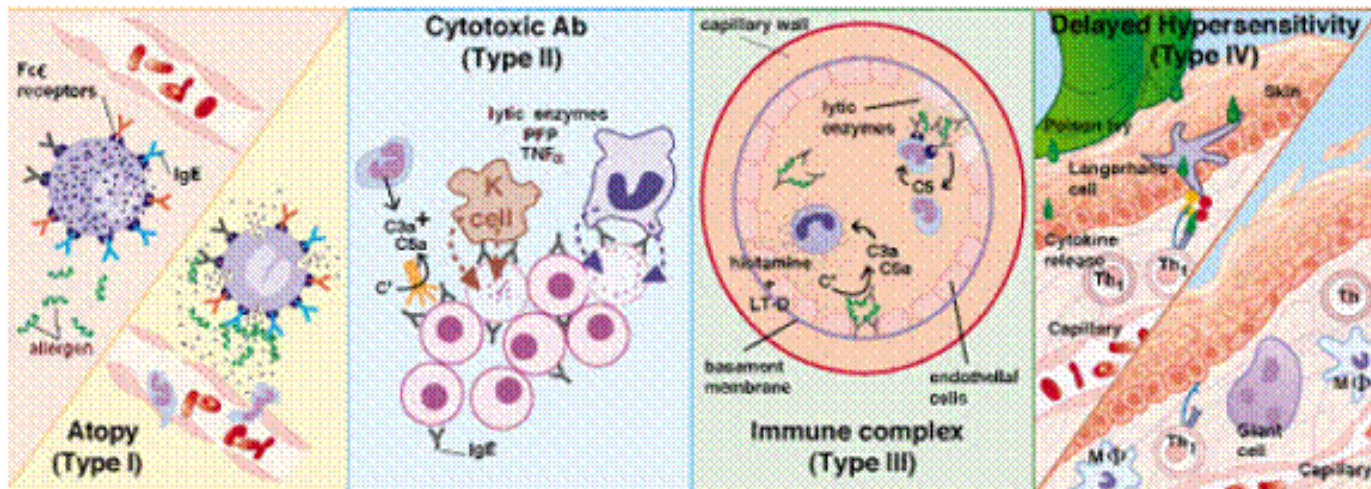
Figure 13-22 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Diferenciar HS tipo IV ao glúten *versus* HS tipo I ao glúten

Dermatite Atópica *versus* Dermatite por Contato

TABLE 33.2 Comparison of the Major Forms of Allergic Dermatitis

	Atopic Dermatitis	Allergic Contact Dermatitis
Pathogenesis	Type I hypersensitivity	Type IV hypersensitivity
Clinical signs	Hyperemia, urticaria, pruritus	Hyperemia, vesiculation, alopecia, erythema
Distribution	Face, nose, eyes, feet, perineum	Hairless areas, usually ventral abdomen and feet
Major allergens	Foods and pollens, fleas, inhaled allergens	Reactive chemicals, dyes in contact with skin
Diagnosis	Intradermal testing, immediate response	Delayed response on patch testing
Pathology	Eosinophilic infiltration, edema	Mononuclear cell infiltration, vesiculation
Treatment	Steroids, antihistamines, hyposensitization	Steroids



Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV
IgE/Th2	IgG/IgM	Complexos imunes	Células Th1, Th17, CD8
Alergia Asma	Doença hemolítica do recém nascido	Doença do soro	Dermatite de contato
Degranulação de mastócitos, basófilos, etc	Complemento ADCC Opsonização	Complemento Inflamação	Citotoxicidade Inflamação