

Reações de Hipersensibilidade

www.profbio.com.br

Profa. Alessandra Barone

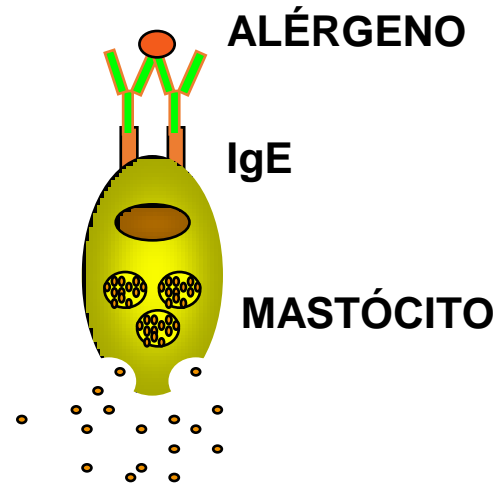
Prof. Archangelo P. Fernandes

Reações de hipersensibilidade

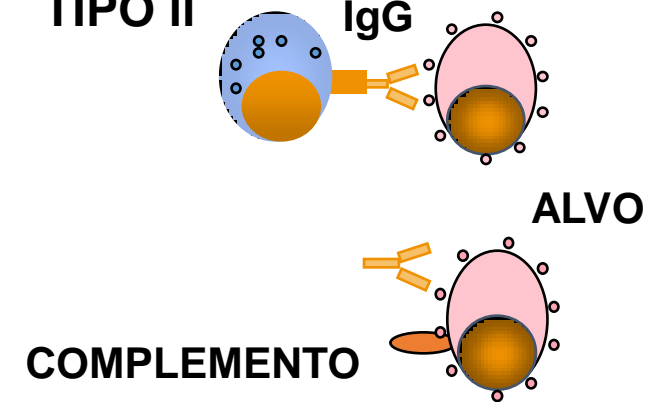
- Sensibilidade – termo que define a imunidade pela condição **clínica** do indivíduo tornar-se **sensível** a determinado microrganismo.
- Hipersensibilidade: Distúrbios causados pela resposta imune ocasionados por reações excessivas e indesejáveis.
- Requerem um estado pré -sensibilizado (imune) do hospedeiro
- São classificadas de acordo com o tipo de resposta imunológica e o mecanismo efetor responsável pela lesão celular.
- Dividida em quatro tipos: tipo I, tipo II, tipo III e tipo IV

Hipersensibilidade

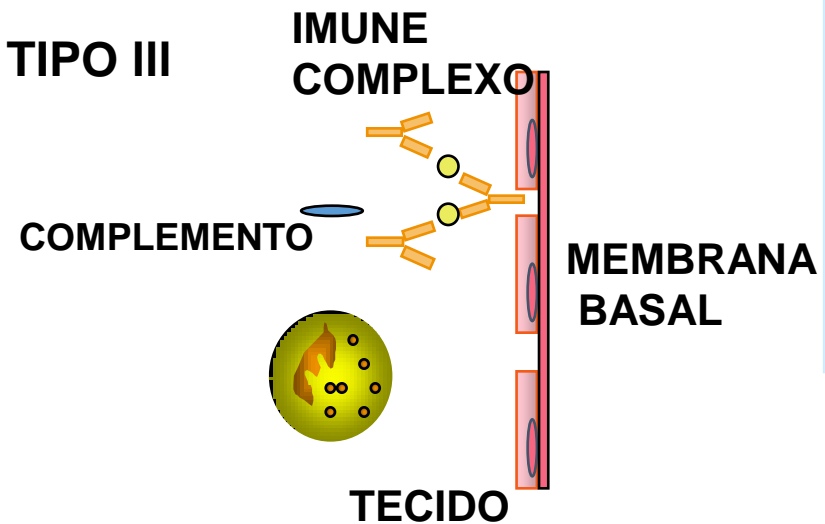
TIPO I



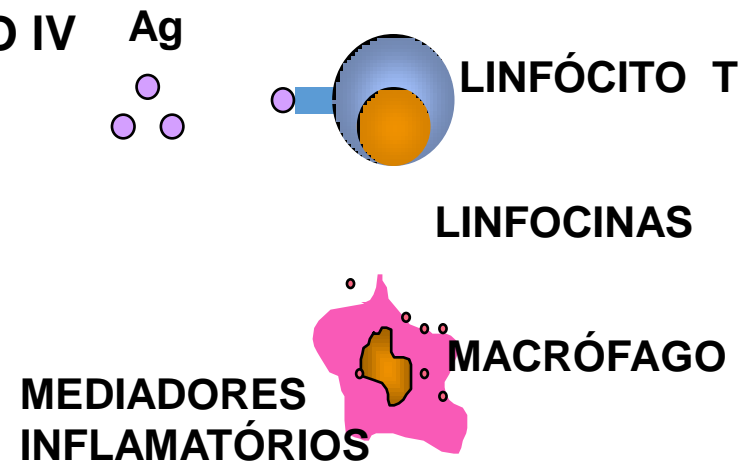
TIPO II **Ag de SUPERFÍCIE**



TIPO III



TIPO IV



Hipersensibilidade tipo I ou imediata

Desencadeada pela ação de anticorpos IgE (específicos para antígenos ambientais) e mastócitos

Podem apresentar-se de forma sistêmica, envolvendo múltiplos órgãos, ou de modo mais restrito como urticária e rinite alérgica.

A reação normalmente leva 5 - 30 minutos para o período de exposição ao antígeno, embora às vezes possa ter início mais demorado (10 -12 horas).

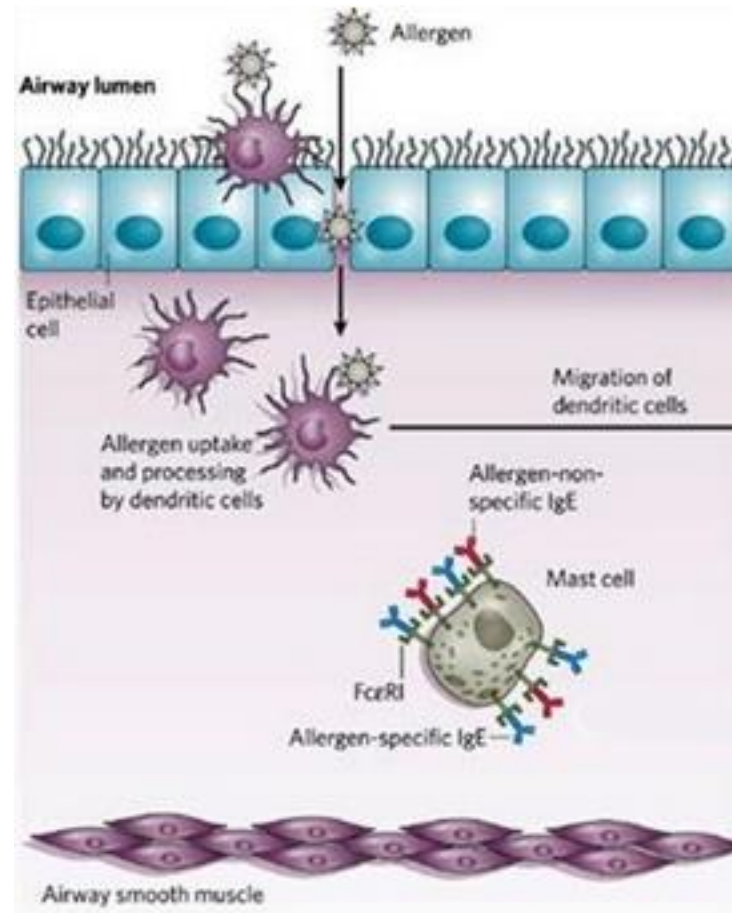
Fase de sensibilização, fase de ativação e fase efetora



Hipersensibilidade tipo I ou imediata

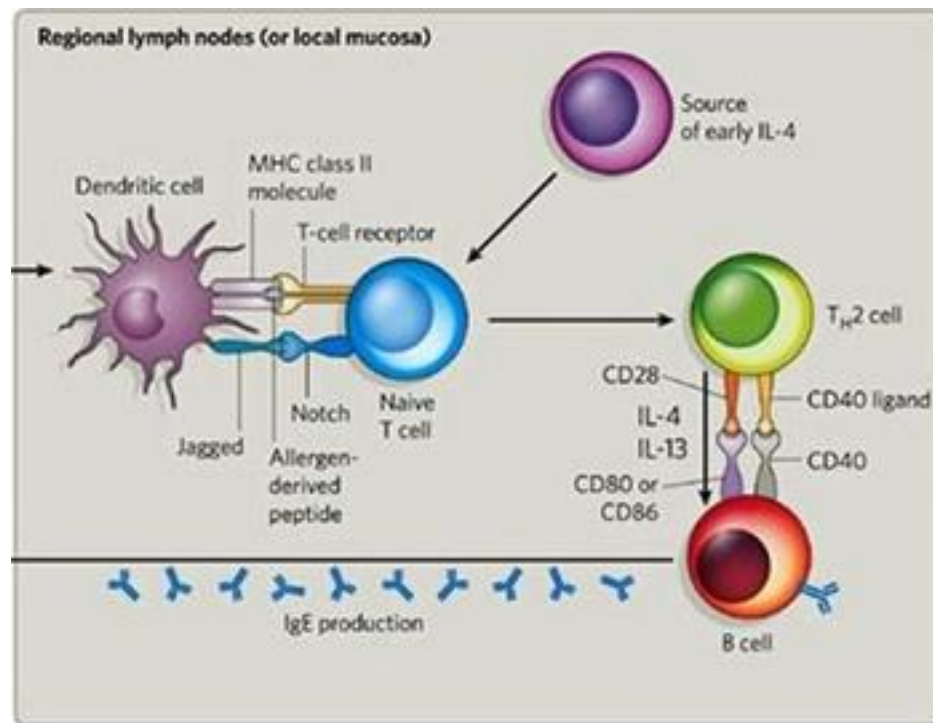
Mecanismo da reação:

Produção de IgE em resposta a certos antígenos alérgenos que apresenta alta afinidade pelo receptor da porção Fc em mastócitos e basófilos.



1. Fagocitose do antígeno.
2. Migração das Apcs para apresentação e desenvolvimento de resposta imunológica específica

Hipersensibilidade tipo I ou imediata



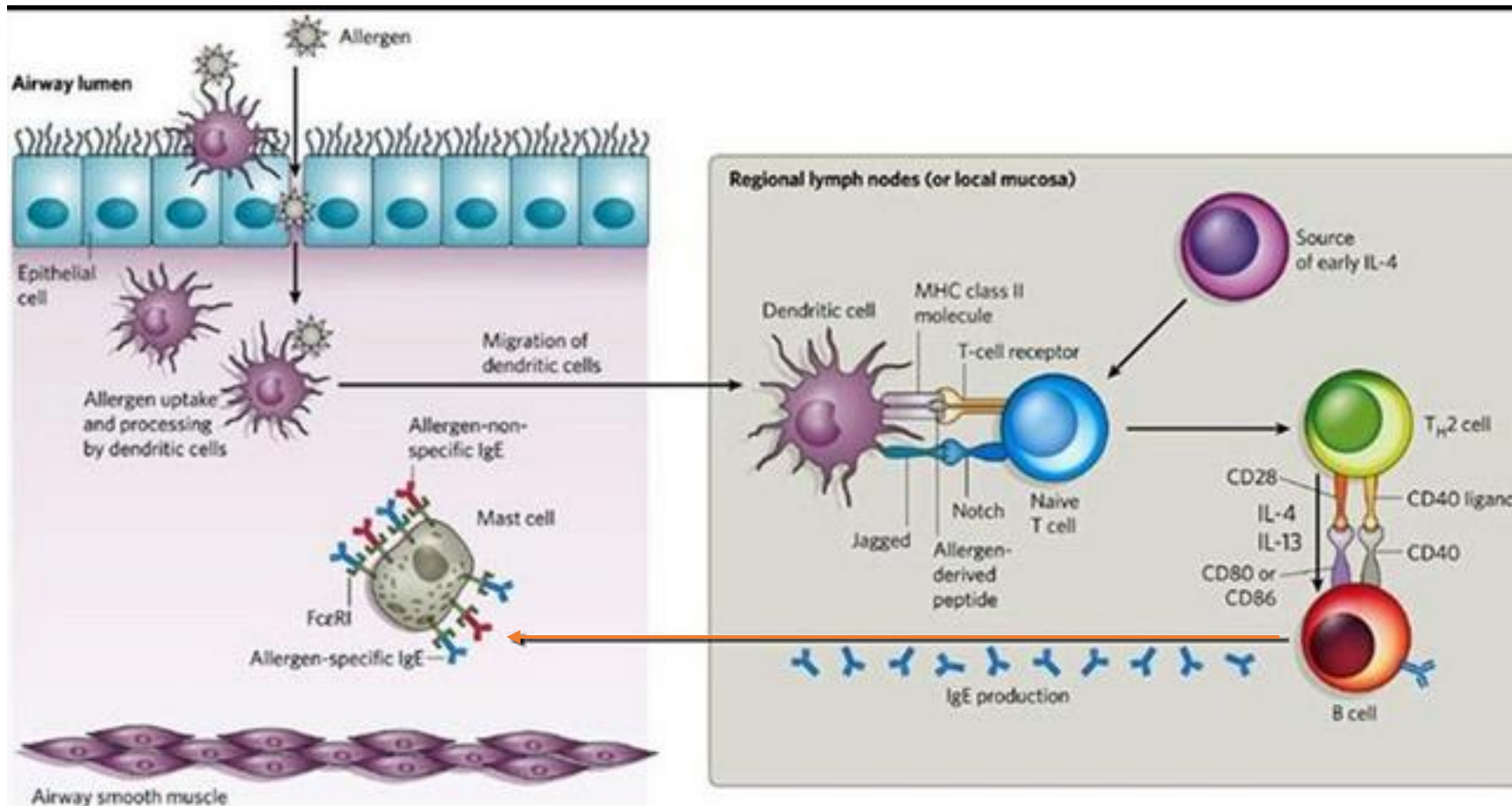
3 - Apresentação de antígeno via MHC II pra LT naive.

4. Ativação de linfócito T CD4.

5. Diferenciação para Th2 – liberação de citocinas ativadoras de LB.

6. Ativação de LB para produção de ac IgE.

Hipersensibilidade tipo I ou imediata

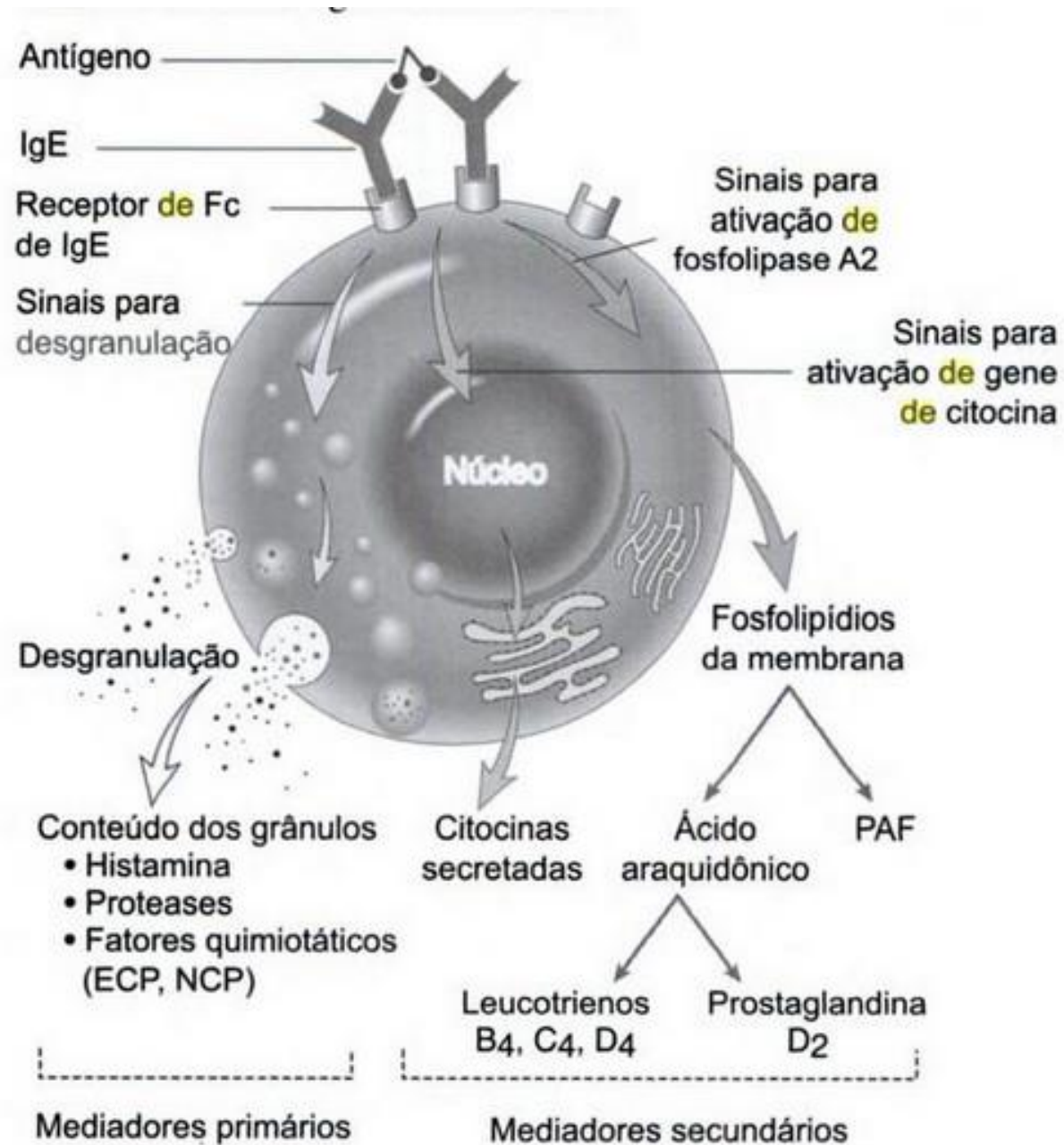


7. Sensibilização de mastócitos com anticorpos Ig E ligados através da porção Fc

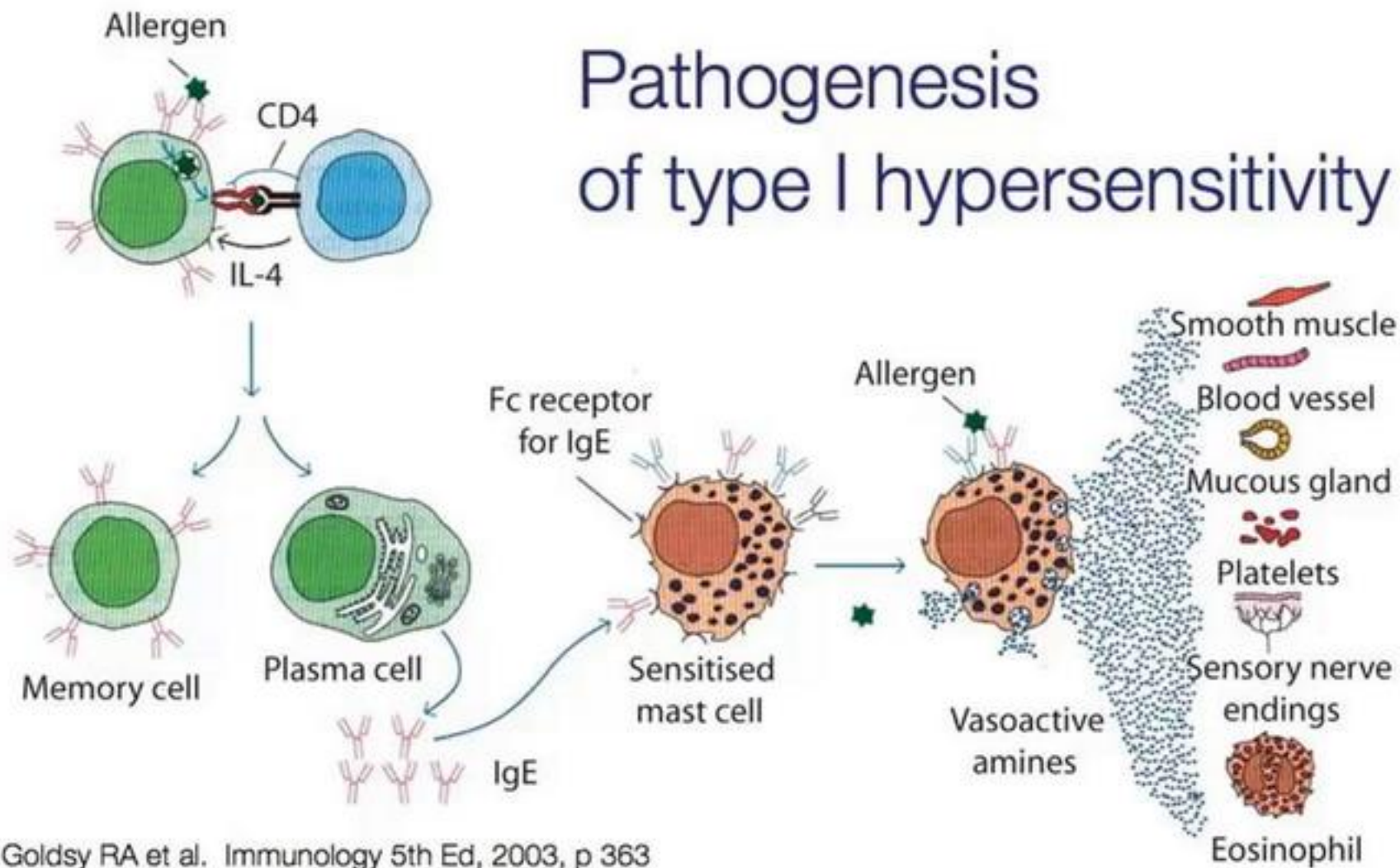
Hipersensibilidade tipo I - Imediata

8 - Uma exposição subsequente ao mesmo alérgeno promove reação cruzada com IgE ligado a células e dispara a degranulação de mastócitos com liberação de várias substâncias farmacologicamente ativas:

Histamina
Fatores quimiotáticos de eosinófilos e neutrófilos
Fator ativador plaquetário
Prostaglandinas
Leucotrienos



Pathogenesis of type I hypersensitivity



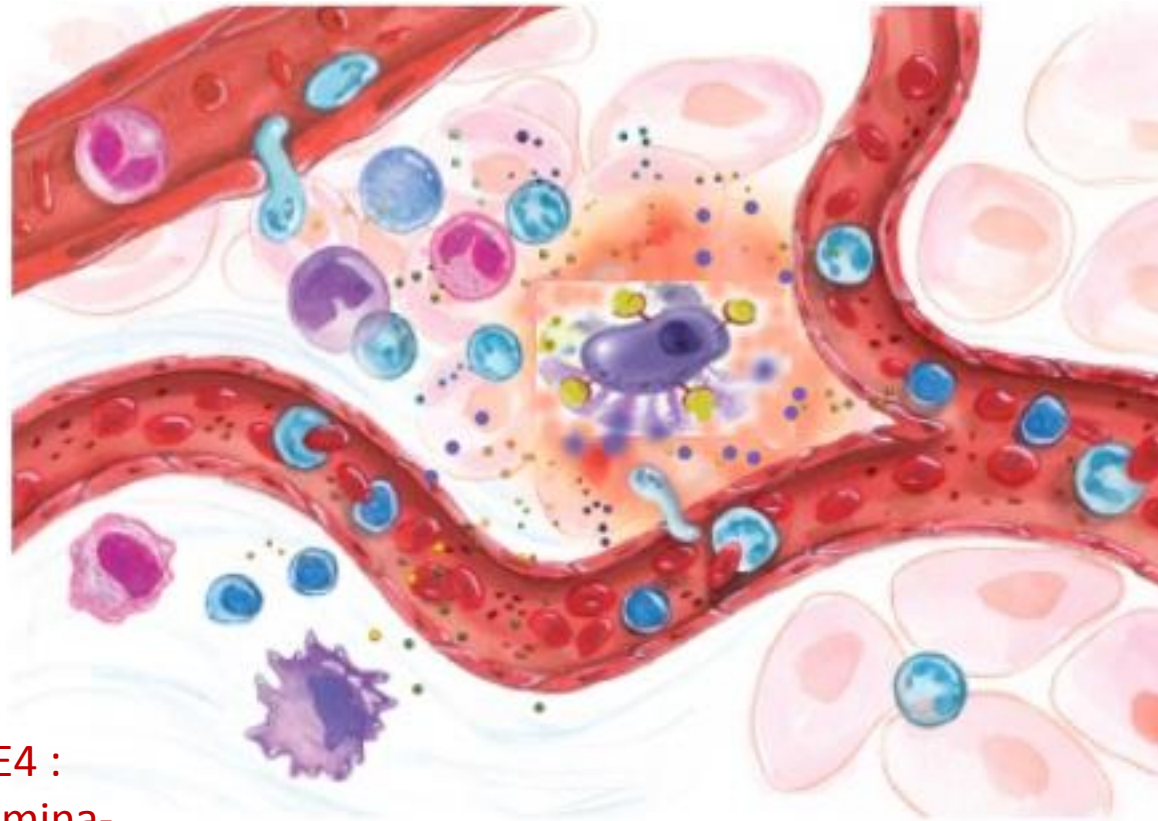
Goldsy RA et al. Immunology 5th Ed, 2003, p 363

9 -Efeitos farmacológicos

Vasodilatação
Aumento da permeabilidade vascular
Edema
Infiltração celular
Contração de músculo liso
Hipersecreção de muco

Fase tardia: ocorre de 2 a 24 horas após a exposição do antígeno podendo durar vários dias
Infiltração celular inflamatória intensa associada a destruição tecidual

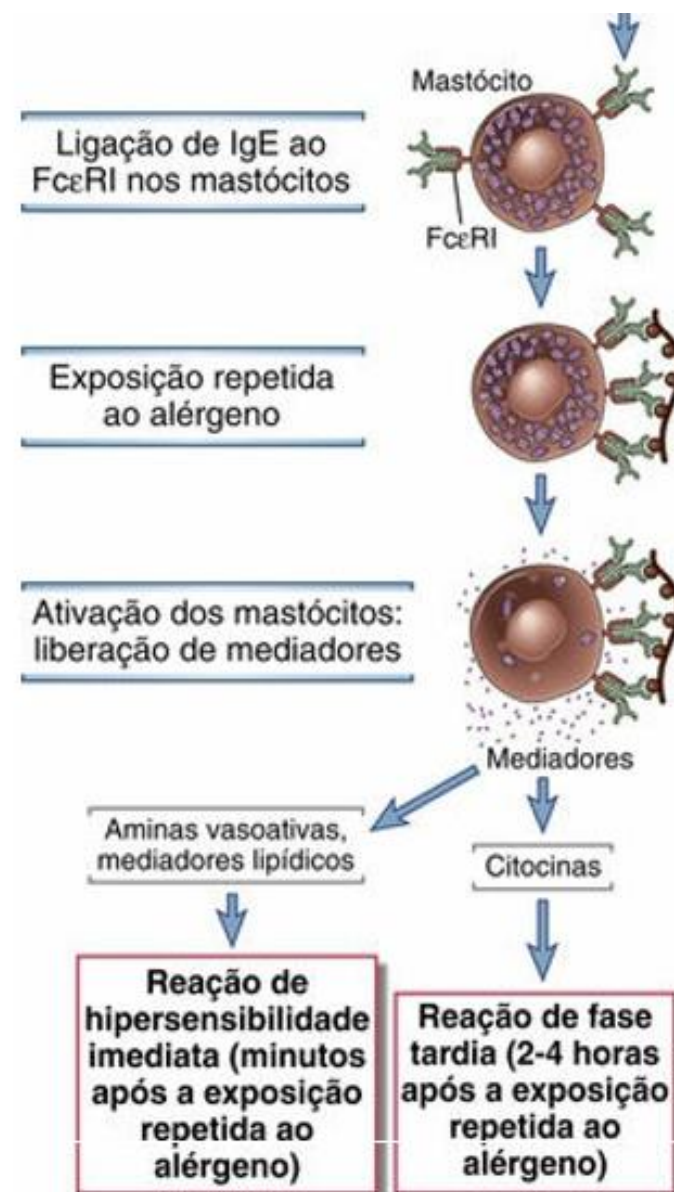
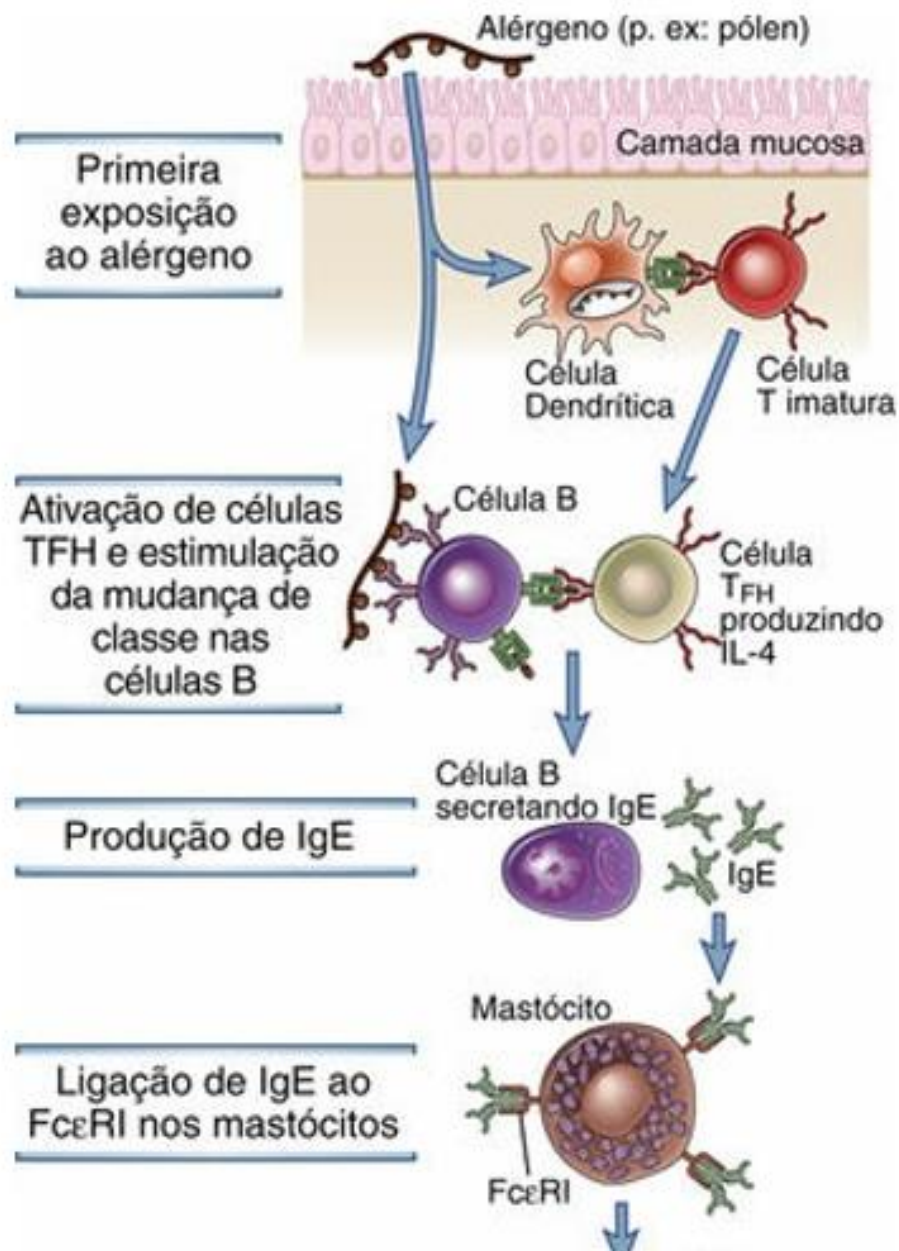
Prostaglandina D2:
Broncoespasmo
intenso, vasodilatação e
secreção de muco



Leucotrienos C4, D4 e E4 :
mais potentes que a histamina-
enorme permeabilidade vascular
contração do músculo liso do
brônquios

Leucotrieno B4:
quimiotático para eosino,
neutro e mono

PAF
agregação plaquetária,
liberação de histamina,
broncoespasmo,
vasodilatação e
aumento da permeabilidade
vascular.



REAÇÕES ALÉRGICAS MEDIADAS POR IgE

Síndrome	Alérgenos Comuns	Via de Entrada	Resposta
Anafilaxia Sistêmica	<ul style="list-style-type: none"> • Drogas • Soro • Venenos 	Intravenosa (diretamente ou após absorção oral)	<ul style="list-style-type: none"> • Edema • Vasodilatação • Oclusão da traquéia • Colapso circulatório • Morte
Urticária Aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Picadas de inseto 	Subcutânea	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ fluxo sanguíneo local e permeabilidade vascular
Rinite Alérgica	<ul style="list-style-type: none"> • Pólen • Fezes de ácaro 	Inalada	<ul style="list-style-type: none"> • Edema e irritação da mucosa nasal
Asma	<ul style="list-style-type: none"> • Pelos e epitélio • Pólen • Fezes de ácaro 	Inalada	<ul style="list-style-type: none"> • Constrição brônquica • ↑ produção de muco • Inflamação das vias aéreas
Alergia Alimentar	<ul style="list-style-type: none"> • Crustáceos • Leite • Ovos • Peixes • Trigo 	Oral	<ul style="list-style-type: none"> • Vômito • Diarreia • Prurido • Urticária • Anafilaxia

Choque anafilático



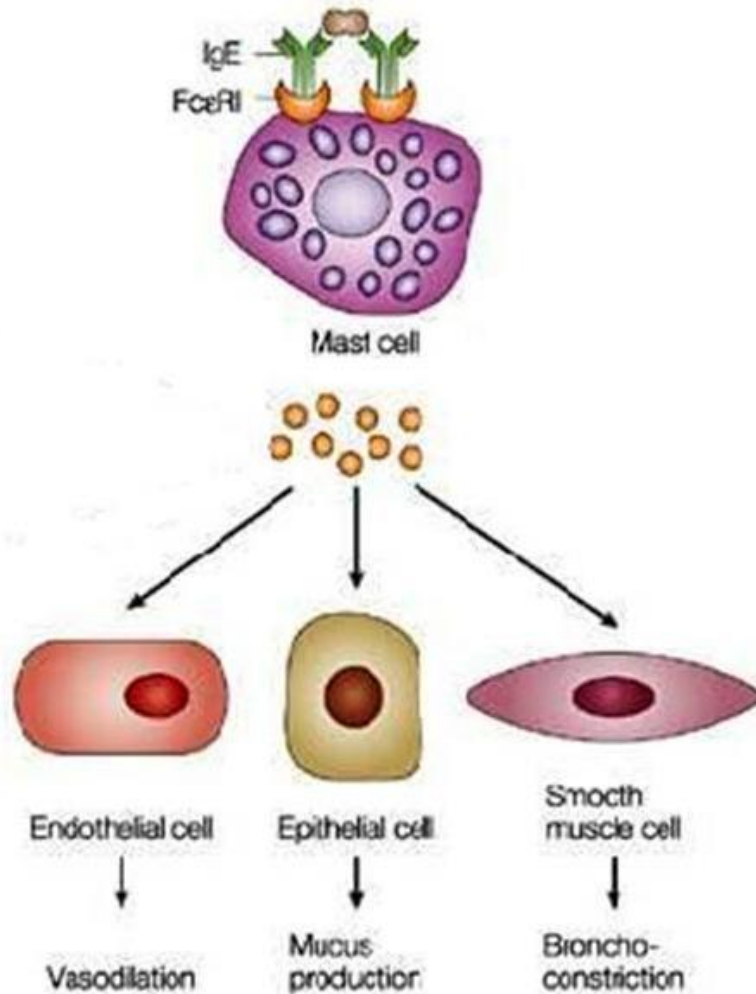
Alérgenos comuns: drogas, venenos

Via de entrada: intravenosa

Resposta: Sistêmica (ativação de mastócitos em massa)
vasodilatação disseminada, bronconstrição, queda de
pressão sanguínea, colapso circulatório, oclusão da
traquéia (edema de glote).

ANAFILAXIA SISTÊMICA

➔ Degranulação sistêmica de mastócitos

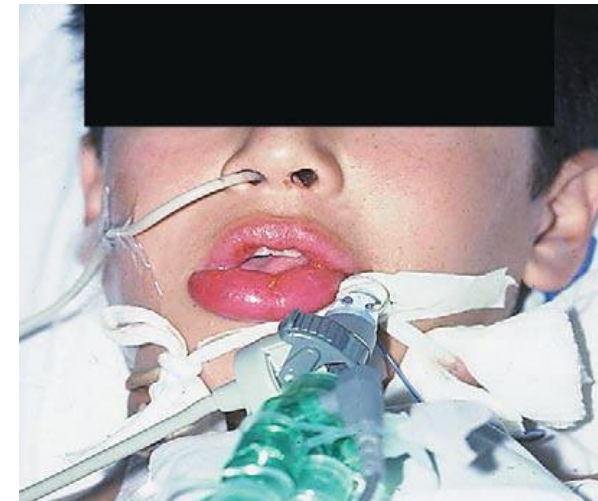


Nature Reviews | Immunology

- Taquicardia

- Angioedema – edema de glote
(Edema profundo)

- ↓ PA



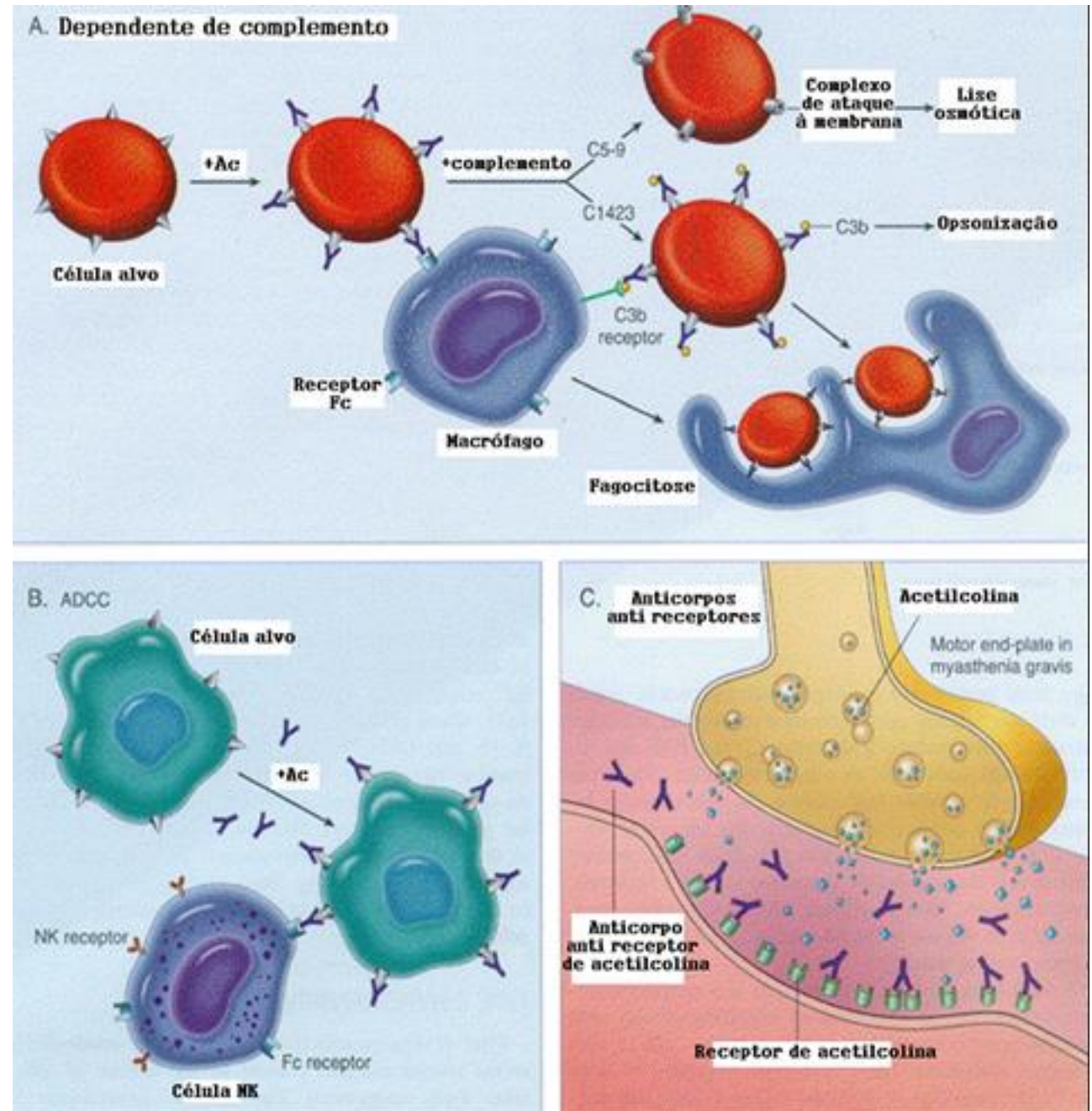
Anafilaxia induzida por alergia alimentar

Hipersensibilidade tipo II

Mediada por anticorpos dirigidos contra antígenos presentes na superfície de células ou matriz extracelular.

Antígenos podem ser intrínsecos ou adsorvidos a membrana celular.

Reação resultante da interação dos anticorpos de classe IgG e IgM através de fixação de Complemento, citotoxicidade e disfunção celular.



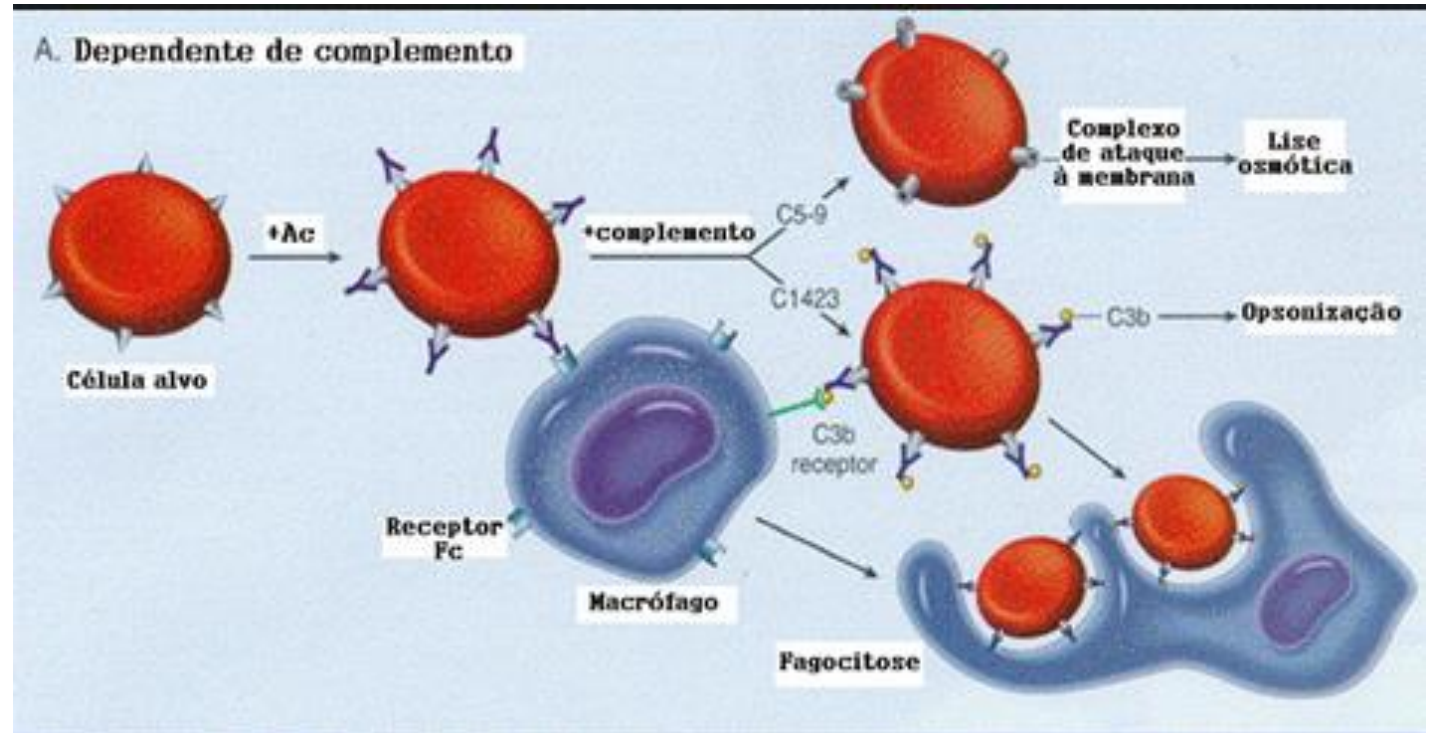
Dependente de complemento

Anticorpos aderidos a membrana da célula estimulam a inserção do SC pela via clássica.

Lise direta: o sistema complemento ativado termina com a formação do MAC.

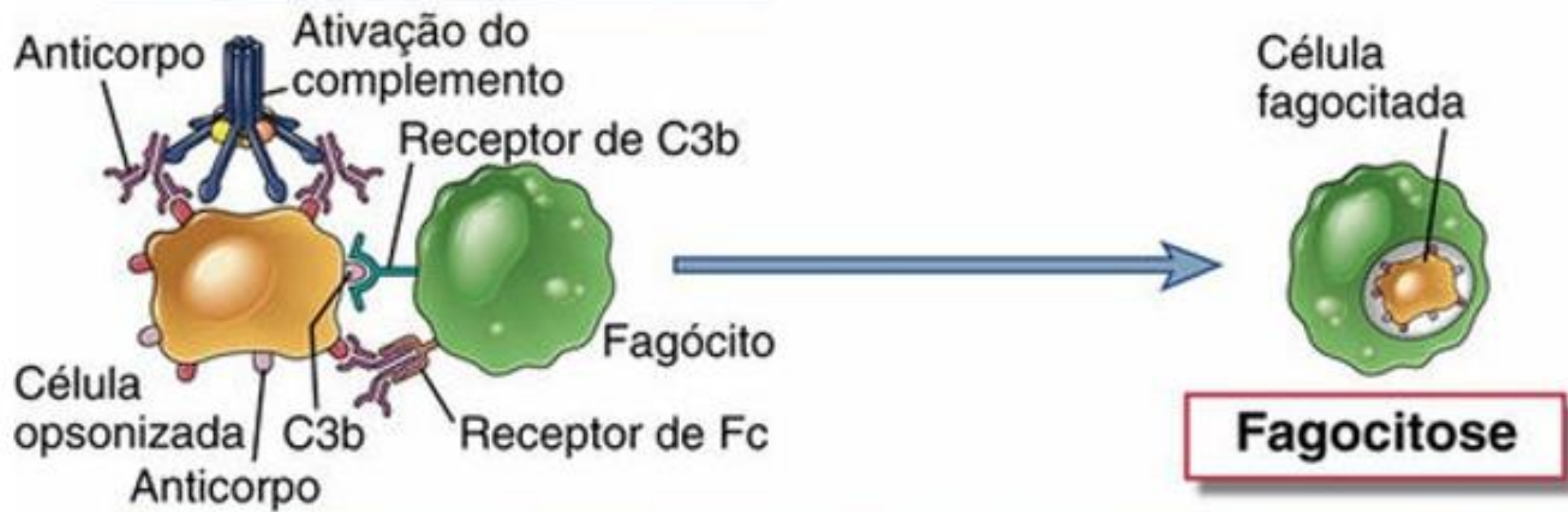
Opsonização: fixação dos anticorpos e do fragmento C3b do SC na membrana da célula alvo.

Fagocitose pela interação de C3b ao seu receptor e pela interação do anticorpo ligado a membrana da célula com o receptor da porção Fc do fagócito.

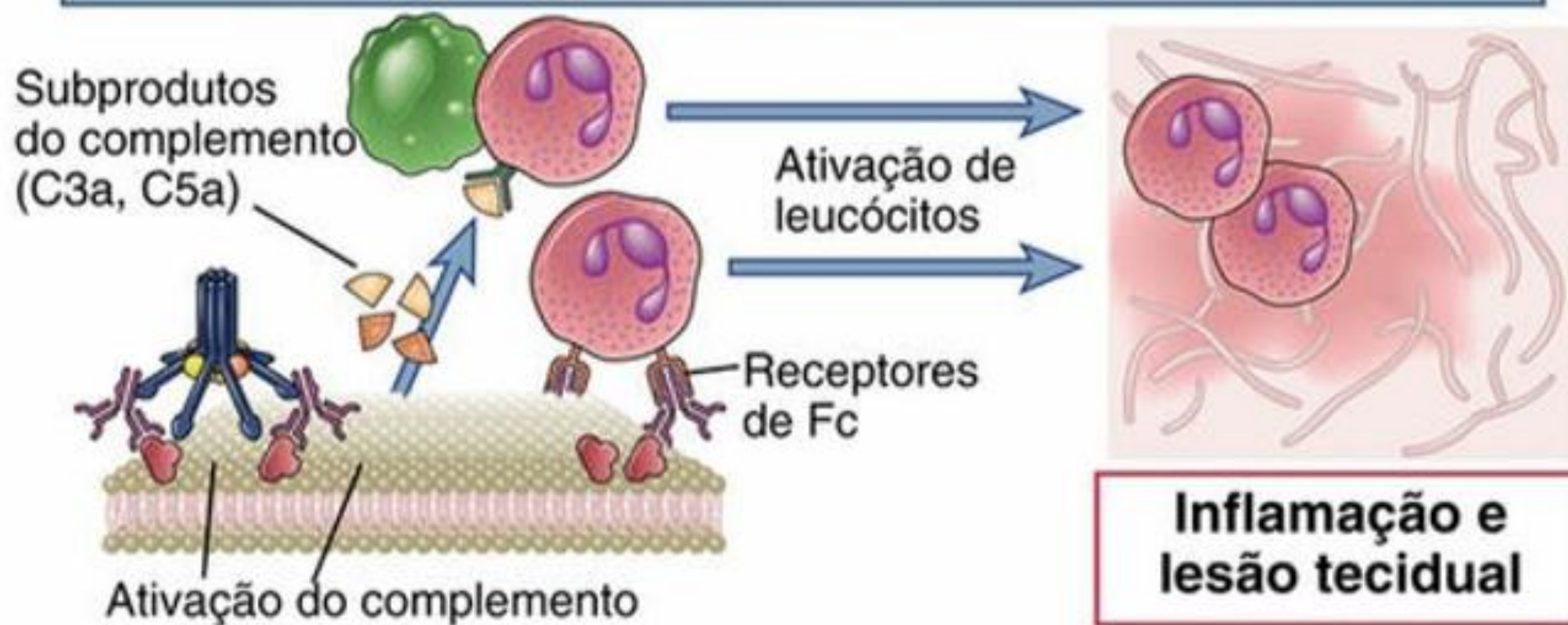


Anemias hemolíticas auto-imune, eritroblastose fetal, transfusões incompatíveis, trombocitopenia auto-imune, etc.

A Opsonização e fagocitose

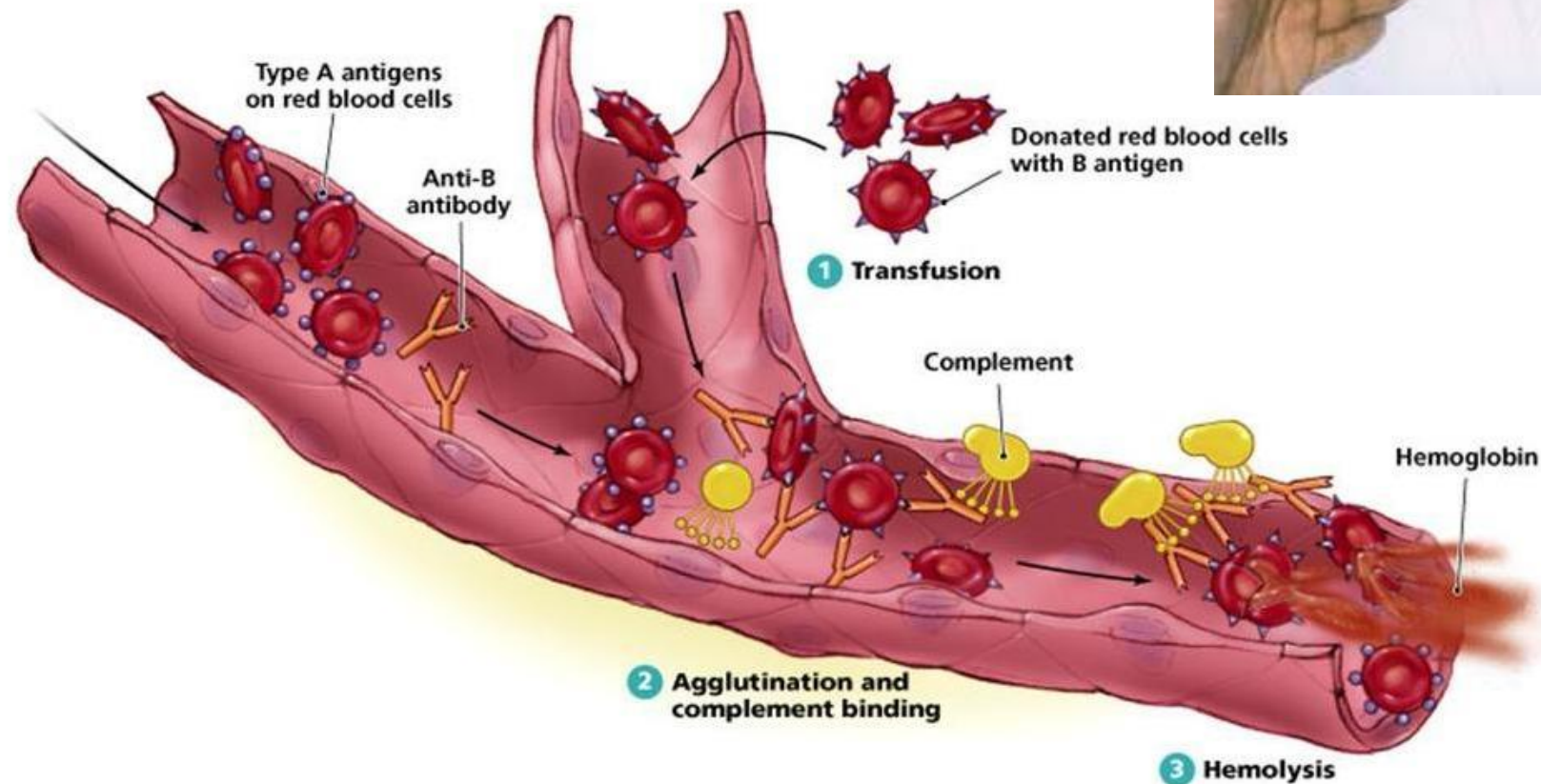


B Inflamação mediada pelo receptor do complemento e de Fc



Anemia hemolítica

- Por transfusão de sangue incompatível
- Autoimune



Púrpura trombocitopênica autoimune



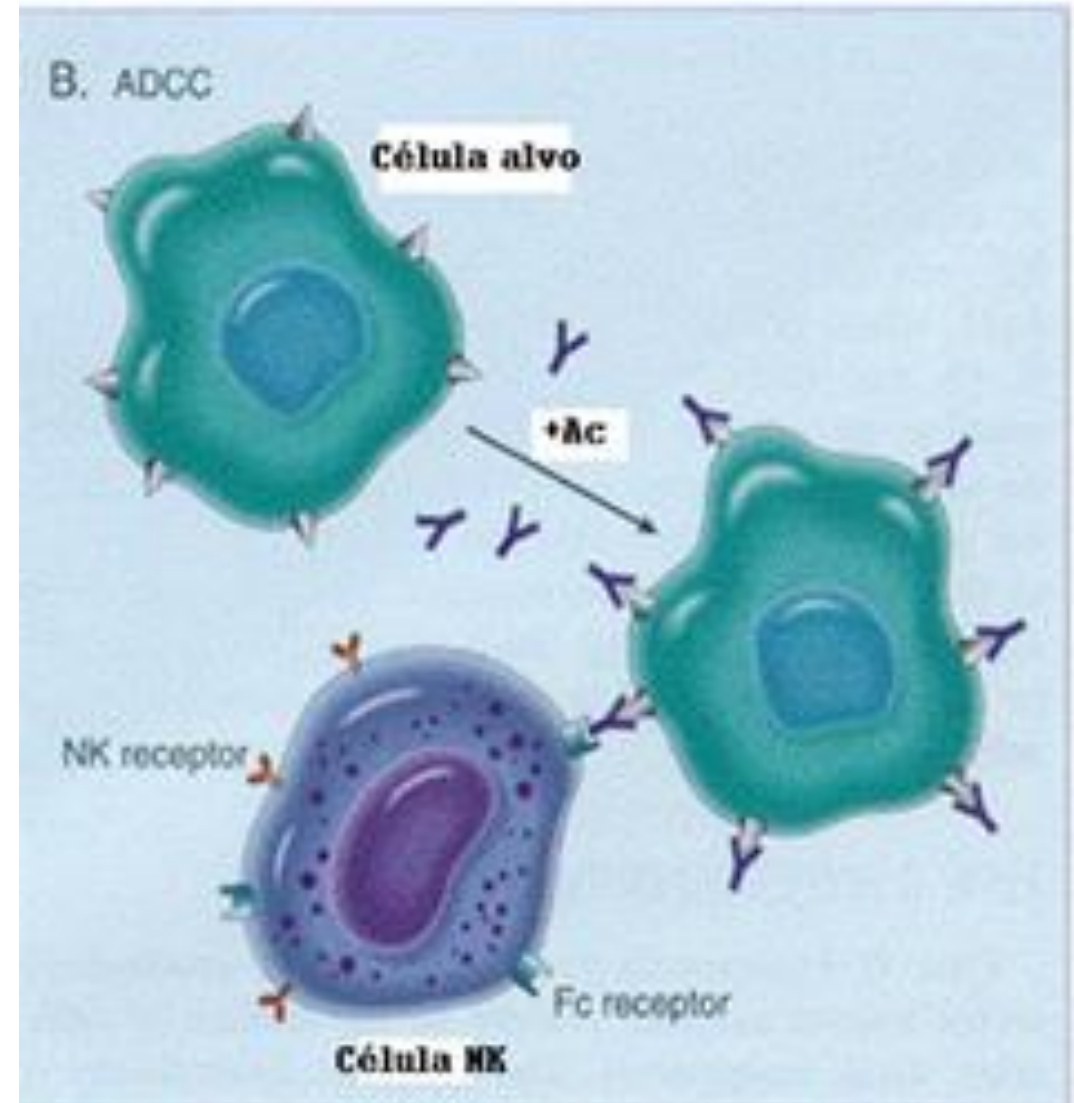
- 10 Definição: É uma síndrome auto-imune envolvendo anticorpo e destruição mediada por células de plaquetas e supressão da produção de plaquetas que podem predispor ao sangramento.

Citotoxicidade Celular

Fixação de baixas concentrações de anticorpos IgG na membrana da célula alvo.

Reconhecimento da fração Fc por células Nk.

Destruição da célula alvo através de degranulação.



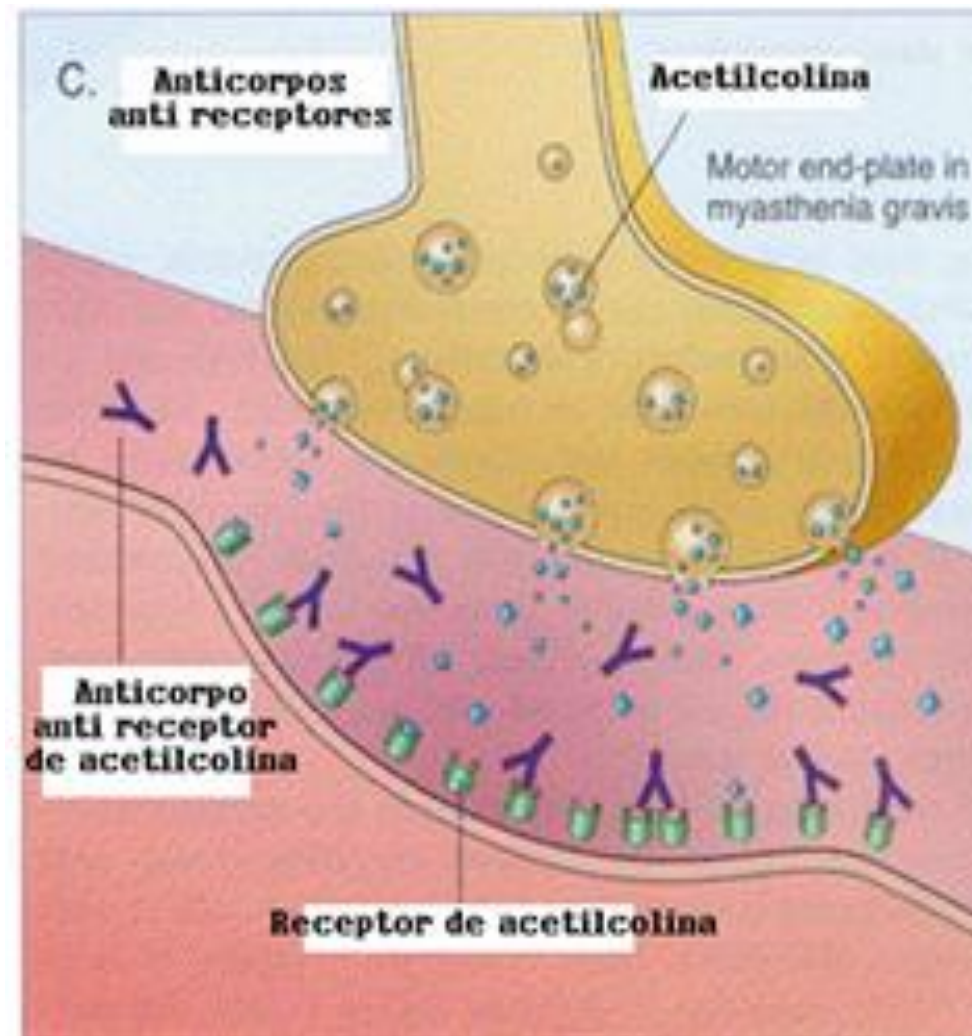
Disfunção celular mediada por anticorpos

Os anticorpos são dirigidos contra receptores localizados na superfície celular.

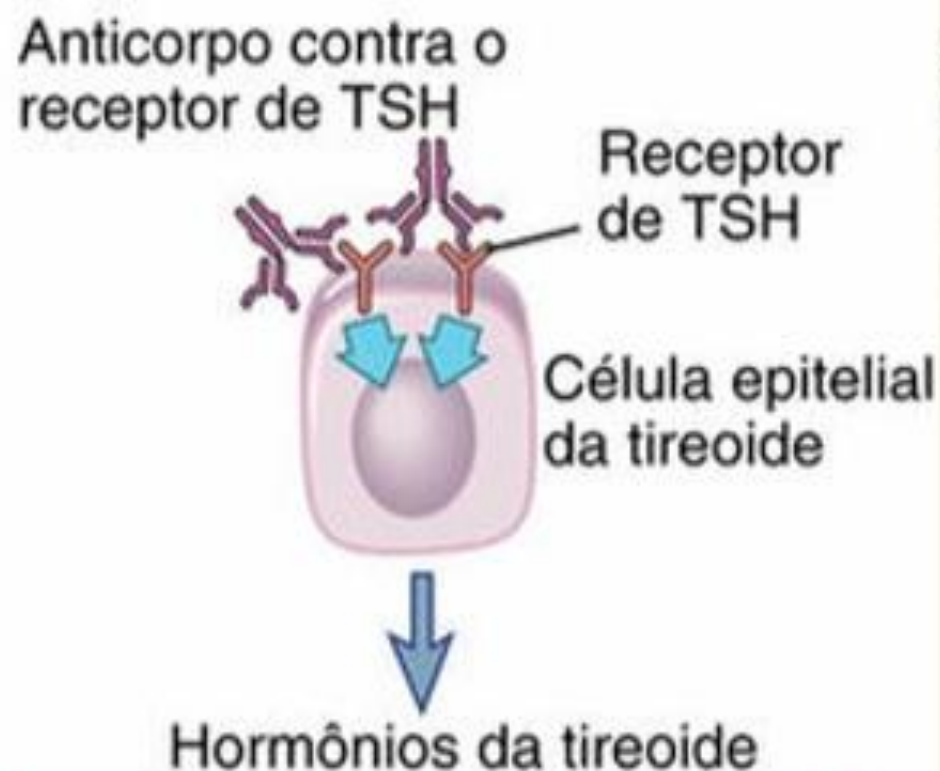
A função do receptor é bloqueada, interferindo na função celular.

Ausência de dano ou processo inflamatório.

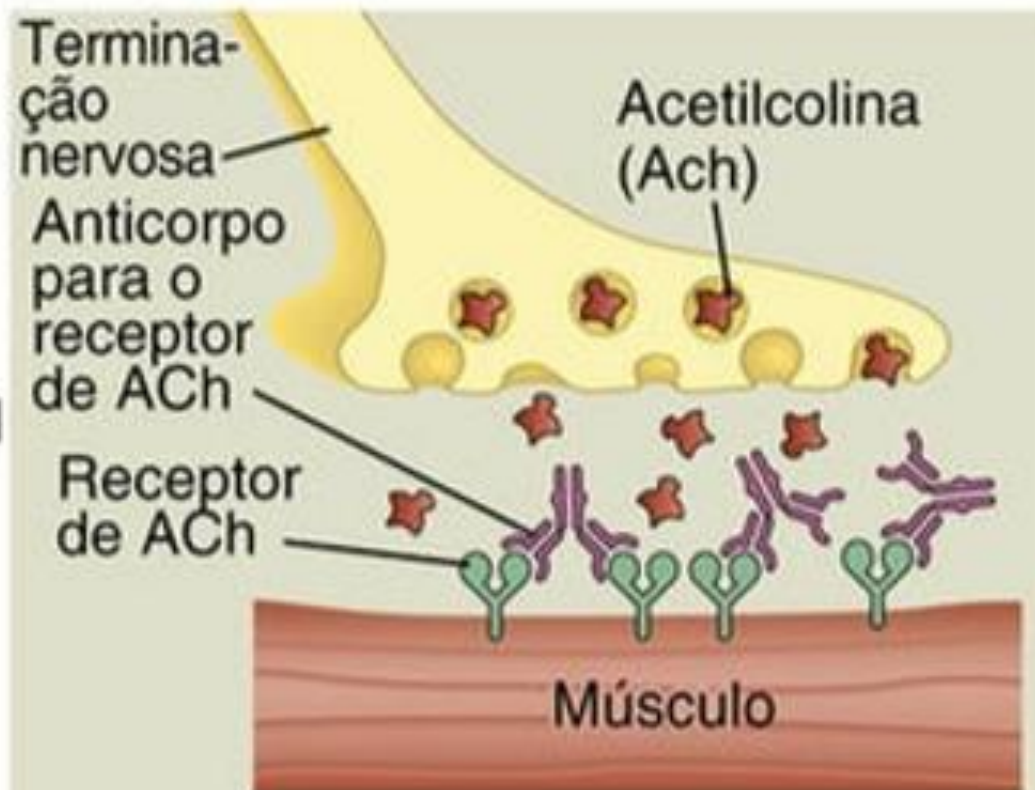
EX: *Myasthenia gravis* com bloqueio do receptor de acetilcolina, Doença de Graves, com estímulo dos receptores tireo-estimulantes.



C Respostas fisiológicas anormais sem lesão celular/tecidual



Anticorpo estimula o receptor sem o ligante



Anticorpo inibe a ligação do ligante ao receptor

Exemplos de Doenças Causadas por Anticorpos Específicos para Células ou Tecidos

Doença	Antígeno-alvo	Mecanismo da Doença	Manifestação clinicopatológica
Anemia hemolítica autoimune	Proteínas de membrana do eritrócito	Opsonização e fagocitose de eritrócitos, lise mediada pelo complemento	Hemólise, anemia
Púrpura trombocitopênica autoimune	Proteínas de membrana de plaquetas (integrina gplIb-IIIa)	Opsonização e fagocitose de plaquetas	Sangramento
Pênfigo vulgar	Proteínas nas junções intercelulares das células epidérmicas (desmogleína)	Ativação de proteases mediada por anticorpo, ruptura das adesões intercelulares	Vesículas cutâneas (bolhas)
Vasculite causada por ANCA	Proteínas dos grânulos dos neutrófilos, presumivelmente liberadas de neutrófilos ativados	Degranulação de neutrófilos e inflamação	Vasculite
Síndrome de Goodpasture	Proteína não colagenosa NC1 da membrana basal nos glomérulos e nos pulmões	Inflamação mediada pelo complemento e pelo receptor de Fc	Nefrite, hemorragia pulmonar
Febre reumática aguda	Antígeno da parede celular de estreptococo; o anticorpo reage cruzadamente com o antígeno miocárdico	Inflamação, ativação de macrófago	Miocardite, artrite
Myasthenia grave	Receptor de acetilcolina	Anticorpo inibe a ligação da acetilcolina, regulando negativamente os receptores	Fraqueza muscular, paralisia
Doença de Graves (hipertireoidismo)	Receptor de TSH	Estimulação dos receptores de TSH mediada por anticorpos	Hipertireoidismo
Diabetes insulino-resistente	Receptor de insulina	Anticorpo inibe a ligação da insulina	Diabetes melito
Anemia perniciosa	Fator intrínseco das células parietais gástricas	Neutralização do fator intrínseco; absorção reduzida de vitamina B ₁₂	Eritropoese anormal, anemia, sintomas neurológicos

Hipersensibilidade tipo III

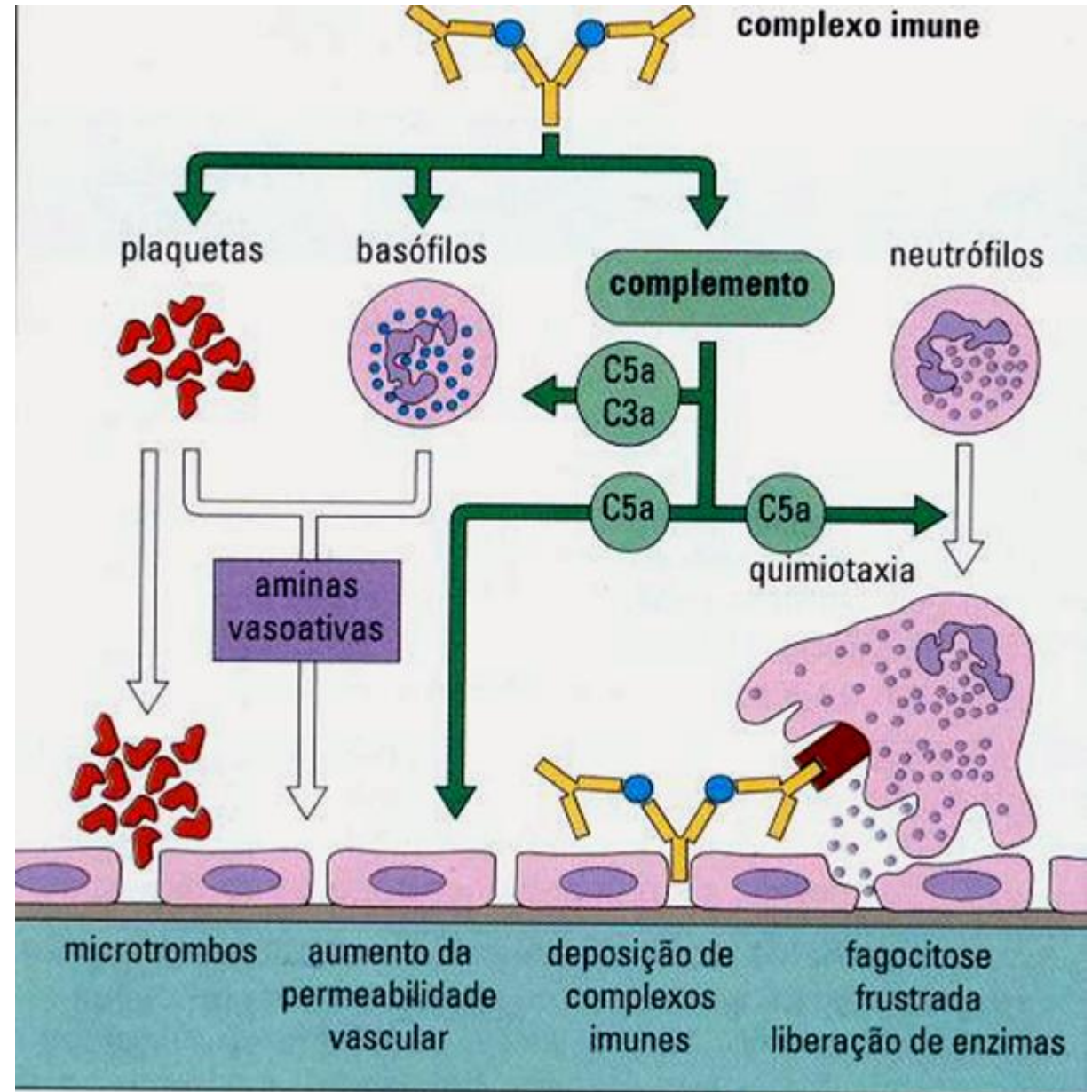
Mediada por imunocomplexos

Produção de imunocomplexos nas circulação.

Deposição dos imunocomplexos na célula alvo.

Efeitos:

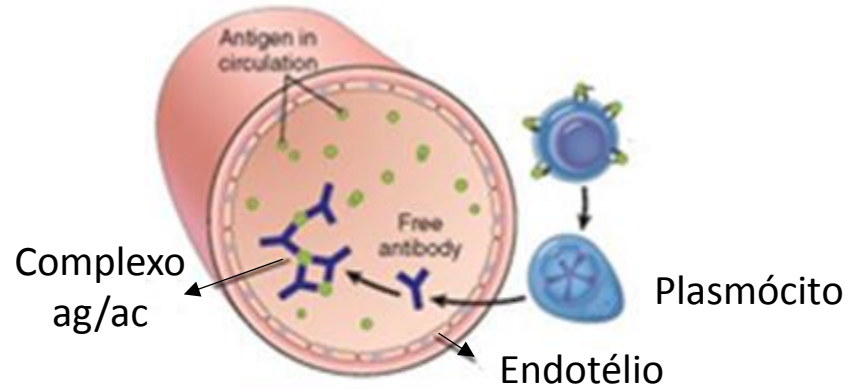
- Agregação plaquetária
- Ativação do SC e produção de anafilatoxinas
- Degranulação celular através da ligação dos receptores de leucócitos a fração Fc exposta



Fase de resposta imunológica

I fase:

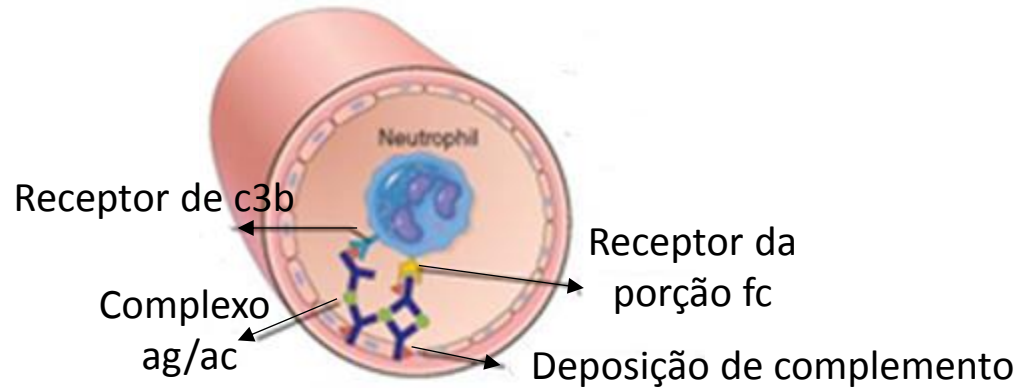
Formação de imunocomplexos



II fase:

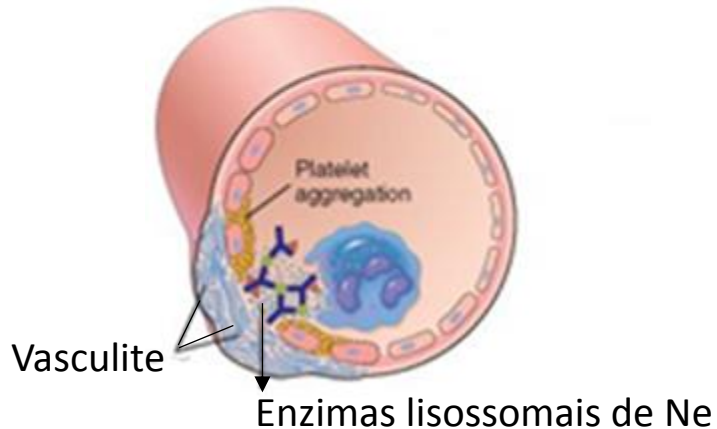
Ativação do sistema complemento e ligação do leucócito a porção Fc do anticorpo.

Ativação celular



III Fase:

Processo inflamatório e lesão celular



Patologias associadas

Glomerulonefrite

Endocardite infecciosa

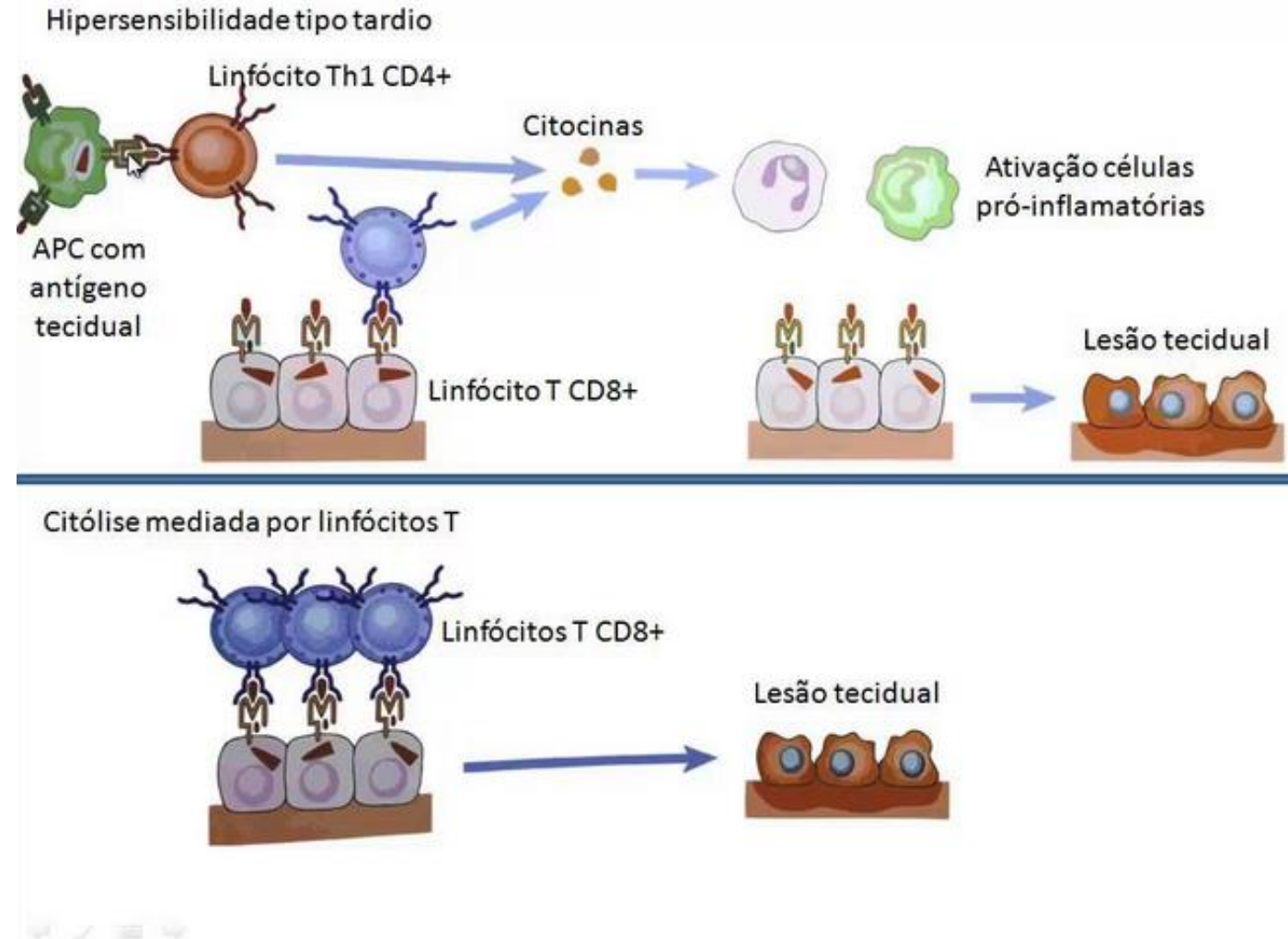
Doença do Soro

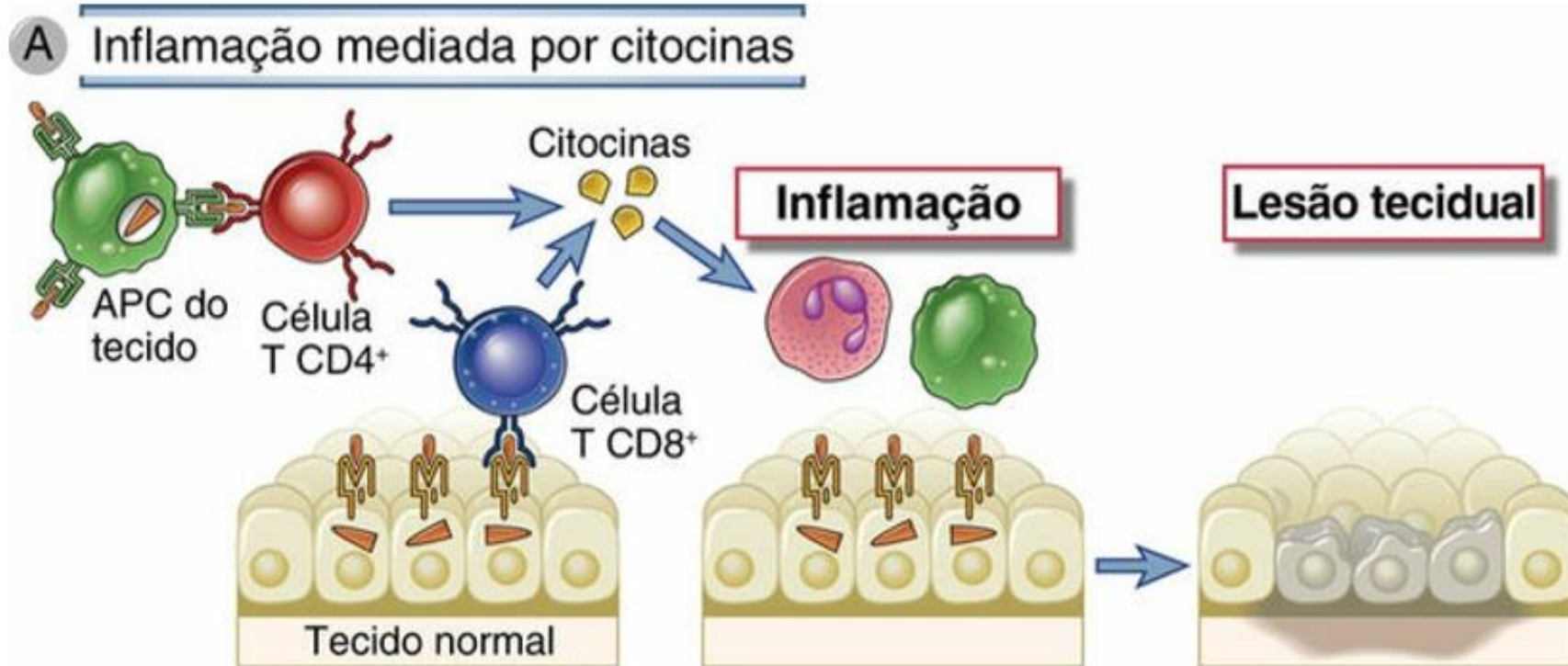
Lúpus eritematoso sistêmico

Artrite reumatóide

Hipersensibilidade do tipo IV

- Sensibilidade do tipo tardia
- Desencadeadas por LT CD4 ou por LT CD8
- Padrão de resposta contra uma variedade de microrganismos e agentes químicos
- Duas formas de hipersensibilidade podem ser descritas:
 - Hipersensibilidade tardia
- Citotoxicidade mediada por células T CD8





A - Nas reações inflamatórias mediadas por citocinas, as células T CD4+ (e, às vezes, as células CD8+) respondem aos antígenos dos tecidos secretando citocinas que estimulam a inflamação e ativam os fagócitos, produzindo lesão tecidual.

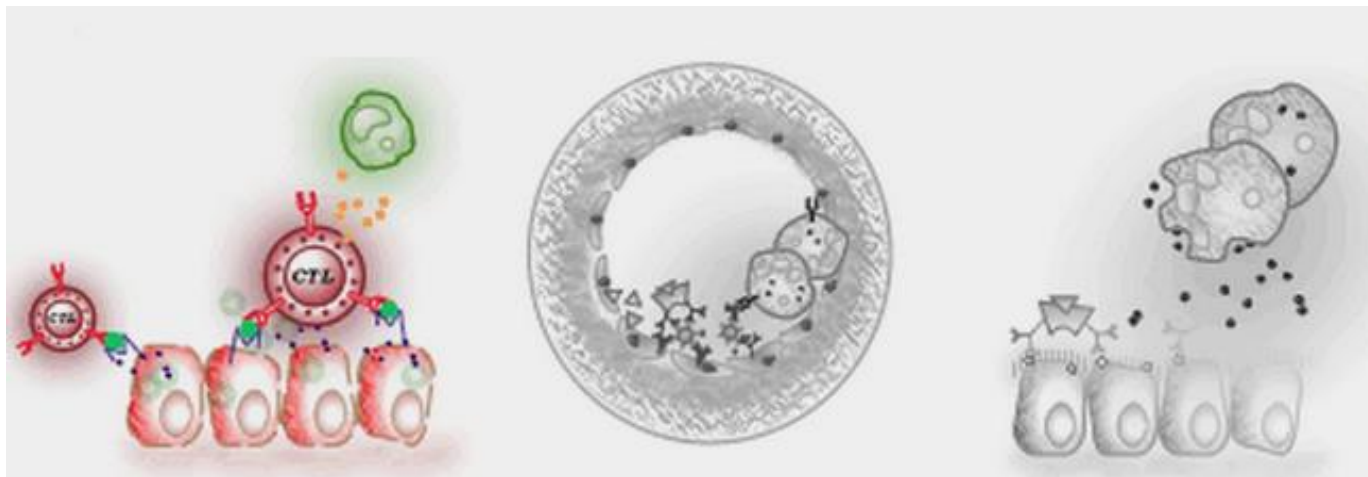
B Citotoxicidade mediada por célula T



FIGURA 19-5 Mecanismos das doenças mediadas por células T.

B - Em algumas doenças, as CTLs CD8⁺ destroem diretamente as células dos tecidos.

Hipersensibilidade do tipo IV



1ª Exposição:

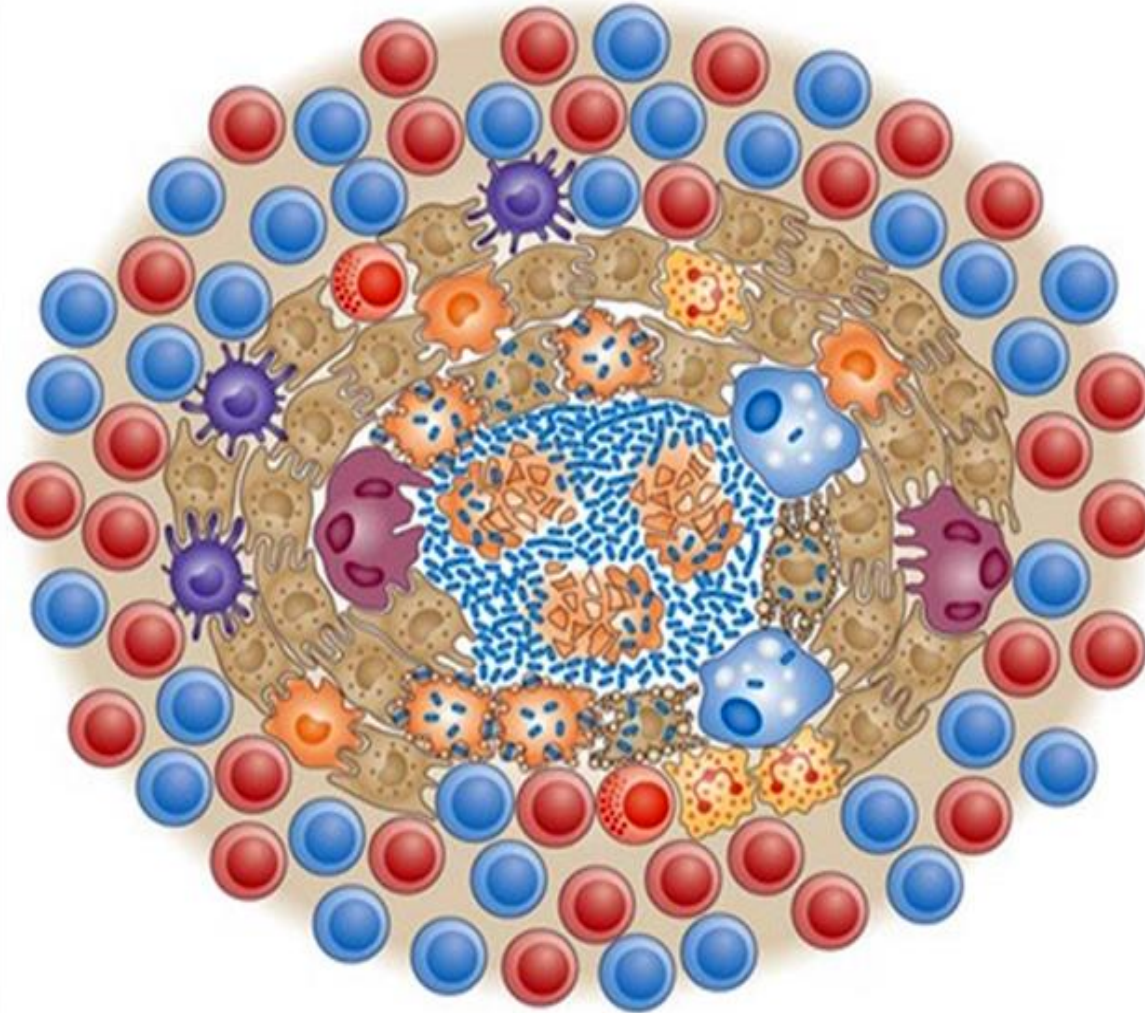
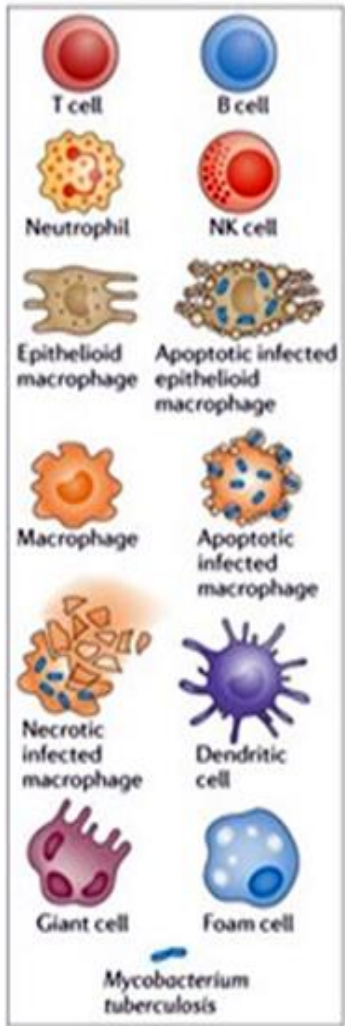
Contato inicial com o antígeno
Apresentação para LT CD4 e diferenciação para Th1
Células Th 1 de memória
Fase que dura aproximadamente 10 dias

2ª Exposição:

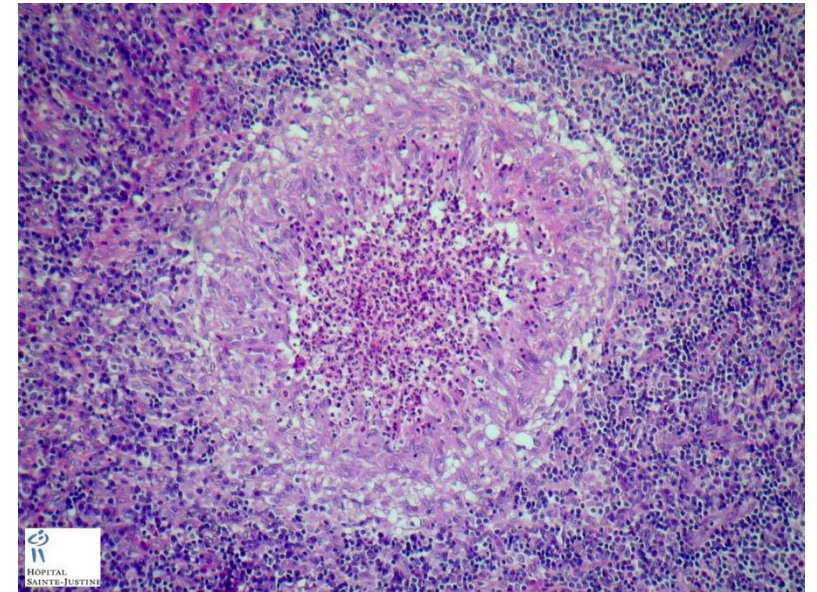
Fagocitose do antígeno
Apresentação
Ativação de LT
Acúmulo de linfócitos ao redor de
pequenas veias: infiltrado perivascular
Aumento da permeabilidade
microvascular
Depósito de fibrina no interstício
Migração de macrófagos e produção de
células epitelióides

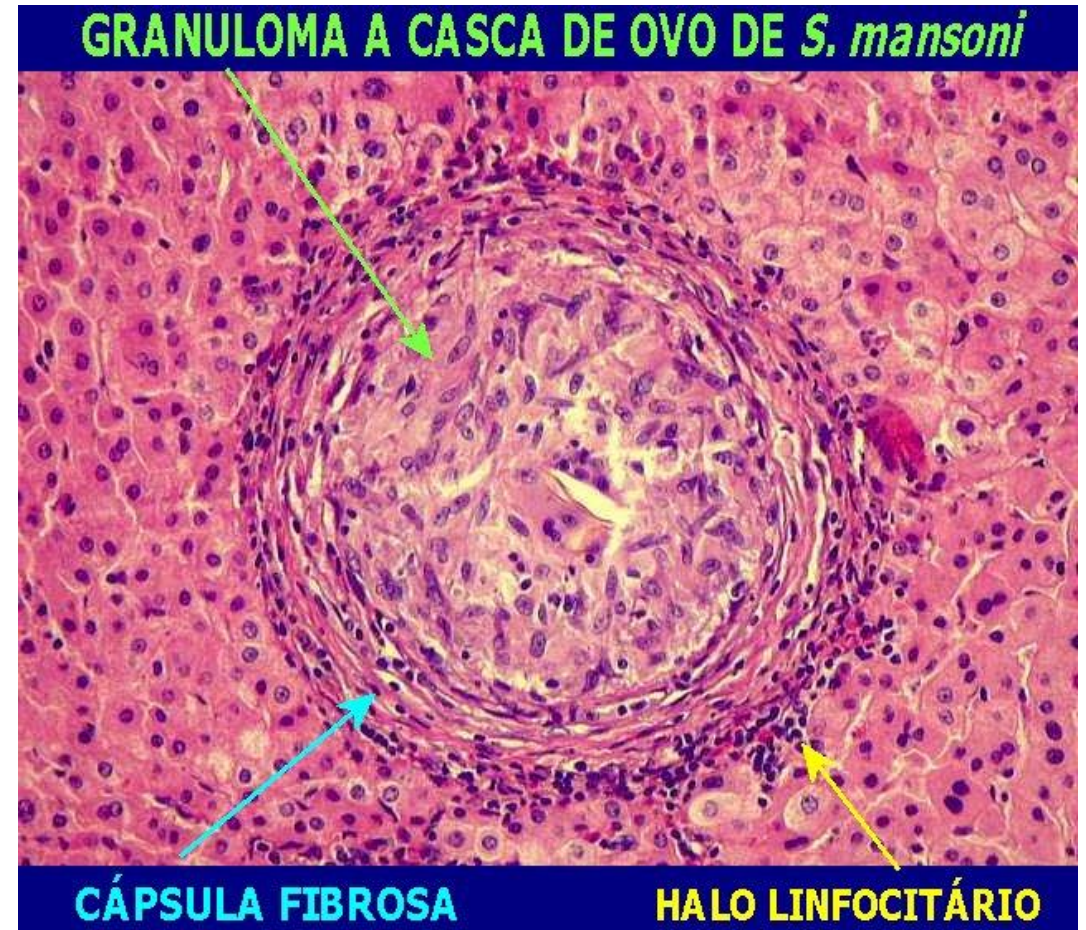
GRANULOMA

Fase que dura aproximadamente vários
dias



Granuloma





Dermatite de Contato (48 a 72 hrs)



Teste de tuberculina
– PPD
(48 a 72 hrs)

Tabela 1: Comparação entre os diferentes tipos de hipersensibilidade				
características	Tipo-I (anafilático ou hipersensibilidade imediata)	Tipo-II (citotóxico anticorpo dependente)	Tipo-III (complexos imunes)	Tipo-IV (tardio ou celular)
Anticorpo	IgE	IgG, IgM	IgG, IgM	Nenhum
Antígeno	Exógeno	Superfície celular	Solúvel	Tecidos e órgãos
Tempo de resposta	15-30 minutos	Minutos-horas	3-8 horas	48-72 horas
Expressão	eczema	Lise e necrose	Eritema e edema, necrose.	Eritema e enduração.
Histologia	Acúmulo de neutrófilos, basófilos e eosinófilos.	Anticorpo e complemento, fagocitose.	Complemento e neutrófilos (às vezes macrófagos)	Monócitos e linfócitos.
Transferência	Anticorpo	Anticorpo	Anticorpo	Células T
Exemplos	Asma alérgica, anafilaxia, rinite alérgica, urticária.	Eritroblastose fetal, síndrome de Goodpasture, Miastenia grave.	Lúpus eritematoso sistêmico, glomerulonefrite.	Doenças granulomatosas, tireoidite de Hashimoto.

Testes diagnósticos em uso clínico corrente

Testes *in vitro*

IgE total

IgE específica para alérgenos

Citologia e biópsia

Dosagem de mediadores inflamatórios

Testes *in vivo*

Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata

- punctura
- intradérmico
- contato

RADIOALLERGOSORBENT TEST (RAST)



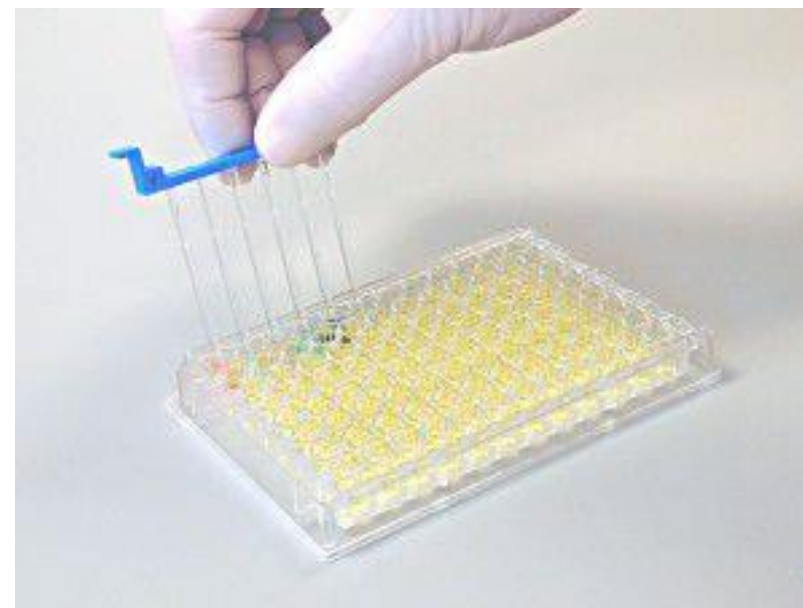
- Alérgeno
- Y IgE do soro do paciente
- Y Ac anti-IgE marcado

O alérgeno específico para o Ac IgE pesquisado é previamente fixado ao fundo do tubo na fase sólida.

Acrescenta-se soro do paciente. Havendo presença de IgE específica ao alérgeno em questão, haverá a formação do complexo Ag/Ac.

Acrescenta-se o anticorpo anti-IgE marcado, e este se liga ao Ac IgE pesquisado.

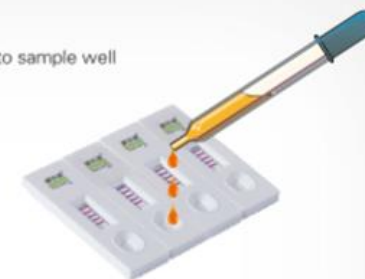
A reação então será revelada através do segundo anticorpo.



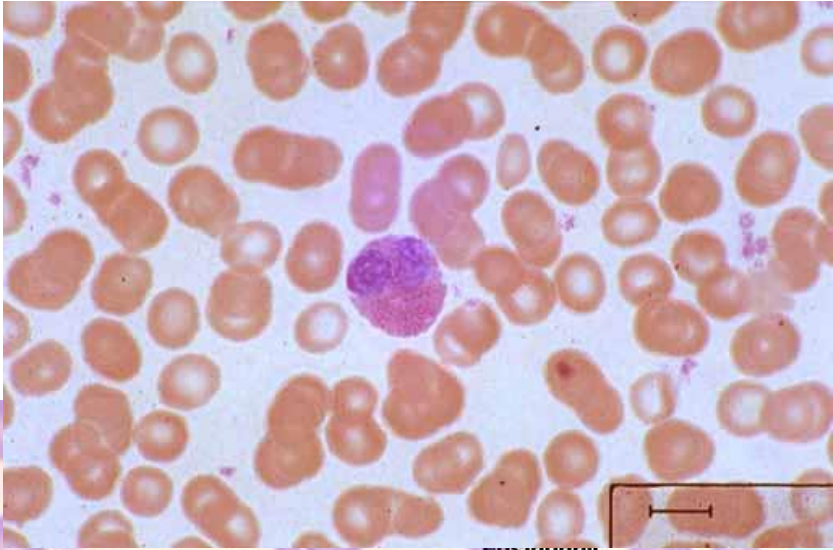
Allergen Specific IgE Antibody

Protocol

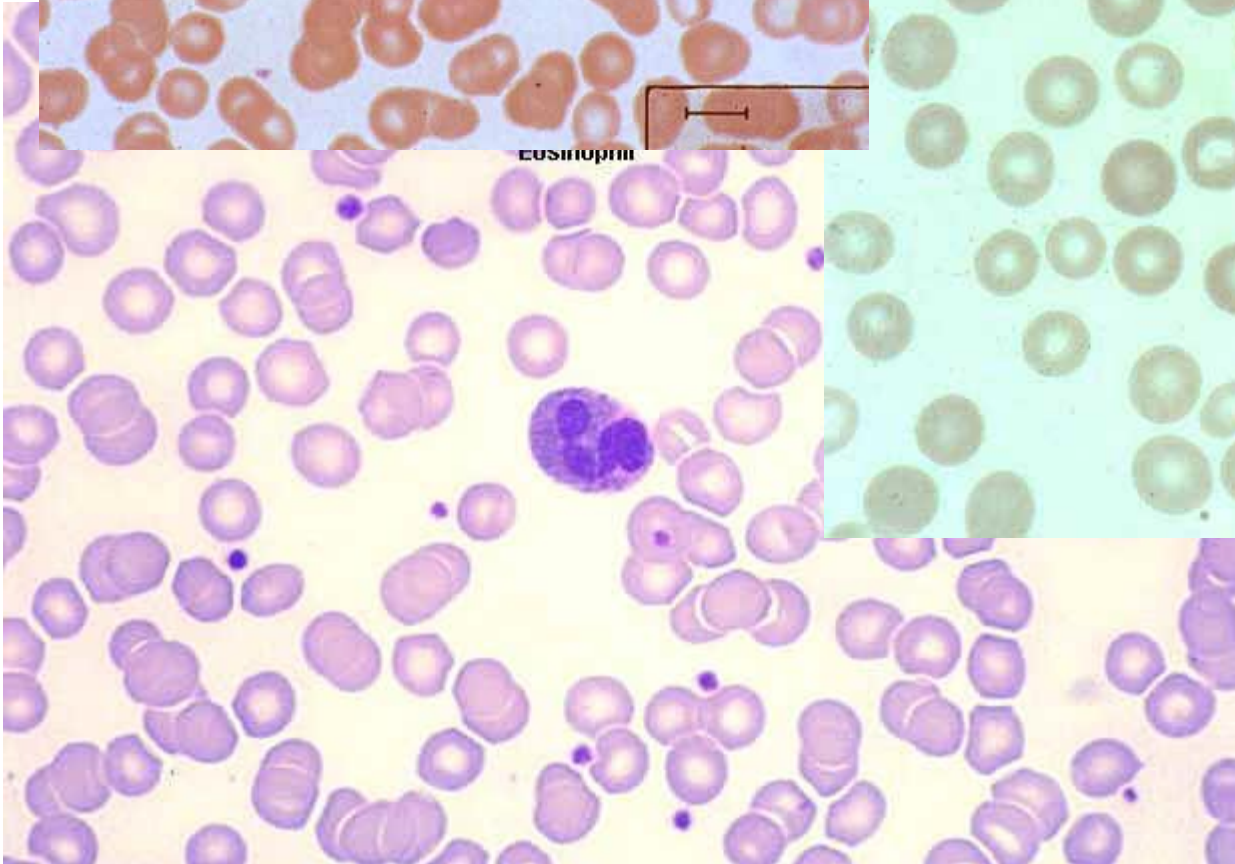
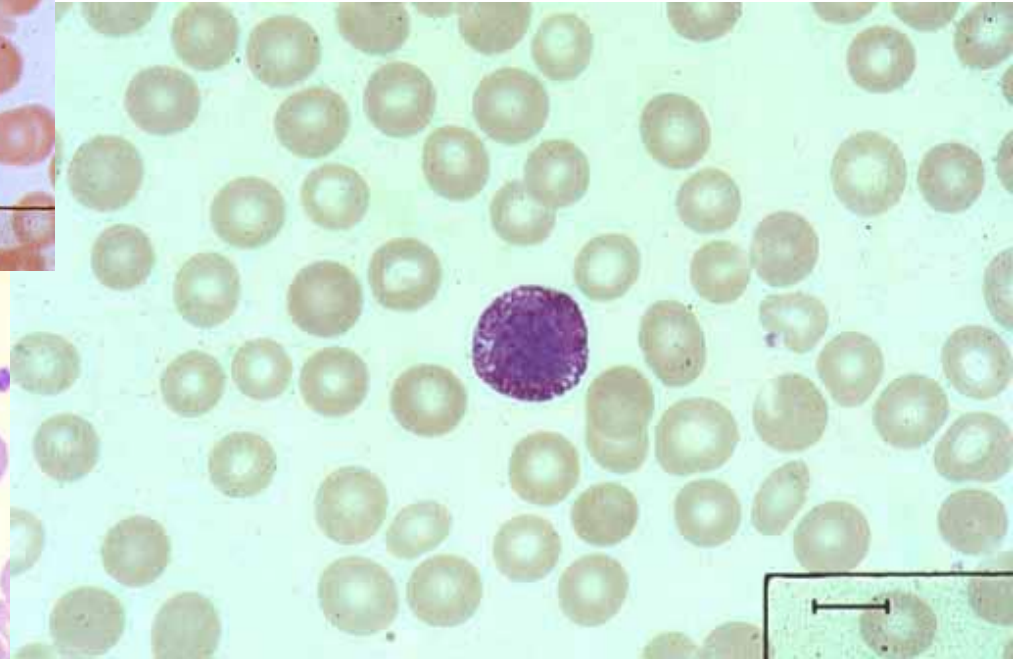
- Dispense 100 μ L of serum into sample well



- Wait 25 minutes



Eosinophil



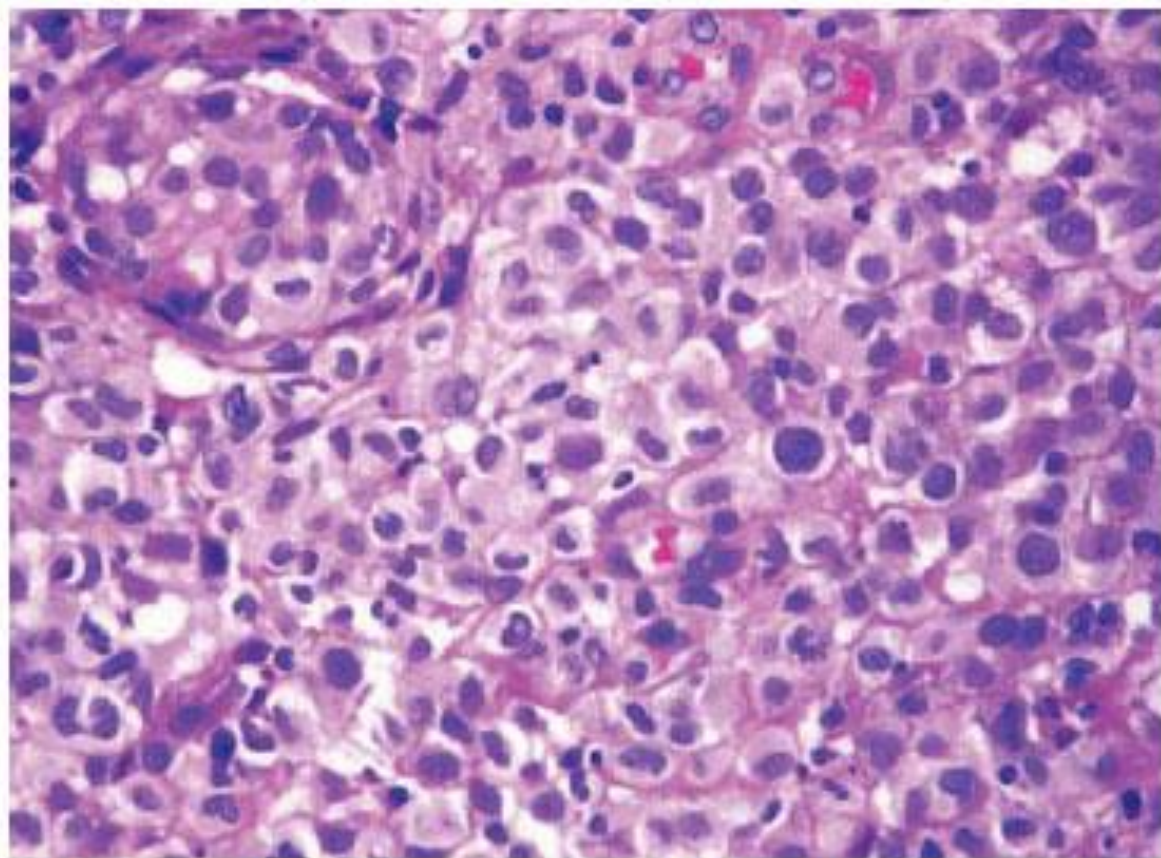
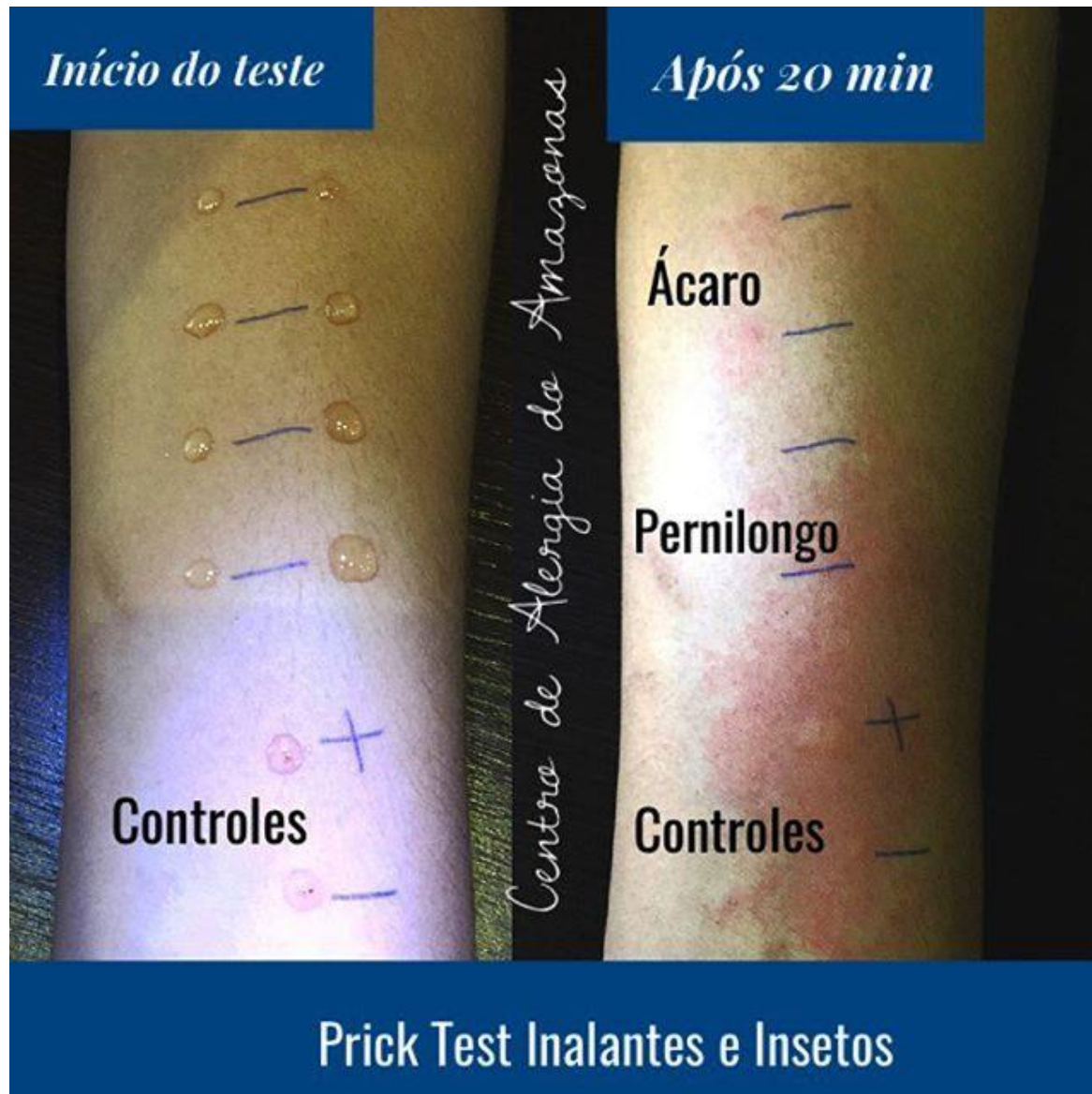


FIGURA 4: Infiltrado difuso pelas células de Langerhans (células volumosas, de citoplasma eosinofílico, núcleo riniforme e com nucléolos evidentes), permeadas por linfócitos, neutrófilos e eosinófilos (HE - 400X)



"Prick Test", epicutâneo ou punctura.

Teste realizado colocando-se uma gota de uma solução que contém um possível alérgeno na pele, e uma série de riscos ou de "pricks" com agulha permite que a solução entre na pele.

Se a pele desenvolve uma pápula, significa geralmente que a pessoa é alérgica a esse alérgeno.

Isto é chamado uma reação positiva

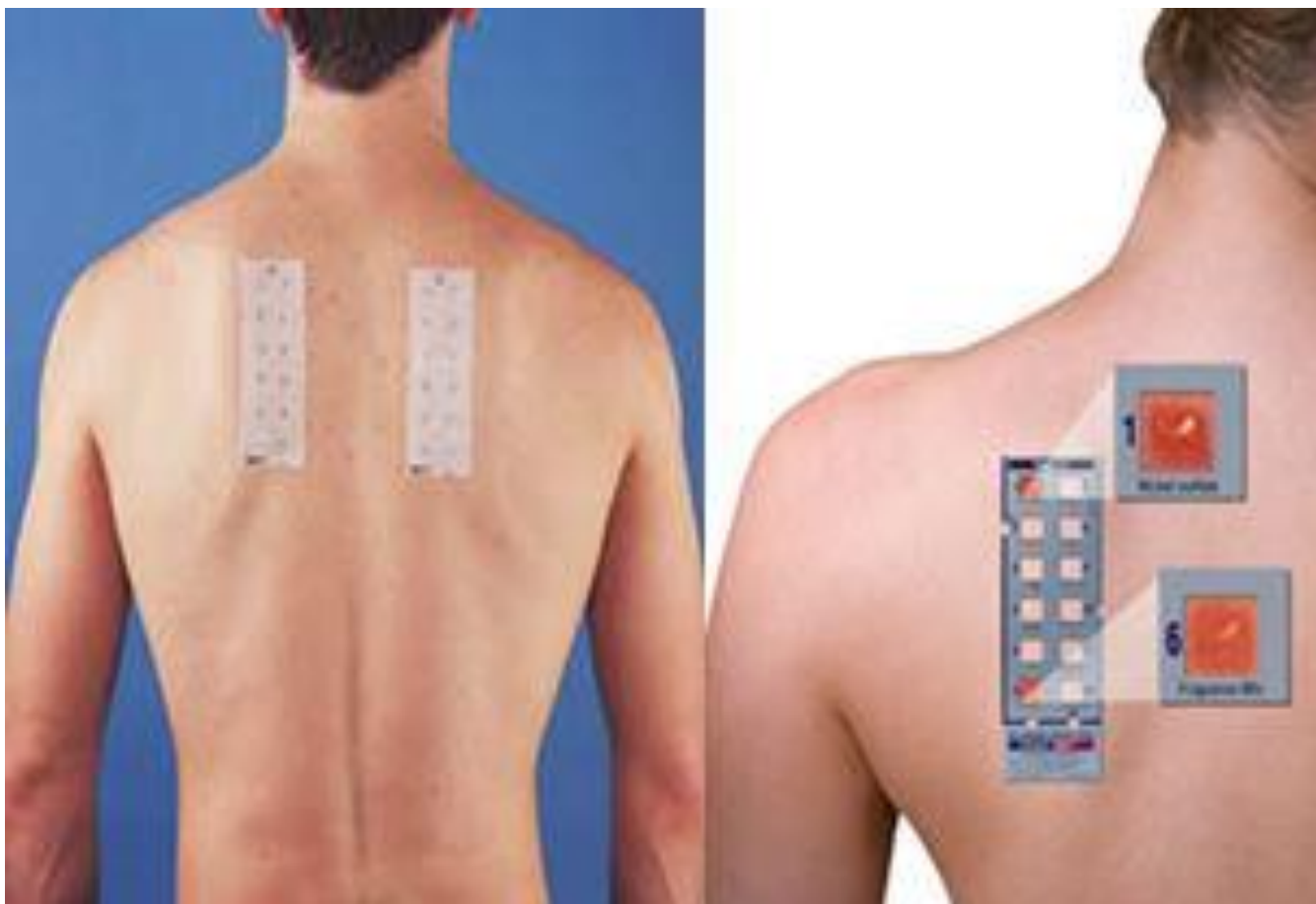


Teste Intradérmico.

Durante este teste, uma pequena quantidade da solução do alérgeno é injetada na pele.

Um teste intradérmico da alergia pode ser feito quando uma substância não causa uma reação no "prick test" , mas é suspeitado ainda como um alérgeno para essa pessoa.

O teste intradérmico é mais sensível do que o "prick test" mas é mais frequentemente positivo nas pessoas que não têm sintomas a esse alérgeno



Teste de contato.

Para um teste de contato na pele, a solução do alérgeno é colocada em uma superfície que permanece na pele por 48 a 72 horas. Este teste é usado para detectar uma alergia da pele chamada dermatite de contato.

Fatores que influenciam os resultados dos testes cutâneos

- Reatividade cutânea
- Qualidade e estabilidade dos extratos
- Pureza e concentração dos alérgenos
- Medicamentos utilizados pelo paciente nas 24 a 48 horas que precedem o teste
- Possibilidade de resultados falso positivos devido a impurezas no alérgeno.
- Resultados falsamente negativos podem ser obtidas devido a baixa concentração de alérgeno no extrato.