

Materia Inmunología

Seminario 12

Hipersensibilidad:

Año: 2020



*Universidad de Buenos Aires
Facultad de Medicina*

Reacciones de Hipersensibilidad

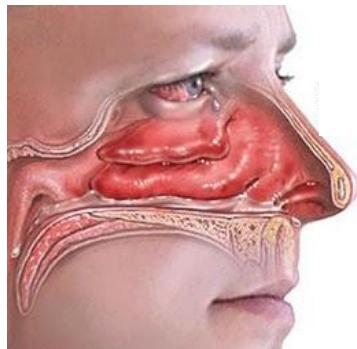


**Ocasionalan daño tisular por
mecanismos inmunológicos**

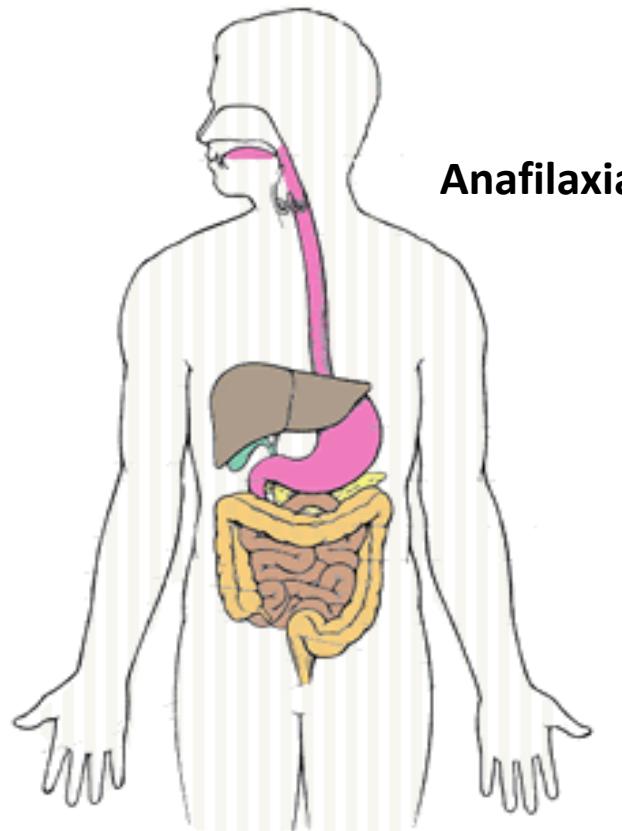
**Pueden manifestarse en forma local o sistémica
(en minutos hasta días pos-exposición)**



Conjuntivitis alérgica



Rinitis alérgica



Anafilaxia



Dermatitis Atópica



Vasculitis



Glomerulonefritis

Clasificación de Gell y Coombs

	TIPO I	TIPO II	TIPO III	TIPO IV	
Mediador	IgE Mastocitos Eosinófilos Th2	IgG/IgM Complemento Neutrófilos Macrófagos	IgG/IgM Complemento Neutrófilos Macrófagos	Th1 Macrófagos	T CD8+
Mecanismo efector	Activación del mastocito	Fagocitosis Activación de neutrófilos y macrófagos por complejos inmunes Ac anti-receptores	Activación de neutrófilos y macrófagos por complejos inmunes	Activación de macrófagos por IFN-γ	Activación de células T CD8+
Patología	Asma alérgica Rinitis alérgica Alergias alimentarias Anafilaxia	Citopenias Nefritis Vasculitis Sinovitis	Enfermedad del suero Nefritis Vasculitis Sinovitis	TBC: lesión granulomatosa Lesiones asociadas a enfermedades infecciosas y autoinmunes	Dermatitis de contacto

Hipersensibilidad de tipo I

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo I (enfermedades alérgicas) se desarrollan en individuos atópicos

Son mediadas mayormente por:

- Anticuerpos IgE**
- Mastocitos**
- Células Th2**



Según la OMS, las alergias están entre las 6 patologías más frecuentes (30% de la población) y representan una de las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en los niños.

Alrededor de 300 millones de pacientes sufren asma en el mundo

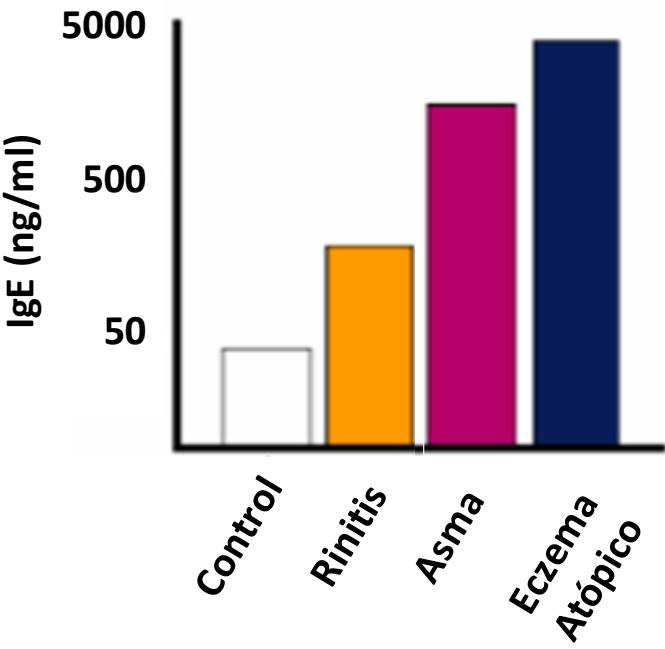
ATOPIA: (del griego «atopos» o fuera de lugar)

Es la capacidad heredada de ciertos individuos para inducir una respuesta de Ac IgE frente a **sustancias “inocuas”** denominados **alergenos** y desarrollar en consecuencia una **enfermedad alérgica**

Los individuos atópicos desarrollan respuestas de tipo Th2 con eosinofilia, mastocitosis y altos niveles de IgE.

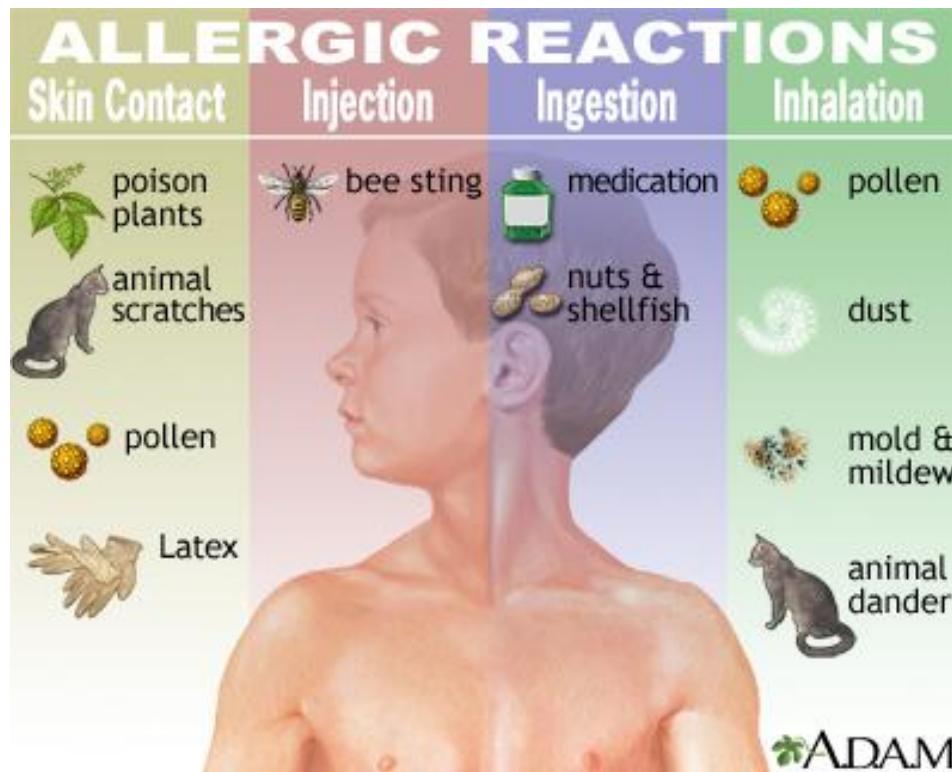
- La concentración de IgE sérica puede aumentar hasta 100 veces ($0,1\mu\text{g}/\text{ml}$)
- Hasta 20% de los plasmocitos del tracto aéreo superior pueden producir IgE (<1% en individuos sano)

Niveles séricos de IgE en enfermedades alérgicas



Qué son los ALERGENOS?

- Antígenos que inducen una respuesta de hipersensibilidad de tipo I con producción de IgE y un perfil Th2 en individuos susceptibles (atópicos).
- Son proteínas o glicoproteínas de bajo peso molecular, alta solubilidad, alta estabilidad y presentan actividad enzimática.



Alergenos más frecuentes se encuentran en :

Pólenes
Ácaros
Hongos
Fármacos
Alimentos
Epitelio animal

ATOPÍA: Es una condición predisponente al desarrollo de enfermedades alérgicas

60% de probabilidad de desarrollar atopía para un niño si uno de sus padres es atópico. 80% de probabilidad si ambos padres son atópicos

Genes asociados con el desarrollo de atopía

- MHC clase II
- Cadena β del Fc ϵ RI
- Cadena α del receptor T
- RANTES
- Cadena α del receptor de IL-4
- TAP1
- Receptor β adrenérgico

Factores ambientales asociados al desarrollo de atopía

- Historia de infecciones previas (durante el embarazo y los primeros años de vida)
- Madre fumadora (activa o pasiva)
- Exposición intrauterina a alergenos y contaminantes ambientales
- Estrés

**En todas las reacciones de hipersensibilidad de tipo I
hay 2 fases:**

- ❖ **Fase de Sensibilización**

- ❖ **Fase Efectora**

En algunos casos existe una tercera fase asociada a cronicidad

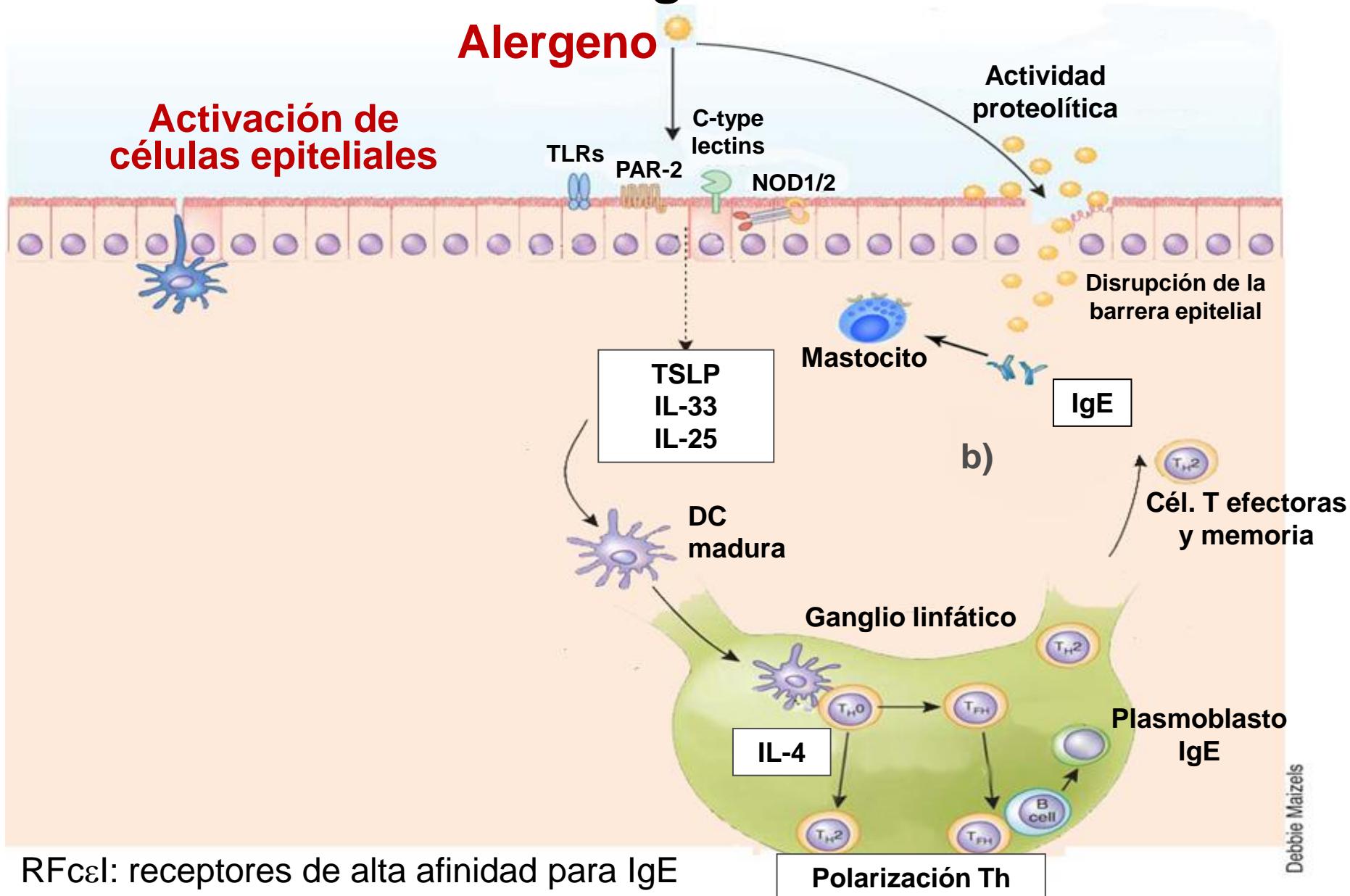
¿Como se inicia una respuesta alérgica?

❖ Fase de Sensibilización:

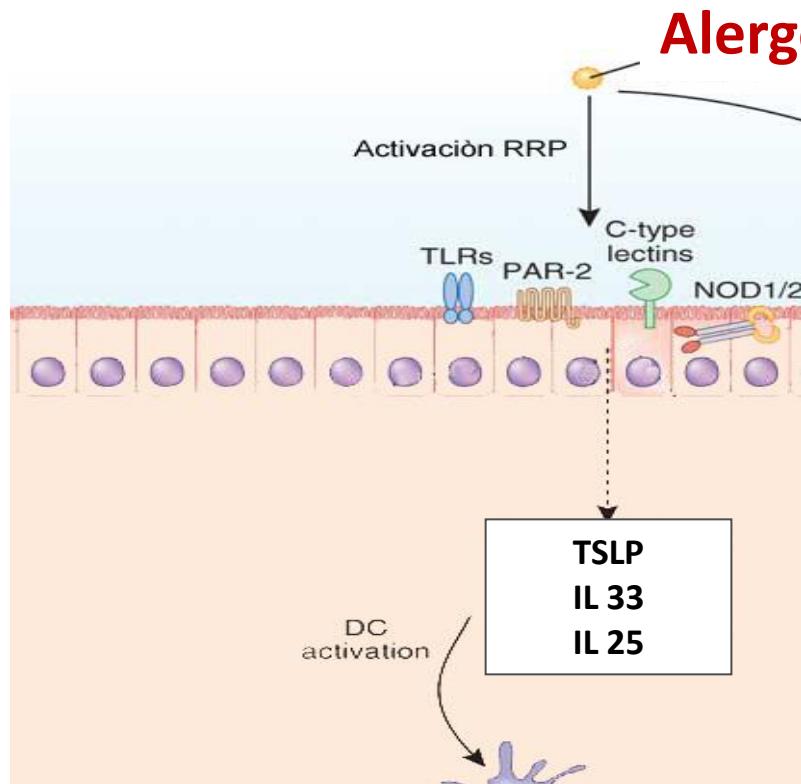
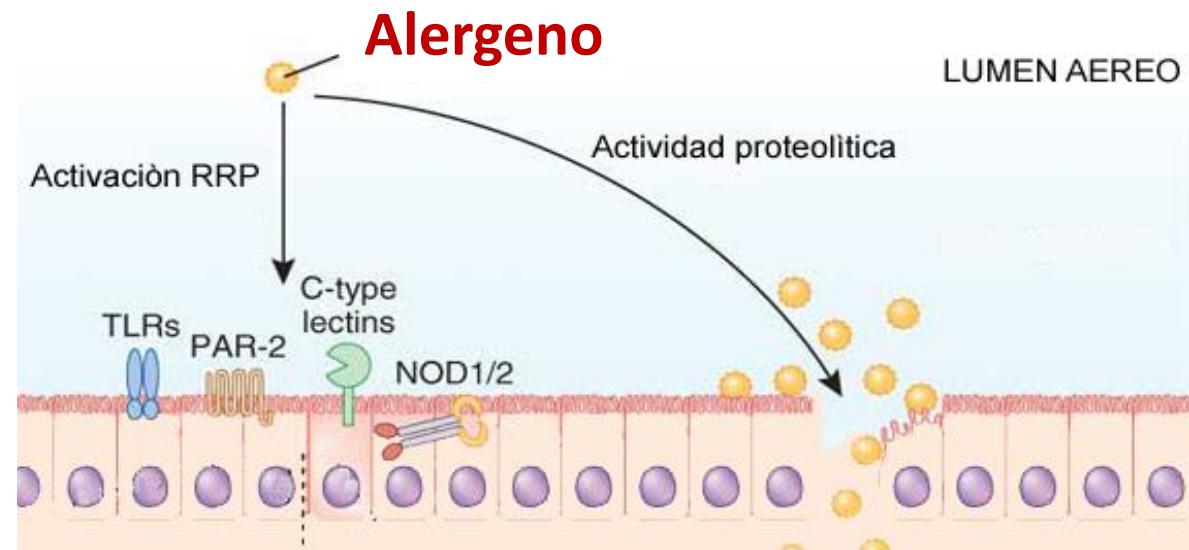
- a. Captación y presentación antigenica por CDs e inducción de un perfil Th2
- b. Producción de IgE ante el primer contacto con el alérgeno
- c. Unión de la IgE a receptores específicos (RFcεI) en mastocitos y basófilos

Desbalance hacia un perfil Th2 de los pacientes atópicos

Papel del epitelio en la inducción de las patologías alérgicas



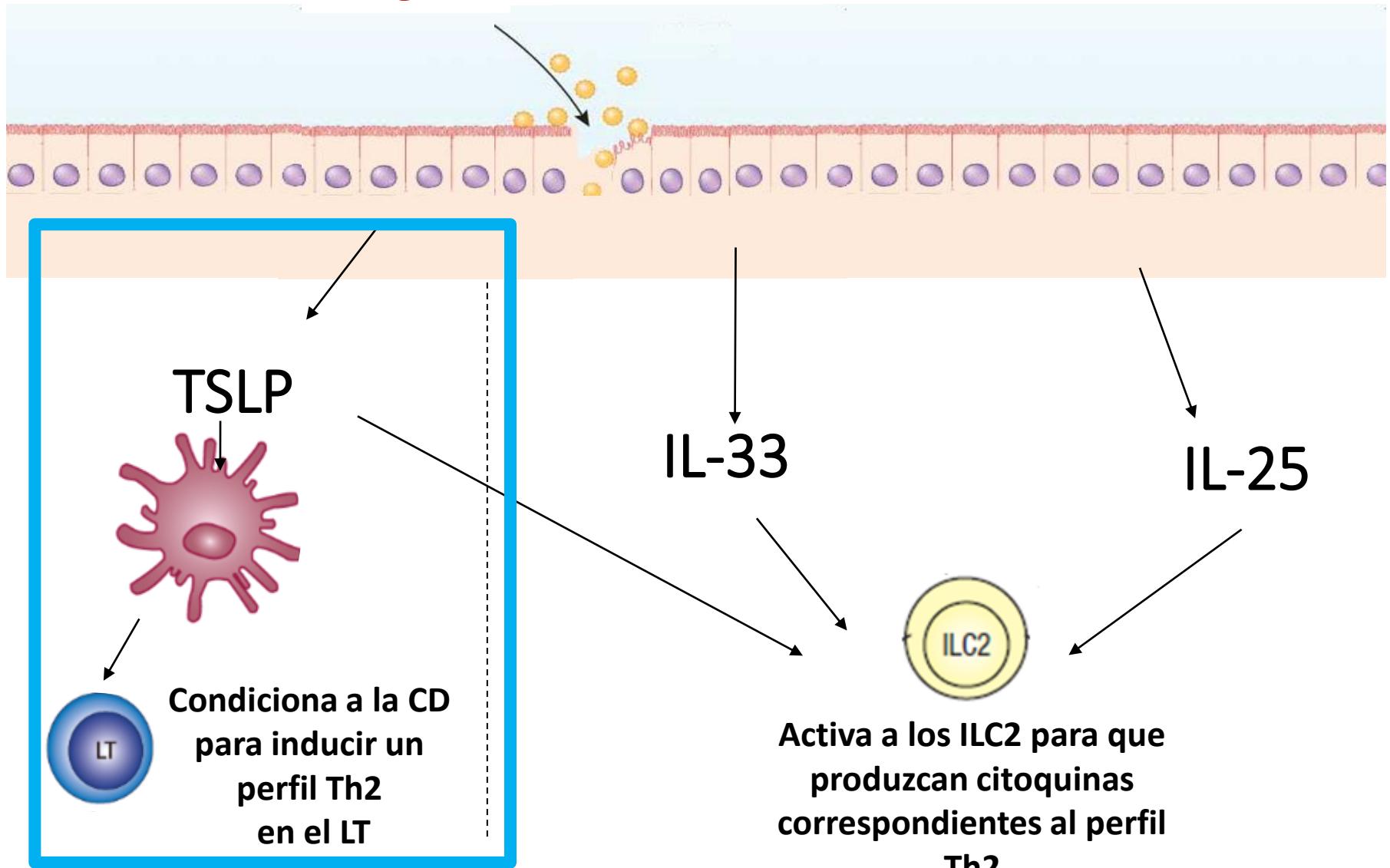
Receptores con los que
pueden interactuar
algunos alergenos
(Receptor de lectina tipo
C, PAR-2 y TLRs)



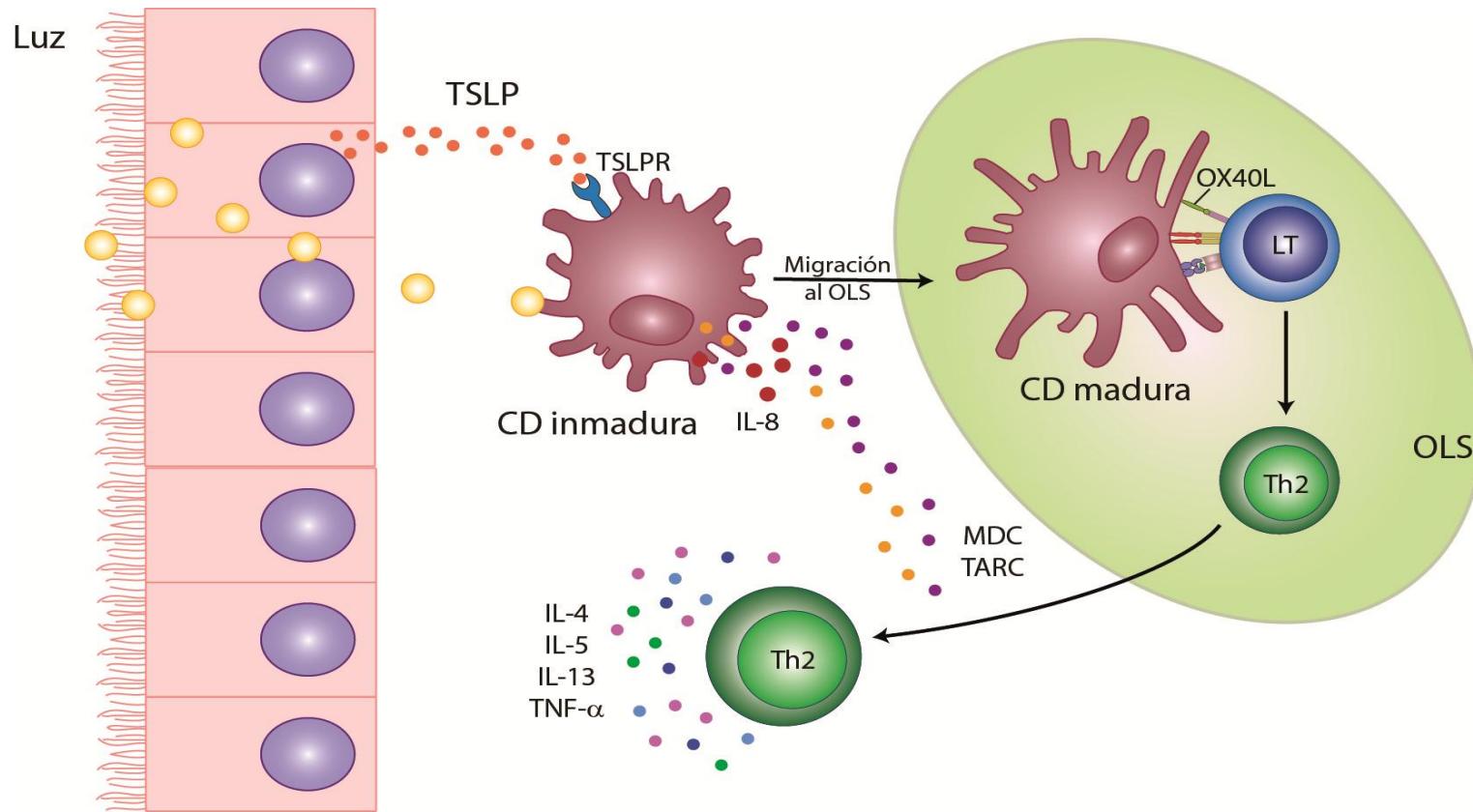
El alergeno induce la secreciòn de
TSLP, IL-33 e IL-25 por parte del
epitelio

Rol de las citoquinas liberadas por el epitelio en la hipersensibilidad de tipo I

Alergeno



TSLP: es inductor de perfil Th2

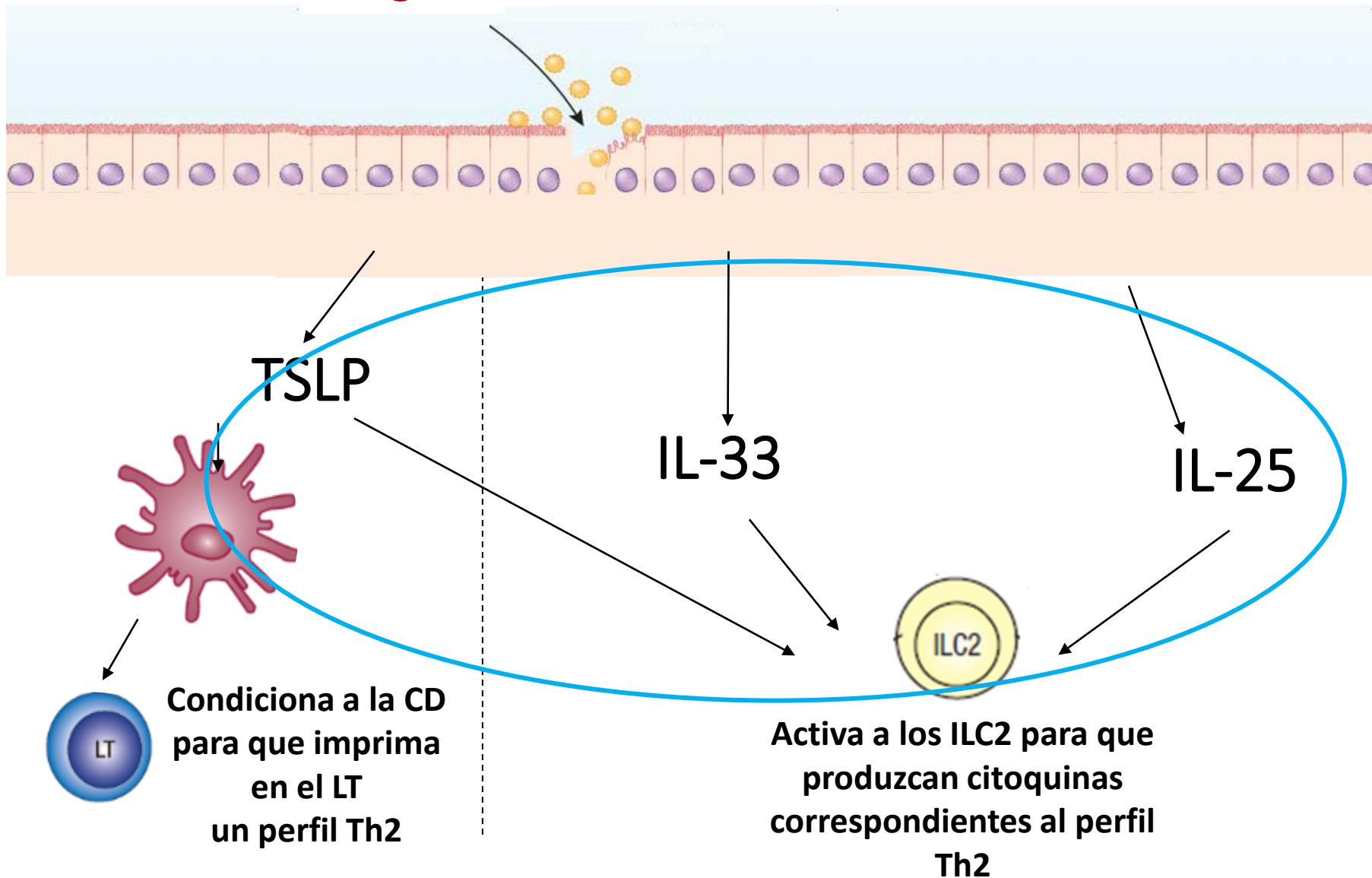


TSLP tiene un rol patogénico en dermatitis atópica, asma y alergias alimentarias.

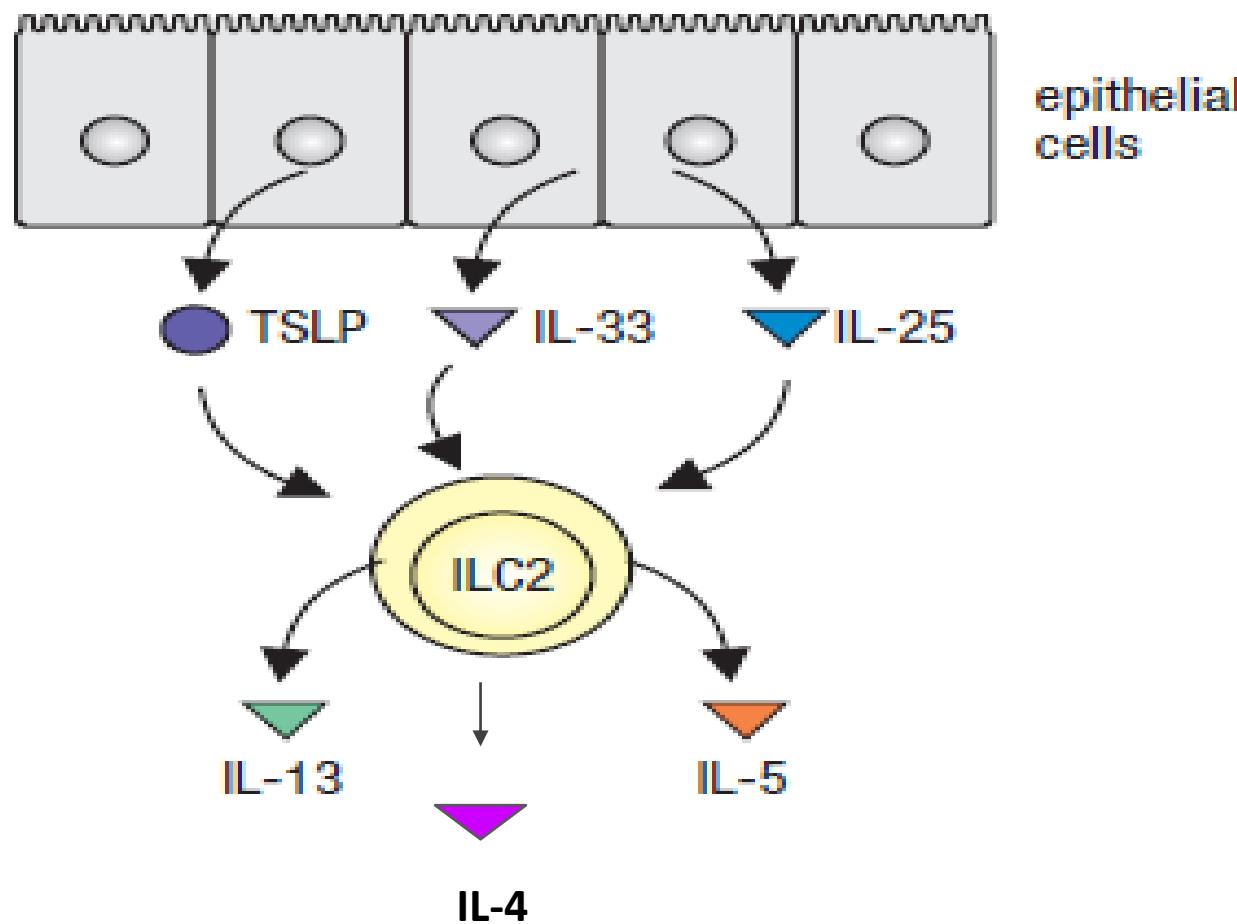
MDC (CL22) y TARC (CCL17): quimioquinas atractantes de Th2

Rol de las citoquinas liberadas por el epitelio en la hipersensibilidad de tipo I

Alergeno



Relevancia de los Linfocitos de la Inmunidad Innata en los procesos alérgicos



Los linfocitos Th2 no son la única fuente de IL-4, IL-13 e IL-5

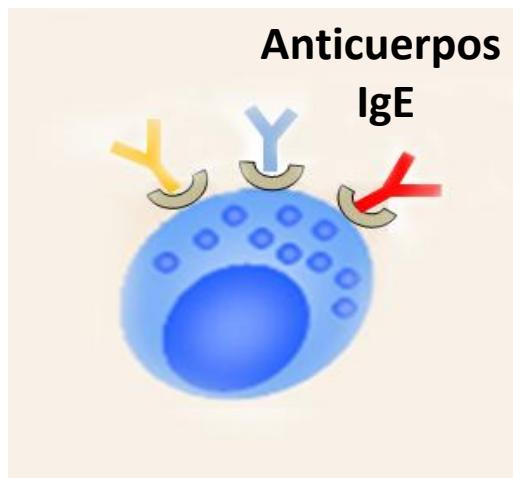
¿Como se inicia una respuesta alérgica?

❖ Fase de Sensibilización:

- a. Captación y presentación antigenica por CD e inducción de un perfil Th2
- b. Producción de IgE ante el primer contacto con el alérgeno
- c. Unión de la IgE a receptores específicos en mastocitos y basófilos

Rol central del mastocito: diferencia entre individuos no atópicos y atópicos

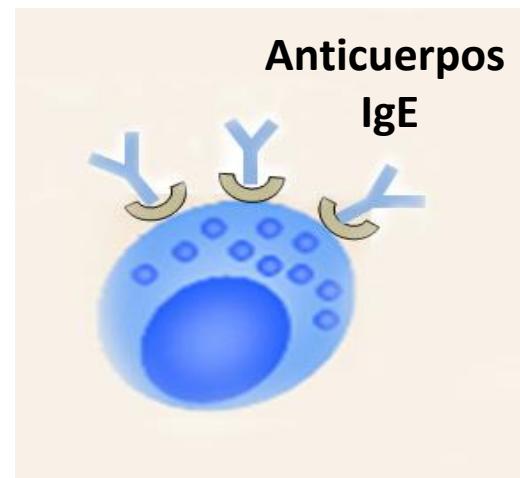
Individuos no atópicos



mastocitos

Los Fc ϵ RI se encuentran asociados a **Ac IgE de diversas especificidades**.

Individuos atópicos



La mayoría de los Fc ϵ RI se encuentran asociados a **Ac IgE específicos hacia el alergeno**.

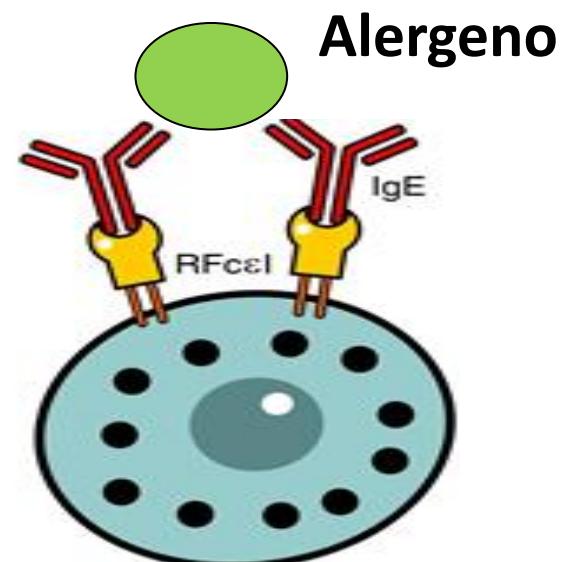
Número extraordinariamente elevado de Fc ϵ RI en superficie del mastocito: 500.000/células. Los Fc ϵ RI expresados se encuentran saturados por Ac IgE.

Propiedades del Fc ϵ RI

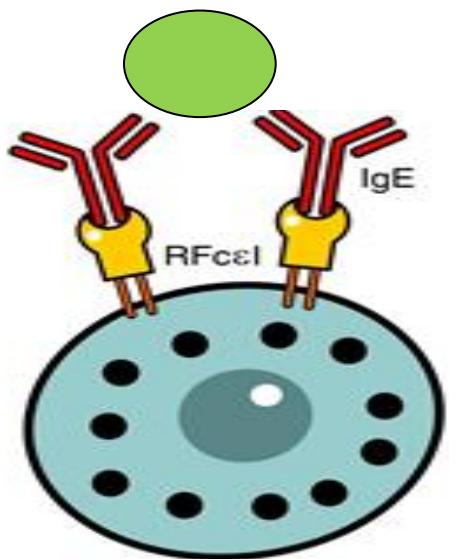
- Se encuentra siempre saturado por IgE
- La unión de la IgE al Fc ϵ RI en el mastocito:
 - Estimula la síntesis y expresión de Fc ϵ RI
 - Aporta una fuerte señal de sobrevida

Qué induce la degranulación del mastocito?

El **ALERGENO** induce el entrecruzamiento de los Fc ϵ RI, activación del mastocito y degranulación



Mediadores preformados y neosintetizados liberados por el mastocito al reconocer al antígeno



Mediadores preformados

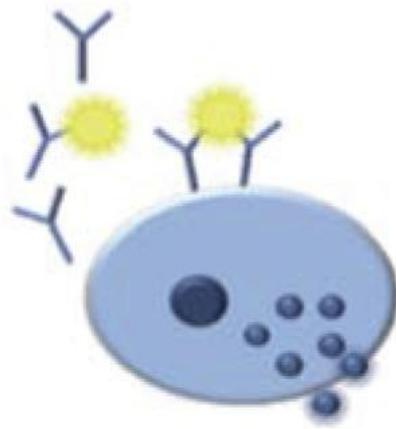
Histamina
Serotoninina
Heparina
Peroxidasa
Proteasas

Síntesis de novo

Citoquinas
Quimocinas
Prostaglandinas
Factores de crecimiento

La unión de la IgE al Fc ϵ RI estimula la síntesis y expresión de Fc ϵ RI en el mastocito.

Efectos inducidos por los mediadores preformados y neosintetizados producidos por el mastocito



Liberación de
mediadores
preformados
y síntesis de
LCT y PG

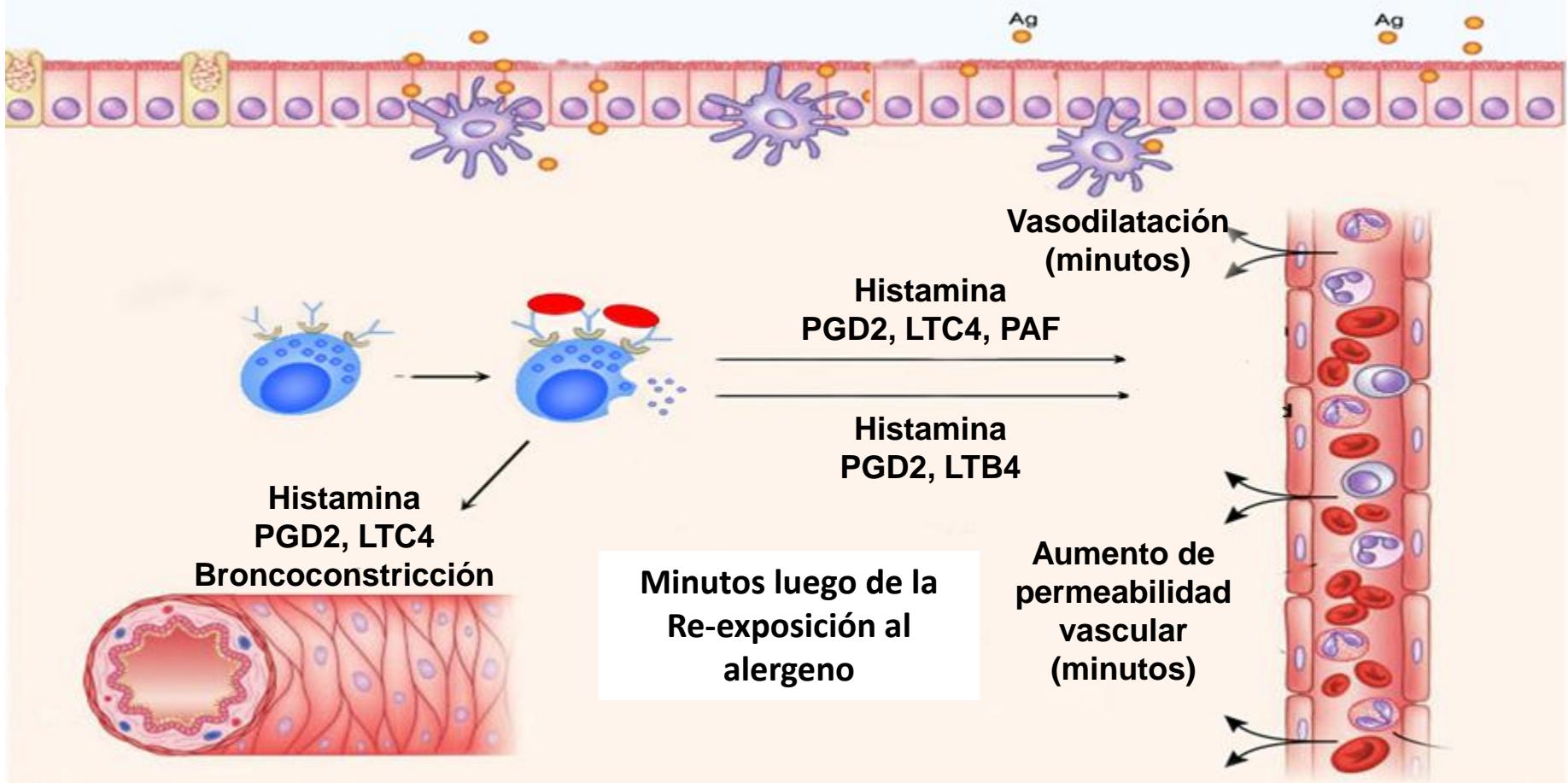
Histamina
Triptasa...

- ↑ permeabilidad capilar
- Edema de mucosas
- Contracción del músculo liso

Manifestación Clínica

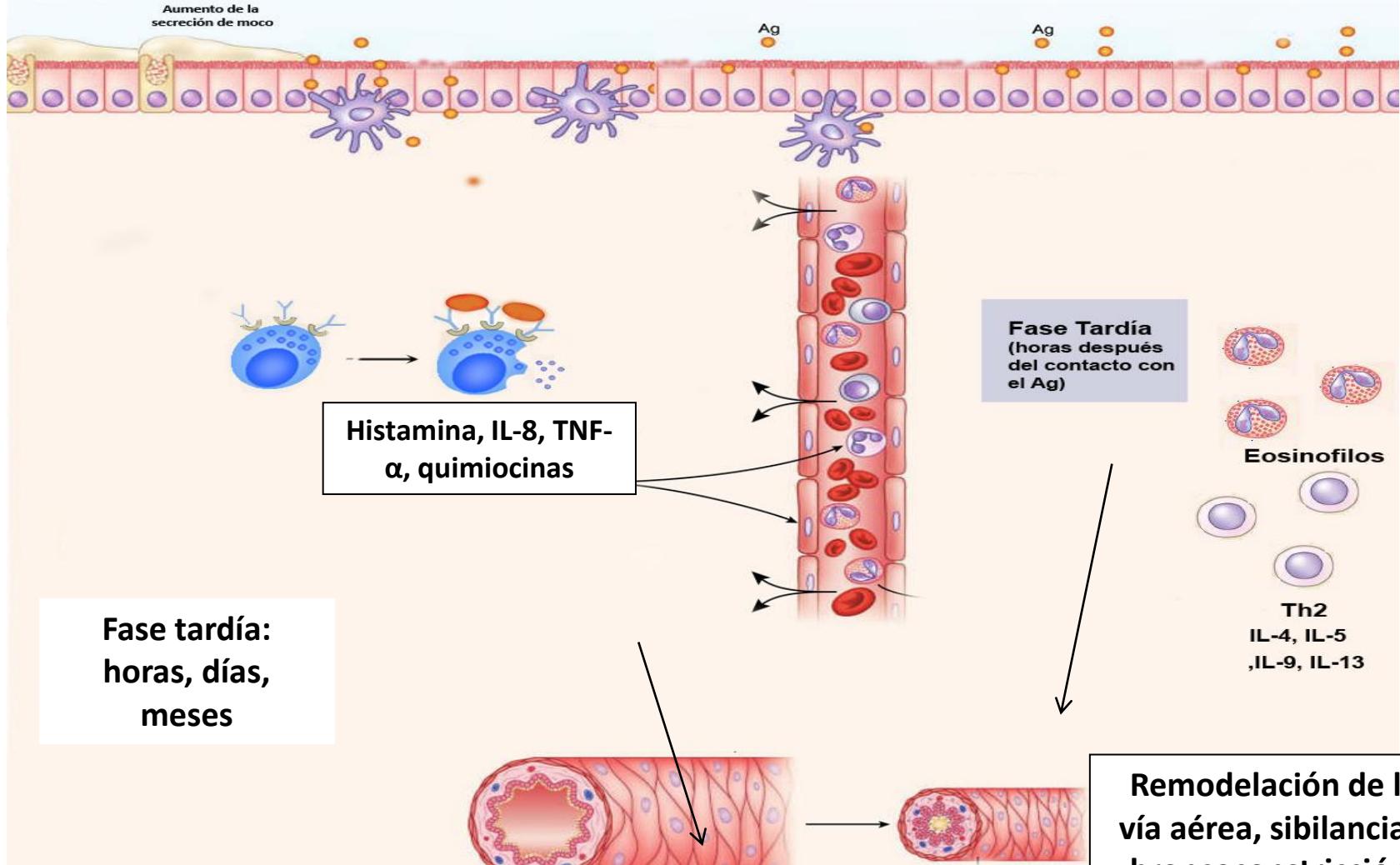
- Urticaria
 - Angieodema
 - Edema laríngeo
 - Hipotensión
- Edema laríngeo
 - Rinitis
 - Asma
- Asma
 - Dolor abdominal

❖ Fase Efectora



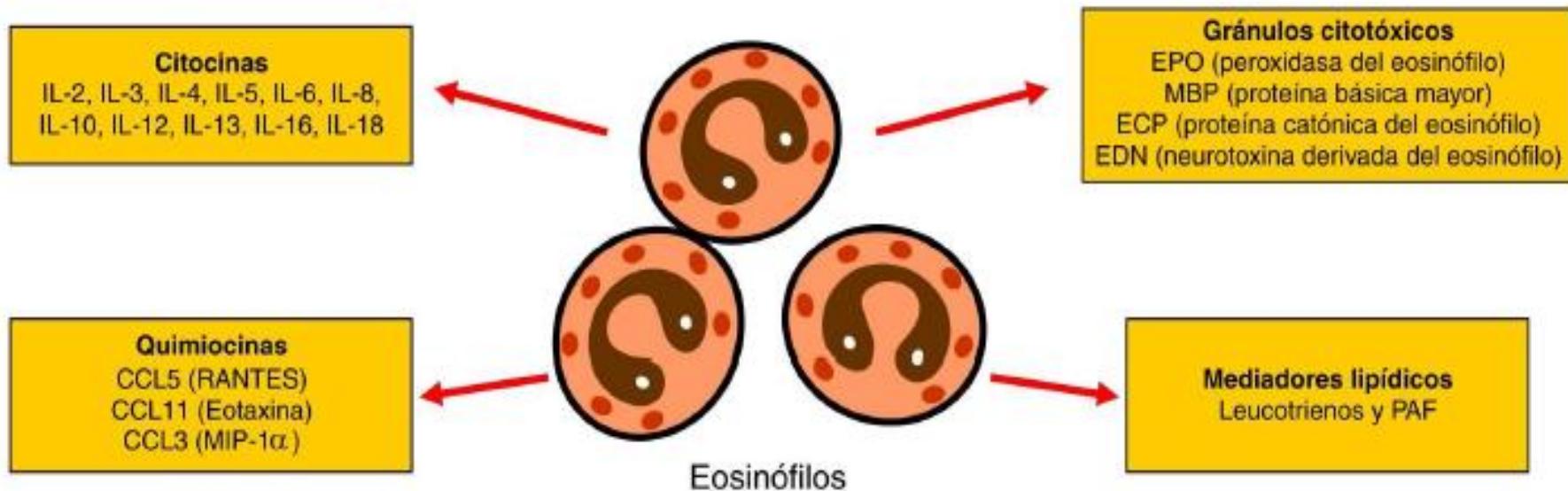
La re-exposición al antígeno induce entrecruzamiento (microagregación) de los Ac IgE, activación celular y degranulación del mastocito

❖ Fase Efectora Tardía



- Reclutamiento de eosinófilos y células Th2

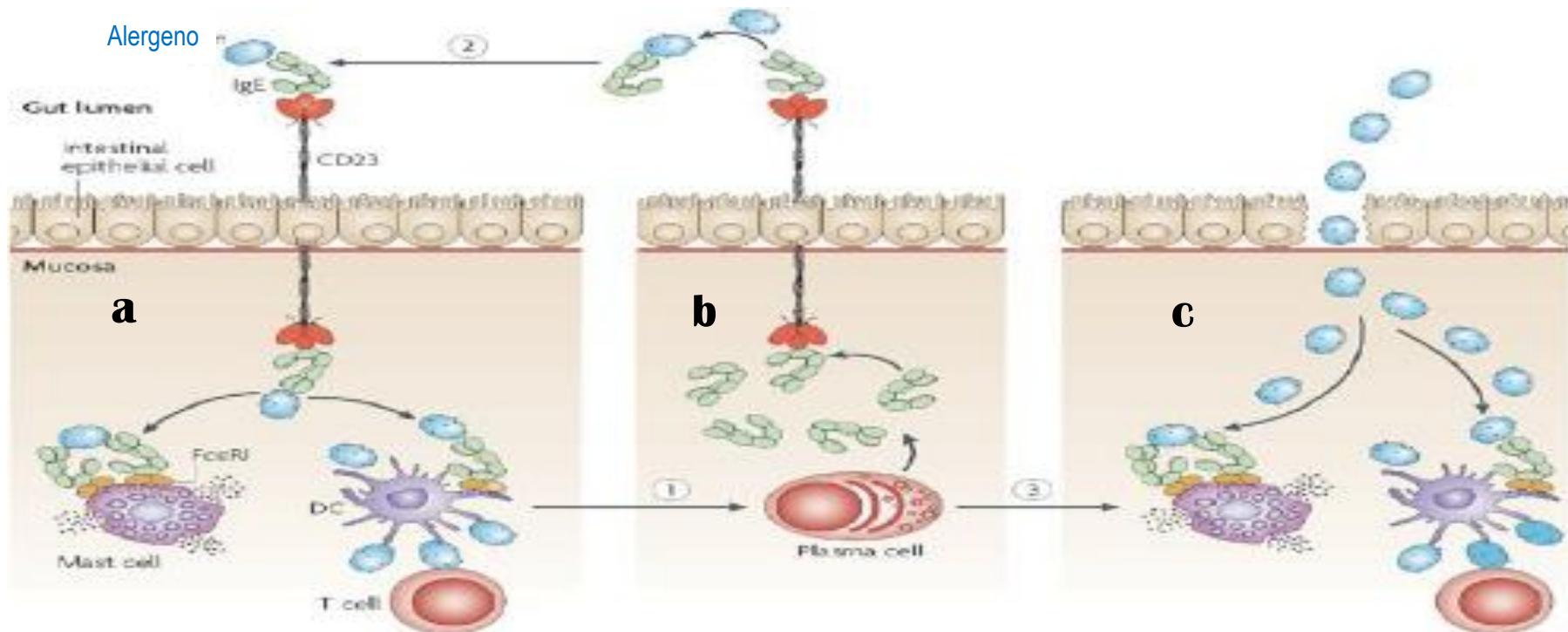
Mediadores preformados y neosintetizados liberados por el eosinófilo



La IL-5 promueve la producción, movilización de los eosinófilos (eosinofilia) y también su activación

Un segundo receptor para la IgE: CD23 (Fc ϵ RII) contribuye a la perpetuación del estado alérgico

1. Facilita el transporte del alergeno a través del epitelio

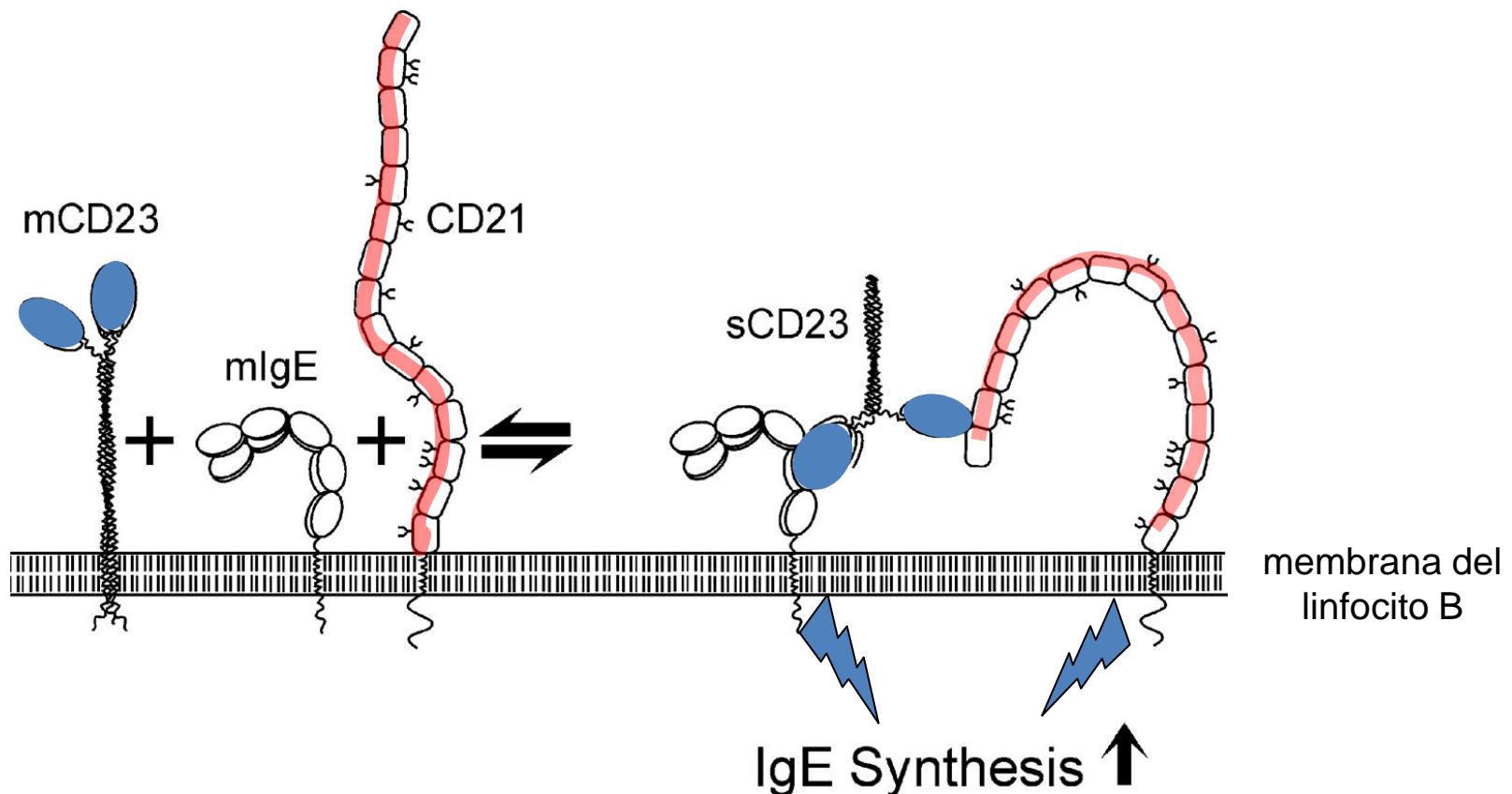


- a) CD23 transporta el complejo alergeno-IgE a través del epitelio promoviendo la **degranulación del mastocito** y la **producción de mayores cantidades de IgE**.
- b) Se desencadena además una **respuesta inflamatoria local** que afecta la integridad del epitelio facilitando la penetración masiva del alergeno.

2. Promueve el *switch* conducente a la producción de IgE

Las citocinas IL-4 e IL-13 promueven la expresión de **CD23** en el linfocito B.

CD23 interactúa con CD21 expresada sobre la membrana del linfocito B
promoviendo la **síntesis y el switch** de IgE

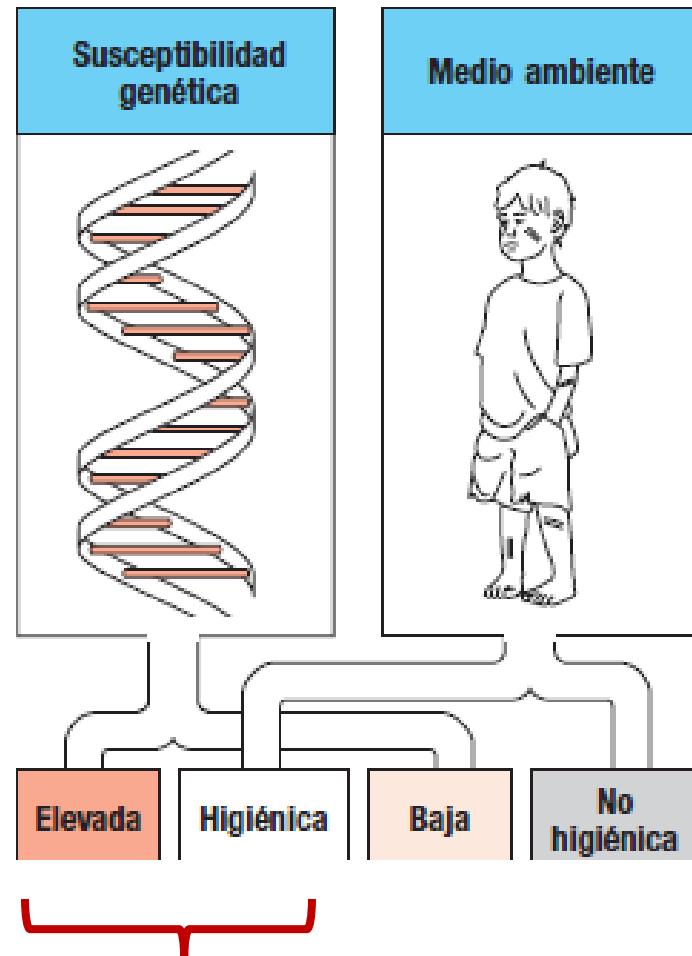


Hipótesis de la higiene

Plantea que la ausencia de desafíos infecciosos en el transcurso de la infancia puede condicionar la fisiología de las células T, facilitando su activación en un perfil TH2.

- Menor prevalencia de alergias en entornos rurales.
- Infecciones tempranas con Toxoplasma, virus de hepatitis A y *Helicobacter pylori* se asocian con una menor incidencia de alergias.
- Tratamiento reiterado con antibióticos en el primer año de vida se asocia con un aumento en la incidencia de enfermedades alérgicas.

Inmunología de Janeway, 7ma ed.

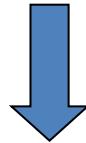


Mayor prevalencia de enfermedades alérgicas

Las reacciones de Hipersensibilidad de tipo I subyacen a diferentes tipos de patologías

Patologías agudas

Ej: Rinitis, conjuntivitis, alergias alimentarias, a fármacos , shock anafiláctico



Fase temprana

Minutos luego de la
reexposición

Células Th2
IgE
Mastocitos

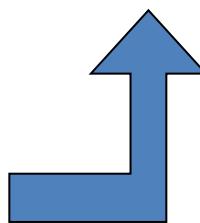
Fase tardía

Horas luego de la
re-exposición

Células Th2
IgE
Mastocitos/Eos

Patologías crónicas

Ej: Asma, Dermatitis atópica



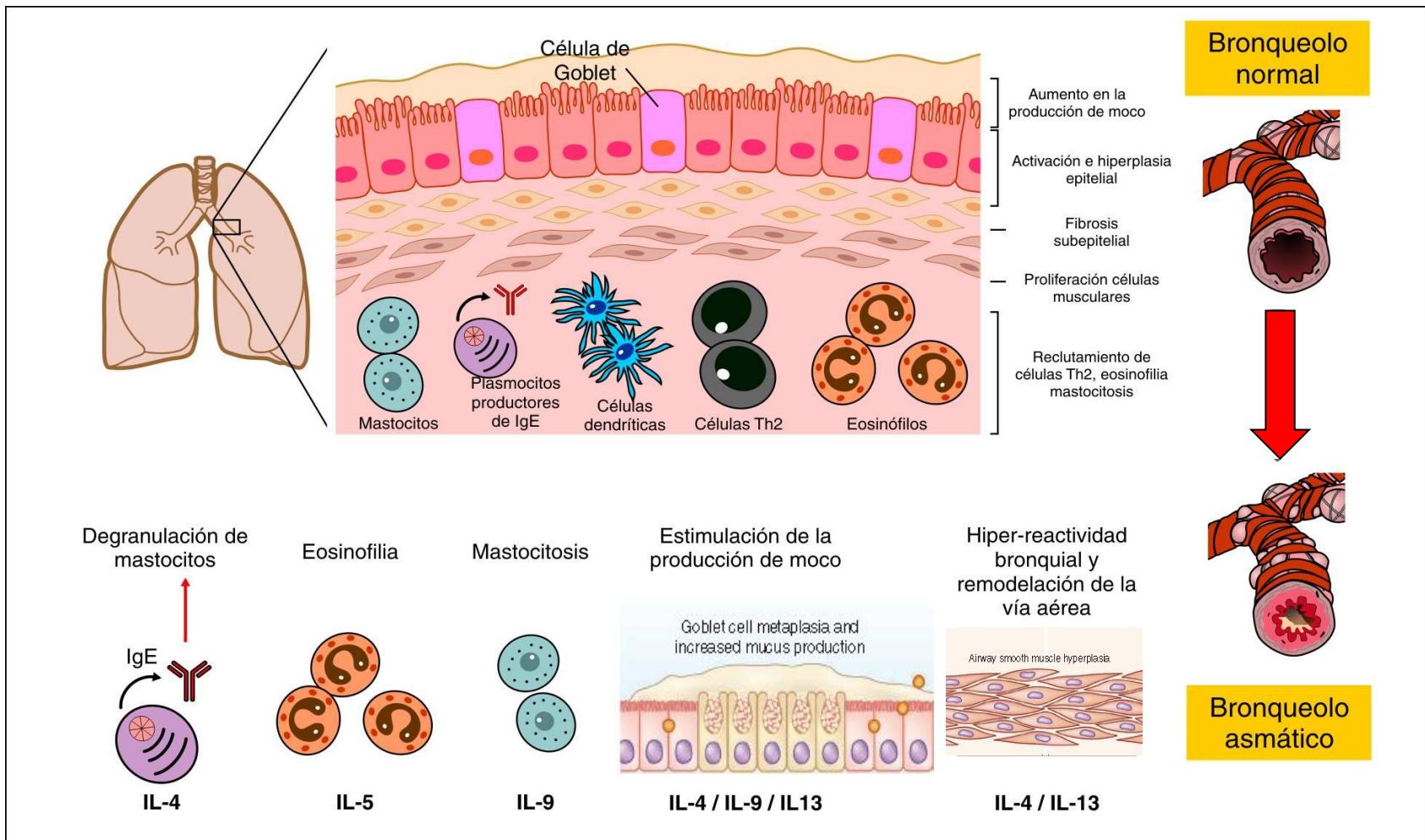
Células Th2
IgE

Mastocitos/ Eos

Cronicidad y perpetuación
del proceso:

- Hiperplasia del epitelio y de la capa muscular.
- Incremento de secreciones mucosas.
- Depósito incrementado de proteínas en la matriz extracelular

Asma alérgico y perfil Th2



Qué es la Anafilaxia?

Es una reacción sistémica grave que ocurre de forma inmediata tras la exposición a un alergeno en un individuo previamente sensibilizado.

Puede producir:

- edema laríngeo
- broncoespasmo severo
- hipotensión
- urticaria
- vasodilatación sistémica
- contracción muscular uterina y gastrointestinal

Algunos de los signos
Y síntomas de la anafilaxia



1. Dificultad para
Respirar o sibilancia



2. Edema facial



3. Urticaria



4. Nauseas o
vómitos

El shock anafiláctico puede conducir a la muerte del paciente

Tratamiento del shock anafiláctico



- Epinefrina (adrenalina)
- Anti-histamínicos
- Corticoides



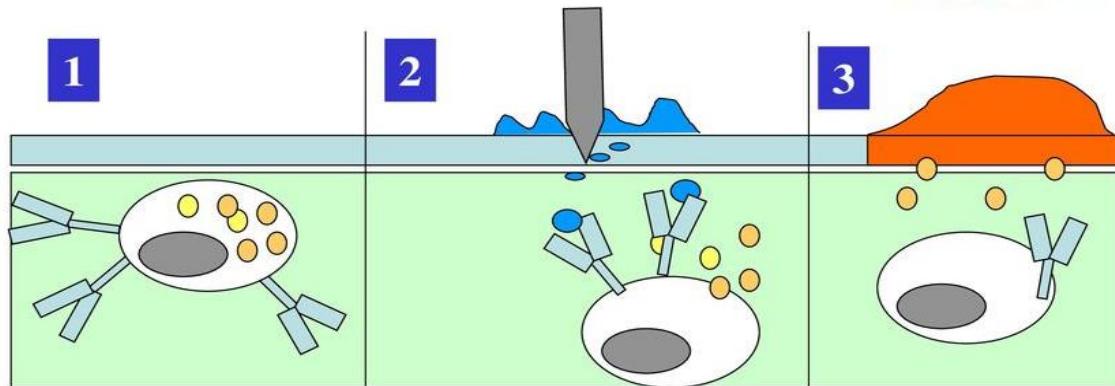
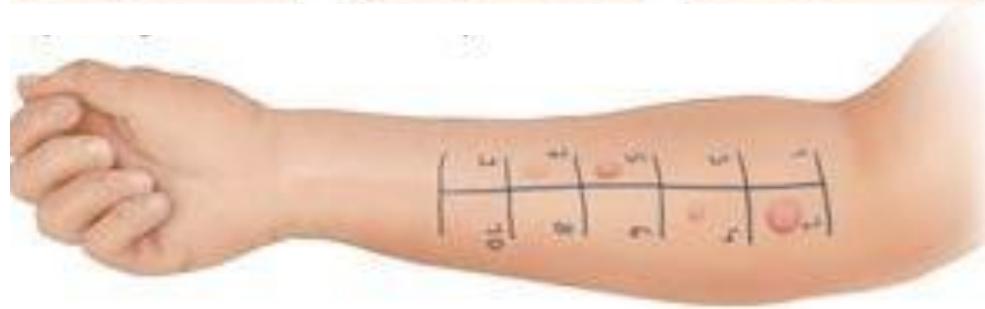
Concepto de Taquifilaxia:

Hasta 72-96 hs después el paciente no responde a las pruebas cutáneas debido a la depleción masiva de los gránulos de los mastocitos.

El prick-test o prueba intraepidérmica

- Prueba cutánea diagnóstica para reacciones de HS tipo I.
- Mide la reactividad de la IgE unida a los mastocitos del paciente ante diferentes alergenos.

Es una técnica simple, rápida y con muy bajo costo.



Prick test: inoculación intraepidérmica de alergenos.

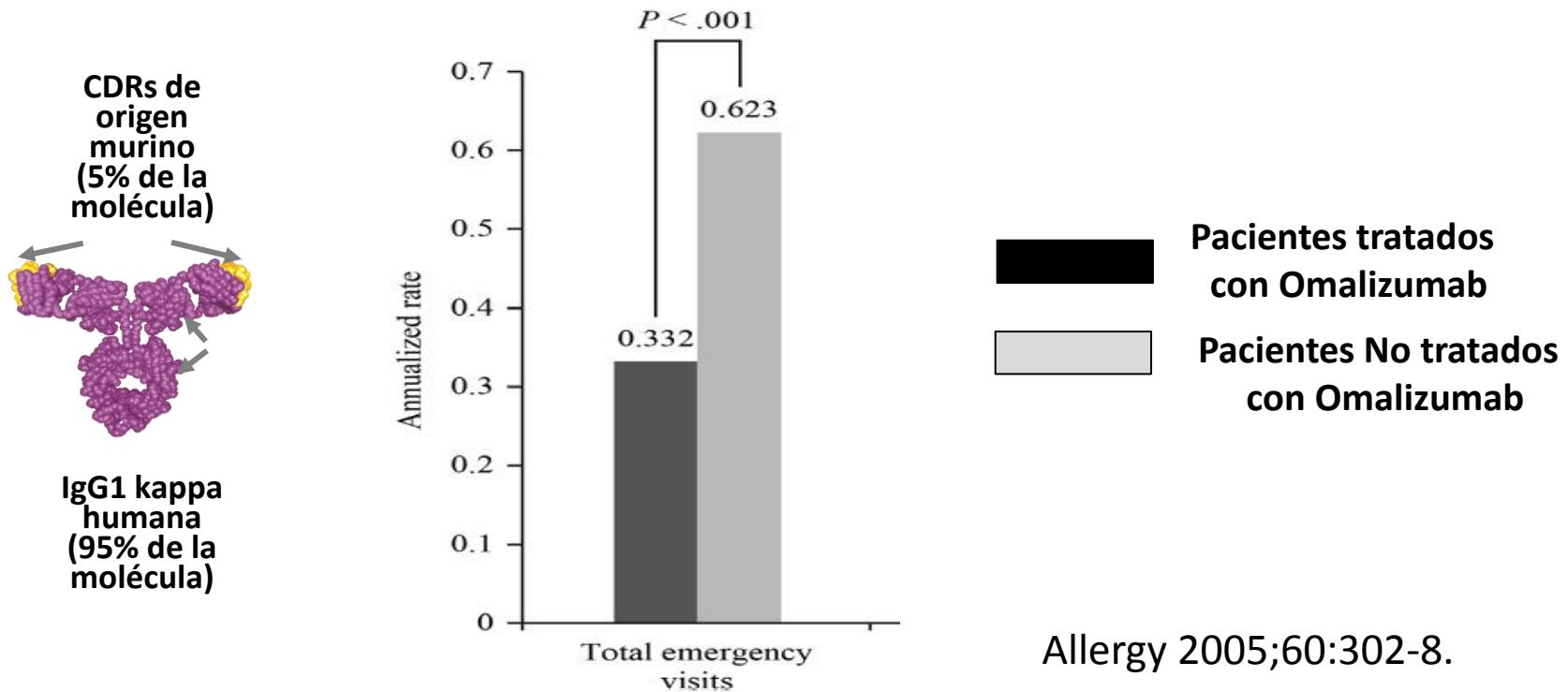
Prevención y tratamiento de enfermedades alérgicas:

- ❖ Evitar el contacto con el alérgeno
- ❖ Antihistamínicos
- ❖ Corticoides locales y/o sistémicos
- ❖ Bloqueante de los receptores de leucotrieno (Montelukast).
- ❖ Inmunoterapia por administración subcutánea o sublingual del alergeno (*aumento de Treg, disminución TH2, switch IgE a IgG*).
- ❖ Ac anti-IgE

Tratamiento con Ac IgG humanizados anti-IgE en asma severa

- Se reduce dramáticamente la cc de IgE circulante
- Disminuye la presencia de mastocitos en los diferentes tejidos (efecto anti-apoptótico del RFcεI)
- Disminuye la expresión de RFcεI en los mastocitos

Impacto del tratamiento con Ac anti-IgE sobre la frecuencia de consultas por guardia en pacientes con asma severo persistente



Hipersensibilidad de tipo II

**Hipersensibilidad mediada por anticuerpos IgM o
IgG que reconocen
antígenos asociados a la
superficie celular o matriz extracelular**

Mecanismos efectores y cuadros clínicos

A - Opsonización y Fagocitosis por macrófagos de bazo e hígado:

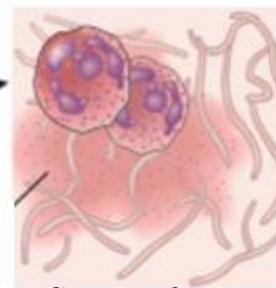
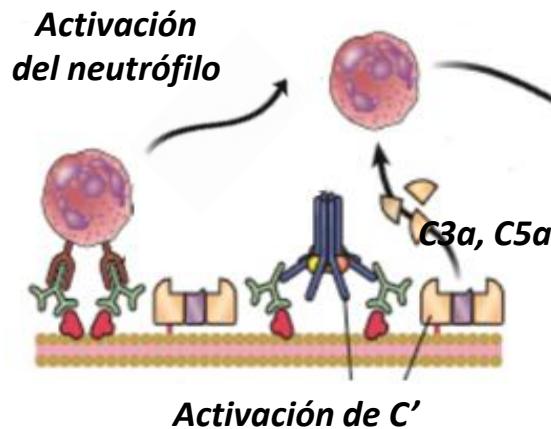


CITOPENIAS

Eritroblastosis fetal - Anemias hemolíticas - Púrpura

B - Activación del complemento e inducción de una respuesta inflamatoria

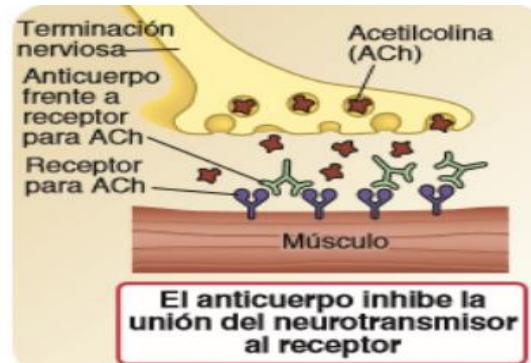
Reclutamiento de neutrófilos, monocitos y macrófagos



- Glomerulonefritis (riñón)
- Vasculitis (pequeños vasos)
- Sinovitis (articulaciones)
- Fiebre reumática (corazón)

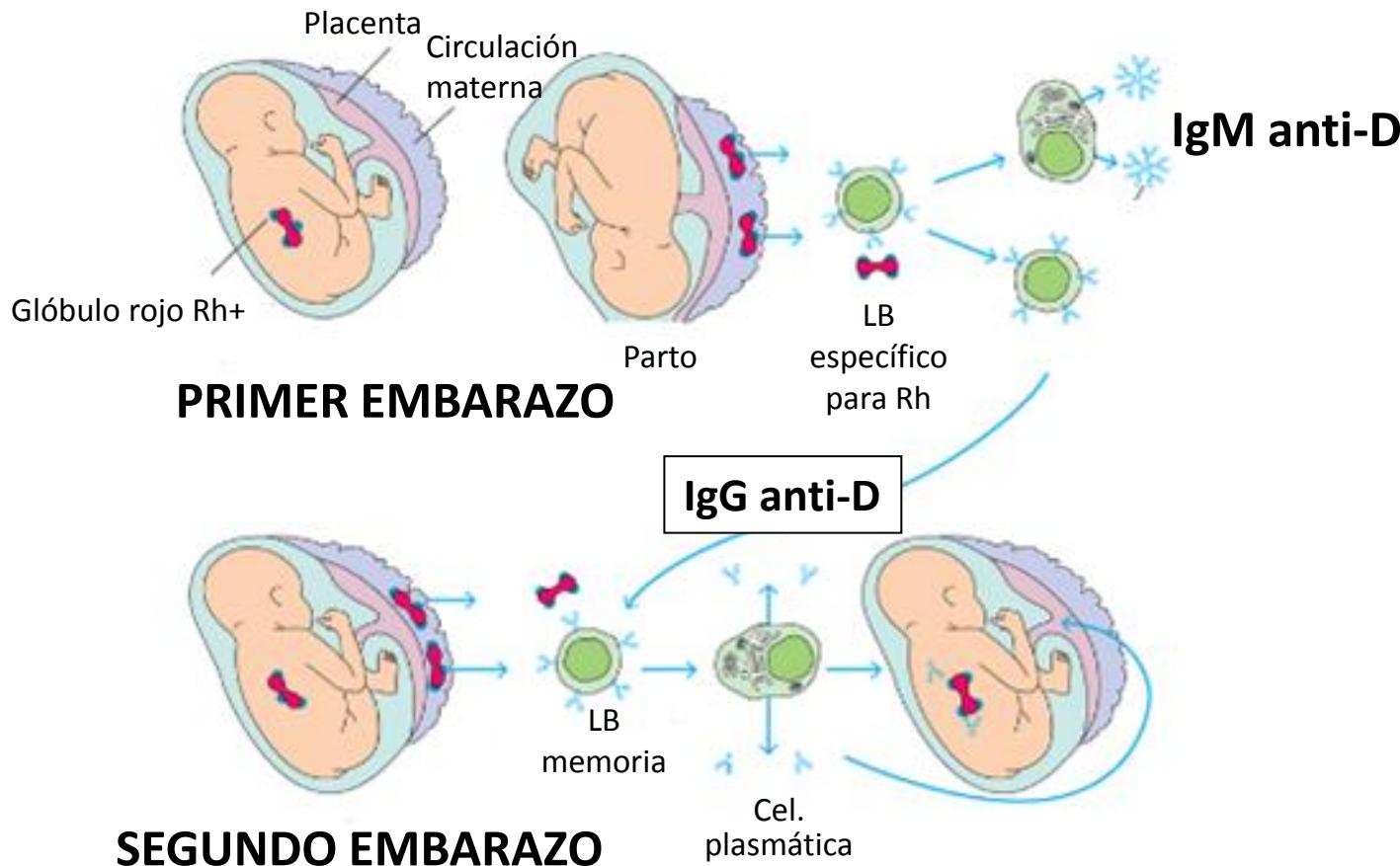
C - Activación o inhibición de funciones celulares por interacción de Ac con receptores celulares

Miastenia Gravis - Enfermedad de Graves
Diabetes Mellitus



A - Opsonización y Fagocitosis por macrófagos de bazo e hígado

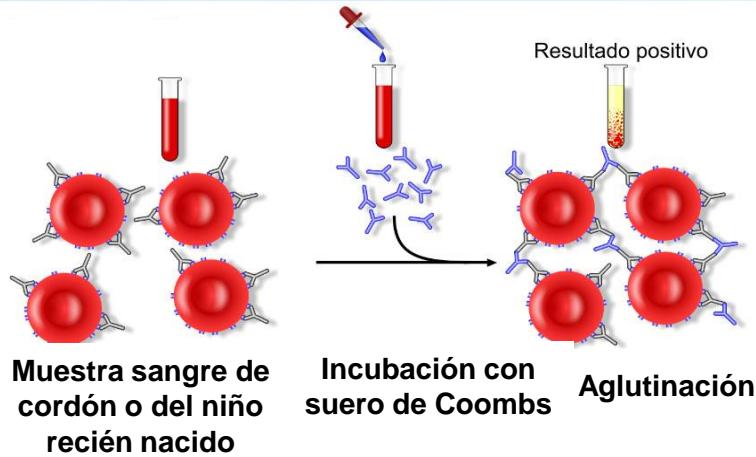
Enfermedad hemolítica del recién nacido o Eritroblastosis fetal



Prueba de Coombs en el diagnóstico de la eritroblastosis fetal

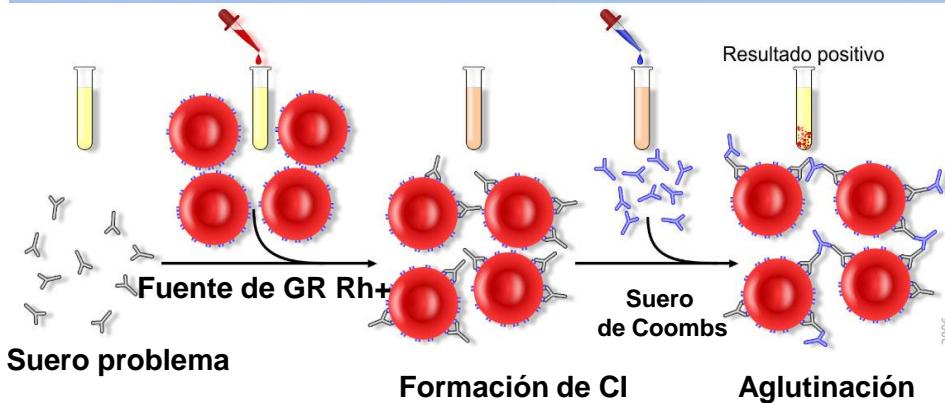
Ensayo que permite detectar la presencia de Ac IgG contra Ag D del GR

Prueba de Coombs directa



Revela la presencia de GR sensibilizados con Ac IgG anti-D provenientes de la madre. Sangre de cordón o del niño recién nacido.

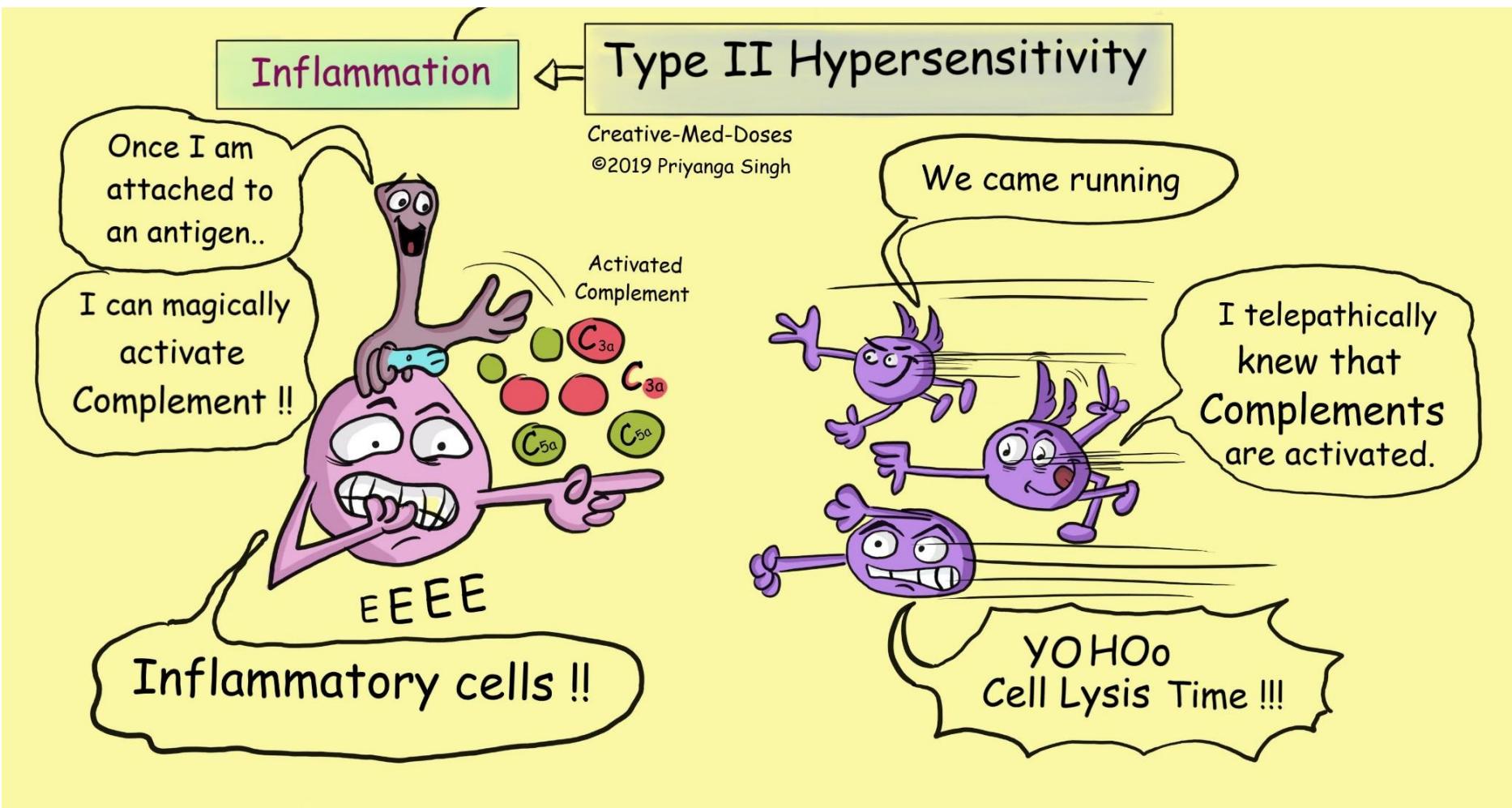
Prueba de Coombs indirecta



Revela la presencia de Acs anti-D en el suero de la madre

Suero de Coombs: suero anti-IgG humana

B - Activación del complemento e inducción de una respuesta inflamatoria



Enfermedad	Manifestación	Mecanismo Patogénico	Manifestación
Vasculitis	Proteínas presentes en los gránulos de los neutrófilos o en la superficie del endotelio	Inducción de una respuesta inflamatoria con la participación del complemento y los neutrófilos	Vasculitis
Síndrome de Goodpasture	Proteína presente en la membrana basal del glomérulo renal y en los alveolos pulmonares	Inducción de una respuesta inflamatoria con la participación del complemento, neutrófilos y macrófagos	Glomerulonefritis y deterioro de la función pulmonar
Fiebre reumática y glomerulonefritis posestreptococcica	Acs dirigidos contra Ags de estreptococos del grupo A que reaccionan con proteínas del miocardio y de la membrana basal glomerular	Inducción de una respuesta inflamatoria con la participación del complemento, neutrófilos y macrófagos	Miocarditis, artritis y glomerulonefritis

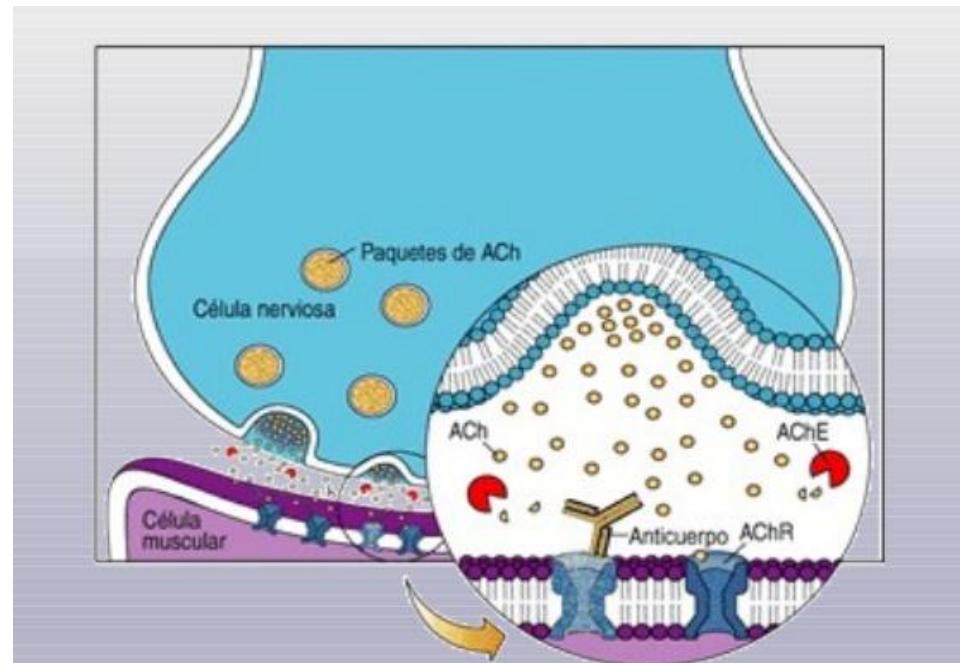
C - Activación o inhibición de funciones celulares por interacción de Ac con receptores celulares

La hipersensibilidad puede inducirse por

a) Hipersensibilidad inducida por Bloqueo

Miastenia Gravis

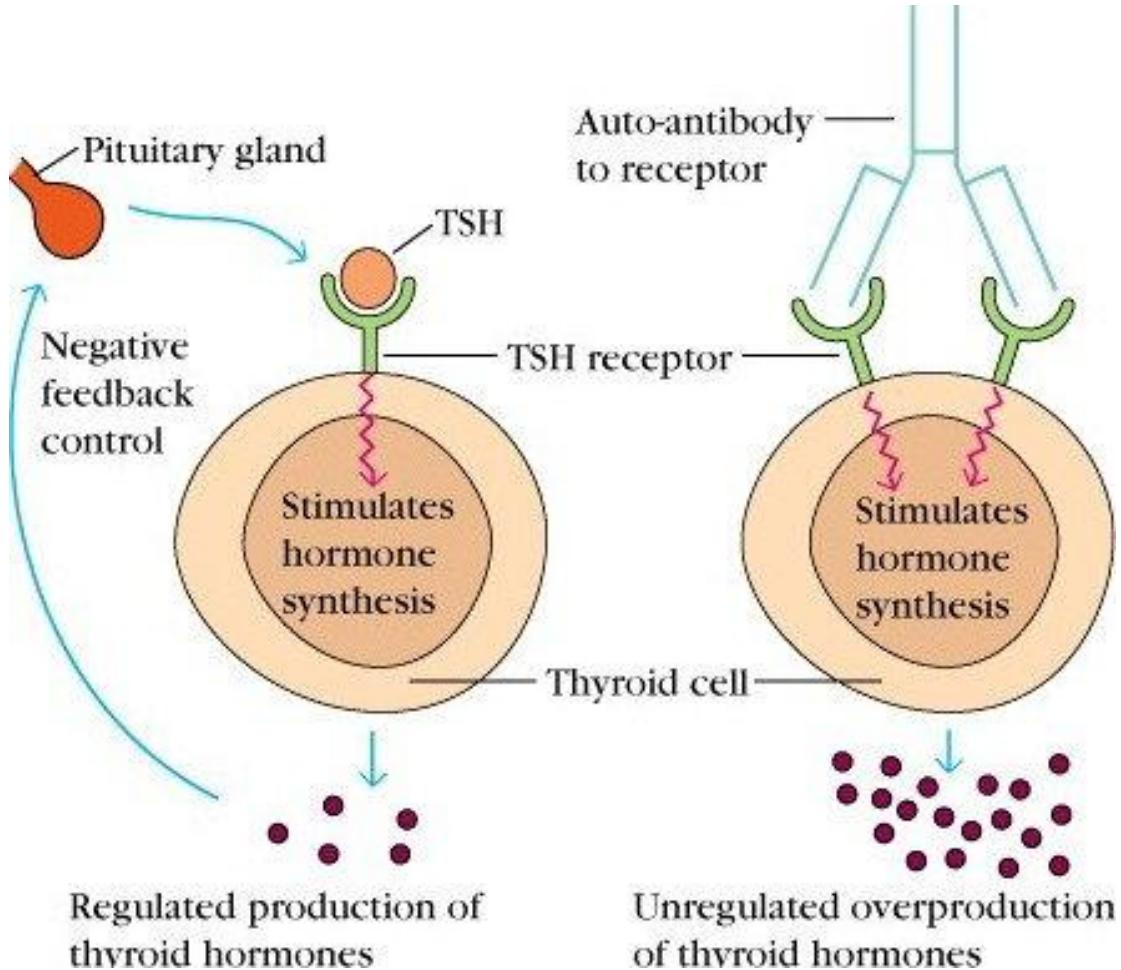
El auto-Ac bloquea receptores nicotínicos del neurotransmisor acetil-colina expresados en la célula muscular. Se bloquea la transmisión de los impulsos nerviosos al músculo. Debilidad/parálisis muscular.



b) Hipersensibilidad inducida por Estimulación

Enfermedad de Graves

- Producción de Ac específicos contra el receptor de la Tirotropina, imitando su acción
- Sobre-estimulación de la glándula tiroides
- Tratamiento con drogas anti-tiroideas, I¹²⁵, cirugía.



Opsonización

Activación de C' e Inflam.

Ac anti-Rc

Enfermedad	Antígeno reconocido	Mecanismo patogénico	Manifestación
Eritroblastosis fetal	Antígeno D (eritrocitos)	Fagocitosis y destrucción de los eritrocitos fetales por macrófagos esplénicos y células de Kupffer	Anemia fetal
Anemia hemolítica autoinmune	Antígenos presentes en la superficie del eritrocito	Fagocitosis y destrucción de los eritrocitos por macrófagos esplénicos y células de Kupffer	Anemia
Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)	Antígenos plaquetarios (gpIIb/IIIa)	Fagocitosis y destrucción de las plaquetas por macrófagos esplénicos y células de Kupffer	Hemorragia
Vasculitis	Proteínas presentes en los gránulos de los neutrófilos o en la superficie del endotelio	Inducción de una respuesta inflamatoria con la participación del complemento y los neutrófilos	Vasculitis
Síndrome de Goodpasture	Proteína presente en la membrana basal del glomérulo renal y en los alveolos pulmonares	Inducción de una respuesta inflamatoria con la participación del complemento, neutrófilos y macrófagos	Glomerulonefritis y deterioro de la función pulmonar
Fiebre reumática y glomerulonefritis post-estreptocócica	Anticuerpos dirigidos contra antígenos de <i>Streptococcus</i> grupo A que reaccionan con proteínas del miocardio y de la membrana basal glomerular	Inducción de una respuesta inflamatoria con la participación del complemento, neutrófilos y macrófagos	Miocarditis, artritis y glomerulonefritis
Anemia perniciosa	Anticuerpos dirigidos contra antígenos expresados por las células parietales y contra el factor intrínseco	Inducción de una respuesta inflamatoria y destrucción de las células parietales. Menor disponibilidad de factor intrínseco y menor absorción de la vitamina B12.	Alteraciones en la eritropoyesis. Anemia.
Enfermedad de Graves	Receptor de la TSH	Estimulación de la secreción de hormonas tiroideas	Hipertiroidismo
Miastenia Gravis	Receptor de acetilcolina	Inhibición de la unión de la acetilcolina a su receptor	Debilidad muscular
Diabetes mellitus	Receptor de insulina	Inhibición de la unión de la insulina a su receptor	Hiperglycemia y cetoacidosis

Hipersensibilidad de tipo III

Se caracteriza por una producción excesiva o una deficiente depuración de **Complejos Inmunes.**

Los antígenos solubles se encuentran principalmente en circulación. Se forman complejos inmunes, produciéndose su depósito en diversos tejidos. El depósito de los complejos inmunes induce una clásica respuesta inflamatoria, caracterizada por activación del complemento, producción de C5a, influjo y activación local de neutrófilos.

El daño tisular está fuertemente asociado a:

PROPIEDADES DE LOS CI

-Tamaño

-Carga

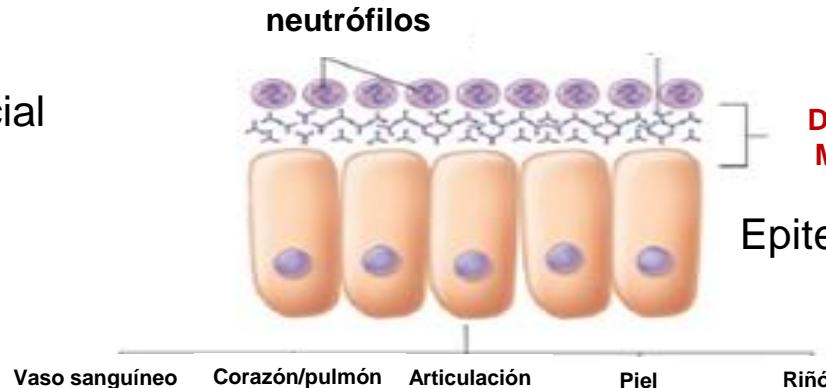
Isotipo de Ig:

(IgG > potencial
patogénico)



Complejos inmunes

neutrófilos



Epitelio

SITIO DE DEPOSITO DE CI

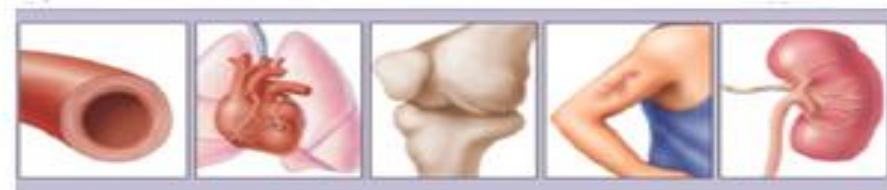
Piel

Alvéolos

Membrana basal glomerular

Pequeños vasos

Membrana sinovial



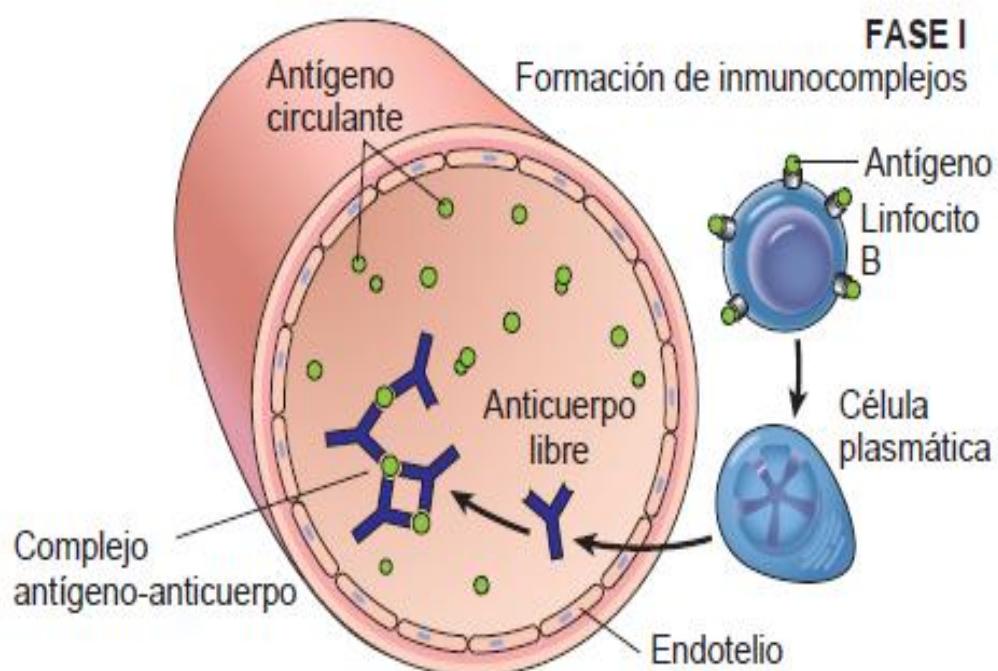
Tejidos más afectados por deposito de CI

El daño tisular está fuertemente asociado a la ruta de entrada del antígeno

Presentación clínica	Ruta de entrada	Lugar de deposición CI
Vasculitis	Intravenosa	Vasos sanguíneos
Nefritis	Intravenosa	Riñón
Artritis	Intravenosa	Articulaciones Vasos sanguíneos
Reacción de Arthus	Subcutánea	Perivascular
Pulmón de granjero	Respiratoria	Alveolos

La hipersensibilidad de tipo III se produce en 3 etapas bien definidas

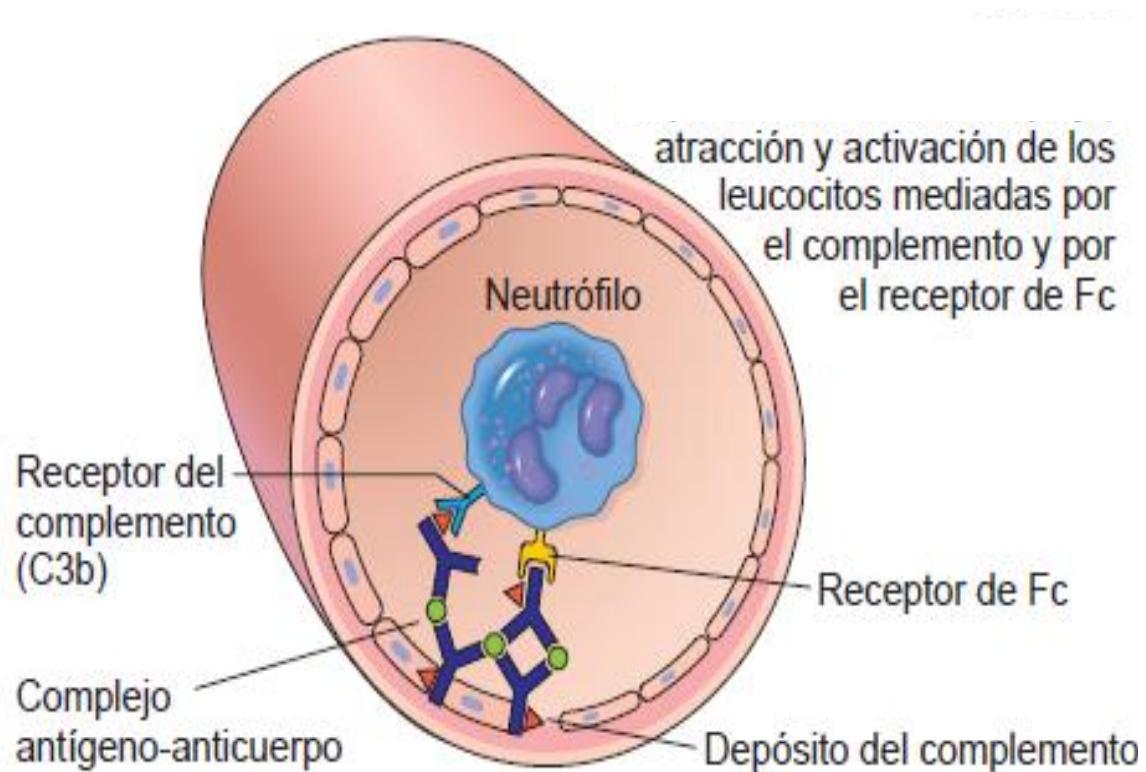
FASE 1: FORMACIÓN DEL COMPLEJO INMUNE



AC IgM/IgG reconocen
antígenos solubles
y forman **CI** que se
depositan en el
espacio **intravascular**

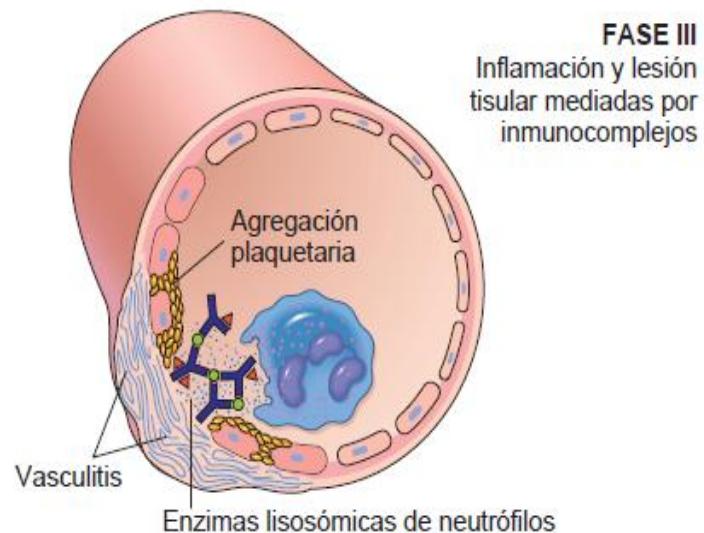
Vasculitis - Glomerulonefritis

FASE 2: DEPÓSITO DEL COMPLEJO INMUNE



FASE 3: INDUCCIÓN DE DAÑO

Activación del complemento
liberación de agentes quimiotácticos,
reclutamiento de neutrófilos



Se induce una respuesta inflamatoria asociada a daño tisular

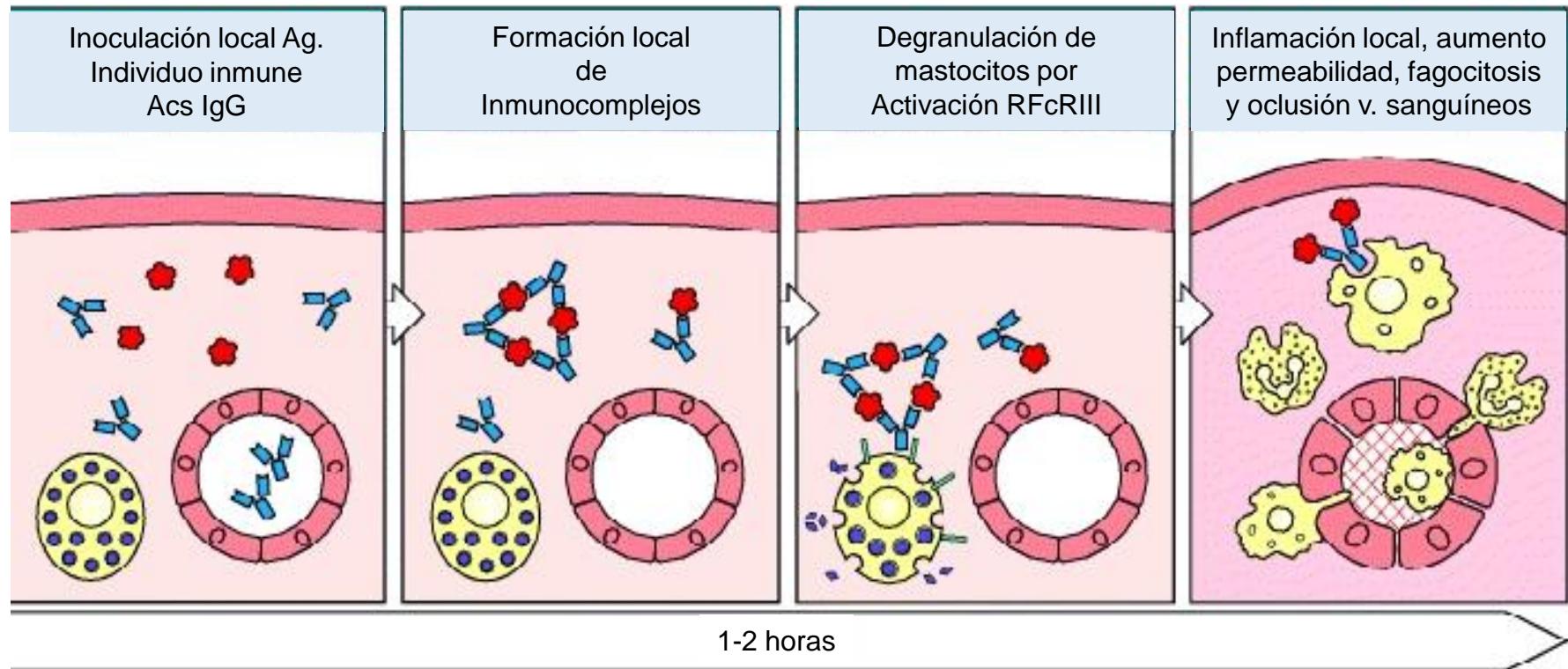
Vasculitis - Glomerulonefritis

El daño tisular está fuertemente asociado a la ruta de entrada del antígeno

Presentación clínica	Ruta de entrada	Lugar de deposición CI
Vasculitis	Intravenosa	Vasos sanguíneos
Nefritis	Intravenosa	Riñón
Artritis	Intravenosa	Articulaciones Vasos sanguíneos
Reacción de Arthus	Subcutánea	Perivascular
Enfermedad del Suero	Parenteral	Vasos sanguíneos
Pulmón de granjero	Respiratoria	Alveolos

REACCION DE ARTHUS

Reacción local **perivascular** en respuesta a pequeñas cantidades de Ag inoculadas en la piel



ENFERMEDAD DEL SUERO

Causada por administración de altas concentraciones de Ag.
Asociada al empleo de:

- Fármacos (penicilina, penicilina, cefaclor, sulfonamidas...)
- Antisuero terapéutico (antitoxina tetánica equina, suero antiofídico).
- Anticuerpos monoclonales químéricos (Rituximab: anti-CD20, Infliximab: anti-TNF).

Se manifiesta de 7 a 21 días después de la primera exposición. Suele cursar con fiebre, urticaria, edema y ocasionalmente artritis, vasculitis y glomerulonefritis.



Hipersensibilidad de tipo IV

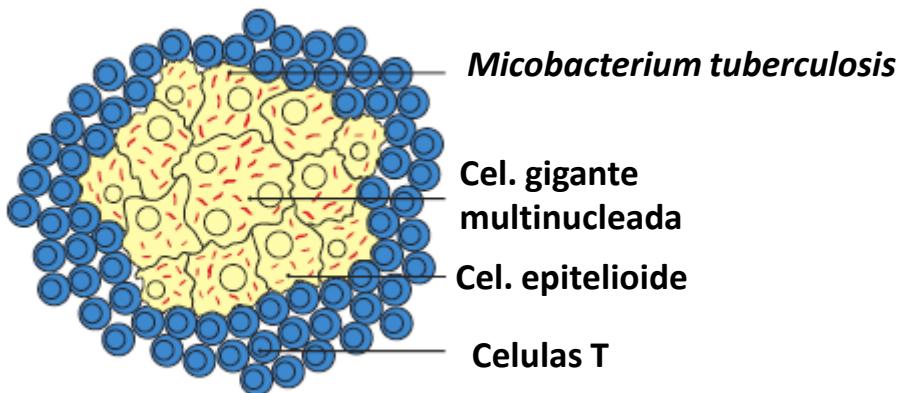
Mediada por células TH1 y/ células T CD8+. Suele desarrollarse luego de tres a cinco días, posteriores al estímulo.

Hipersensibilidad de tipo IV

Mediada por células TH1 y macrófagos

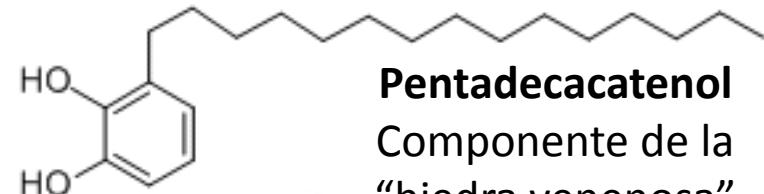
Hipersensibilidad retardada:

Formación de granulomas:



Activación de **LT CD4+** y macrófagos con producción de citocinas, quimiocinas y mediadores inflamatorios.

Mediada por LT CD8+ citotóxicos: dermatitis de contacto



Pentadecacatenol Componente de la "hiedra venenosa"



Hiedra venenosa

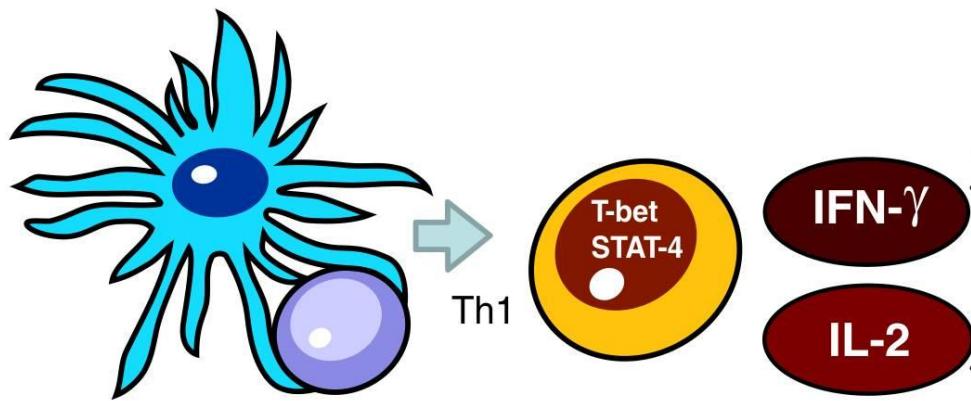


Componente de la planta (hapteno) + proteína propia

Activación de **LT CD8+** y citotoxicidad sobre célula target.

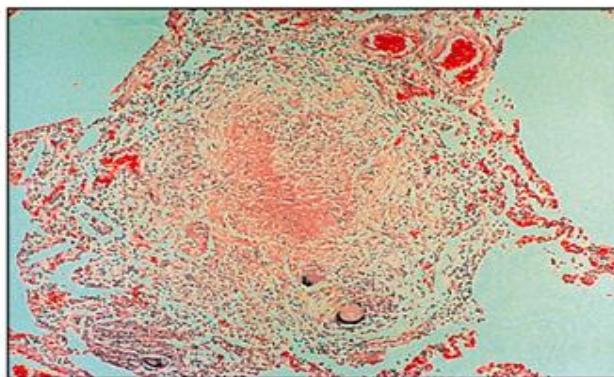
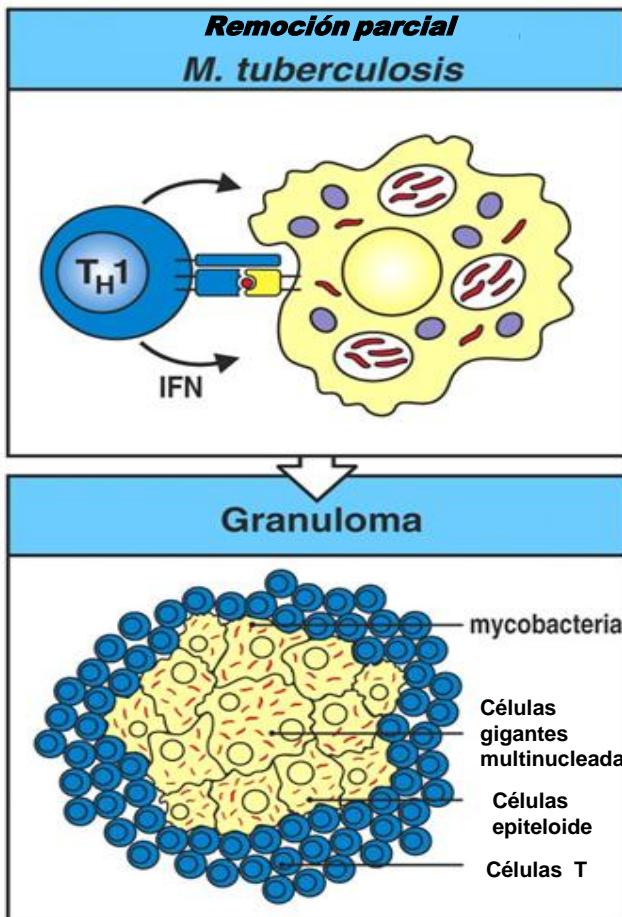
Hipersensibilidad de tipo IV mediada por LTH1

❖ Fase de Sensibilización:



Hipersensibilidad de tipo IV mediada por LTH1

❖ Fase de re-exposición:



Prueba de tuberculina como modelo de hipersensibilidad retardada

Aplicación: sirve para determinar si un individuo ha estado en contacto con *M. tuberculosis*.

Fundamento: Tras la inyección de tuberculina, en aquellos individuos previamente sensibilizados se produce una respuesta inflamatoria local mediada por LTh1, los que producen IFN-gamma con activación de macrófagos y liberación de citocinas y quimiocinas.

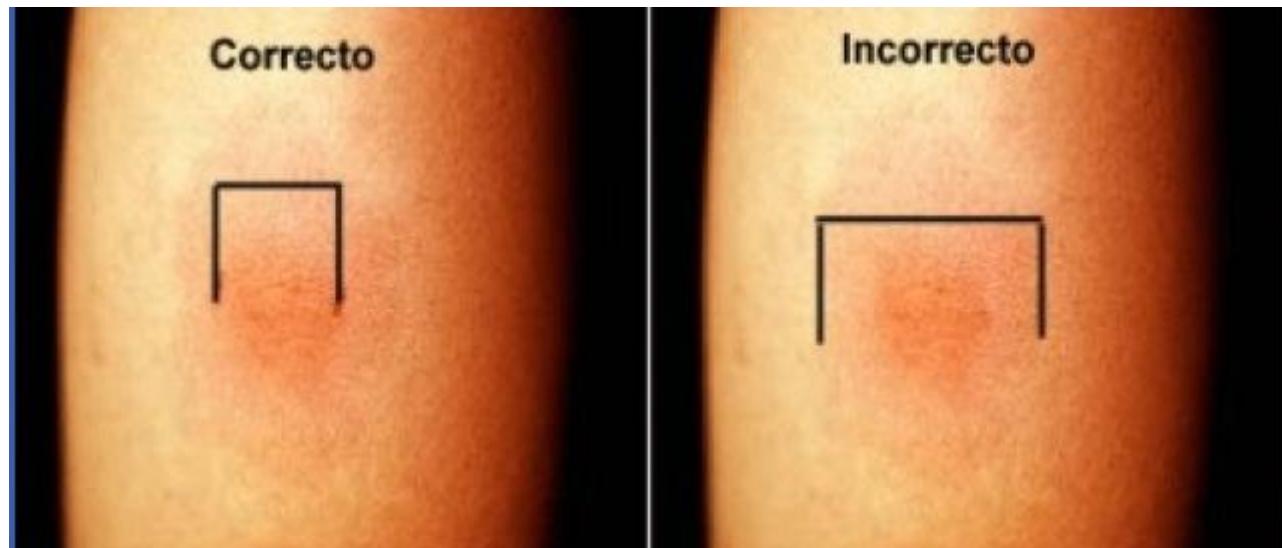
PPD: derivado proteico purificado de *M. tuberculosis*.

Prueba de tuberculina

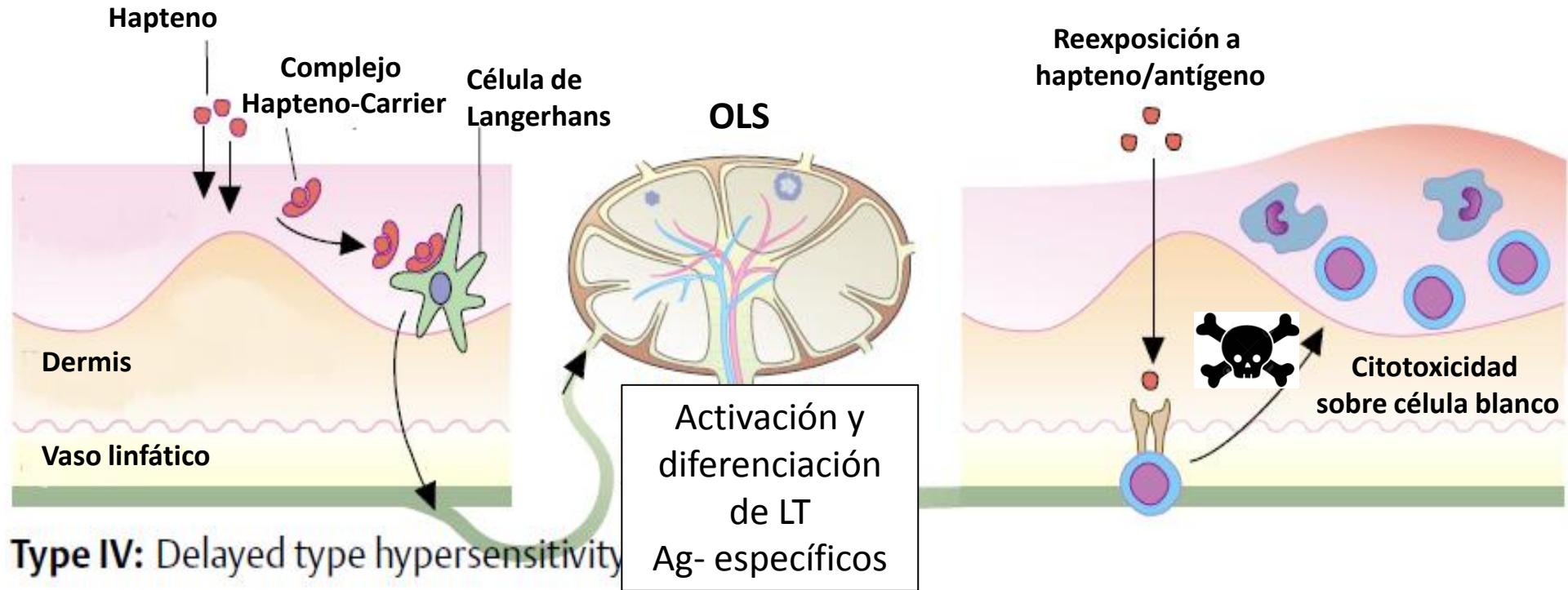
Lectura: 48-72 hs luego de la inoculación.

Se determina presencia o ausencia de INDURACIÓN y el diámetro de la misma en mm (no el eritema).

Se determina el diámetro de induración en el eje transversal al eje principal del antebrazo.

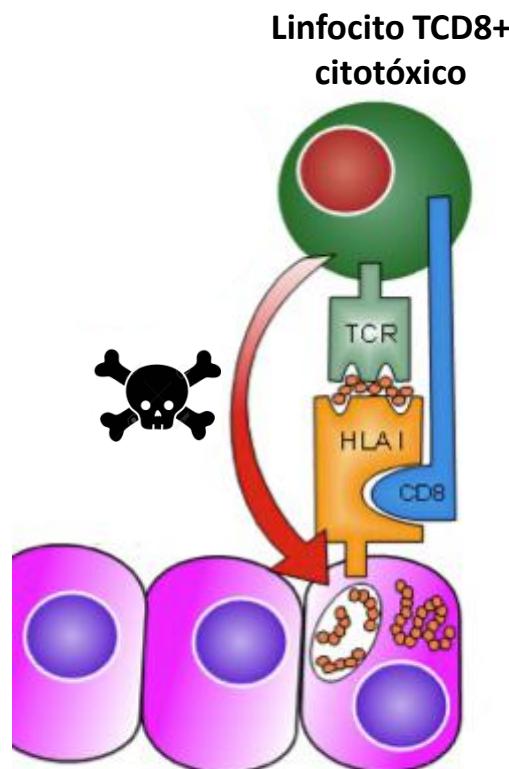


Hipersensibilidad de tipo IV mediada por LT CD8+ citotóxicos



Las células T CD8 + activadas destruyen a las células blanco que expresan el antígeno

Hipersensibilidad de tipo IV mediada por LT CD8+ citotóxicos



Se produce un reacción local que incluye:

- Eritema
- Infiltrados celulares
- Formación de vesículas
- Abscesos intraepidérmicos

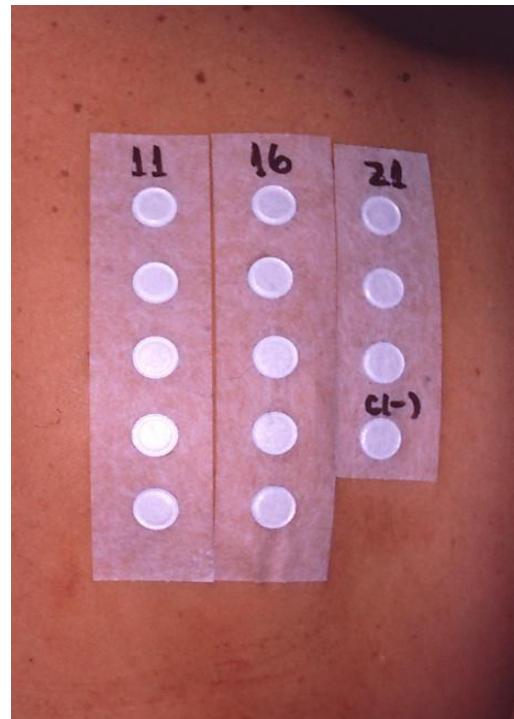
Hipersensibilidad de tipo IV

Prueba del Parche (patch-test) o epicutánea

Las sustancias que provocan DERMATITIS DE CONTACTO

Suelen actuar como HAPTENOS

- Metales: Co, Ni, Hg.
- Cosméticos: bálsamos, tintas, perfumes.
- Plantas: hiedra venenosa.
- Medicamentos: antibióticos.
- Suspensiones: látex.



Lectura a las 48hs.

Gracias