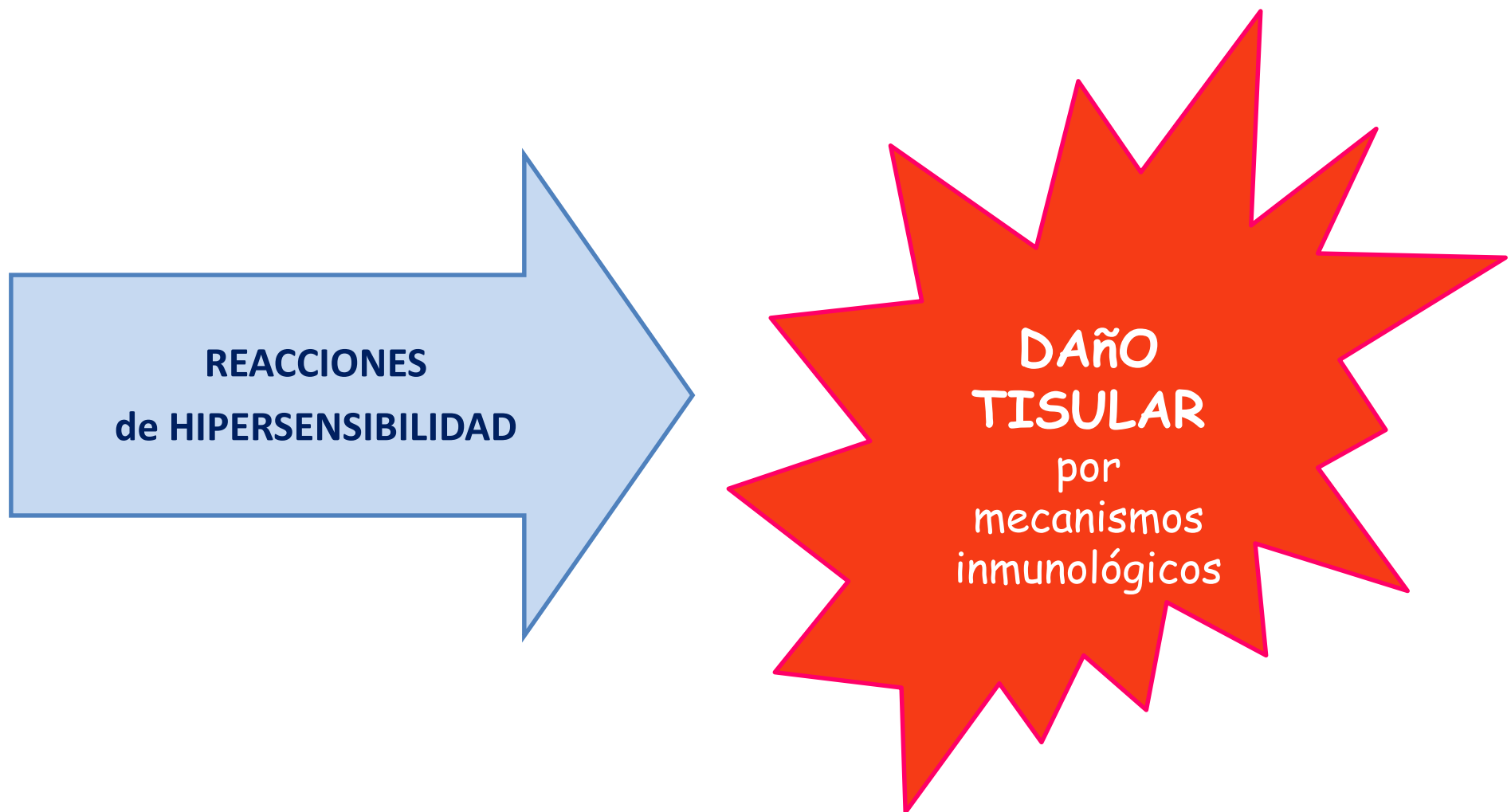


Seminario 7
2018

HIPERSENSIBILIDAD

Hipersensibilidad

Situación de reactividad anómala, en la que el organismo reacciona con una respuesta inmunitaria exagerada o inapropiada frente a algo que percibe como una sustancia extraña.

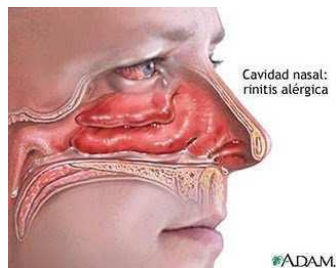


Reacciones de hipersensibilidad pueden manifestarse en forma local o sistémica

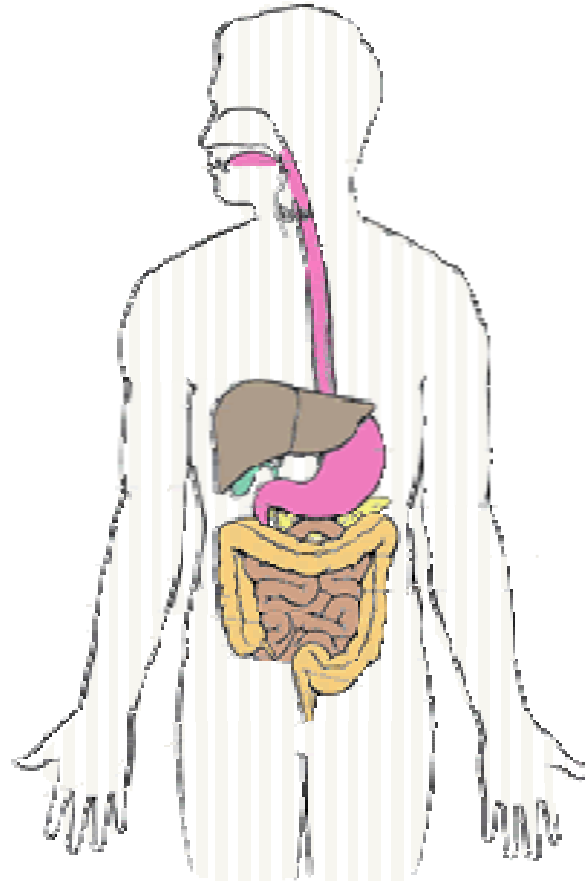
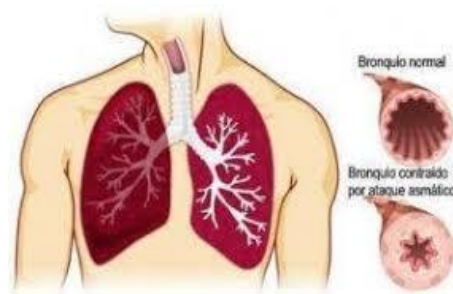
Conjuntivitis



Rinitis



Asma Bronquial



Eccema Atópico



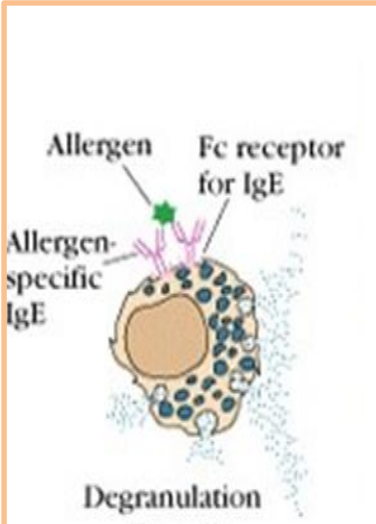
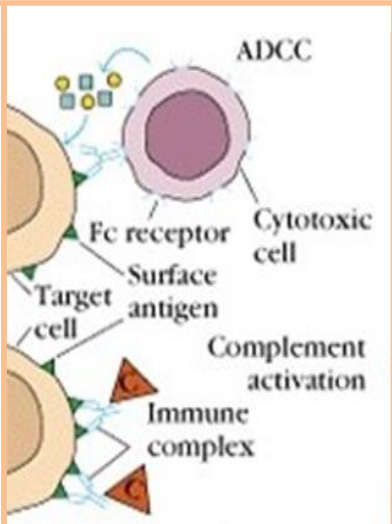
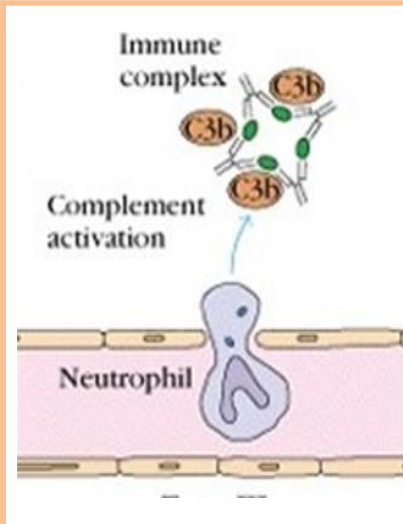
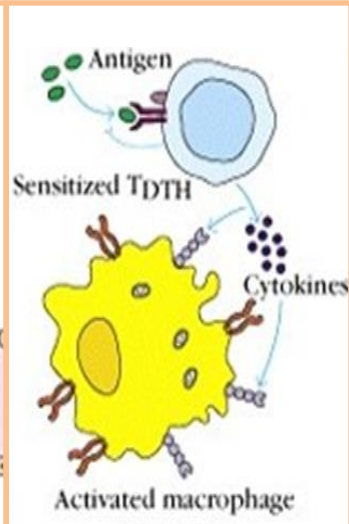
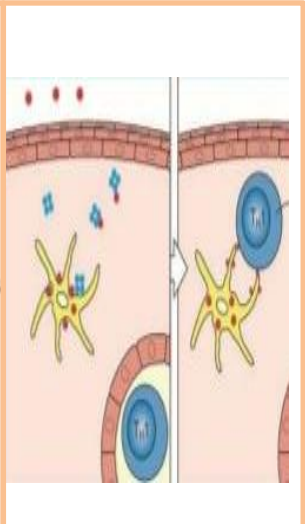
Vasculitis



Glomerulonefritis



Clasificación de Gell y Coombs

	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV	
					
Mediador	IgE Mastocitos Eosinofilos Th2	IgG/IgM Neutrófilos Macrófagos Complemento	IgG/IgM Neutrófilos Macrófagos Complemento	T CD4+ TH1 Macrófagos	T CD8+
Mecanismo efector	Activación de mastocitos	Fagocitosis. Activación de neutrófilos y macrófagos por complejos inmunes	Activación de neutrófilos y macrófagos por complejos inmunes	Activación de macrófagos por IFN -γ	Activación de células T CD8+
Patologías	<ul style="list-style-type: none">• Rinitis alérgica• Asma bronquial• Alergias alimentarias/ medicamentos• Anafilaxia	<ul style="list-style-type: none">• Citopenias• Vasculitis• Nefritis• Sinovitis	<ul style="list-style-type: none">• Enf. del suero• Vasculitis• Nefritis• Sinovitis	<ul style="list-style-type: none">• Dermatitis de contacto• Reacción a tuberculina• Granuloma TBC.	Dermatitis de contacto

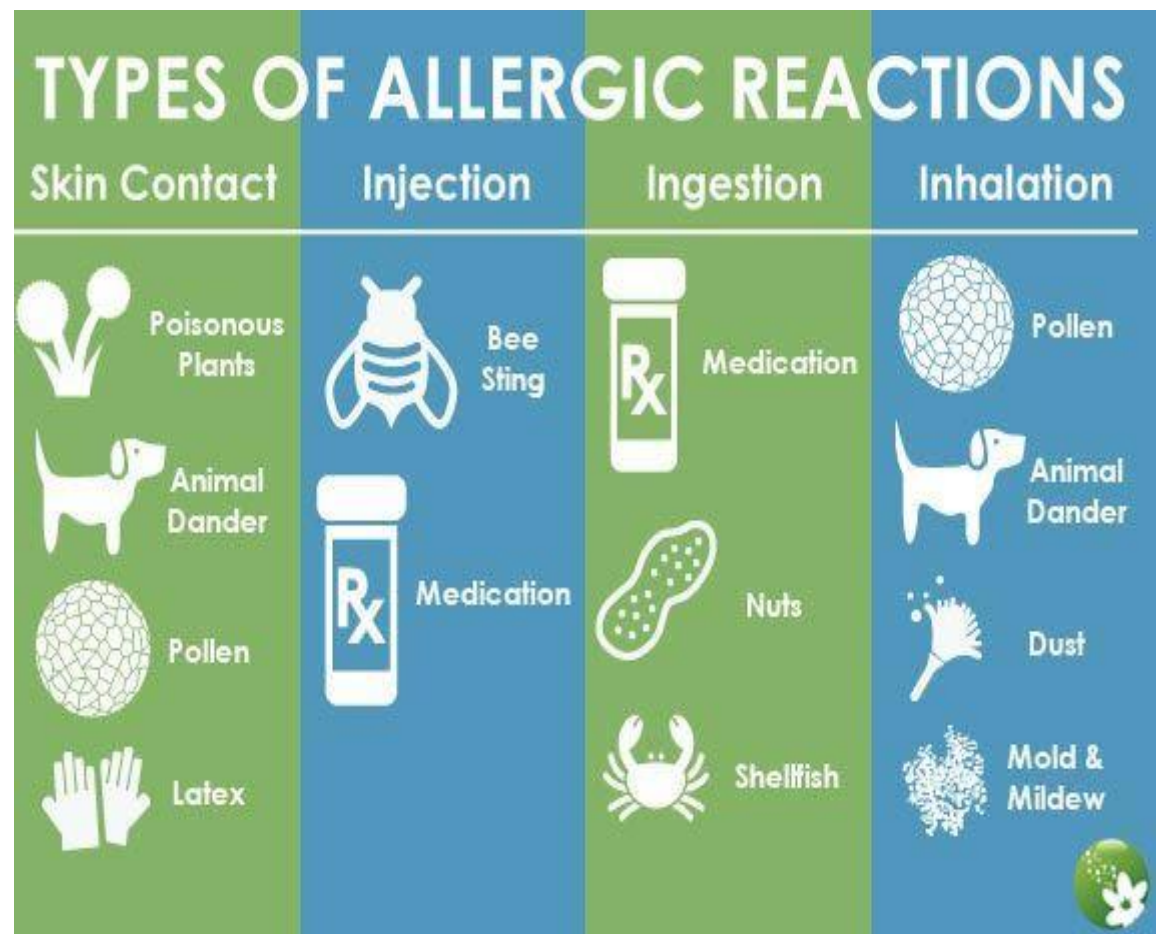
Reacción de Hipersensibilidad de Tipo I

ALERGENOS

- Antígenos que generan una respuesta Th2 con producción de IgE en individuos susceptibles (atópicos).
- Suelen presentar bajo peso molecular, alta solubilidad, alta estabilidad y actividad enzimática.

PATOLOGIAS ALERGICAS

- Conjuntivitis
- Rinitis
- Asma bronquial
- Urticaria y angioedema
- Eccema atópico
- Alergias alimentarias/ medicamentos/ insectos
- Anafilaxia



ATOPIA

condición predisponente al desarrollo de enfermedades alérgicas.

Probabilidad de desarrollar Enfermedad Alérgica:

- 60% si uno de los progenitores es atópico.
- 80% si ambos son atópicos.
- 10% si ninguno es atópico.

**Predisposición
Genética**

- MHC clase II
- Cadena α del RF ϵ I
- IL4
- IL5
- RANTES
- Cadena α del R IL4
- Receptor β adrenérgico
- ADAM33



**Factores
Ambientales**

- Polución ambiental
- Países desarrollados
- Estilo de vida occidental
- Ciudades
- Estrés
- Madre fumadora
- Parto por cesárea
- No alimentación con lactancia materna
- Tto antibiótico en los primeros años de vida



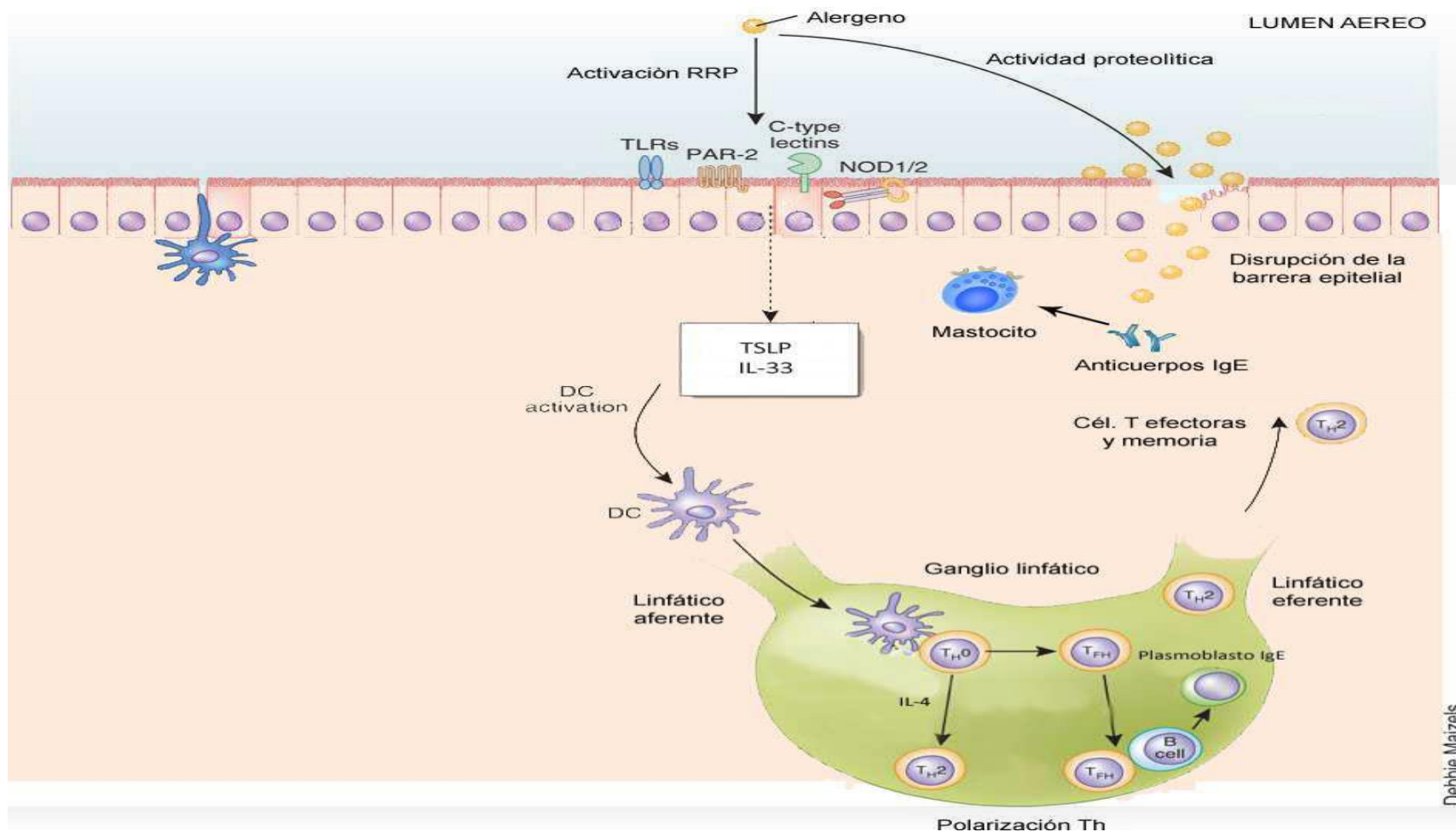
**Enfermedades
Alérgicas**

¿Cómo se inicia una respuesta alérgica?

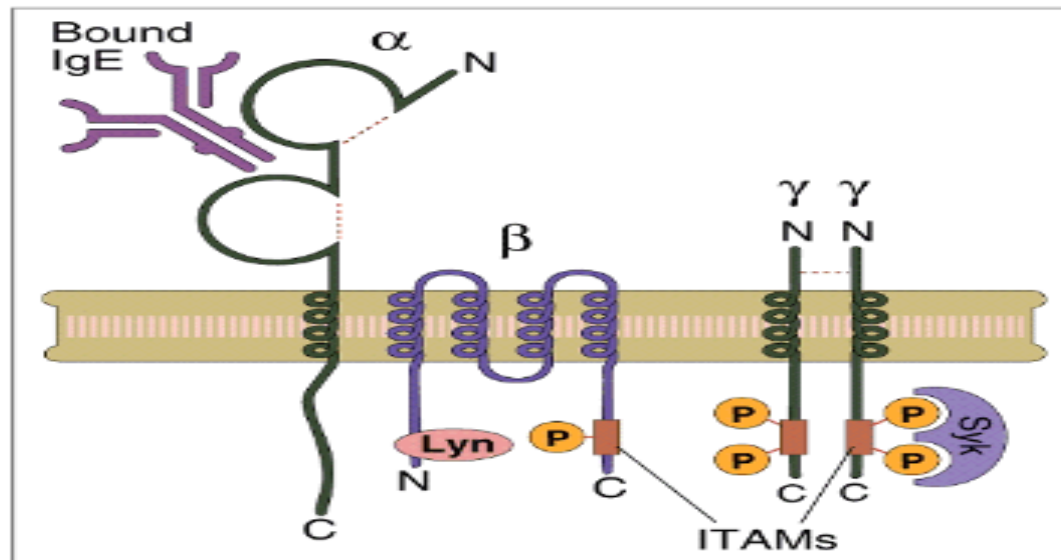
Fase de sensibilización

Ante el 1º contacto con el alérgeno

- Inducción de un perfil Th2
- Producción de anticuerpos IgE específica
- Sensibilización de mastocitos



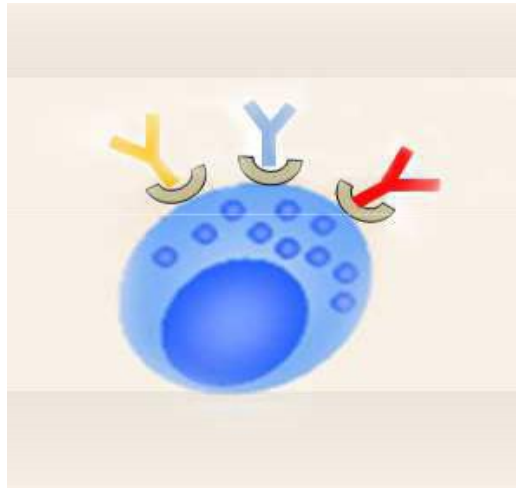
Propiedades del Fc ϵ RI



Copyright © 2003, Elsevier Science (USA). All Rights Reserved.

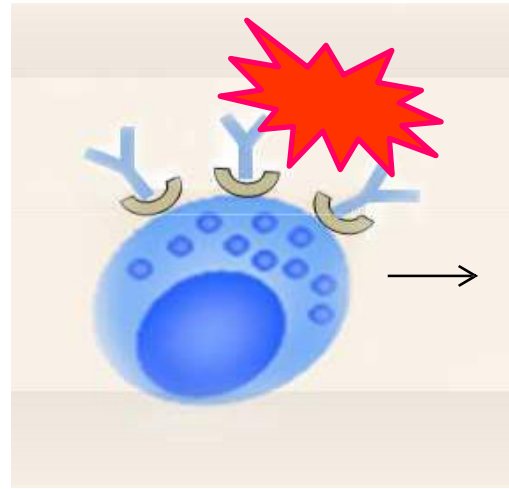
- El mastocito expresa un número extraordinariamente elevado de Fc ϵ RI en su superficie: 500.000/célula.
- Se encuentra siempre saturado por anticuerpos IgE.
- La unión de la IgE al Fc ϵ RI:
 - no induce la desgranulación del mastocito.
 - estimula la síntesis y expresión de Fc ϵ RI
 - aporta una fuerte señal de supervivencia.

Individuos no atópicos



Los FcεRI de los mastocitos de individuos sanos (no atópicos) se encuentran asociados a anticuerpos IgE de diversas especificidades.

Individuos atópicos

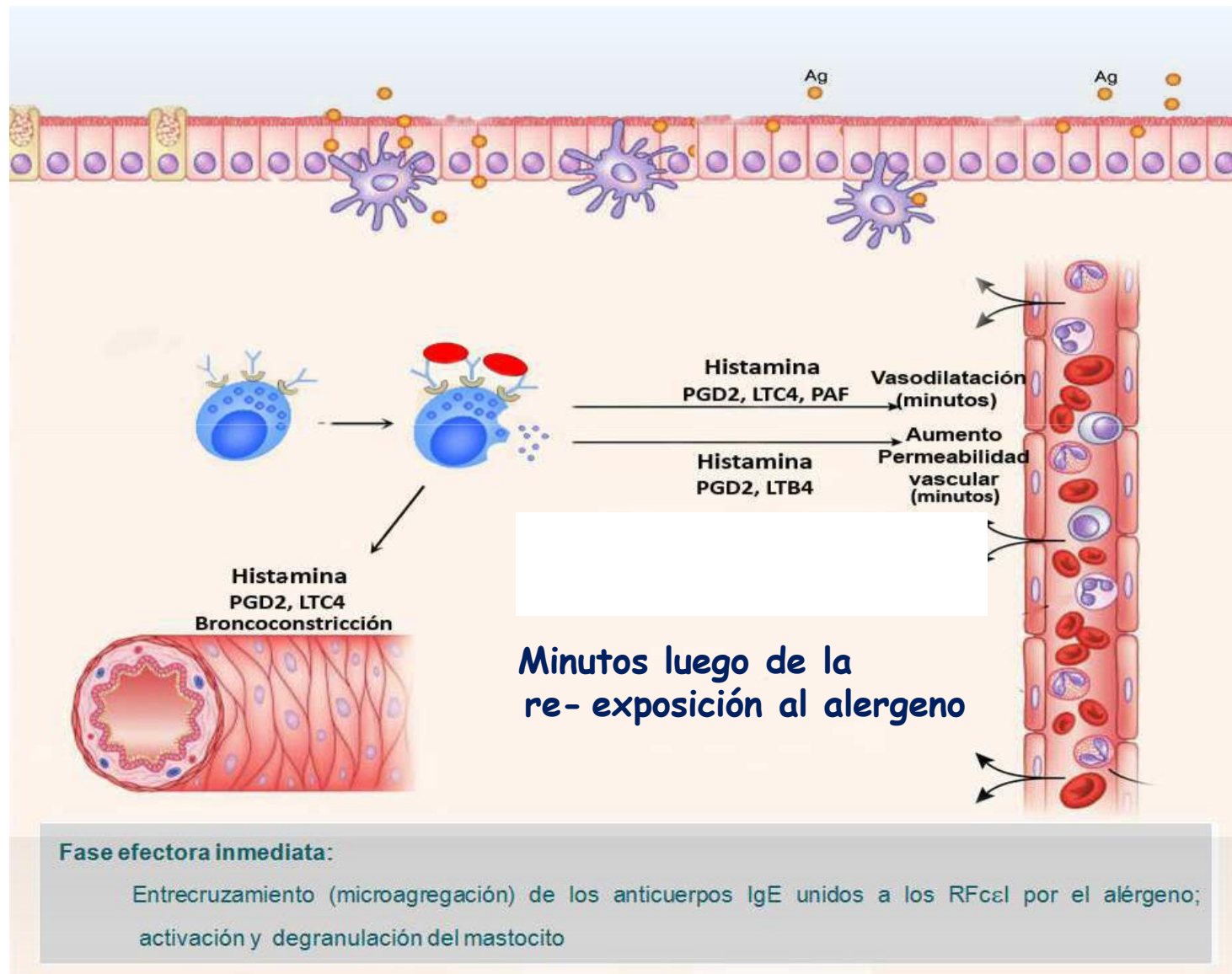


El alérgeno induce el entrecruzamiento de los FcεR1 y la degranulación del mastocito

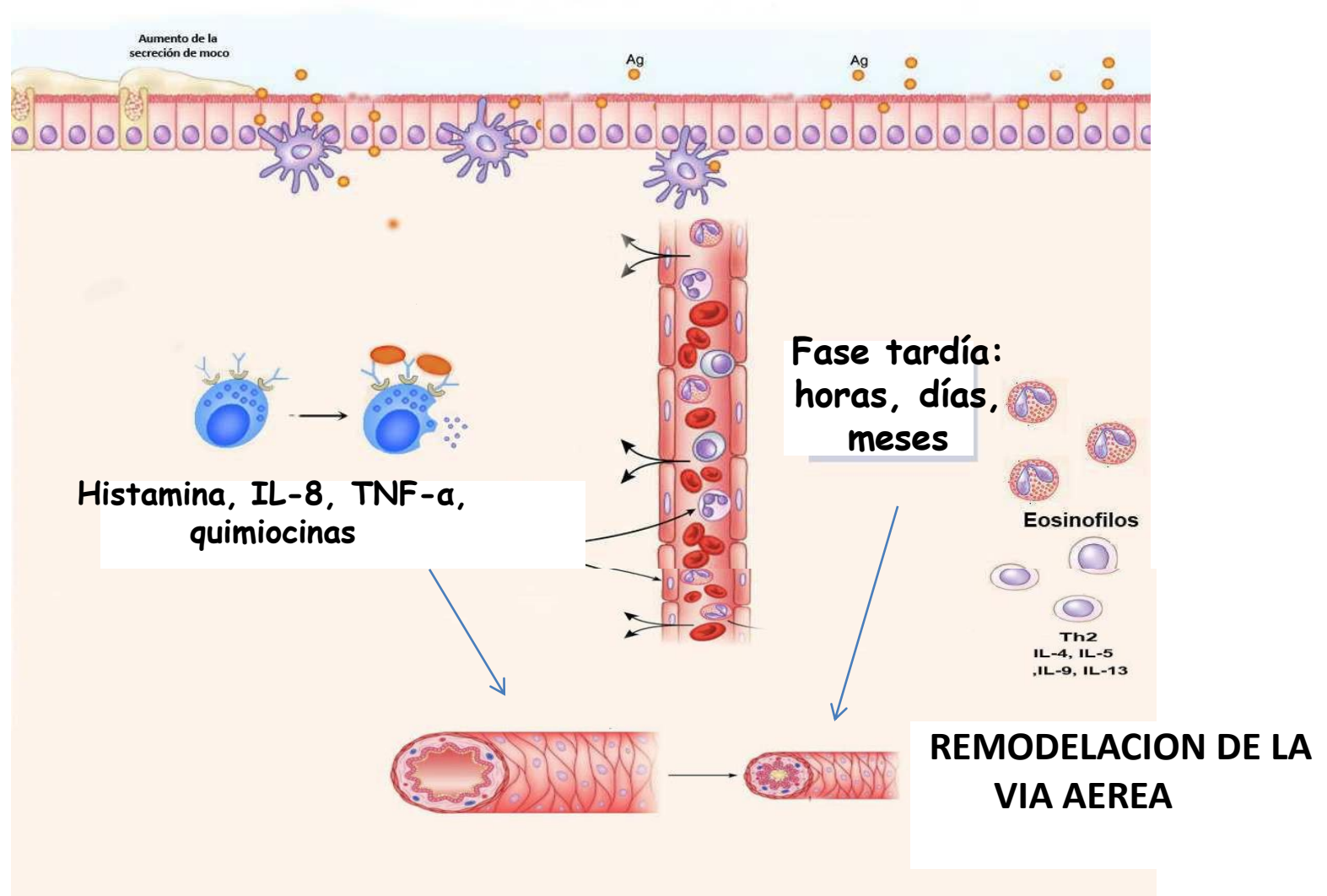
Los FcεRI de los mastocitos de individuos atópicos se encuentran asociados, en gran medida, a anticuerpos IgE específicos hacia el alérgeno.

Fase Efectora Inmediata

Frente el 2º contacto con el alérgeno

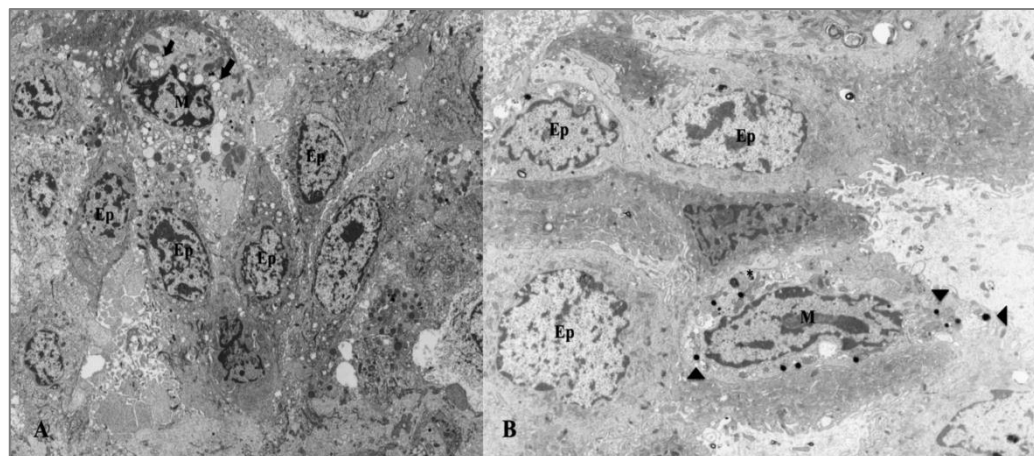
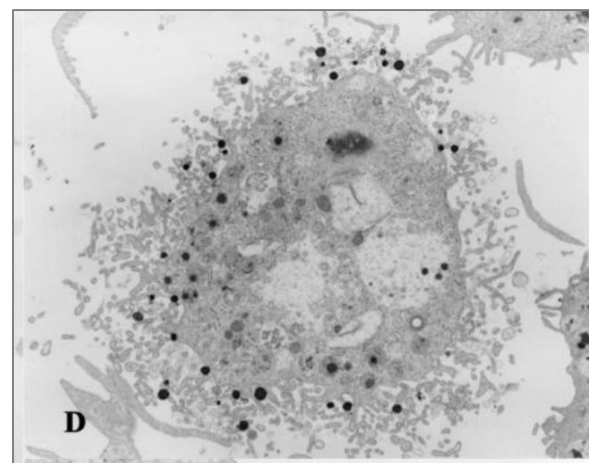
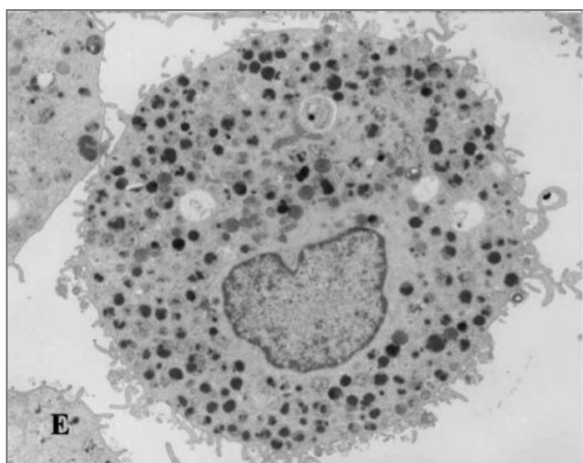
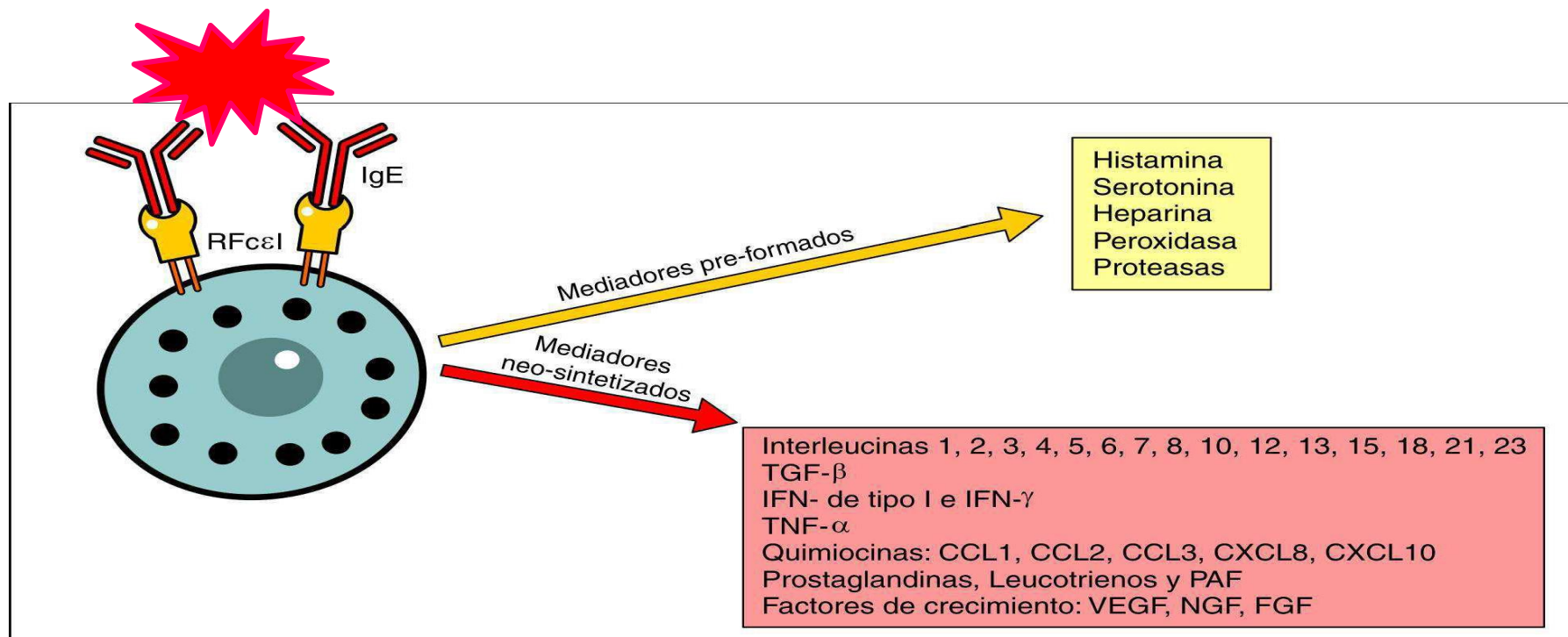


Fase Efectora Tardía



Reclutamiento de eosinófilos y Th2

Mediadores preformados y neosintetizados liberados por el mastocito



Histamina:

Receptores **H1** - H2 - H4

- contracción de músculo liso bronquial
- relajación de músculo liso vascular.
- aumento de permeabilidad vascular, EDEMA
- estimulación de células terminales nerviosas, DOLOR

ANTIHISTAMINICOS

Prostaglandina D2:

- vasodilatación y broncoconstricción
- quimiotaxis de neutrofilos

Leucotrienos LTB4:

- Broncoconstricción
- estimulación de secreción de moco
- aumento de permeabilidad vascular

ANTILEUCOTRIENOS

PAF:

- Broncoconstrictor
- Aumenta la permeabilidad vascular
- Quimiotaxis de neutrofilos, eosinofilos y monocitos

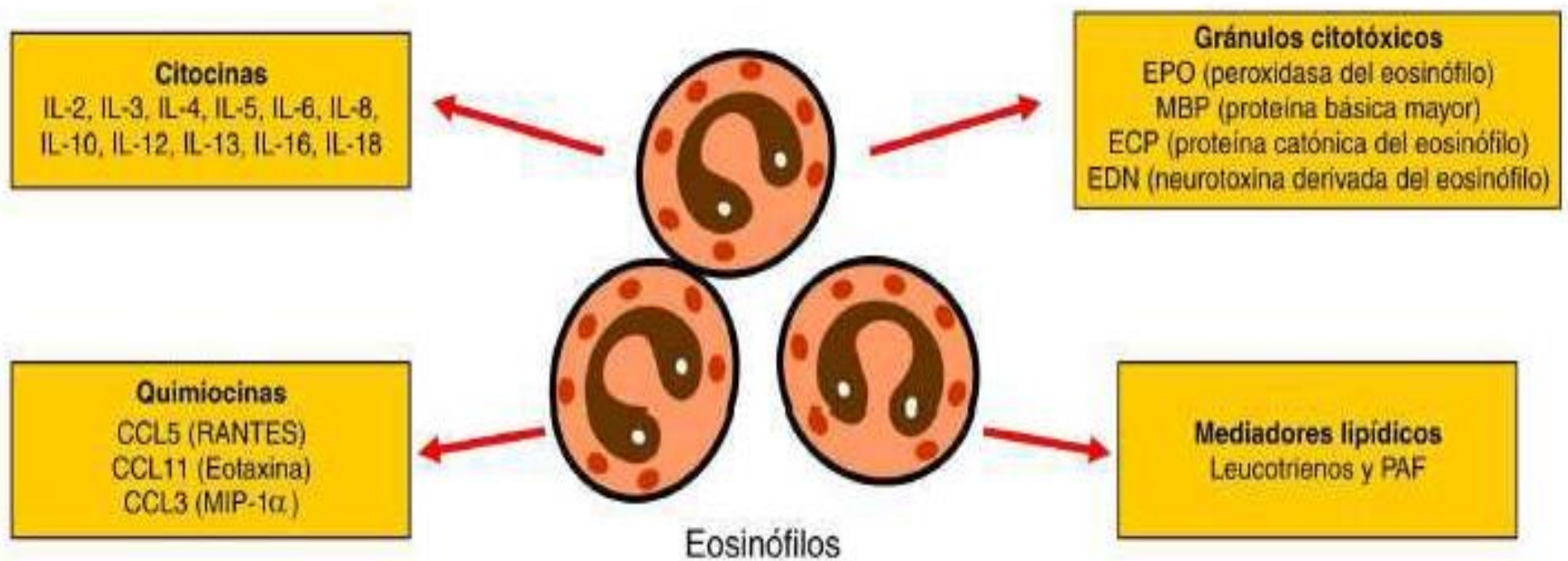
IL-4: promueve respuestas Th2

IL-5: promueve síntesis, movilización y activación de eosinófilos

ANTI - IL5

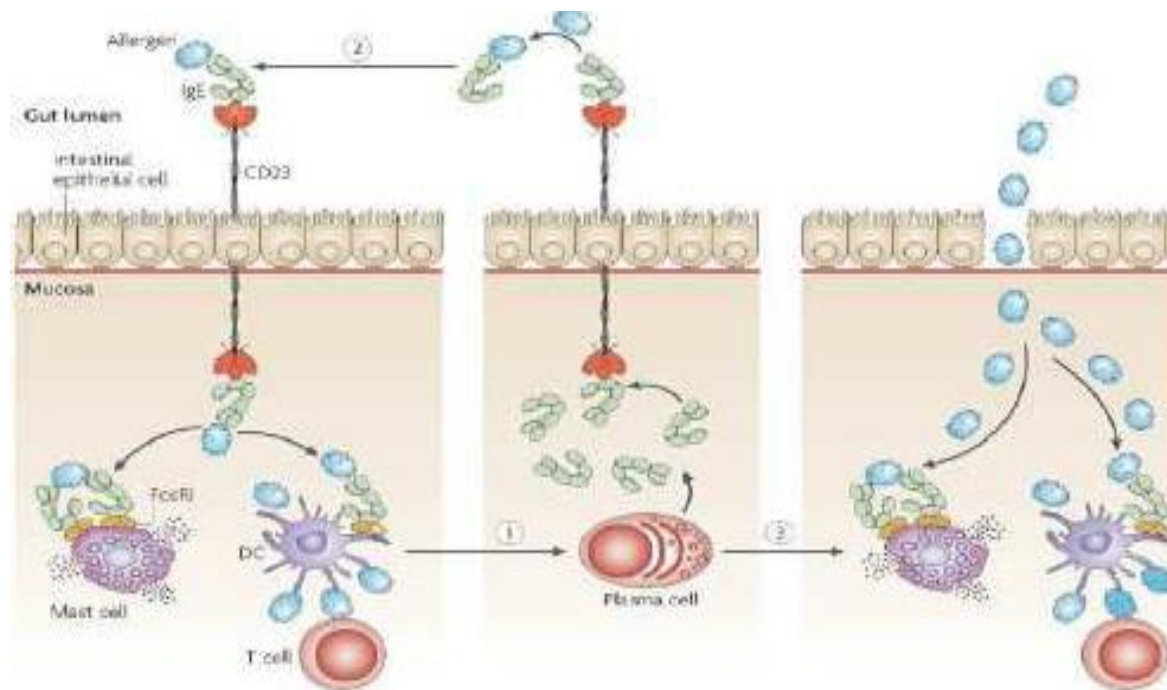
TNF- α : promueve efectos inflamatorios locales y sistémicos

Mediadores preformados y neosintetizados liberados por el eosinófilo



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

- Facilita el transporte del alérgeno a través del epitelio



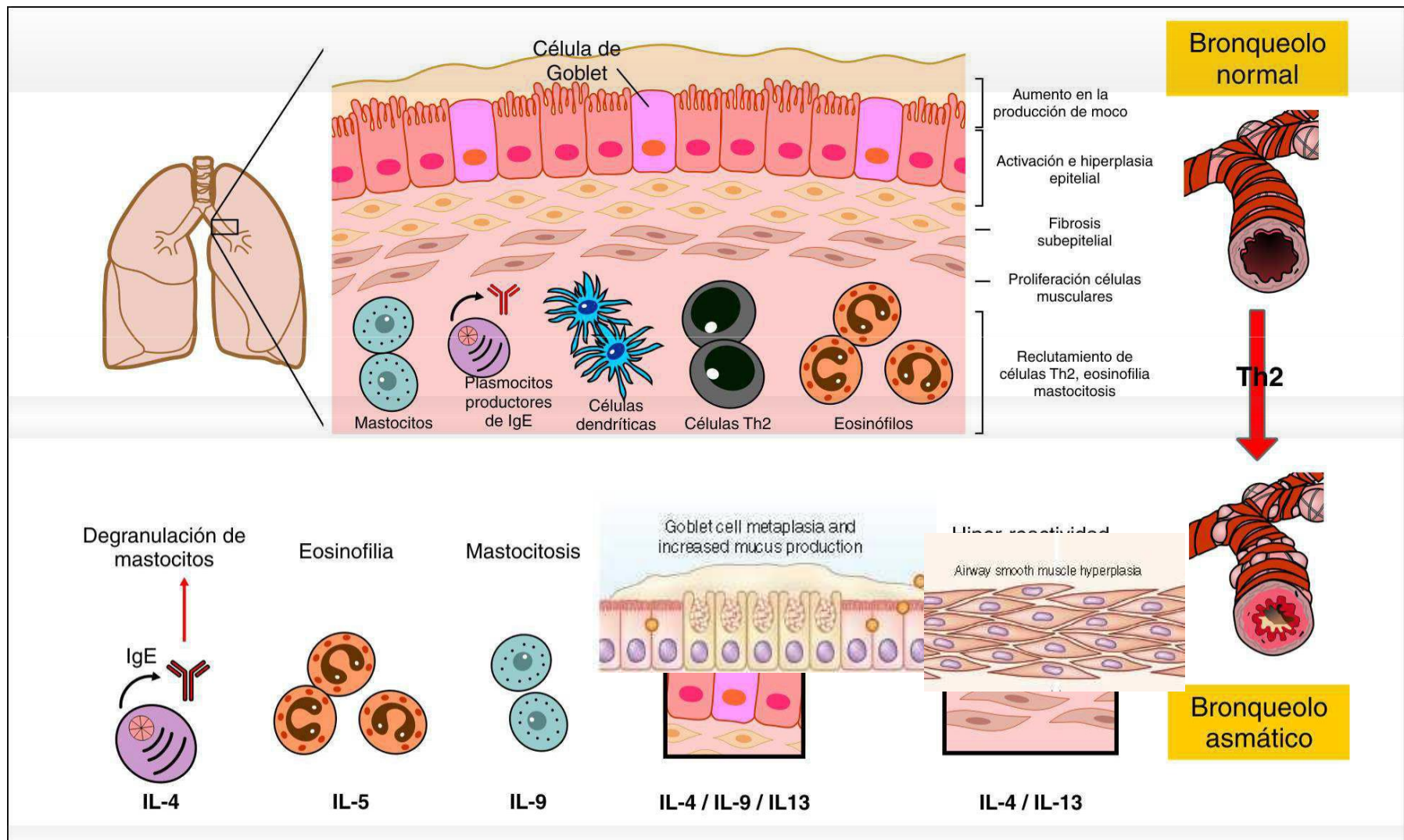
CD23 transporta el complejo alérgeno-IgE a través del epitelio promoviendo la producción de mayores cantidades de anticuerpos IgE y la degranulación del mastocito con la consecuente inducción de una respuesta inflamatoria local que afecta la integridad del epitelio facilitando la penetración masiva del alérgeno

- 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, en el propio linfocito B, con CD21 y esta interacción promueve el switch a IgE.

Asma Bronquial

(300 millones de pacientes sufren asma en el mundo)



UNA SOLA VIA AEREA
UNA UNICA ENFERMEDAD

Anafilaxia

Reacción alérgica sistémica, de instauración rápida y potencialmente mortal.

Alimentos: Leche, huevo, frutos secos, pescado, legumbres
Picaduras de insectos: hormiga, avispa, abeja
Medicamentos: Betalactámicos, AINES, quimioterápicos, contrastes, opiáceos, vacunas, anticuerpos monoclonales, Inmunoterapia con alérgenos, hemoderivados, dextranos
Látex: Guantes, chupetes, juguetes, pañales, globos y colchonetas
Inhalantes: Epitelios y pólenes
Factores físicos: Ejercicio, frío, calor, radiación solar
Anafilaxia idiopática: Alérgenos ocultos y nuevos. Síndrome de activación mastocitaria

Muco-Cutáneos	Prurito nasal, ocular, oral o faríngeo, Prurito palmoplantar, Prurito generalizado, Eritema (rubor), Urticaria, Angioedema
Digestivos	Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal, Disfagia, Diarrea
Respiratorios	Rinorrea, Congestión nasal, Estornudos, Opresión torácica, Disfonía, Ronquera, Afonía, Estridor, Tos perruna, Sibilancias, Disnea, Cianosis, Parada respiratoria
Cardiovasculares	Taquicardia/Bradicardia, Mala perfusión periférica, Arritmia, Hipotensión, Dolor torácico, Parada cardíaca, Colapso cardiovascular
Neurológicos	Decaimiento, Sensación de muerte inminente, Ansiedad, Mareo, Confusión, Pérdida de conciencia

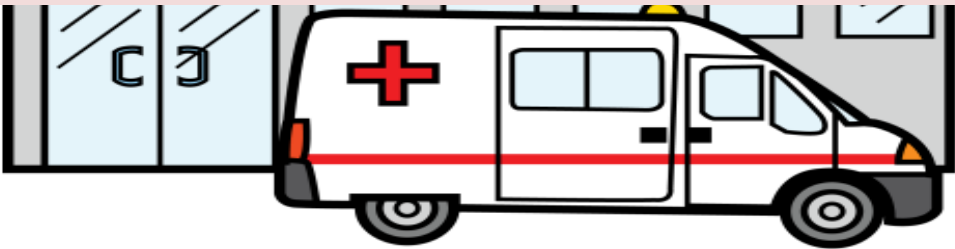
Tratamiento del shock anafiláctico

AMBULATORIO



HOSPITAL

A - B - C



Fenómeno de Taquifilaxia

Periodo posterior a la reacción anafiláctica donde el paciente no responde a las pruebas cutáneas debido a la depleción masiva de los gránulos de los mastocitos. Las pruebas diagnosticas in-vivo se realizan luego de las 6 semanas del episodio.

Tratamiento de las Enfermedades Alérgicas



Evitar los alérgenos




Vacunas de alergia
(inmunoterapia)



Medicamentos



Continuar con la educación
sobre las alergias  ADAM.

Hipersensibilidad de Tipo II

Mediada por anticuerpos IgG o IgM que reconocen antígenos asociados a la superficie celular o a la matriz extracelular

MECANISMOS EFECTORES

1 - Opsonización y Fagocitosis:

- Eritroblastosis fetal
- Anemias hemolíticas
- Púrpuras

2 - Cuadros inflamatorios con participación del complemento, neutrófilos y macrófagos:

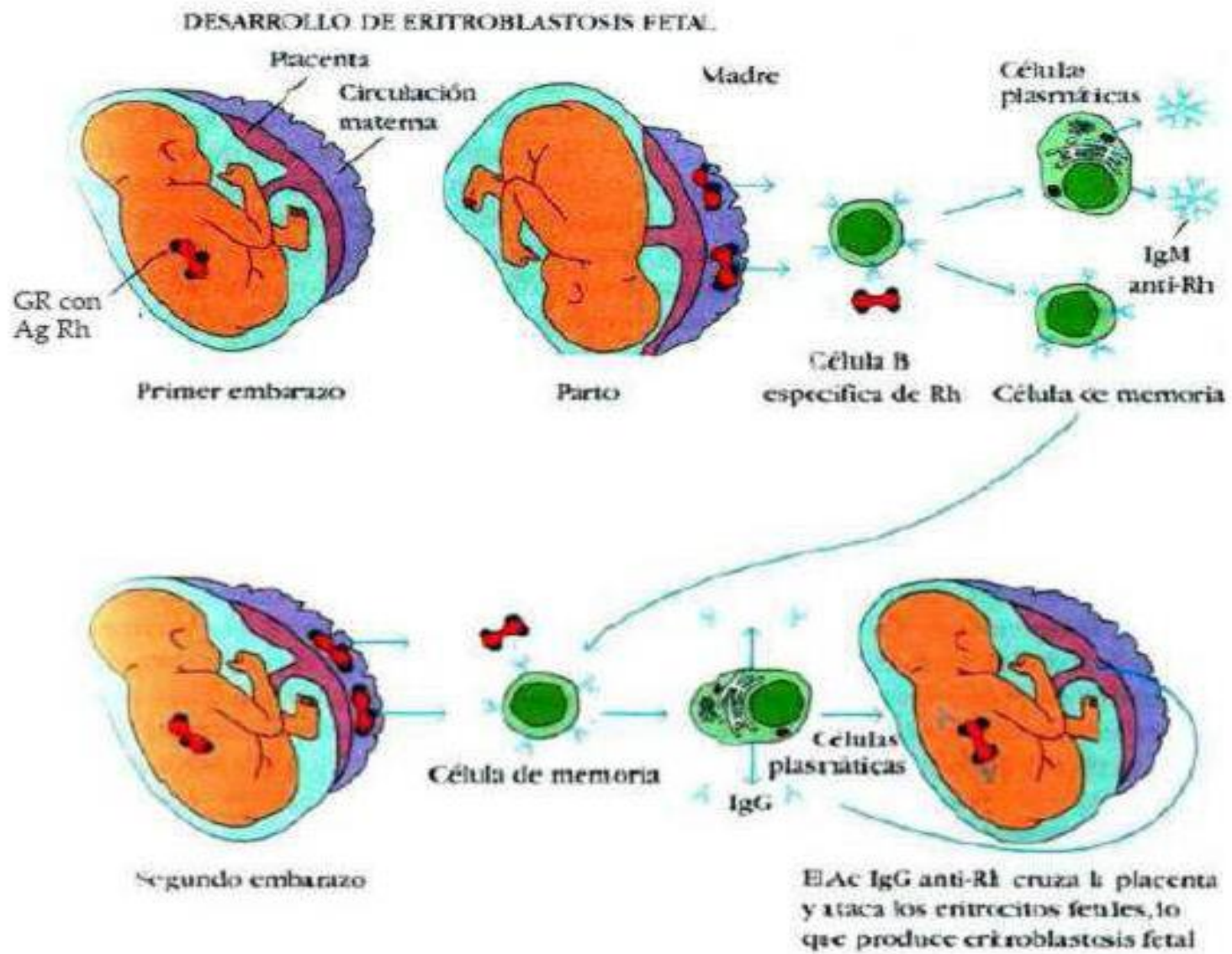
- Glomerulonefritis
- Vasculitis
- Sinovitis

3- Interacción de anticuerpos con receptores celulares:

- Miastenia Gravis
- Enfermedad de Graves

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	Hiper glucemia y cetoacidosis

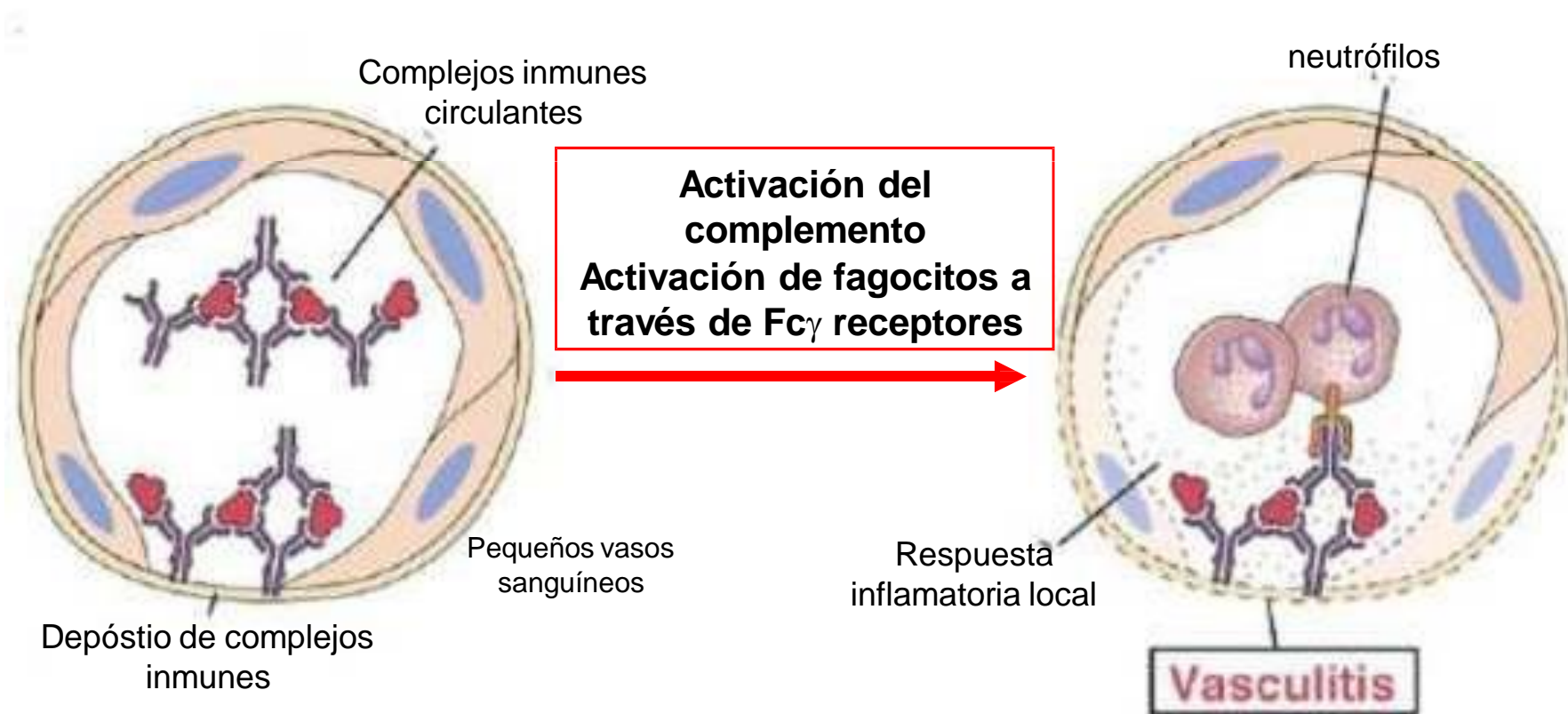
ERITROBLASTOSIS FETAL



Hipersensibilidad de Tipo III

Mediado por Anticuerpos IgG o IgM que reconocen
antígenos presentes en fluidos corporales

El daño celular se debe al depósito de los complejos Ag- Ac, a la activación del complemento por vía clásica, a la generación de C5a y al reclutamiento y activación de neutrófilos y monocitos/macrófagos.



EL DAÑO TISULAR es DEPENDIENTE de

PROPIEDADES DE LOS CI

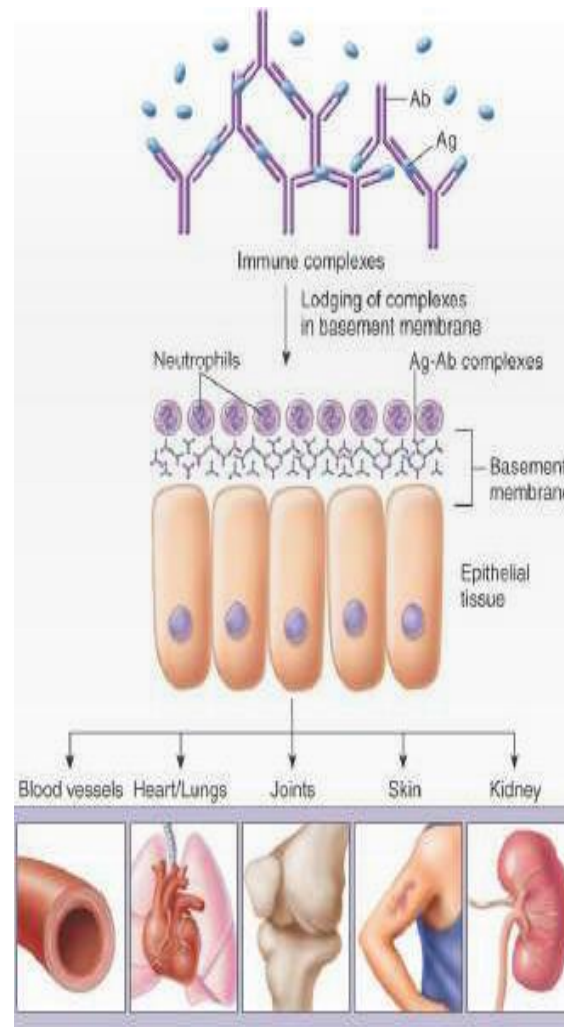
Tamaño
Carga
Densidad
Composición: IgG >
potencial patogénico

SITIO DONDE SE DEPOSITAN LOS CI

Membrana basal del
glomérulo renal

Pequeños vasos arteriales

Membrana sinovial



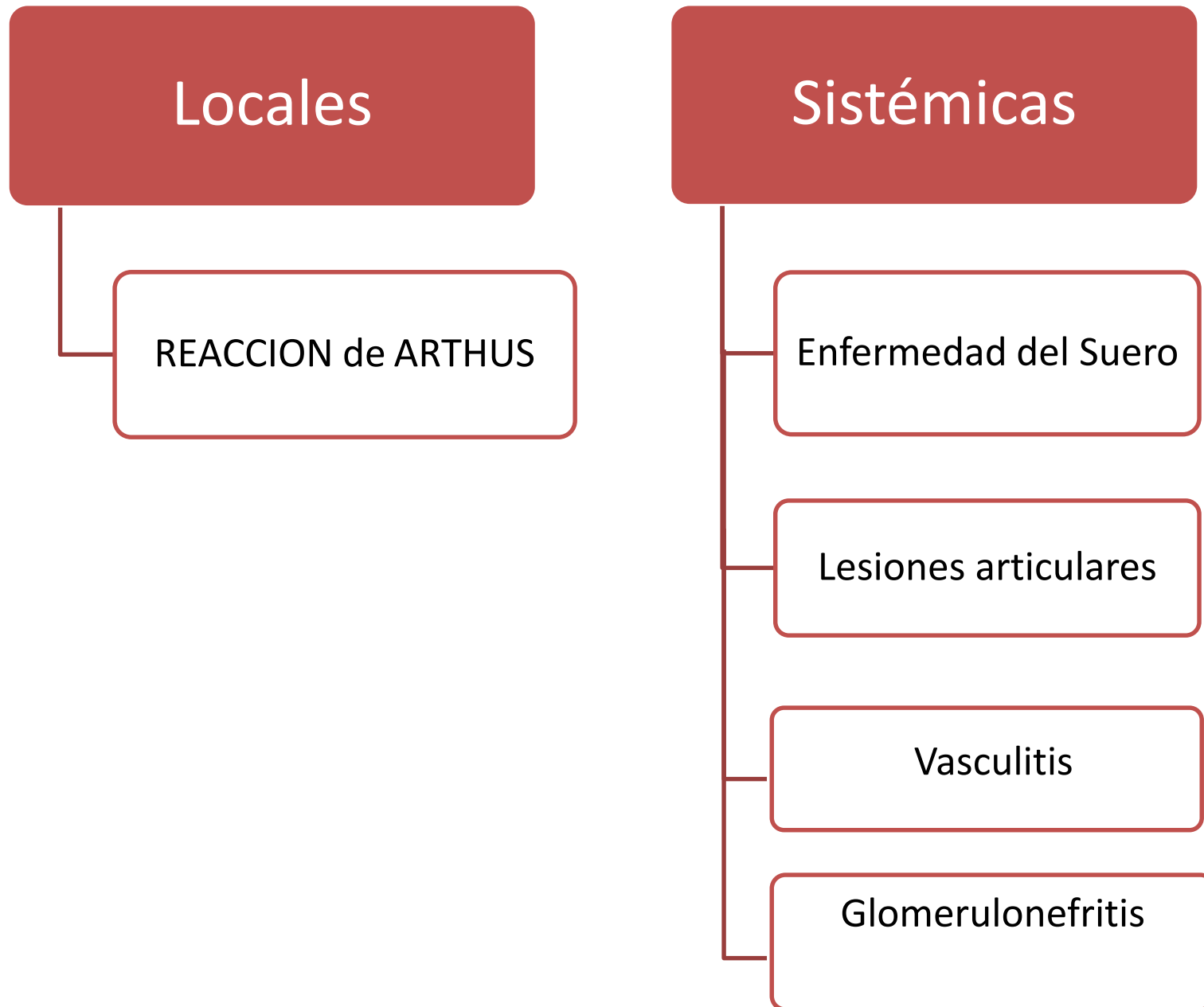
Tejidos mayormente afectados por deposito de CI

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO III

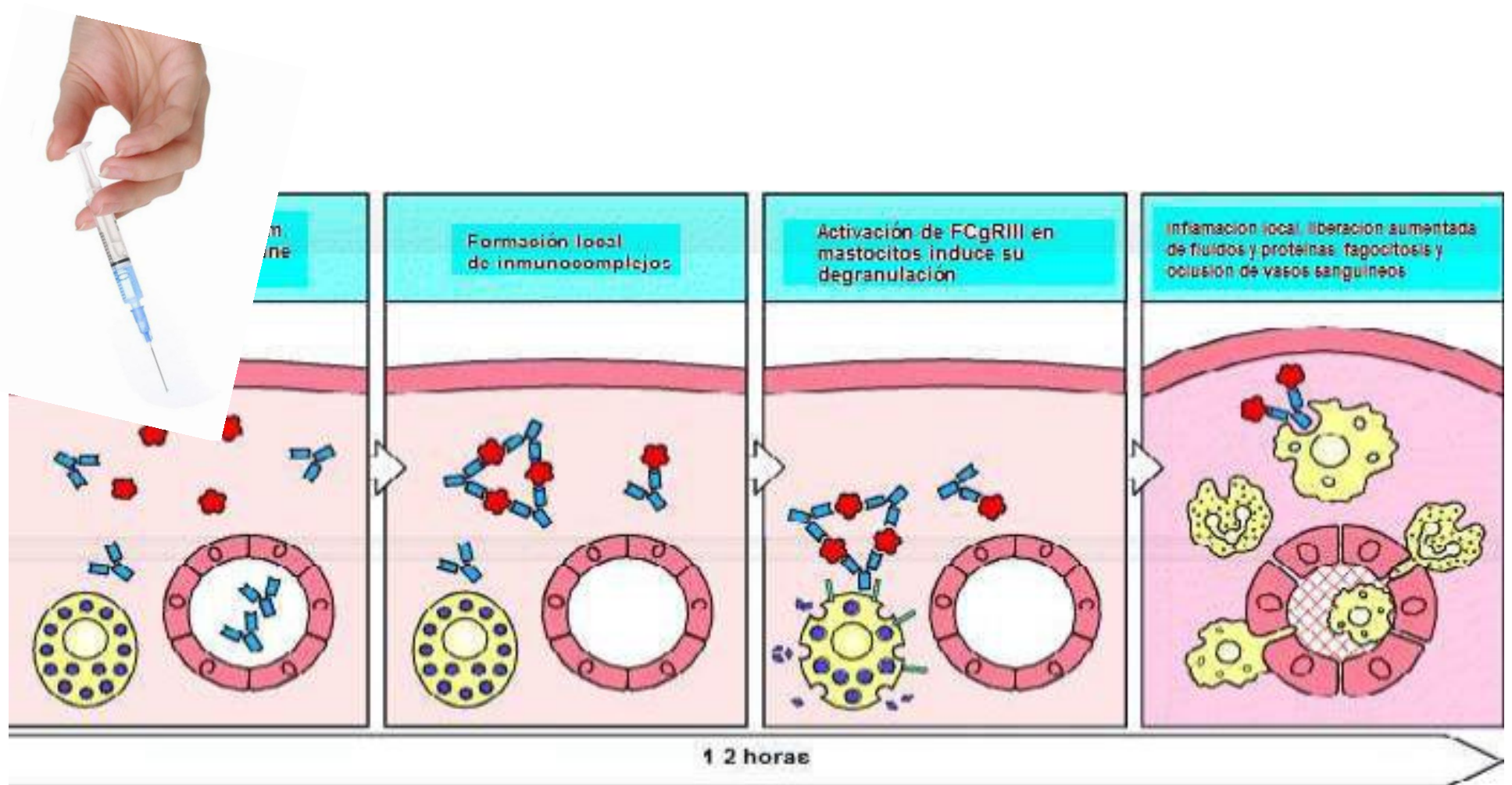
Sitio de depósito de complejos inmunes Ag-Ac
Depende de la vía de entrada del Ag

VÍA DE ENTRADA	SITIO DE DEPÓSITO	PATOLOGÍA
Endovenosa (altas dosis)	Paredes de vasos Glomérulo renal Articulaciones	Vasculitis Glomerulonefritis Artritis
Subcutánea	Áreas perivasculares	Enfermedad de Arthus
Inhalatoria	Interfase alvéolo- capilar	Enfermedad del Pulmón de Granjero

Reacciones de Hipersensibilidad de Tipo III



REACCION DE ARTHUS



Modelo básico de la enfermedad local por inmunocomplejos.

Reacción necrohemorrágica por depósito de inmunocomplejos en la pared de los vasos, lo que origina una vasculitis con necrosis de la pared vascular con la consecuente necrosis hemorrágica tisular.

De forma experimental tiene lugar después de 1 a 2 horas de una inmunización local activa o pasiva, generalmente subcutánea.

Enfermedad del Suero

- Ocurre frente a la administración de altas concentraciones de Ag.
(ej: antisuero de caballo, penicilina, globulina antilinfocitaria, estreptoquinasa)
- Manifestación clínica: 7-10 días post administración del Ag.
- Mecanismos involucrados:
Activación del C'
Activación rta. secretora por mastocitos y fagocitos (RF γ)
- Manifestación clínica: urticaria, artritis, fiebre, rash, glomerulonefritis.
- Curso autolimitado

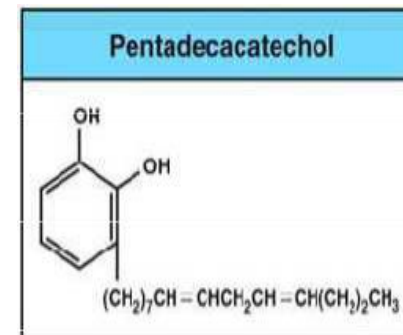
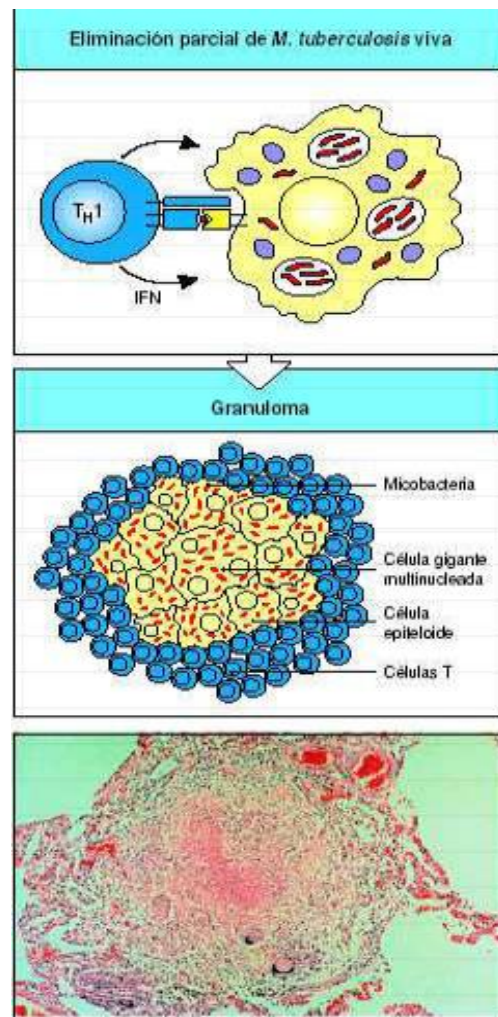


Hipersensibilidad de Tipo IV

Mediado por

LT CD4+, Macrófagos
Granuloma tuberculoso

LT CD8+
Dermatitis de contacto



Componente de
la “hiedra
venenosa”

Figure 10-36 The Immune System 2/e (© Garland Science 2005)



Prueba de Tuberculina



- **Aplicación:** sirve para determinar si un individuo ha estado en contacto con M. Tuberculosis, por vacunación o infección.
- **Fundamento:** Tras la inyección de tuberculina, se produce una rta. Inflamatoria local, en individuos sensibilizados, mediada por LTh1 los que producen interferón γ con activación de MØ y liberación de citocinas y quimiocinas.
- **PPD:** derivado proteínico purificado, es una mezcla compleja de péptidos y carbohidratos derivados del M. Tuberculosis.

Lectura



Lectura: 48-78 hs posterior a la inoculación.

Se determina presencia o ausencia de induración a través del diámetro de la misma en mm (no del eritema).

Se determina como el diámetro de induración transversal al eje mayor del antebrazo.

Otros ejemplos de hipersensibilidad de tipo IV

Hipersensibilidad de tipo IV: TH1 y TCD8 Cx

Enfermedad	Antígeno	Mecanismo	Manifestación
Tuberculosis	Antígenos de <i>M. tuberculosis</i>	Células Th1 y macrófagos activados	Lesión pulmonar y compromiso en la funcionalidad pulmonar
Esquistosomiasis	Antígenos del huevo de <i>Schistosomas</i> spp.	Células Th1 y macrófagos activados	Lesión hepática y compromiso en la funcionalidad hepática
Dermatitis alérgica por contacto	Metales, venenos	Células T CD8 ⁺	Lesiones en piel
Enfermedad de Crohn	No caracterizado	Células Th1 y macrófagos activados	Enfermedad inflamatoria intestinal
Esclerosis múltiple	Proteínas de la mielina	Células Th1 y macrófagos activados	Lesiones desmielinizantes, neurodegenerativas y crónicas del sistema nervioso central