

Hipersensibilidad

Mecanismos de las reacciones de
hipersensibilidad

Reacciones de Hipersensibilidad

Mecanismos:

- Individuos que han estado expuestos previamente a un Ag – SENSIBILIZADOS.
- Respuesta excesiva – reacción patológica.

Reacciones de Hipersensibilidad

Mecanismos:

- Ag endógenos y exógenos la desencadenan.
- Asocian a herencia de genes de susceptibilidad
- Desequilibrio de mecanismos efectores y controladores de la respuesta inmunitaria

Reacciones de Hipersensibilidad

Clasificación:

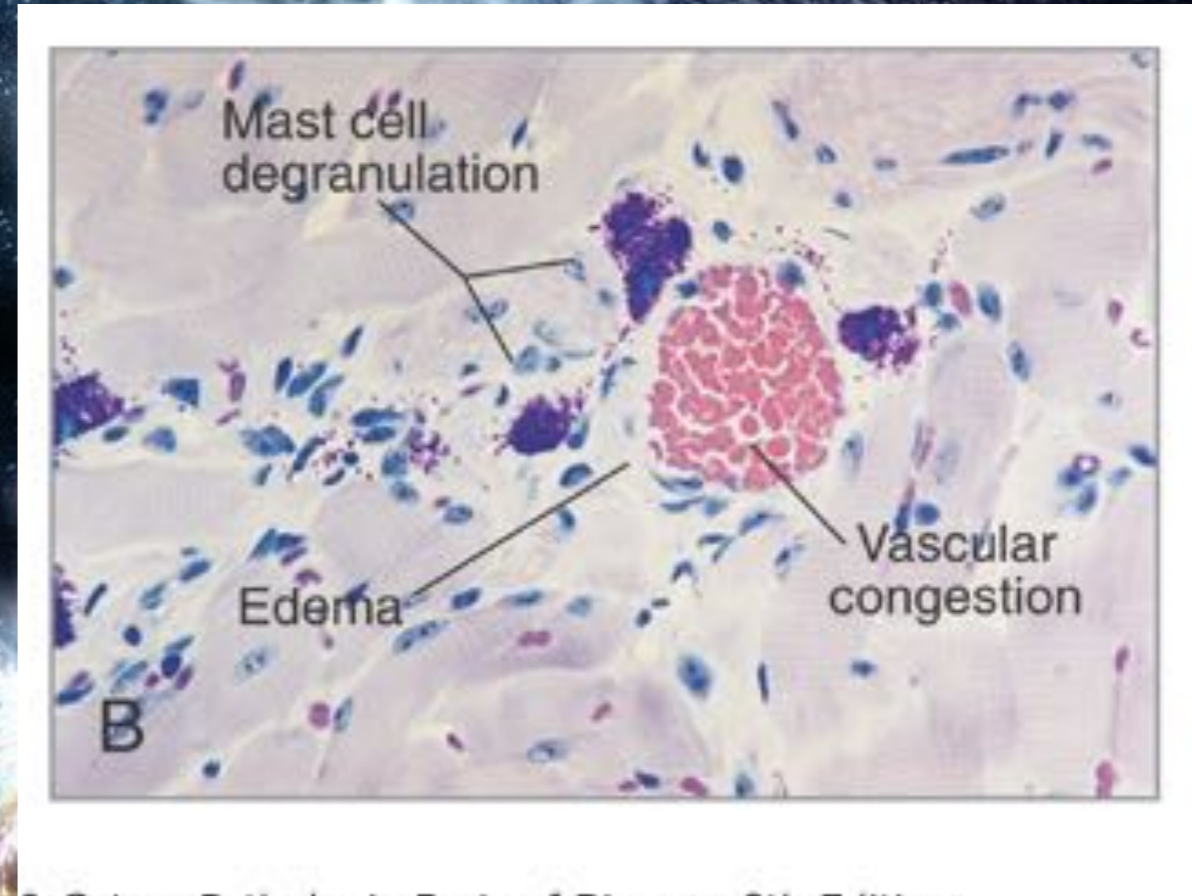
- De acuerdo al mecanismo **inmunitario** que media la enfermedad
- Distinguir el mecanismo de daño tisular y enfermedad y por ende manifestaciones acompañantes

Tipo I “Hipersensibilidad Inmediata”

- Rápida, pocos minutos después de la combinación de un Ag con un Ac unido a los mastocitos en pacientes sensibilizados previamente al Ag.
- Reacciones denominadas “Alergia”
- Puede ser Sistémica o Local

Tipo I “Hipersensibilidad Inmediata”

- Mediada por activación de mastocitos y otros leucocitos dependientes de Ac IgE.
- Mastocitos:
 - Derivados de la MO
 - Localización (tejidos)– de la cual depende sus síntomas pero esta de forma inmadura.
 - Contienen gránulos con mediadores activos biológicamente (histamina, heparina, serotonina)
 - Gránulos (basofílicos)
 - Se activan por: Receptor de alta afinidad para IgE,



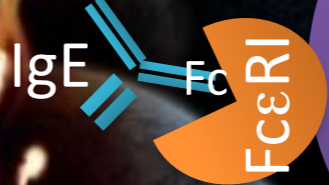
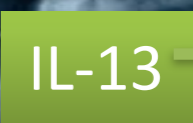
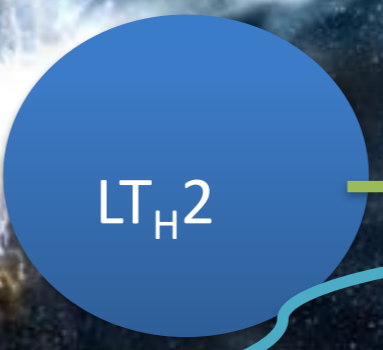
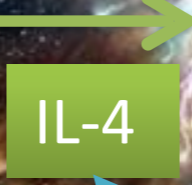
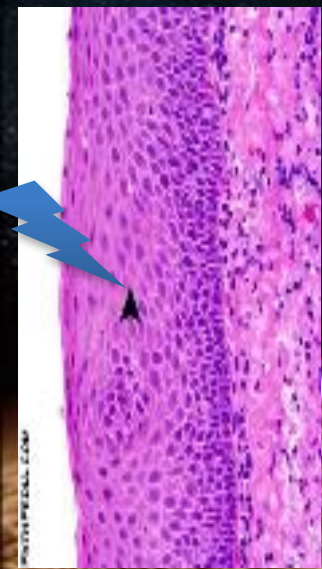
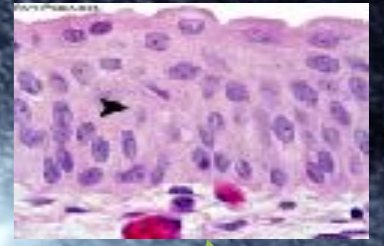
Tipo I “Hipersensibilidad Inmediata”

- Mastocitos:
 - Estímulos de C5a y C3 (Anafilotoxinas)
 - Otros secretagogos:
 - Quimiocinas (IL-8)
 - Farmacos (Codeína, morfina, adenosina, melitina, codeína)
 - Estímulos físicos (frío, calor, luz solar)
- Basófilos
 - Receptores Fc para IgE
 - Gránulos citoplasmáticos
 - Localización - Circulantes, pero sale de la médula ósea en forma madura

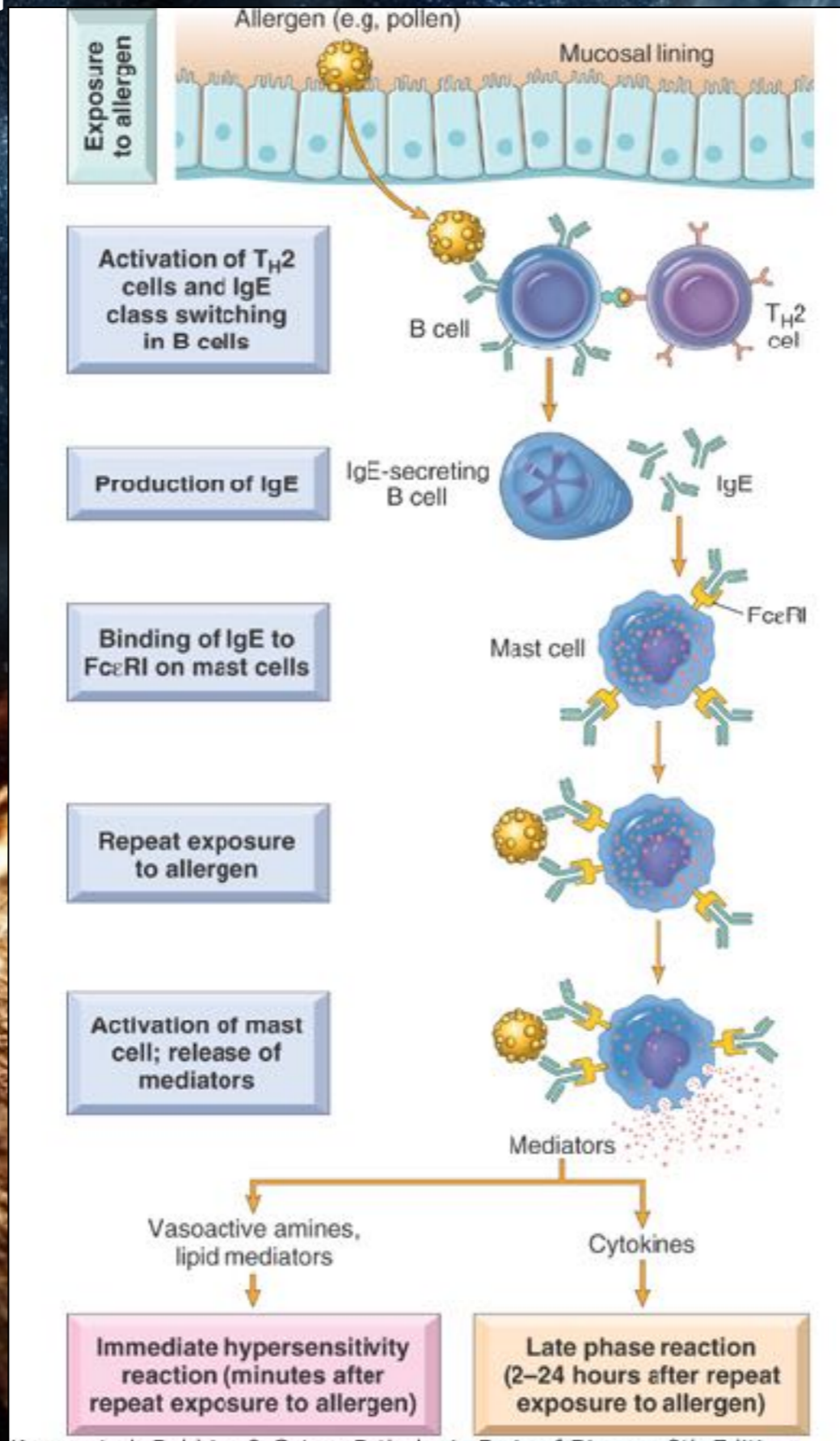
Tipo I "Hipersensibilidad Inmediata"

- LTH2:

- Estimulación de producción de IgE
- Fomento de la inflamación.
- Presentación de Ag x CPA (dendríticas) a LT CD4+ vírgenes



Tipo I "Hipersensibilidad Inmediata"

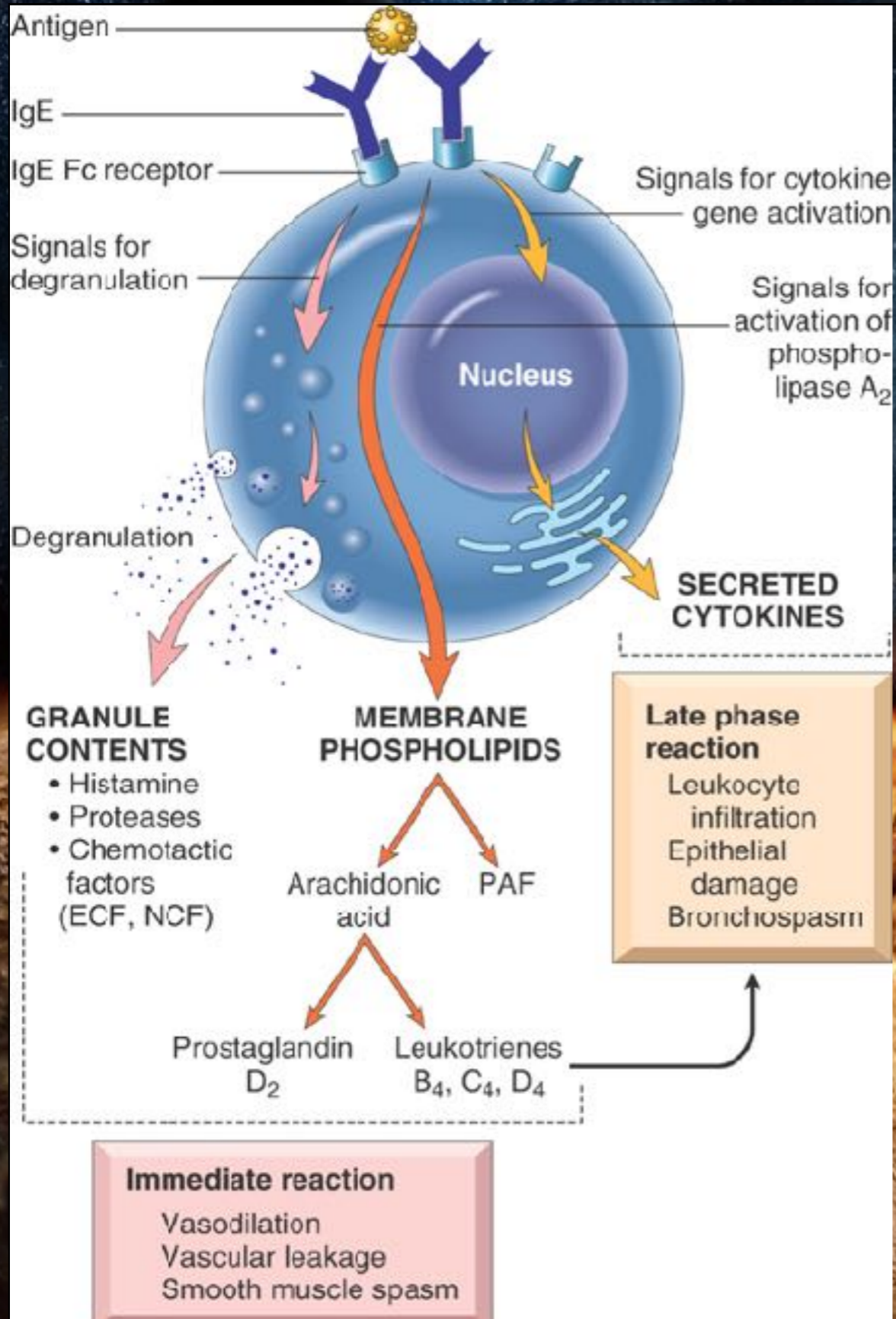


Tipo I “Hipersensibilidad Inmediata”

MEDIADORES PREFORMADOS

- Aminas vasoactivas (Histamina)
 - Contracción mm liso
 - Aumento permeabilidad vascular
 - Secreción de moco x glándulas
- Enzimas (Quimasa, triptasa)
 - Lesión tisular
 - Cininas
 - C3a
- Proteoglucanos (heparina, sulfato de condroitina)
 - Envuelven y almacenan gránulos

Tipo I "Hipersensibilidad Inmediata"

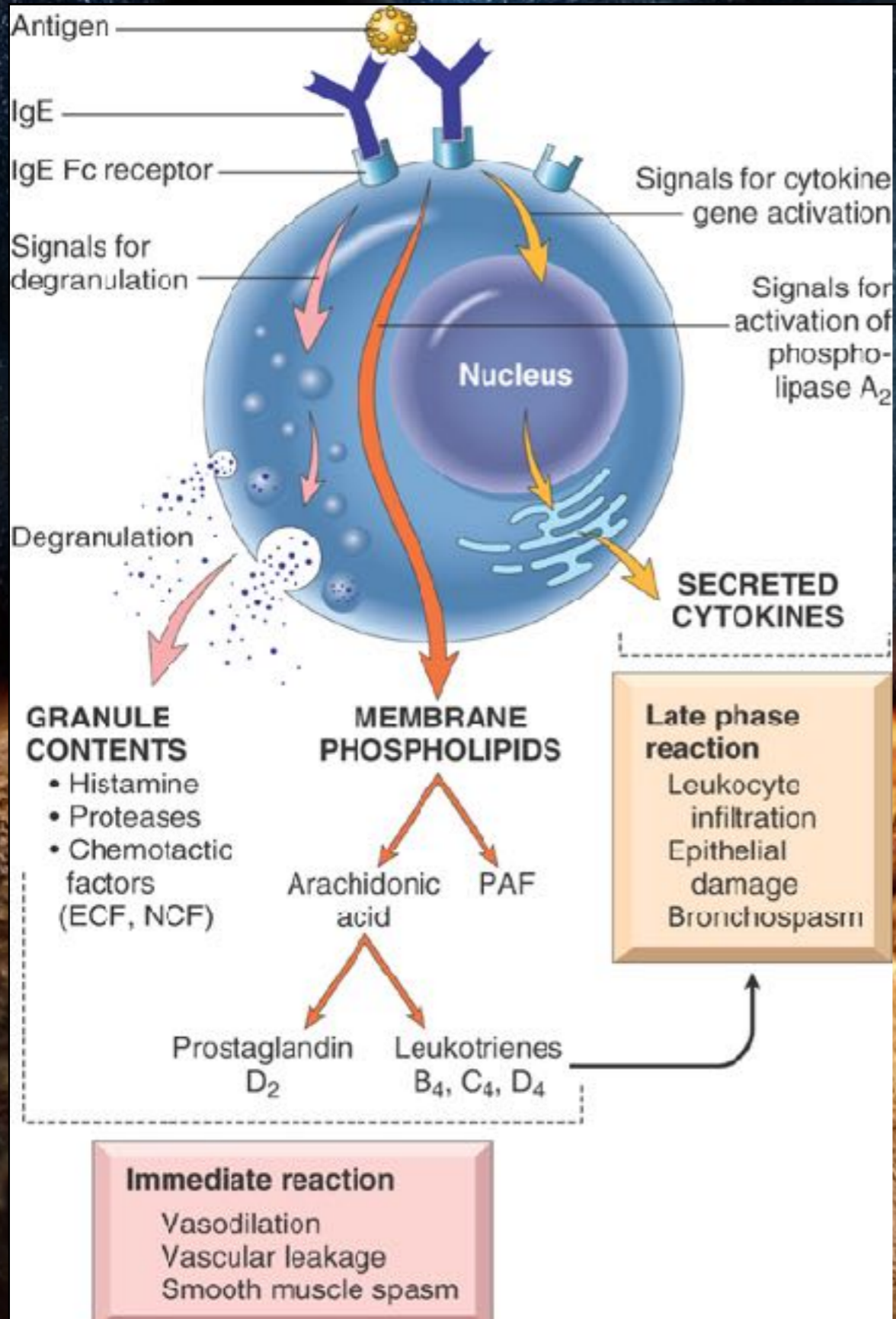


MEDIADORES LIPÍDICOS

Activación de la Fosfolipasa A₂

- **Leucotrienos (C₄, D₄ y B₄)**
 - Vasoactivo
 - Espasmógeno, aumento permeabilidad vascular
 - Contracción mm liso bronquial
 - Quimiotaxis de neutros, eosinófilos y monocitos
- **Prostaglandina D₂**
 - Broncoespasmo
 - Aumento secreción de moco
- **Factor activador de plaquetas**
 - Agregación plaquetaria, histamina, broncoespasmo, aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación, quimiotactico eosinófilos y neutros ([] activa células antiinflamatorias)

Tipo I "Hipersensibilidad Inmediata"



CITOCINAS

- FNT
- IL-1
- Quimiocinas – respuesta tardía



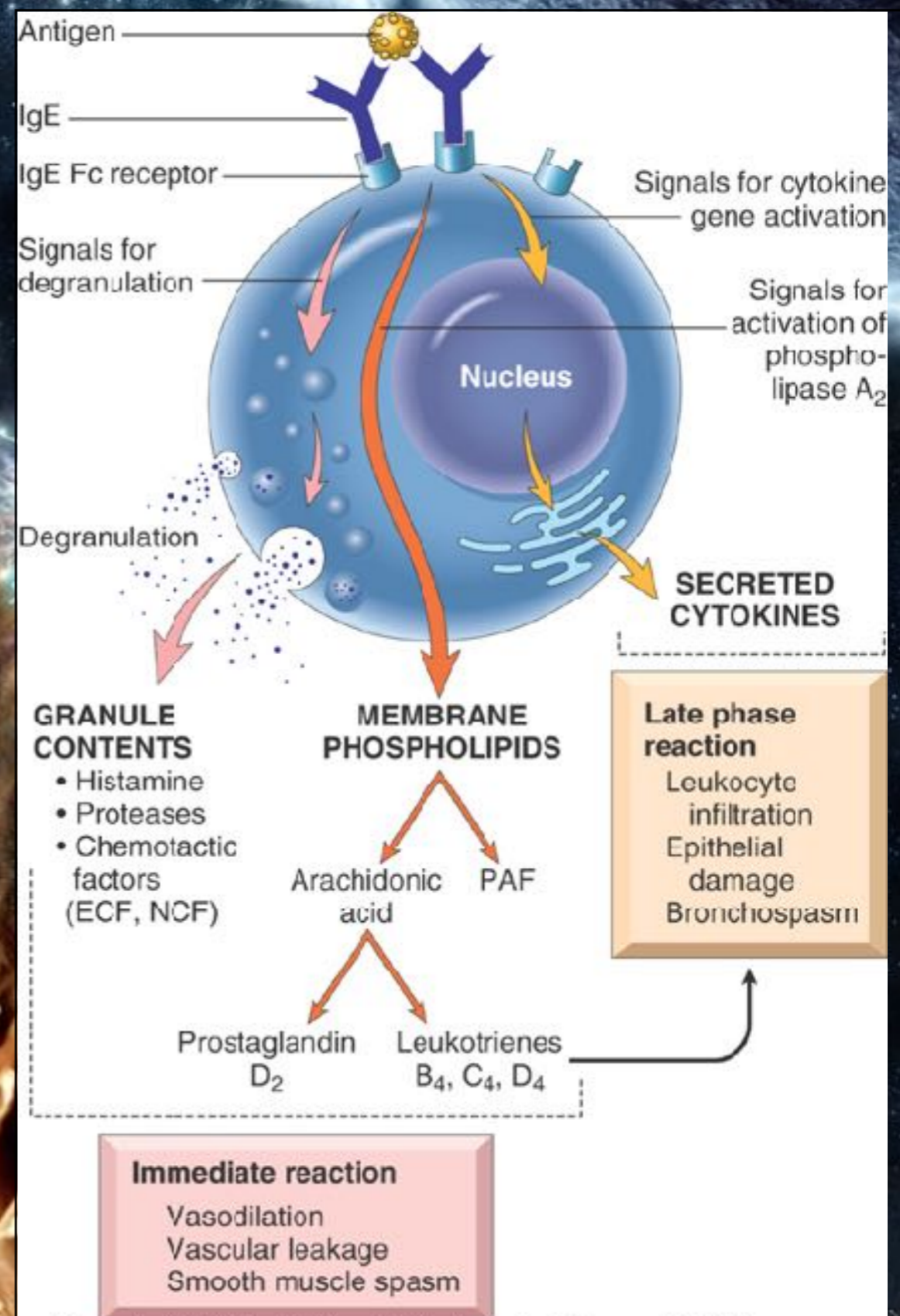
Tipo I “Hipersensibilidad Inmediata”

ACCION	MEDIADORES
<i>Vasodilatación, aumento de permeabilidad vascular</i>	<i>Histamina</i> <i>PAF</i> <i>Leucotrienos C₄, D₄, E₄</i> <i>Proteasas neutras que activan el complemento y las cininas</i> <i>PgD₂</i>
<i>Espasmo del músculo liso</i>	<i>Leucotrienos C₄, D₄, E₄</i> <i>Histamina</i> <i>Prostaglandinas</i> <i>PAF</i>
<i>Infiltración celular</i>	<i>Citocinas (quimiocinas y FNT)</i> <i>Leucotrieno B₄</i> <i>Factores quimiotácticos de eosinófilos y neutrófilos</i>

Tipo I “Hipersensibilidad Inmediata”

De tal forma la hipersensibilidad de tipo I inmediata tiene 2 fases:

- Reacción inmediata
- Reacción tardía



Tipo I “Hipersensibilidad Inmediata”

Reacción tardía

- Los eosinófilos son los más importantes
- Atraídos por la eotaxina, células epiteliales, LT_{H2} y mastocitos
- Supervivencia favorecida por IL-3, IL-5 G-CSF
- Liberan enzimas proteolíticas (Proteína básica mayor y proteína catiónica de los eosinófilos) ambas tóxicas para las células epiteliales
- Producen C_4 y PAF – activan mastocitos para liberar mas mediadores que mantienen la respuesta constante.

Tipo I “Hipersensibilidad Inmediata”

Reacción tardía

- Susceptibilidad genética
- Atópicos: >[] séricas de IgE, LT_H2
- 50% antecedente positivo de alergia en la población
- No bien determinada la herencia pero varios estudios aportan afección genética en el 5q31 (codifican IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 y GM-CSF), también HLA en 6p
- **Alergia no atópica** (no T_H2 ni IgE) ejercicio y temperatura (?mastocitos anormalmente sensibles).
- Hipótesis de la “higiene” reducción de exposición a microorganismos **reformatea sistema inmune.**

ANAFILAXIA SISTÉMICA

- Shock vascular
- Edema generalizado
- Dificultad respiratoria
- A los pocos minutos
 - Prurito
 - Habones
 - Eritema cutáneo
 - Contracción de los bronquiolos respiratorios, dificultad respiratoria
 - Edema laríngeo
- Posteriormente
 - Vómito, dolor abdominal
 - Cólico, diarrea y obstrucción laríngea
 - Estado de shock y muerte en el plazo de 1 hora
 - La ausencia de antecedente no impide el riesgo.

LOCALES

- 10 a 20% de la población
- Ambientales frecuentes
- Urticaria
- Angioedema
- Rinitis alérgica (fiebre del heno)
- Asma bronquial



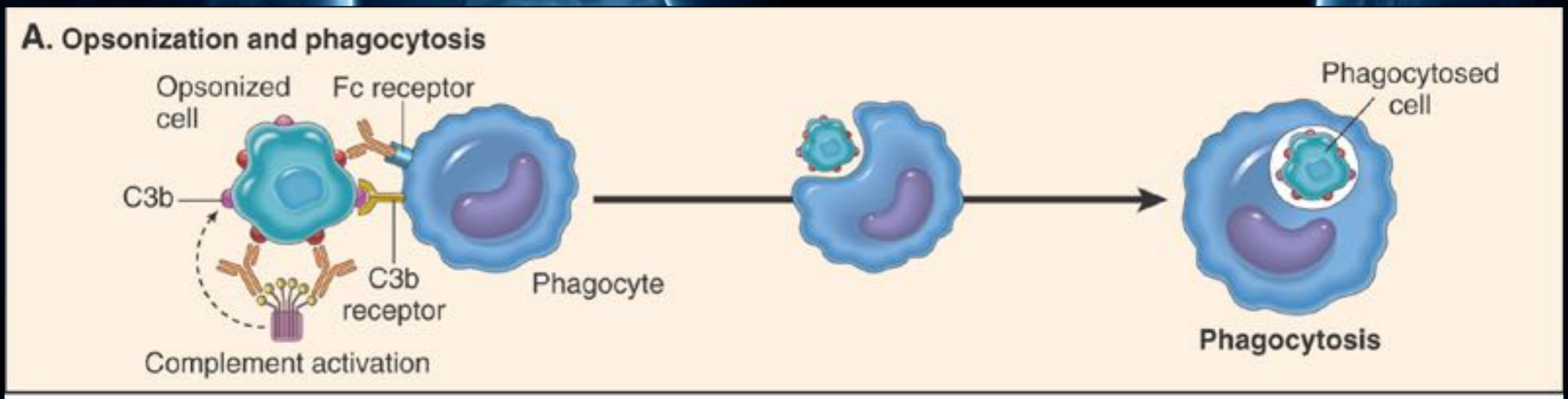
IgE

Tipo II “Hipersensibilidad mediada por Ac”

Producido por Ac que reaccionan frente a Ag presentes en las superficies celulares o en la matriz extracelular.

Tres tipos de mecanismos de lesión tisular:

A. **Opsonización y fagocitosis** (Dependientes de complemento vía clásica)



También por (C5-9) formando perforaciones en las células opsonizadas – lisis osmótica.

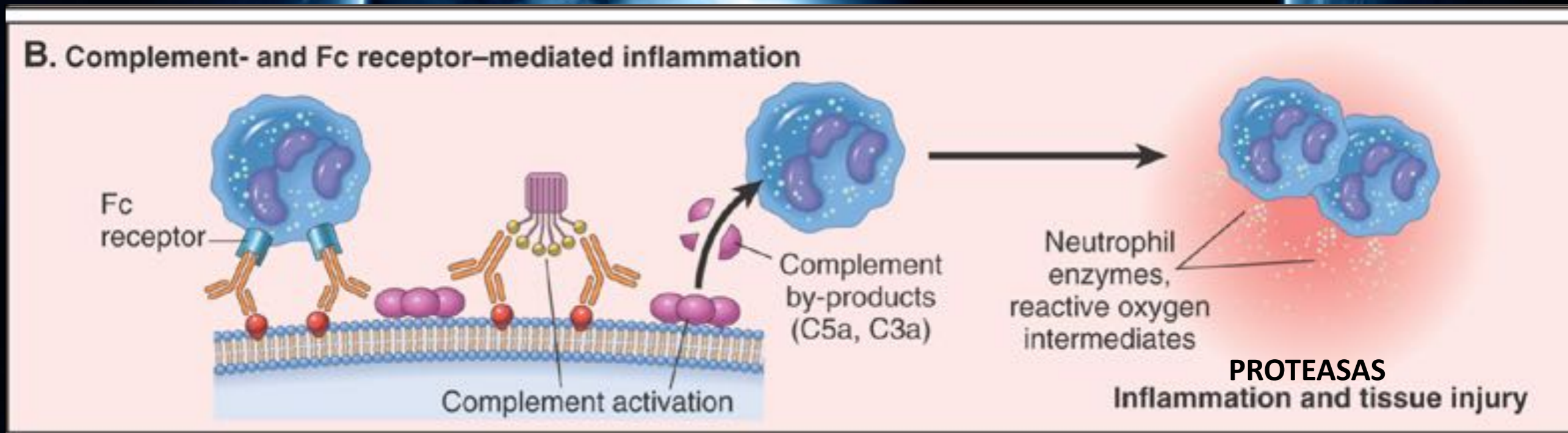
Tipo II “Hipersensibilidad mediada por Ac”

Tres tipos de mecanismos de lesión tisular:

B. Inflamación mediada por el complemento y del receptor Fc (Citotoxicidad mediada por células y dependientes de Ac)

Depósitos en tejidos fijos (MB y matriz EC)

Dependientes de complemento (C3a) como Fc

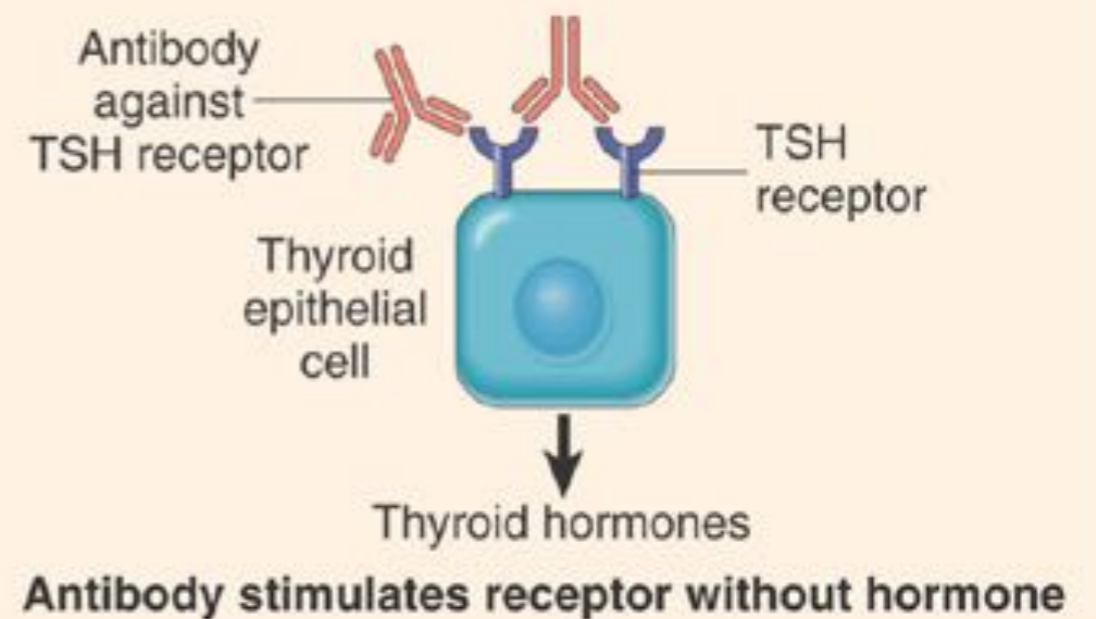
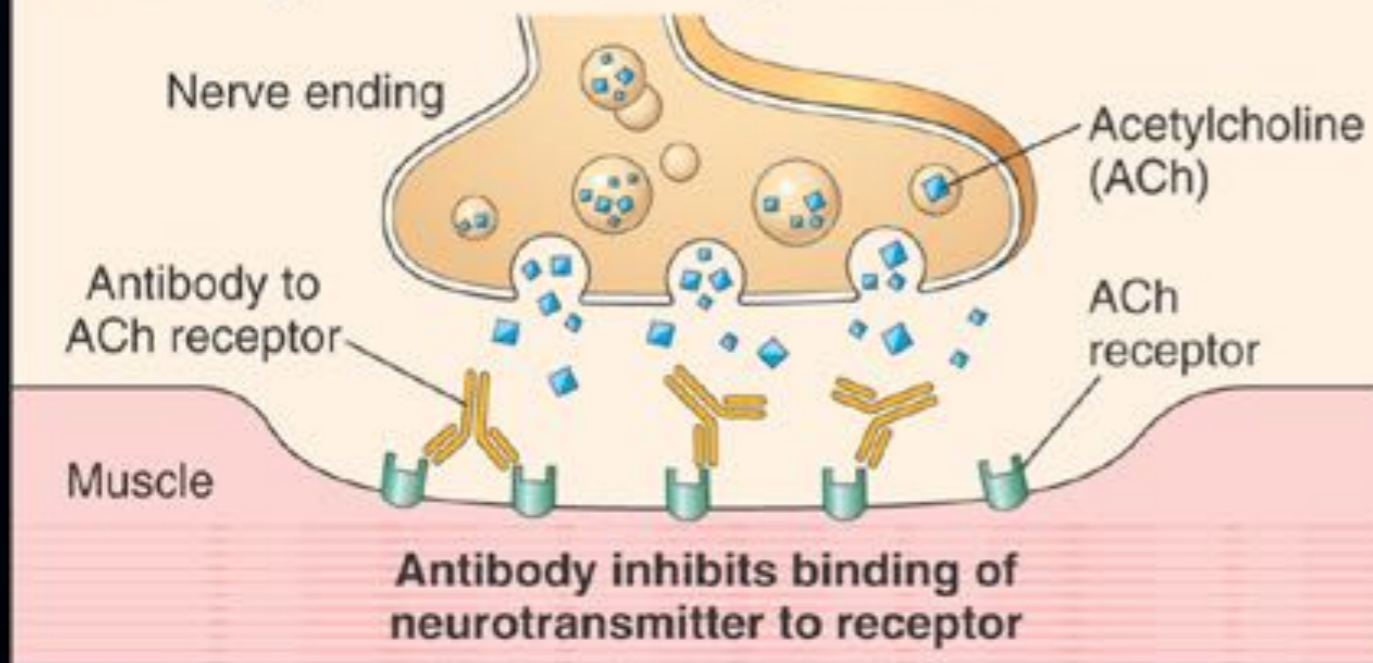


Tipo II “Hipersensibilidad mediada por Ac”

Tres tipos de mecanismos de lesión tisular:

c. **Disfunción celular mediada por Ac** No siempre los Ac dañan sino también sustituyen el sitio de unión ejerciendo alteraciones en las funciones de los receptores a los que se unen.

C. Antibody-mediated cellular dysfunction



Antigens on red blood cells

Type A



Type B



Type AB



Type O



Tipo II “Hipersensibilidad mediada por Ac”

Enfermedad	Antígeno diana Enfermedad de Graves (hipertiroidismo)	Mecanismo de la enfermedad	Manifestación clínico-patológica
<i>Anemia hemolítica autoinmunitaria</i>	<i>Proteínas de la membrana de los eritrocitos (Ag del gpo sanguíneo Rh, Ag I)</i>	<i>Opsonización y fagocitosis de los eritrocitos</i>	<i>Hemólisis y anemia</i>
<i>Púrpura trombocitopénica idiopática</i>	<i>Proteínas de la membrana plaquetaria (GpIIb: Integrina IIIa)</i>	<i>Opsonización y fagocitosis de las plaquetas</i>	<i>Hemorragia</i>
<i>Pénfigo vulgar</i>	<i>Proteínas de las uniones intercelulares de las células epidérmicas (Cadherina epidérmica)</i>	<i>Activación mediada por Ac de proteasas, alteración de las adhesiones celulares</i>	<i>Vesículas cutáneas (ampollas)</i>
<i>Vasculitis producido por ANCA</i>	<i>Proteínas de los gránulos de los neutrófilos, probablemente liberadas por los neutrófilos activados.</i>	<i>Desgranulación de los neutrófilos e inflamación</i>	<i>Vasculitis</i>
<i>Sd de Goodpasture</i>	<i>Proteína no colagenosa de la membranas basales de los glomérulos renales y los alveolos pulmonares</i>	<i>Inflamación mediada por el complemento y por el receptor de Fc</i>	<i>Nefritis, hemorragia pulmonar</i>
<i>Fiebre Reumática aguda</i>	<i>Ag de la pared estreptocócica; el Ac establece reacción cruzada con Ag miocárdico</i>	<i>Inflamación, activación de macrófagos.</i>	<i>Miocarditis, artritis.</i>
<i>Miastenia grave</i>	<i>Receptor de la acetilcolina</i>	<i>El Ac inhibe la unión de la acetilcolina, inhibe los receptores</i>	<i>Debilidad muscular</i>
<i>Diabetes resistente a la insulina</i>	<i>Receptor insulínico</i>	<i>El Ac inhibe la unión de la insulina</i>	<i>Hiper glucemia, cetoacidosis.</i>
<i>Anemia perniciosa</i>	<i>Factor intrínseco de las células parietales gástricas</i>	<i>Neutralización del factor intrínseco, disminución de la absorción de la vitamina B12</i>	<i>Eritropoyesis anormal, anemia</i>

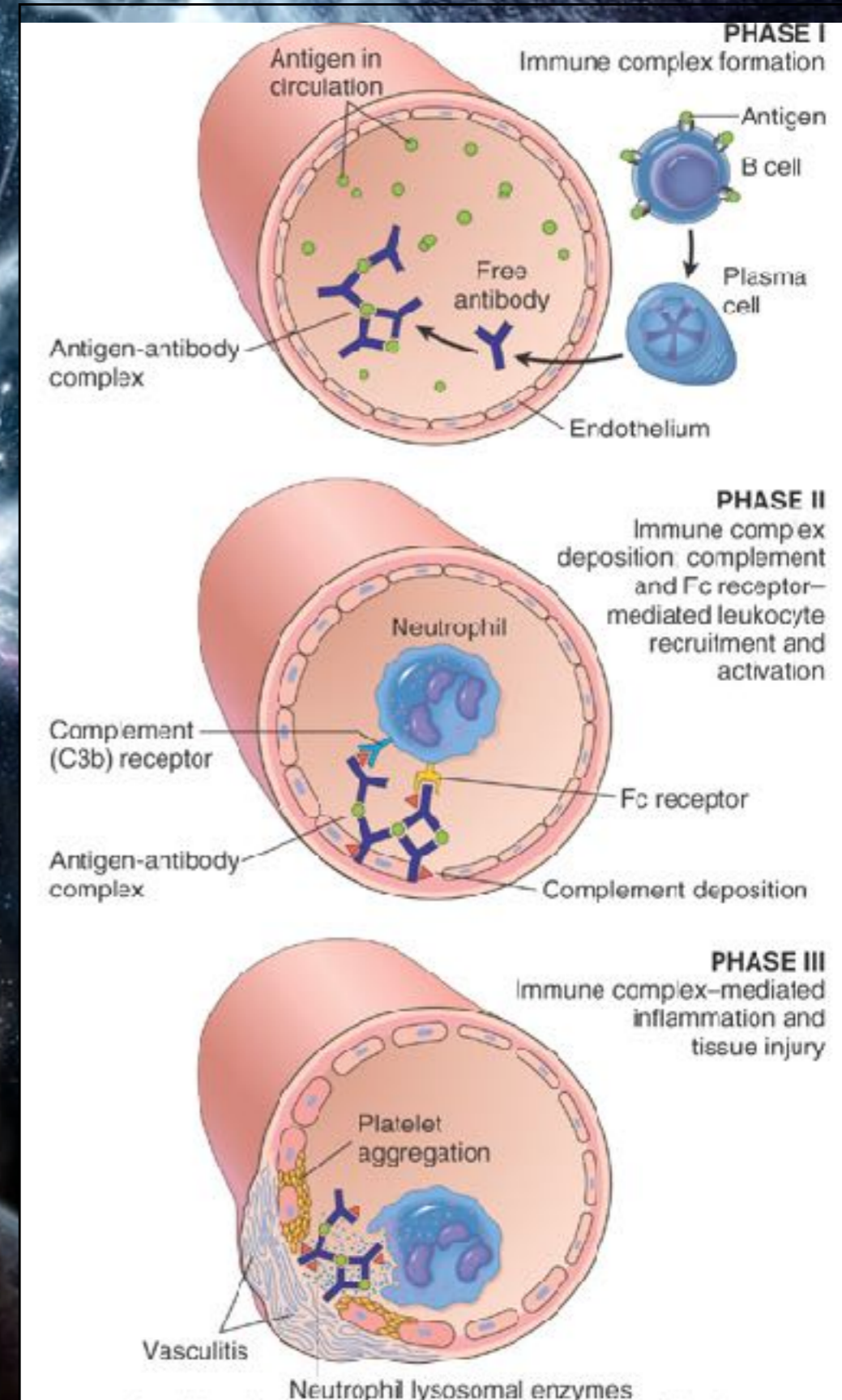
Tipo III “Hipersensibilidad mediada por Inmunocomplejos”

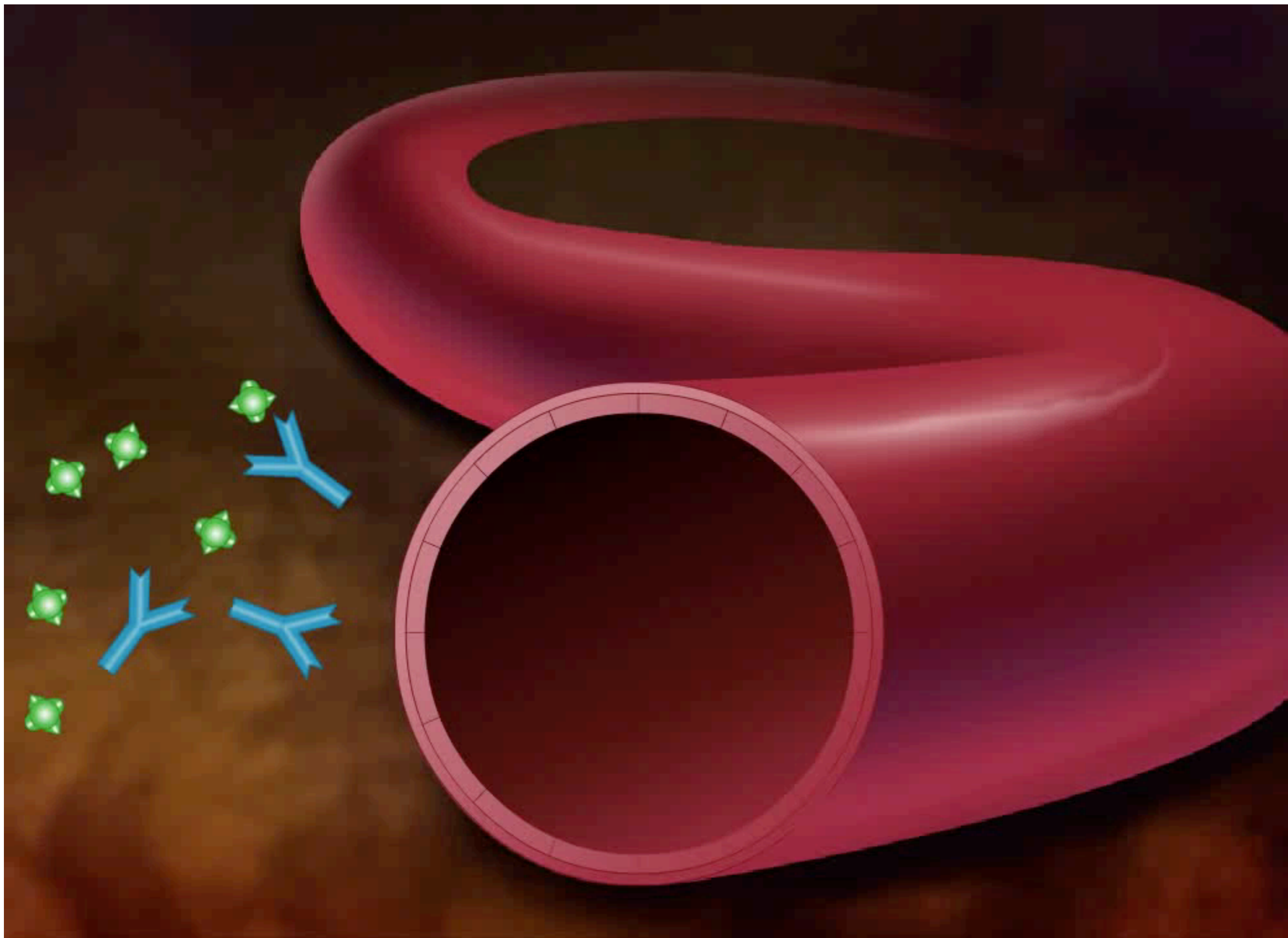
- Inmunocomplejos producen lesión tisular generando inflamación en el lugar donde se depositan
- Típicamente el depósito es en las paredes vasculares (a veces EV)
- Los pueden formar exógenos (secundario a exposición) o endógenos (autoanticuerpos)
- Puede ser:
 - Sistémica
 - Localizada

Tipo III “Hipersensibilidad mediada por Inmunocomplejos”

SISTEMICA:

- Se ha dividido en 3 fases:
 - Formación de complejos Ag-Ac en la circulación (1 sem)
 - Depósito de los Ics en los tejidos – activa la cascada del Complemento
 - C3b – potencia opsonización
 - C5a quimiotactico de neutrofilos y monocitos
 - C3a y C5a – permeabilidad vascular y contracción de mm liso
 - Citolisis por CAM
 - Disminución de niveles séricos x consumo
 - Agregación plaquetaria – desgranulan – Factor XII (Hagerman) corre la cascada de coagulación y sistemas de cininas.
 - Reacción inflamatoria en los lugares de depósito de los Inmunocomplejos

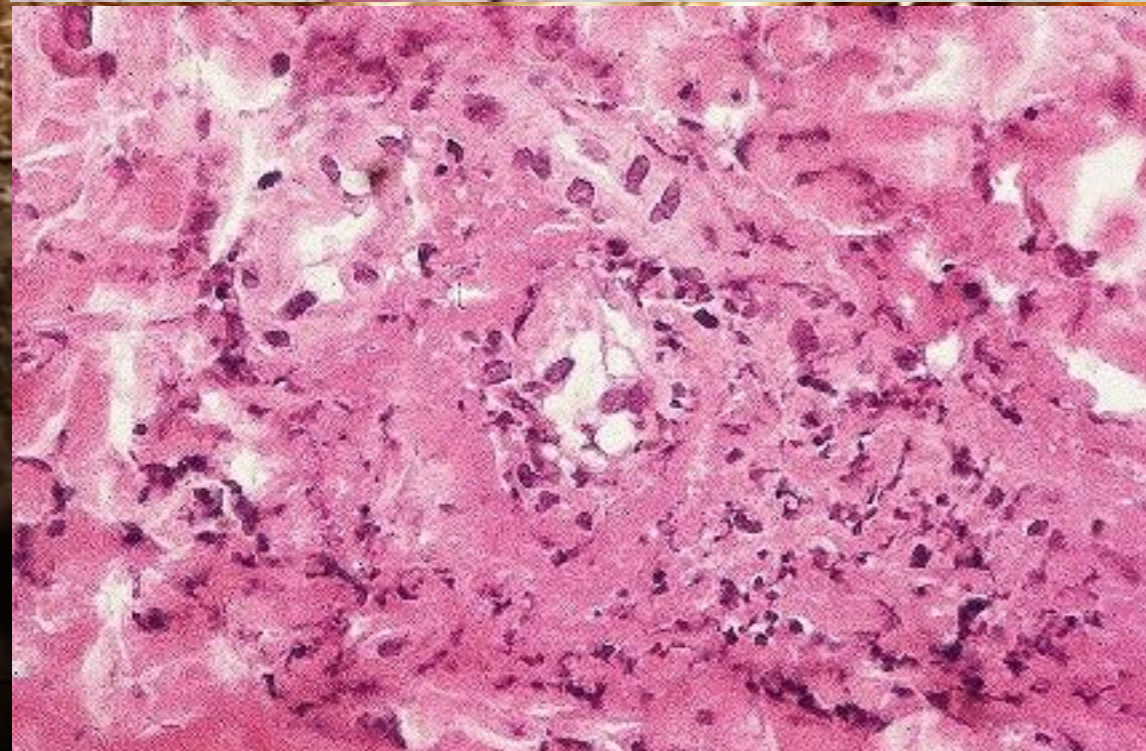
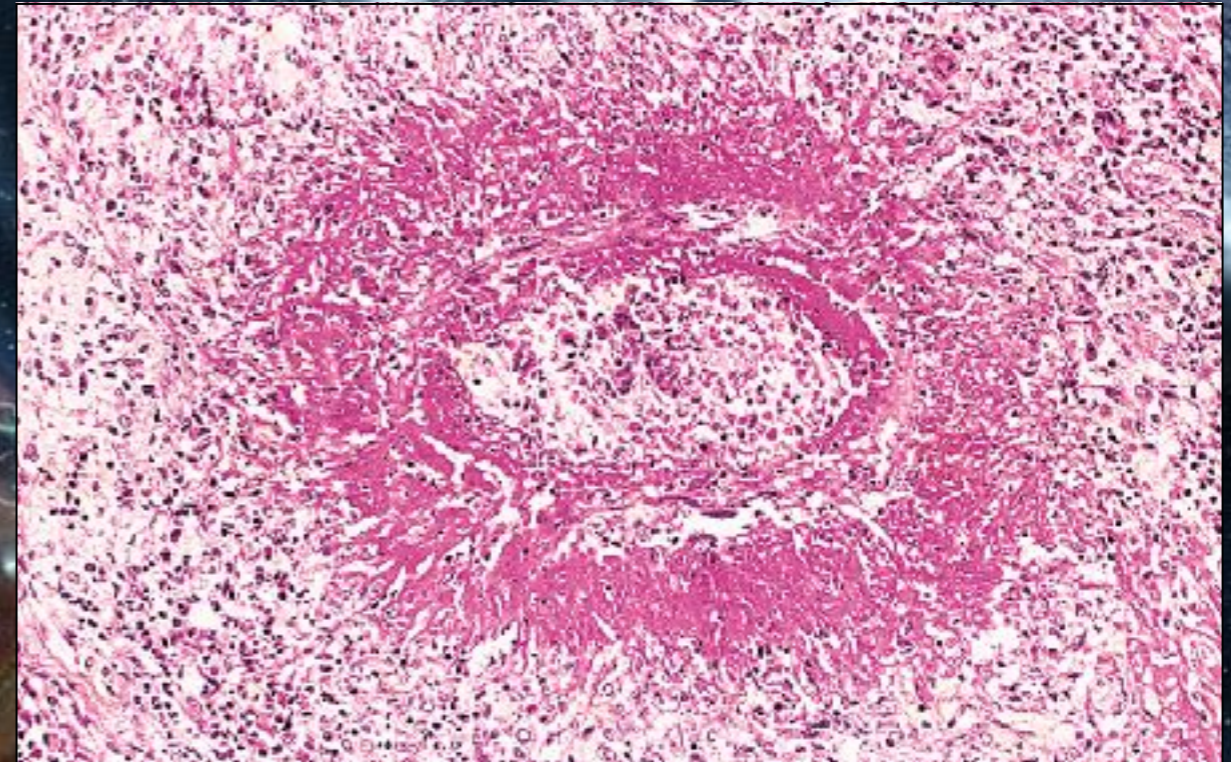
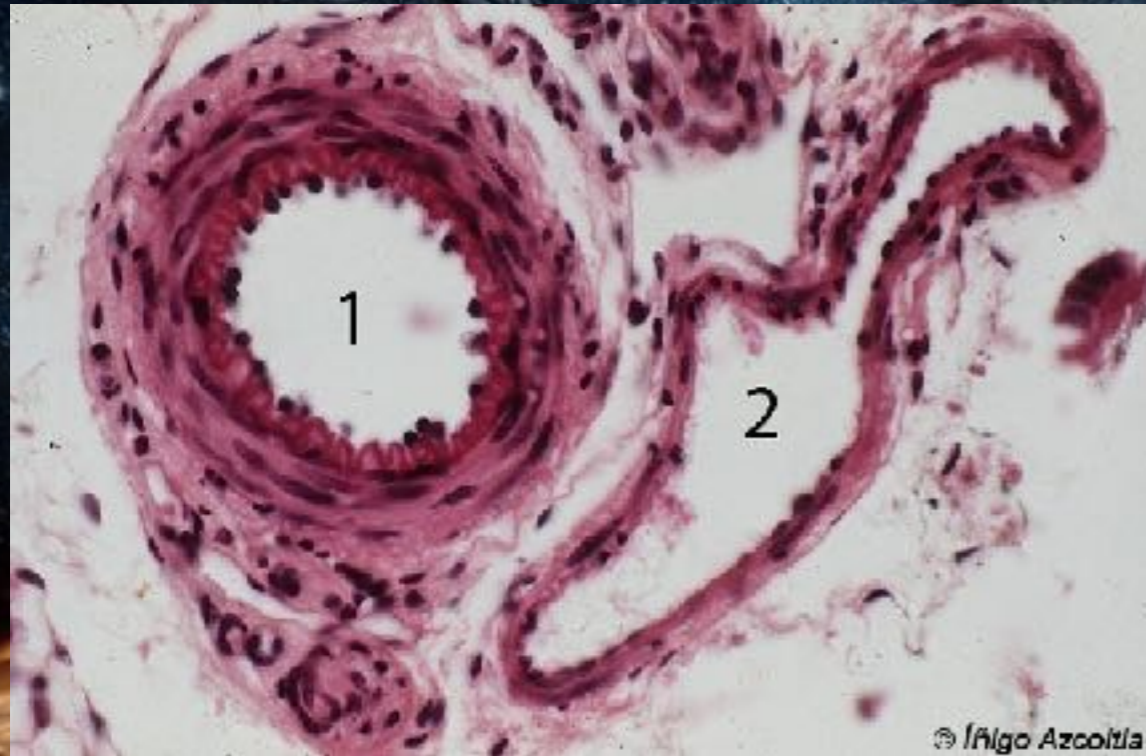




Tipo III “Hipersensibilidad mediada por Inmunocomplejos”

SISTEMICA:

- Reacción inflamatoria en los lugares de depósito de los inmunocomplejos



Tipo III “Hipersensibilidad mediada por Inmunocomplejos”

LOCAL:

- Reacción de Arthus.- Es una zona localizada de vasculitis aguda con secundaria necrosis tisular.
- En general afecta a la piel.
- Se puede producir experimentalmente con inyección local de antígeno que consecuentemente trae reacción vasculítica local con necrosis y trombosis que empeora la necrosis.
- Es una precipitación in situ de inmunocomplejos de gran tamaño

Tipo III “Hipersensibilidad mediada por Inmunocomplejos”

ENFERMEDAD	AG IMPLICADO	MANIFESTACIONES C-P
<i>LES</i>	<i>Ag nucleares</i>	<i>Nefritis, lesiones cutáneas, artritis, otras</i>
<i>GMN postestreptocócica</i>	<i>Ag parietales celulares estreptococcicos; pueden estar “sembrados” en la membrana basal glomerular</i>	<i>Nefritis</i>
<i>PAN</i>	<i>Ag del virus de la hepatitis B en algunos casos</i>	<i>Vasculitis sistémica</i>
<i>Artritis reactiva</i>	<i>Ag bacterianos (Yersinia)</i>	<i>Artritis aguda</i>
<i>Enfermedad del suero</i>	<i>Diversas proteínas, como proteínas séricas extrañas (globulina antimicótica equina)</i>	<i>Artritis, vasculitis, nefritis</i>
<i>Reacción de Arthus (experimental)</i>	<i>Diversas proteínas extrañas</i>	<i>Vasculitis cutánea</i>

Tipo IV “Hipersensibilidad mediada por Linfocitos T”

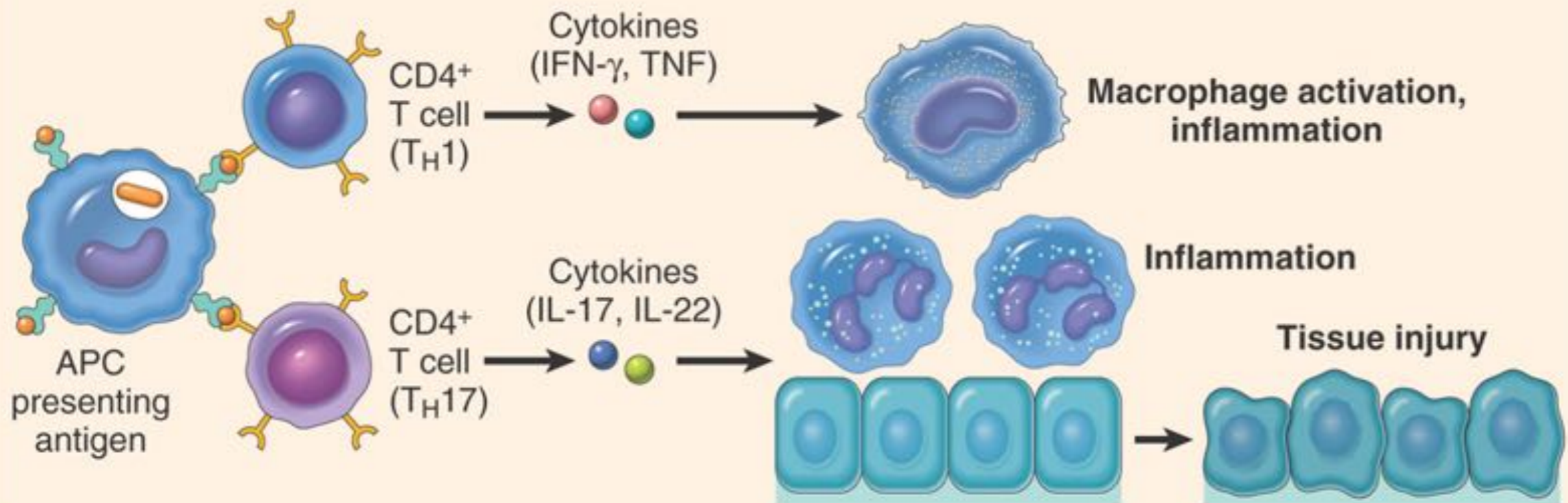
RETARDADA E INFLAMACIÓN INMUNITARIA:

- Mediada por Células T CD4+
 - subtipo T_H1 Macrófagos
 - subtipo T_H17 neutrofílico
- Su importancia radica en las funciones mediadas por las citocinas que producen.
- Las reacciones se dividen en:
 - Proliferación y diferenciación de los LT CD4+
 - Respuesta de los LT efectores diferenciados.

Tipo IV “Hipersensibilidad mediada por Linfocitos T”

RETARDADA E INFLAMACIÓN INMUNITARIA:

A. Delayed-type hypersensitivity and immune inflammation

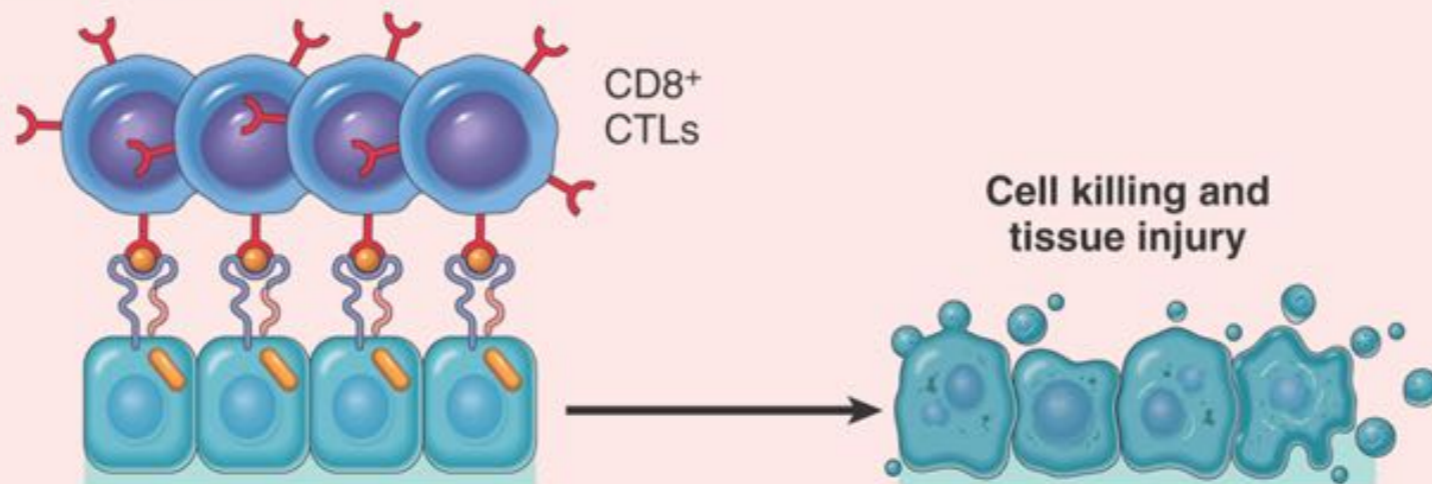


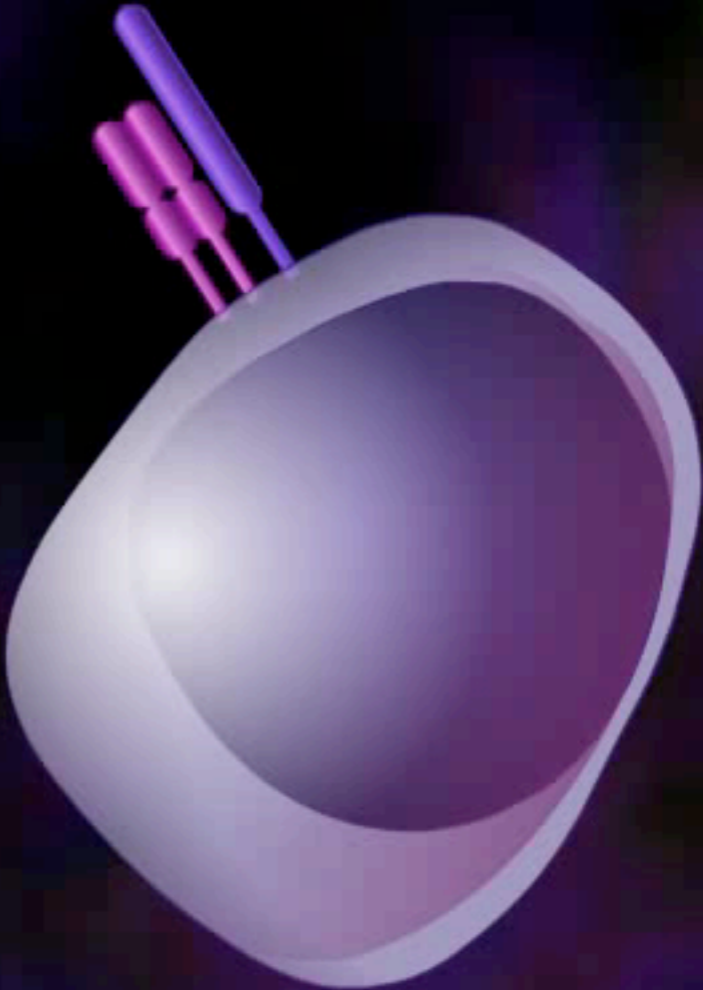
Tipo IV “Hipersensibilidad mediada por Linfocitos T”

MEDIADA POR LT CD8+ CITOTOXICIDAD CELULAR:

- LT CD8+ reconocen el Ag procesado en asociación con CPH clase I con escasa lesión testigo.
- Perforinas, granzima, serglicina – activan Caspasas – apoptosis
- Producen $INF\gamma$
- Similares reacciones a HRS

B. T cell-mediated cytotoxicity





Tipo IV “Hipersensibilidad mediada por Linfocitos T”

ENFERMEDAD	ESPECIFICIDAD DE LOS LT PATOGENICOS	MANIFESTACIONES C-P
<i>DM 1</i>	<i>Ag de las células b de los islotes pancreáticos (insulina, ac glutámico, descarboxilasa, otros)</i>	<i>Insulinitis (inflamación crónica de los islotes), destrucción de las células b; diabetes</i>
<i>EM</i>	<i>Ag proteicos de la mielina del SNC (Proteína básica de la mielina, proteína proteolipídica)</i>	<i>Desmielinización del SNC con inflamación perivascular; parálisis, lesiones oculares</i>
<i>AR</i>	<i>Ag desconocido de la membrana sinovial articular (¿Colágeno de tipo II?); ¿Participación de Ac?</i>	<i>Artritis crónica con inflamación, destrucción del cartílago articular y el hueso</i>
<i>Enf de Crhon</i>	<i>Ag desconocido; participación de bacterias comensales</i>	<i>Inflamación intestinal crónica, obstrucción.</i>
<i>Neuropatía periférica; ¿Sd de Guillain- Barre?</i>	<i>Ag proteicos de la mielina de los nervios periféricos</i>	<i>Neuritis, parálisis</i>
<i>Sensibilidad por contacto (dermatitis)</i>	<i>Diversos Ag ambientales (hiedra venenosa)</i>	<i>Inflamación cutánea con ampollas</i>

En realidad, la **cultura médica** abarca mucho más que las enfermedades y los remedios, extendiéndose más allá de ellos, directa o indirectamente, incluyendo la enseñanza universitaria, la actividad **médica** como ciencia y como arte, los hospitales, las especialidades **médicas**, las investigaciones y las instituciones donde