



Universidade de São Paulo - USP
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Programa de Pós-graduação em Imunologia Básica e Aplicada

Reações de Hipersensibilidades II e III

Dra. Daniela Carlos Sartori

02/03/2020
Ribeirão Preto

Histórico e conceitos

Hipersensibilidade ➔ *Originou-se da definição clínica de imunidade como “sensibilidade”.*

Patológicas

- 1) *Reação inapropriada contra antígenos inócuos (Alergias-Hipersensibilidade I)*
- 2) *Reação excessiva contra drogas, proteínas estranhas ou patógenos (Hipersensibilidade II e III)*
- 3) *Reação descontrolada a antígenos próprios (Autoimunidade)*

São desencadeadas e mantidas contra antígenos que é difícil ou impossível de ser eliminado (tendência a ser crônica e persistente)

Tipos de alergen

-Proteínas estranhas: soros heterólogos (soro anti-veneno de cobra, aracnídeos, anti-rábico) e anticorpos monoclonais

- Drogas (Hapteno-carreador): substâncias químicas, fármacos ou metais (baixo peso molecular);

-Patógenos persistentes : bactérias intracelulares (Ex. *M. tuberculosis*)

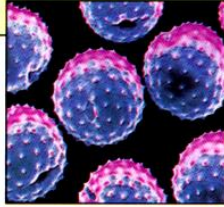







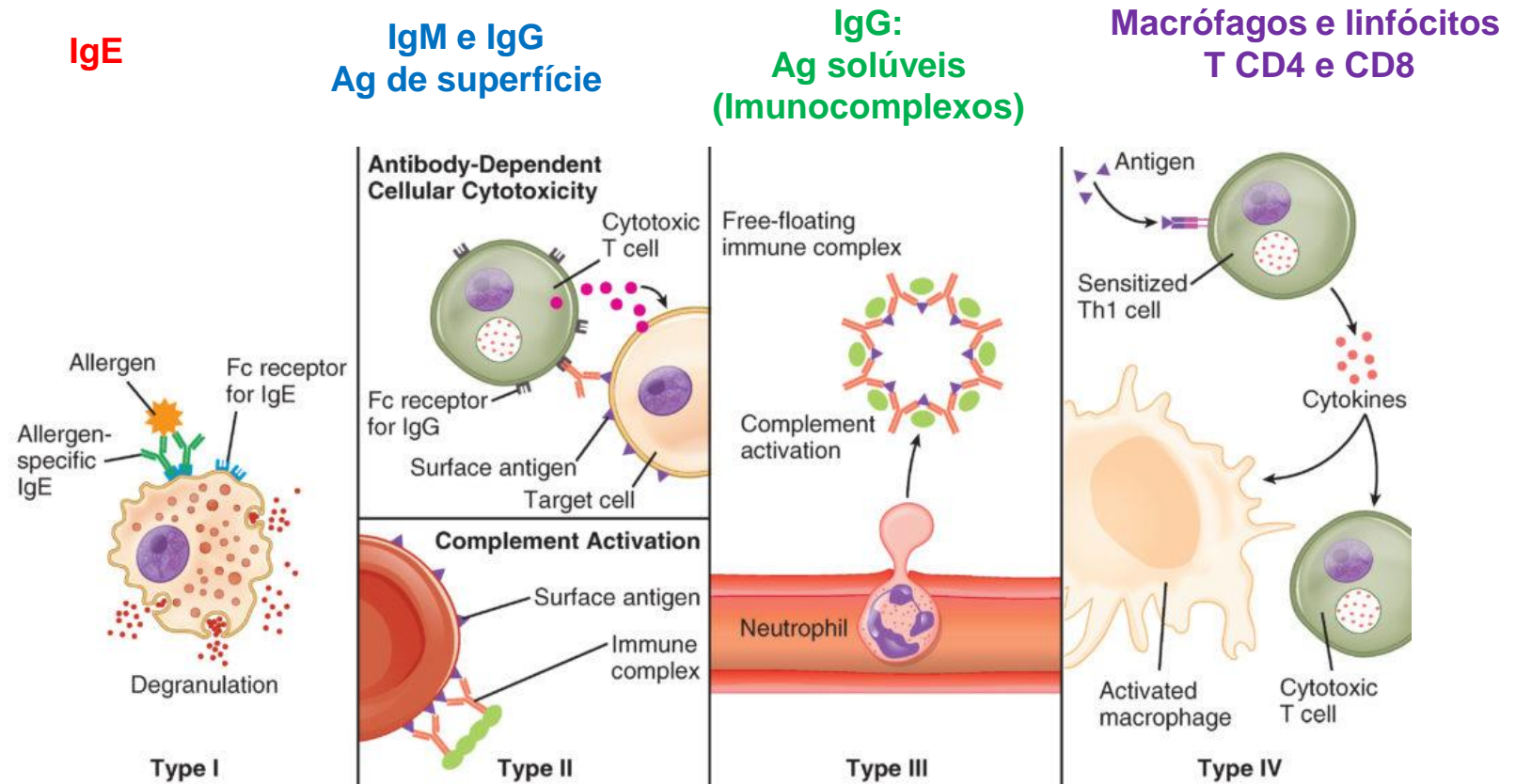
| Fontes comuns de alergen | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Materiais inalados Pólen de plantas Pêlo de animais domésticos Esporos de bolores Fezes de animais muito pequenos (p. ex., ácaros do pó) |  pólen |  ácaro do pó doméstico |
| Materiais injetados Venenos de insetos Vacinas Drogas Proteínas terapêuticas |  vespa |  drogas |
| Materiais ingeridos Alimentos Drogas administradas por via oral |  amendoins |  crustáceos |
| Materiais contactados Folhas de plantas Produtos industrializados derivados de plantas Substâncias químicas sintéticas em produtos |  hera venenosa |  moeda de níquel |

Figura 10.1 O sistema imune (Peter Parthan, 2001)

Tipos de Reações de Hipersensibilidade

Foram denominadas por Gell e Coombs, em 1963, hipersensibilidades do tipo I, II, III, IV.



Reações de Hipersensibilidade do tipo II

| Tipo de Hipersensibilidade | Mecanismos Immunopatológicos | Mecanismos de Lesão Tecidual e de Doença |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Imediata: tipo I | Anticorpo IgE; células T _H 2 | Mastócitos, eosinófilos e seus mediadores (aminas vasoativas, mediadores lipídicos, citocinas) |
| Mediada por anticorpo: tipo II | Anticorpos IgM, IgG contra antígenos de superfície celular ou da matriz extracelular | Opsonização e fagocitose de células Recrutamento e ativação de leucócitos (neutrófilos, macrófagos) mediados pelo receptor de Fc e pelo complemento Anormalidades nas funções celulares, por exemplo, sinalização do receptor de hormônio, bloqueio do receptor de neurotransmissores |
| Mediada por imunocomplexo: tipo III | Imunocomplexos de antígenos circulantes e anticorpos IgM ou IgG | Recrutamento e ativação de leucócitos mediados pelo receptor de Fc e pelo complemento |
| Mediada por célula T: tipo IV | 1. Células T CD4+ (células T _H 1 e T _H 17) 2. CTLs CD8+ | 1. Inflamação mediada por citocina 2. Morte direta da célula-alvo, inflamação mediada por citocina |

Hipersensibilidade do tipo II

1. Tempo da Hipersensibilidade: 5-8 horas

2. Alvos:

- Antígenos na superfície celular (hemácias)

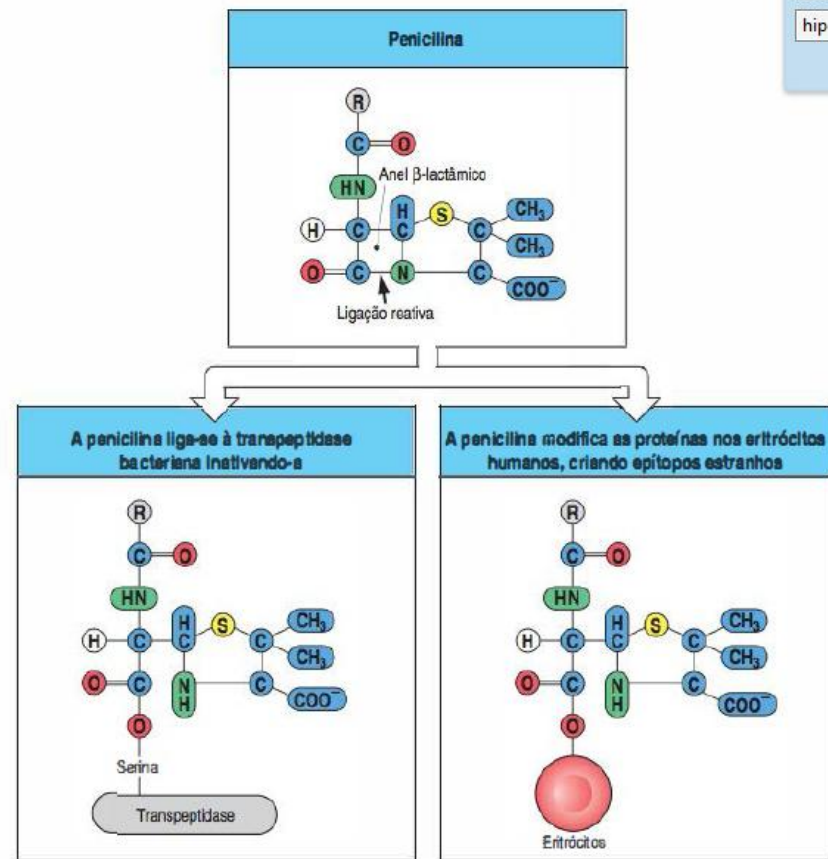
3. Mecanismo efetor (morte celular):

- IgG: opsonização e fagocitose
- IgM: ativação do sistema complemento

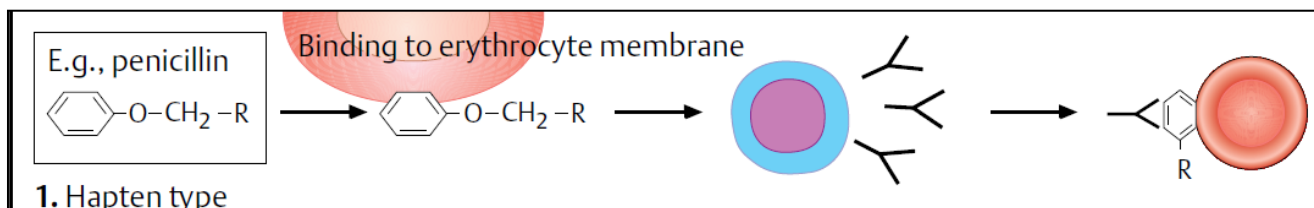
3. Patologias (autoimune ou aloimune):

- Anemia hemolítica pelo uso de fármacos (penicilina)
- Hemólises de transfusões de sangue grupo-incompatível
- Anemia hemolítica de recém nascidos (incompatibilidade Rh)

Modificação pela penicilina (hapteno)

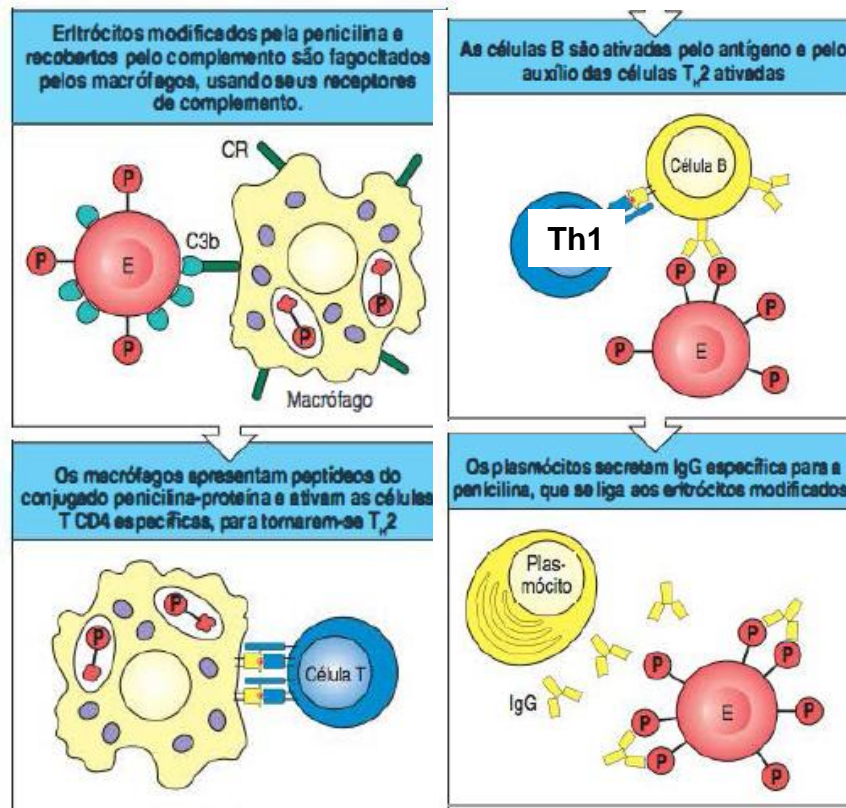


hipers



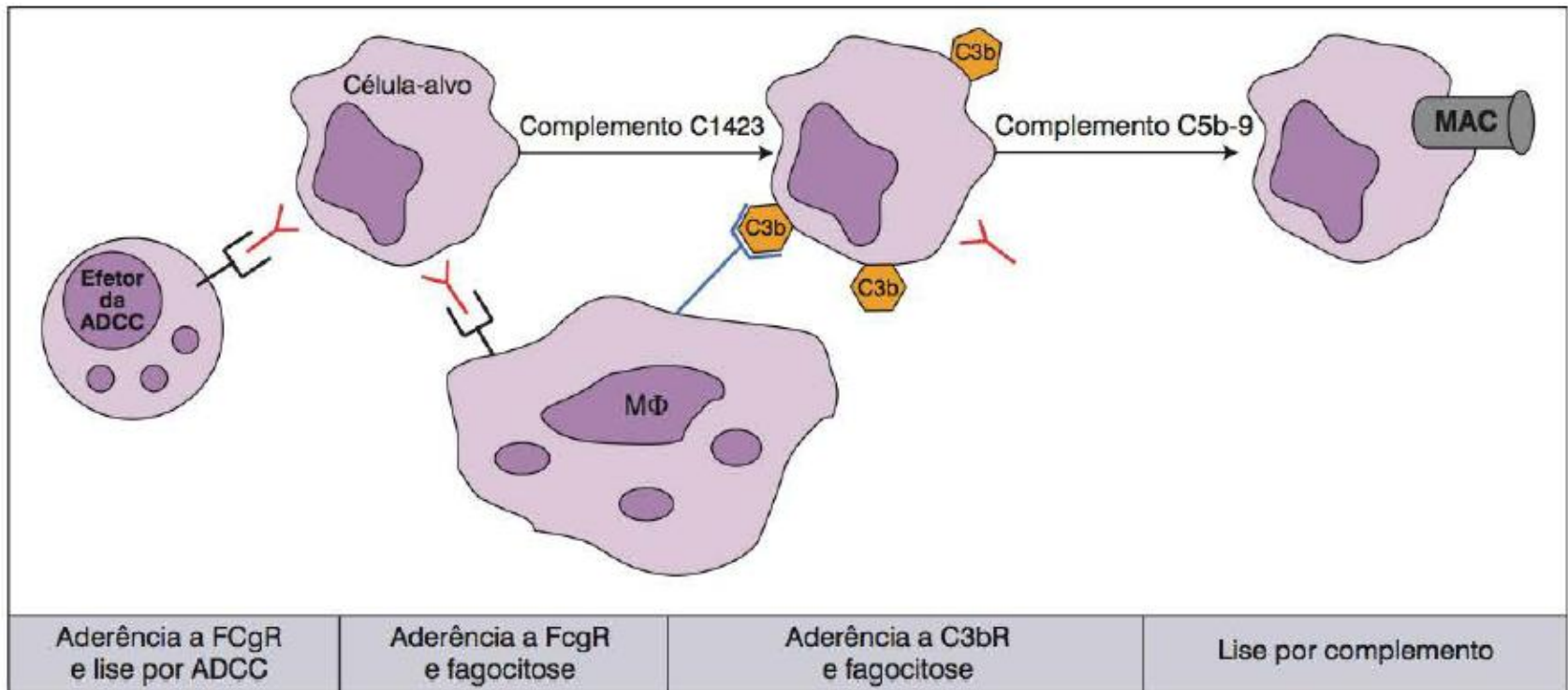
Fase de sensibilização e efetora

Sensibilização: primeiro contato ao antígeno que leva a indução da resposta adaptativa



Processo de Opsonização

É a cobertura da superfície de um patógeno por anticorpo e/ou complemento a fim de serem mais facilmente ingeridos por fagócitos.

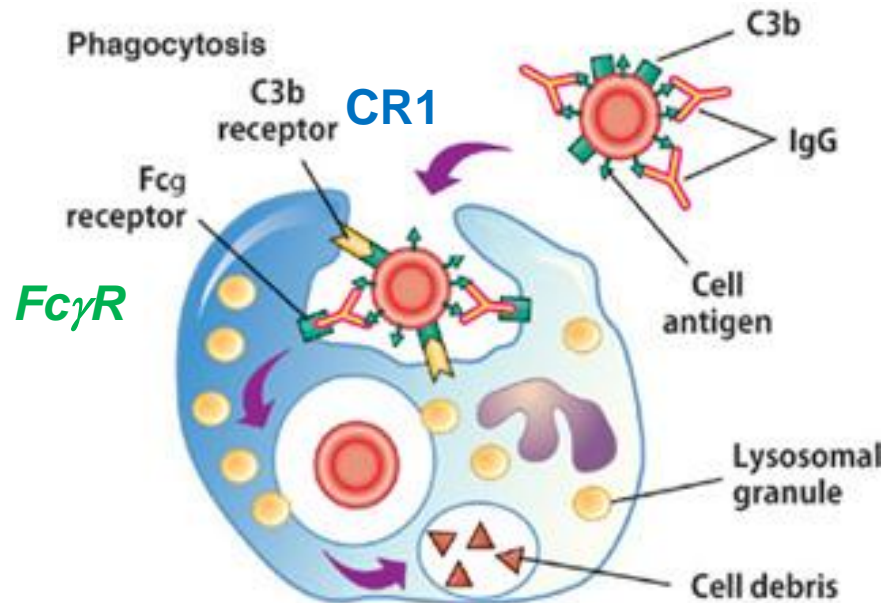


ADCC: antibody- dependent cellular cytotoxicity

Mecanismo de dano celular (fagocitose)

CR1: receptor do complemento tipo 1

Fc γ R: receptores Fc para IgG



Opsoninas: Ac (IgG1 e IgG3) ou proteínas (C3b) do Sistema Complemento

Destruição das hemácias: captação e destruição por macrófagos do baço ou fígado
(Fc γ R ou CR1) – hemólise extravascular

Manifestações clínicas

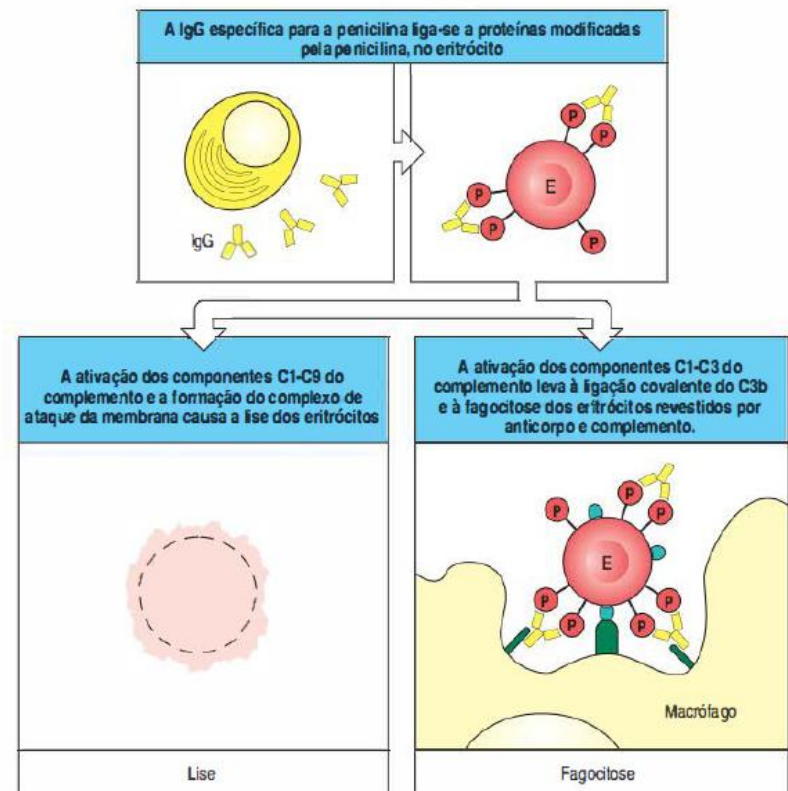
- Lise das hemácias autólogas

2) Manifestações clínicas:

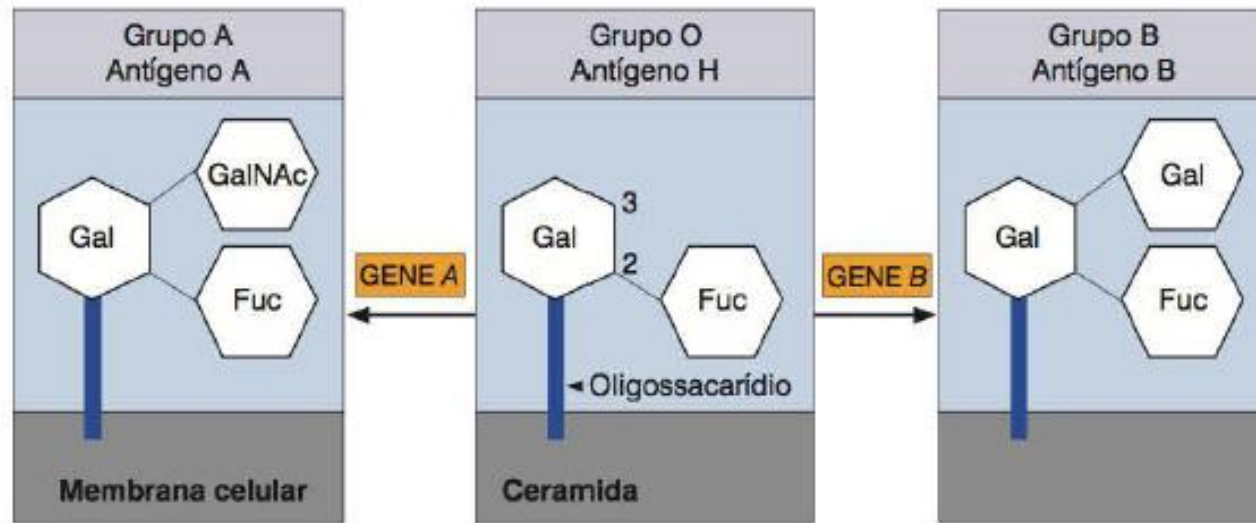
Anemia (sem sangue), icterícia e em alguns casos esplenomegalia (aumento do baço)

3) Tratamento: Uso de corticóides e de drogas citotóxicas (ciclofosfamida, azatioprina) ou da droga rituximab (anticorpo monoclonal anti-CD20).

Efetora (reação): segundo ou subsequentes contatos



Grupo sanguíneo ABO



(b)

| Genotype | Blood-group phenotype | Antigens on erythrocytes (<i>agglutinins</i>) | Serum antibodies (<i>isohemagglutinins</i>) |
|----------|-----------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| AA or AO | A | A | Anti-B |
| BB or BO | B | B | Anti-A |
| AB | AB | A and B | None |
| OO | O | None | Anti-A and anti-B |

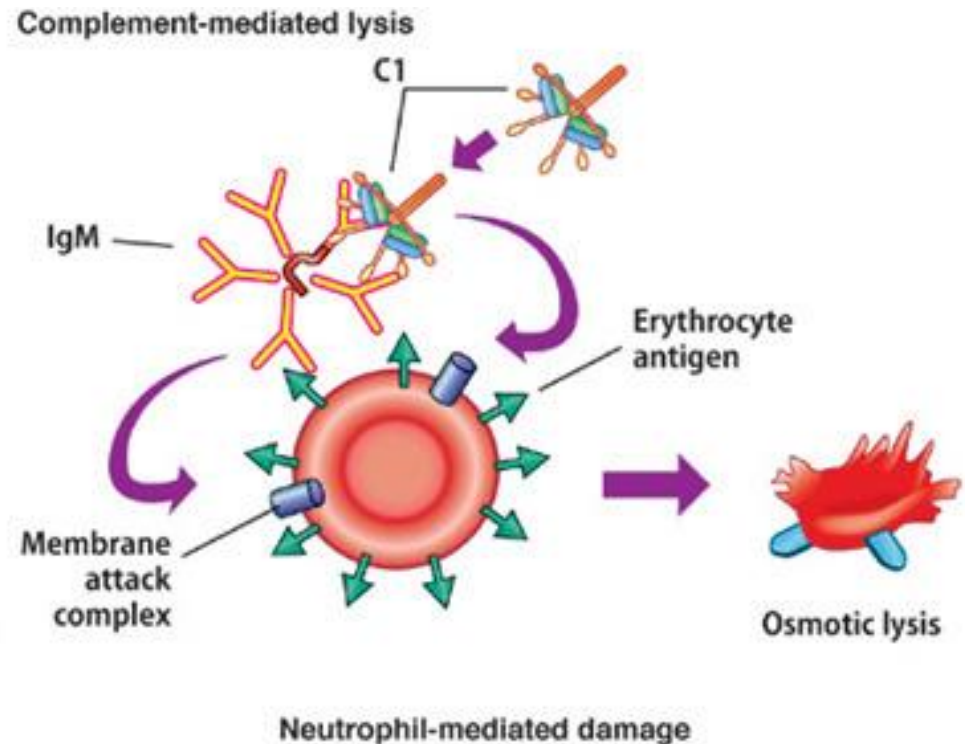
Mecanismo de dano celular (ativação do SC)

- Lise das hemácias autólogas

2) Manifestações clínicas:

Anemia (sem sangue), icterícia e em alguns casos esplenomegalia (aumento do baço)

3) Tratamento: Uso de corticóides e de drogas citotóxicas (ciclofosfamida, azatioprina) ou da droga rituximab (anticorpo monoclonal anti-CD20).

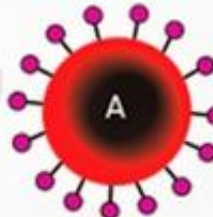
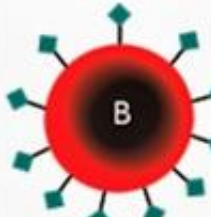
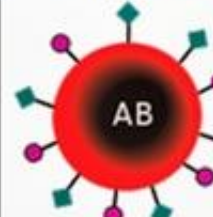









Ativação do sistema complemento (SC): culminando com a formação do MAC

Destruição das hemácias na circulação: hemólise intravascular

Aglutininas (Anticorpos IgM)

No caso de transfusão, hemácias incompatíveis são recobertas pelas aglutininas, o que causa grave hemólise intravascular mediada por complemento

| | Grupo A | Grupo B | Grupo AB | Grupo O |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| |  |  |  |  |
| Aglutinogênio |  A |  B |  A B | Nenhum |
| Aglutinina |  Anti B |  Anti A | Nenhum |  Anti A Anti B |

Hemaglutinação: é utilizada para determinar o grupo sanguíneo ABO entre doadores e receptores de sangue

Manifestações clínicas








1) Incompatibilidade de grupo ABO:

- Lise das hemácias recebidas (hemólise imediata) e hemoglobinúria

2) Manifestações clínicas:

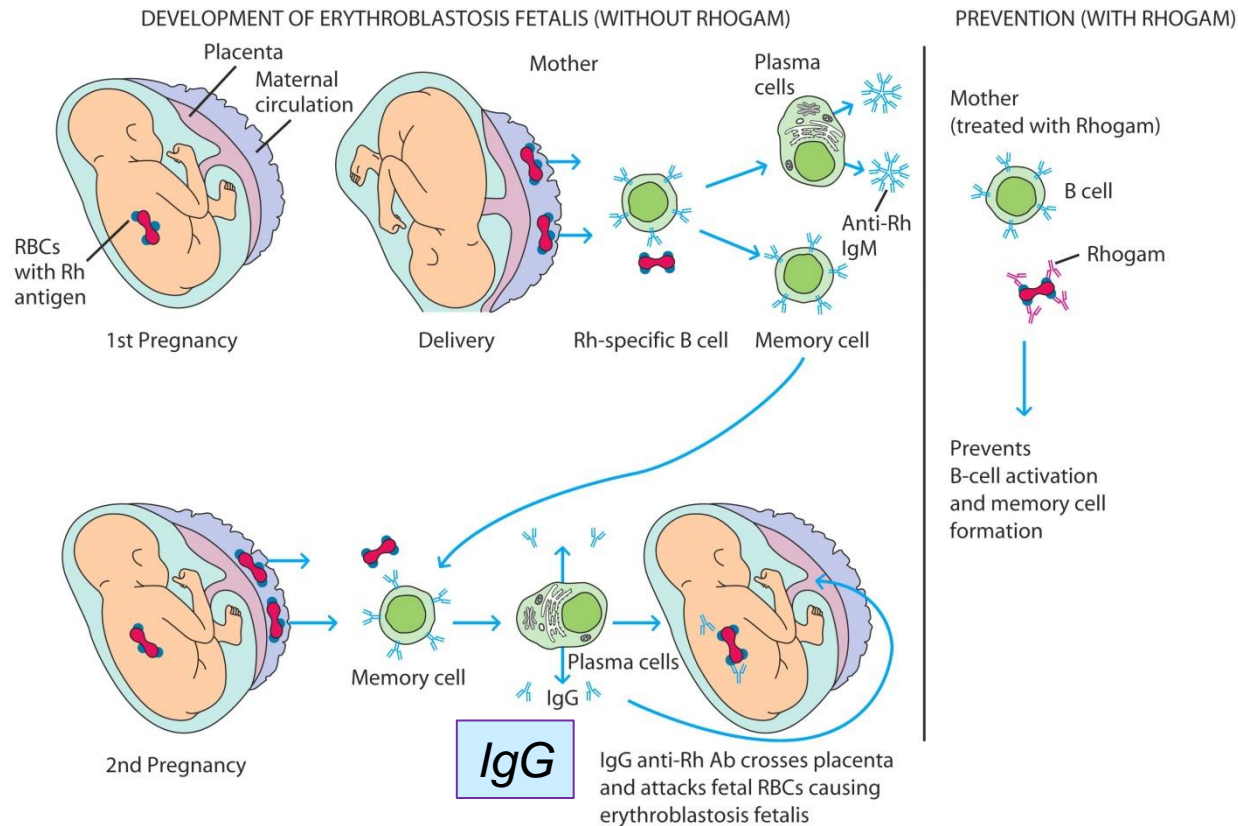
Febre, náuseas, dor no dorso e insuficiência renal crônica

3) Tratamento: Suspensão imediata da transfusão e manutenção do fluxo urinário (diurético).

| Receptor | Potencial doador | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| |  |  |  |  |
|  O Anticorpos anti-A e anti-B | Green | Red | Red | Red |
|  A Anticorpos anti-B | Green | Green | Red | Red |
|  B Anticorpos anti-A | Green | Red | Green | Red |
| AB Nenhum anticorpo contra A e B | Green | Green | Green | Green |

Grupo sanguíneo Rhesus (Rh)

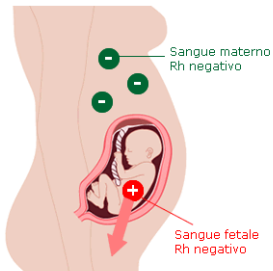
Os grupos sanguíneos rhesus (Rh) constituem o outro sistema antigênico (antígeno RhD)



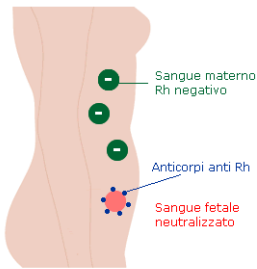
A Eritroblastose Fetal ocorre se uma mãe Rh⁻ tiver sido exposta a hemácias Rh⁺ do 1° feto (sensibilização) e o 2° feto for RH⁺ (reação)

Doença hemolítica do recém-nascido

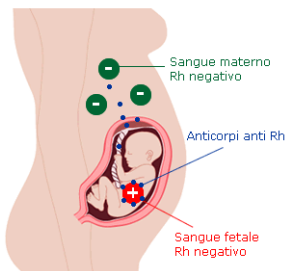
Reazione di una madre Rh⁻ a ripetute gravidanze con feto Rh⁺



A) Durante la prima gravidanza, specie al momento del parto o durante procedure diagnostiche invasive come l'amniocentesi, una piccola quota di globuli rossi fetali Rh⁺ passano nel circolo sanguigno materno. Inizia il processo di immunizzazione.



B) Dopo la gravidanza il processo di immunizzazione continua e la madre acquisisce e conserva la capacità di produrre anticorpi contro il fattore Rh in grado di distruggere i globuli rossi Rh⁺ fetali



C) Nel caso si ripresenti una ulteriore gravidanza con feto Rh positivo, gli anticorpi anti Rh attraversano la placenta ed attaccano i globuli rossi fetali, provocando una malattia - a volte letale - nota come eritroblastosi fetale

1) Incompatibilidade do fator Rh: reação de uma mãe Rh- com repetidas gravidez com feto Rh+:

1. Após o primeiro parto, algumas hemácias Rh+ do feto passam na circulação materna --→ começa a produção de Ig anti Rh
2. A mãe tem agora uma resposta anti-RhD
3. Numa seguinte gravidez com feto Rh+, as Ig-anti RhD da mãe passam a placenta e atacam as hemácias fetais-→ anemia hemolítica neonatal.

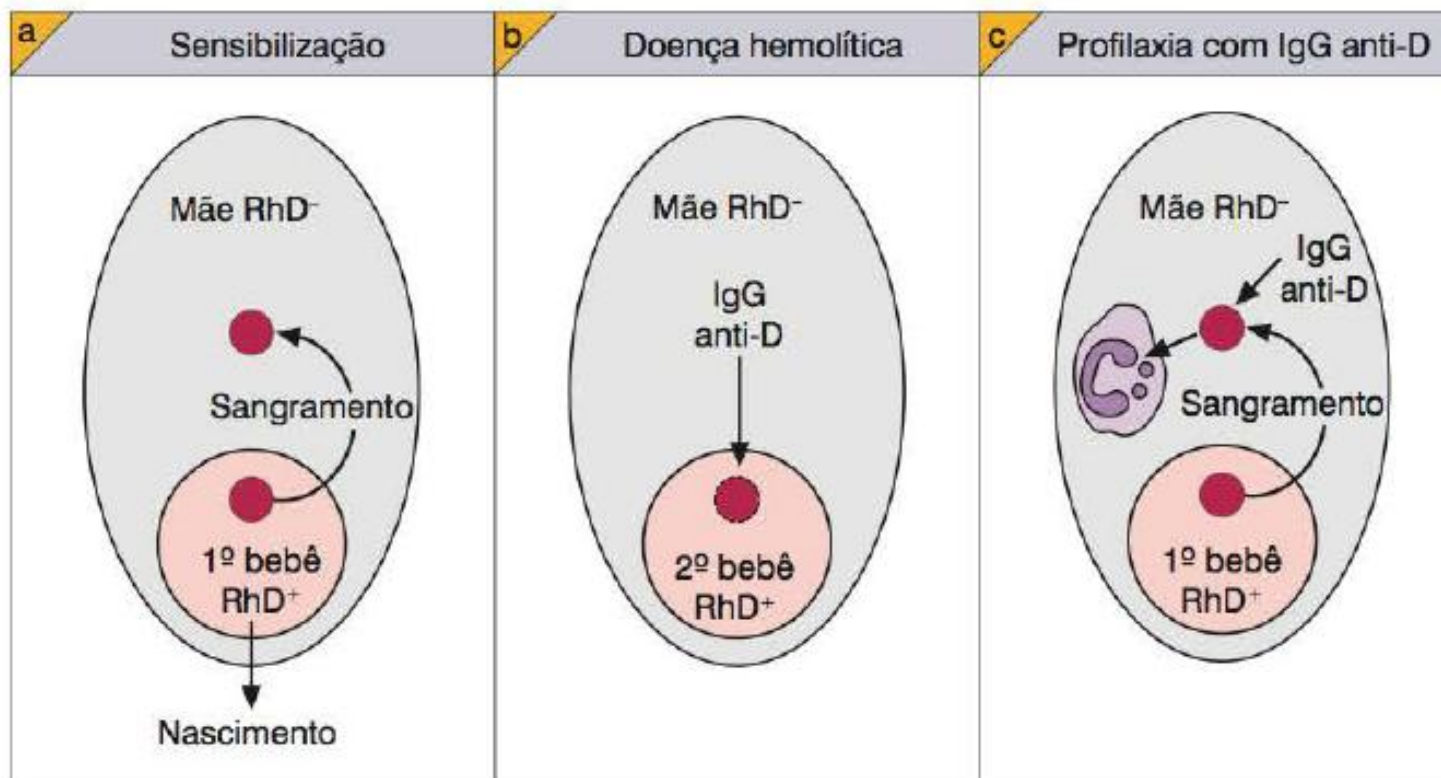
2) Manifestações clínicas: anemia moderada a severa, aumento de eritoblastos (precursores das hemácias), edema extensivo (hidropisia) ou dano cerebral (bilirrubina é altamente tóxica)

3) Imunoterapia preventiva: Anticorpos (RHOGAM) contra antígenos Rh na 28ª semana e 72hs antes do primeiro parto

Feto com eritoblastose fetal

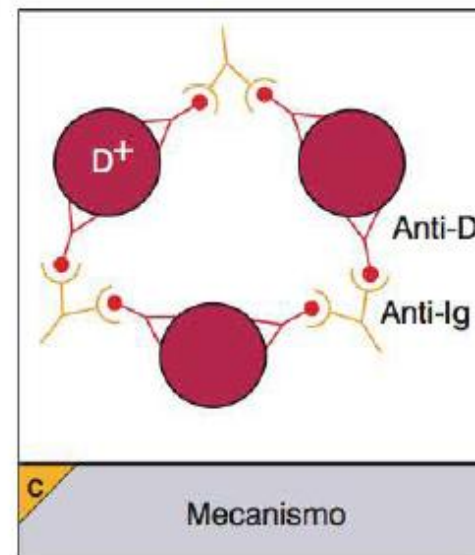
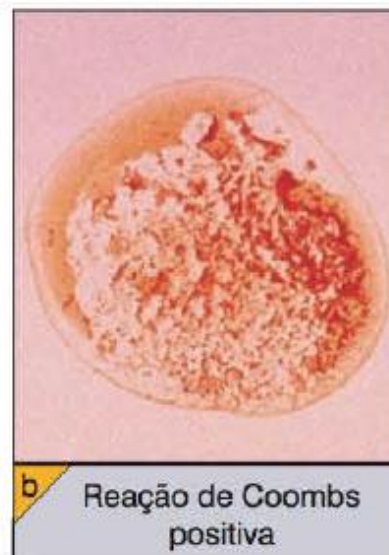
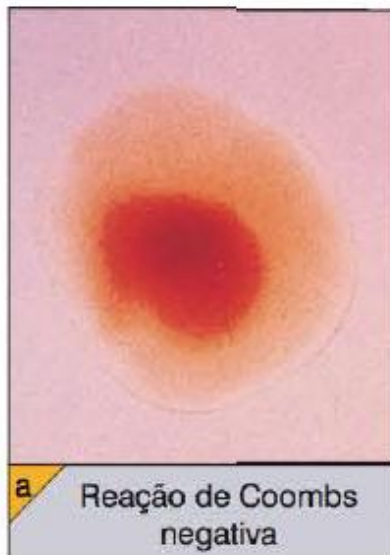


Profilaxia com IgG anti-D



Teste de Coombs

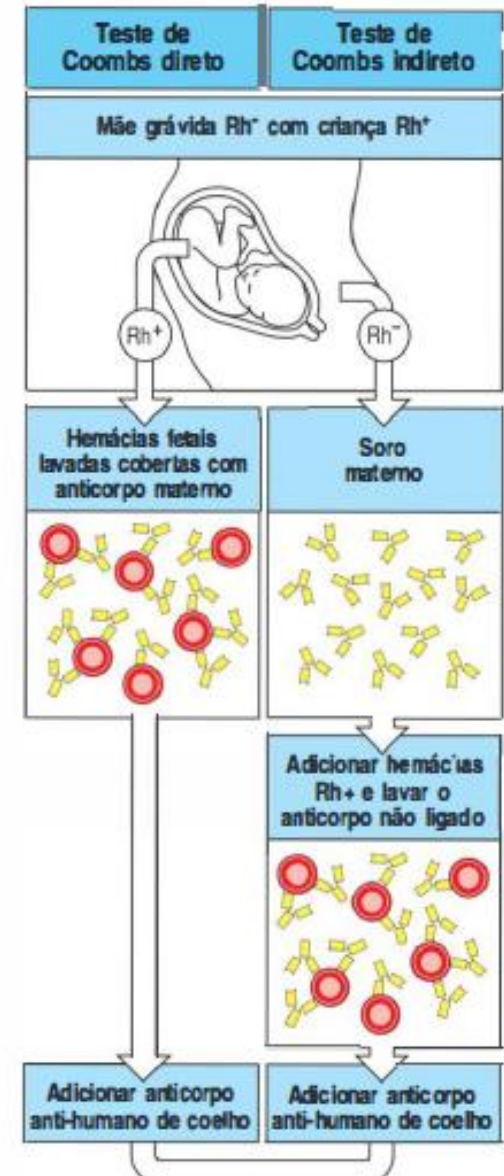
Esse teste é usado para detecção de anticorpos rhesus (RhD)



Teste de Coombs (direto e indireto)

1) Teste de Coombs direto: detecção diretamente dos anticorpos ligados à superfície das hemácias fetais (diagnóstico da eritoblastose fetal).

2) Teste de Coombs indireto: uso do soro materno para detecção de anticorpos anti- Rh contra hemácias Rh+ (prevenção da eritoblastose fetal).



Hipersensibilidade do tipo III

1. Tempo da Hipersensibilidade: 2-8 horas

2. Alvos:

- Antígenos solúveis (vacinas, soros heterólogos e anticorpos monoclonais)

3. Mecanismo efetor (inflamação):

- IgG e IgM: formação de imunocomplexos
- Ativação do sistema complemento
- Desgranulação de mastócitos (C5a) e ativação de neutrófilos (Fc γ RI)

4. Patologias:

- Reação de Arthus (localizada)
- Doença do soro (sistêmica)

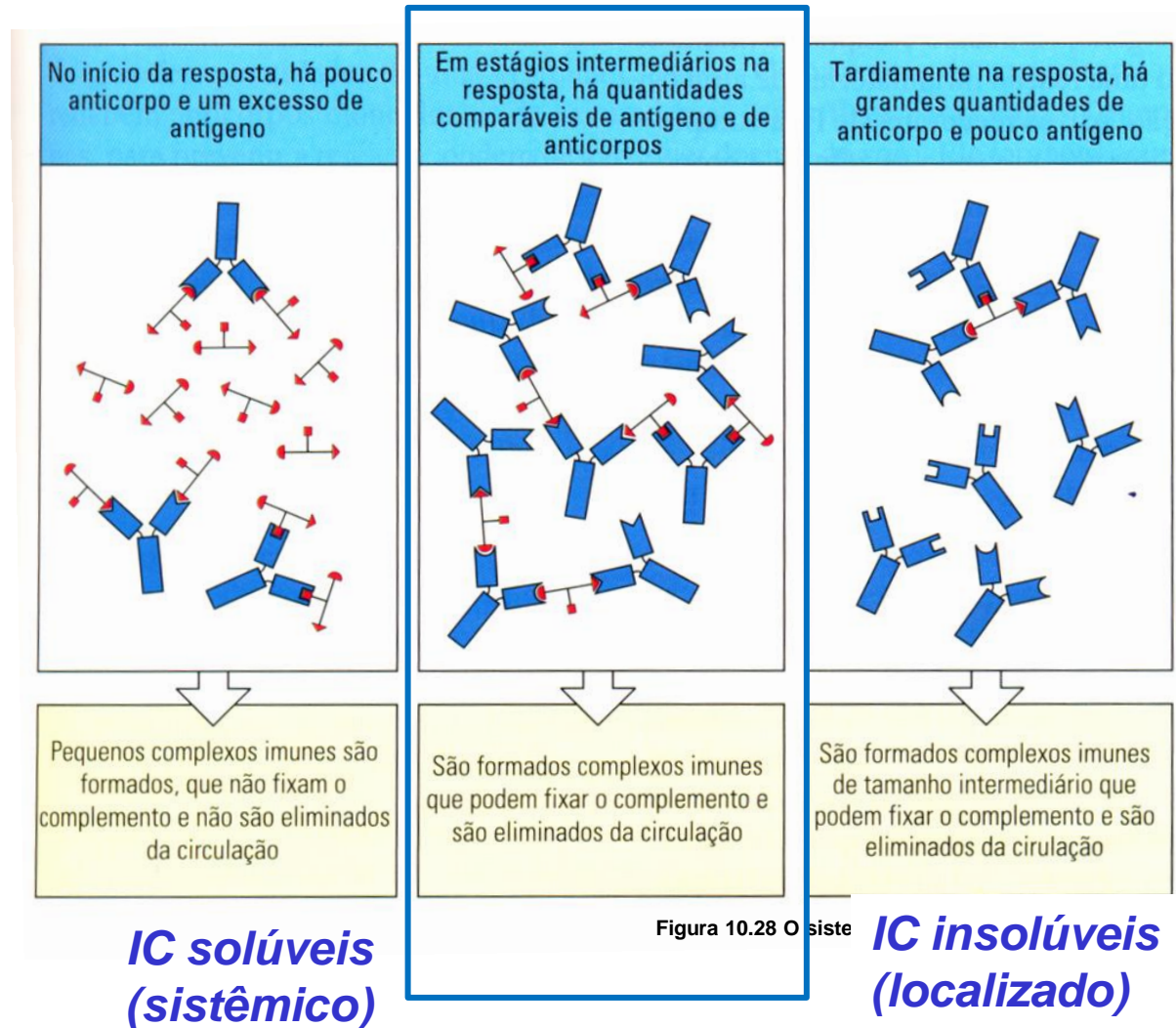
Formação de complexos-imunes (IC)

Agregados IC maiores:

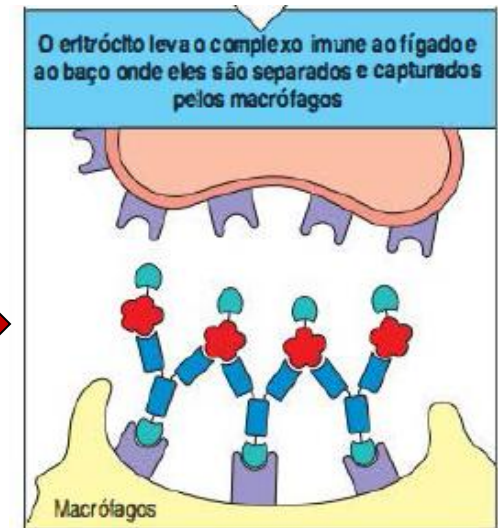
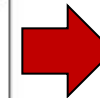
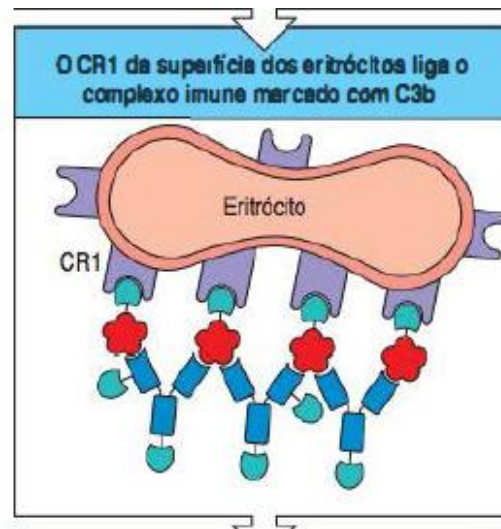
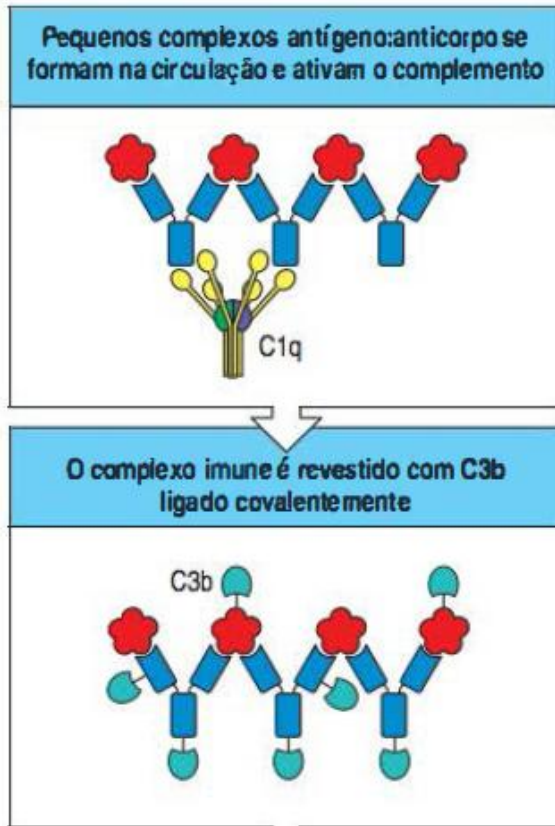
Fixam o complemento e são facilmente removidos pelo sistema fagocítico mononuclear

Agregados IC menores:

Não fixam o complemento e tendem a depositar-se nas paredes dos vasos sanguíneos



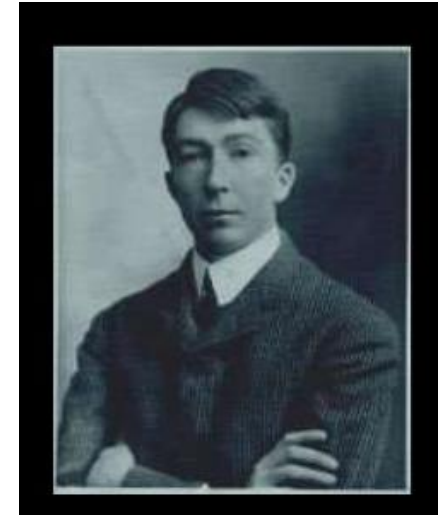
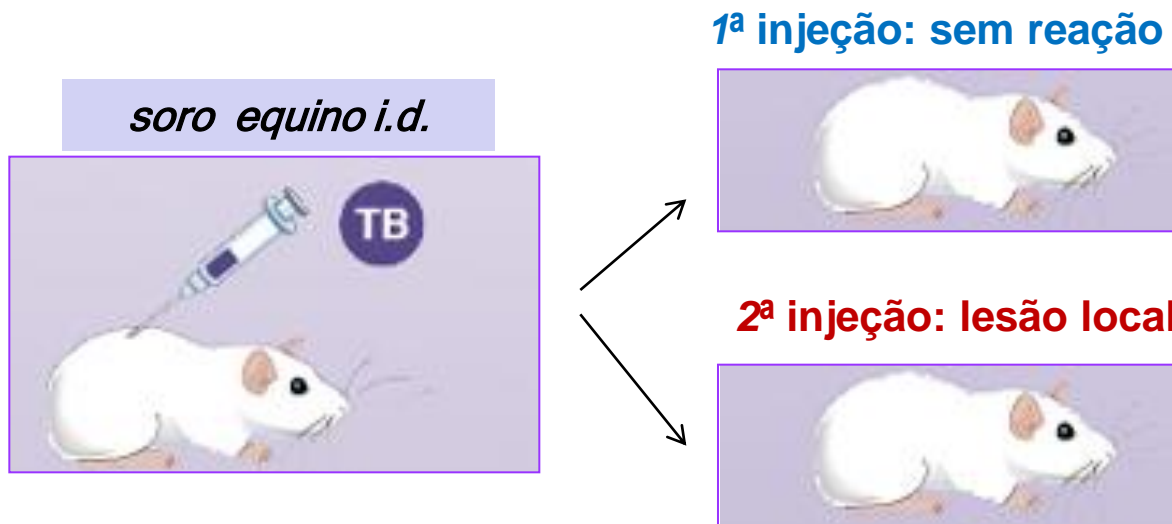
Remoção dos IC por eritrócitos



Os imunocomplexos ligam-se ao CR1 (via C3b) dos eritrócitos e são transportados para o fígado e baço onde são fagocitados pelas células do macrófagos

Reação de Arthus

1) Induzida localmente por anticorpos contra o antígeno solúvel:



Maurice Arthus

Inflamação local que progredia para lesão cutânea

Reação de Arthus (localizada)

-**Reação a antígenos externos:** vacinas produzidas em cavalos (toxóide tetânico ou diftérico) ou mesmo picadas de insetos;

-**Reação a antígenos internos:** liberação local de antígeno por organismos infecciosos dentro do corpo tais como hanseníase e hepatite B.

Arthus reaction
Type-III

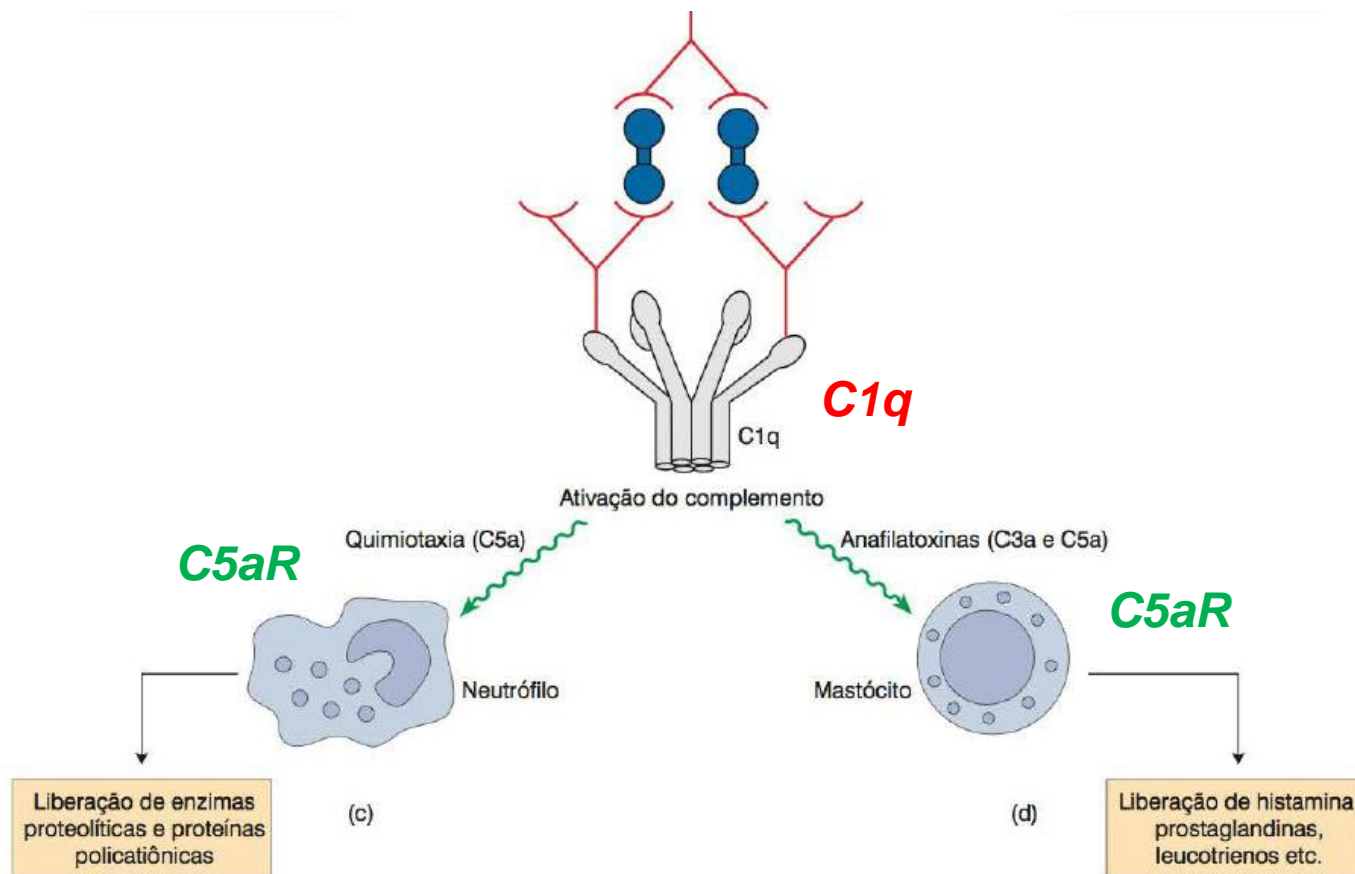


Weal & flare reaction
Type-I

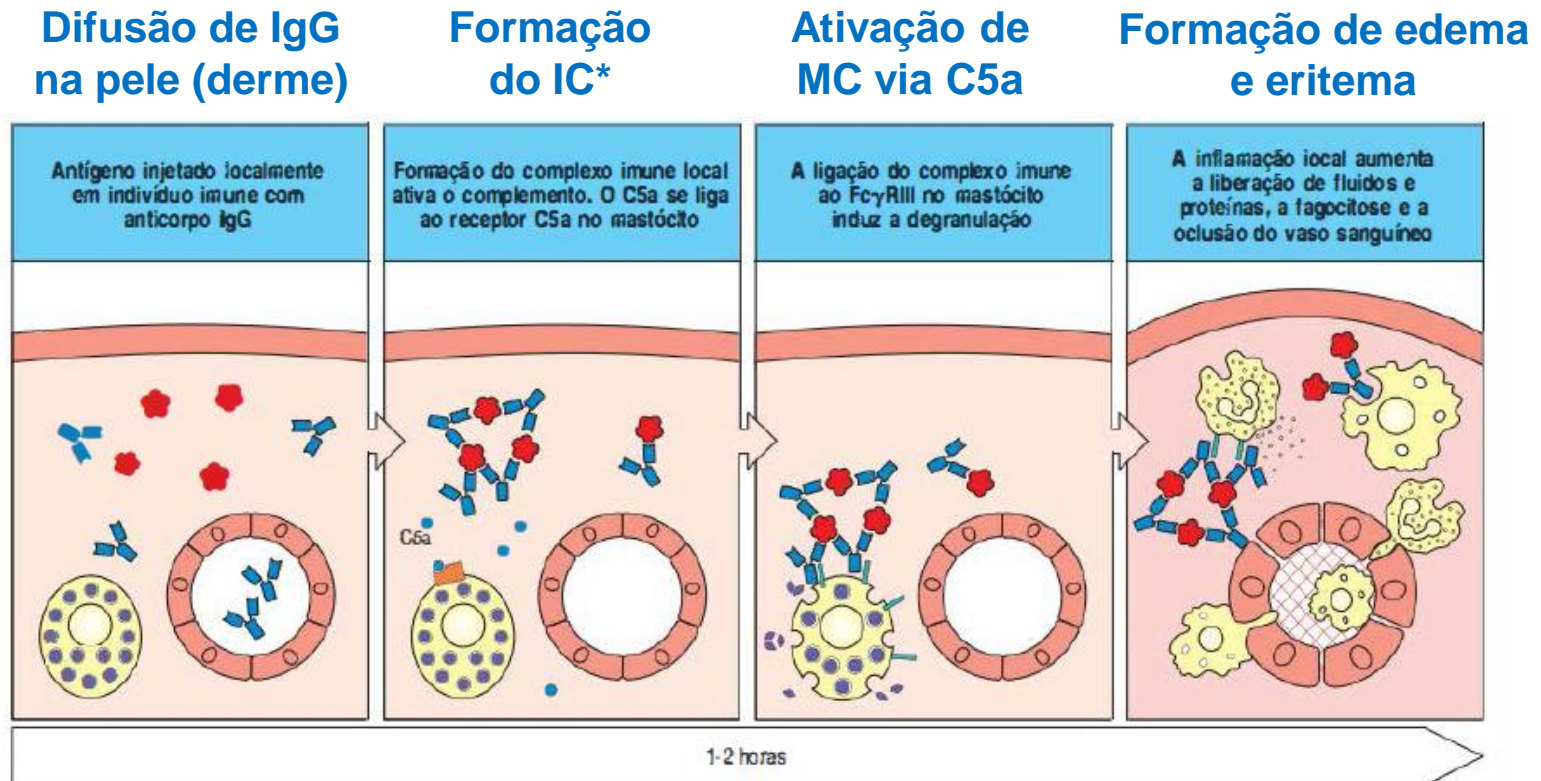


Mecanismos efetores I

Imunocomplexo



Reação de Arthus (localizada)



1) *Ativação do SC: geração de C5a e C3a (anafilatoxinas)

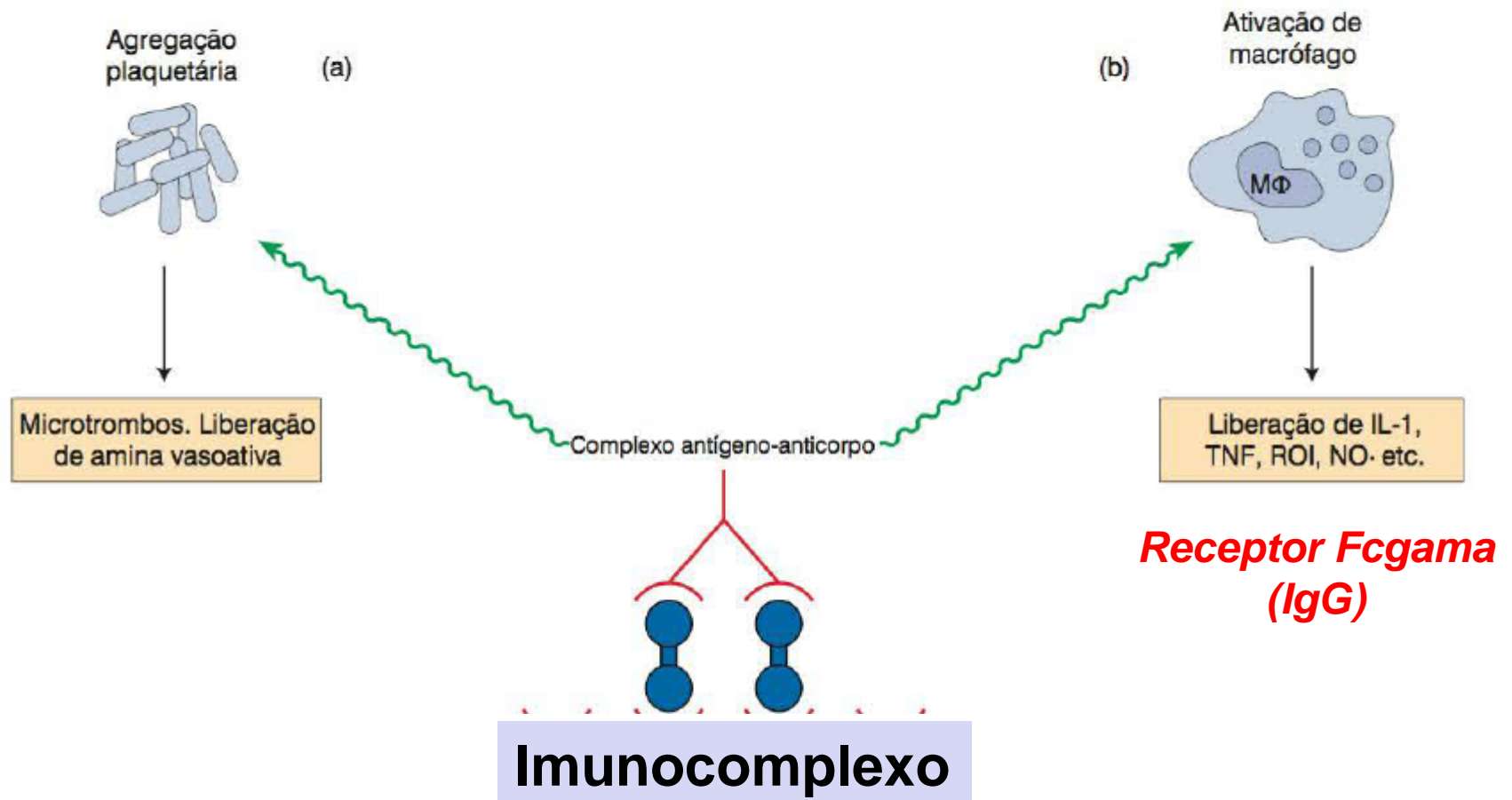
2) Ligação ao C5aR: liberação de histamina

Vasodilatação e aumento do fluxo de sangue: eritema (vermelhidão)

Retração das células endoteliais: extravasamento de líquido (edema)

3) **Influxo de células inflamatórias (neutrófilos):** endurecimento da pele

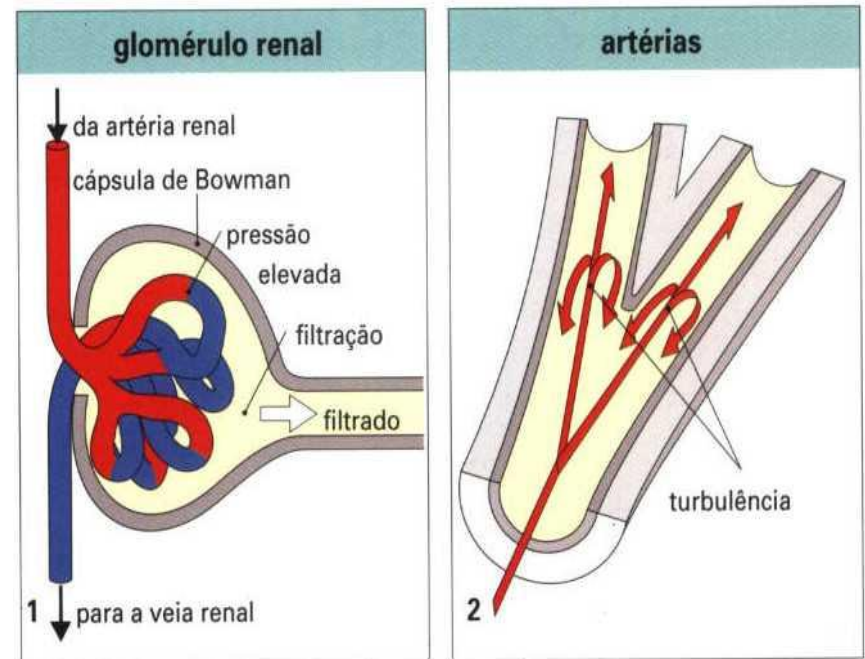
Mecanismos efetores II



Patologias

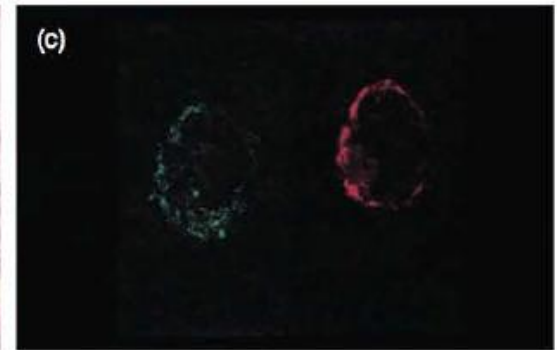
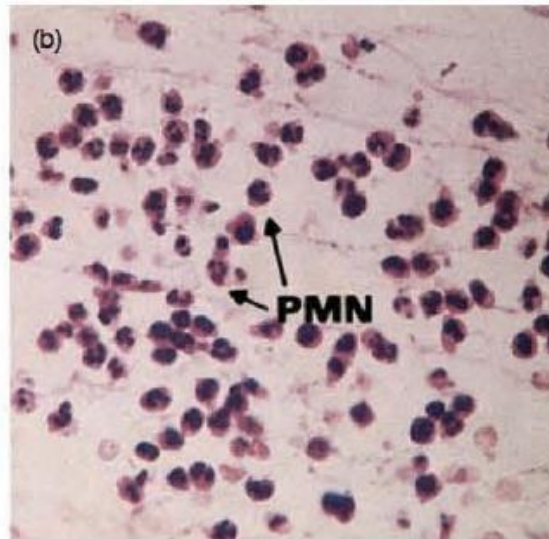
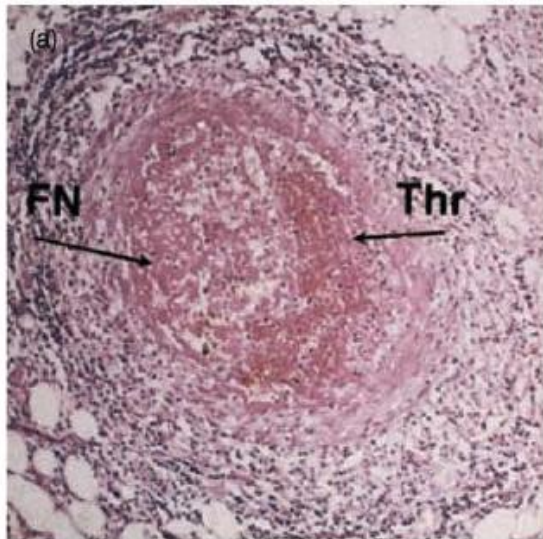
| Via de entrada | Doença resultante | Local de deposição dos complexos imunes |
|-------------------------|-------------------|-----------------------------------------|
| Intravenosa (alta dose) | Vasculite | Parades dos vasos sanguíneos |
| | Nefrite | Glomérulos renais |
| | Artrite | Espaços articulares |
| Subcutânea | Reação de Arthus | Área perivascular |

Fatores hemodinâmicos que interferem com a deposição de complexos



(1) Filtração e pressão sanguínea elevadas influenciam a deposição de imunocomplexos, como no glomérulo renal. (2) Turbulência em curvas ou bifurcações também favorecem deposição de imunocomplexos

Poliarterite nodosa (Hepatite B)



Verde: Antígeno

Vermelho: Anticorpo

A poliarterite nodosa é uma vasculite sistêmica necrosante que tipicamente acomete as artérias musculares de tamanho médio e atinge as artérias musculares pequenas, resultando em isquemia tecidual secundária.

Doença do soro

1) Induzida sistemicamente por IgG e formação de IC circulantes:

- Administração de soroterapia heteróloga contendo anticorpos anti-tetânico ou anti-diftérico) produzidos em cavalos
- Utilização de anti-toxinas (veneno de cobra)
- Anticorpos monoclonais de camundongos (reação chamada de resposta de anticorpo humano anti-camundongo ou HAMA).

2) Manifestações clínicas:

- Aparecimento após 7-10 dias e incluem febre, fraqueza, vasculite generalizada com edema e eritema (exantema), glomerulonefrite e artrite.

3) Tratamento preventivo: Antes do tratamento com soro, o paciente recebe polaramine ou fenergan, cimetidina e hidrocortisona

Doença do soro (sistêmica)

Doença do soro



**Administração
intravenosa de grandes
quantidades de
antígenos estranhos
(Soro antiofídico)**

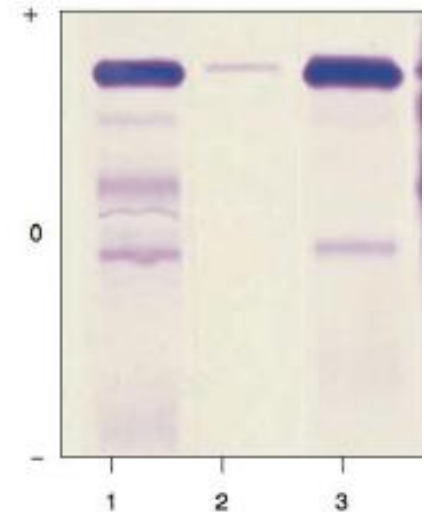
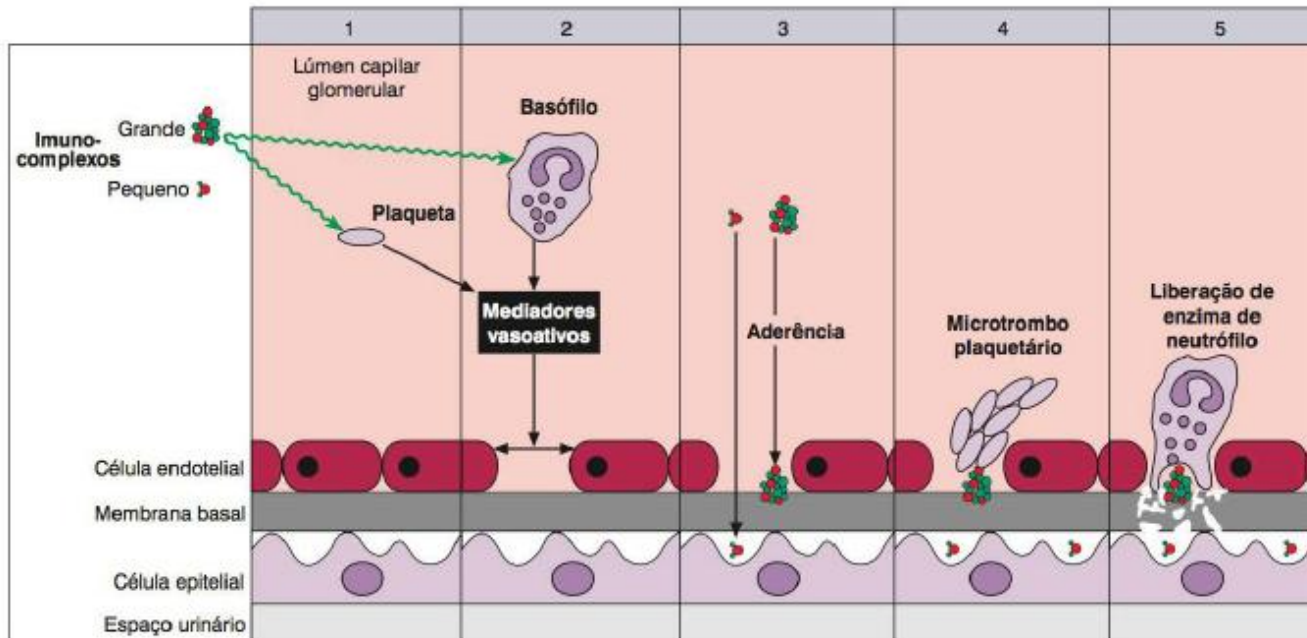


Exantema urticariforme



Hemorragia na pele

Mecanismos efetores III



Proteinúria:
Albumina

Glomerulonefrite

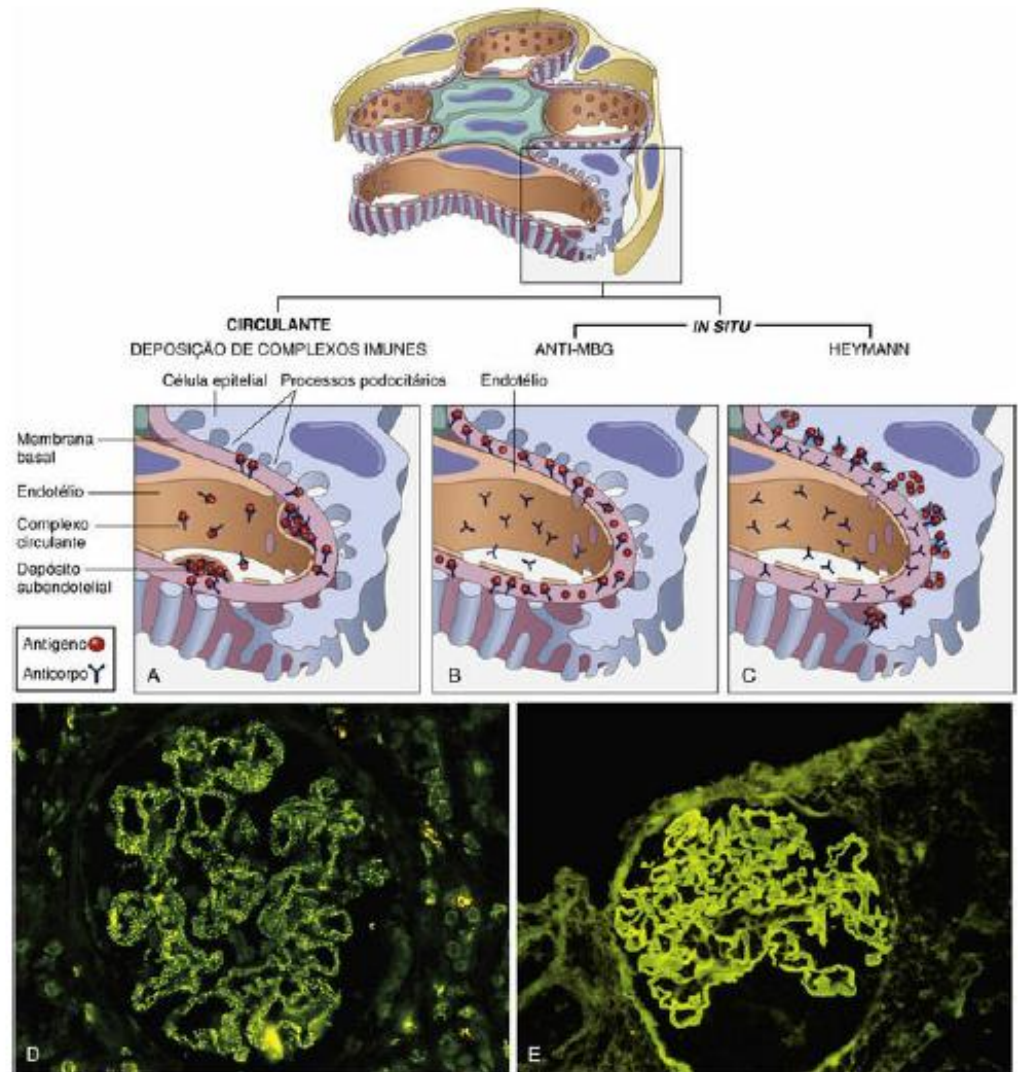
Glomerulonefrite de IC circulantes:

Endógena: liberação de auto-antígenos associada ao LES (DNA/anti-DNA)

Exógena: decorrente de algumas infecções por antígenos bacterianos e virais (Estreptococos e hepatite C)

↓
Deposição no interior dos capilares dos glomérulos

↓
Camada subendotelial (formação de agregados)



Recapitulando....

| | Tipo I | Tipo II | | Tipo III | Tipo IV | | |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| Reagente imune | IgE | IgG | | IgG | Células T _H 1 | Células T _H 2 | CTL |
| Antígeno | Antígeno solúvel | Antígeno associado à célula ou à matriz | Receptor de superfície celular | Antígeno solúvel | Antígeno solúvel | Antígeno solúvel | Antígeno associado à célula |
| Mecanismo efetor | Ativação dos mastócitos | Oponização de células via IgG Fagocitose | Ativação do sistema complemento via IgM | Complemento Fagócitos | Ativação dos macrófagos | Ativação dos eosinófilos | Citotoxicidade |
| Exemplo de reação de hipersensibilidade | Rinite alérgica, asma, anafilaxia sistêmica | Algumas alergias a fármacos (p. ex. penicilina) | Transfusões incompatíveis Doença do RN | Doença do soro, Reação de Arthus | Dermatite de contato, reação da tuberculina | Asma crônica, rinite alérgica crônica | Dermatite de contato |

Referências Recomendadas

- ✓ **Imunologia Celular e Molecular. Abul K. Abbas e Andrew H. Lichtman. 8ª Edição, 2005**
- ✓ **O sistema Imune. Peter Parham. 3ª Edição, 2001**
- ✓ **Imunobiologia – o sistema imune na saúde e na doença. Charles A. Janeway, Jr, Paul Travers, Mark Walport e Mark J. Shlomchik. 8ª Edição, 2007**