

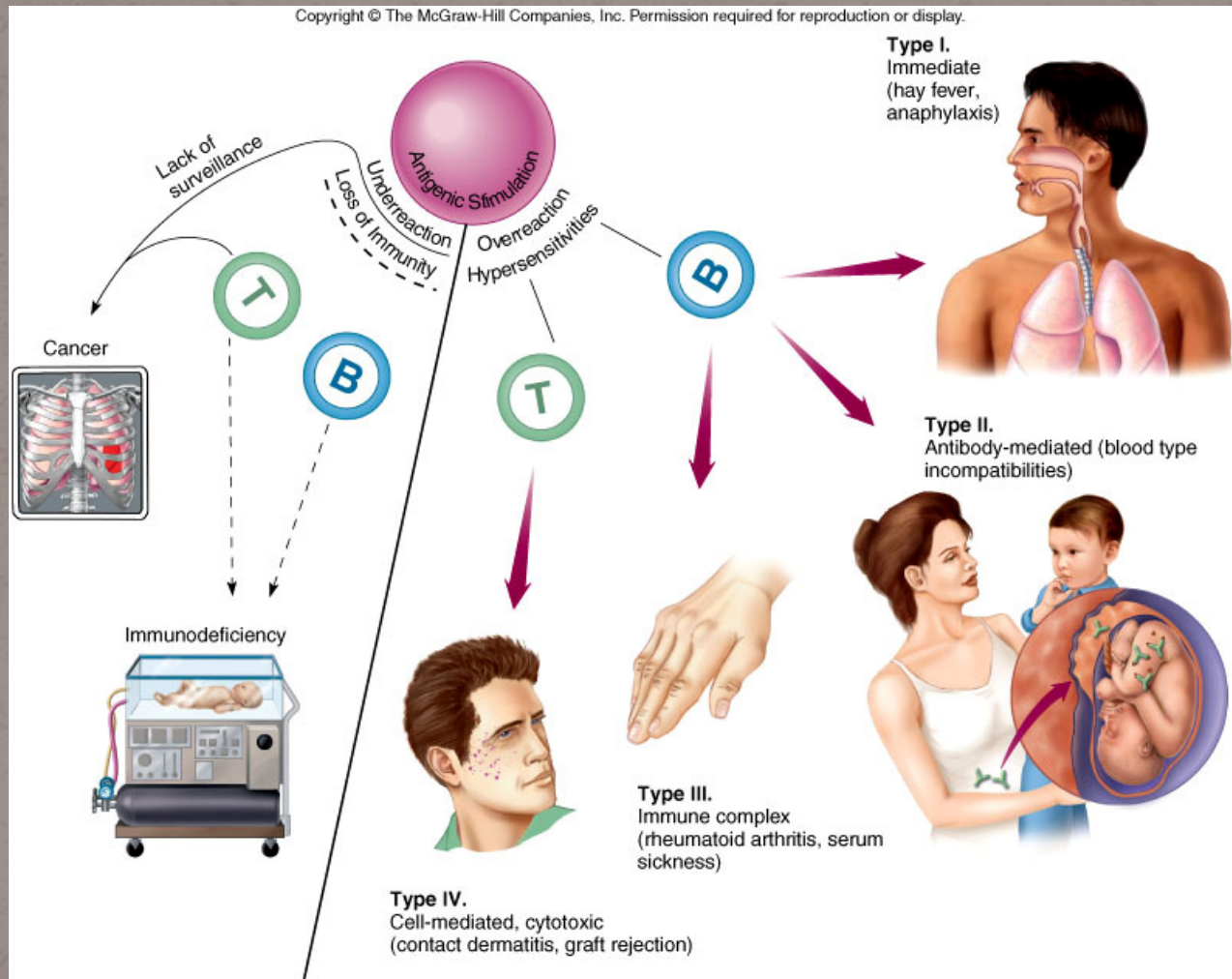


Inmunología Clínica 2010

Bioq Graciela R Svibel

Inmunodeficiencias e hipersensibilidades

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.





¿Qué son las reacciones de hipersensibilidad?

Reacciones **INDESEABLES** (producen daño o malestar y algunas veces la muerte) producidas por un sistema inmune **NORMAL** contra antígenos **extraños** pero también **propios** y que se amplifican hasta el punto que pueden tener consecuencias adversas en el organismo

→ **producir enfermedad**

= **Enfermedades inmunológicas**

= **Enfermedades por Hipersensibilidad**



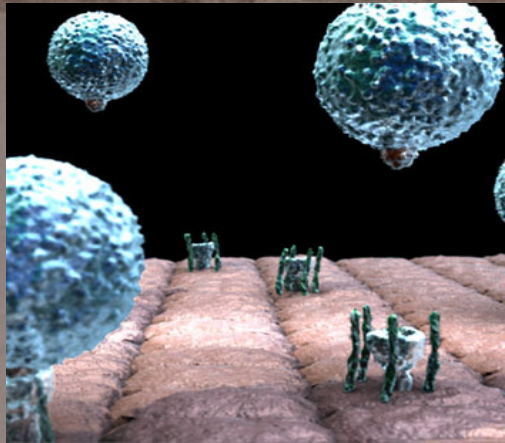
¿Por qué ocurren las hipersensibilidades?

- Porque el sistema inmune del hospedero está **PRE-SENSIBILIZADO** (Inmunológicamente predispuesto)

¿Por qué son importantes las hipersensibilidades?



- Son causa de sufrimiento y acortamiento de la vida
- Porque son causa de muerte
- Brindan la posibilidad de entender aspectos importantes de los procesos de **TOLERANCIA** inmunológica



CARACTERÍSTICAS DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

- Están mediadas por **Anticuerpos o células T**
- Poseen diferentes etiologías y mecanismos de daño tisular
- Daño puede producirse en diferentes órganos o tejidos simultáneamente
- Son de curso variable en duración y severidad
- Mayor predominio en mujeres.

- **Falla en el establecimiento y mantenimiento de la tolerancia inmunológica generada durante el desarrollo de células B y T, por:**
 - **Expresión anormal de moléculas coestimuladoras...**
 - **Mutaciones en moléculas que inhiben activación de LT (CTLA-4)...**
 - **Defectos en apoptosis normal de células (mutaciones en Fas/FasL o IL-2/IL-2R)....**
 - **Defectos en células T reg.....**



→ Respuesta autoinmune selectiva dirigida a autoAgs (generalmente Ags nucleares)

- Factores ambientales (dietas, medicamentos, infecciones, toxinas, radiaciones...)**
- Factores genéticos ... MHC ¿?**

Causas del Daño tisular

1. Liberación de sustancias vasoactivas (mediadores inflamatorios)
2. Citotoxicidad
3. Activación de componentes inflamatorios y citolíticos del sistema del complemento.
4. Liberación de enzimas proteolíticas, citocinas y otros mediadores de daño tisular e inflamación por células inflamatorias.

SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE GELL Y COOMBS

.....Existen cuatro tipos:

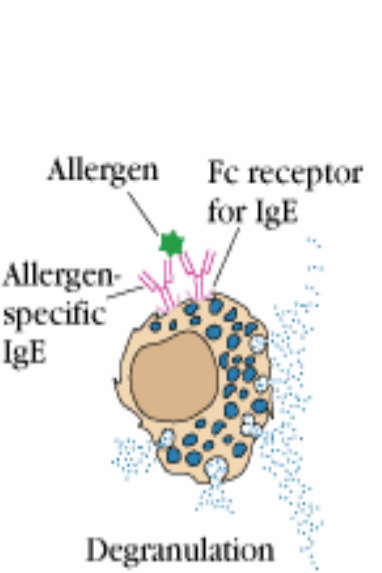
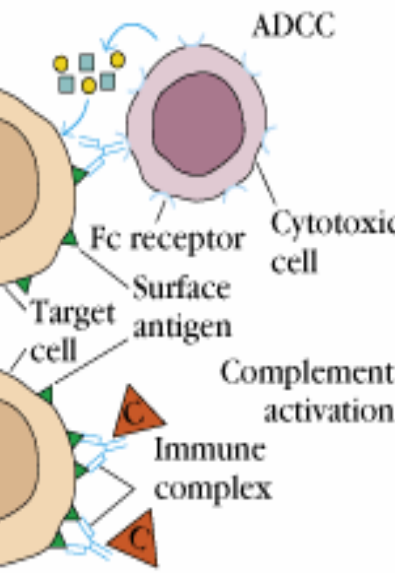
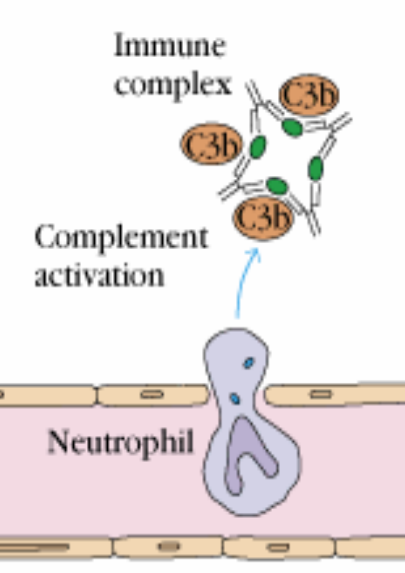
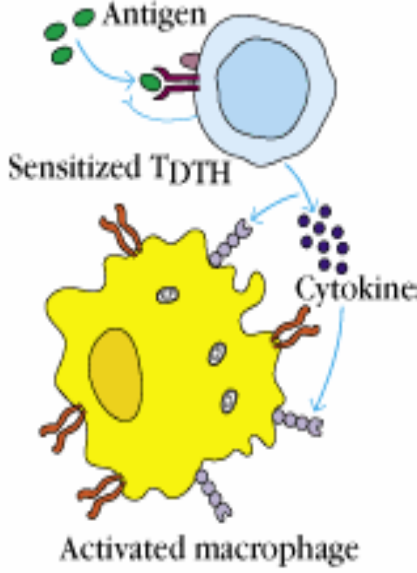
Según el mecanismo inmunitario que media en ella.

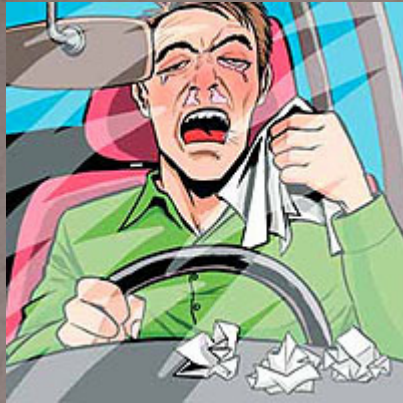
- **Hipersensibilidad Tipo I**
- **Hipersensibilidad Tipo II**
- **Hipersensibilidad Tipo III**
- **Hipersensibilidad Tipo IV**

TABLE 19.1

Types of Hypersensitivity

Type of Reaction	Time Before Clinical Signs	Characteristics	Examples
Type I (anaphylactic)	<30 min	IgE binds to mast cells or basophils; causes degranulation of mast cell or basophil and release of reactive substances such as histamine	Anaphylactic shock from drug injections and insect venom; common allergic conditions, such as hay fever, asthma
Type II (cytotoxic)	5–12 hours	Antigen causes formation of IgM and IgG antibodies that bind to target cell; when combined with action of complement, destroys target cell	Transfusion reactions, Rh incompatibility
Type III (immune complex)	3–8 hours	Antibodies and antigens form complexes that cause damaging inflammation	Arthus reactions, serum sickness
Type IV (cell-mediated or delayed-type)	24–48 hours	Antigens cause formation of T_C that kill target cells.	Rejection of transplanted tissues; contact dermatitis, such as poison ivy; certain chronic diseases, such as tuberculosis

 <p>Type I</p>	 <p>Type II</p>	 <p>Type III</p>	 <p>Type IV</p>
IgE-Mediated Hypersensitivity	IgG-Mediated Cytotoxic Hypersensitivity	Immune Complex-Mediated Hypersensitivity	Cell-Mediated Hypersensitivity
Ag induces crosslinking of IgE bound to mast cells and basophils with release of vasoactive mediators	Ab directed against cell surface antigens mediates cell destruction via complement activation or ADCC	Ag-Ab complexes deposited in various tissues induce complement activation and an ensuing inflammatory response mediated by massive infiltration of neutrophils	Sensitized T _{DTH} cells release cytokines that activate macrophages or T _C cells which mediate direct cellular damage
Typical manifestations include systemic anaphylaxis and localized anaphylaxis such as hay fever, asthma, hives, food allergies, and eczema	Typical manifestations include blood transfusion reactions, erythroblastosis fetalis, and autoimmune hemolytic anemia	Typical manifestations include localized Arthus reaction and generalized reactions such as serum sickness, necrotizing vasculitis, glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus	Typical manifestations include contact dermatitis, tubercular lesions and graft rejection



HIPERSENSIBILIDAD TIPO I

Antecedentes...

- *Catharrus aestivus*: fiebre del heno

Blackley, 1869

- *Atopia, atópicos*: “... ”

*El término atopia (del griego a + topos, "sin lugar", "desubicado") fue acuñado por Coca para calificar a aquellas **personas con predisposición familiar para padecer alergia** a sustancias muy variadas e inocuas para la población general ...*

Coca & Cooke, 1923

*...tendencia personal o familiar (sobre todo durante la infancia o la adolescencia) a sensibilizarse y producir anticuerpos frente a antígenos. Suelen desarrollar los típicos síntomas de **r i n o c o n j u n t i v i t i s , e c z e m a o a s m a .***

El eczema o la **dermatitis atópica** es un trastorno inflamatorio de la piel crónico e intermitente que se caracteriza inicialmente por piel seca y por prurito severo.



Atopia en niño (Forma Infantil)



Atopia en Adulto



Lesiones de atopia en adulto, en flexuras y en tronco de forma diseminada



Los pacientes con **dermatitis atópica** tienen una elevada frecuencia de **anticuerpo IgE** que detecta los **ácaros del polvo**, principalmente el *Dermatophagoides Pteronyssinus*.

- ***Alergia*** (del griego *allos* + *ergo*, *reacción alterada*)

Una respuesta inusual, desproporcionada frente a sustancias que no son infecciosas o invasivas, y que para la mayoría de los individuos son inocuas. Solo ocurre en individuos, después de que estos queden sensibilizados por exposiciones anteriores a dichas sustancias...

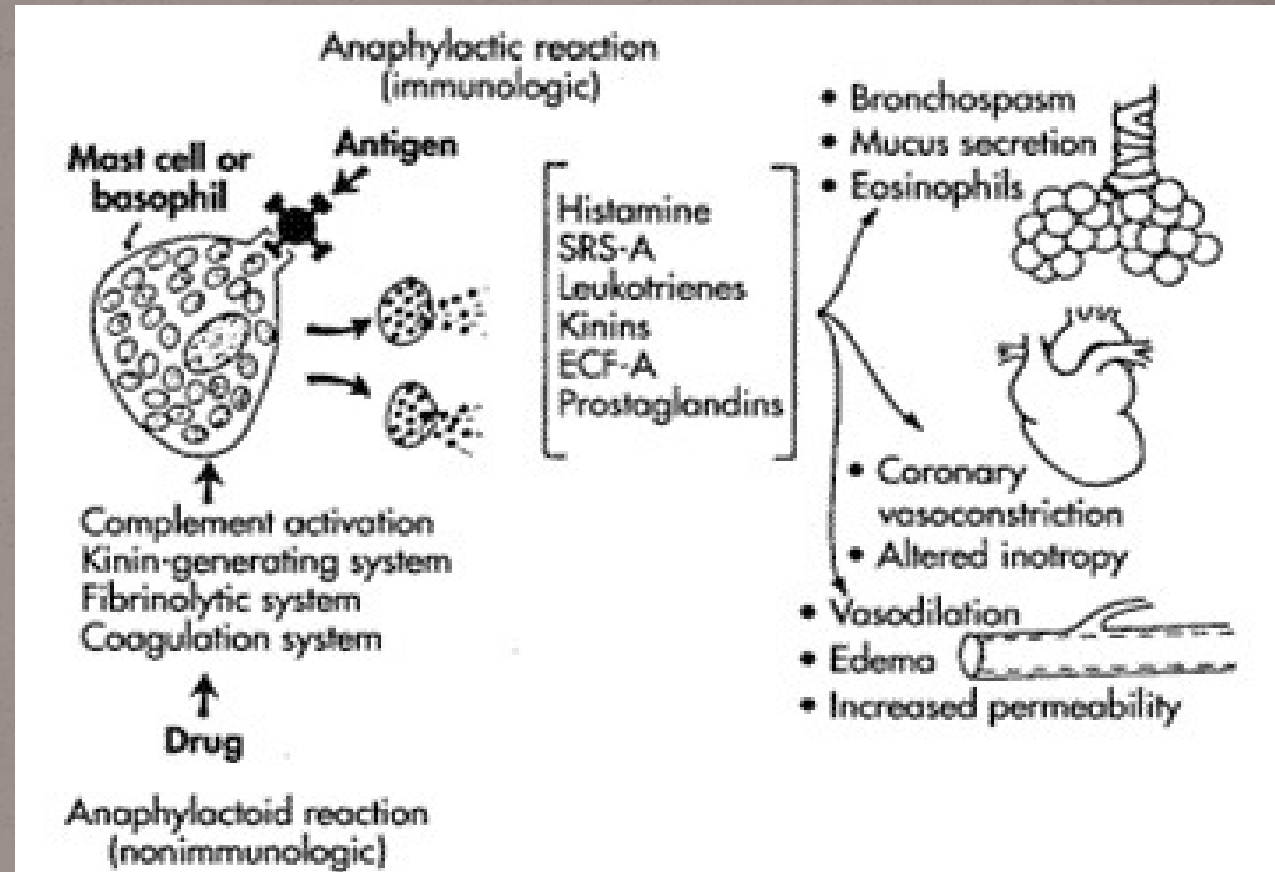
Von Pirket, 1908

- **Anafilaxia:** reacción de hipersensibilidad sistémica muy grave, de inicio explosivo, con afectación de múltiples sistemas (cardiovascular, respiratorio, cutáneo y digestivo) debido a la liberación de mediadores biológicos
 - **Etiología alérgica** → mediada por mecanismo inmunológico
 - IgE
 - IgG
 - Activación del C' por Inmunocomplejos
 - **No alérgico** (antiguas reac. anafilactoides)
 - Reac. histamino-liberadoras no mediadas por IgE

Cambios fisiopatológicos de la reacción anafiláctica y anafilactoide.

Levy JH, Roizen MF, Morris JM: Spine 11:282, 1986

....un mecanismo no inmunológico (reacción anafilactoide). Ambas son clínicamente indistinguibles...



Reacciones de hipersensibilidad tipo I

Pueden comprometer:

Piel: urticaria y eczema

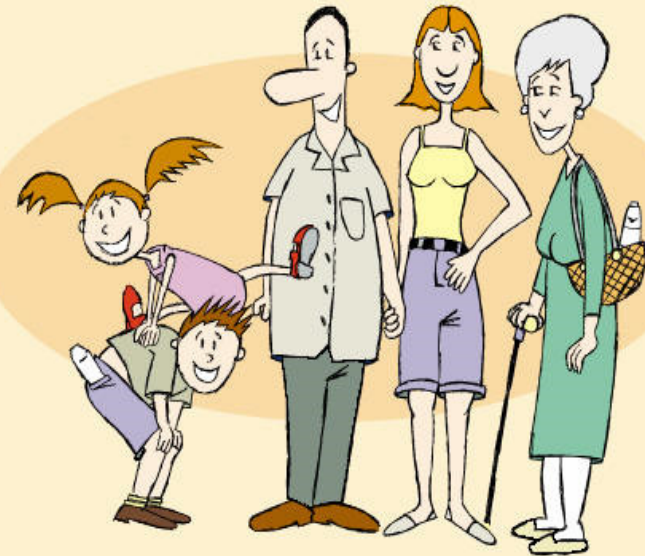
Ojos: conjuntivitis

Nasofaringe: rinorrea, rinitis

Tejido broncopulmonar: asma

Tracto gastrointestinal: gastroenteritis

Controlando el ASMA...



 **Respira**
Fundación Española
del Pulmón
SEPAR



AREA DE ENFERMERÍA Y FISIOTERAPIA
Con la colaboración AREA ASMA (SEPAR)
www.separ.es



Eczema vesicular típico



Urticaria



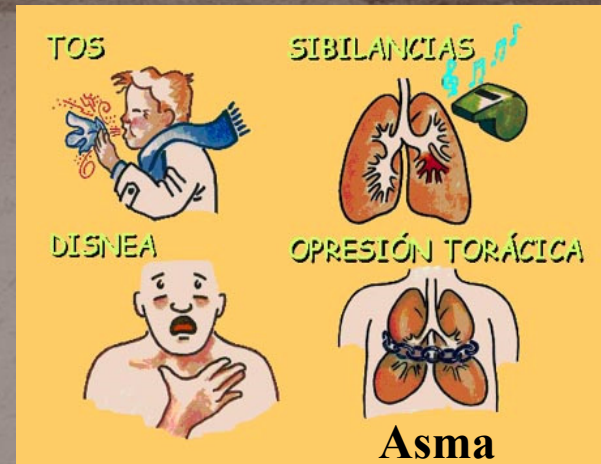
Conjuntivitis



Angioedema



Gastroenteritis



Rinorrea

Urticaria

- Entre los factores no inmunológicos que pueden inducir la **liberación de histamina** por parte de dichas células se cuentan:
 - Sustancias químicas
 - Diversos fármacos
 - Ingestión de alimentos como mariscos
 - Picaduras
 - Toxinas bacterianas
 - Enfermedades internas
 - Estrés
 - Agentes físicos: frío, calor, energía radiante

- Las lesiones características de la urticaria son **pápulas eritematosas que varían en tamaño, vesículas, ampollas e incluso angioedema** (hinchazón). Puede incluso haber broncoespasmo o edema de glotis constituyendo una emergencia médica.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO I

- DEFINICIÓN:
- Se define como una reacción inmunitaria de desarrollo rápido, que se desencadena algunos minutos después de la combinación de un antígeno con un anticuerpo ligado a **mastocitos y basófilos** en el huésped, previamente sensibilizado.

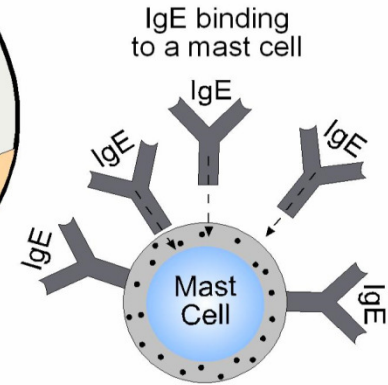
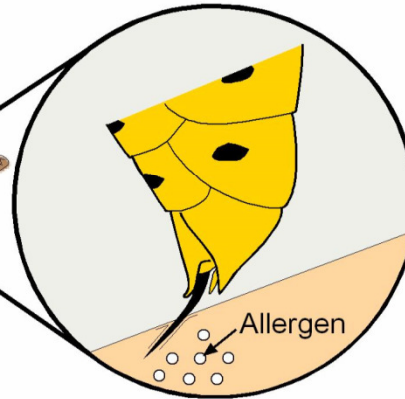
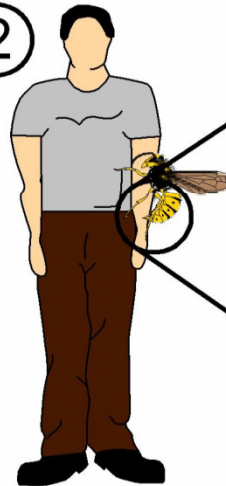
1



A person is born with a predisposition to allergies.

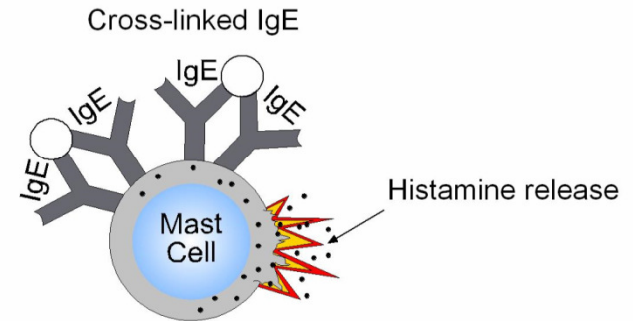
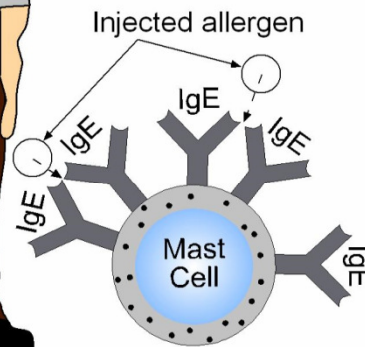
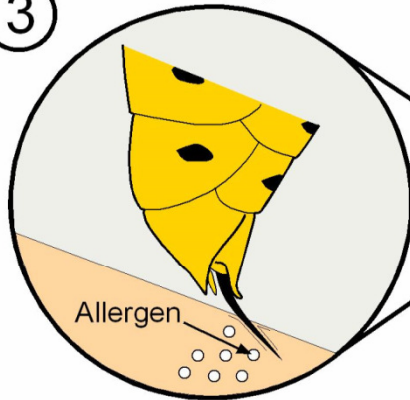
Components of Allergic Reactions

2



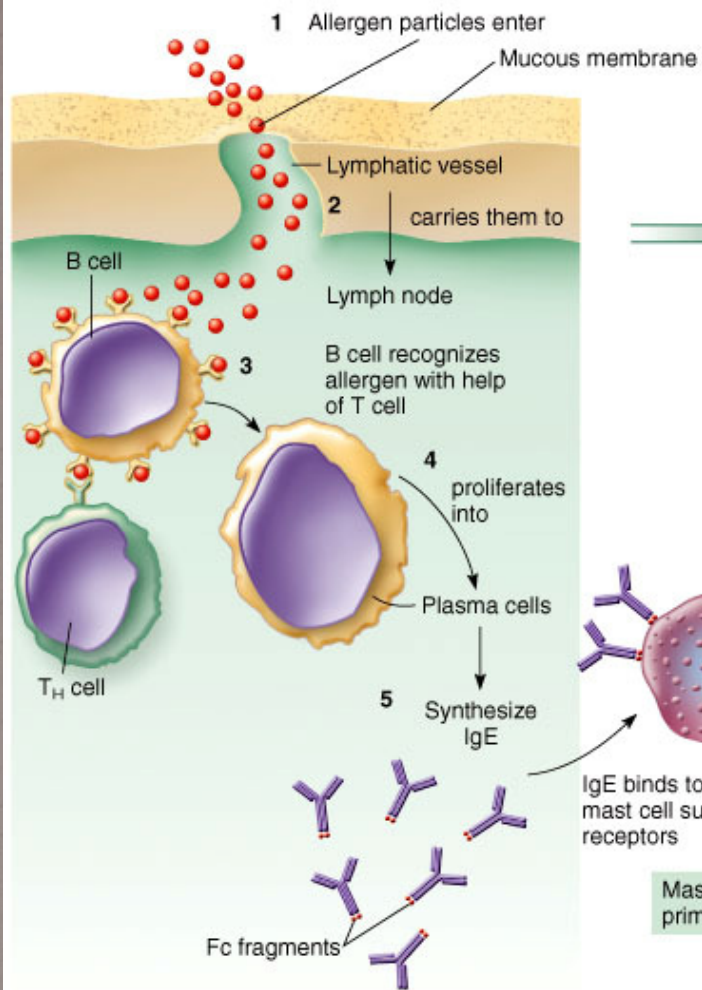
The person is stung for the first time, potentially inducing the formation of IgE, a type of antibody that binds to mast cells. This process does not cause an allergic reaction, but it can sensitize the person. One or more stinging episodes may be required.

3

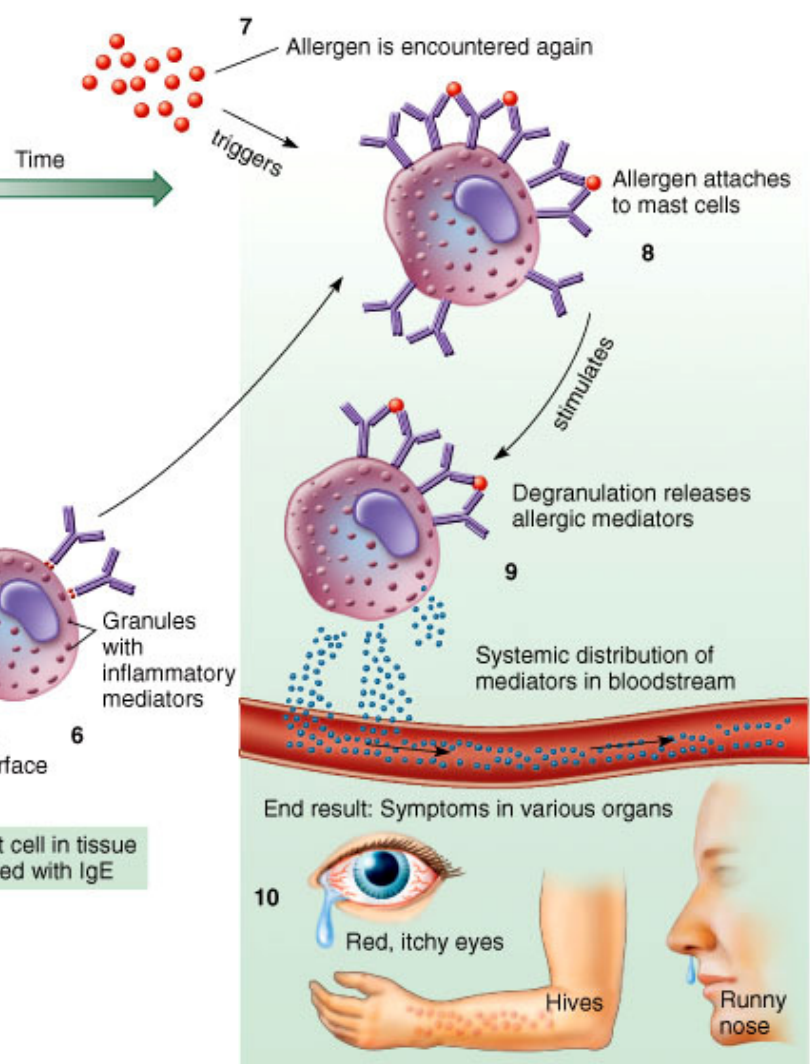


The sensitized person is stung a subsequent time, and the injected allergen binds with adjacent units of IgE previously bound to mast cells, "cross-linking" them. Mast cells with cross-linked IgE release histamine and other chemicals that cause an allergic reaction. Systemic allergic reactions can occur very rapidly and be life-threatening. They require immediate medical attention.

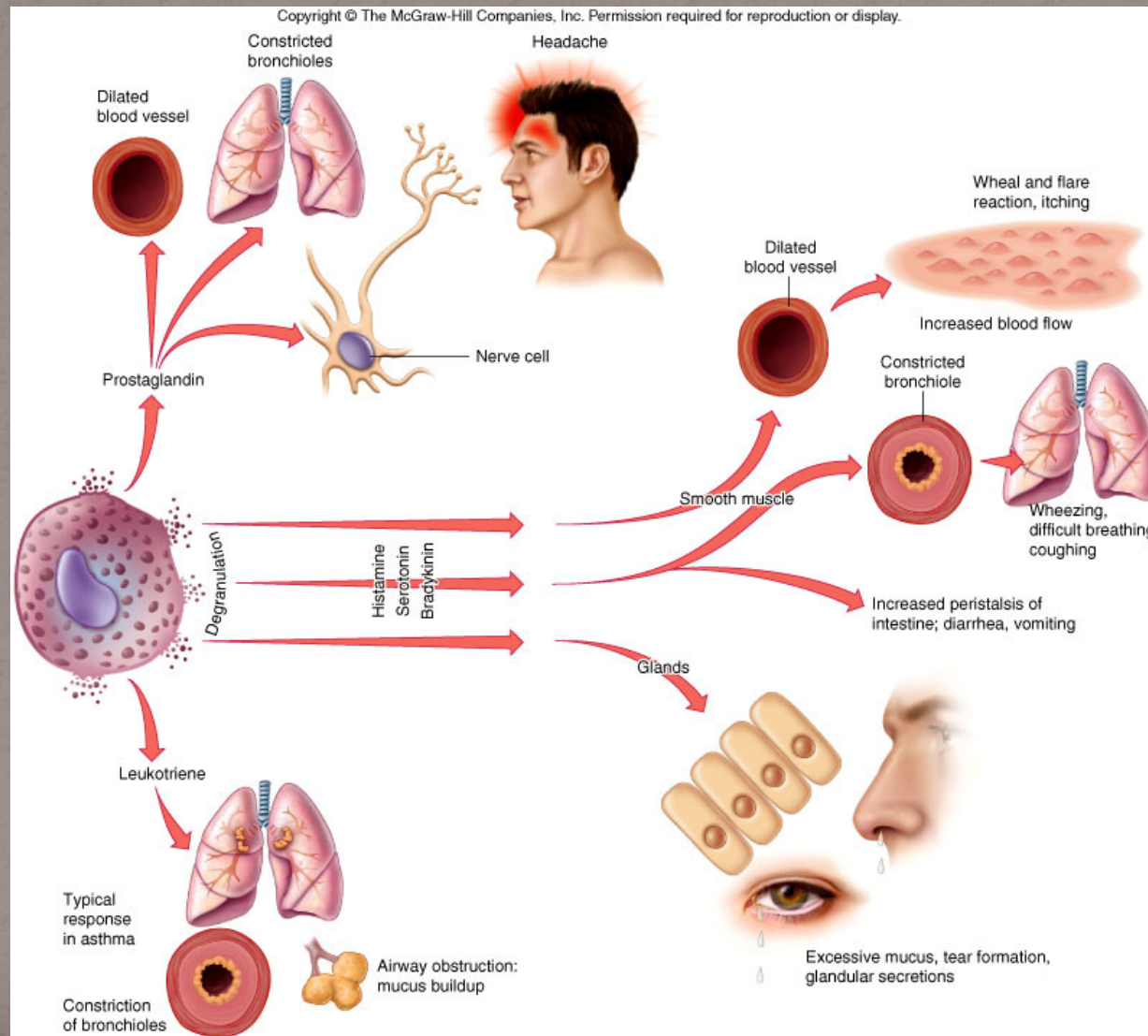
(a) Sensitization/IgE Production



(b) Subsequent Exposure to Allergen



Efectos de los mediadores...



Componentes de las Reacciones Tipo I

- Alergeno
- IgE
- Mastocitos y Basófilos
- Receptores Fc para IgE

Citocinas e HS tipo I

- **IL-3:** Estimula la proliferación de los mastocitos
- **IL-4, IL-13:** Estimulan y amplifican la respuesta de células TH2
- **IL-3, IL-5 y GM-CSF:** Estimulan la producción y la activación de los eosinófilos
- **TNF- α :** Estimula la inflamación y la producción de citoquinas por muchos tipos celulares y activa el endotelio
- **MIP-1 α :** Quimiotaxis de los leucocitos

Componentes de las Reacciones Tipo I

- **Alergeno:**

Antígenos no parasitarios capaces de estimular respuestas de hipersensibilidad en individuos alérgicos.

- **Atopía:**

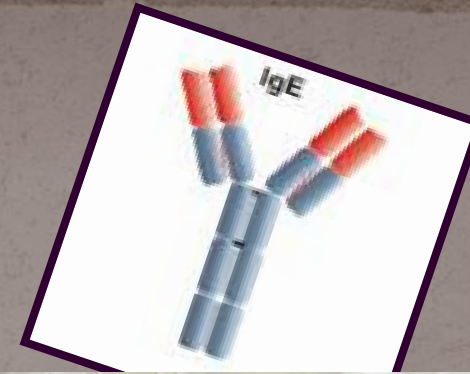
Predisposición hereditaria de desarrollar reacciones de hipersensibilidad contra Ag ambientales comunes.

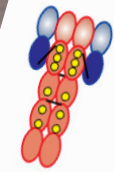
TABLE 16-1 COMMON ALLERGENS ASSOCIATED WITH TYPE I HYPERSENSITIVITY

<i>Proteins</i>	<i>Foods</i>
Foreign serum	Nuts
Vaccines	Seafood
	Eggs
<i>Plant pollens</i>	Peas, beans
Rye grass	Milk
Ragweed	
Timothy grass	<i>Insect products</i>
Birch trees	Bee venom
	Wasp venom
<i>Drugs</i>	Ant venom
Penicillin	Cockroach calyx
Sulfonamides	Dust mites
Local anesthetics	
Salicylates	<i>Mold spores</i>
	<i>Animal hair and dander</i>

Componentes de las Reacciones Tipo I

- **IgE**
- Circula como un Ac bivalente
- Sensibiliza las células involucradas en HS-I
- Se encuentra normalmente en < 1 pg/ml
- Median HS-I por su unión a FcεR
- **KO para ε hacen anafilaxis mediada por IgG**



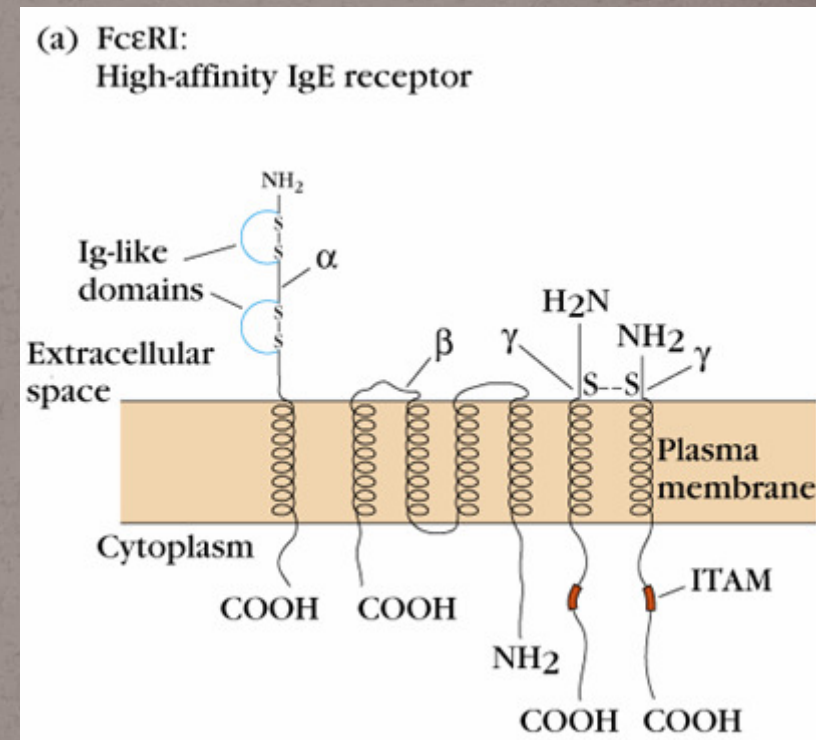


IgE

Property	Immunoglobulin type									
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM	IgA1	IgA2	sIgA	IgD	IgE
heavy chain	γ_1	γ_2	γ_3	γ_4	μ	α_1	α_2	α_1/α_2	δ	ϵ
mean serum conc. (mg/ml)	9	3	1	0.5	1.5	3.0	0.5	0.05	0.03	0.00005
sedimentation constant	7s	7s	7s	7s	19s	7s	7s	11s	7s	8s
mol. wt ($\times 10^3$)	146	146	170	146	970	160	160	385	184	188
half-life (days)	21	20	7	21	10	6	6	?	3	2
% intravascular distribution	45	45	45	45	80	42	42	trace	75	50
carbohydrate (%)	2-3	2-3	2-3	2-3	12	7-11	7-11	7-11	9-14	12

Receptores Fc de IgE

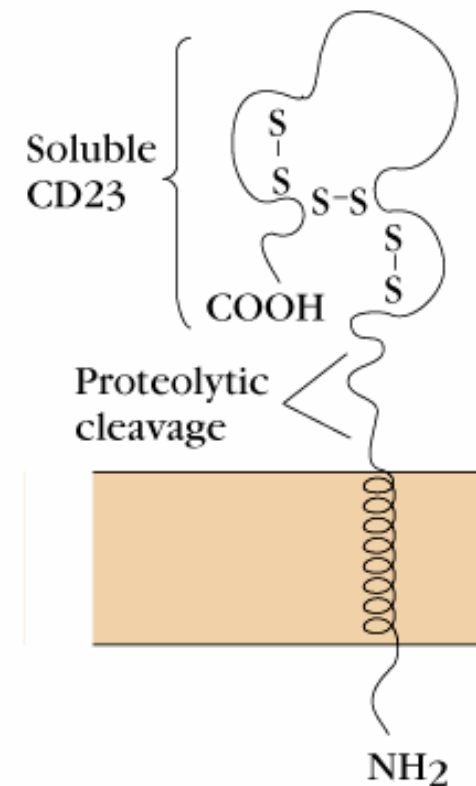
- Presentes en mastocitos y basófilos
- 4 cadenas α , β , 2γ
- Interactúa con C_{H3} - C_{H4} de IgE a través de los dominios Ig de cadena α
- Cadenas γ dominios ITAM
- Entrecruzamiento de Fc ϵ RI mediado por IgE
 - fosforilación de tirosina
 - degranulación



Receptor Fc de IgE

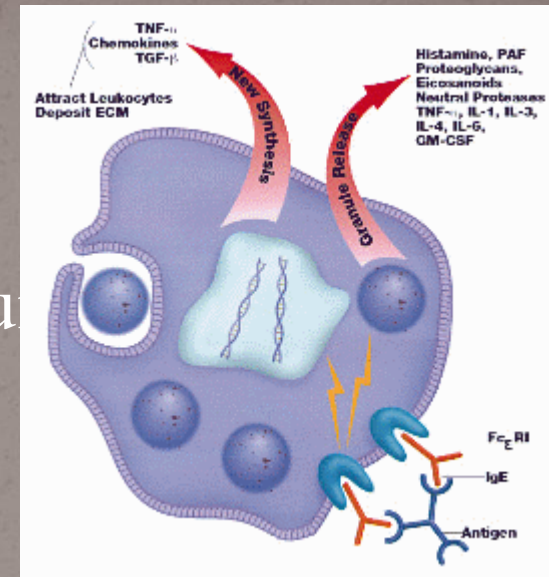
- CD23 (células B, monocitos y macrófagos)
- Interactúa CH3 de IgE
- Entrecruzamiento mediado por IgE activa células B, macrófagos alveolares, Eo.
- Atópicos ↑ CD23 y sCD23

(b) FcεRII (CD23):
Low-affinity IgE receptor



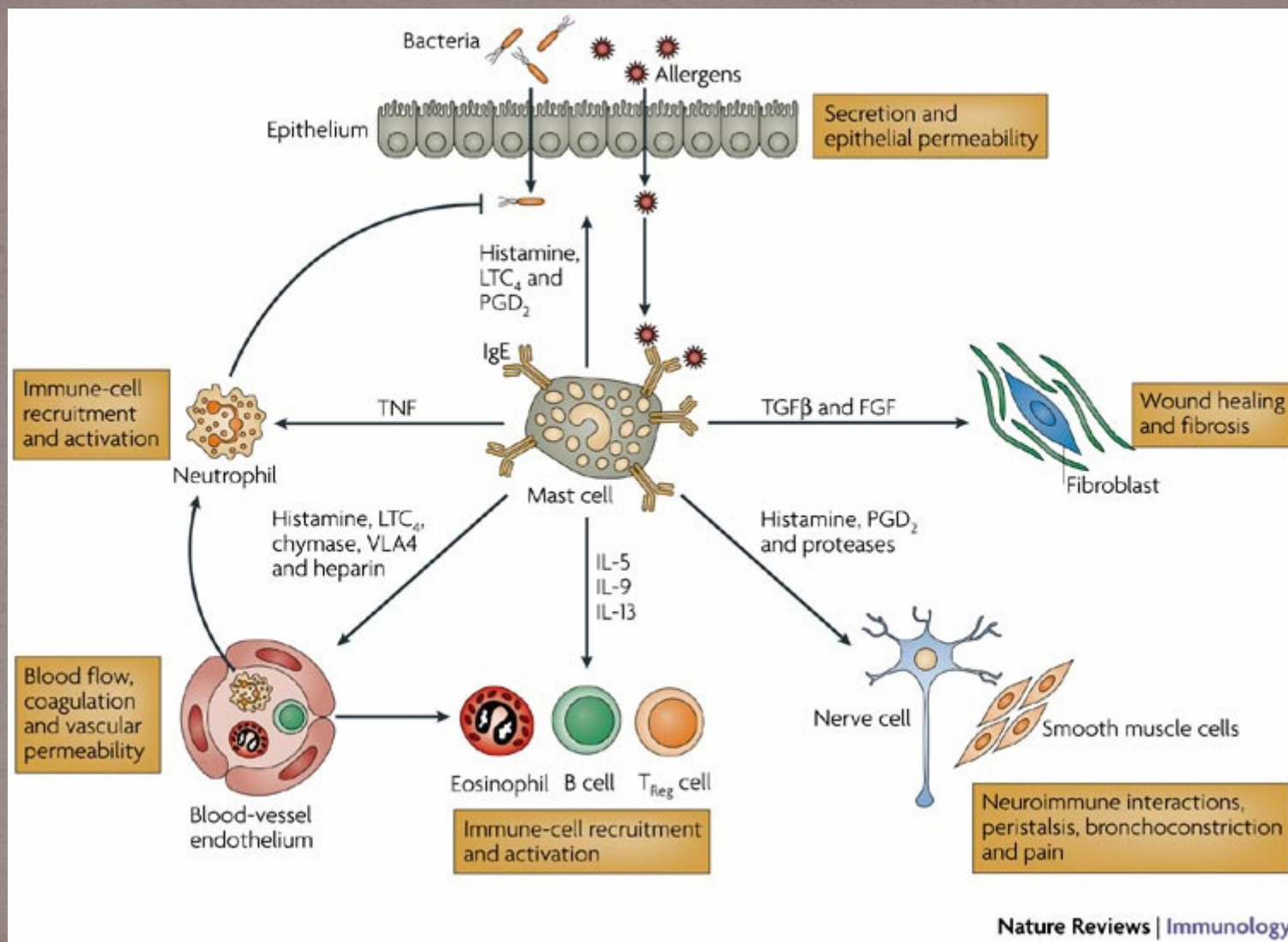
Mastocitos

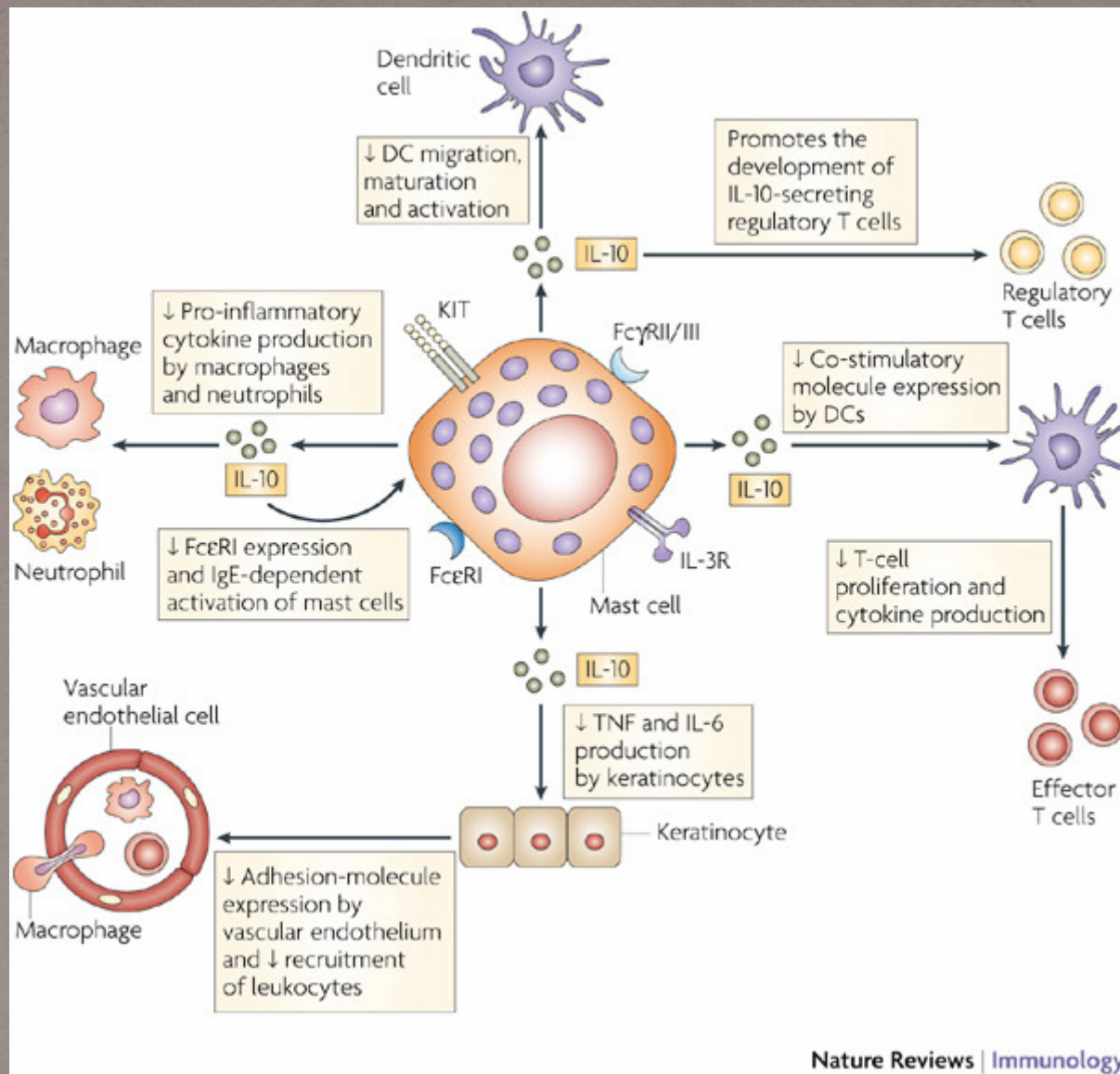
- Procedentes de la médula ósea.
- Se encuentran ampliamente distribuidos en tejidos.
- Se encuentran cerca de los vasos sanguíneos y en localizaciones subepiteliales, donde tienden a producirse las reacciones locales de tipo I.
- Posee receptores Fc de IgE.



Moléculas liberadas al espacio extracelular...

- **Mediadores preformados (de los gránulos):**
 - **serin proteasas: triptasa**
 - **histamina (2-5 pg/cell)**
 - **serotonina**
 - **proteoglicanos, fundamentalmente heparina (activa como anticoagulante)**
- **Mediadores lipídicos formados de novo(eicosanoides):**
 - **prostaglandina D2**
 - **leucotrieno C4**
 - **platelet-activating factor (PAF)**
- **Citocinas**
 - **Eosinophil chemotactic factor (ECF)**

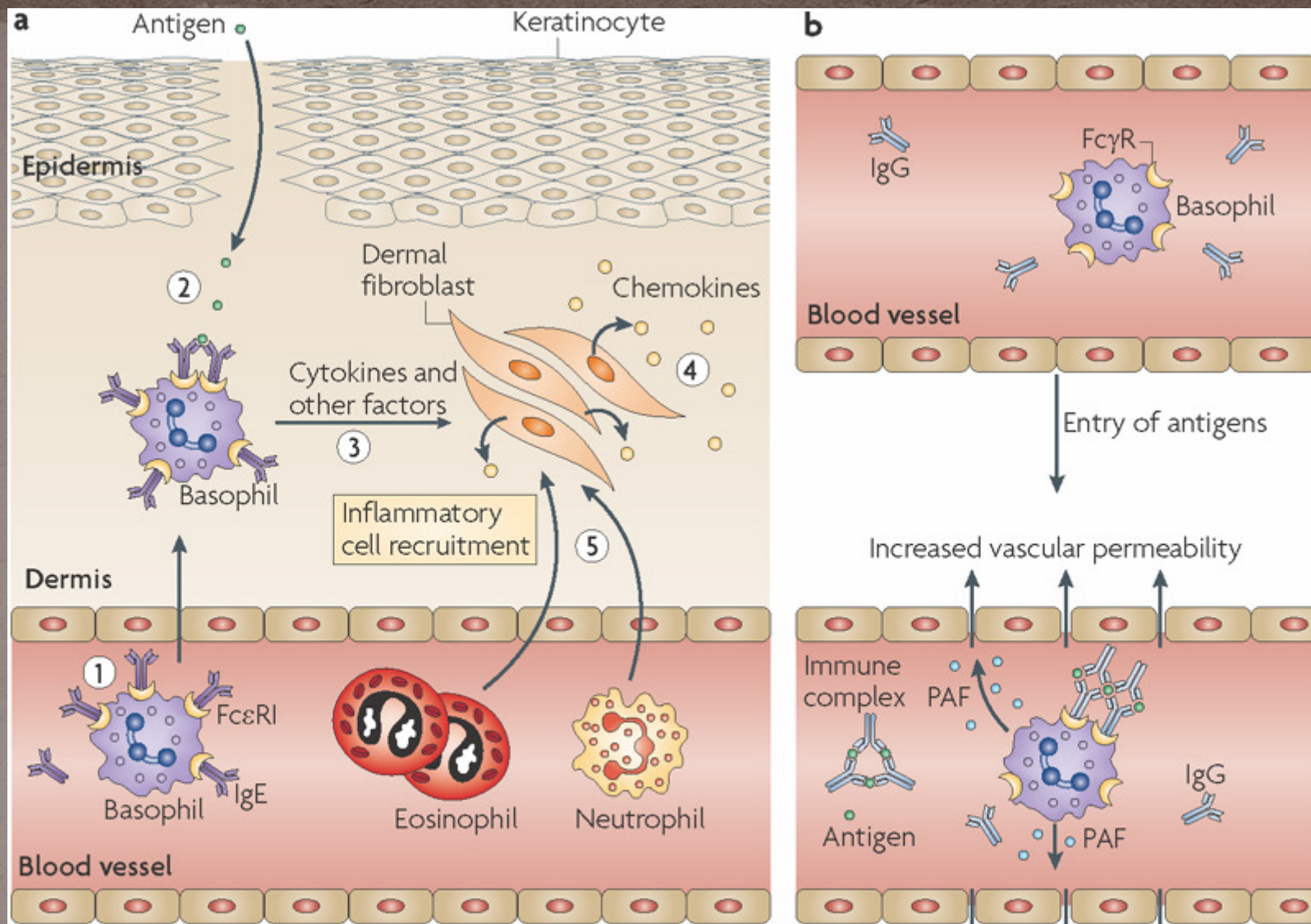




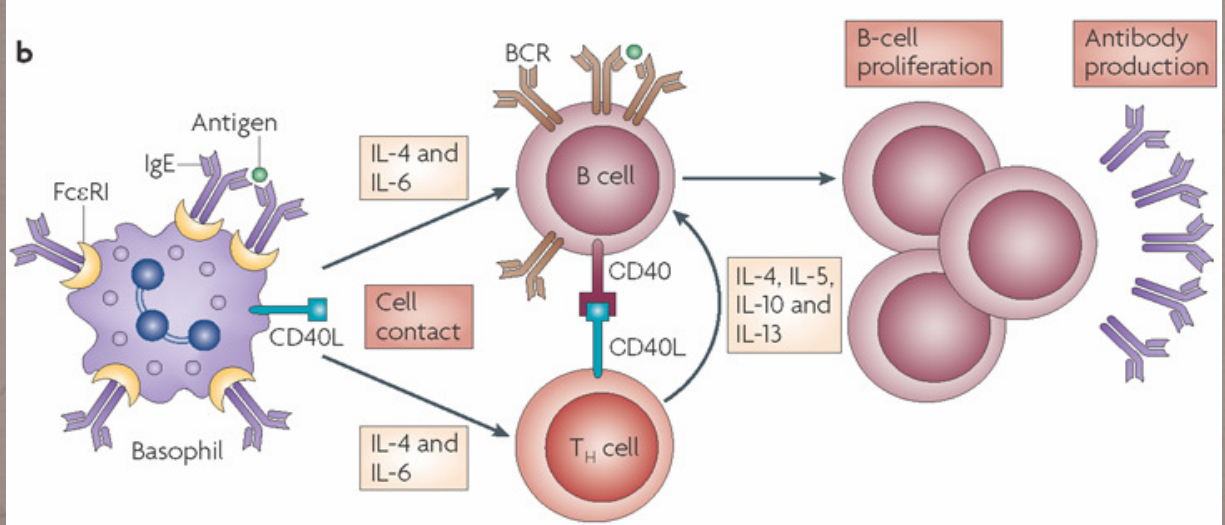
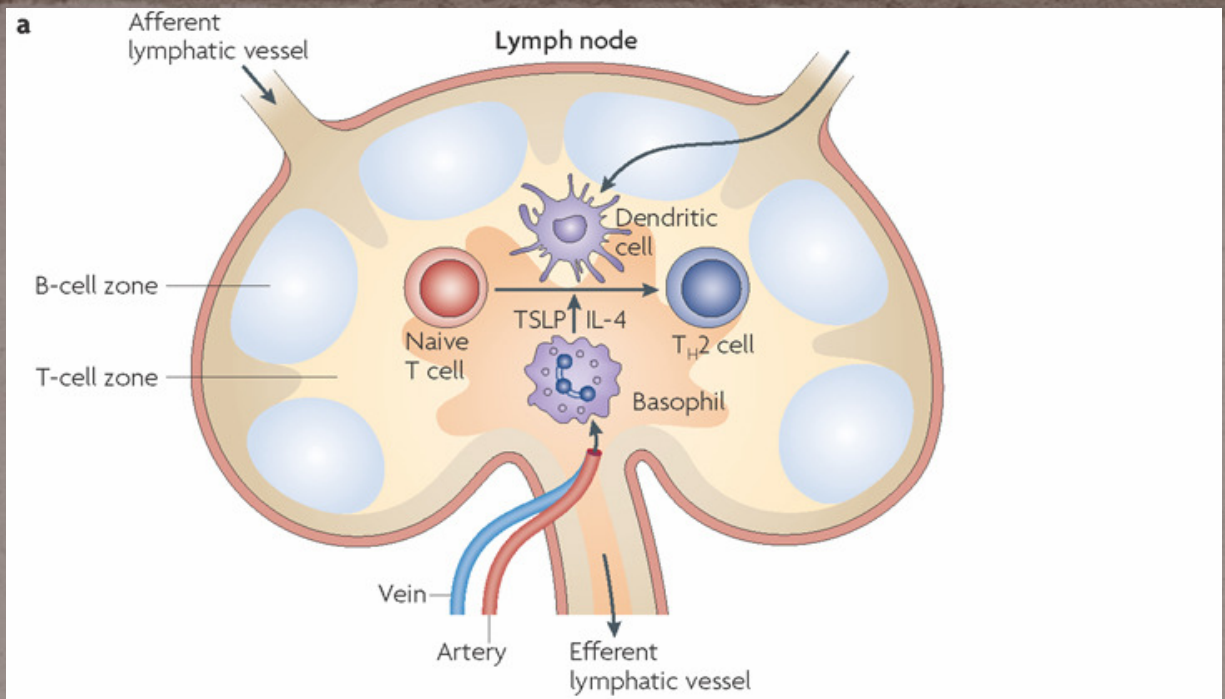
Basófilos

- No se encuentran habitualmente en tejidos.
- Circulan en la sangre en poca cantidad.
- Poseen receptores Fc IgE.
- Citoplasma granuloso.
- Son atraídos por focos inflamatorios.
- Tiene gránulos de dos clases:
- **Gránulos azurófilos:** hidrolasas ácidas.
- **Gránulos específicos o secundarios:** Contienen histamina (vasodilatador), heparán sulfato (vasodilatador), heparina (anticoagulante) y leucotrienos (hacen contraer el músculo liso de las vías aéreas)

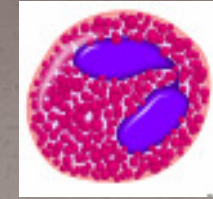




Los basófilos inician la inflamación alérgica crónica.



Eosinófilos

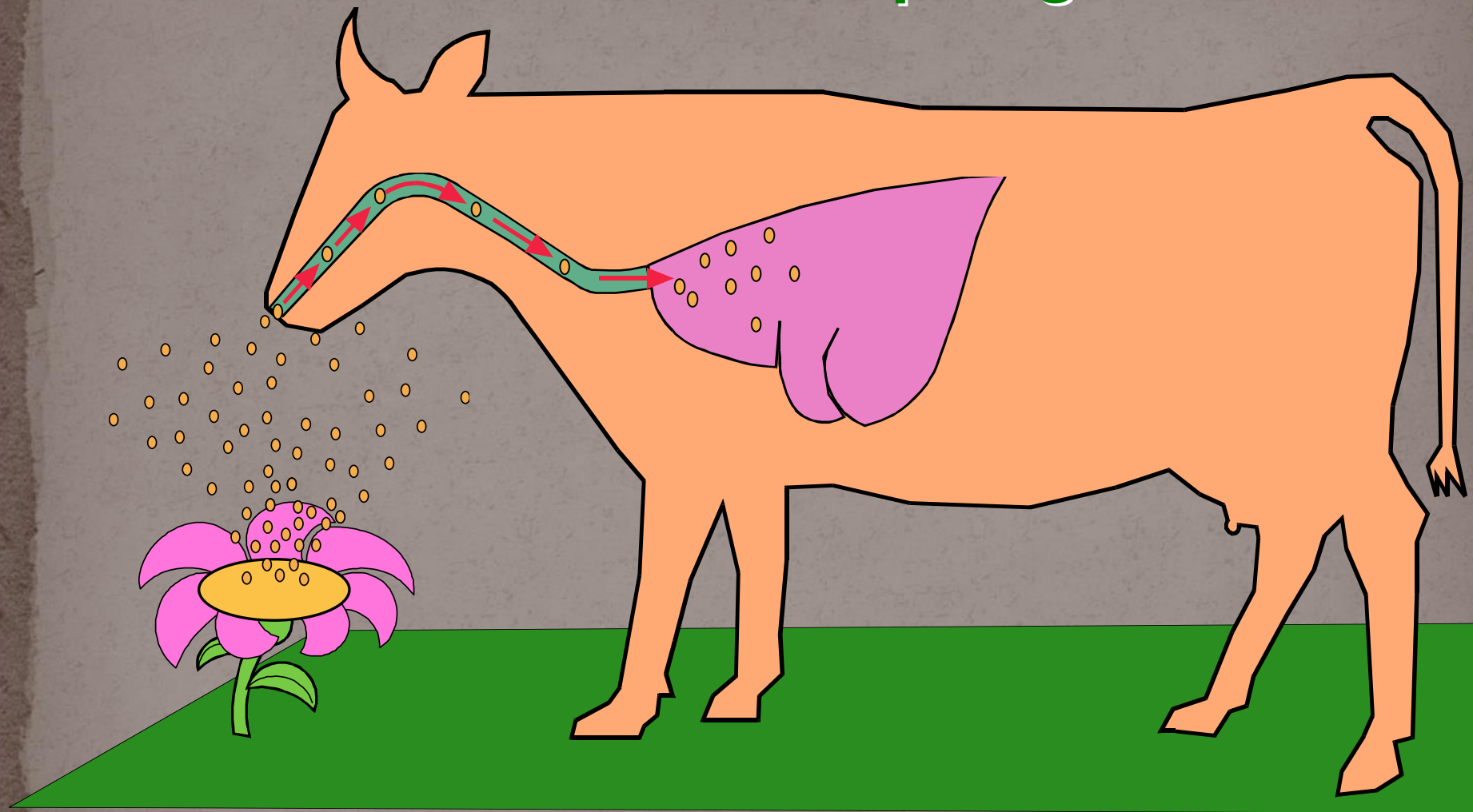


- Son generados por mitosis de las células precursoras en la médula ósea donde permanecen unos 4 días. Pasan luego a la circulación general desde donde migran a los tejidos (epitelio y mucosas). **La maduración de los eosinófilos está regida por diversos mediadores co.mo IL-3, IL-5 y GM-CSF.**
- Contienen cuatro clases principales de proteínas: **proteína básica mayor (MBP), proteína catiónica del eosinófilo (ECP), peroxidasa del eosinófilo (EPO) y neurotoxina derivada del eosinófilo (EDN).** Los eosinófilos son capaces de sintetizar de nuevo otros productos, como mediadores lipídicos (PAF, LTC₄), citocinas (IL-3, IL-5, GM-CSF), quimiocinas (eotaxina y óxido nítrico (NO)).

- Los eosinófilos pueden regular la respuesta alérgica y las reacciones de hipersensibilidad mediante la neutralización de la histamina por la **histaminasa**, y a su vez producir un **factor inhibidor derivado de los eosinófilos para inhibir la desgranulación de las células cebadas o de los basófilos**, que contienen sustancias vasoactivas.
- **Los eosinófilos juegan un papel de defensa del huésped frente a microorganismos no fagocitables, poseen una función citotóxica (por sus proteínas granulares), inmunoreguladora (por las citocinas que libera) y son capaces de participar en la reparación y remodelación tisular (liberando TGF-β).**
- Los mecanismos de acción de los eosinófilos mejor estudiados tienen que ver con la alergia y en la defensa contra parásitos. **Sus receptores para IgA** explican su fijación a los parásitos recubiertos previamente por esta inmunoglobulina, capacitándoles para destruir sus larvas, como acontece en la esquistosomiasis.

Hipersensibilidad Tipo I

Mecanismo patogénico



Hipersensibilidad Inmediata mediada por IgE (Tipo I)

Fase 1

Sensibilización

Exposición previa al Ag

Fase 2

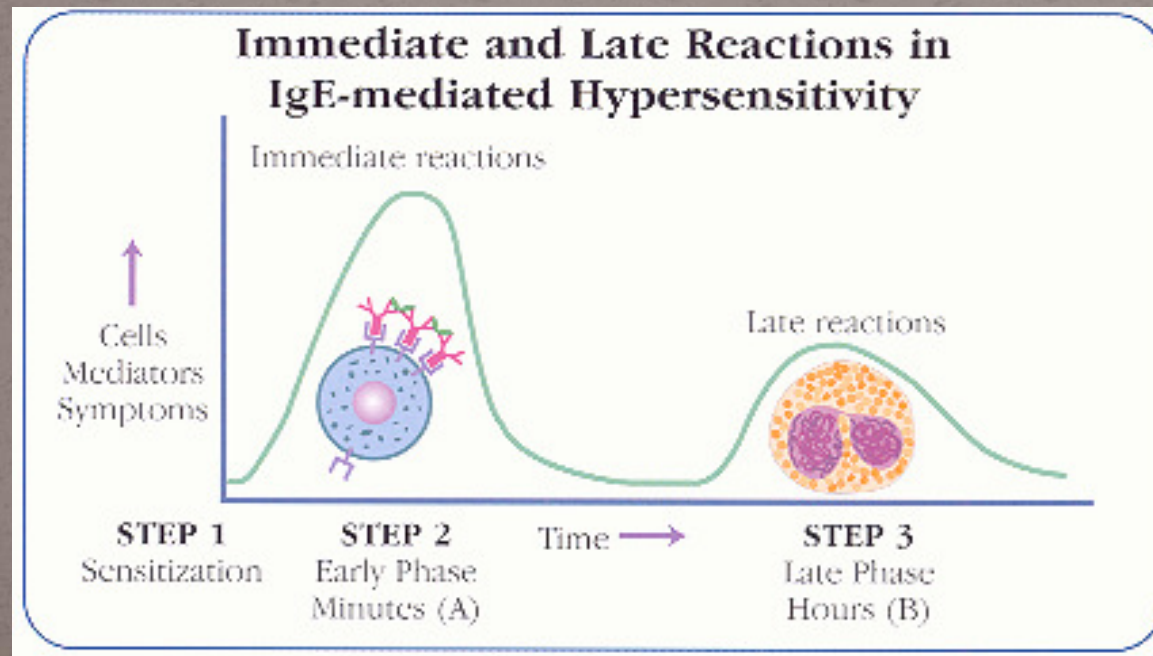
Fase temprana

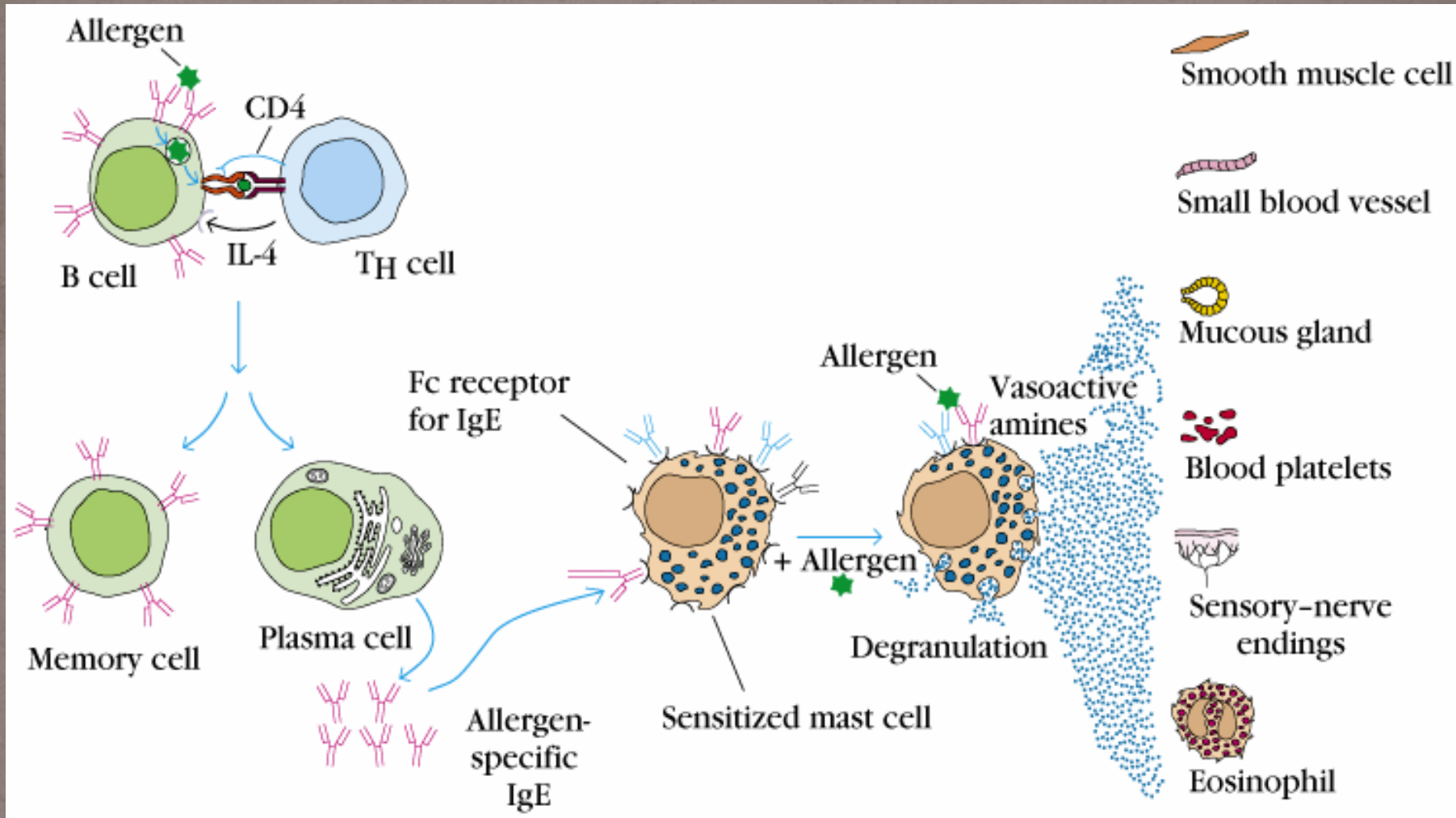
Liberación de mediadores

Fase 3

Fase tardía

Influjo de células
inflamatorias





Fases de la HS tipo I

1. Fase I inicial o rápida:

- 5 a 30 minutos después de la exposición al antígeno
- Resuelve dentro de los 30 minutos
- Vasodilatación, edema, espasmo músculo liso, aumento de secreciones glandulares

Fases de la HS tipo I

Mediadores primarios del mastocito:

- **Aminas biogénicas** (histamina): contracción del músculo liso bronquial, permeabilidad y dilatación vascular aumentada, secreción aumentada de moco
- **Mediadores quimiotácticos** (de eosinófilos, neutrófilos)
- **Enzimas contenidas en el gránulo** (quimasa, triptasa): generan cininas y activan el complemento
- **Proteoglicanos** (heparina)

Fases de la HS tipo I

Fase II: secundaria o retardada

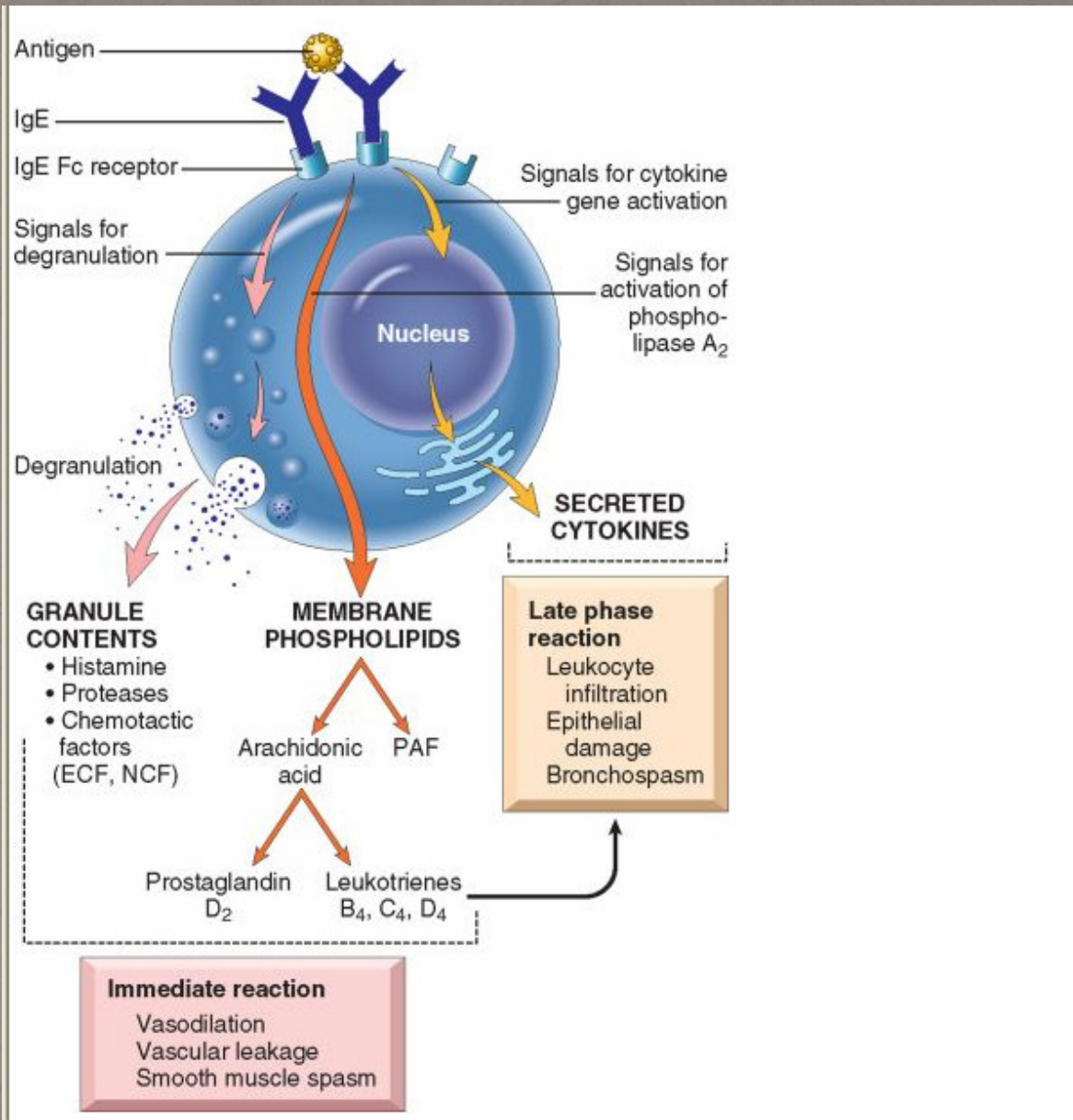
- 2 a 24 horas después de la exposición
- Puede durar días
- Se caracteriza por infiltrado importante de células inflamatorias y daño tisular.

Fases de la HS tipo I

Mediadores secundarios del mastocito:

- **Leucotrieno B4:** quimiotaxis de neutrófilos, monocitos y eosinófilos
- **Leucotrienos C4, D4, E4:** permeabilidad vascular y contracción del músculo liso bronquial, secreción de moco
- **Prostaglandina D2:** broncoespasmo, vasodilatación y secreción de moco

- **PAF** (Factor activador de plaquetas): agregación plaquetaria, liberación de histamina, broncoconstricción, vasodilatación, incremento permeabilidad vascular, quimiotaxis y degranulación de eosinófilos. Importante en la iniciación de la fase tardía.
- **Citocinas**: atraen y activan células inflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6).



Consecuencias de las Reacciones Tipo I

- Anafilaxis sistémica
- Anafilaxis localizada:
 - Rinitis alérgica
 - Asma
 - Alergia Alimentaria
 - Dermatitis atópica

Anafilaxia sistémica

- Administración parenteral u oral de un alérgeno (penicilina,.....)
- Grado de intensidad refleja grado de sensibilización
- Minutos después de la exposición: Prurito , urticaria y eritema
- Luego.....broncoespasmo, edema laríngeo que puede llevar a obstrucción laríngea, choque y muerte en minutos u horas.

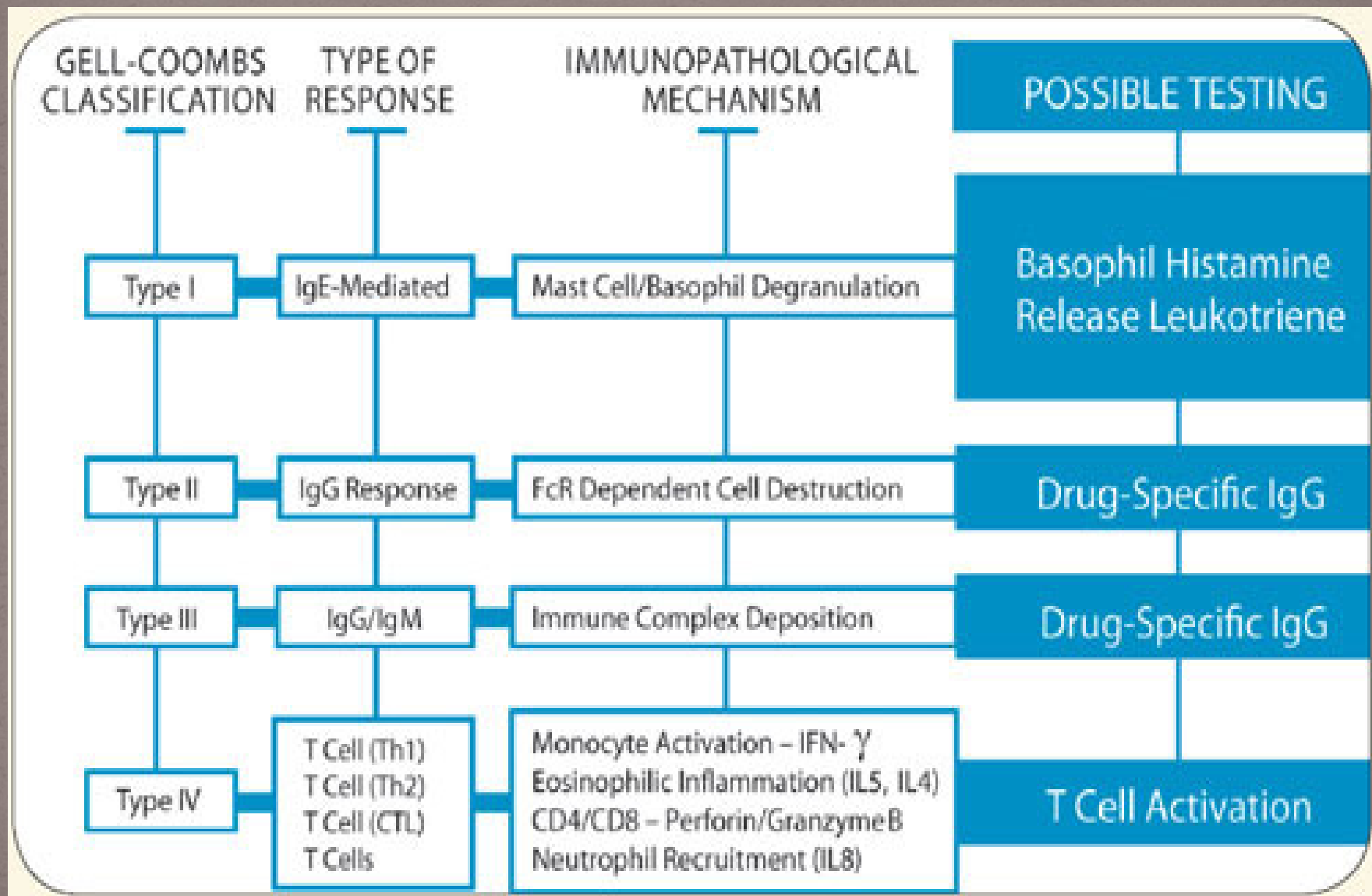


Anafilaxia local

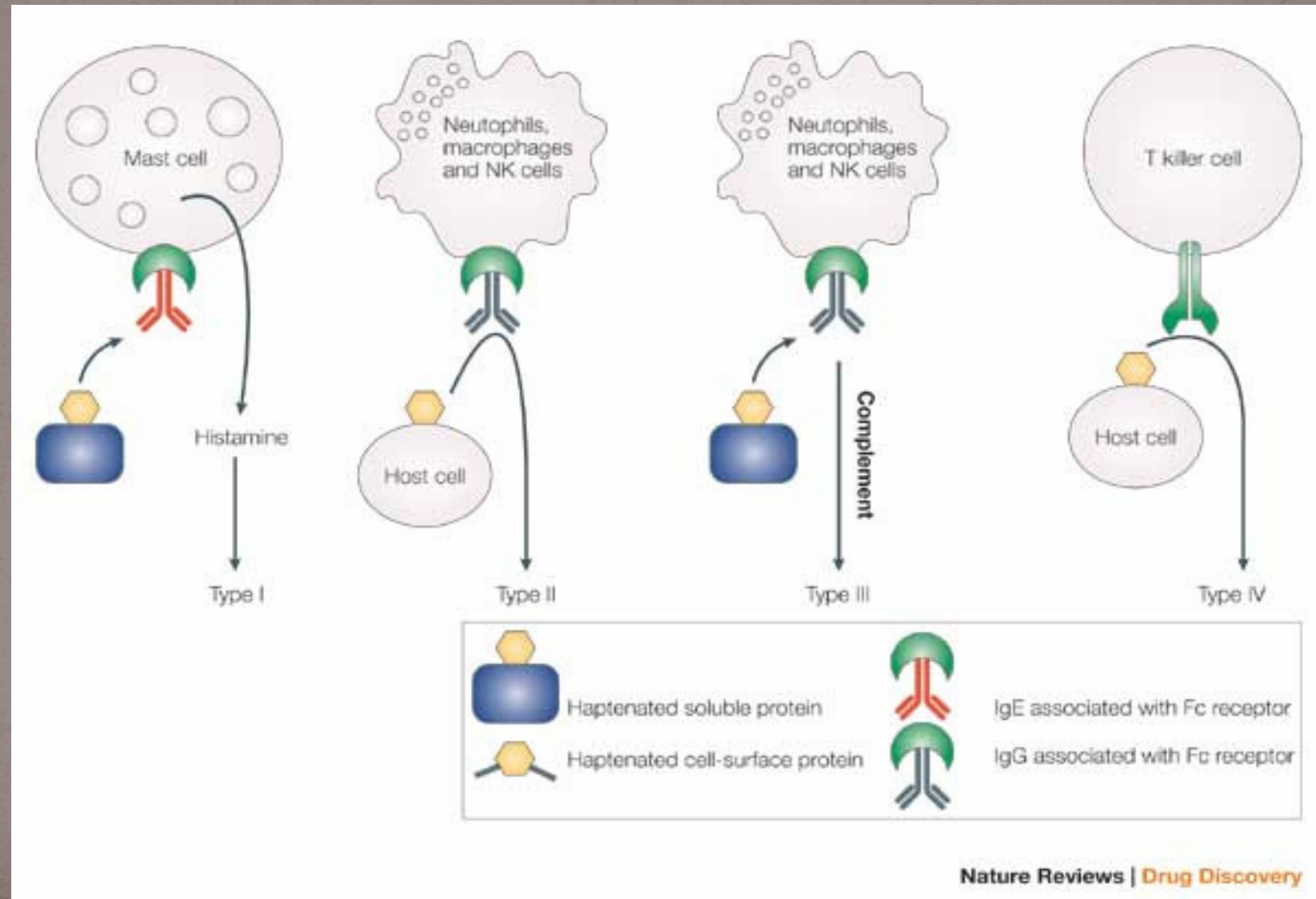
- Alergia atópica
- Predisposición hereditaria en un 10% de la población
- Urticaria, angioedema, rinitis alérgica, asma
- Reacción tipo I a alérgenos ambientales inhalados o ingeridos



Hipersensibilidad a drogas



Hipersensibilidad a drogas



Reacciones de HS a drogas

Table 1 | **Drugs associated with hypersensitivity reactions in humans**

Target tissue	Drugs
Cutaneous	Abacavir, carbamazepine, chlomezanone, dapsona, hydralazine, lamotrigine, lidocaine (lignocaine), penicillin, phenobarbitol (phenobarbitone), phenytoin, procainamide, sulfamethoxazole, trimethoprim
Hepatic	Amineptine, amodiaquine, carbamazepine, co-trimoxazole, diclofenac, dihydralazine, halothane, isoniazid, nifedipine, phenytoin, reserpine, streptomycin, tienilic acid
Haematological	Aminophenazone, amodiaquine, brompeniramine, captopril, chlorpromazine, gentamycin, haloperidol, mianserin, penicillin, rifampicin, sulphamethoxazole, sulphasalazine, valproic acid
Systemic anaphylaxis	Aspirin, cephalosporin, nitrofurantoin, penicillin, quinolone antibiotics, sulphamethoxazole, suxamethonium, tetracycline, thiopental, trimethoprim, tubocurarine, vancomycin, vincristin

*Adapted from REFS 3,4,28,113,114.

Table 2 | **Classification of effector mechanisms of drug immunogenicity**

Classification	Primary triggers	Primary mediators	Examples of signs and symptoms	Examples of drugs	References
Type I or immediate-type hypersensitivity (humoral)	Antigen-binding IgE on mast cells	Histamine and serotonin	Hives and urticaria, bronchoconstriction, hypotension and shock	Penicillin	4
Type II or antibody-dependent cellular cytotoxicity (humoral)	IgG and complement-binding cell-bound antigen	Neutrophils, macrophages and natural killer cells	Haemolysis	Cefotetan	115
Type III or immune-complex disease (humoral)	IgG and complement-binding soluble antigen	Neutrophils, macrophages and natural killer cells, reactive oxygen species and chemokines	Cutaneous vasculitis	Mitomycin-C	116
Type IV or delayed-type hypersensitivity (cell mediated)	Antigen in association with major histocompatibility complex (MHC) on the surface of antigen-presenting cells	Cytotoxic T lymphocytes, macrophages and cytokines	Macular rashes and organ failure	Sulphamethoxazole	117

Ig, immunoglobulin.

Laboratorio

PRUEBAS CUTÁNEAS

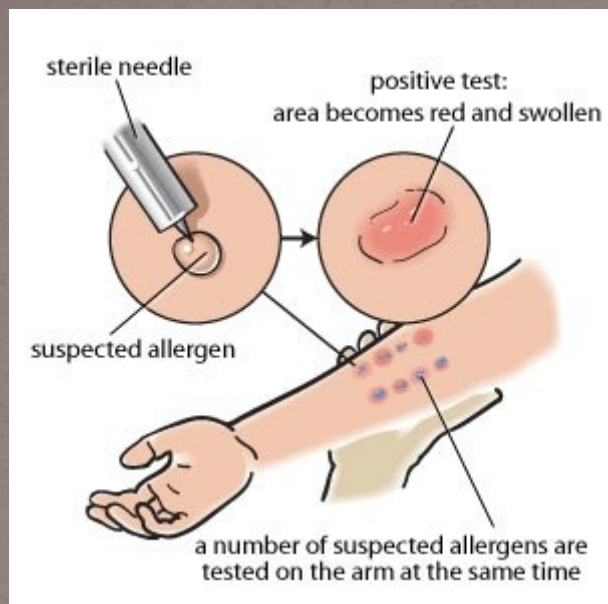
Son un método simple, sensible, rápido y barato para el diagnóstico de enfermedades alérgicas causadas por alergen

- **Escarificación:** (scratch- test) consiste en practicar una ligera escarificación y aplicar en el sitio una gota de alergen.
- **Prick-test.** Es la que habitualmente se utiliza.
- **Intradermorreacción.**

**Hay que observar la triada de Lewis:
pápula, eritema y prurito**

Al realizar estas pruebas se deben tener en cuenta ciertos parámetros generales:

1. Utilizar material desechable, guantes, recipientes adecuados para descartar: lancetas, agujas, jeringuillas, guantes, algodón.
2. Potencia de los extractos alérgicos: disminuye con el tiempo, la dilución y exposición a temperaturas crecientes; los reactivos tienen que ser almacenados en el refrigerador entre 4°C a 8°C, la fecha de expiración debe ser conferida, a pesar de que la activada alérgica se mantenga por largos períodos.
3. No hay límite de edad para desarrollar las pruebas sin embargo, la reactividad es menor en los lactantes y en los ancianos.
4. No debe realizarse una prueba cutánea de alergia en sitios donde la piel se encuentre afectada por cuadros de dermatitis activa, donde exista liquenificación o cuando el paciente tenga dermatografismo, en este último caso se puede administrar antihistamínico antes de la prueba.
5. No hay necesidad de un local especial del consultorio para la realización de las pruebas, pero luego de terminar, los antígenos se deben retornar al refrigerador.
6. Para la interpretación correcta de las pruebas, el paciente debe estar sin el uso de antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, etc. Para tener una fiel interpretación, se debe tener en cuenta lo siguiente: extractos glicerinados producidos por laboratorios confiables y extractos diluidos para pruebas intradérmicas, un control positivo (clorhidrato de histamina en la concentración de 1,0 a 10 mg /mL para prueba de puntura y para prueba intradérmica de 0,01 mg /mL) y un control negativo (solución salina glicerinada al 50% para prueba de puntura y diluyente para prueba intradérmica).
7. La lectura de las pruebas de puntura se hace a los 15 ó 20 minutos, se mide el mayor diámetro y su perpendicular en el punto medio, la suma o la media de estos dos constituye la respuesta y se expresa en milímetros; el alo de eritema es más sensible a la variación de la potencia del extracto, un eritema de más de 10 milímetros, independiente de la respuesta de la pápula tiene un valor predictivo de enfermedad alérgica. Un diámetro de la pápula de 3 milímetros está asociado a enfermedad alérgica. La presencia de una pápula en el control negativo, está relacionada con trauma por la lanceta o dermatografismo .
8. Dosis de los extractos para prueba cutánea.



Las pruebas cutáneas fueron introducidas por Backley en 1865.

En 1924, Lewis y Grant describieron el prick test, que fue modificado en 1975 por Pepys.

El prick test es una técnica por la que intentamos demostrar una reacción mediada por IgE, a nivel cutáneo, mediante la aparición de una pápula con eritema.

“Prick test”

- Administración cutánea del alérgeno ($0.03\mu\text{l}$) por medio de una lanceta estéril y sin atravesar la dermis.
- La medida de la reacción (pápula y eritema) se realiza a los 15-20 minutos, se expresa cuantitativamente (producto de los diámetros o cálculo de áreas).

Falsos positivos:

- Ingesta de antihistamínicos, corta edad del paciente (menor de 2 años), mala elección de los alérgenos a probar, piel hipersensible.



La prueba **intradérmica** es la prueba utilizada antes de que apareciese el prick test. En 1908 Mantoux desarrolló un método de intradermorreacción, **que fue adaptado por Schloss en 1912 para el diagnóstico de las enfermedades alérgica**

Prueba de transmisión pasiva (P-K)

- El test de P-K (Prausnitz y Küstner) es una prueba clásica en el diagnóstico de alergia.
- Consiste en la transmisión pasiva de la sensibilidad inmediata de un alérgeno de un paciente a un individuo sano.
- **A través de la inyección intradérmica de suero del donante al receptor.**

- La IgE específica del paciente se fijará a los mastocitos dérmicos del receptor.
- Después de 48 hrs se inyecta el antígeno en el lugar sensibilizado, desarrollándose pápula y eritema de la reacción inmediata.
- Esta técnica ha caído en desuso, debido al descubrimiento de pruebas de laboratorio para medir IgE específica y al riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas a través del suero del donante.

Pruebas de provocación



Prueba de provocación conjuntival.

Consiste en instilar una gota del extracto alérgico a diferentes diluciones, directamente en el fondo de saco conjuntival inferior. Debe comenzarse con altas diluciones para evitar una respuesta violenta de la conjuntiva. Se considera positiva cuando aparece prurito, lagrimeo, hiperemia conjuntival, rinorrea, obstrucción nasal o estornudos

Prueba de provocación oral. La prueba de provocación oral se considera la prueba gold standard en el diagnóstico de reacciones alérgicas a alimentos y medicamentos. Se puede realizar de forma abierta, o bien a simple o doble ciego. La provocación oral abierta se basa en la ingesta del alimento sospechoso tras haber sido preparado de la manera habitual a cómo se consume.

Hoy en desuso, por razones éticas.....



Determinación de IgE total

- La IgE es un marcador de la **hipersensibilidad inmediata**, valores superiores a 120 U/ml o 280 ng/ml indican una predisposición atópica sugestiva.
- Pacientes con IgE elevada no presentarán síntomas evidentes y por otra lado, es frecuente hallar a pacientes alérgicos a pólenes con niveles normales de IgE.

- Los valores de IgE son relativos en el diagnóstico de enfermedades alérgicas, su máxima utilidad es en la predicción de riesgo alérgico de recién nacidos, hijos de padres atópicos (cifras superiores 0.9-1.0 U/ml).
- **Se realiza por métodos sensibles y específicos de radioinmunoanálisis (PRIST), electroquimioluminiscencia (ECLIA) o fluoroinmunoanálisis.**

Determinación de IgE específica

- Se detecta la existencia de IgE específica a un antígeno concreto.
- La técnica más habitual es RAST (radio-allergo-sorbent-test).
- Se mide la IgE libre en suero (en cantidad mucho menor que la fijada a mastocitos).
- Esta indicada en el caso de que haya inconvenientes para efectuar pruebas cutáneas, resultados equívocos de éstas, contrariedad con la historia clínica.

Técnica de RAST

- Se emplea un disco de celulosa que sirve como inmunoabsorbente, al cual se unen los alergenios proteicos de manera covalente con bromuro de cianógeno.
- El alergenio se incuba con el suero de prueba, induciendo reacción con los anticuerpos específicos.
- Se lava el disco con buffer, se incuba con un anticuerpo heterólogo marcado con I^{125} y dirigido contra IgE humana.

Tipos de alergia

- A los ácaros del polvo
- A los animales
- A los alimentos
- A los Medicamentos
- A las picaduras de insectos
- Al Polen

- Se hace un segundo lavado, para eliminar el anti-IgE marcado que no reaccionó
- La cantidad de radiactividad medida en un contador gamma es proporcional a la cantidad de anticuerpo IgE específico en el suero del paciente.

DESVENTAJAS

La cantidad de anticuerpos IgE séricos no siempre es un reflejo directo del anticuerpo unido a los mastocitos que tiene importancia biológica. El resultado de la prueba puede ser falso positivo en pacientes con un nivel total alto de IgE, debido a la unión inespecífica del alérgeno a algunos inmunoabsorbentes.



Immuno CAP Specific IgE

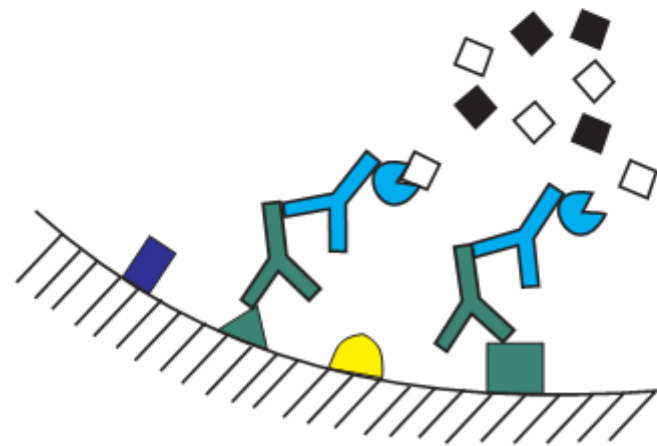
- In 1989, Pharmacia Diagnostics AB reemplazó el RAST por un test más específico denominado **ImmunoCAP Specific IgE blood test**
- También descripto como CAP RAST or CAP FEIA (fluoroenzymeimmunoassay)

The Design

Immunoassay principle

Sequential immunometric assay

- ✓ high sensitivity and specificity
- ✓ high precision
- ✓ wide measuring range



Determinación de IgE sérica

Está basada en la tecnología de IMMUNO-CAP e incluye reactivos y un sistema automatizado con el correspondiente software.

El sistema consta de un carrier (inmuno-CAP) que es un soporte de celulosa al que se une covalentemente, tras la activación con bromuro de cianógeno, una anti-IgE monoclonal, si se desea determinar IgE total o bien el alérgeno, en el caso de IgE específica.

El sistema utiliza una anti-IgE marcada con β -galactosidasa y un sustrato que produce un fluorocromo



Es menos sensible que las pruebas cutáneas.

Solid phase: ImmunoCAP

- 3-dimensional cellulose polymer

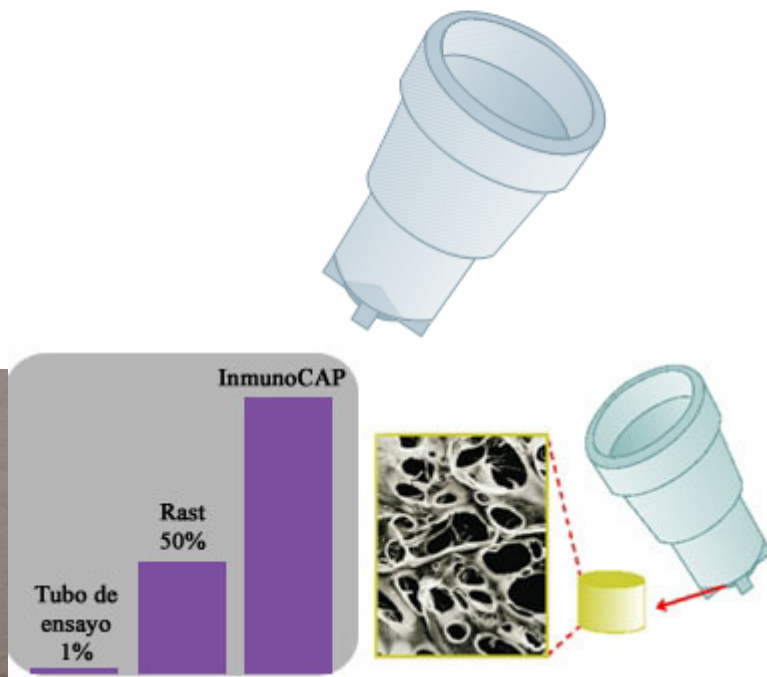
Characteristics:

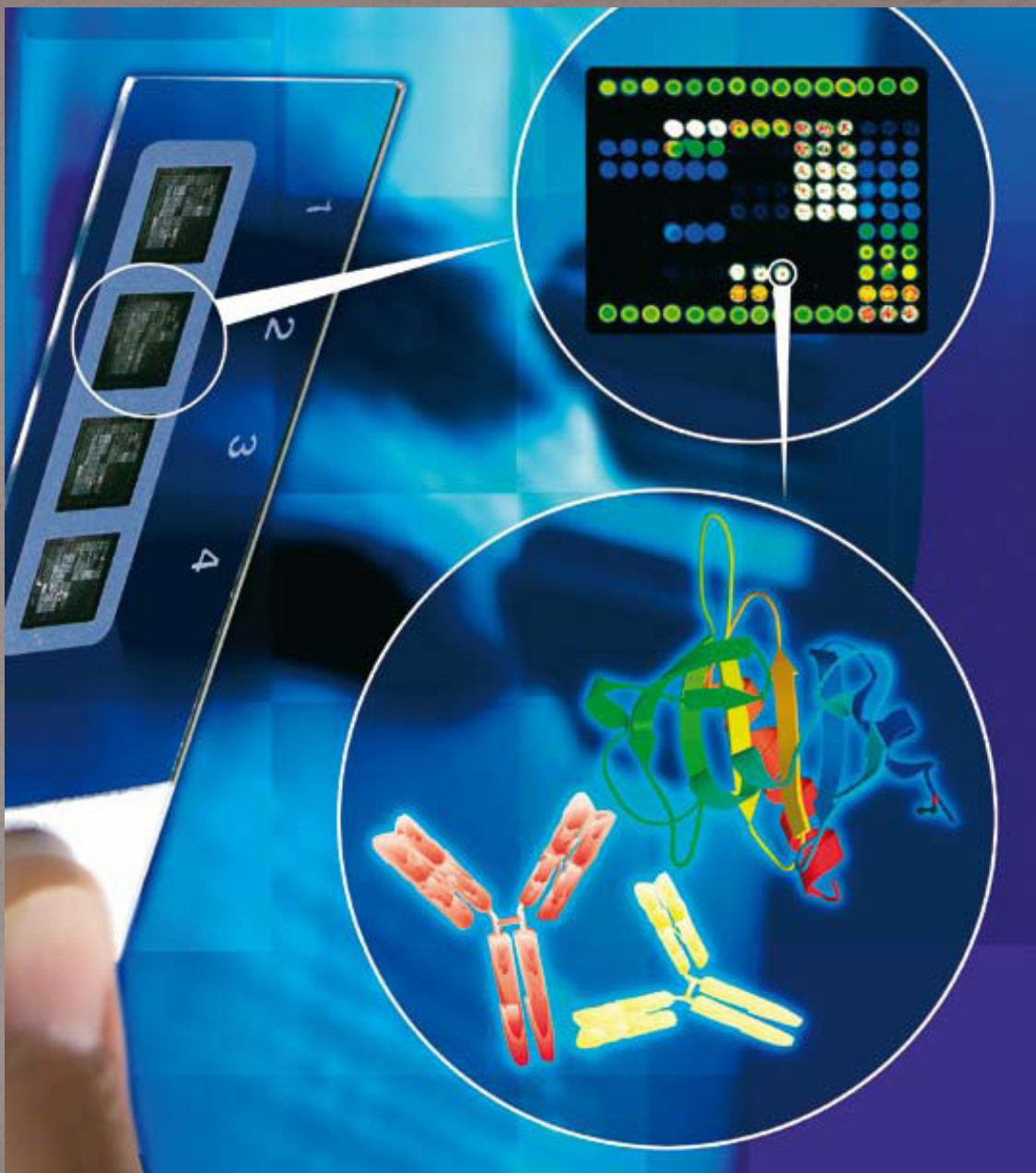
- Very large inner surface
- Porous
- Elastic

- Covalent coupling through CNBr-activation



El polímero de celulosa con el que trabaja ImmunoCAP, tiene una gran capacidad de unión IgE-alergeno específico de hasta un 300% más con respecto a los métodos antes disponibles como el tubo de ensayo y el disco de papel (RAST).





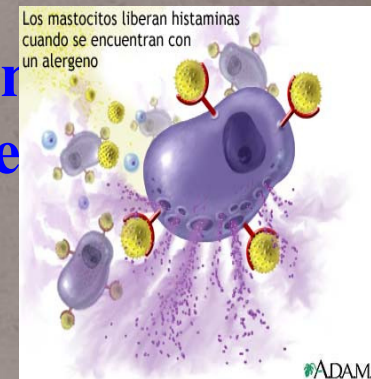
ImmunoCAP ISAC - Microarrays



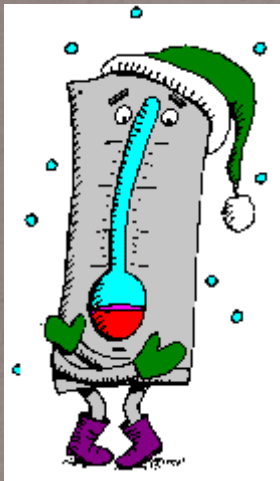
- Basada en la moderna **tecnología de los biochips**
ImmunoCAP ISAC es una plataforma multiplexin y de microinmunoensayos que permite determinar, en el panel actual, hasta 103 componentes alérgicos, nativos y recombinantes, pudiendo obtener un perfil de sensibilización del paciente alérgico de una manera más específica y completa. Los resultados de ImmunoCAP ISAC dan un valor de extrema utilidad para:
 - Una mejor y más específica definición del patrón de sensibilización del paciente.
 - Una herramienta que nos ayuda a instaurar una más adecuada y eficaz Immunoterapia específica (ITE).

Test de Liberación de Histamina (TLH).

- Esta técnica busca determinar el grado de sensibilización de un individuo frente a un determinado alérgeno, mediante la cuantificación de la histamina que se libera al medio extracelular.
- El método utilizado es el ideado por Shore y autor por Siraganian que cuantifica fluorométricamente histamina.
- Mediante varios procesos químicos en los que la histamina se arrastra y se une en condiciones alcalinas al dialdehído ftálico (OPT), se forma un complejo capaz de emitir fluorescencia; la magnitud de la fluorescencia emitida es directamente proporcional a la cantidad de histamina en la muestra.



Test de Activación de Basófilos (TAB)



- El TAB constituye una técnica fiable en el diagnóstico de reacciones alérgicas mediadas por IgE, frente a aeroalergenos, látex y medicamentos, tales como betalactámicos, omeprazol, AINEs.

La utilización conjunta de TAB y CAP (IgE específica) permite diagnosticar un 65% de los pacientes alérgicos a betalactámicos.

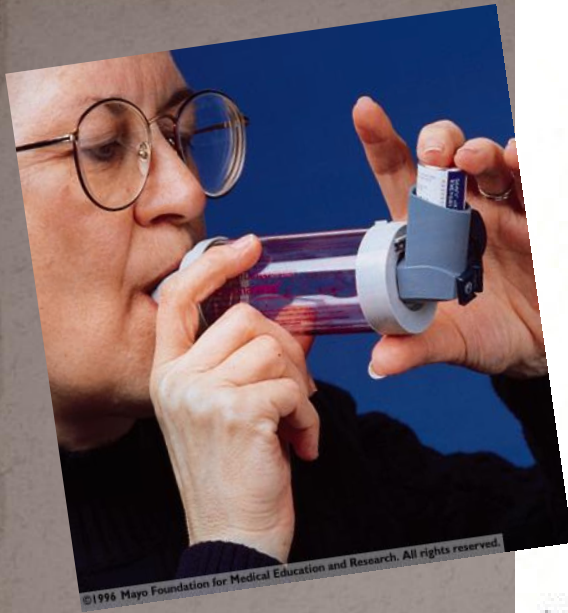
El uso combinado de pruebas cutáneas y TAB en alergia a metamizol detecta el 70% de los casos.

¿En qué consiste????

- El **CD63** es un tetraspano, proteína granular de 53 Kda que se expresa no sólo en los gránulos del basófilo y en la superficie de éste cuando se activa, sino también en monocitos, macrófagos y plaquetas. **Esta proteína es el único marcador conocido que aparece en la superficie del basófilo cuando se activa. La expresión de este marcador se correlaciona con la degranulación, lo que hace que esta molécula sea un marcador ideal de activación del basófilo**
- En la técnica de **estimulación in vitro** con el alérgeno, las células de sangre periférica son incubadas con el alérgeno sospechoso durante un periodo de 15–40 minutos y a 37°C. Tras parar la reacción, se procede a la tinción con anticuerpos marcados con fluorocromos: Anti-CD63-PE y anti-IgE-FITC. Se utilizan dos controles, el negativo, en el que las células se incuban con el buffer utilizado en el ensayo, que contiene IL3 (control negativo o estimulación basal) y como control positivo se puede utilizar una anti-IgE.
- La evaluación de la positividad de los resultados se realiza en base a la estimación de los puntos de corte para cada alérgeno, tras realización de curvas ROC.

Triptasa sérica: ImmunoCAP Triptasa

- Liberada por los mastocitos que se encuentran en piel, pulmón e intestino
- Proteasa: 2 isotipos
 - Alfa : libre en plasma. Aumentado en mastocitosis sistémica
 - Beta: almacenada en mastocitos junto con histamina (tetrámeros)
- Tiene pico a los 15-120 min.(histamina a los 5). Vida media 1 a 2,5 horas
- IMPTE: *1ª muestra lo antes posible (***)etiquetar las horas).*
- *2ª muestra 1-2 horas tras el comienzo de síntomas*
- *3ª muestra a las 24 horas (nivel basal → control para excluir mastocitosis)*
- Alta especificidad (93%) y VPP (95%) y baja sensibilidad
- Se mide con *ImmunoCAP fluorescense ezyme inmunoessay (FEIA)*
- Más valor el incremento en la concentración que los niveles basales (> 25 mcg/ml)



©1996 Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.



Tratamientos



Evitar los alergenos




Medicamentos



Vacunas de alergia (inmunoterapia)

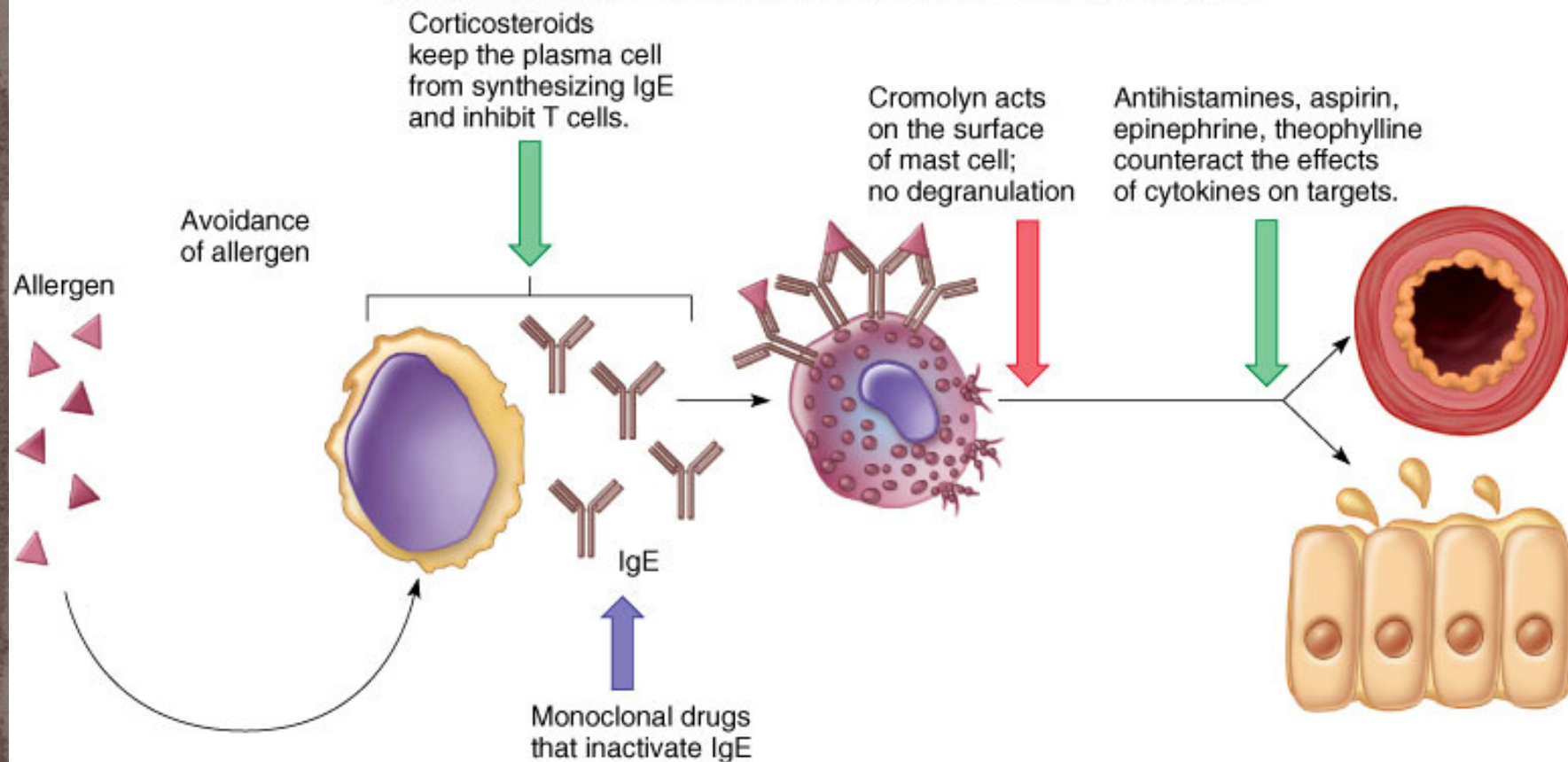


Continuar con la educación sobre las alergias 



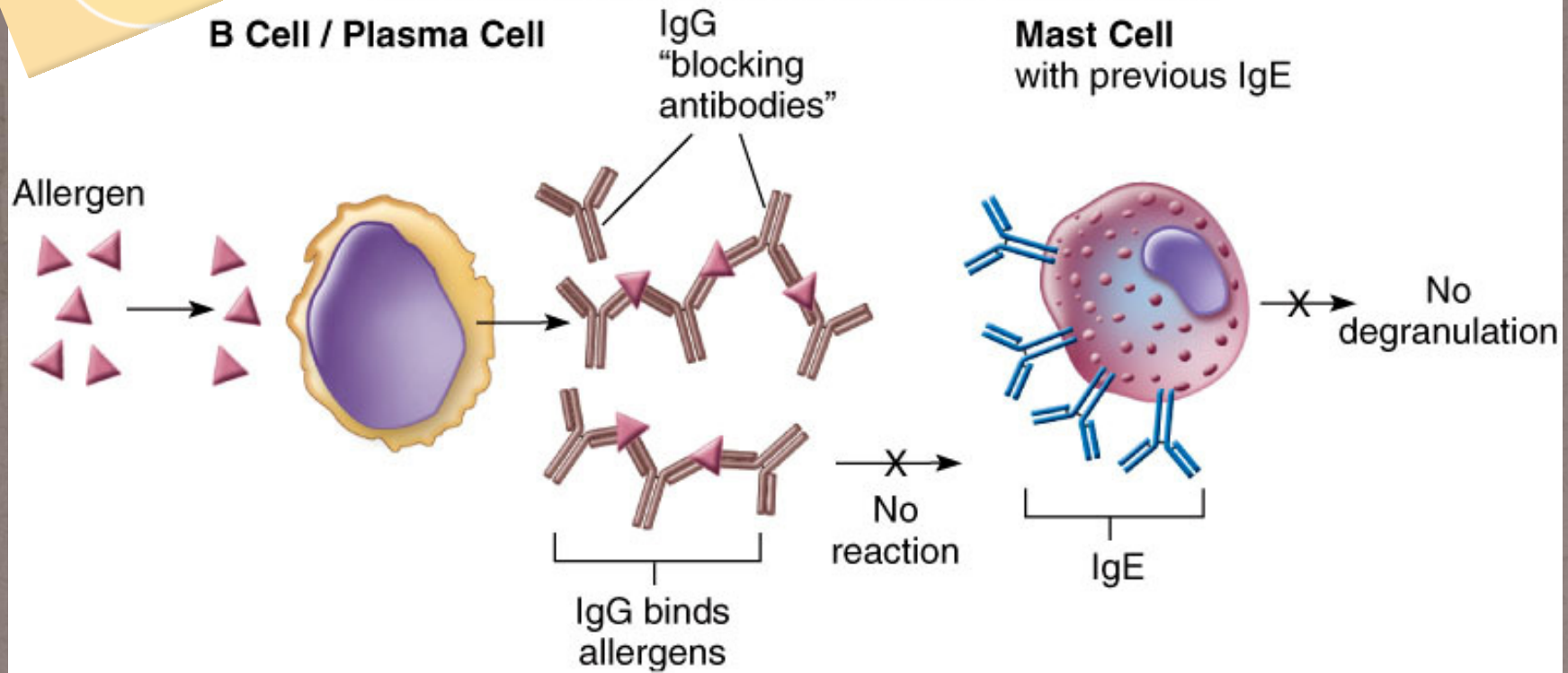
Estrategias para evitar los síntomas alérgicos

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



Hiposensibilización

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



La vacunación debe realizarse constantemente durante un período de entre dos y tres años con el fin de que el tratamiento sea satisfactorio. En función del cuadro sintomático, puede ser necesario administrar adicionalmente un tratamiento farmacológico.



Alergia alimentaria



¿Qué son las Alergias Alimentarias?



- **Año 50 a.c. Lucrecio “ Lo que es alimento para unos para otros fue para otros un veneno activo ”**
- Las Alergias Alimentarias son reacciones adversas a los alimentos que tienen en su origen un mecanismo inmunitario (INFOSAN N° 3/2006).

Frecuencia de la Alergia por Alimentos

- Menores de 3 años: 6%
- Población General: 3%




- **En Argentina:**
 - **5,1% creen que tienen alguna Alergia Alimentaria**
 - **2,5% han sido diagnosticados por un médico**

Medicina / LAS COMIDAS y los peligros para la salud

Alerta, alérgicos:

.....durante las Fiestas aumentan los riesgos

Principales alimentos que causan alergia



Maní
Es uno de los más peligrosos. Pequeñas cantidades pueden desencadenar reacciones severas.

Frutos secos
Nueces y almendras, muchas veces están enmascaradas en turrone y masapanes y los alérgicos pueden comerlos sin darse cuenta.

Pescado
Es la causa más frecuente de alergia. Las proteínas presentes en el atún, la caballa, el salmón, la trucha, son las causantes de las reacciones.

Mariscos
Adquirió relevancia debido al aumento del consumo en el mundo. Los crustáceos (langostino, camarón y cangrejo) son más alérgicos que los moluscos.

Kiwi
Aunque se conoce su alergenidad hace 30 años, el aumento de casos se debe a su consumo masivo.

Huevo
La clara es la que contiene la mayor parte de las sustancias que provocan alergia.

Síntomas
Pueden aparecer a los pocos minutos o hasta dos horas después de la ingestión del alimento.

- Urticaria.
- Dificultad para tragar y respirar.
- Dolor abdominal o diarrea.
- Picazón de la boca, garganta y ojos.
- Inflamación de párpados, cara, labios y/o lengua.
- Náuseas y vómitos.
- Shock anafiláctico.

Consejos y recomendaciones

- Ante la aparición de cualquier síntoma extraño se debe consultar al médico.
- Eliminar de la dieta el alimento que causa alergia, en el caso de que se conozca.
- Leer con atención las etiquetas de los dulces navideños si se es alérgico a los frutos secos.
- Si es alérgico a la leche, preste atención a las etiquetas de patés y embutidos, que muchas veces, la utilizan para su elaboración.
- Si existen antecedentes de reacciones graves, tener siempre a mano la medicación de rescate (adrenalina inyectable).

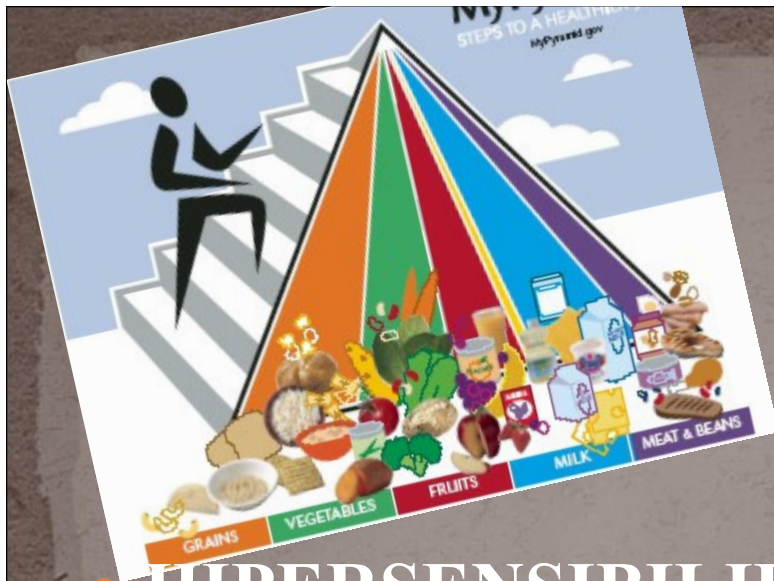
Fuente: Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica y Dr. Martín Bozzola

Infografía: G.P.

Aunque en Argentina no existan datos precisos sobre las alergias alimentarias, el doctor Wenceslao Sánchez de la Vega estima que se pueden extrapolar cifras como las de USA, Francia y Australia: **"alrededor del 3% de los adultos padece allí de alergia alimentaria, lo que en Argentina sumaría poco más de un millón de personas"**. La Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica asegura que, en el caso de los **niños menores de tres años, el porcentaje podría subir al 6%**

Pero las cifras están en aumento. Aunque no se saben exactamente las causas, muchos especialistas conjeturan en que el porcentaje esta creciendo debido a que las precauciones de higiene que se toman en la actualidad modificarían la respuesta de nuestro sistema inmunológico.

- **La intolerancia alimentaria** se puede definir como una condición en la que se producen efectos adversos tras ingerir un alimento en concreto o un ingrediente culinario. La intolerancia alimentaria genuina es distinta de la aversión alimentaria psicológica, en la que la persona odia una comida y cree que el alimento en cuestión le produce una reacción determinada.
- **La alergia alimentaria genuina** se produce cuando tiene lugar una reacción inmunológica determinada en el cuerpo como respuesta a la ingestión de un alimento determinado. Las alergias se manifiestan en grupo, de manera que las personas que son alérgicas a determinados alimentos también pueden ser alérgicos a otros factores medioambientales, como por ejemplo, al polvo, al pelo de los animales o al polen.



2003 World Allergy Organization-
Nueva Nomenclatura-
Reacciones Alérgicas y similares.



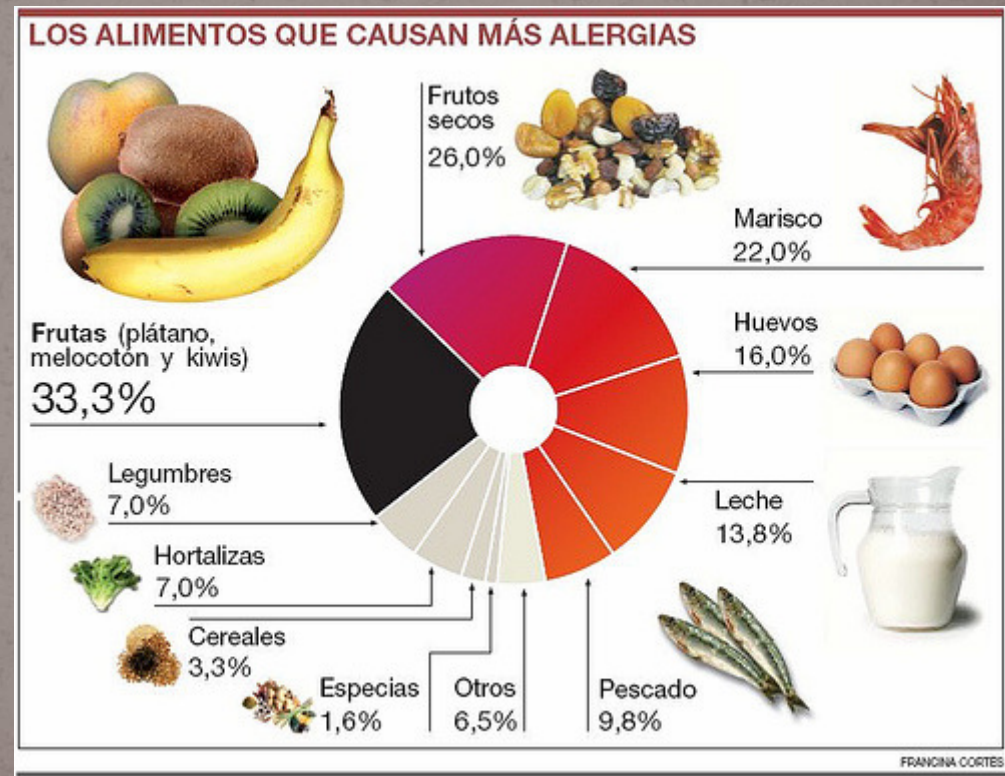
- **HIPERSENSIBILIDAD A LOS ALIMENTOS**
- **Alergia a los alimentos:**
 - Mediada por IgE, (alergia Leche de Vaca).
 - No mediada por Ig E (Enfermedad Celíaca).
- **Hipersensibilidad NO alérgica.** (Intolerancia a Lactosa, Hipersensibilidad a los Sulfitos,.....).

EPIDEMIOLOGIA

- En USA : 6% de los niños pequeños y 3.7 % de los adultos tienen alergia alimentaria.

Si bien cualquier producto puede generar alergia, son ocho alimentos los que causan la mayoría de las reacciones. **El llamado grupo de los "grandes ocho"** esta compuesto por: maníes, frutas secas, huevo, leche de vaca, mariscos, pescados, trigo y soja.

Por nuestras costumbres alimentarias, en Argentina las alergias se presentan principalmente ante el pescado, leche y huevo.



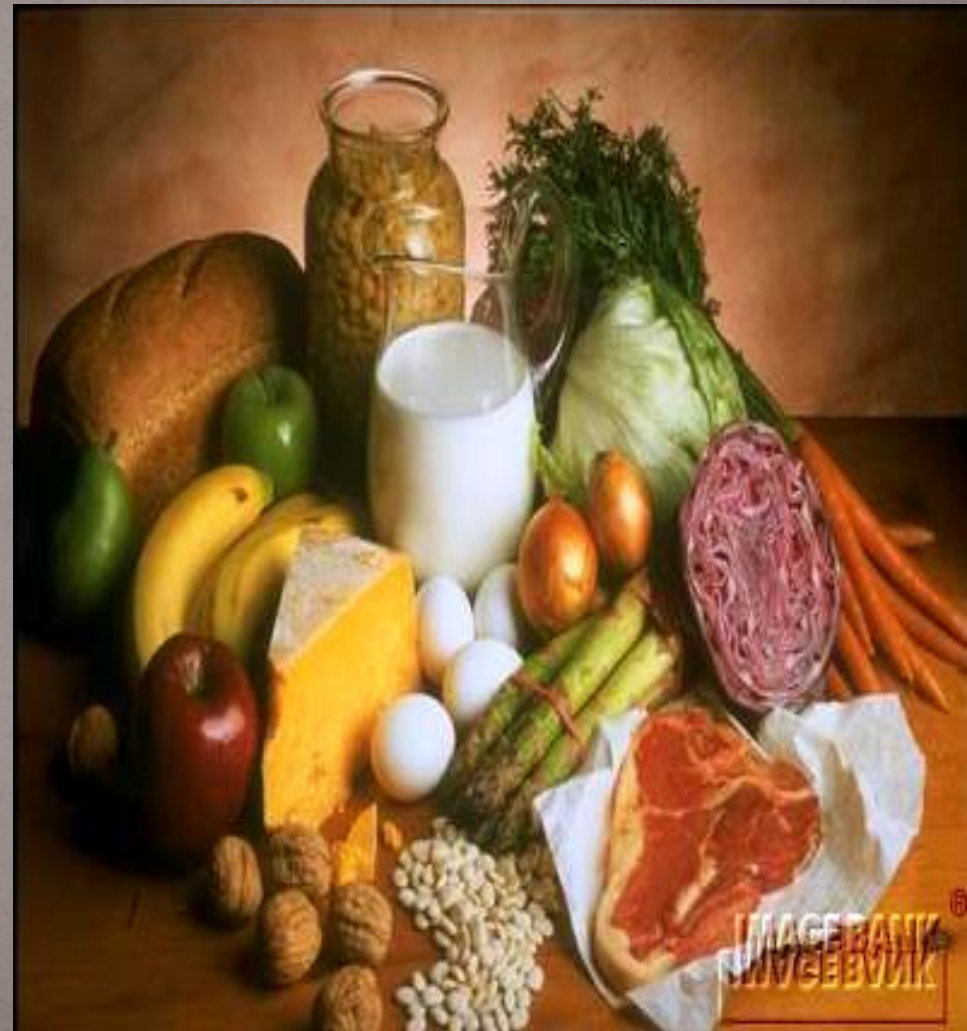
PRINCIPALES ALERGENOS ALIMENTARIOS

Responsables del 90%
de las reacciones
en niños :

- Leche
- Trigo
- Huevo
- Pescado
- Maní
- Nueces
- Soya

Responsables del 90%
de las reacciones
en adultos :

- Maní
- Pescado
- Nuez

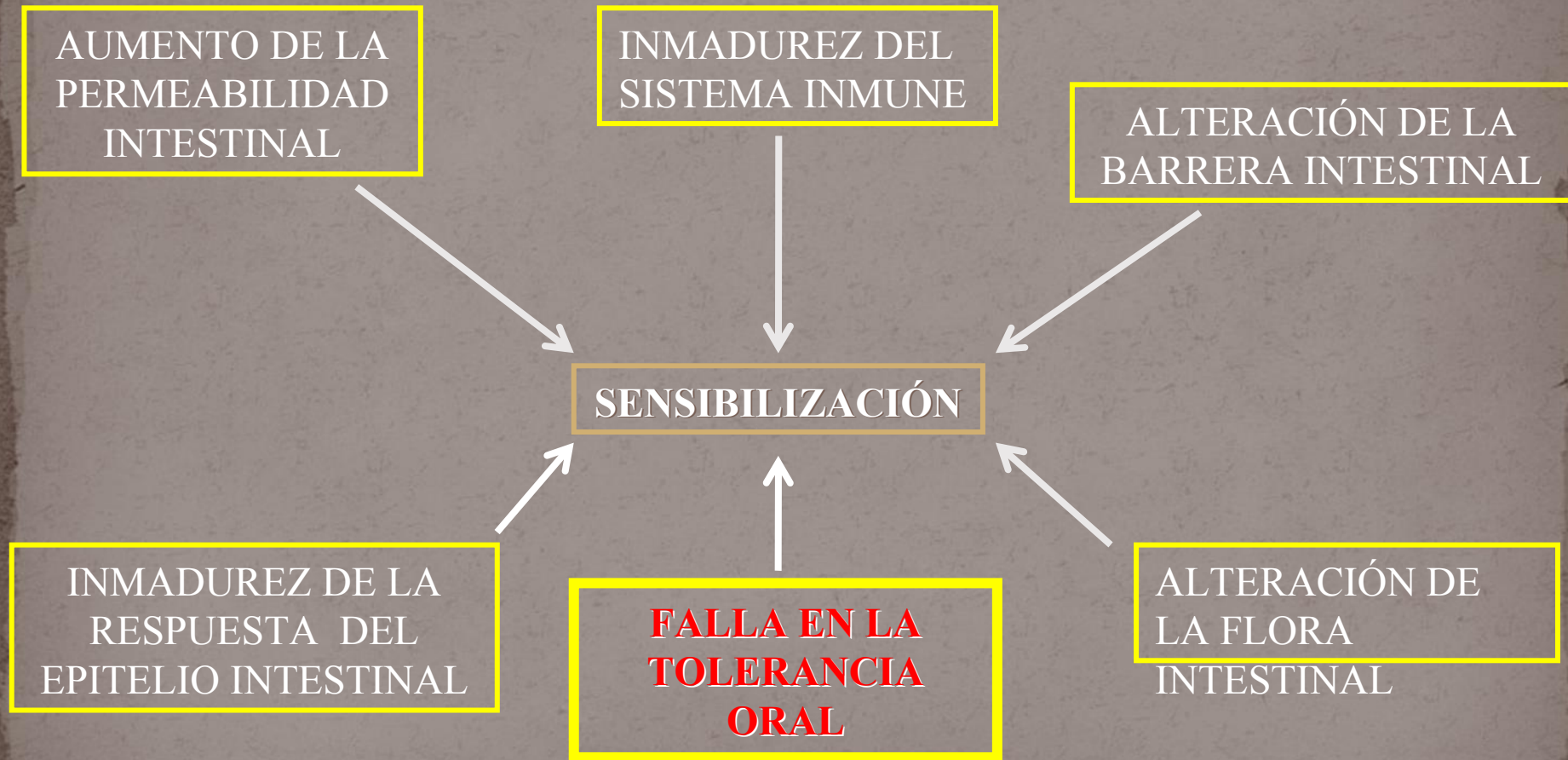


EPIDEMIOLOGIA

- Alergia precoz a leche, huevo y soya resuelve en 80% en edad escolar.
- Alergia a mani , nueces y mariscos son consideradas permanentes.
- Solo 20% de niños con alergia a mani se controla a los 5 años.
- Reacciones a frutas son frecuentes , aproximadamente un 5 % , pero no son severas



PATOGENÉNESIS

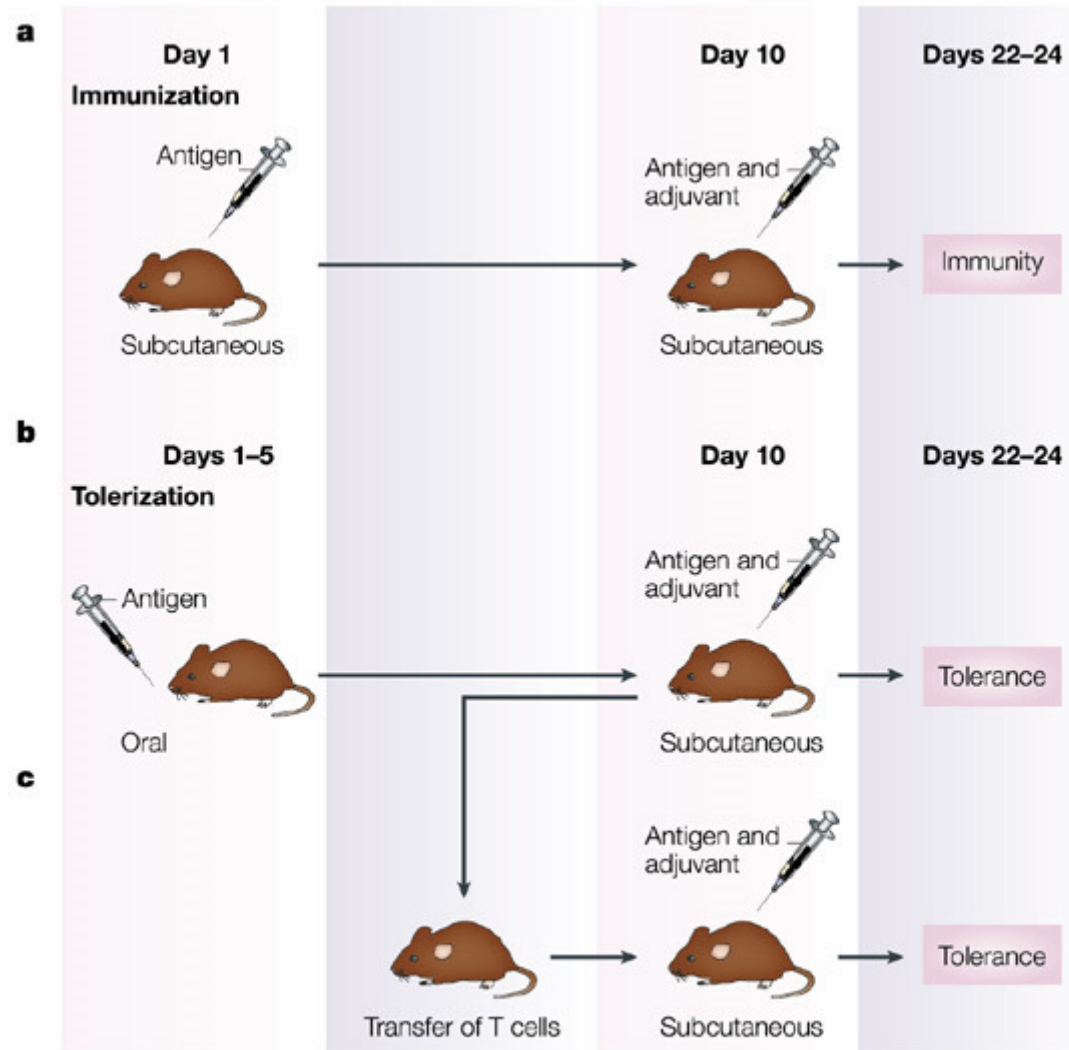


© Original Artist
Reproduction rights obtainable from
www.CartoonStock.com

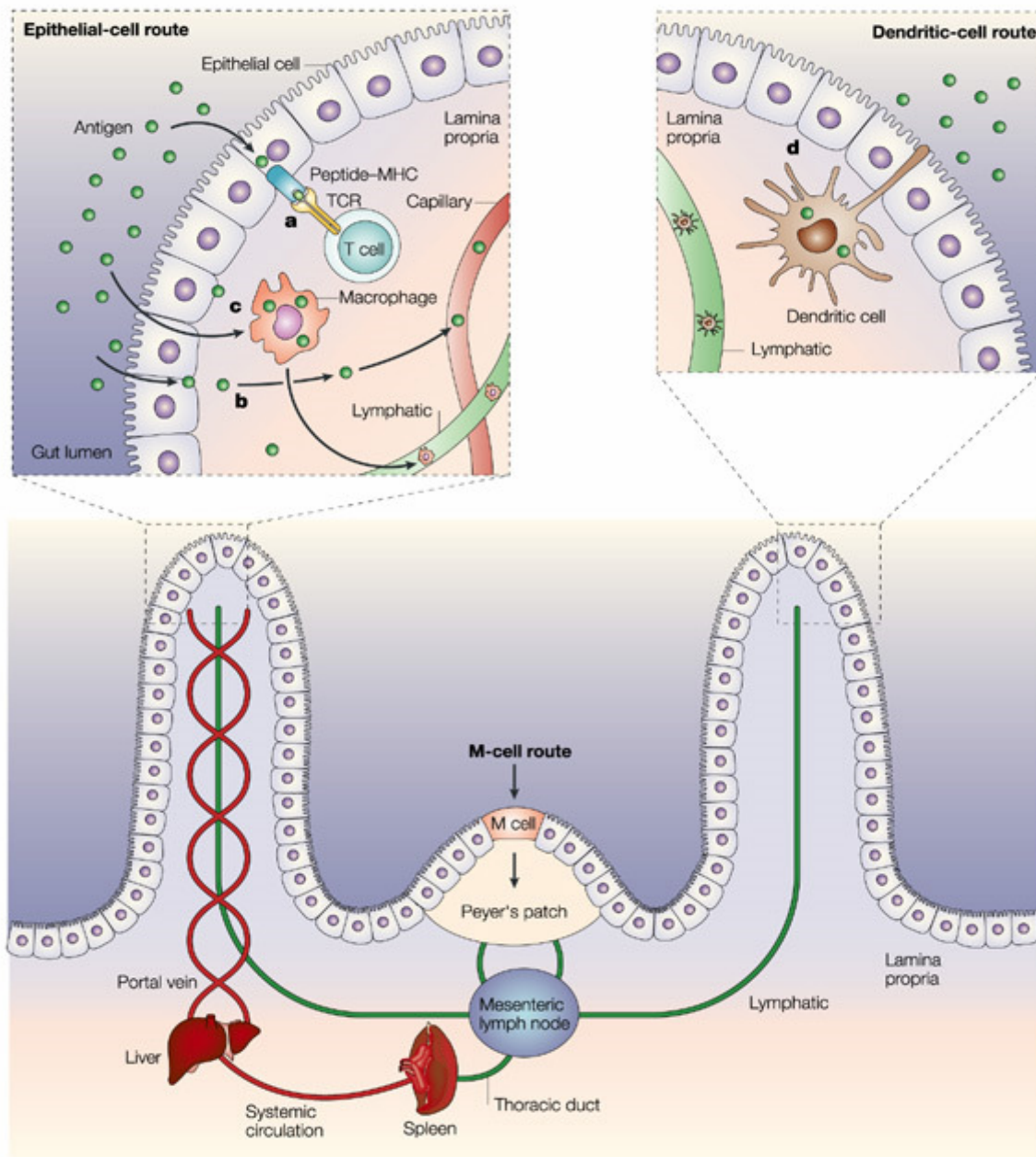


Tolerancia oral

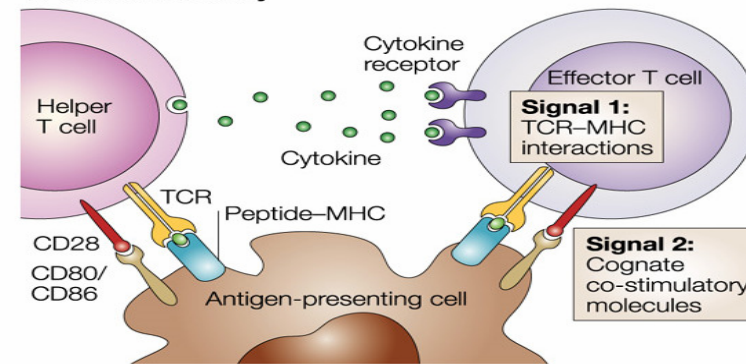
Inducción de tolerancia oral



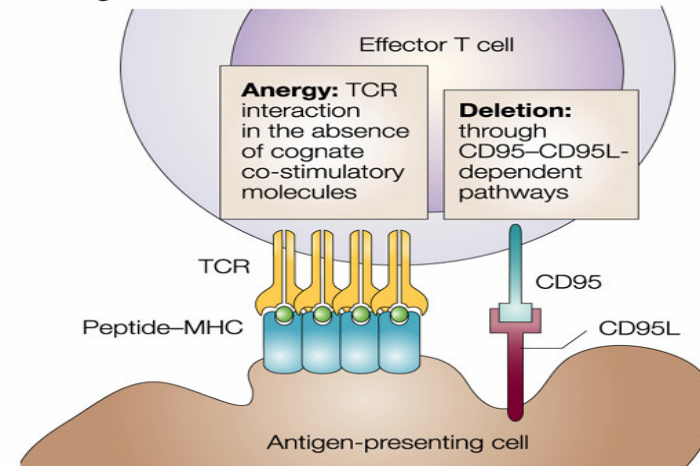
Rutas de ingreso de los alimentos



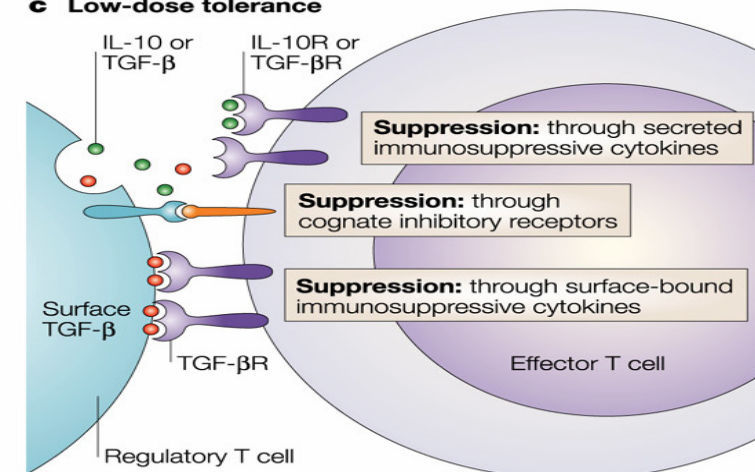
Mecanismos de inducción de tolerancia oral



b High-dose tolerance



c Low-dose tolerance



MECANISMOS DE DEFENSA

NO INMUNOLÓGICOS

- Bloqueo de la penetración de Ag ingeridos:
 - Células epiteliales
 - Microvellosidades
 - Uniones estrechas intercelulares
 - Peristaltismo intestinal
- Destrucción de Ag ingeridos: Amilasa, pepsinas, enzimas pancreáticas.

INMUNOLÓGICOS

- Bloqueo de la penetración de Ag ingeridos:
 - IgA específica en la luz intestinal

REACCIONES ADVERSAS A LOS ALIMENTOS

1. **Intolerancia (sensibilidad no alérgica)** : lactosa, galactosa, alcohol
2. **Farmacológica** : Cafeína, Tiramina (quesos), alcohol, histamina.
3. **Tóxicas** : envenenamiento por toxinas bacterianas.
4. **Alergia alimentaria** : Mediada por Ig E , no mediada por Ig E y mixta.
5. **Simuladas** : S. Aurículotemporal, rinitis gustativa

CLASIFICACIÓN

Ig E



No Ig E

Hipersensibilidad gastrointestinal
inmediata
Síndrome alérgico oral

Esofagitis eosinofílica
Gastritis eosinofílica
Gastroenterocolitis eosinofílica

Enterocolitis alérgica
Proctitis alérgica
Enteropatía alérgica
Enfermedad celíaca

TABLE 1. Named Gastrointestinal Food-Allergic Disorders of Infancy and Childhood

Disorder	Key Symptoms/Signs/Features
IgE antibody mediated, acute onset Immediate gastrointestinal hypersensitivity	Acute onset nausea, emesis, pain; diarrhea may follow; foods: milk, egg, wheat, soy, peanut, tree nuts, seafood
Oral allergy syndrome	Pruritus, mild edema confined to oral cavity caused by IgE antibodies originally induced by pollen sensitization that react with homologous proteins in certain uncooked fruits/vegetables
IgE antibody associated in some cases/cell mediated, delayed-onset/chronic Eosinophilic gastroenteropathies	Symptoms vary upon site(s)/degree of eosinophilic inflammation; esophageal: dysphagia, pain; generalized: ascites, weight loss, protein losing enteropathy, edema, obstruction; multiple foods
Cell-mediated, delayed-onset/chronic Dietary protein enterocolitis	Chronic exposure: emesis, diarrhea, poor growth, lethargy; reexposure after restriction: emesis, diarrhea, hypotension (15%) \approx 2 h after ingestion; foods: milk, soy, grains
Dietary protein proctitis	Mucousy, bloody stools; causes: breast milk with maternal cow milk ingestion, cow milk
Dietary protein enteropathy Celiac disease	Malabsorption, edema, emesis, poor growth, usually caused by cow milk Malabsorption, diarrhea, response to gluten, HLA-DQ2 associated

TABLE 4. Features and Diagnostic Tests Helpful for Diagnosis

Disorder Under Consideration	Central Diagnostic Tests*	Additional Diagnostic Tests†	Natural Course	Routine for Follow-up
Immediate gastrointestinal hypersensitivity	PST, RAST	OFC	Depends upon food	Repeat PST/RAST, OFC
Oral allergy syndrome	PST	OFC, RAST	Prolonged	PST, RAST, OFC if suspected resolution
Eosinophilic gastroenteropathies	Biopsy, ED	PST, RAST, OFC	Prolonged	Biopsy, OFC, PST, RAST
Dietary protein enterocolitis	ED (OFC)	PST, RAST, OFC, sepsis evaluation	2 y	OFC
Dietary protein proctitis	ED	Usually none, biopsy if recalcitrant, stool culture	1-2 y	Gradual reintroduction
Dietary protein enteropathy	Biopsy, ED	PST, RAST, OFC	2 y	OFC
Milk-induced reflux, colic, or constipation	ED and OFC	pH probe, biopsy, trial reflux medications	Reflux/colic-resolves beyond age 1-2 y	OFC
Celiac disease	Serologies, biopsy		Permanent	Routine health visits

PST indicates prick skin test; ED, elimination diets; OFC, oral food challenge.

* The history is paramount to the diagnosis of all of the disorders.

† May be needed to verify specific foods involved, selected on the basis of various needs (nutrition, ruling out other disorders, etc).

SIGNOS DE SOSPECHA DE ALERGIA ALIMENTARIA

- Manifestaciones gastrointestinales inmediatas luego de ingesta de un alimento específico.
- Heces con moco y sangre en un lactante.
- Malabsorción y enteropatía perdedora de proteínas.
- Vómitos, diarrea o disfagia subagudas o crónicas.
- Alteración en el crecimiento.
- Síntomas gastrointestinales en paciente con atopía.
- Cólico infantil de difícil manejo.

TRATAMIENTO

- Dieta de exclusión de alérgenos específicos.
- Medicamentos
- Prevención



DIETA DE EXCLUSIÓN

- Leche de vaca :
 - 86 % de niños con reacción mediada por Ig E podrían tolerar soya.
 - 50% de niños con reacción no mediada por Ig E podrían reaccionar con soya.
 - 1- 5% necesitarían tratamiento con fórmulas a base de Aminoácidos.
 - Restricción materna de leche y derivados.

FÓRMULA PARCIALMENTE HIDROLIZADA

- Toda formulación hidrolizada que contiene aproximadamente 20% de proteínas con alto peso molecular.

Primer Consenso sobre Alimentación del Niño Alérgico. McGraw Hill

FÓRMULA EXTENSAMENTE HIDROLIZADA

- Formulaciones con 85 a 95% de péptidos con peso molecular inferior a 1500 daltons.

Primer Consenso sobre Alimentación del Niño Alérgico.
McGraw Hill

FORMULA HIPOALERGÉNICA

- **Formulación que es tolerada por el 85 a 95% de los individuos con alergia alimentaria.**

Primer Consenso sobre Alimentación del Niño Alérgico. McGraw Hill

Hidrólisis Enzimática de la Proteína

- Las enzimas rompen los enlaces que unen los aminoácidos de la proteína.
- El potencial alergénico depende del grado de hidrólisis.



Proteína
original

Hidrólisis
parcial

Hidrólisis
extensa

Leche humana 15,000 δ
Leche de vaca 300,000 δ

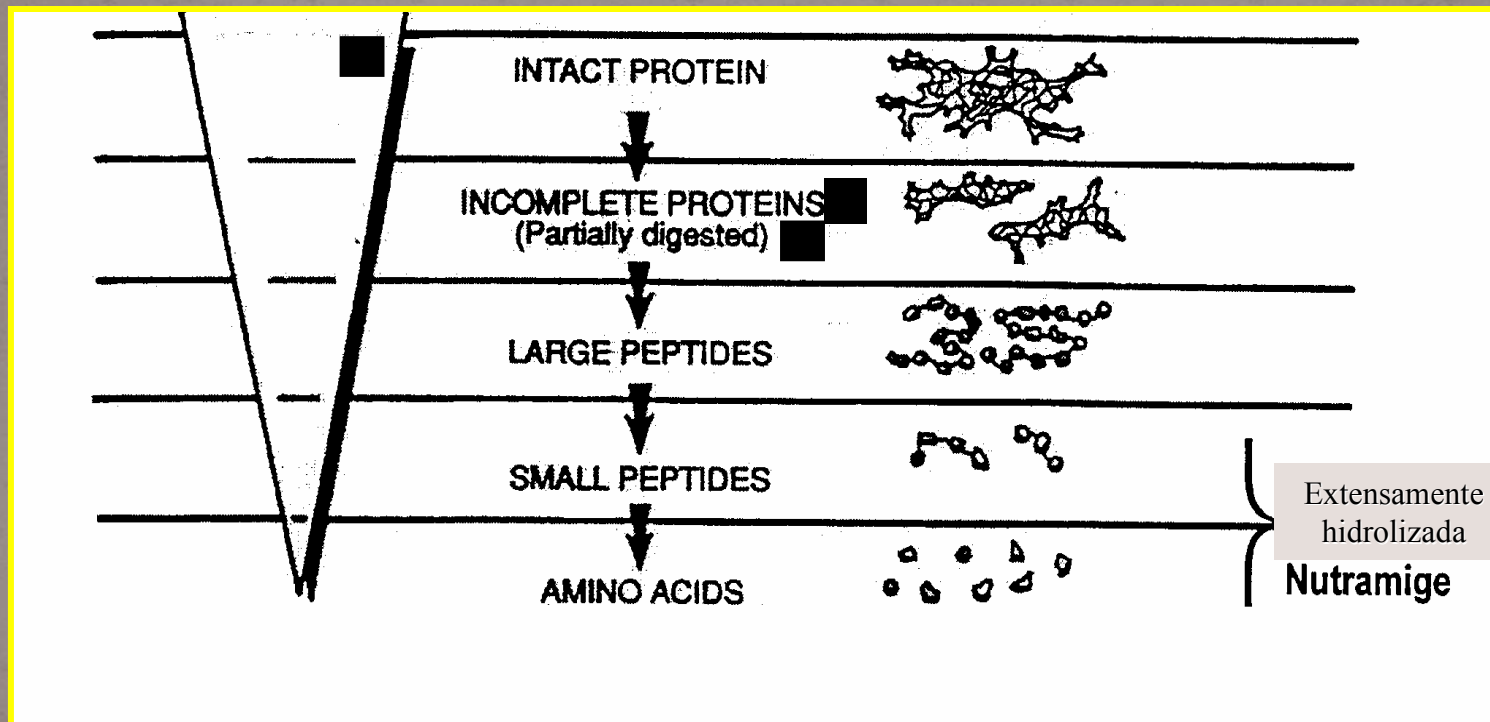
1,600 - 5,000 δ
Hipoalergénica

< 1,600 δ
Anérgica

ANTIGENICIDAD DE LAS PROTEÍNAS

POTENTIAL
ANTIGENICITY

HYDROLYTIC STAGES OF AN
ANTIGENIC PROTEIN MOLECULE



ALIMENTOS QUE PUEDEN CONTENER PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA

- Alimentos fritos en manteca
- Cereales para el desayuno
- Tortas
- Chocolate
- Sopa / salsas crema
- Helados
- Margarina
- Panificación
- Queso de soja
- Queso vegetariano
- Salchichas
- Otros

PREVENCIÓN

- Lactancia materna exclusiva
- Introducción de alimentos sólidos a partir del 6º mes.
- En caso de alto riesgo de alergia demora en la introducción de algunos alérgenos: Leche o soya hasta el año de edad

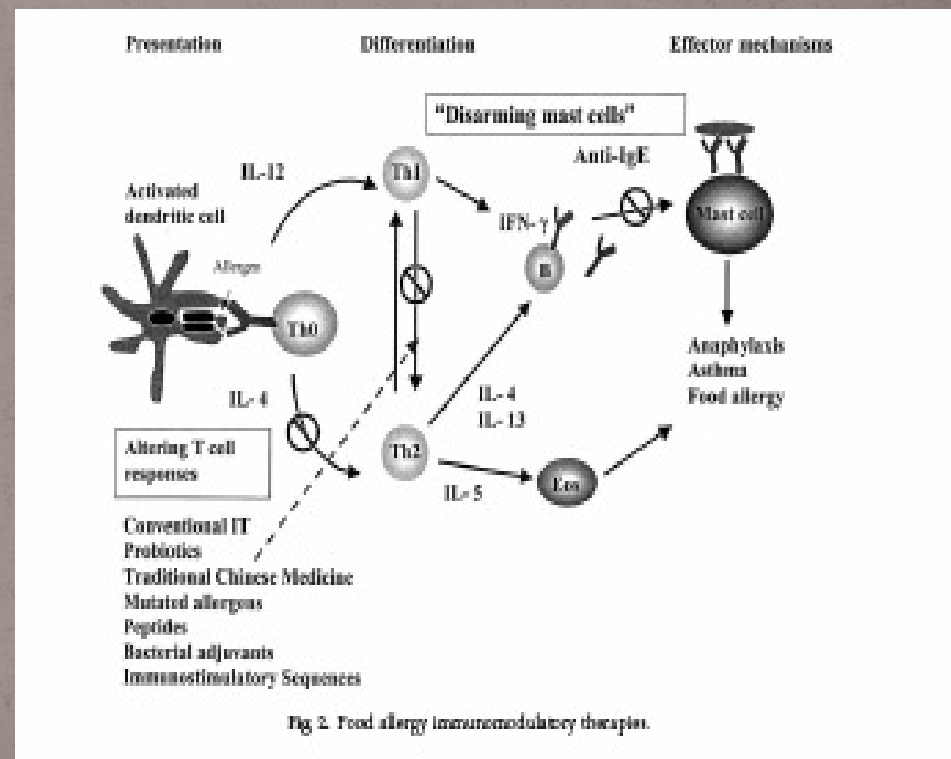
Huevo a los 2 años

Nueces ,maní, pescado y mariscos a los 3 años.

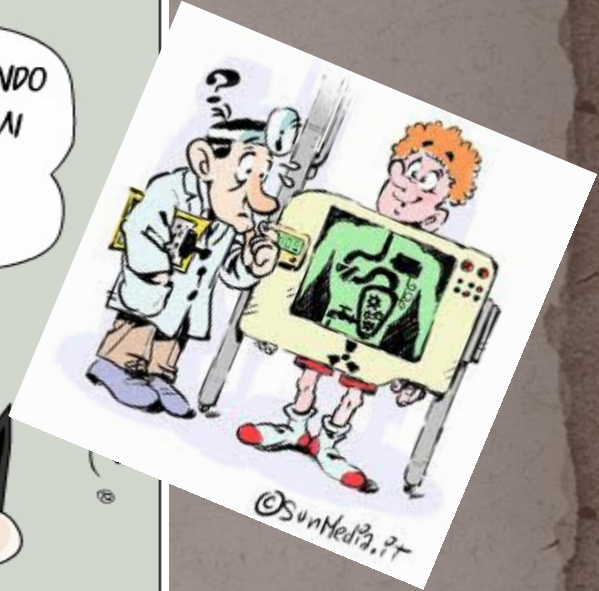
- Fórmulas extensamente hidrolizadas y elementares.
- Control ambiental

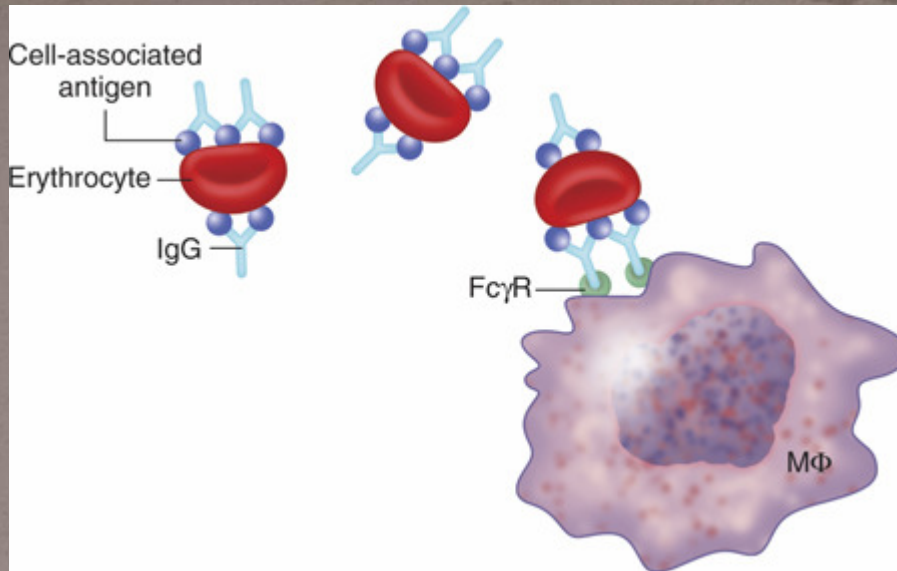
TERAPIAS INMUNOMODULADORAS FUTURAS

- Anti IgE monoclonal
- Inmunoterapia con alergenicos proteínicos modificados
- Inmunoterapia con péptidos
- Secuencias inmunoestimuladoras
- Probióticos



Nowak-Wegrzyn, A : Futures approaches to Food allergy . Pediatrics Vol 111 Jun 2003



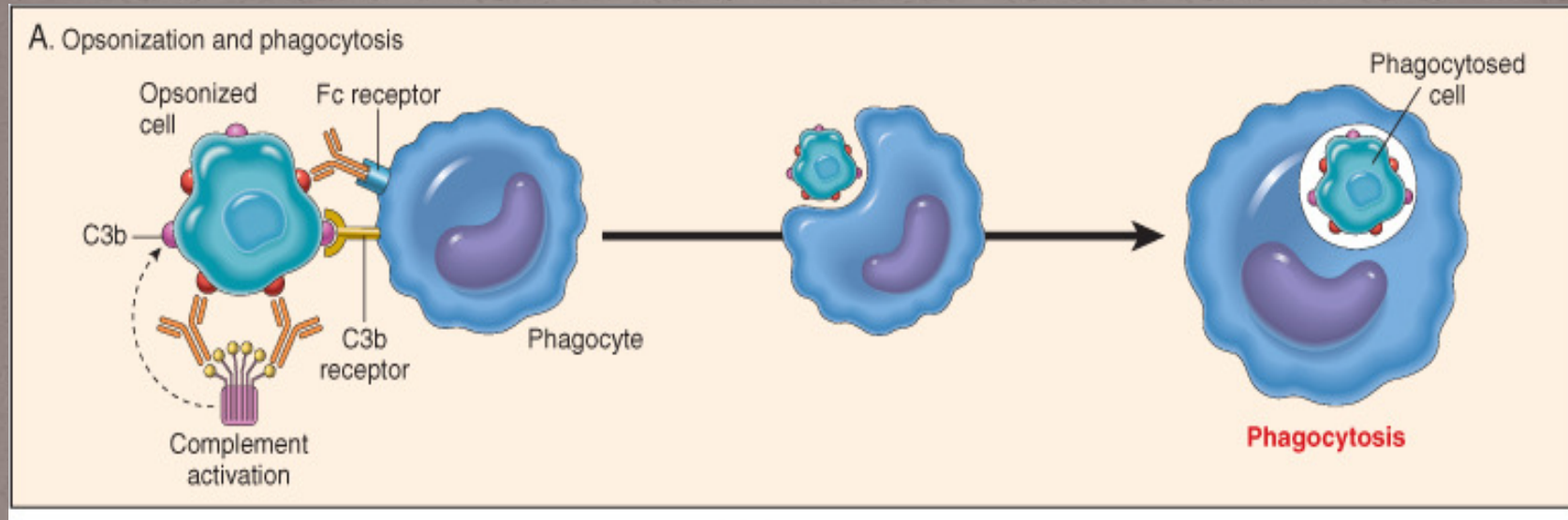


Hipersensibilidad tipo II

“En esta reacción los anticuerpos preformados (especialmente IgG o IgM) se unen a antígenos de la superficie celular, causándole la destrucción.”

TIPO II MEDIADAS POR ANTICUERPOS

Cuatro mecanismos de acción:



(A) Opsonización y Fagocitosis dependientes del complemento o del receptor Fc
Lisis o fagocitosis de célula blanco.

Reacciones transfuncionales,

Anemia hemolítica autoinmune,

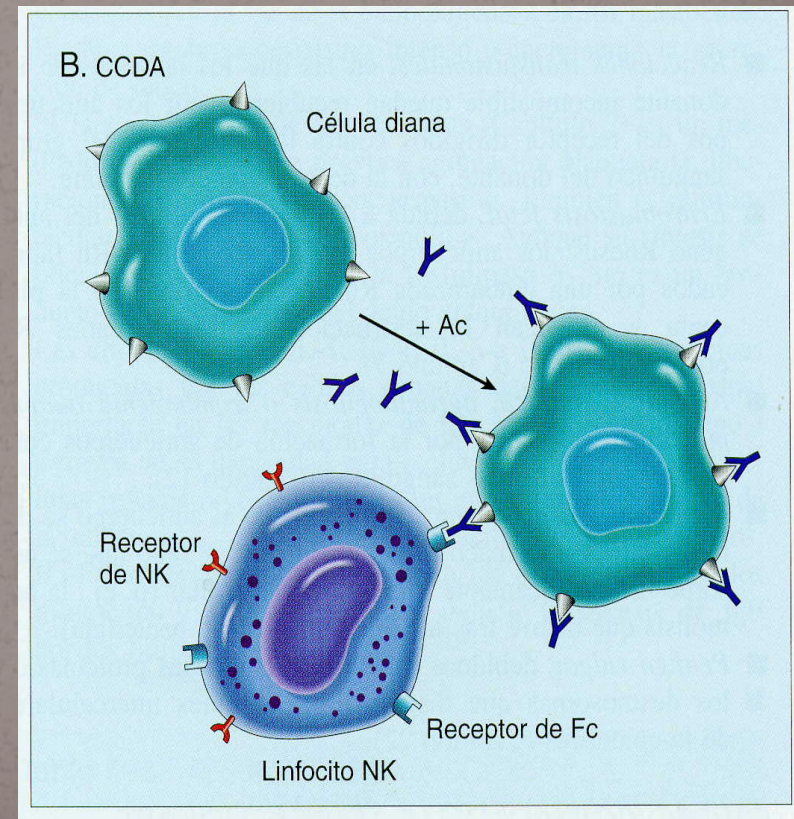
Eritroblastosis Fetal, Síndrome de Good Pasture

TIPO II MEDIADAS POR ANTICUERPOS

(B) Citotoxicidad celular dependiente de Ac (ADCC):

Unión con receptor Fc de células no sensibilizadas

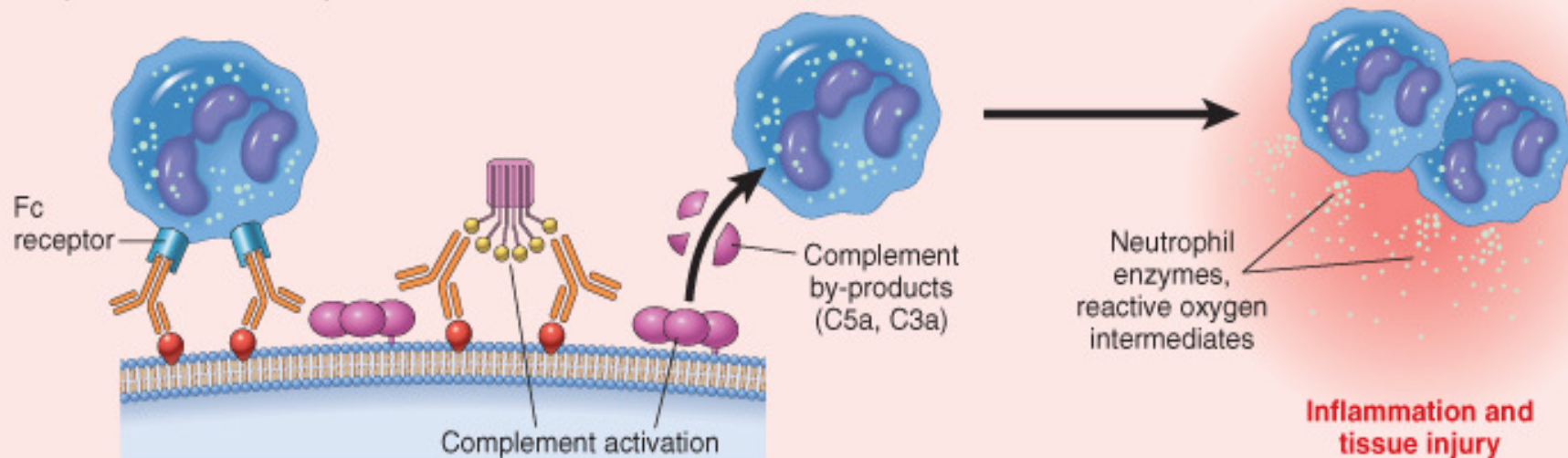
Monocitos, Neutrófilos, Eosinófilos y NK.
Involucra IgG



TIPO II MEDIADAS POR ANTICUERPOS

(C) Inflamación mediada por complemento o por receptor Fc
Ag de las membranas basales
Lesión por inflamación

B. Complement- and Fc receptor-mediated inflammation

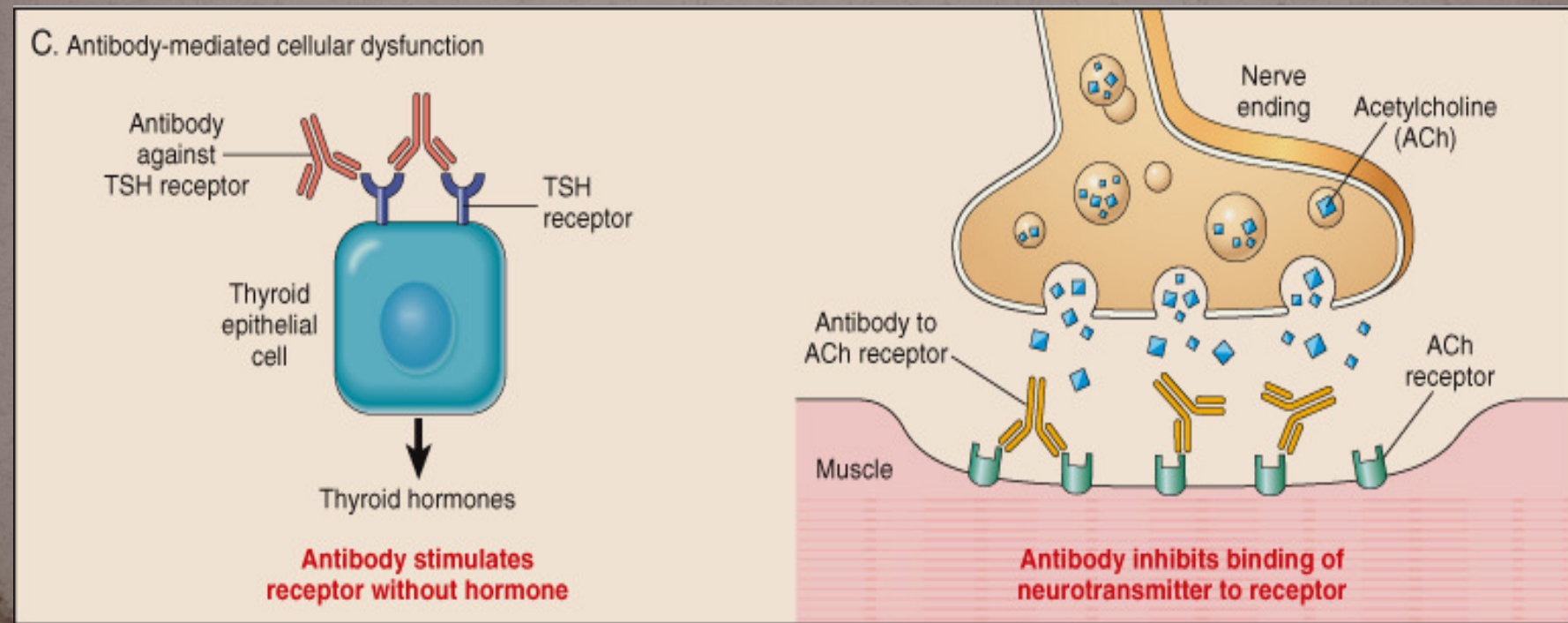


TIPO II MEDIADAS POR ANTICUERPOS

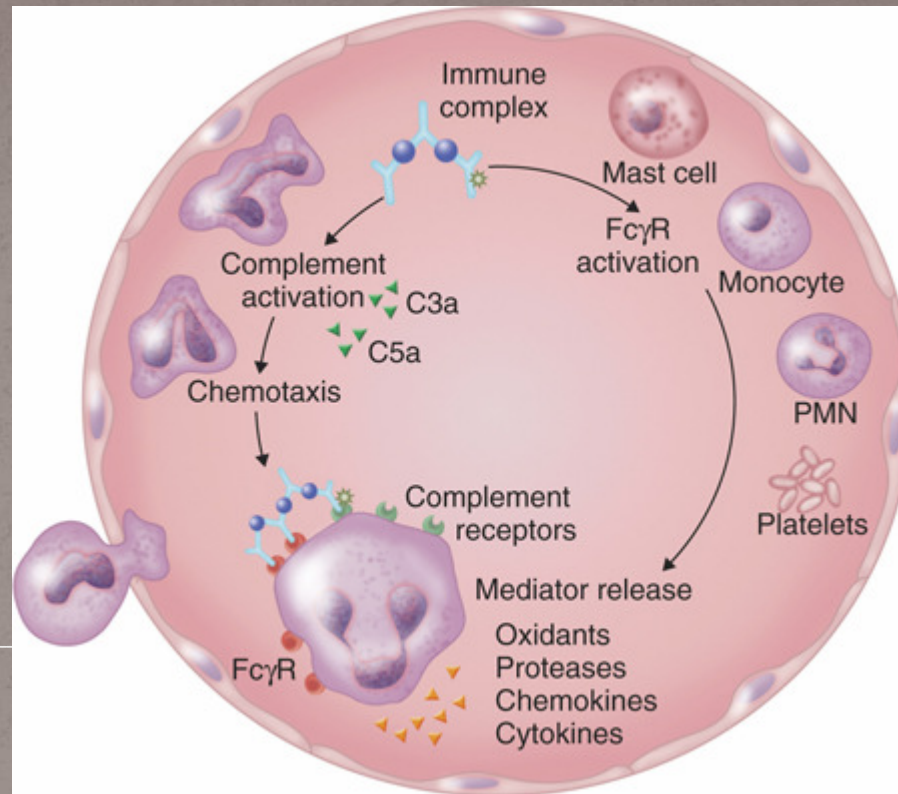
(D) Disfunción celular mediada por anticuerpos
(Anticuerpos anti-receptor)

Miastenia Gravis

Enfermedad de Graves

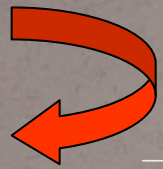






Hipersensibilidad tipo III

¿Dónde se forman los IC?



En circulación



"In situ"

Epitopes endógenos (autoantígenos)

Epitopes exógenos fijados en el tejido

¿Qué destino tienen los inmunocomplejos en el organismo?



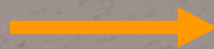
Insolubles



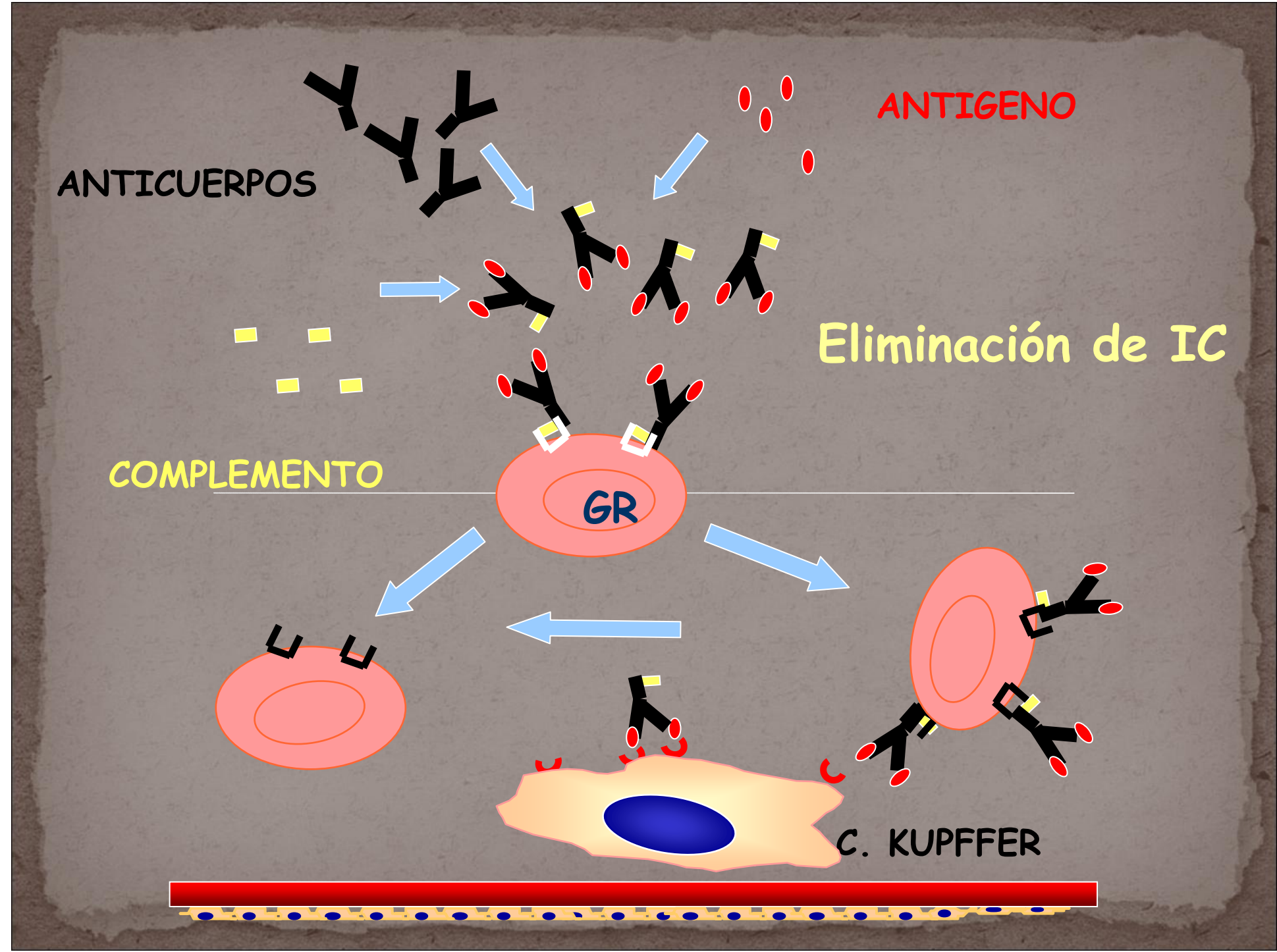
eliminados



Solubles



Potencialmente dañinos



Complejos Inmunes SOLUBLES

Factores que condicionan la formación de IC solubles

- Antigenemia persistente
- Baja proporción de Ac (IgG)
- Deficiencia de factores C

* Ag propios

* Ag no propios

* Enfermedades AI

* Ag Tumorales

* Inf. persistentes

* Ag inhalados

* Drogas

¿Dónde se depositan los IC circulantes?

Circulación turbulenta
Presión sanguínea alta

Filtración
de líquidos

Glomérulo renal
Membranas sinoviales
Bifurcación arteriolas
Cuerpo ciliar
Plexos coroideos

Reacciones de hipersensibilidad tipo III

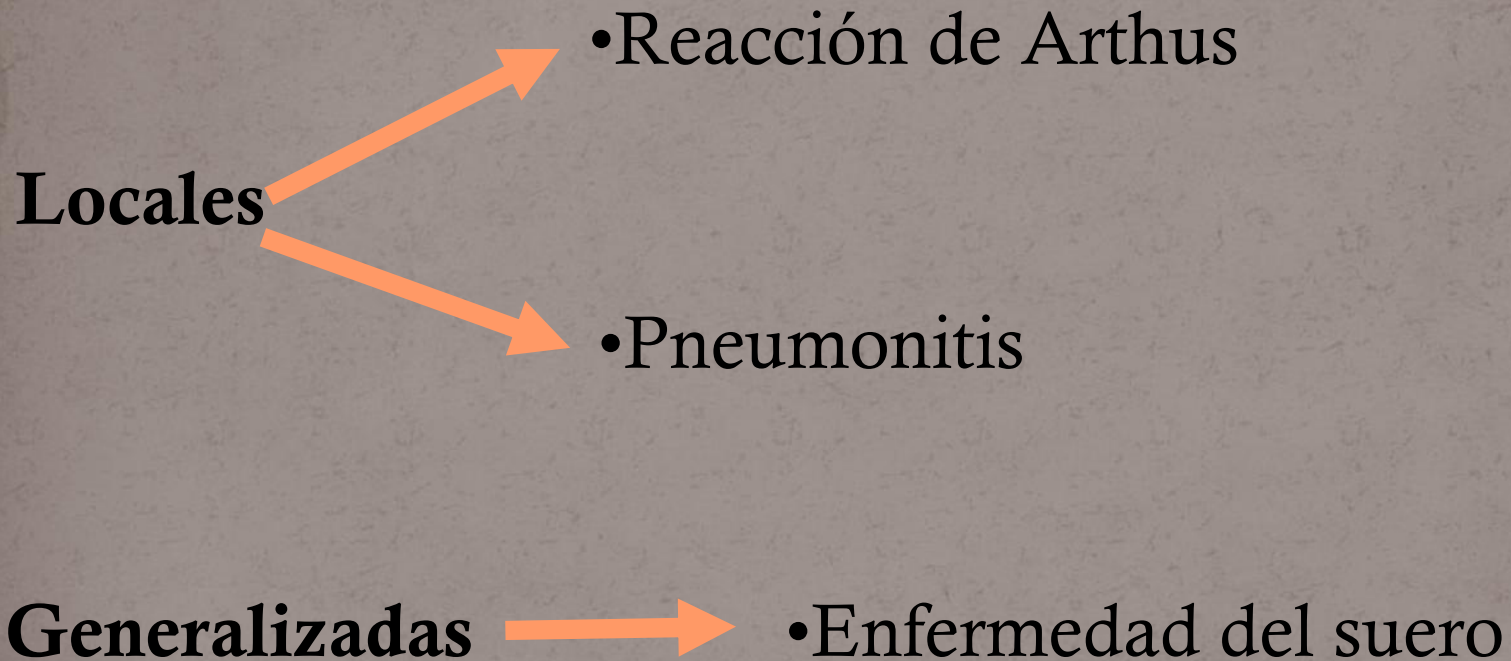
Locales

• Reacción de Arthus

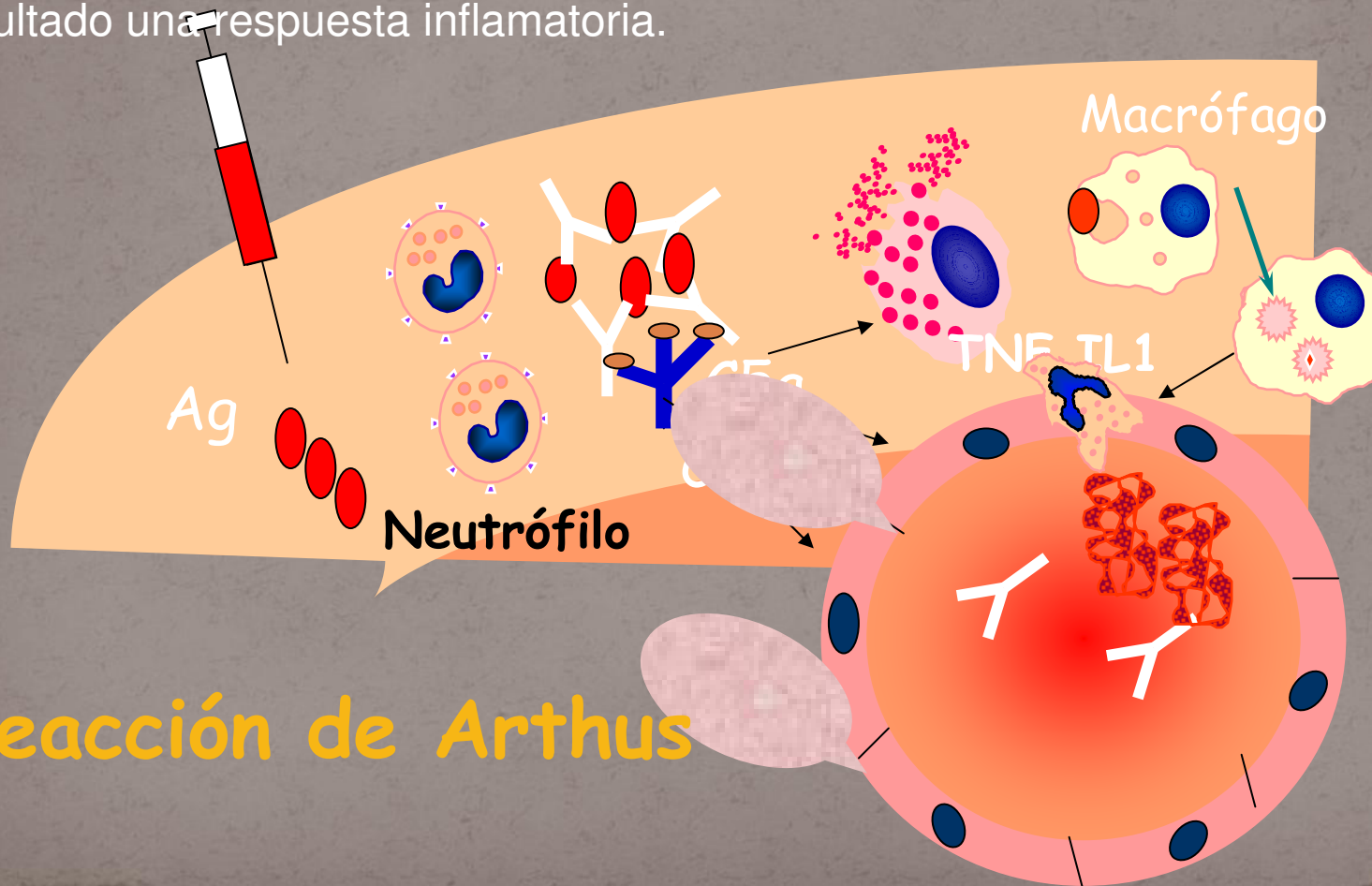
• Pneumonitis

Generalizadas

• Enfermedad del suero



La reacción de Arthus implica la formación **in situ** de los complejos del antígeno/del anticuerpo después de la inyección intradérmica de un antígeno. Si sensibilizaron el animal/al paciente previamente (tiene anticuerpo que circula), se observa una reacción de Arthus. Se manifiesta como vasculitis local debido a la deposición de complejos inmunes en vasos sanguíneos cutáneos. La activación del complemento y reclutamiento de PMNs da por resultado una respuesta inflamatoria.



Reacción de Arthus



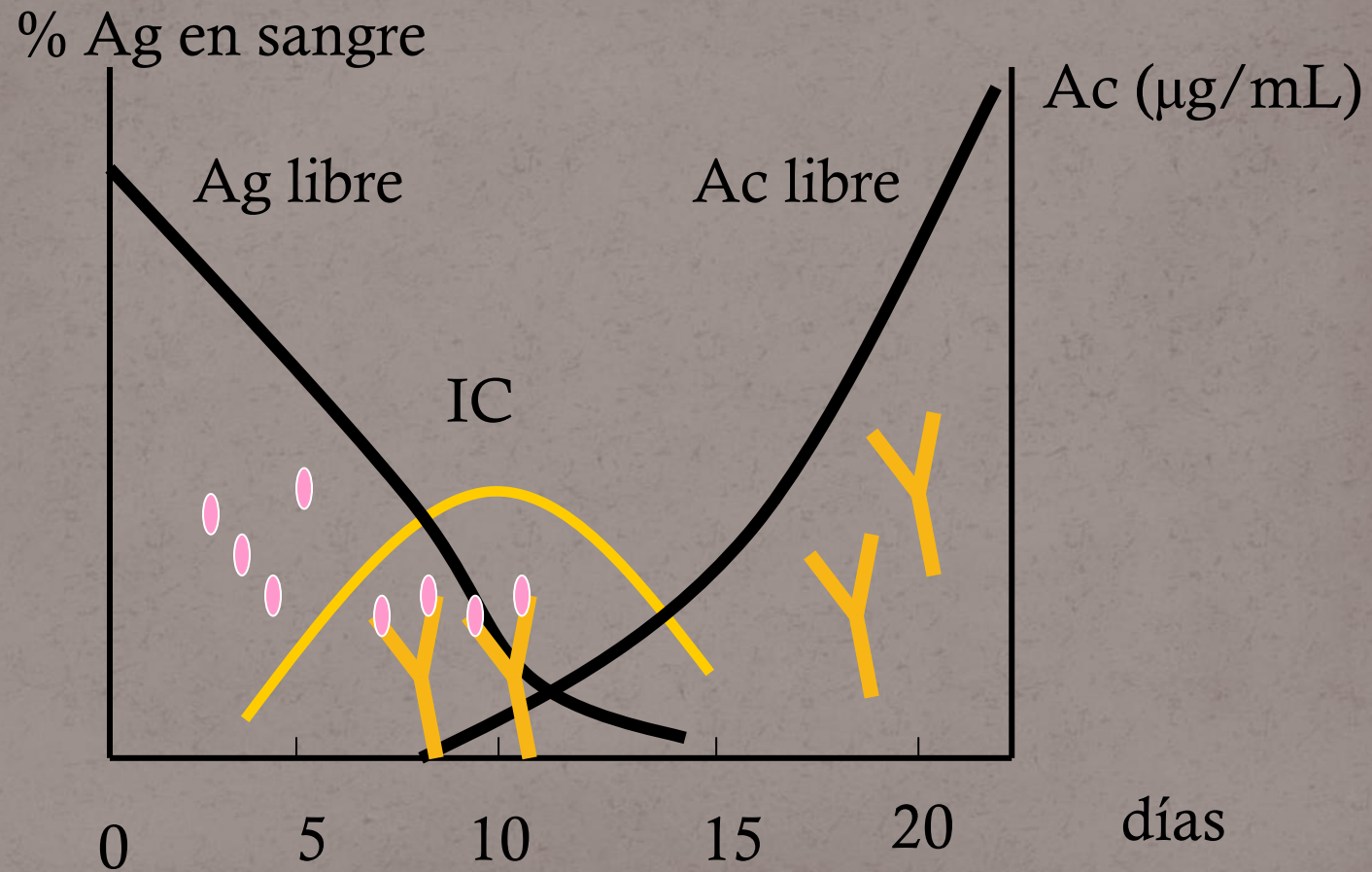
Alveolitis alérgica extrínseca

La alveolitis alérgica extrínseca (AAE), también llamada **neumonitis por hipersensibilidad**, es un conjunto de enfermedades pulmonares difusas en las que la reacción inmunitaria y la respuesta de los tejidos, ocurren en el bronquiolo terminal, alvéolo o intersticio pulmonar, respetando las vías aéreas de mayor calibre.

La AAE cursa con inflamación de estas estructuras junto con la formación de granulomas y pueden evolucionar hacia la fibrosis pulmonar.

- En la mayoría de los casos la AAE es una **enfermedad profesional** o está relacionada con el ambiente en el que se desenvuelve el enfermo. Los trabajadores expuestos a las sustancias que provocan neumonitis por hipersensibilidad tras su exposición realizan actividades en las industrias de cinco clases de productos principales como:
- **Proteínas séricas y excrementos:** excrementos de aves, proteínas de la orina de ratas, abonos para setas (*Thermoactinomyces*, bacterias y protozoos).
- **Paja y cereales:** caña de azúcar, corcho, aserrín y heno enmohecidos, esparto, cebada y malta enmohecidos, trigo y otros cereales, polvo de grano de café, techos de paja (todos ellos contaminados por hongos).
- **Maderas:** pulpa de madera enmohecida (*Alternaria*), corteza de arce húmeda.
- **Alimentos y pieles:** mohos de queso, harina de pescado, polvo de las pieles de astracán y zorro.
- **Enzimas industriales, sistemas de aire acondicionado e isocianatos:** detergentes enzimáticos (*Bacillus subtilis*), polvo de pimentón (*Mucor*), aerosoles de agua contaminada (hongos), partículas de acondicionadores y humidificadores (*Actinomyces*), espuma, adhesivos y pinturas (isocianatos), sulfato de cobre.

CURSO DE LA INFECCION EXPERIMENTAL EN LA ENFERMEDAD DEL SUERO



Enfermedad del suero

IC solubles

Arterias

Glomérulos

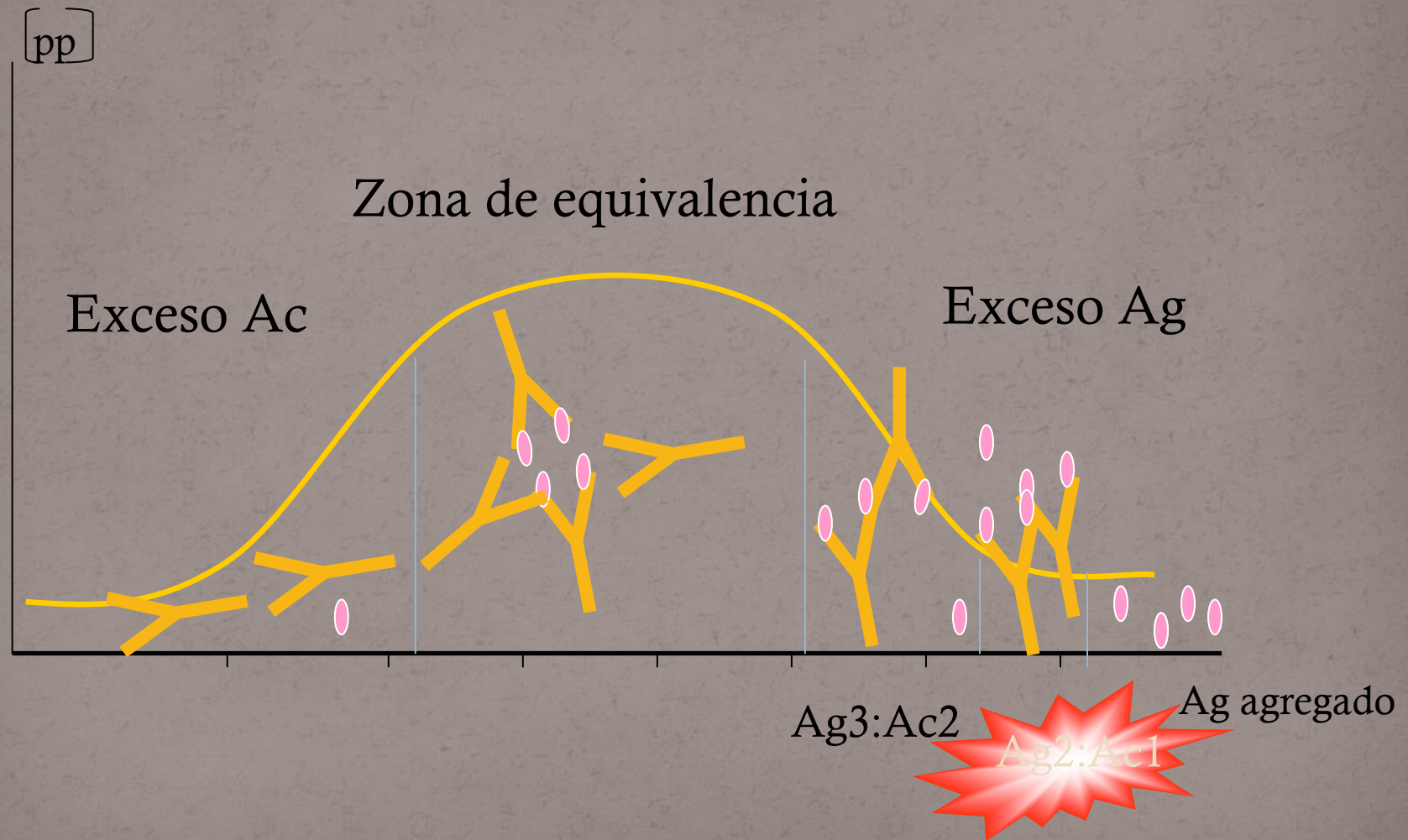
Sinovia

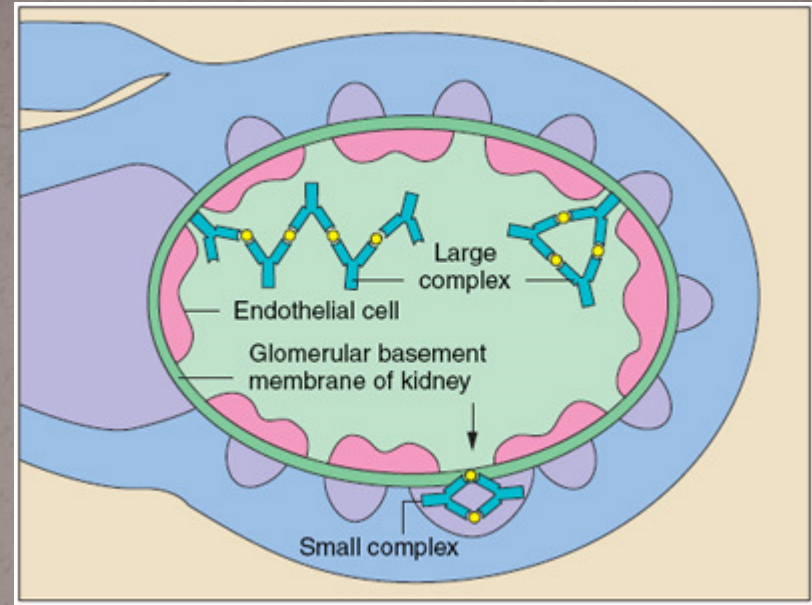
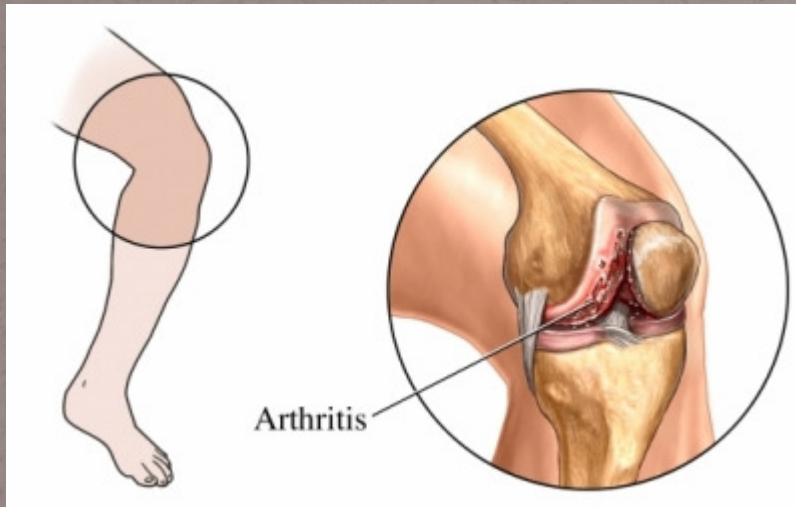
ARTERITIS

GNF

ARTRITIS

Curva de precipitación

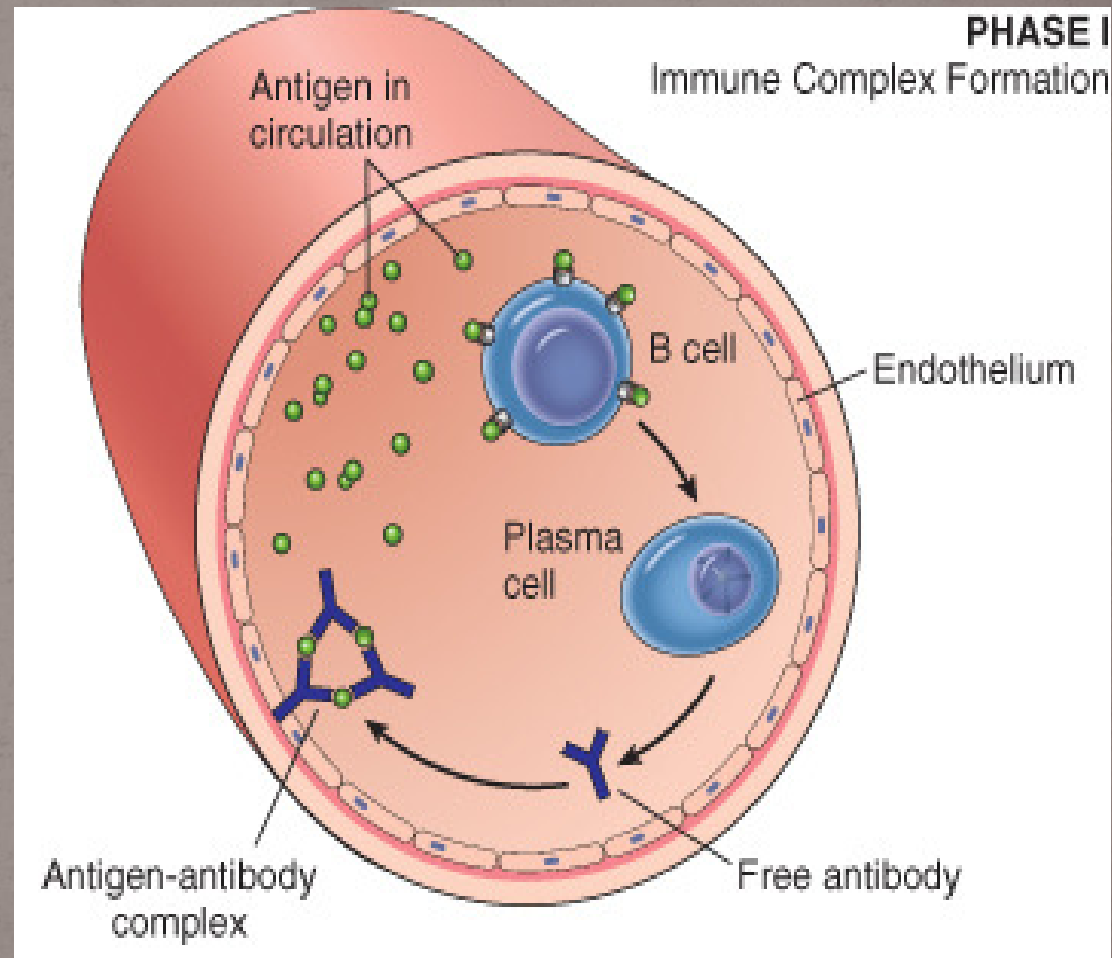




Inmunopatogenia

Fase 1

Formación de
C.I.
circulantes

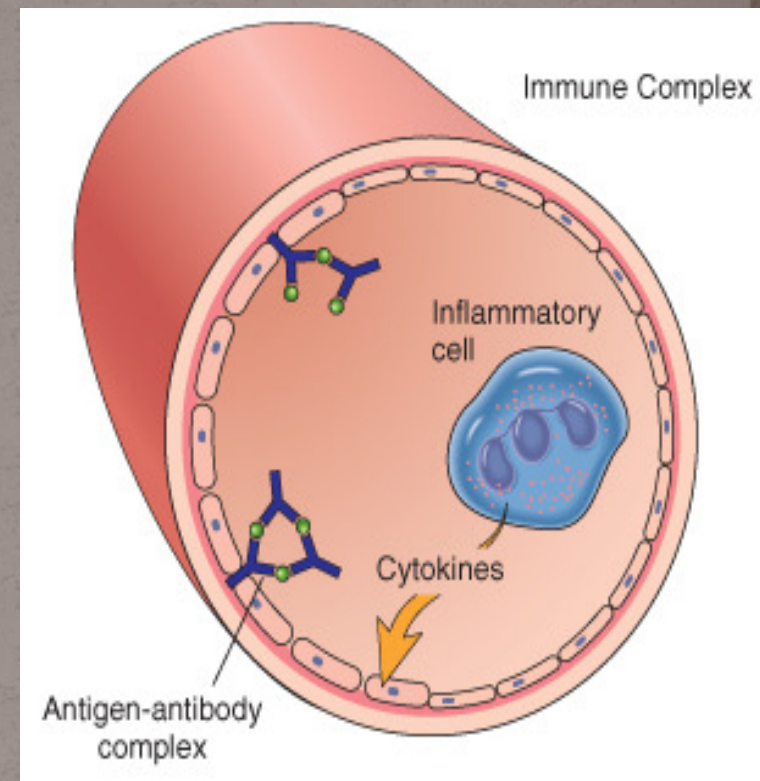


Fase 2.....

Depósito de C.I. en los tejidos según:

- Tamaño,
- Carga eléctrica,
- Valencia del Ag ,
- Estructura tridimensional,
- Factores hemodinámicos.

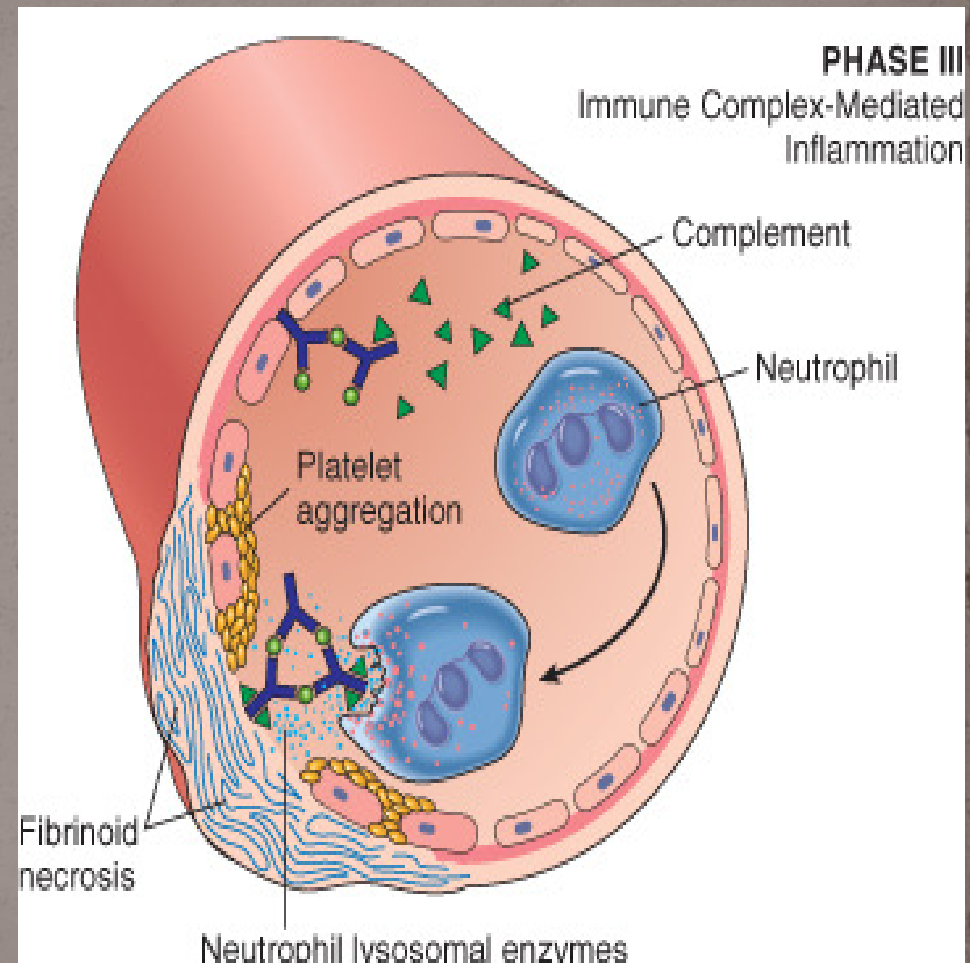
Se depositan en: glomérulo renal, articulaciones, piel, corazón, superficies serosas y vasos sanguíneos pequeños.....

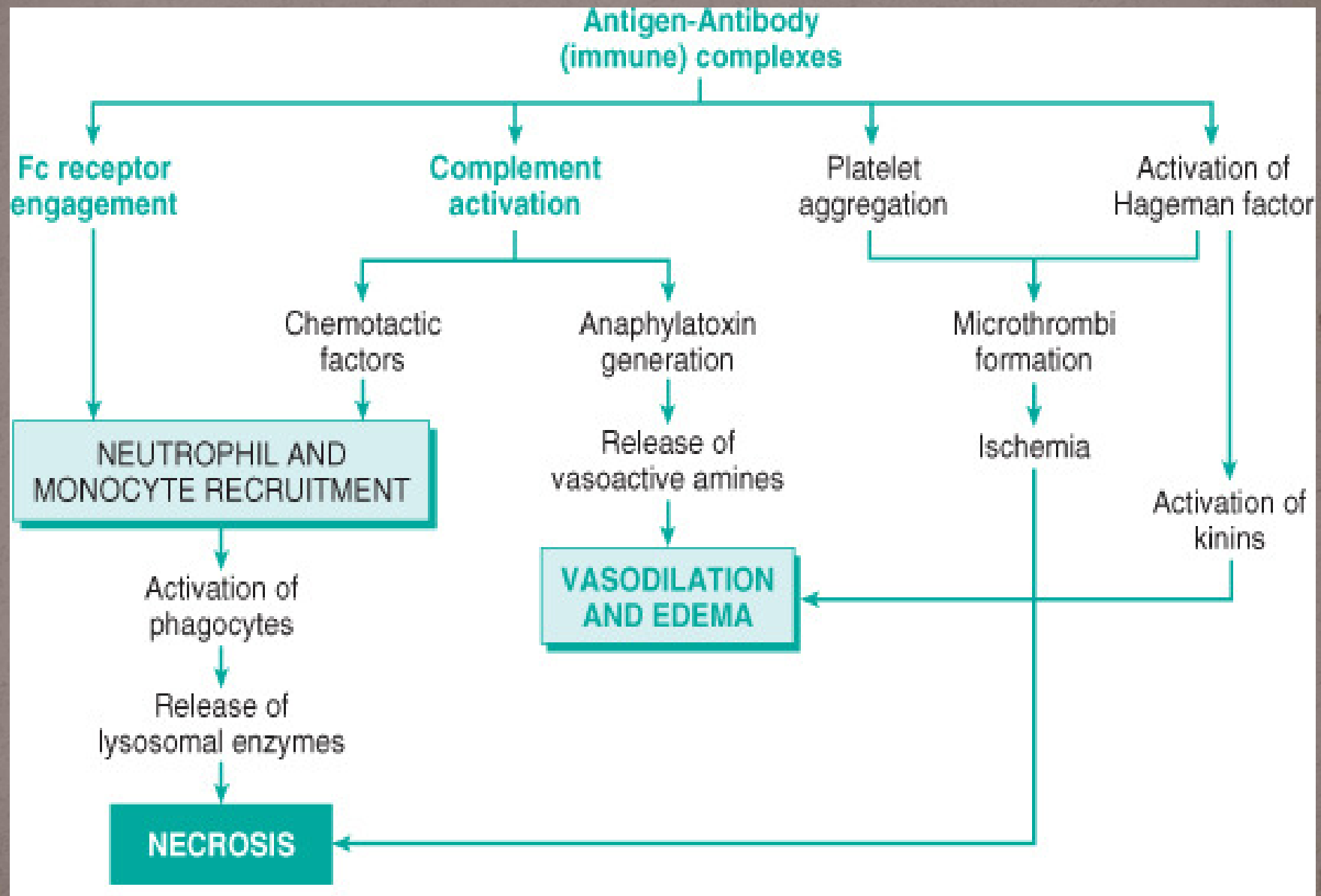


Fase 3

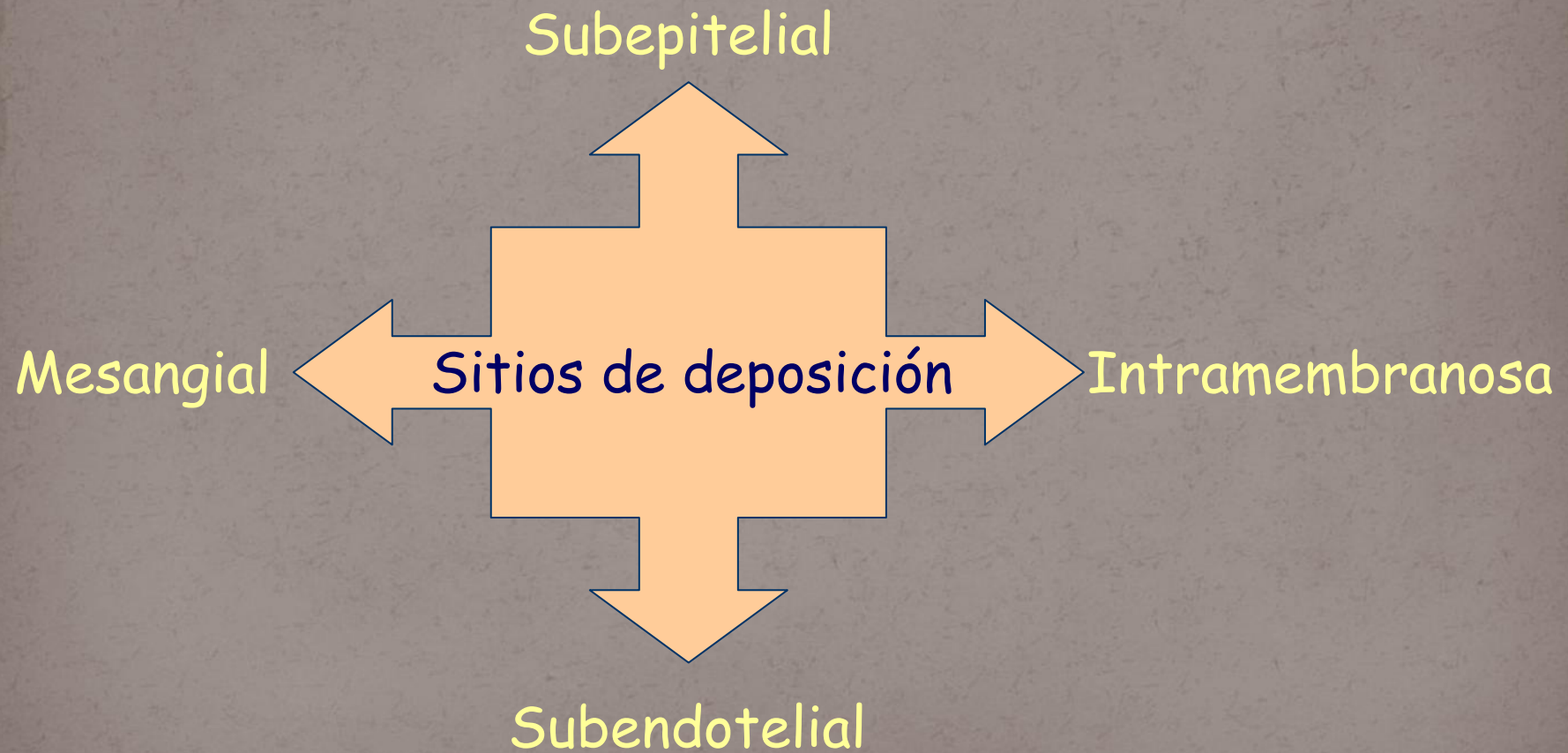
Reacción inflamatoria.

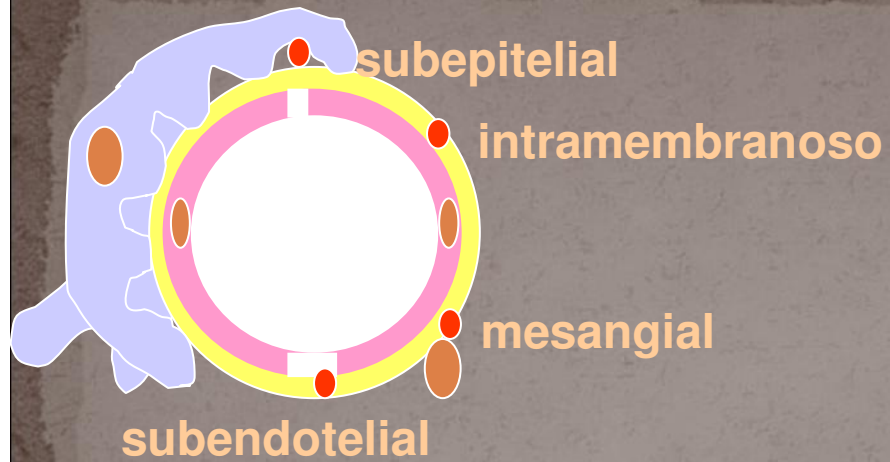
1. Activación del complemento
 2. Activación de neutrófilos y macrófagos por receptor Fc.
 3. Agregación plaquetaria
 4. Activación factor Hageman
- Fibrinoid necrosis
- Neutrophil lysosomal enzymes



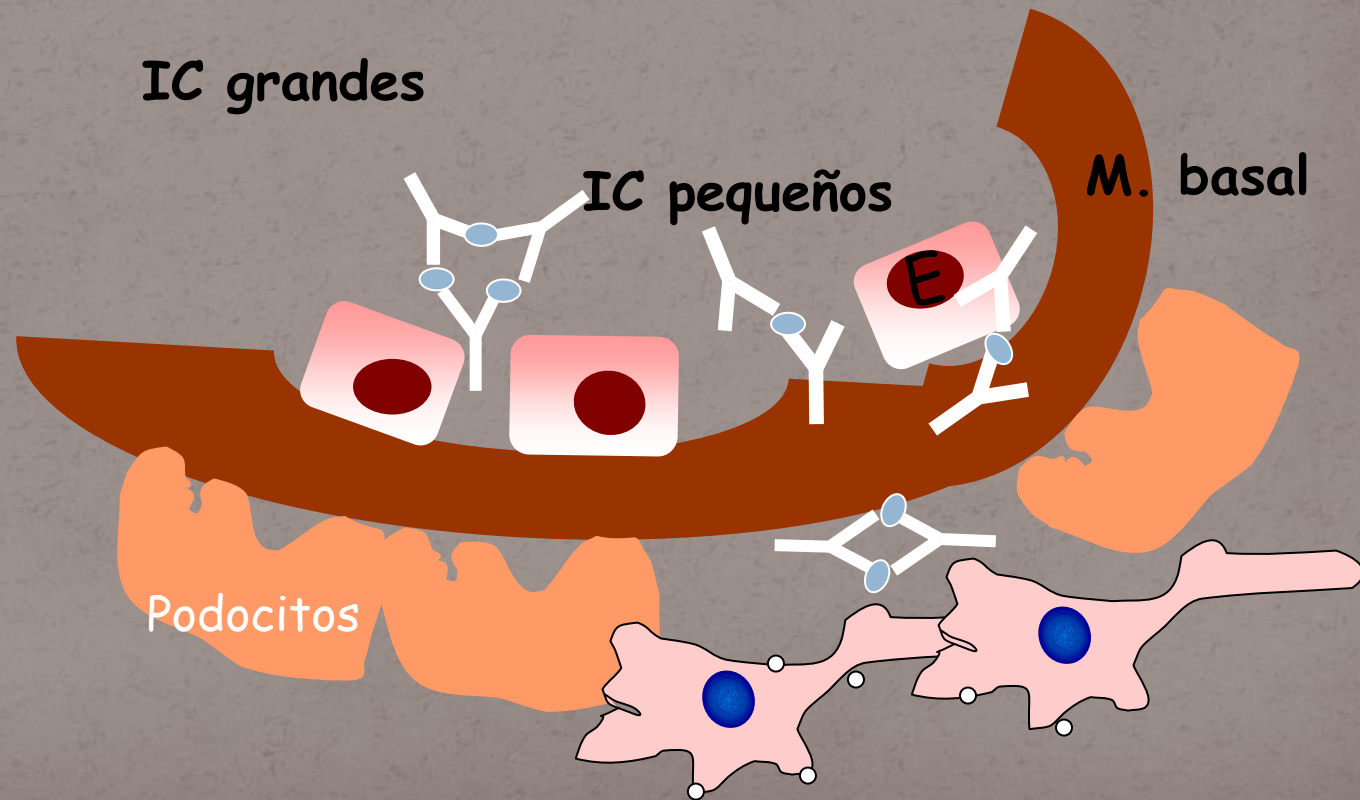


Glomerulonefritis mediada por IC





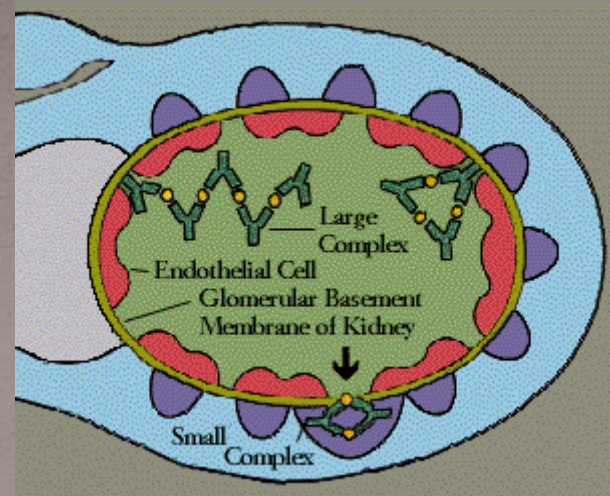
Deposición de inmunocomplejos en riñón



VASCULITIS VASOS PEQUEÑOS ASOCIADA A INMUNOCOMPLEJOS

- Púrpura de Schönlein - Henoch.
- Crioglobulinemia.
- Vasculitis urticarial hipocomplementémica.
- Síndrome de Gougerot
- Enfermedad de Behçet
- Enfermedad del Suero
- Secundaria a LES, AR, Sjögren...
- Paraneoplásicas
- Asociadas a Enf. Inflamatoria Intestinal.

Laboratorio



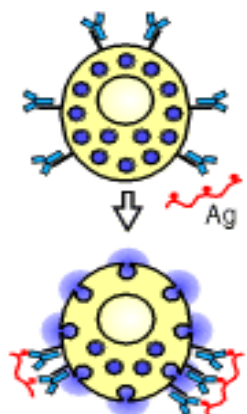
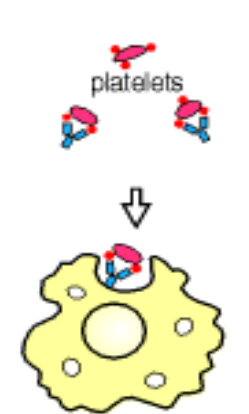
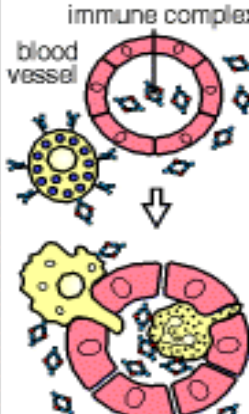
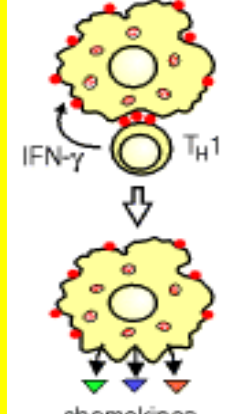
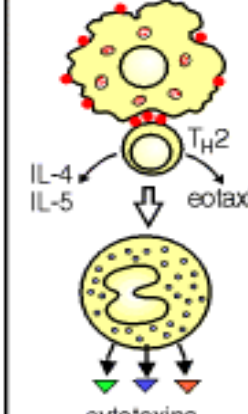
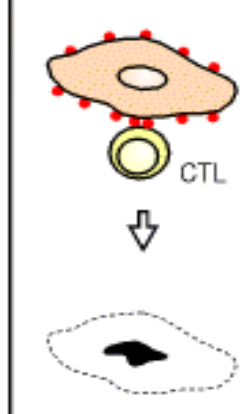
Se estandarizó un método inmunoenzimático (ELISA) para la determinación de inmunocomplejos circulantes, tomando en cuenta la propiedad del componente C1q del sistema complemento de reconocer dichos complejos.

Se empleó 1ug de C1q por pocillo y se logró un nivel de detección de 1ug equivalente de agregados de IgG humana por mL.

Hipersensibilidad tipo IV

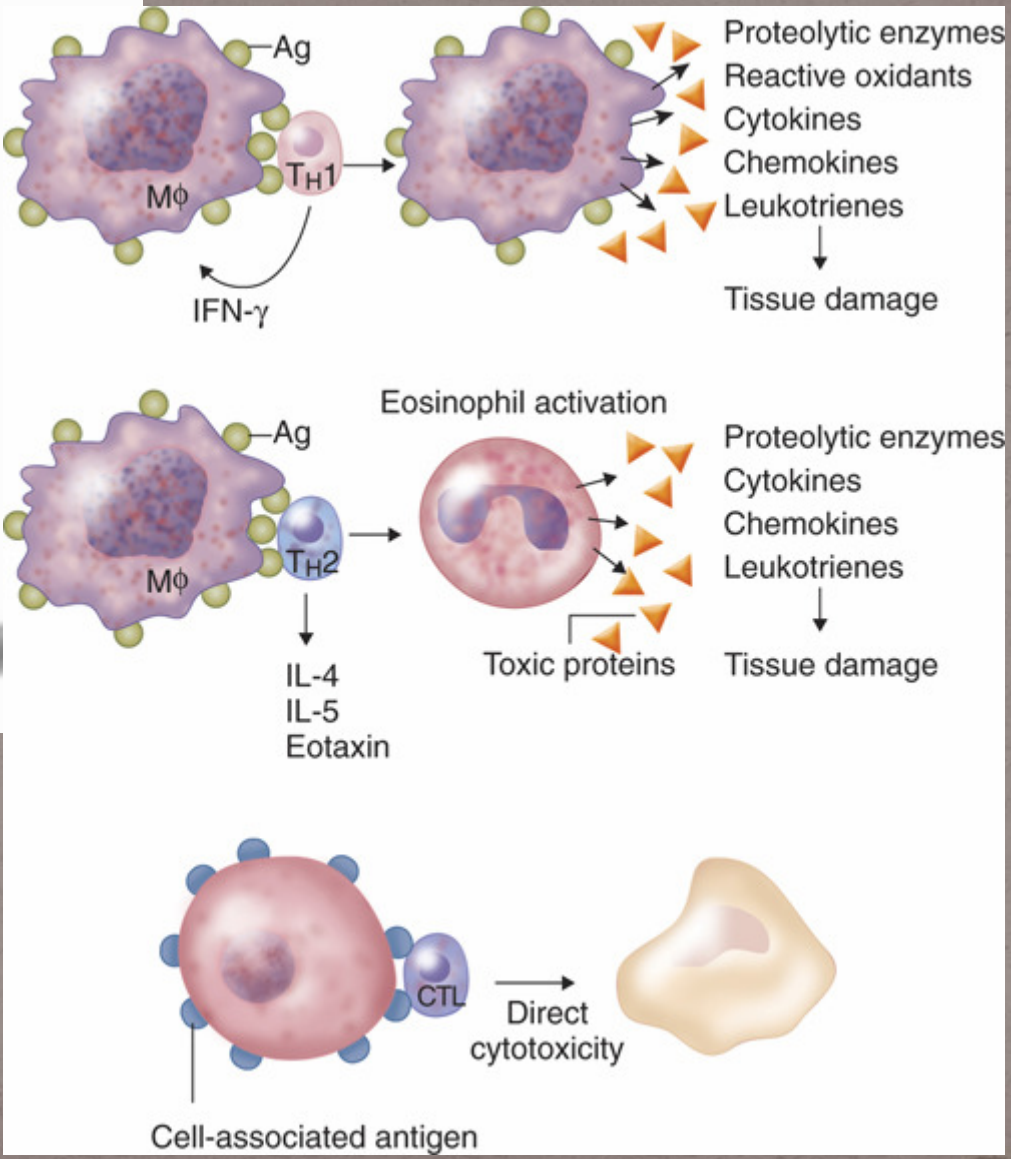
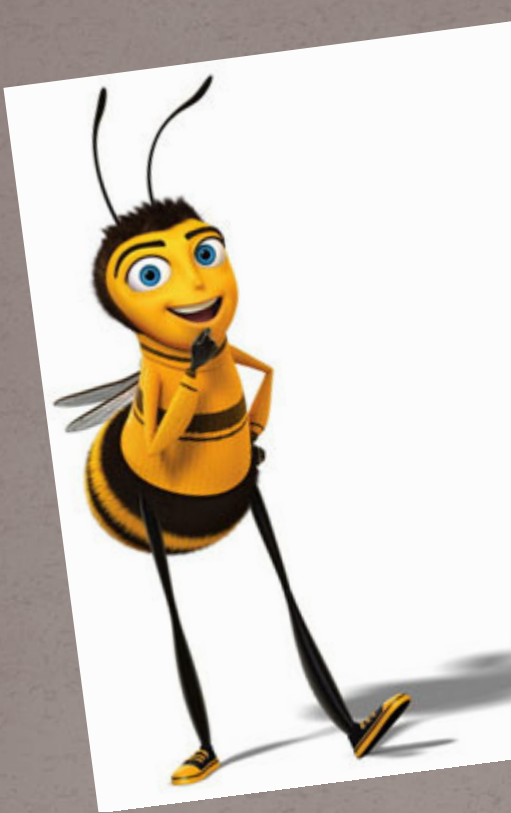
Mediadas por Anticuerpos

Mediada por Linfocitos T

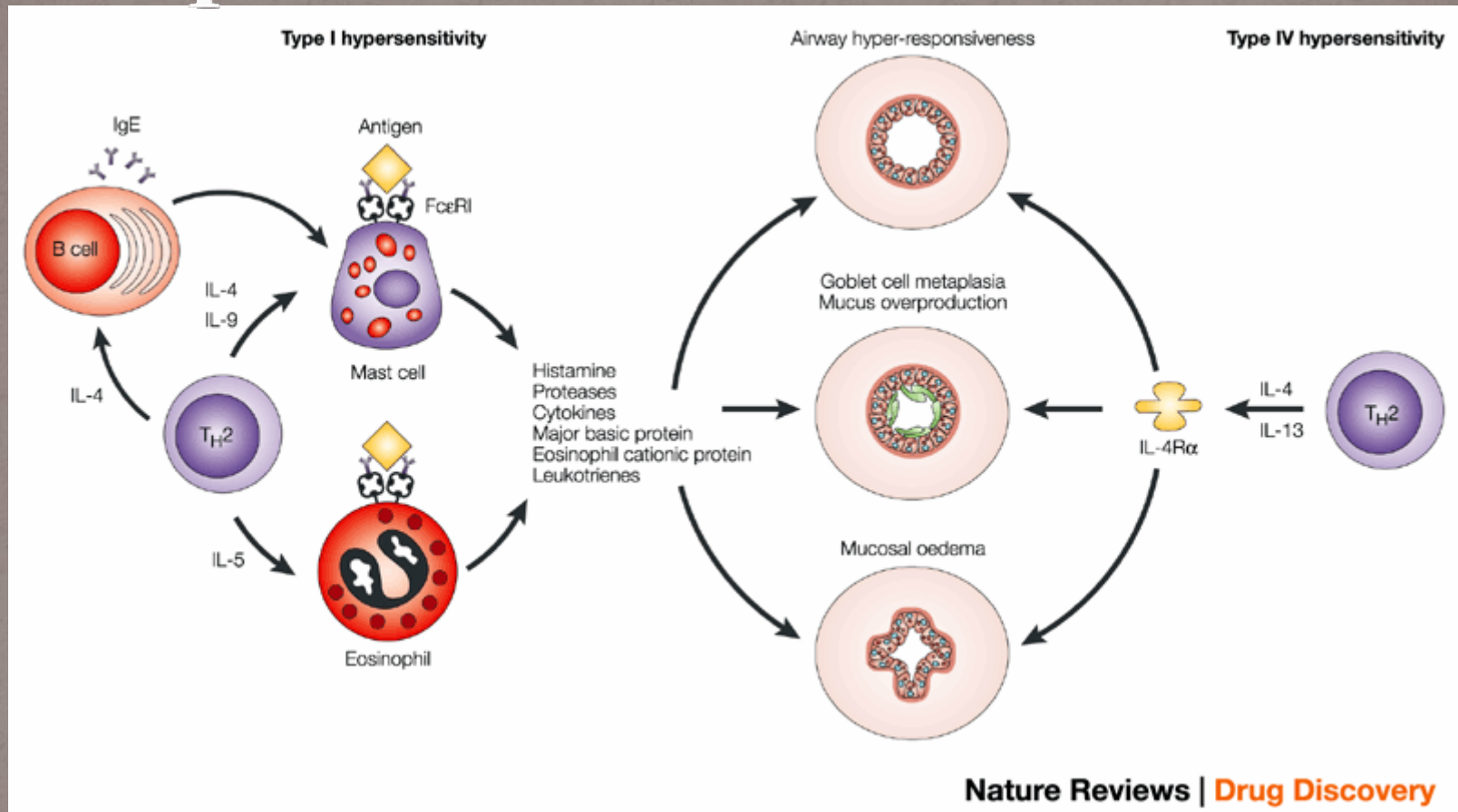
	Type I	Type II	Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	FcR ⁺ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophil activation	Cytotoxicity
						
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (e.g., penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

Type IV hypersensitivity reactions are mediated by antigen-specific effector T cells

Syndrome	Antigen	Consequence
Delayed-type hypersensitivity	Proteins: Insect venom Mycobacterial proteins (tuberculin, lepromin)	Local skin swelling: Erythema Induration Cellular infiltrate Dermatitis
Contact hypersensitivity	Haptens: Pentadecacatechol (poison ivy) DNFB Small metal ions: Nickel Chromate	Local epidermal reaction: Erythema Cellular infiltrate Vesicles Intraepidermal abscesses
Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease)	Gliadin	Villous atrophy in small bowel Malabsorption

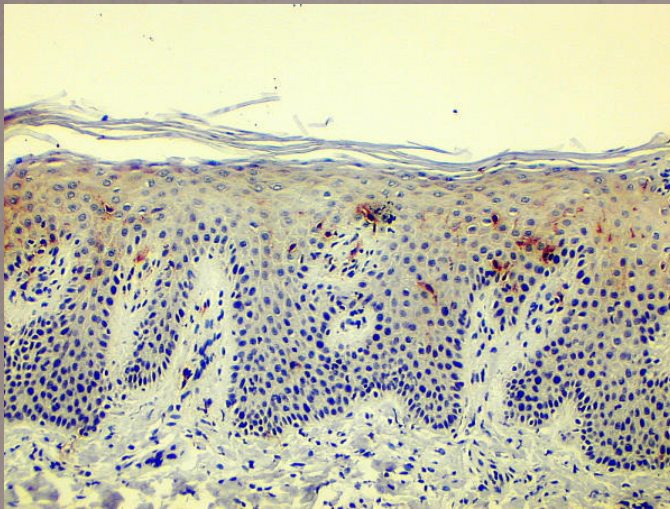
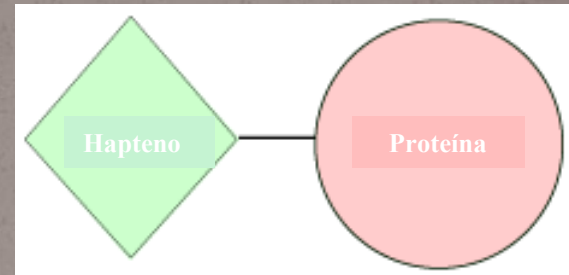


Hipersensibilidad en el asma



Dermatitis de contacto

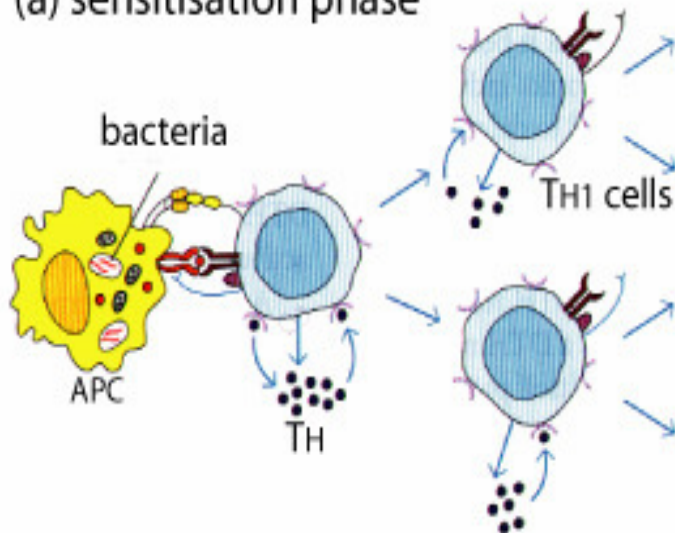
Exposición inicial al Antígeno
(Hapteno-Proteína carrier



↓
Procesamiento y
presentación del Ag por
células de Langerhans

↓
Activación de linfocitos T

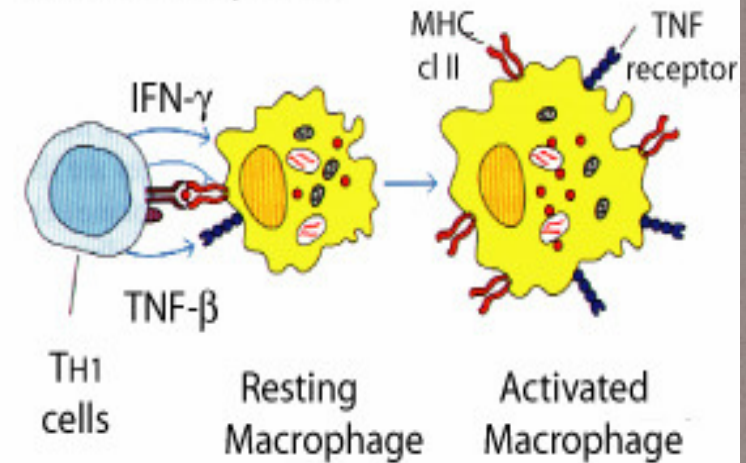
(a) sensitisation phase



APCs:
Macrophages

DTH Cells:
TH1

(b) effector phase



TH1 products:
IFN- γ , TNF- β , IL-2, IL-3,
IL-8, MCAF, MIF

Macrophage activation:
MHC cII, TNF receptor,
oxygen radicals, nitric oxide

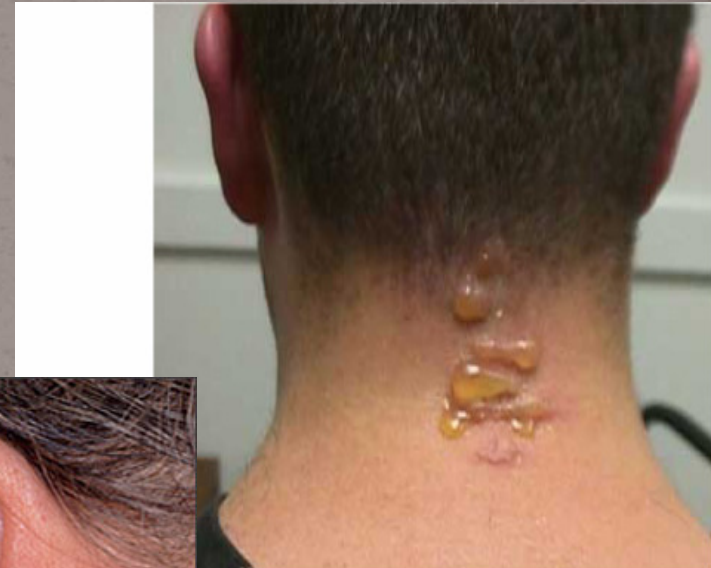
Características clínicas

Aguda: Piel brillante, eritematosa, edematosa, ampollosa.

Crónica: Fisuras, liquenificación, eritema y edema moderado, cambios en pigmentación

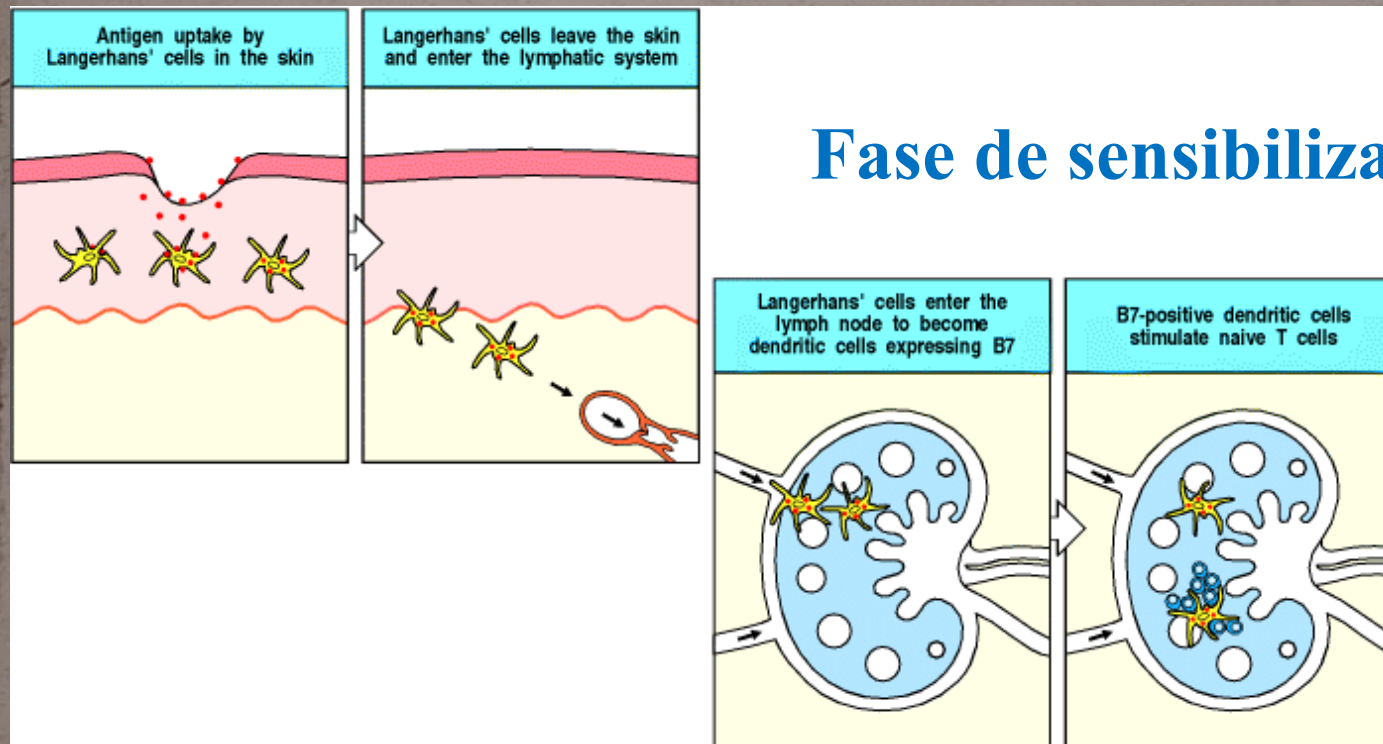


© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.



g symptom provoked by a meloid beetle.

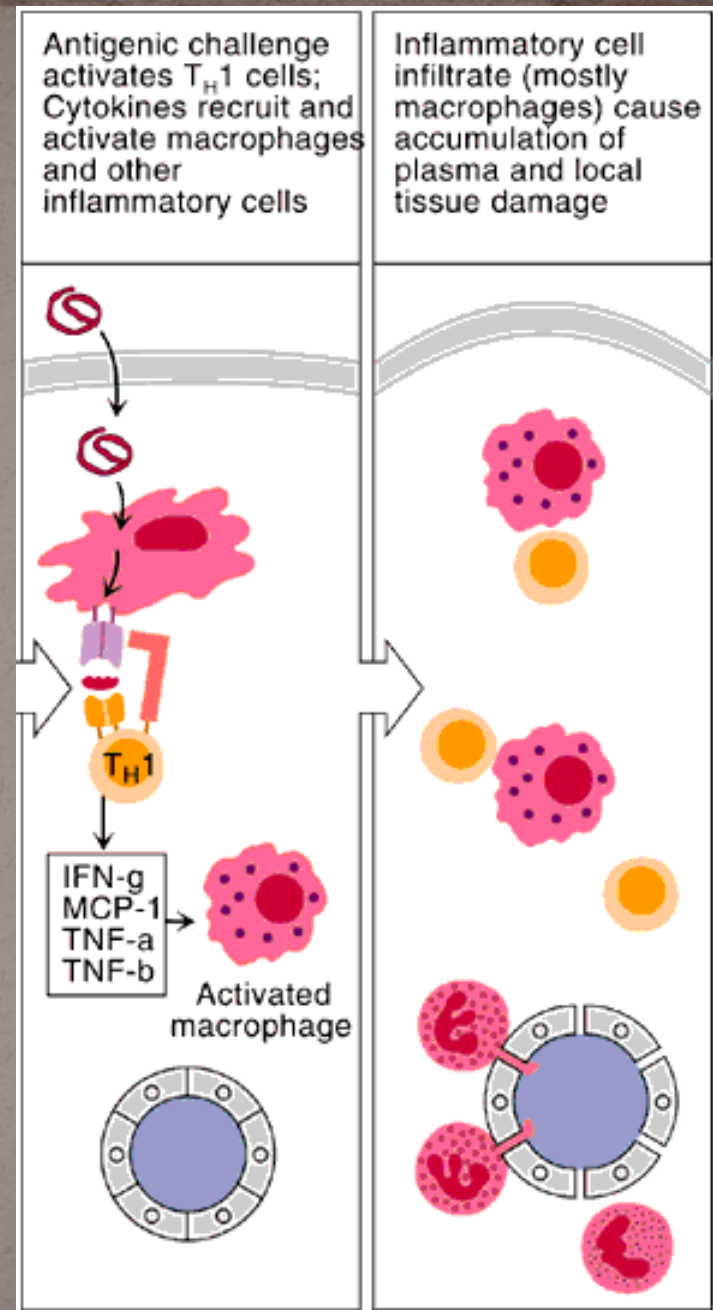
1. Captura del Antígeno
2. Migración de Células de Langerhans
3. Activación de linfocitos T



Fase de sensibilización

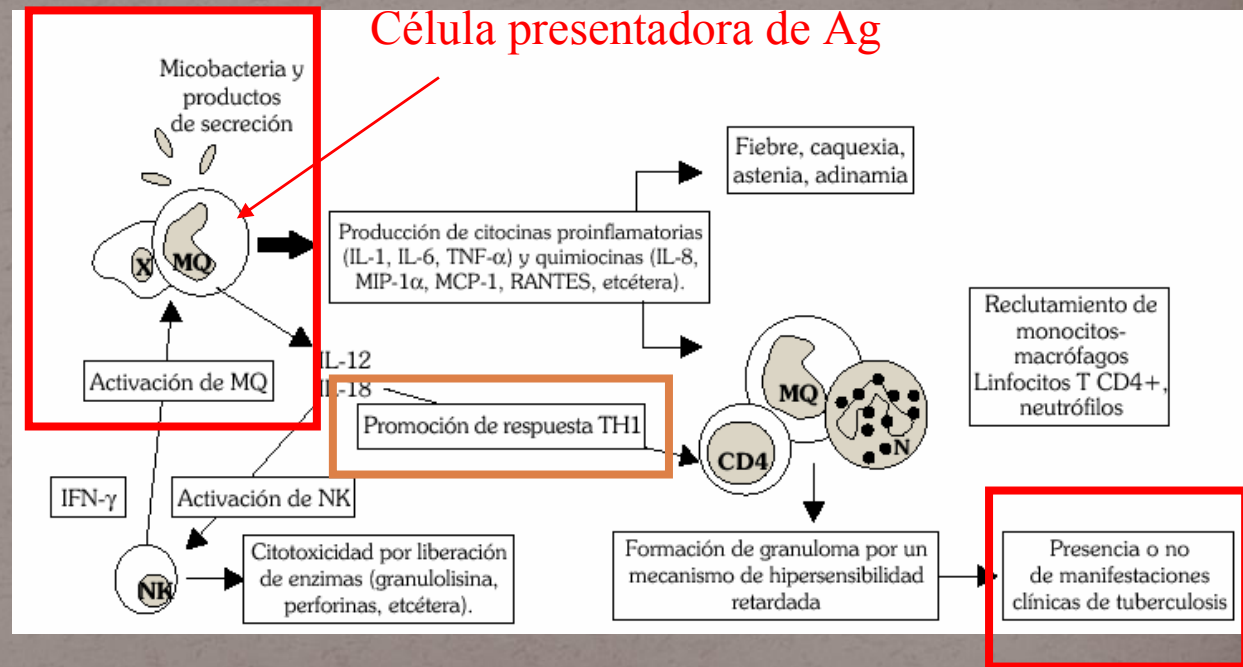
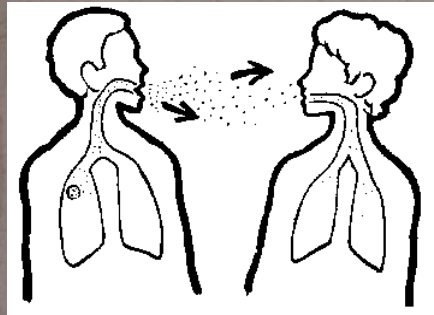
Fase efectora

1. Segundo contacto con el Ag
2. Activación de linfocitos T con producción de citocinas
3. Generación de infiltrado inflamatorio



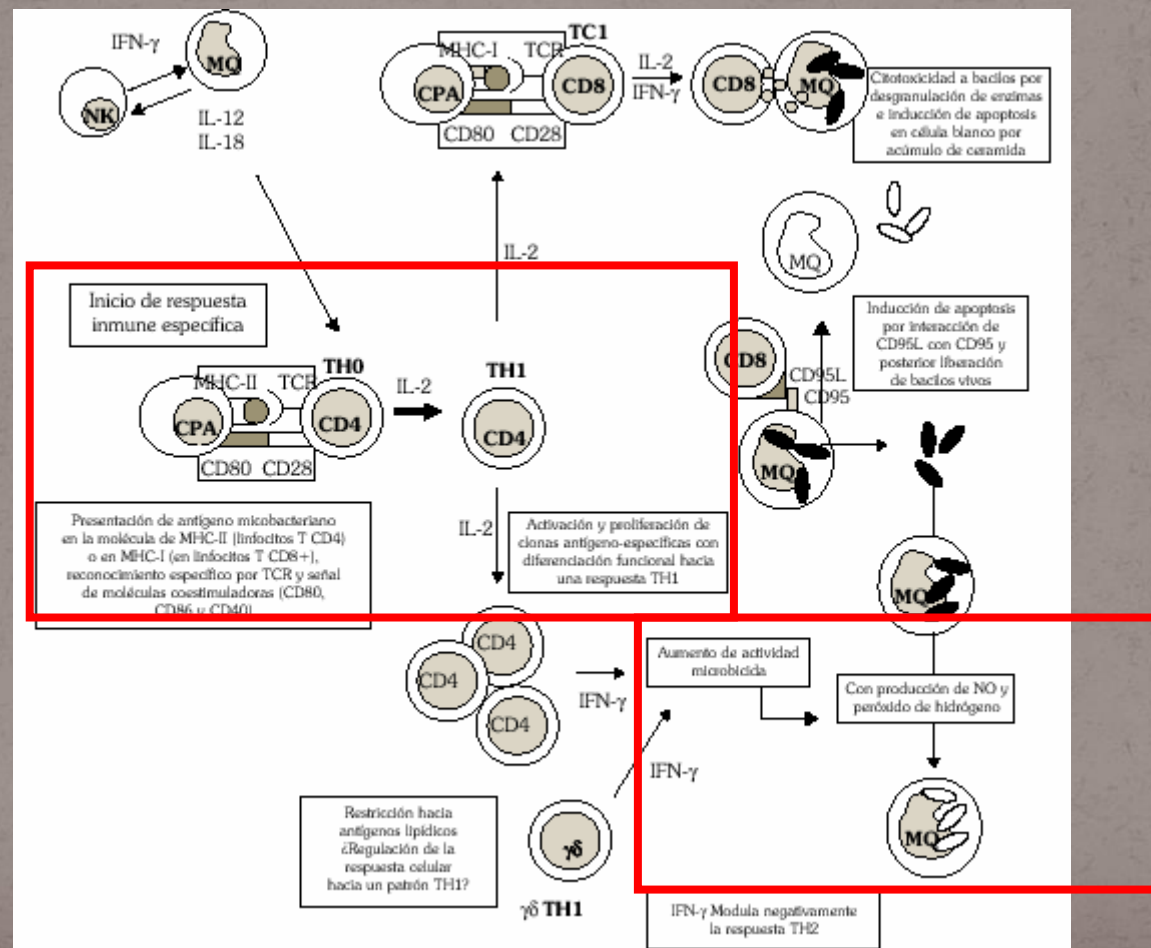
Tuberculosis pulmonar, Aplicación de tuberculina (PPD)

1. Fase de sensibilización: *Micobacterium tuberculosis*



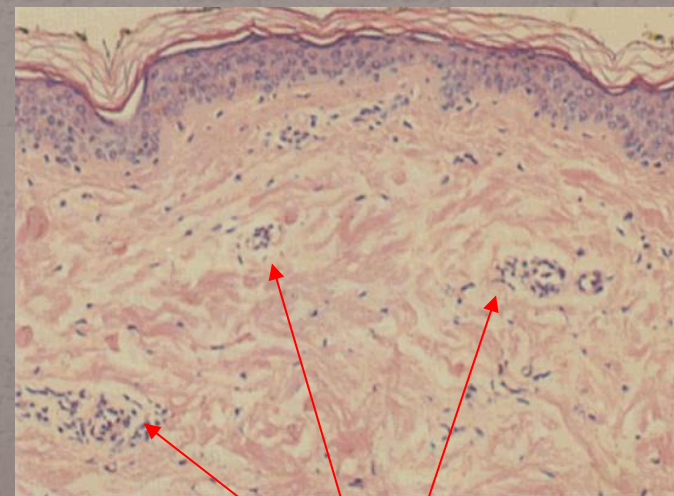
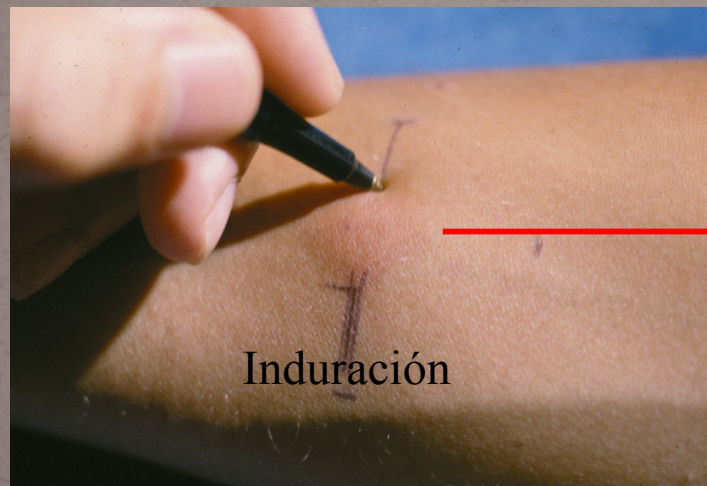
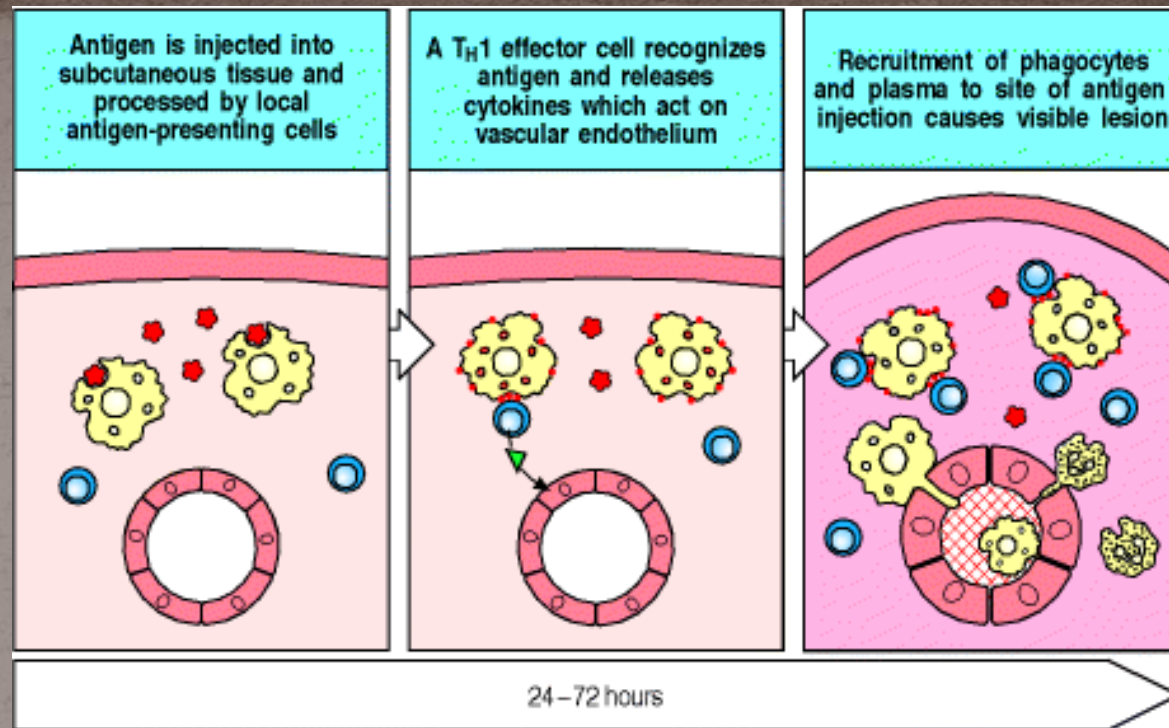
2. Fase efectora:

Es el **mecanismo de daño** en pulmón durante la **tuberculosis pulmonar activa**



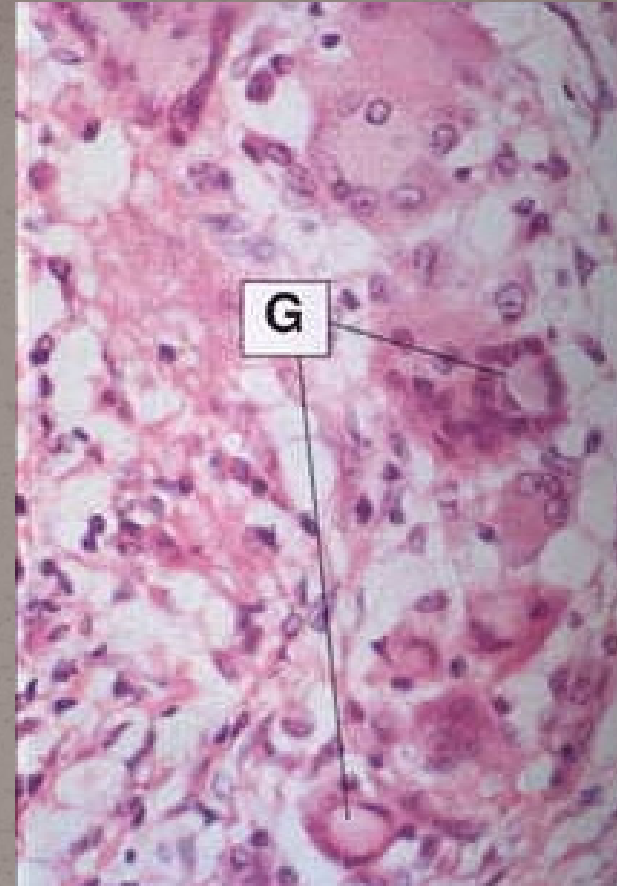
PPD

Sitio de aplicación



Granuloma

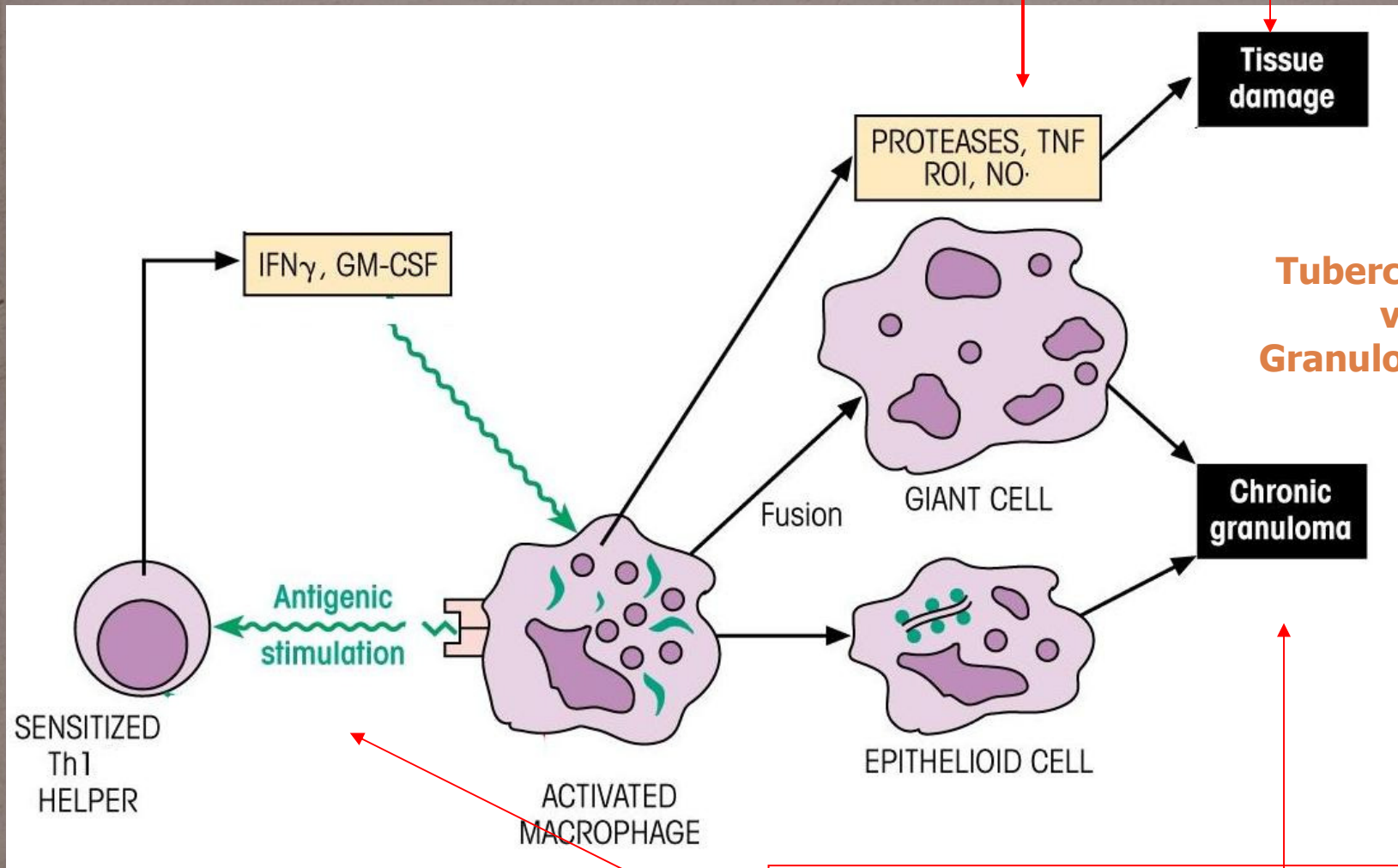
Masa o nódulo inflamatorio caracterizado por la presencia de macrófagos en la parte central y linfocitos T en la periferia, rodeado de una capsula de tejido fibroso



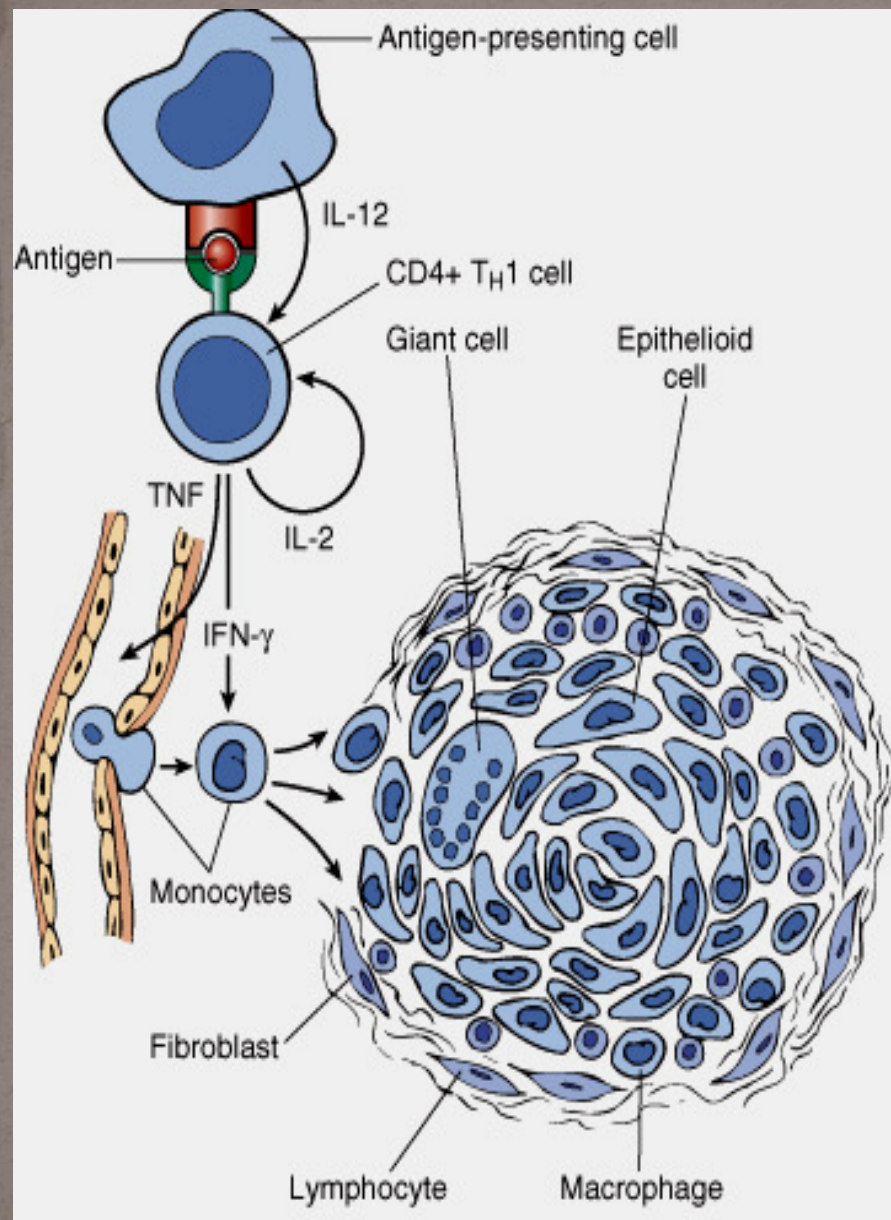
Origen:

Activación de macrófagos por Linfocitos T CD4⁺ Th1

**Activación del macrófago causa daño:
Hipersensibilidad tuberculínica**



**La persistencia del antígeno origina:
Hipersensibilidad granulomatosa**



Mecanismos de Acción:

Reconocimiento de Ag por LT CD4+TH1 que quedan en memoria .

Activación de LT por nuevo reconocimiento del Ag: síntesis de INF- γ

Otras citocinas:

IL-12: induce respuesta TH1

INF- γ : activador de macrófagos

IL-2: proliferación de células T

TNF y linfotoxina: sobre células endoteliales:

Vasodilatación local

Expresión de selectinas P y E

Secreción de quimiocinas

Célula epiteliode

Célula gigante

**Hipersensibilidad de tipo IV mediada por
linfocitos T CD8⁺:**

**Diabetes mellitus tipo I, Síndrome
Sjögren.**

Citotoxicidad mediada por LT

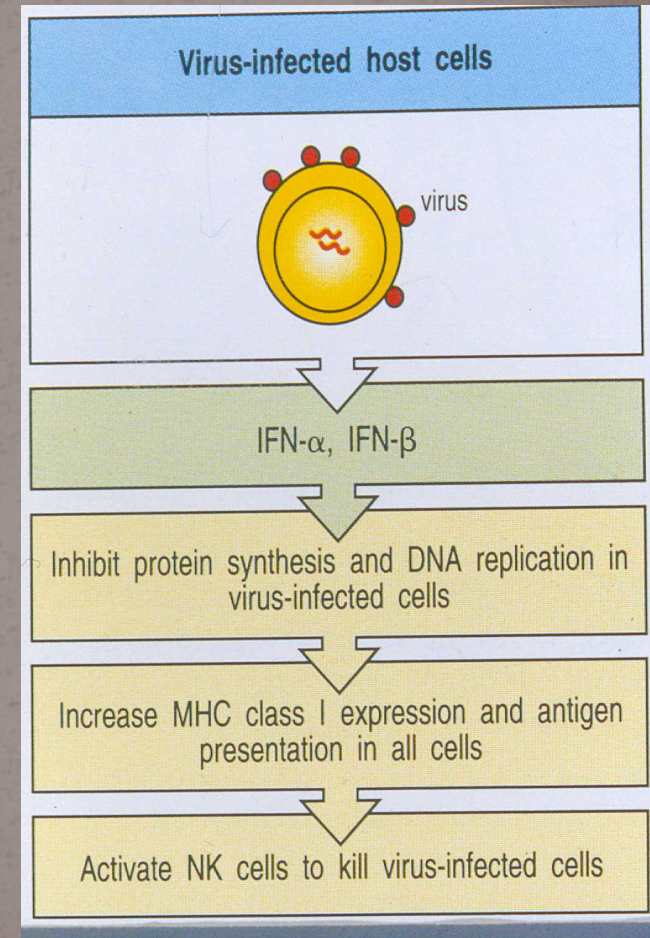
LT CD8⁺ destruyen células diana portadoras de antígeno

Asociación de Ag viral con MHC-I en la superficie reconocidas por LTCD8⁺ citotóxicos

Dos mecanismos de acción:

1. Por perforinas y granzimas (gránulos) perforan la membrana y hay lisis osmótica y estimula la apoptosis

2. Unión Fas-ligando Fas (estimula apoptosis)



Rechazo a Trasplantes

| Tipos de Transplantes:

Autoinjertos

Isoinjertos (Gemelos Idénticos)

Aloinjertos (misma especie)

Genoinjertos (diferente especie)

Rechazo A Transplantes

| Mecanismos de Rechazo :

1. Humorales: Reacción HS Tipo II y III

Vasculitis Necrotizante Aguda

Fibrosis Crónica de la íntima

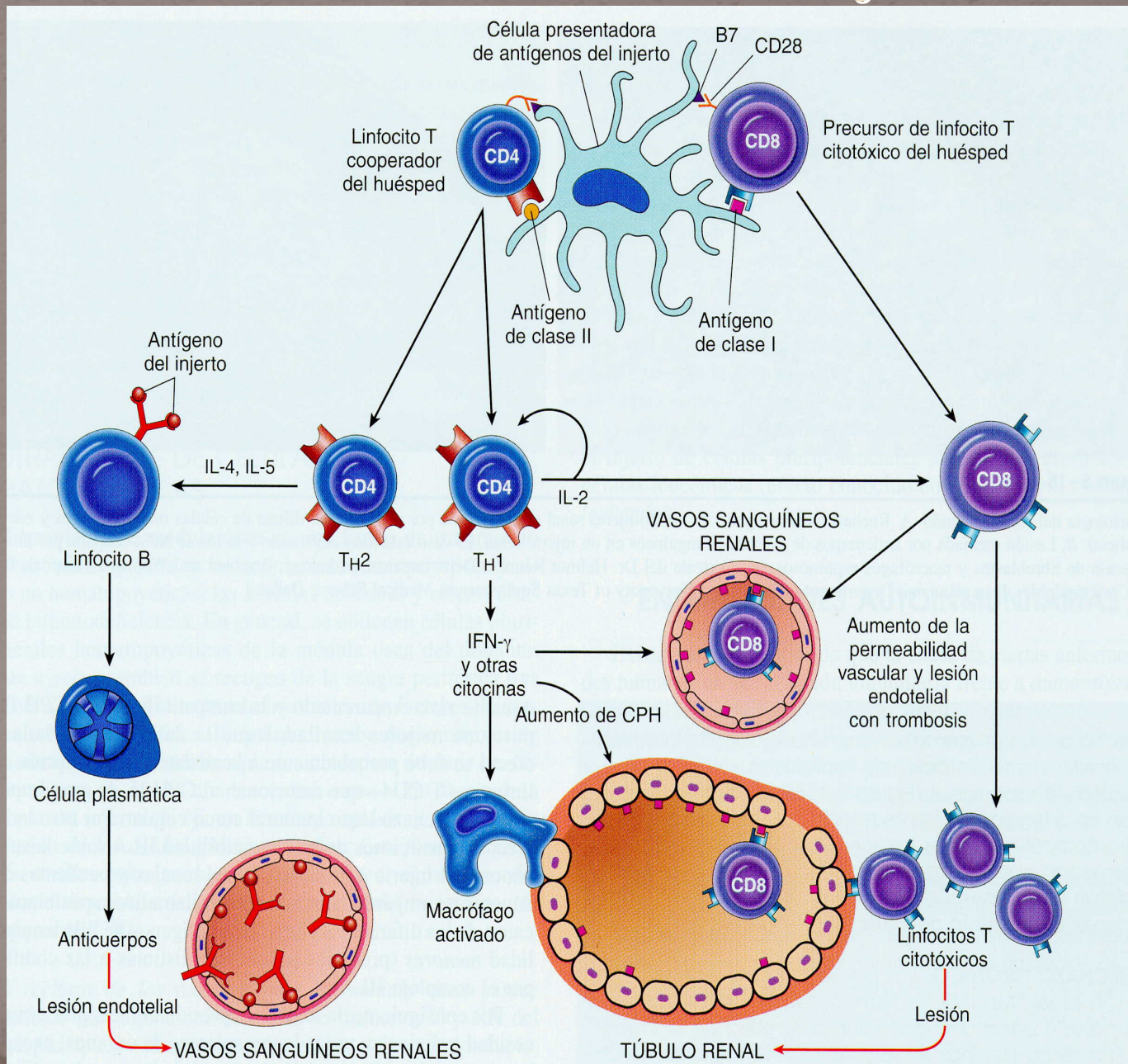
2. Celulares : Linfocitos T

- Citotoxicidad directa LT CD8⁺

- Secreción de linfocinas LT CD4⁺

(Necrosis aguda y crónica de células parenquimatosas, infiltrado linfoide y fibrosis)

Mecanismos de Destrucción de Injertos



Rechazo a Transplantes

Tipos Clínicos y Morfológicos de Rechazo:

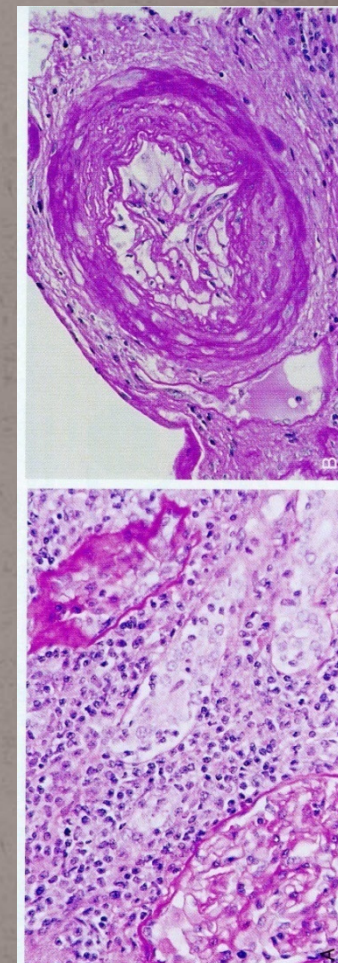
- 1. Hiperagudo:** inmediato
Arteritis aguda, arteriolitis,
Trombosis e isquemia,
Lesión tipo Arthus en vasos del transplante.
Alta concentración de Ac

Rechazo a Transplantes

2. **Agudo:** días o meses

- | Mecanismos Humorales : depósito de C.I. (vasculitis de rechazo)
- | Celulares LT CD4⁺ y CD8⁺ (necrosis de células parenquimatosas con infiltrado linfoide)

3. **Crónico:** meses o años: **Reacción tipo IV** (Deterioro lento de la función) Cambios vasculares, fibrosis intersticial y atrofia del parénquima



Hipersensibilidad y autoinmunidad

TABLE 44-2 CLASSIFICATION OF AUTOIMMUNE DISEASES ACCORDING TO MECHANISM OF TISSUE INJURY

Hypersensitivity Reaction	Autoimmune Disease	Autoantigen
TYPE II		
Antibody against cell-surface antigens	Autoimmune hemolytic anemia	Rh blood group antigens, I antigen
Antibody against receptors	Autoimmune thrombocytopenic purpura	Platelet integrin glycoprotein IIb:IIIa
	Graves' disease	Thyroid-stimulating hormone receptor (agonistic antibodies)
	Myasthenia gravis	Acetylcholine receptor (antagonistic antibodies)
Antibody against matrix antigens	Goodpasture's syndrome	Basement membrane collagen (α_3 -chain of type IV collagen)
	Pemphigus vulgaris	Epidermal cadherin (desmoglein)
TYPE III		
Immune complex diseases	Mixed essential cryoglobulinemia	Rheumatoid factor IgG complexes (with or without hepatitis C antigens)
	Systemic lupus erythematosus	DNA, histones, ribosomes, ribonuclear proteins
TYPE IV		
T cell-mediated diseases	Insulin-dependent diabetes mellitus	Pancreatic beta-cell antigen
	Rheumatoid arthritis	Unknown synovial joint antigen
	Multiple sclerosis	Myelin basic protein, proteolipid protein



Gracias