

HIPERSENSIBILIDADE CELULAR

Monitor: Osvaldo

Sumário

1. DEFINIÇÃO.....	1
2. CARACTERÍSTICAS.....	2
2.1. HIPERSENSIBILIDADE POR CONTATO	2
2.2. HIPERSENSIBILIDADE TUBERCULÍNICA.....	3
2.3. HIPERSENSIBILIDADE GRANULOMATOSA	4
3. MECANISMOS.....	6
3.1. REAÇÕES CELULARES NA HIPERSENSIBILIDADE GRANULOMATOSA;.....	6
4. DOENÇAS CARACTERÍSTICAS DA HIPERSENSIBILIDADE GRANULOMATOSA.....	7
5. QUESTÕES PARA ESTUDO	8
6. BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA	8
6.1. BÁSICA	8
6.2. AVANÇADA.....	8

1. Definição

O termo **hipersensibilidade** é usado para designar uma resposta imune adaptativa que ocorre de forma exagerada ou inapropriada. Essas reações nada mais são do que expressões inadequadas de respostas imunes protetoras que algumas vezes resultam em reações inflamatórias e dano tecidual. A hipersensibilidade pode ser de quatro tipos (**I, II, III, IV**), mas nunca se manifesta no primeiro contato com o antígeno. As do tipo I, II e III apresentam mecanismo humoral enquanto a do tipo IV apresenta mecanismo celular.

A hipersensibilidade celular ou tardia (DTH) é manifestada mais severamente quando um antígeno é aprisionado no interior de um macrófago e não pode ser eliminado. Elas levam pelo menos 12 horas para se manifestar. Os linfócitos T são então estimulados a liberar citocinas, mediadoras de uma série de respostas inflamatórias, que recrutarão outros tipos celulares para o local. Diferentemente dos outros tipos de hipersensibilidade não pode ser transmitida pelo soro, mas somente por transfusão de células T. Experimentos com camundongos confirmam que as células T portadoras de TCR $\alpha:\beta$, ao invés de $\gamma:\delta$, são essenciais para a reação de hipersensibilidade granulomatosa.

2. Características

Existem três tipos de hipersensibilidade celular: por contato, tuberculínica e granulomatosa. O teste cutâneo é usado para distinguir o tipo de hipersensibilidade tardia.

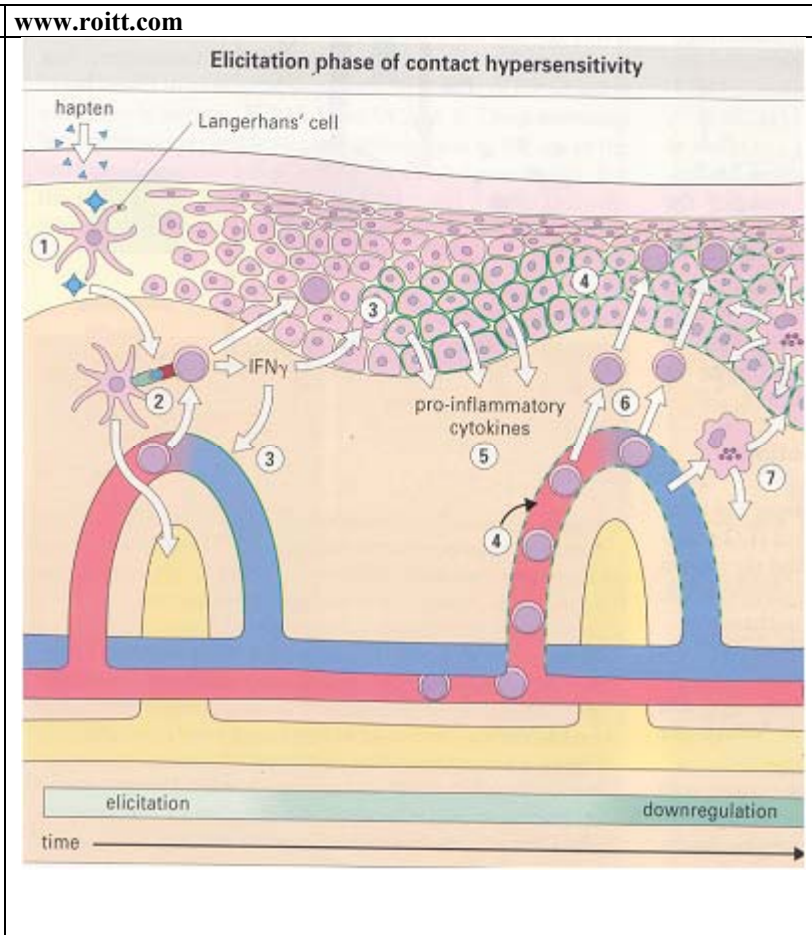
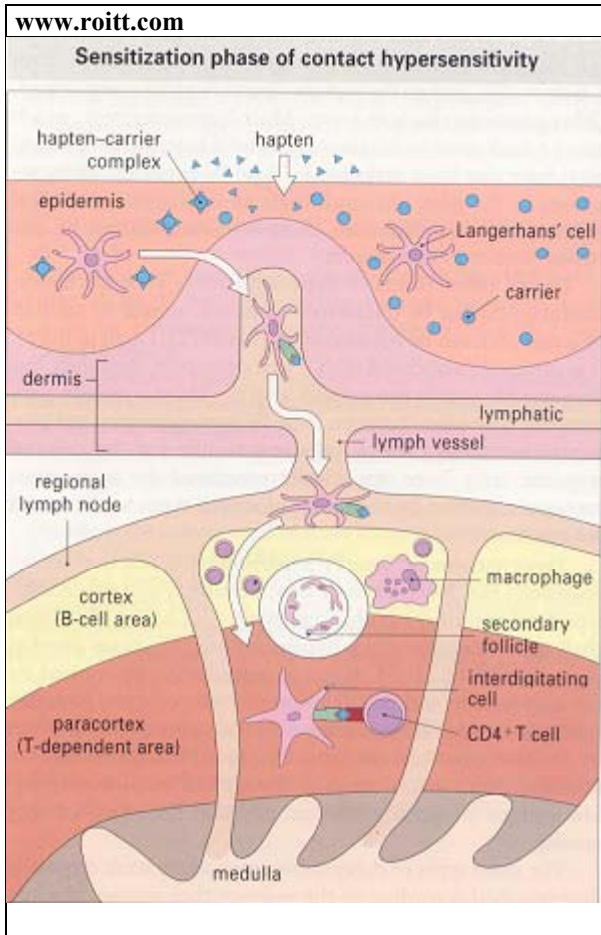
2.1. Hipersensibilidade por contato

- Caracteriza-se por uma reação eczematosa no ponto de contato epidérmico com o alérgeno.
- Tem dois estágios: de **sensibilização** e de **indução**. No estágio de sensibilização ocorre produção de células T de memória (ocorre no 1º contato com o antígeno). A fase de indução envolve o recrutamento de monócitos (macrófagos indiferenciados) e linfócitos CD4+ (que passam a produzir IL-2, IL-3 e IFN γ). Ocorre quatro a oito horas após o 2º contato com o antígeno.

- Os **haptenos** são importantes agentes indutores: Níquel, cromo e pentadecazol (encontrado em plantas tóxicas).

- Células envolvidas no mecanismo:
 - *Células de Langerhans** (macrófago cutâneo); são as principais APC envolvidas. Localizam-se na epiderme suprabasal.
 - *Ceratinócitos*; secretam IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, GM-CSF, M-CSF, TNF α e TNF β , além de proporcionar integridade estrutural a epiderme.
 - *Células T*; a maioria se diferencia em CD4+ ou em Th1.

*As células de Langerhans são inativadas por luz ultravioleta B, o que impede ou melhora os efeitos da hipersensibilidade de contato.

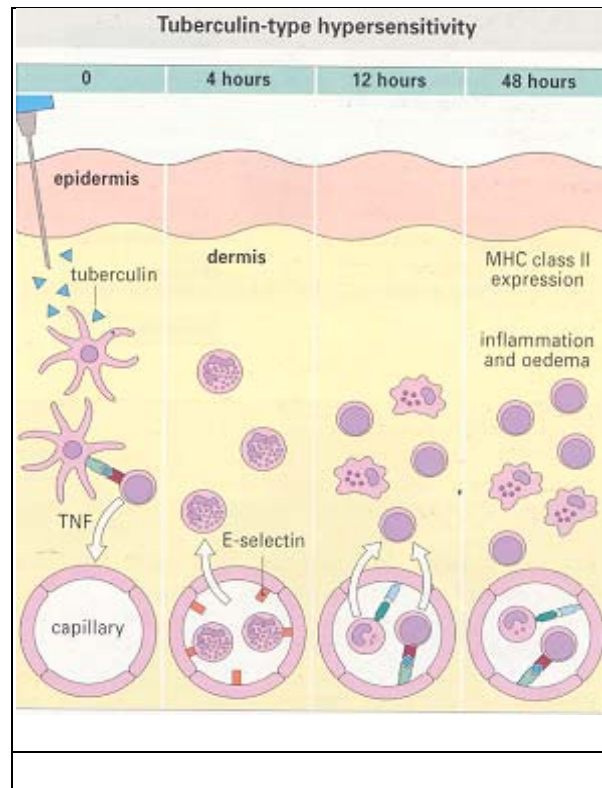


2.2. Hipersensibilidade tuberculínica

Caracteriza-se por febre e doença generalizada. Em um indivíduo previamente sensibilizado células T antígeno específicas são induzidas a secretar citocinas mediadoras de reação de hipersensibilidade ($TNF\alpha$ e $TNF\beta$). Essas citocinas agem nas células endoteliais de vasos dermais, induzindo a expressão de moléculas de adesão (E-selectina, ICAM-1** e VCAM-1) que recrutam leucócitos.

Os monócitos constituem 80 a 90% do infiltrado celular total, mas também são encontrados linfócito, macrófagos e ceratinócitos.

** A ICAM-1 é ligante para a LFA-1 Encontrada em células linfóides e epitelióides.

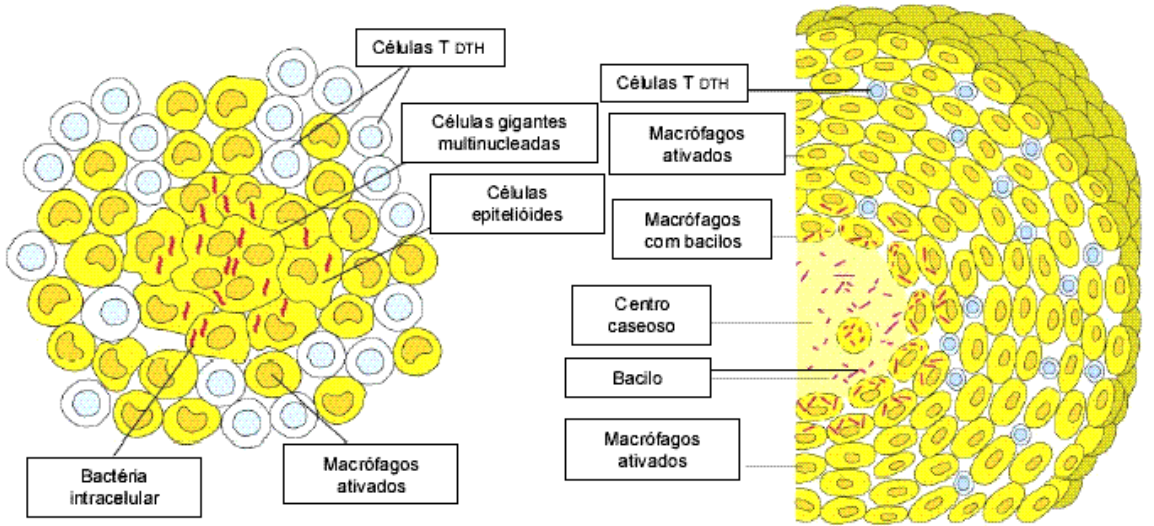


2.3. Hipersensibilidade granulomatosa

- Geralmente resulta da persistência de organismos intracelulares dentro dos macrófagos, mas também pode ser causada pela resistência de complexos imunes ou por materiais inorgânicos resistentes aos processos digestivos do macrófago.
- Tipos celulares envolvidos;
 - *Células epitelióides*; são células gigantes derivadas dos macrófagos com retículo endoplasmático aumentado. Típicas de reação granulomatosa. Secretam TNF e possuem uma maior capacidade microbiota.
 - *Células gigantes*; são células multinucleadas resultadas da fusão de células epitelióides. Às vezes são referidas como células gigantes de Langerhans (não confundir com as células de Langerhans). Parecem ser o estágio final da diferenciação dos macrófagos.
 - *Fibroblastos*; produzem colágeno, sendo responsáveis pela fibrose do tecido.
 - *Células T*; Experimentos com camundongos confirmam que as células T portadoras de TCR $\alpha:\beta$, ao invés de $\gamma:\delta$, são essenciais para a reação de hipersensibilidade granulomatosa.

Aspectos morfológicos do granuloma

Figura 6: Morfologia de uma lesão granulomatosa (Kuby, Immunology, 2001)



Tipos de hipersensibilidade tipo IV

Tipo	Tempo de reação	Aparência clínica	Histologia	Antígeno e sítio
Contato	48-72 h Eczema	Eczema	Linfócito, seguido de macrófagos; edema de epiderme.	Na epiderme (produtos químicos orgânicos, venenos, metais pesados, etc.).
Tuberculínica	48-72 h	Enduração local	Linfócitos, monócitos, macrófagos.	Intraderme (tuberculina, etc.).
Granulomatosa	21-28 dias	Enduração local	Macrófagos, células epitelióides e gigantes, fibrose.	Persistência do antígeno ou presença de corpo estranho (tuberculose, lepra, etc.).

3. Mecanismos

3.1. Reações celulares na hipersensibilidade granulomatosa;

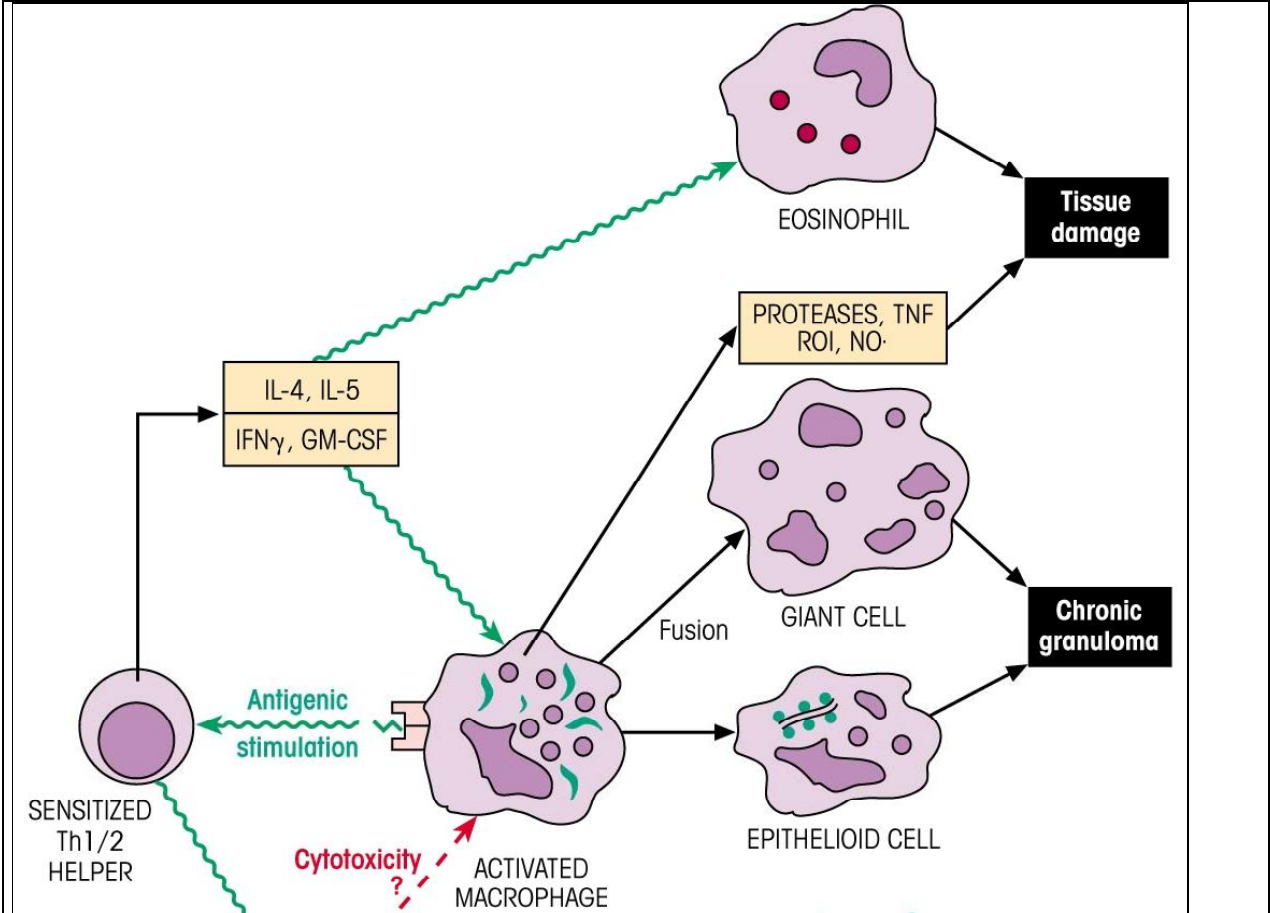
Após a instalação do microorganismo no interior do macrófago, estes migram para os sistemas de drenagem linfática. Quando um linfócito T encontra o complexo macrófago-antígeno ele é ativado, levando a uma expansão clonal e produção de citocinas ($\text{IFN}\gamma$, linfotoxina, IL-3, GM-CSF), que recrutarão macrófagos para constituir o granuloma (seguindo o padrão Th1).

O granuloma é constituído por células epitelióides e por células gigantes de Langerhans. As células *epitelióides* secretam substâncias que estimulam os fibroblastos a produzirem colágeno, o que contribui para limitar a periferia do granuloma meio a área de fibrose.

Depois de ativados pelos linfócitos, os macrófagos começam a produzir enzimas líticas com capacidades bactericidas e de necrose celular (caseosa***, no caso da tuberculose), o que caracteriza o granuloma.

****Necrose caseosa*; tecido esbranquiçado, granuloso, amolecido, com aspecto de “queijo friável”. Microscopicamente o tecido exhibe uma massa amorfa composta predominantemente por proteínas. É comum ser observada na tuberculose.

Formação das células epitelióides e das células gigantes



www.roitt.com

4. Doenças características da hipersensibilidade granulomatosa

- A maioria dessas doenças resulta de infecção por agentes intracelulares, embora em alguns casos (como a doença de Crohn) nenhum agente infeccioso tenha sido estabelecido. Uma característica comum dessas infecções é que o patógeno apresenta-se como estímulo antigênico crônico. Alguns exemplos:
 - *Hanseníase*; resulta de lesões dos nervos periféricos (causadas pela infecção das células de Chwann). São frequentes lesões cutâneas edemaceadas e inflamadas. Pode ser dividida em três tipos: tuberculínica, limítrofe e virchowiana.

- *Tuberculose*; É uma típica doença granulomatosa. Nessa doença existe um equilíbrio entre os efeitos dos macrófagos ativados no controle da infecção e os danos teciduais. Geralmente os malefícios são consequência da perda de tecido pulmonar devido a fibrose.
- *Esquistossomose*; apresentação de reação granulomatosa típica no tecido onde são colocados os ovos do parasita, o que caracteriza as manifestações graves da doença.
- *Doença de Crohn*; é uma doença não infecciosa em que os granuloma são proeminentes. Ocorre cronicamente no íleo e no cólon. As camadas de granuloma causam estreitamento do órgão e fístulas que penetram outros órgãos. O antígeno ou agente causador da doença é desconhecido.

5. Questões para estudo

1. Conceitue hipersensibilidade e discuta as diferenças entre os tipos de hipersensibilidade.
2. Cite as células envolvidas na hipersensibilidade tardia, comente sobre suas características morfológicas, linhagem celular e funções efetoras.
3. Quais os principais mediadores da resposta celular e suas respectivas funções?
4. Qual o papel dos linfócitos T na resposta tuberculínica?
5. Cite o papel das citocinas e prostaglandinas na Hipersensibilidade de contato.
6. Desenvolva um cronograma dos acontecimentos da Hipersensibilidade granulomatosa dando ênfase às interações celulares.
7. Como o granuloma pode exercer um papel na defesa do organismo?
8. Como o granuloma pode causar dano ao organismo?
9. *Questão desafio*: Porque os corticosteróides são utilizados no tratamento de patologias associadas a reações de hipersensibilidade celular? Discuta os mecanismos de ação sistêmica dos corticosteróides e a sua relação com o sistema imunológico.

6. Bibliografia recomendada

6.1. Básica

BROSTOFF AND MALE: ROITT'S IMMUNOLOGY, 5TH ED.

6.2. Avançada

[LAWN SD, BUTERA ST, SHINNICK TM.](#)

**TUBERCULOSIS UNLEASHED: THE IMPACT OF HUMAN
IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION ON THE HOST GRANULOMATOUS
RESPONSE TO MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS.**

MICROBES INFECT. 2002 MAY;4(6):635-46. REVIEW.

PMID: 12048033 [PUBMED - INDEXED FOR MEDLINE].

[SHANG XZ, CHIU BC, STOLBERG V, LUKACS NW, KUNKEL SL, MURPHY HS, CHENSUE SW.](#)

**EOSINOPHIL RECRUITMENT IN TYPE-2 HYPERSENSITIVITY PULMONARY
GRANULOMAS: SOURCE AND CONTRIBUTION OF MONOCYTE
CHEMOTACTIC PROTEIN-3 (CCL7).**

AM J PATHOL. 2002 JUL;161(1):257-66.

PMID: 12107110 [PUBMED - INDEXED FOR MEDLINE].

**AHMED RA, BLOSE DA: DELAYED HYPERSENSITIVITY SKIN TESTING: A
REVIEW. ARCH DERMATOL 1983;119:934.**

**DANNENBERG AM: DELAYED-TYPE HYPERSENSITIVITY AND CELL MEDIATED
IMMUNITY IN PATHOGENESIS OF TUBERCULOSIS. IMMUNOL TODAY
1991;12;228.**