

Hipersensibilidade celular

Monitor: Bruno de Bezerril Andrade.

Sumário:

1. Introdução	1
2. Tipos de hipersensibilidade celular	3
3. Hipersensibilidade de contato	4
3.1. Fases da hipersensibilidade de contato	5
3.1.1. Fase de sensibilização	5
3.1.2. Fase efetora	5
4. Hipersensibilidade tipo tuberculínica	6
4.1. Teste cutâneo para tuberculina (PPD)	7
4.2. Mecanismo da reação	7
5. Hipersensibilidade granulomatosa	8
5.1. Morfologia da reação granulomatosa	8
6. Questões para estudo	9
7. Bibliografia recomendada	10

1. Introdução

O termo hipersensibilidade é aplicado quando uma resposta adaptativa ocorre de forma exagerada ou inapropriada, causando reações inflamatórias e dano tecidual. A hipersensibilidade é uma característica do indivíduo e não se manifesta no primeiro contato com o antígeno indutor da reação de hipersensibilidade, mas geralmente aparece em contatos subseqüentes.

De acordo com a definição de Coombs e Gell, as reações de hipersensibilidade podem ser divididas didaticamente em quatro tipos (**I, II, III e IV**). É preciso dizer que, *in vivo*, estas reações não ocorrem isoladamente. Os três primeiros tipos são mediados por anticorpos, enquanto que o quarto tipo é mediado primariamente por células T e macrófagos. Neste roteiro, somente as reações do **tipo IV** serão conceituadas e discutidas.

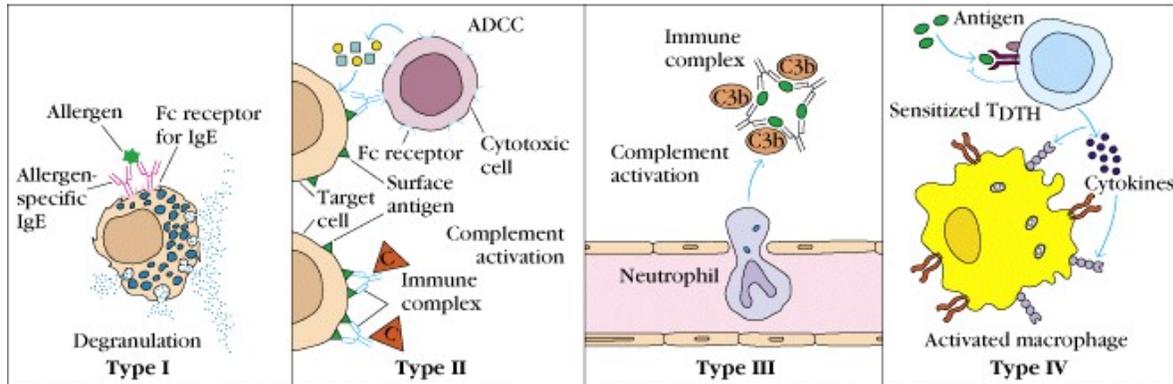
As reações de hipersensibilidade do **tipo IV**, ou de hipersensibilidade tardia (celular), dependem de diversos eventos que caracterizam a resposta imunológica celular e envolvem um número significativo de células recrutadas. Por estes motivos, levam mais de 12 horas para se desenvolver. Podem ser demonstradas na patogênese de muitas doenças autoimunes e infecciosas (tuberculose, lepra, toxoplasmose, leishmaniose, etc.). Outra forma de hipersensibilidade celular é a dermatite de contato, que apresenta lesões mais papulares.

O mecanismo de dano na hipersensibilidade celular inclui linfócitos T, macrófagos e monócitos. Linfócitos T citotóxicos (L-Tc) causam dano tecidual direto enquanto Linfócitos T auxiliares (L-Th) secretam citocinas que ativam e recrutam L-Tc, monócitos e macrófagos. Os macrófagos são os responsáveis pela magnitude da lesão tecidual.

A hipersensibilidade tardia não pode ser transferida de um animal para outro através do soro, mas pode ser transferida pelos linfócitos T. As células T necessárias para a resposta tardia são células que se tornaram sensibilizadas a um antígeno em particular através de um encontro prévio.

Tabela 1: Comparação entre os diferentes tipos de hipersensibilidade				
características	Tipo-I (anafilático ou hipersensibilidade imediata)	Tipo-II (citotóxico anticorpo dependente)	Tipo-III (complexos imunes)	Tipo-IV (tardio ou celular)
Anticorpo	IgE	IgG, IgM	IgG, IgM	Nenhum
Antígeno	Exógeno	Superfície celular	Solúvel	Tecidos e órgãos
Tempo de resposta	15-30 minutos	Minutos-horas	3-8 horas	48-72 horas
Expressão	eczema	Lise e necrose	Eritema e edema, necrose.	Eritema e endureção.
Histologia	Acúmulo de neutrófilos, basófilos e eosinófilos.	Anticorpo e complemento, fagocitose.	Complemento e neutrófilos (às vezes macrófagos)	Monócitos e linfócitos.
Transferência	Anticorpo	Anticorpo	Anticorpo	Células T
Exemplos	Asma alérgica, anafilaxia, rinite alérgica, urticária.	Eritroblastose fetal, síndrome de Goodpasture, Miastenia grave.	Lúpus eritematoso sistêmico, glomerulonefrite.	Doenças granulomatosas, tireoidite de Hashimoto.

Figura 1: Ilustração dos diferentes tipos de hipersensibilidade (Kuby, Immunology, 2001)



2. Tipos de hipersensibilidade celular

Três tipos de hipersensibilidade celular são distinguidos de acordo com a histologia e apresentação clínica. Tais tipos estão listados na tabela 2 e serão abordados nos tópicos seguintes.

Tabela 2:

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

3. Hipersensibilidade de contato

Trata-se basicamente de um fenômeno epidérmico. É caracterizada clinicamente por eczema (dermatite) no local de contato com o alérgeno. Antígenos comuns nestas reações são os haptenos (níquel, cromato e substâncias químicas encontradas na borracha), a hera venenosa e o carvalho venenoso.

Na hipersensibilidade de contato os haptenos penetram pela epiderme e se conjugam às proteínas normais do organismo (que funcionarão como proteínas carreadoras de haptenos). Alguns haptenos, como o dinitroclorobenzeno (**DNCB**), irão sensibilizar quase todos os indivíduos. O reconhecimento de um conjugado pela célula T é específico para um conjugado hapteno/carreador e não é dependente do reconhecimento separado do hapteno e do carreador como ocorre na formação de anticorpos.

As células de Langerhans são as principais células apresentadoras de antígenos na hipersensibilidade de contato. Aproximadamente quatro horas após a exposição ao **DNCB**, as células de Langerhans aparecem nas áreas corticais dos linfonodos drenantes.

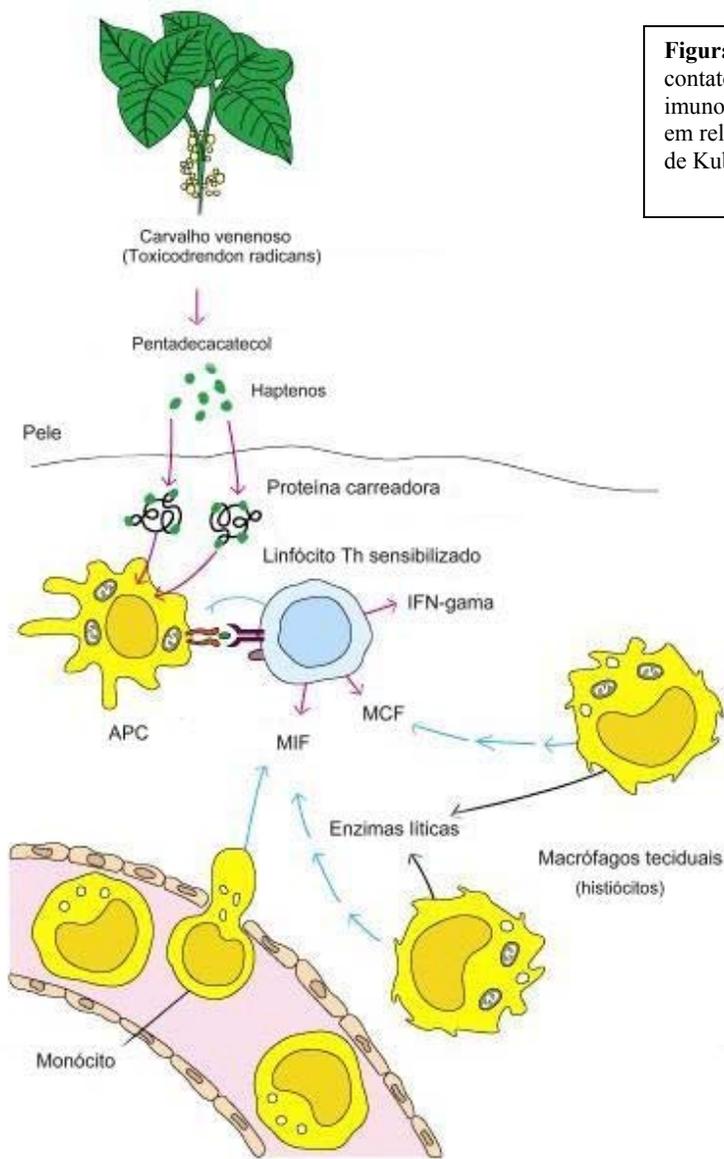


Figura 2: Ilustração da hipersensibilidade de contato. À esquerda, os mecanismos imunológicos. Abaixo, demonstração clínica em relação a diversas substâncias (Modificado de Kuby, Immunology, 2001).



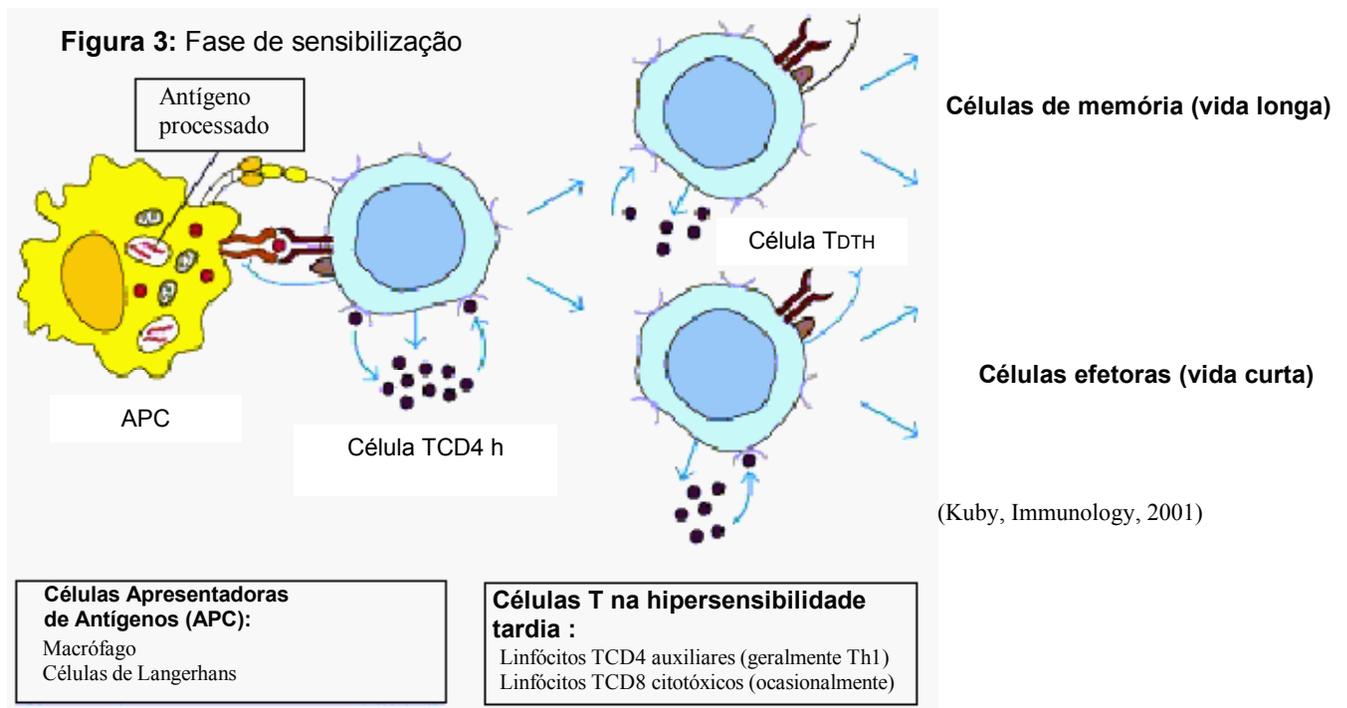
3.1. Fases da hipersensibilidade de contato

3.1.1. Fase de sensibilização

Ocorre em torno de 10 a 14 dias no homem. Segue o seguinte roteiro:

- 1) Absorção do hapteno pela pele;
- 2) Combinação do hapteno com uma proteína (carreador);
- 3) Internalização do conjugado hapteno-carreador pelas células apresentadoras de antígenos (APC);
- 4) Migração das células apresentadoras de antígenos para as áreas corticais dos linfonodos regionais;
- 5) Apresentação do conjugado hapteno-proteína processado (através do MHC II das APC) aos linfócitos TCD4+ auxiliares;
- 6) Formação de população de TCD4+ ativados e uma de memória;

Através de estudos, foi comprovado que a dose de antígeno por unidade de área é o principal determinante da sensibilização e não a dose total ou área total.

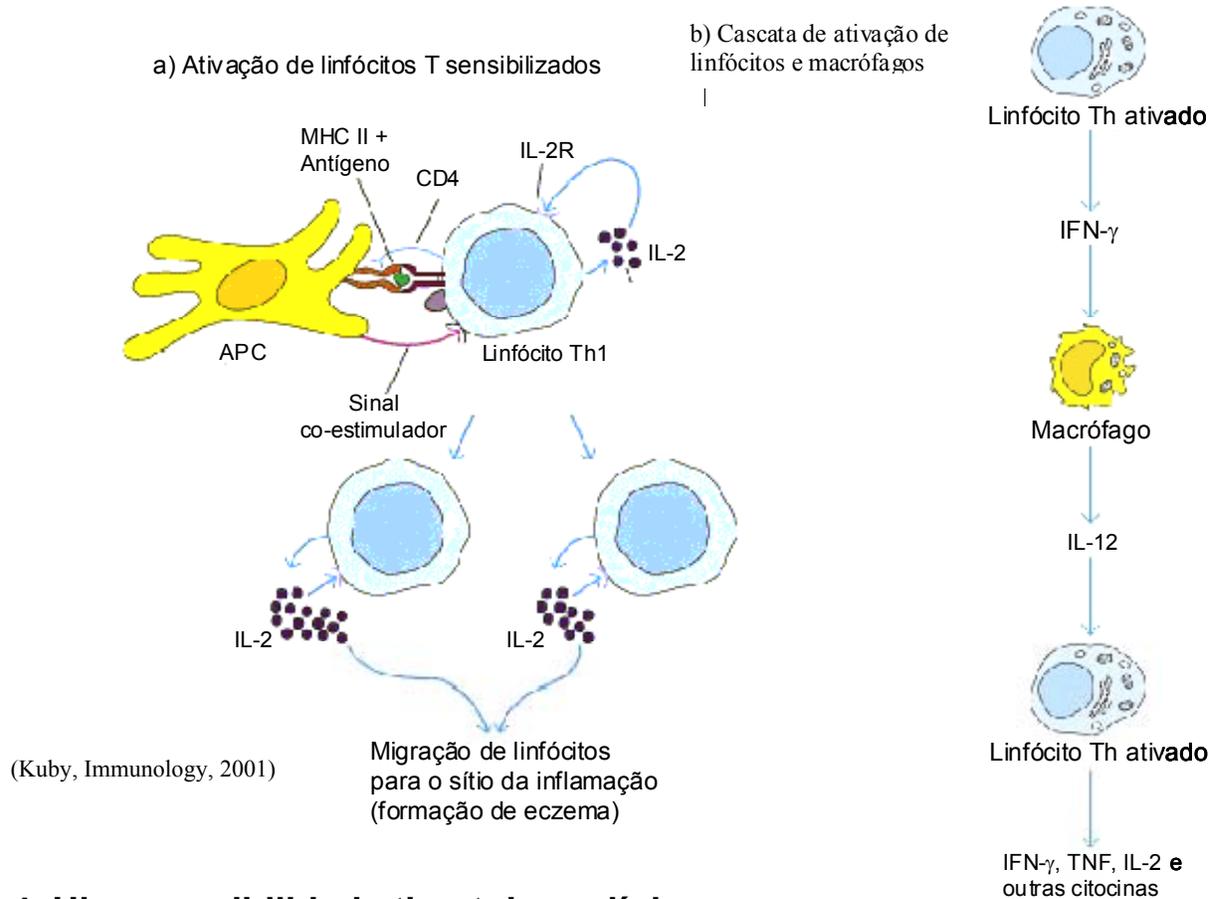


3.1.2. Fase efetora

A primeira manifestação da hipersensibilidade de contato ocorre depois de 4 a 8 horas da segunda exposição ao imunógeno. Os linfócitos TCD4+ de memória são ativados pela apresentação do conjugado hapteno-proteína processado pelas células de Langerhans. A partir deste ponto, essas células passam a produzir e secretar IL-2, IL-3, IFN- γ , entre outras citocinas importantes para este processo de reação de hipersensibilidade. Segue-se, então,

uma proliferação de linfócitos T induzida por IL-2. O IFN- γ induz modificações nos ceratinócitos, estimulando-os a liberar outras citocinas, tais como IL-6 e IL-1. O resultado é uma intensa migração de linfócitos para o sítio da inflamação e formação de eczema. A maior população celular infiltrante é da linhagem de linfócitos TCD4+, porém encontram-se também linfócitos TCD8+, células de Langerhans, e em menor proporção, basófilos e mastócitos (geralmente sofrem degranulação). Em uma fase mais tardia (48-72 horas) tem-se uma infiltração de macrófagos com liberação de prostaglandina-E, que induzem uma regulação negativa e a degradação do Hapteno conjugado.

Figura 4: A fase efetora



4. Hipersensibilidade tipo tuberculínica

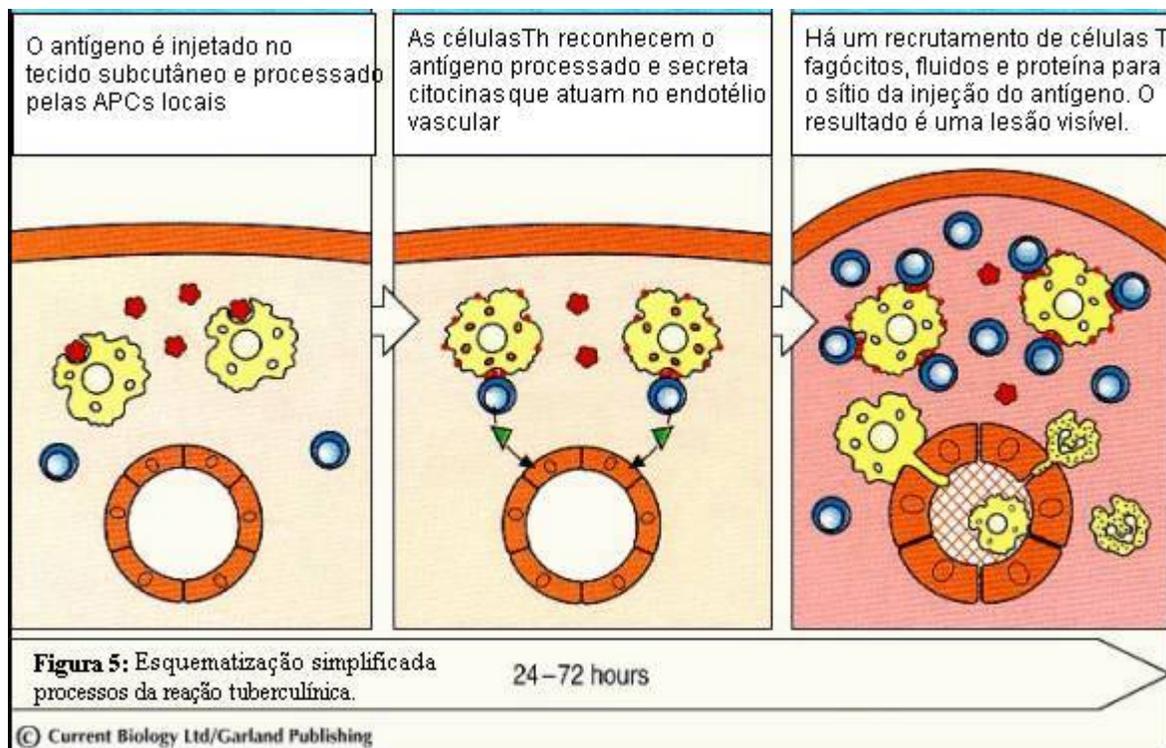
O médico alemão descobridor da causa da tuberculose, Robert Koch, descreveu uma forma de hipersensibilidade observada em pacientes com tuberculose após de uma injeção de tuberculina (antígeno lipoprotéico derivado do bacilo da tuberculose). Esta reação é caracterizada clinicamente por uma endureção e eritema da pele no local da lesão. Antígenos solúveis de *Leishmania* e *Micobactérias* (*M. leprae*) e também antígenos não microbianos, tais como o berílio e o zircônio induzem reação semelhante em pessoas sensíveis.

4.1. Teste cutâneo para tuberculina (PPD)

A importância do conhecimento da hipersensibilidade tipo tuberculínica consiste no fato de que esta reação é frequentemente usada como base de um teste para verificação de sensibilidade a um organismo após uma exposição prévia (teste de Mantoux). Hoje não se usa mais a tuberculina clássica, e sim um derivado protéico purificado (PPD) da *Micobactéria*.

4.2. Mecanismo da reação

Doze horas após o estímulo PPD intradérmico (PPD diluído injetado através de seringa tuberculínica de calibre 27) em um indivíduo previamente sensibilizado, há uma migração de linfócitos para as regiões perivasculares. A população de células CD4+ excede a de células CD8+ em 2:1. Algumas células CD4+ infiltram a epiderme. Em 48 horas, células CD1+ também são encontradas, juntamente com macrófagos e células de Langerhans, que começam a migrar para fora de epiderme. Os macrófagos são provavelmente as principais células apresentadoras de antígeno na reação de hipersensibilidade tuberculínica. Achados histológicos sugerem que células de Langerhans e CD1+ também podem estar envolvidas. Posteriormente (aprox. 72 horas), os ceratinócitos passam a expressar moléculas de MHCII (HLA-DR) na superfície. Na maioria das vezes, não há infiltrado de basófilos e mastócitos.



A persistência do antígeno no tecido pode provocar o desenvolvimento da lesão tuberculínica em uma reação granulomatosa.

Possíveis reações adversas aos testes cutâneos:

Alguns pacientes que se mostram altamente sensíveis a vários antígenos exibem reações locais acentuadas a testes cutâneos. Se houver suspeita de sensibilidade incomum, deve-se efetuar o teste preliminar com antígeno diluído. As reações incluem eritema, enduração acentuada e, raramente, necrose local. O teste raramente pode resultar em sensibilização. Não é comum a ocorrência de efeitos colaterais sistêmicos, como febre ou anafilaxia. A injeção de corticosteróides em áreas endurecidas hiper-reativas pode modificar a gravidade da reação.

5. Hipersensibilidade granulomatosa

Trata-se da mais importante variante de hipersensibilidade tardia (do ponto de vista clínico), pois diversas doenças importantes podem manifestar reações granulomatosas (tuberculose, hanseníase, Leishmaniose, esquistossomose, etc.).

As causas da hipersensibilidade granulomatosa podem ser:

- A persistência de um microrganismo no interior do macrófago que está inapto a destruir (por ex. bacilo da tuberculose);
- A contínua presença de complexos imunes (por ex. alveolite alérgica).

Granuloma não imune ou de corpo estranho:

Há um outro tipo de granuloma conhecido como não imunológico. Sua causa é a presença de material estranho não imunogênico que o organismo não consegue degradar (pedaço de vidro, talco, etc.). Podem ser produzidos também por sensibilidade ao zircônio e berílio. Nesta reação, não se verifica a presença de linfócitos na lesão. O resultado final é a formação de granuloma de células epitelióides.

5.1. Morfologia da reação granulomatosa (ver figura 6)

- Granuloma (lesão granulomatosa típica)

É um padrão distintivo de reação inflamatória crônica na qual o tipo celular predominante é um macrófago com uma aparência semelhante a uma célula epitelial (ver célula epitelióide adiante). Neste tipo de lesão, tem-se uma agregação microscópica de células epitelióides, juntamente com macrófagos e células gigantes, na região central. Tal agregação é geralmente circundada por um colar de linfócitos e, ocasionalmente, por plasmócitos (Bainha de Linfócitos). Os granulomas mais antigos desenvolvem uma orla de fibroblastos e tecido conjuntivo (quando há fibrose).

- Células epitelióides

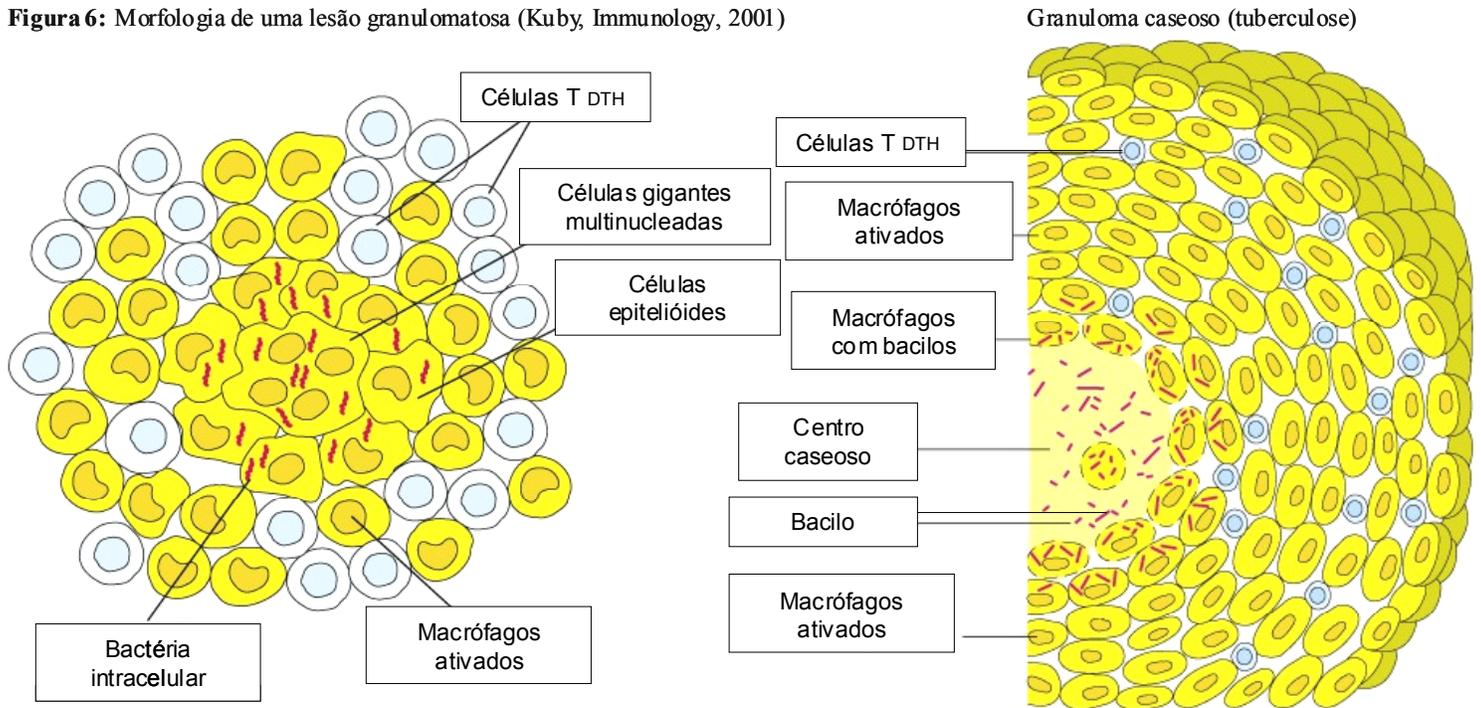
Sua natureza não está totalmente esclarecida. Há sugestões de que seriam derivadas de macrófagos. São células características da reação granulomatosa. São grandes, achatadas e com Reticulo endoplasmático desenvolvido. Sua função está relacionada com o isolamento do imunógeno ou antígeno não degradável no centro do granuloma, com o objetivo de impedir a sua disseminação.

- Células gigantes multinucleadas

Seus núcleos têm distribuição periférica. Possui pequeno retículo endoplasmático e as mitocôndrias e lisossomos parecem estar sofrendo degeneração. Acredita-se que estas

células sejam um estágio terminal de diferenciação da linhagem monócito/macrófago. Sua função está relacionada à fagocitose de alvos maiores (fragmentos de material não degradável ou parasitos multicelulares).

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



6. 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 tuberculínica dando ênfase às interações celulares. Qual a importância clínica do teste de Mantoux?
- 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.

7. Bibliografia recomendada

7.1. Básica

- Brostoff and Male: Roitt's Immunology, 5th Ed.

7.2. Avançada

- 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.
- Frazer IH et al: Assessment of delayed-type hypersensitivity in man. A comparison of the "multitest" and conventional intradermal injection of six antigens. *Clin Exp Immunol* 1985;**35**:182