

Universidade Federal da Bahia
Faculdade de Medicina
Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal
Disciplina de Imunologia – MED 194

Monitor: Ricardo Souza

Hipersensibilidade Humoral

1.Introdução.....	1
2.Tipo I- Anafilática	1
3.Tipo II- Citotóxica dependente de anticorpos.....	2
4.Tipo III- Mediada por complexos imunes	3
5.Bibliografia	4

1.Introdução

A hipersensibilidade é uma resposta imune adaptativa exacerbada ou inapropriada e que **não se manifesta no 1º contato com o antígeno**. Representa o pólo oposto à anergia, a qual significa a falta de resposta contra agentes estranhos ao organismo, que ocorre por alguma falha do sistema imune seja no reconhecimento, seja na ativação celular. Ao contrário, a hipersensibilidade ocorre ou por uma ativação maciça ou por falta de regulação do sistema imune causando lesões localizadas e/ou sistêmicas.

A resposta mediada por anticorpos é denominada “humoral”. Esta resposta pode envolver também células e componentes solúveis presentes no plasma. Os anticorpos podem combater os antígenos de várias maneiras e, a partir daí, se postulou os diferentes tipos de hipersensibilidade humoral.

2.Tipo I- Anafilática

Essa resposta é mediada basicamente por IgE, mastócitos ou basófilos e antígenos (os quais geralmente são inócuos a maioria da população, como por exemplo pólen, pêlos de animais e ácaros). Ocorre **rapidamente** (em minutos) após a exposição ao alérgeno e culmina com a liberação de mediadores químicos que causam uma série de respostas locais e sistêmicas, tais como aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação, contração do músculo liso bronquial e visceral e inflamação. O aspecto mais grave desse tipo de resposta é a **anafilaxia**, em que os mediadores, derivados dos mastócitos ou basófilos, provocam asfixia por restrição das vias aéreas, podendo levar também a um colapso cardiovascular.

As reações tipo I ocorrem em 2 fases:

1-Resposta inicial: Aparece de 5 a 30 minutos após a exposição ao alérgeno e cursa com vasodilatação, extravasamento vascular e espasmo de músculo liso.

2-Fase tardia: Demora de 2 a 8 horas para aparecer e surge sem exposição adicional do antígeno e dura vários dias. Caracteriza-se por infiltração dos tecidos por eosinófilos, neutrófilos, basófilos, monócitos e células T CD4+.

Atopia é o termo que designa a **predisposição genética a desenvolver reações anafiláticas localizadas contra os alérgenos inalados ou ingeridos**. A história familiar de alergia é positiva em 50% dos indivíduos atópicos.

Além da hereditariedade, os fatores ambientais também influenciam este tipo de hipersensibilidade.

A porção Fab da IgE permanece livre na superfície dos mastócitos para o reconhecimento antigênico que provocará a degranulação destas células. Para que este fato

ocorra é necessário um padrão de ligação duplo da IgE com os mastócitos. Os mastócitos são produzidos na medula óssea e se distribuem amplamente pelo organismo, predominando nas proximidades dos vasos sanguíneos, nervos e locais subepiteliais- ou seja, nos locais que as reações tipo I ocorrem.

Como os outros tipos de hipersensibilidade, a do tipo I é secundária a uma estimulação prévia, pois primeiramente é necessário que ocorra a produção de IgE por células B. A diferenciação das células B secretoras de IgE depende da função das células T auxiliares CD4+ do tipo Th2. Logo, as células Th2 são fundamentais na hipersensibilidade tipo I.

Manifestações da hipersensibilidade tipo I:

Pele: Urticária, eritema papuloso.

Vias respiratórias: Edema de laringe, broncoespasmos, hipersecreção e hiperreatividade brônquica (asma).

Gastrointestinal: Náuseas, vômitos, diarreia.

Circulatório: Vasodilatação generalizada (choque anafilático).

Responda:

1. Quais os fatores que predispõe à alergia?
2. Sugira possíveis mecanismos de se combater a alergia.
3. Quais são os mediadores químicos derivados dos mastócitos e quais suas funções?
4. Diferencie os mediadores pré-formados dos sintetizados "de novo".
5. Quais as características de um antígeno para funcionar como alérgeno?
6. Como a IgE interage com o antígeno na superfície celular?
7. Quais são as anaflatoxinas?
8. Qual a principal citocina no processo alérgico?
9. Quais as diferenças entre os mastócitos de mucosa e de tecido conjuntivo?
10. Qual o principal mediador liberado pelos mastócitos na reação imediata no homem?

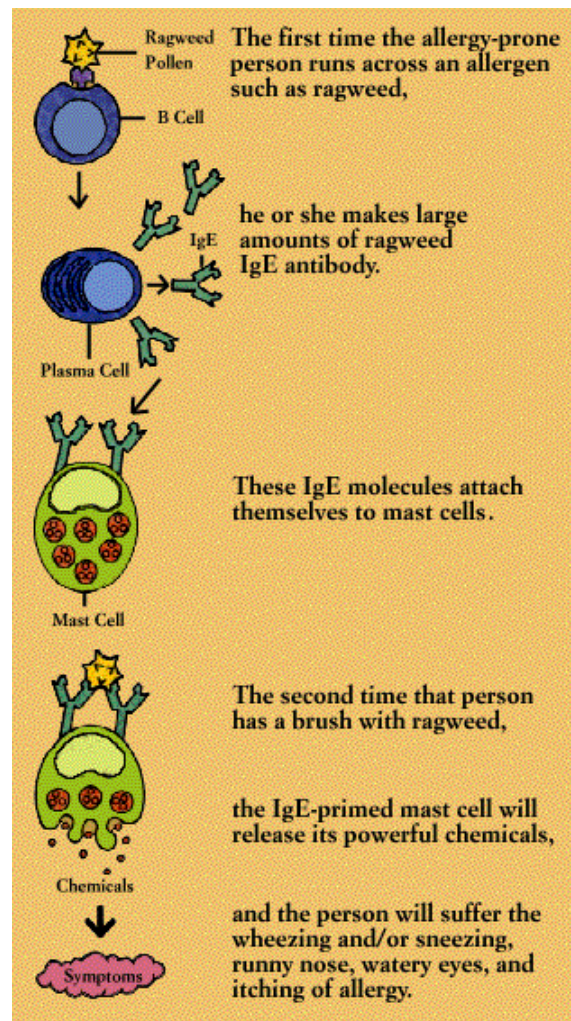
3. Tipo II- Citotóxica dependente de anticorpos

Os anticorpos têm a capacidade de se ligar especificamente a antígenos de superfície celular. A ligação em massa da porção Fab de anticorpos a uma célula, recobrando-a e deixando exposta a porção Fc é chamada de opsonização. Uma célula opsonizada pode ser atacada por proteínas do complemento ou por células com a finalidade de destruí-la.

Os anticorpos ligam-se aos antígenos nas células e as conduzem à fagocitose. O anticorpo é dirigido contra antígenos do próprio indivíduo (células alvo) ou contra antígenos estranhos. Isto pode levar a ação citotóxica de células efetoras ou lise mediada por complemento.

IgG e IgM podem ser formadas contra antígenos específicos tanto da matriz quanto da superfície celular. Assim, o dano fica restrito aos tecidos ou células portadoras destes antígenos.

As reações tipo II são dependentes de IgG ou IgM e produzem formas comuns de doenças humanas:



(Fig. 1. Hipersensibilidade I. Fonte: Bibliografia nº 6)

1. Reações contra hemácias transfundidas (sangue incompatível)
2. Reações à membrana basal nos rins (glomerulonefrites)
3. Miastenia gravis (IgG anti receptor de acetilcolina na placa mioneural)
4. Púrpura trombocitopênica idiopática
5. Rejeição hiperaguda de transplantes
6. Diabetes mellitus tipo I
7. Doença hemolítica do recém nascido

Responda:

11. *Quais os mecanismos induzidos pelos anticorpos que causam o dano celular nas reações tipo II?*

12. *Quais as células efetoras mobilizadas pela hipersensibilidade tipo II?*

13. *Além do sistema Rh, outros sistemas de grupos sanguíneos podem induzir reações tipo II levando a eritroblastose fetal?*

4. Tipo III- Mediada por complexos imunes

Anticorpos podem se ligar a antígenos solúveis formando imunocomplexos, os quais podem se depositar nos tecidos causando lesões. As doenças causadas por este mecanismo são chamadas de “doenças do soro” e ocorrem pela deposição de complexos imunes na parede dos vasos. **Estas doenças ocorrem quando os complexos são formados em grandes quantidades ou quando estes não podem ser removidos pelo sistema reticuloendotelial.**

Os complexos imunes depositam-se nos tecidos, o complemento então é ativado e os polimorfonucleares são atraídos para o local de deposição, causando inflamação (liberando inclusive aminas vasoativas e podendo gerar microtrombos).

As reações de hipersensibilidade tipo II diferem das tipo III, pois estas envolvem **anticorpos contra antígenos solúveis no soro**, levando a formação de complexos imunes circulantes. Com isso, o dano tecidual ocorre quando estes complexos depositam-se nos tecidos. **Os locais afetados por estes complexos dependem da localização do antígeno nos tecidos e pela maneira como os complexos são depositados.**

Persistência do antígeno por uma infecção contínua ou uma autoimunidade, assim também como defeitos nos fagócitos podem levar a uma doença por complexo imune.

Alguns fatores predis põem a deposição desses complexos:

- Permeabilidade vascular aumentada.
- Pressão sanguínea local elevada.
- Tamanho, tipo e afinidade da imunoglobulina pelo tecido.
- Capacidade de estímulo à secreção local de mediadores vasoativos.

Exemplos de doenças causadas por imunocomplexos:

1. Glomerulonefrite pós estreptocócica
2. Lupus eritematoso sistêmico
3. Poliarterite nodosa

Os complexos grandes formados com excesso de Ac são removidos rapidamente da circulação pelo fígado e, portanto, são relativamente inofensivos. Os complexos pequenos são também eliminados de forma veloz da circulação, já que são depurados pelo sistema de fagócitos mononucleares. **Os complexos mais patogênicos são os de tamanho intermediário** (em torno de 19S), pois permanecem por mais tempo circulando e se ligam menos avidamente aos fagócitos.

A classe das imunoglobulinas interfere na taxa de depuração dos imunocomplexos.

A persistência dos complexos na circulação não é em si prejudicial ao organismo: o problema ocorre quando estes se depositam nos tecidos.

Responda:

14. Como se poderia evitar a deposição de imunocomplexos?

15. Como são depurados os imunocomplexos circulantes?

16. O que é Reação de Arthus?

17. Que células participam da lesão tecidual após a deposição dos imunocomplexos?

5. Bibliografia

Básica

- Roitt, I. *Imunologia Básica*. Ed. Manole.
- Abbas A. K., Lichtman A. H., Pober J. S. *Cellular and Molecular Immunology*.
- Conran. Robbins: *Patologia Estrutural e Funcional*.

Avançada

- Broid DH. Molecular and cellular mechanisms of allergic disease.
- *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Aug;108(2 Suppl):S65-71.
- www.howstuffworks.com/allergy.htm
- www.emedicine.com/med/topic1101.htm