

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

SAN CRISTOBAL DE LAS CASAS CHIAPAS

MATERIA; INMUNOLOGIA

**DOCENTE; DR SAMUEL ESAU FONSECA
FIERRO**

ALUMNO; MARCOS GONZALEZ MORENO

SEMESTRE Y GRUPO; 4.A

TEMA;

HIPERSENSIBILIDAD 3 Y 4

HIPERSENSIBILIDAD (TIPO III Y IV)

El término “hipersensibilidad” denota un trastorno en el cual se produce una respuesta inmunitaria exagerada o inapropiada que es nociva para el hospedador por lo que puede causar enfermedades crónicas. En un individuo dado, tales reacciones por lo común ocurren después del segundo contacto con un antígeno específico (alérgeno). El primer contacto es un evento preliminar necesario que induce la sensibilización al alérgeno. Debe recalarse que los mecanismos subyacentes de estas respuestas inmunes inapropiadas, son aquellos que el organismo huésped emplea de manera habitual para combatir la infección.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO III (POR COMPLEJOS INMUNITARIOS). Cuando el anticuerpo se combina con su antígeno específico, se forman complejos inmunitarios. En condiciones normales, se elimina con rapidez, pero en ocasiones persisten y se depositan en los tejidos, dando origen a varios trastornos.

Para comenzar, los complejos pueden estimular macrófagos a través de sus receptores Fcγy generar la liberación de citosinas proinflamatorias IL-1 y TNF, los intermediarios reactivos del oxígeno y óxido nítrico. Los complejos que son solubles a menudo no pueden ser digeridos después de la fagocitosis por los macrófagos y, en consecuencia, suelen proporcionar un estímulo de activación persistente. Si el complemento está fijado, se liberan anafilotoxinas, como producto de su clivaje de C3 y C5, las que podrían producir la liberación de mediadores de los mastocitos con cambios en la permeabilidad vascular. Los factores quimiotácticos también conducirán una afluencia de leucocitos polimorfonucleares; estos comienzan la fagocitosis de los complejos inmunes, lo que a su vez produce la liberación extracelular del contenido de los gránulos de los neutrófilos en particular cuando el complejo se deposita en una membrana basal y no se pueden fagocitar.

Las enzimas proteolíticas e intermediarios reactivos del oxígeno y nitrógeno se liberan, de hecho, en los tejidos que sufren daño local e intensifican las respuestas inflamatorias. El estrago adicional puede estar mediado por lisis reactiva en la que el C5, 6, 7 activado se adhiere de manera accidental a la superficie de las células vecinas y se une también C8, 9. Los complejos intravasculares pueden agregar plaquetas con dos consecuencias: proporcionan una fuente adicional de aminas vasoactivas y también formar micro trombos, que pueden conducir a una isquemia local. Entre el exceso de anticuerpo y el exceso leve de antígeno, los complejos precipitan con rapidez y tienden a localizarse en el sitio de introducción del antígeno, mientras que con un exceso moderado o importante del antígeno se forman complejos solubles. La unión covalente del C3b impide las interacciones Fc-Fc requeridas para formar los agregados insolubles de gran tamaño y estos complejos pequeños se unen a los receptores CR1 para el complemento en el eritrocito humano y son transportados hacia los macrófagos fijos del hígado, donde con seguridad se tornan inactivos. Si hay defectos en este sistema, por ejemplo, deficiencias en los componentes de la vía clásica, o quizás si el sistema se encuentra sobrecargado, entonces puede producirse una enfermedad extensa con depósitos.

Por ejemplo, en infecciones virales o microbianas persistentes, los complejos inmunitarios pueden depositarse en órganos, ocasionando disfunción. En los trastornos autoinmunitarios, los antígenos “propios” pueden producir anticuerpos que se unen con antígenos orgánicos o que se depositan en órganos y tejidos en forma de complejos, en especial en las articulaciones (artritis),

riñones (nefritis) y vasos sanguíneos (vasculitis). Por último, los antígenos ambientales como esporas de hongos y ciertos fármacos pueden causar la formación de complejos inmunitarios con la aparición de enfermedades. Lesiones inflamatorias debidas a complejos inmunes formados localmente. Reacción de Arthus. Maurice Arthus encontró que la inyección intradérmica de antígeno soluble en conejos hiperinmunizados con altos niveles de anticuerpos precipitantes producía una reacción eritematosa y edematosa, que alcanzaba su máxima expresión entre las 3 y 12 horas y por lo común se resuelve luego. Hay participación de los anticuerpos IgG y la activación resultante del complemento conduce a la activación de células cebadas y neutrófilos, liberación de mediadores y aumento de la permeabilidad vascular.

Reacciones contra antígenos inhalados. Las reacciones intrapulmonares tipo Arthus contra antígenos inhalados exógenos parecen ser responsables de diversos trastornos de hipersensibilidad en los seres humanos. Las dificultades respiratorias severas asociadas con el pulmón del granjero se presentan dentro de las 6-8 horas de exposición al polvo del moho del heno. Los pacientes se encuentran sensibilizados a los actinomicetos termófilos que se desarrollan en el heno mohoso y los extractos de estos microorganismos dan reacciones de Arthus con la inyección intradérmica. La inhalación de esporas bacterianas, presentes en el polvo de heno, introduce el antígeno en los pulmones y se produce una reacción de hipersensibilidad mediada por complejos. Situaciones similares se observan en la enfermedad de los aficionados a las palomas, en quienes el antígeno es tal vez proteínas séricas presentes en el polvo seco de los excrementos; en los cazadores de ratas sensibilizados a las proteínas séricas de ratas excretadas por

la orina y en muchos otros casos de alveolitis alérgica extrínseca, de nombres extravagantes, que son el resultado de inhalación incesante de partículas orgánicas, por ejemplo, enfermedad del lavador de quesos (esporas de *Penicilium casei*), el pulmón del peletero (proteínas de la piel del zorro) y la enfermedad del descortezador de arces (esporas de *Cryptostroma*). Las evidencias de una respuesta anafiláctica inmediata de tipo I en algunas oportunidades puede ser importante para la iniciación de una reacción de Arthus provienen de los estudios de pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica, que presentan altos niveles de anticuerpos IgE y precipitantes IgG contra las especies de *Aspergillus*. Reacciones contra antígenos internos. Las reacciones de tipo III a menudo son provocadas por la liberación local de antígeno proveniente de microorganismos infecciosos dentro del cuerpo; por ejemplo, los helmintos filariformes viables como *Wuchereria bancrofti*, son relativamente inocuos, pero el parásito muerto encontrado en los vasos

linfáticos inicia una reacción inflamatoria a la que se considera responsable de la obstrucción del flujo linfático y si continua, ocasiona elefantiasis. La quimioterapia puede causar una liberación abrupta de antígenos microbianos en individuos con altos niveles de anticuerpos, lo que produce reacciones mediadas por complejos inmunes bastante dramáticas, como eritema nudoso leproso en la piel de pacientes con lepra lepromatosa tratados con dapsona. Enfermedades producidas por complejos inmunes circulantes. Glomerulonefritis por complejos inmunes. El depósito de complejos es un asunto dinámico y la enfermedad de larga evolución solo se observa cuando el antígeno persiste, como en las infecciones crónicas y en las enfermedades autoinmunes. Los complejos más pequeños alcanzan el lado epitelial, pero los complejos cada vez más grandes son retenidos en el lado endotelial de la membrana basal del glomérulo o sobre ella.

Forman como gránulos "abultados", cuyos componentes de antígeno, inmunoglobulina y complemento (C3) se tiñen por inmunofluorescencia y aparecen como masas amorfas grandes

en los estudios con microscopio electrónico. La glomerulonefritis pos estreptocócica aguda es una enfermedad que su inicio ocurre varias semanas después de una infección por un estreptococo hemolítico β del grupo A, en particular en la piel, y a menudo ocurre con la infección por tipos nefróticos del estreptococo. Las concentraciones de complemento por lo común son bajas, lo que sugiere una reacción antígeno-anticuerpo con consumo de complemento. Sobre la membrana basal glomerular se observan depósitos grumosos de inmunoglobulinas y componente C3 del complemento, lo que sugiere la presencia de complejos antígeno-anticuerpo. Es probable que los complejos de antígeno estreptocócico-anticuerpo se filtren en el glomérulo, que fijan complemento y atraigan neutrófilos, lo que da origen a un proceso inflamatorio que causa daño renal. Depósito de complejos inmunes en otros sitios. El plexo coroideo, un sitio importante de filtración también es afectado por el depósito de complejos inmunes y esto podría ser el responsable de la frecuencia de los trastornos nerviosos centrales en el LES. Los pacientes con afección neurológica tienden a presentar niveles deprimidos de C4 en el LCR. En las autopsias se demostró que los pacientes con LES y trastornos neurológicos con altos niveles de anticuerpos anti-DNA tenían depósitos esparcidos de inmunoglobulina y DNA en el plexo coroideo. Las erupciones vasculíticas cutáneas también son características del lupus eritematoso sistémico y discoide, las biopsias de las lesiones revelan depósitos amorfos de Ig y C3 en la membrana basal de la unión dermoepidérmica.

Otros ejemplos. Enfermedad Antígeno diana Principales efectos Poliarteritis nodosa Antígenos del virus de la hepatitis B Vasculitis sistémica Artritis reactiva Diversos antígenos bacterianos Artritis aguda Enfermedad del suero Varios (inmunoglobulina equina) Artritis Vasculitis Nefritis Pulmón granjero Antígenos inhalados (moho o polvo de heno) Inflamación alveolar Purpura de Henoch- schönlein Desconocida probablemente patógeno respiratorio Purpura Glomerulonefritis

HIPERSENSIBILIDAD TIPO IV (MEDIADA POR CÉLULAS; RETARDADA). Esta forma de hipersensibilidad se encuentra en muchas reacciones alérgicas contra bacterias, virus y hongos, en la dermatitis por contacto que es el resultado de la sensibilización a ciertas sustancias químicas simples y en el rechazo al trasplante de tejidos. Es una función en la que no participan los anticuerpos, sino específicamente los linfocitos T sensibilizados que activan los macrófagos que causan la respuesta inflamatoria. Esta respuesta es tardía; por lo común inicia dos a tres días después del contacto con el antígeno y a menudo persiste por varios días. Desde el punto de vista histológico, la fase temprana de la reacción se observa como un manguito perivascular con células mononucleares, seguido por un exudado más amplio de células mononucleares y polimorfonucleares. Estos últimos migran enseguida fuera de la lesión y dejan detrás un infiltrado con predominio de células mononucleares, constituido por linfocitos y células de la serie monocito-macrófagos.

Base celular de la hipersensibilidad tipo IV. Luego del cebado inicial, células T de memoria reconocen el antígeno junto con las moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (HMC) sobre una célula presentadora de antígeno, y son estimuladas en la transformación y proliferación de células blásticas. Las células T estimuladas liberan una cantidad de citosinas que actúan como mediadores de la respuesta de hipersensibilidad resultante, en particular mediante la atracción y activación de los macrófagos si ellos pertenecen a la subpoblación de Th1, o de los eosinófilos si son Th2; también colaboran con los precursores de Tc para que se transformen células killer, las que pueden causar daño a las células blanco infectadas por el virus. Las células T citotóxicas CD8+ activadas destruyen a las células diana por contacto,

mientras que los macrófagos activados producen enzimas hidrolíticas y, en presencia de ciertos patógenos intracelulares, se transforman en células gigantes multinucleadas.

Hipersensibilidad del tipo tuberculina (reacción de Mantoux). La hipersensibilidad tardía a antígenos de microorganismos ocurre en muchas enfermedades infecciosas y se ha utilizado como un método diagnóstico. Se caracteriza por la reacción a la tuberculina. Cuando se inyecta una pequeña cantidad de tuberculina en la epidermis de un paciente previamente expuesto a *Mycobacterium tuberculosis*, hay una reacción pequeña e inmediata; sin embargo, gradualmente se desarrolla induración y eritema que alcanza su máximo en 24 a 72 h. Se acumulan células mononucleares en el tejido subcutáneo y hay abundantes linfocitos Th1 CD4. Una prueba cutánea positiva indica que la persona se ha infectado con el agente, pero no implica la presencia de enfermedad actual. Sin embargo, un cambio reciente en la respuesta a la prueba cutánea de negativa a positiva sugiere infección reciente y posiblemente infección activa. Una prueba cutánea positiva ayuda en el diagnóstico. Por ejemplo, en la lepra una prueba cutánea indica enfermedad tuberculoide, con inmunidad celular activa, en tanto que una prueba negativa sugiere lepra lepromatosa, con inmunidad celular débil. Prueba cutánea de PPD La prueba cutánea de derivado proteico purificado (PPD, por sus siglas en inglés) es un método utilizado para el diagnóstico de la infección de tuberculosis (TB) silenciosa (latente). Forma en que se realiza el examen Usted necesitará 2 visitas al consultorio del médico para este examen. En la primera visita, el proveedor de atención médica limpiará una zona de su piel, por lo regular la parte interna del antebrazo. Le aplicará una pequeña inyección que contiene PPD. La aguja se coloca suavemente debajo de la capa cutánea superior, provocando la formación de una protuberancia (roncha) en la piel. Esto por lo regular desaparece en unas cuantas horas a medida que el material se absorbe. Después de 48 a 72 horas, usted debe volver al consultorio de su proveedor de atención. El proveedor de atención le revisará la zona para ver si ha tenido una reacción fuerte a la prueba. Preparación para el examen No hay una preparación especial para esta prueba. Coménteles a su proveedor de atención si alguna vez ha tenido una prueba cutánea de PPD positiva. De ser así, esta no se debe repetir, excepto bajo circunstancias inusuales.

Igualmente infórmele al proveedor de atención si tiene una afección o si toma ciertos fármacos, como esteroides, que pueden afectar su sistema inmunitario. Estas situaciones pueden llevar a que se presenten resultados imprecisos en la prueba. Coménteles al proveedor de atención si usted ha recibido la vacuna BCG (antituberculosa) y, de ser así, cuándo fue. Lo que se siente durante el examen Se sentirá una picadura breve a medida que la aguja se introduzca justo debajo de la superficie de la piel. Razones por las que se realiza el examen Este examen se hace para determinar si usted alguna vez ha estado en contacto con la bacteria que causa la tuberculosis. La tuberculosis es una enfermedad que se propaga fácilmente (contagiosa). Con mayor frecuencia afecta los pulmones. Las bacterias pueden permanecer inactivas (latentes) en los pulmones durante muchos años. Esta situación se llama tuberculosis latente. La mayoría de las personas que están infectadas con la bacteria no tiene signos ni síntomas de la tuberculosis activa. Usted tiene mayor probabilidad de necesitar este examen si: Puede haber estado cerca de alguien con TB. Trabaja en el campo de la salud. Tiene un sistema inmunitario debilitado, debido a ciertos medicamentos o enfermedades (como el cáncer o el VIH y el SIDA)

Resultados normales Una reacción negativa por lo general significa que usted nunca ha estado infectado con la bacteria que causa la tuberculosis. En caso de una reacción negativa, la piel donde le hicieron la prueba de PPD no está hinchada o la hinchazón es muy pequeña. Esta medida es diferente para los niños, las personas con VIH y otros grupos de alto riesgo. La prueba

cutánea de PPD no es una prueba de detección perfecta. Es posible que algunas personas infectadas con la bacteria que causa la tuberculosis no tengan una reacción. Además, las enfermedades o los medicamentos que debilitan el sistema inmunitario pueden causar un resultado negativo falso. Significado de los resultados anormales Un resultado anormal (positivo) significa que usted ha sido infectado con la bacteria que causa la tuberculosis. Es posible que necesite tratamiento para reducir el riesgo de que la enfermedad reaparezca (reactivación de la enfermedad). Un examen cutáneo positivo no significa que una persona tenga tuberculosis activa. Se deben hacer más exámenes para verificar si hay enfermedad activa. Una reacción pequeña (5 mm de hinchazón firme en el sitio) se considera positiva en personas que:

- Tienen VIH.
- Han recibido un trasplante de órgano.
- Tienen un sistema inmunitario debilitado o están tomando terapia con esteroides (aproximadamente 15 mg de prednisona por día durante 1 mes).

Han estado en contacto cercano con una persona que tiene tuberculosis activa.

- Presentan cambios en una radiografía de tórax que lucen como una tuberculosis pasada. Las reacciones más grandes (superiores o iguales a 10 mm) se consideran positivas en:
- Personas con un examen negativo conocido en los últimos 2 años.
- Personas con diabetes, insuficiencia renal u otras afecciones que incrementan su probabilidad de contraer tuberculosis activa.
- Trabajadores de la salud.
- Consumidores de drogas inyectables.
- Niños menores de 4 años.
- Bebés, niños o adolescentes que están expuestos a adultos de alto riesgo.
- Estudiantes y empleados de ciertos ambientes de vida en grupo, como prisiones, asilos de ancianos y refugios para personas sin hogar.

En personas que no tienen riesgos conocidos de tuberculosis, 15 mm o más de hinchazón firme en el sitio son indicios de una reacción positiva. Riesgos Existe un riesgo muy pequeño de enrojecimiento e inflamación graves del brazo en personas que hayan tenido previamente una prueba positiva de PPD y que se hagan la prueba de nuevo. Esta reacción también se puede presentar en unas cuantas personas que no hayan sido examinadas antes.

Hipersensibilidad por contacto. La hipersensibilidad por contacto ocurre después de la sensibilización con compuestos químicos simples (p. ej., níquel, formaldehído), materiales vegetales (hiedra venenosa, roble venenoso), fármacos de aplicación tópica (p. ej., sulfonamidas, neomicina), algunos cosméticos, jabones y otras sustancias. En todos los casos, pequeñas moléculas entran a la piel y más tarde actúan como haptenos, uniéndose a proteínas corporales para actuar como antígenos completos. Se induce hipersensibilidad mediada por células, en particular en la piel. Hapteno Pequeños determinantes antigénicos capaces de provocar una respuesta inmune sólo cuando está junto a un porteador. Un hapteno es una sustancia química de pequeño peso molecular (menos de 10.000 dáltones) que no induce por sí misma la formación de anticuerpos, pero al unirse a una proteína transportadora (ej. Albumina) estimula una respuesta inmunitaria. En resumen, un hapteno es la parte de un antígeno que por sí sola no dispara respuesta inmune, pero sí posee especificidad. Cuando la piel nuevamente se pone en contacto con el agente agresor, la persona sensibilizada desarrolla eritema, prurito, formación de vesículas, eccema o necrosis de la piel en 12 a 48 h. Las pruebas con parches de áreas pequeñas de la piel pueden identificar en ocasiones el antígeno agresor. La evitación subsiguiente del material evita recurrencias. Es probable que las células presentadoras de antígeno en la hipersensibilidad por contacto sean células de Langerhans en la epidermis, las cuales interactúan con los linfocitos Th1 CD4 que estimulan la respuesta. Ejemplos. Enfermedad Antígeno diana Efectos Diabetes mellitus tipo I Proteínas de las células beta del páncreas (posiblemente insulina, Glutamato descarboxilasa) Insulitis Destrucción de células beta Esclerosis múltiple Proteínas de los oligodendrocitos (proteína básica de la mielina) Enfermedad

desmielinizante Inflamación perivascular Parálisis Lesiones oculares Artritis reumatoide
Antígenos en la membrana sinovial (posiblemente colágeno tipo II) Artritis crónica Destrucción
del cartílago y hueso articular Algunas neuropatías periféricas Antígenos de la Célula de
Schwann Neuritis Parálisis