Celso Lisboa – Medicina Veterinária

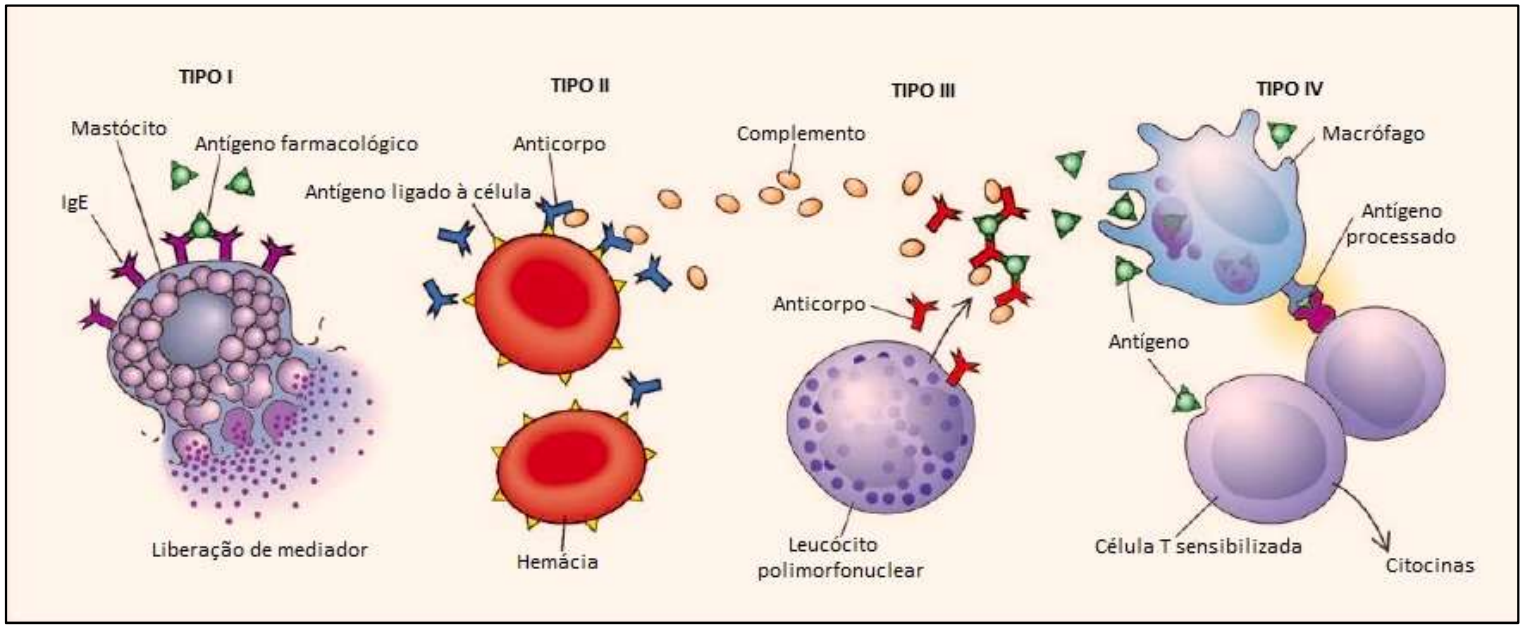
Professor Flávio Gimenis Fernandes
flaviogimenis@micro.ufrj.br
www.flaviogimenis.com

Respostas Imunológicas em Animais Domésticos

Aula 8

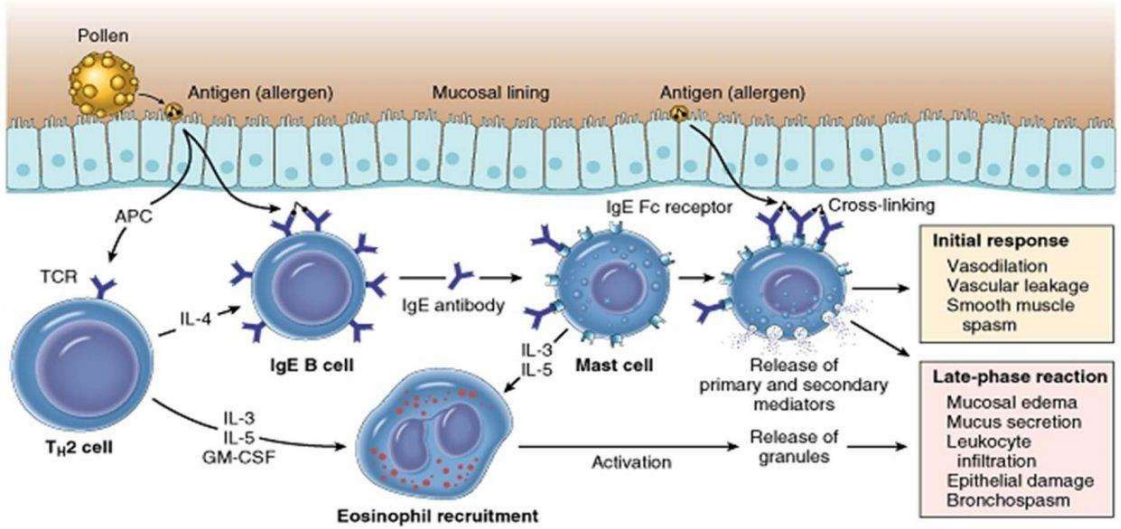
Reações de hipersensibilidade

- Hipersensibilidade tipo I - **Imediata (IgE)**
- Hipersensibilidade tipo II - **Mediada por anticorpos (IgM e IgG)**
- Hipersensibilidade tipo III - **Mediada por imunocomplexos (IgM e IgG)**
- Hipersensibilidade tipo IV - **Hipersensibilidade celular**

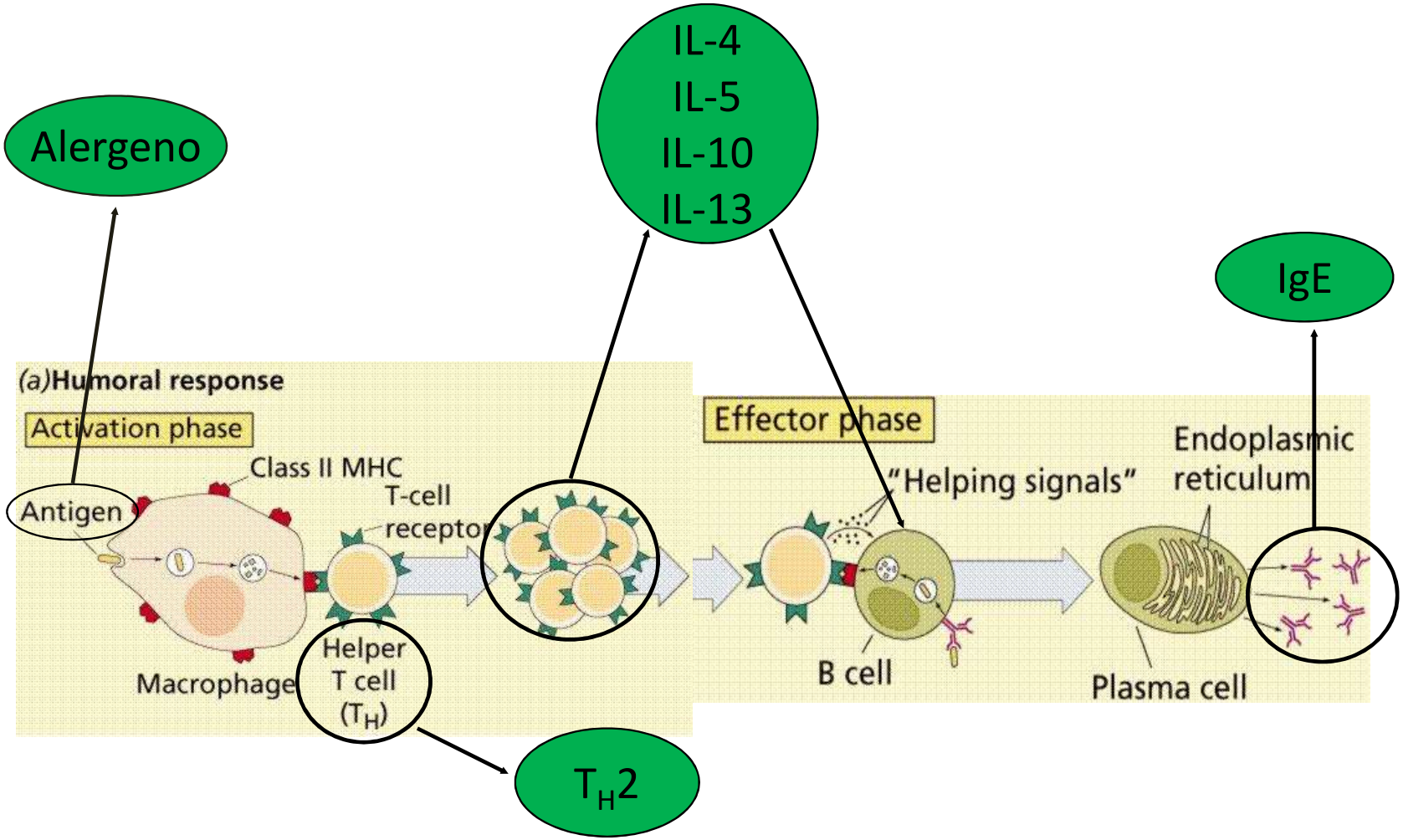


Hipersensibilidade do tipo I: imediata

A hipersensibilidade imediata (tipo I), causada por anticorpos IgE específica para antígenos ambientais (alergenos) na superfície de basófilos ou mastócitos são comumente denominada de **alergias** ou **desordens atópicas**, **constituem o protótipo das doenças causadas pela ativação da subpopulação de células T_H2 de linfócitos TCD4, em que as células T estimulam a produção de anticorpos IgE.**

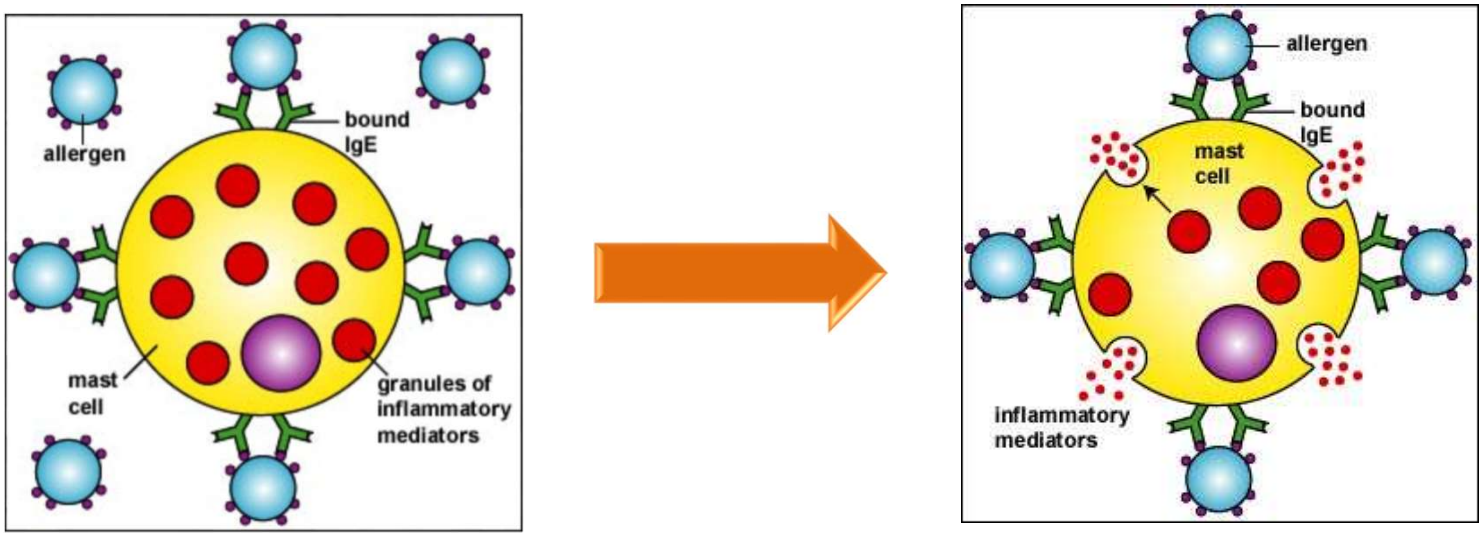


Fase de sensibilização

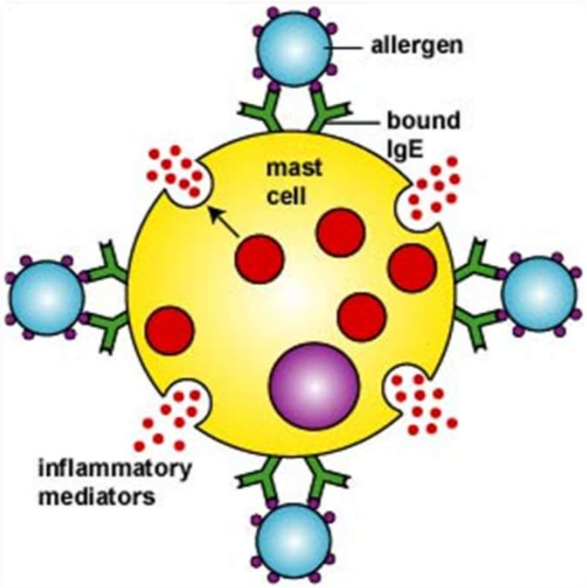


Hipersensibilidade do tipo I: imediata

- **Fase efetora**: a lesão tissular é causada pelos mediadores inflamatórios **(histamina, prostaglandinas, leucotrienos e fator de ativação plaquetário)**, liberados pelos mastócitos e basófilos, após a ligação do antígeno à IgE acoplada à superfície dessas células.

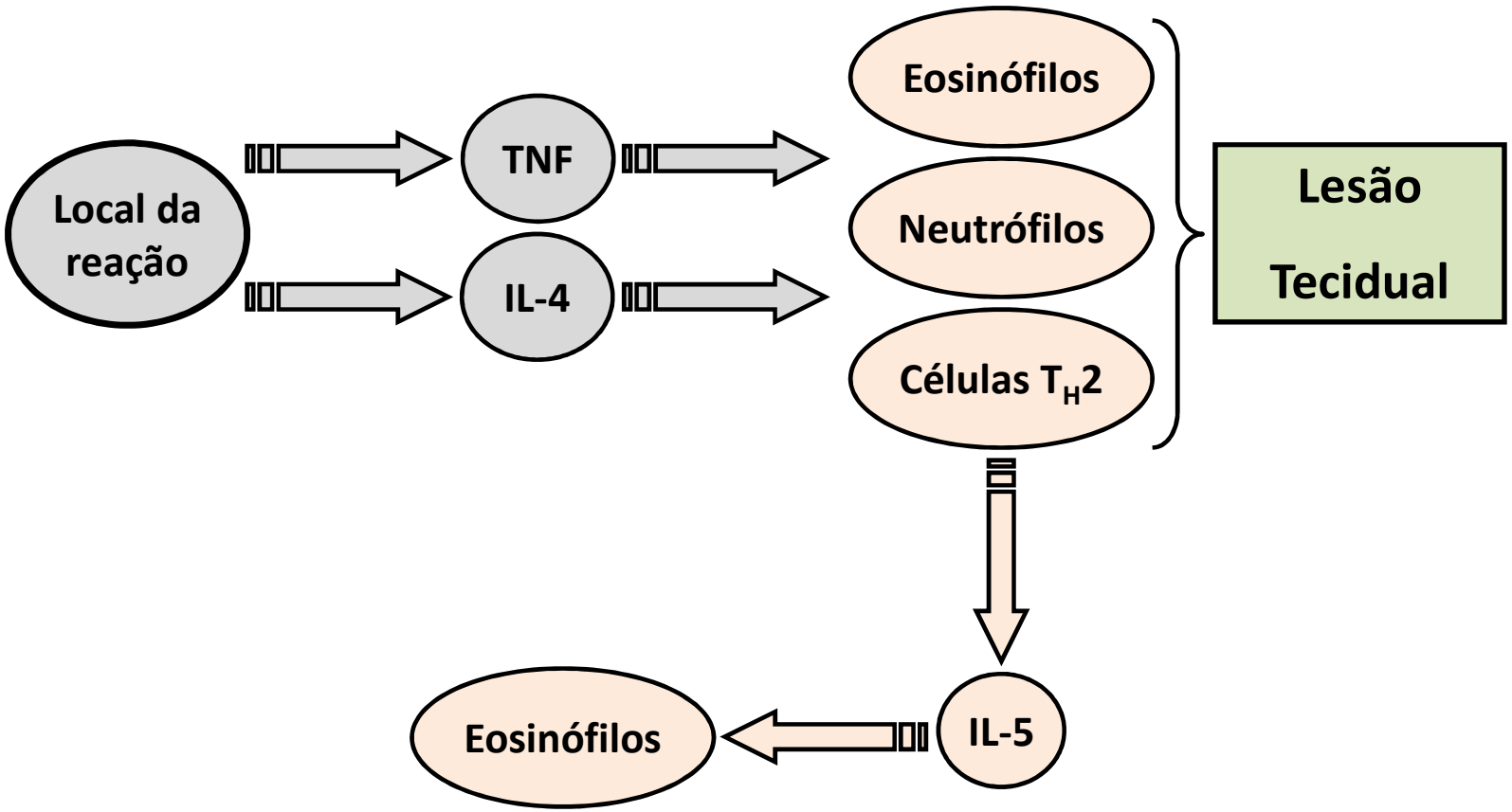


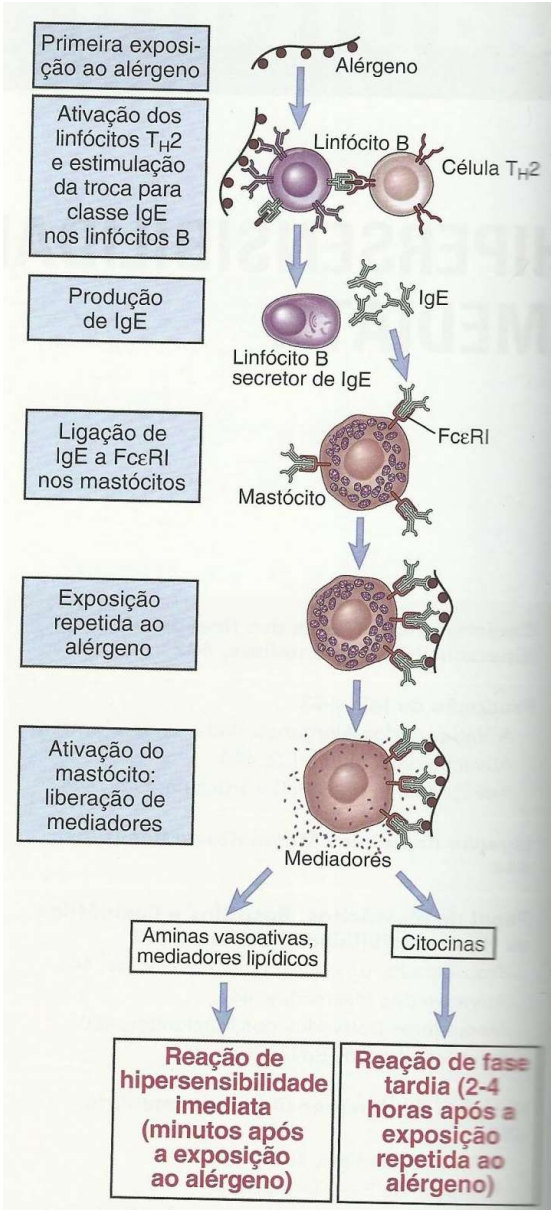
Fase efetora

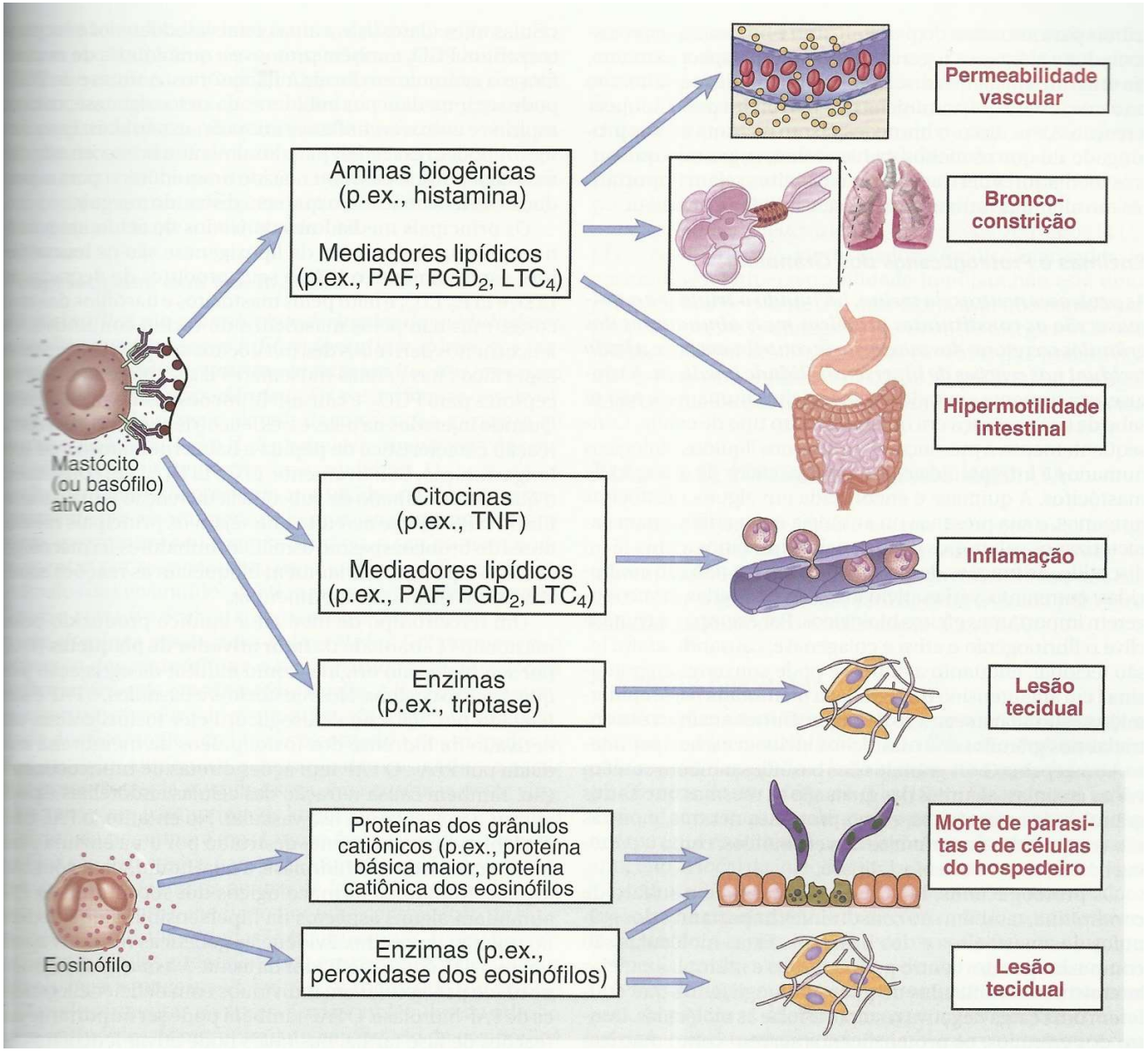


- **Aminas vasoativas - Histamina:** (dilatação vascular, contração do músculo liso)
- **Proteases:** (dano tecidual)
- **Prostaglandina:** (dilatação vascular)
- **Leucotrieno:** (contração da musculatura lisa)
- **Citocinas:** (TNF – recrutamento de leucócitos)

Fase tardia – Mecanismo de lesão tecidual




Primeira exposição ao alérgeno
Alérgeno
Ativação dos linfócitos T_H2 e estimulação da troca para classe IgE nos linfócitos B
Linfócito B
Célula T_H2
Produção de IgE
IgE
Linfócito B secretor de IgE
Ligação de IgE a FcεRI nos mastócitos
FcεRI
Mastócito
Exposição repetida ao alérgeno
Ativação do mastócito: liberação de mediadores
Mediadores
Aminas vasoativas, mediadores lipídicos
Citocinas
Reação de hipersensibilidade imediata (minutos após a exposição ao alérgeno)
Reação de fase tardia (2-4 horas após a exposição repetida ao alérgeno)


Aminas biogênicas
(p.ex., histamina)
Mediadores lipídicos
(p.ex., PAF, PGD_2, LTC_4)
Citocinas
(p.ex., TNF)
Mediadores lipídicos
(p.ex., PAF, PGD_2, LTC_4)
Enzimas
(p.ex., triptase)
Mastócito
(ou basófilo)
ativado
Permeabilidade vascular
Bronco-constrição
Hipermotilidade intestinal
Inflamação
Lesão tecidual
Proteínas dos grânulos catiônicos (p.ex., proteína básica maior, proteína catiônica dos eosinófilos
Enzimas (p.ex., peroxidase dos eosinófilos)
Eosinófilo
Morte de parasitas e de células do hospedeiro
Lesão tecidual

Hipersensibilidade do tipo I: imediata

Principais manifestações clínicas:

Dermatite alérgica a picada de pulga (saliva da pulga)

- ***Ctenocephalides felis*** **(cães e gatos)**
- ***Pulex irritans***
- ***Ctenocephalides canis***

O prurido é comumente observado pelo proprietário, e é manifestado como "mordiscamento" (como se estivesse comendo uma espiga de milho), o animal de esfrega em superfícies, rola e se coça. Os gatos podem se lamber excessivamente ou arrancar o próprio pelo.

Hipersensibilidade do tipo I: imediata

Principais manifestações clínicas:

As lesões secundárias resultam da inflamação crônica e traumatismo induzido pelo prurido, podendo ocorrer alopecia, pelos quebrados e secos, descamação e hiperpigmentação da pele.

Hipersensibilidade do tipo I: imediata

Principais manifestações clínicas:

Anafilaxia (órgão alvo)

Cães: o principal órgão envolvido na anafilaxia aguda do cão é o fígado, especificamente as veias hepáticas (localização da maior parte das células sensibilizadas). Os cães demonstram uma excitação inicial, acompanhada por vômito, defecação e micção. À medida que a reação anafilática progride, o cão entra em colapso com fraqueza muscular e depressão respiratória, torna-se comatoso, apresenta convulsões e morre dentro de 1 hora.

Hipersensibilidade do tipo I: imediata

Principais manifestações clínicas:

Anafilaxia (órgão alvo)

Cães: na necropsia, o fígado e o intestino encontram-se maciçamente ingurgitados, talvez retendo até 60% do volume sanguíneo total do animal. Todos esses sinais resultam da oclusão da veia hepática devido a uma combinação da contração da musculatura lisa e de inchaço hepático (ação direta da histamina, prostaglandina e leucotrieno).

Hipersensibilidade do tipo I: imediata

Principais manifestações clínicas:

Anafilaxia (órgão alvo)

Gatos: o principal órgão de choque é o pulmão. Os gatos que sofrem uma anafilaxia aguda mostrarão uma coceira vigorosa ao redor da face e da cabeça à medida que a histamina for liberada na pele, acompanhada por dispneia (broncoconstricção), salivação, vômito, incoordenação e colapso (ações da histamina e leucotrieno).

Hipersensibilidade do tipo I: imediata

Principais manifestações clínicas:

Embora a anafilaxia aguda seja a reação de hipersensibilidade do tipo I mais drástica e severa, é mais comum se observar reações alérgicas locais.

Antígenos inalados: provocam resposta no trato respiratório, resultando em exsudação de fluidos da mucosa nasal e/ou constrição brônquica.

Antígenos aerolisados: em contato com olhos provocam conjuntivite e intenso lacrimejamento.

Antígenos ingeridos: podem provocar diarreia e colite a medida que a musculatura lisa intestinal se contrai violentamente.

Antígenos em contato com a pele: causam dermatite local de característica eritematosa e edematosa (urticária)

Hipersensibilidade do tipo I: imediata

Principais manifestações clínicas:

Atopia em cães

A atopia em cães é percebida pelo prurido. Essa coceira leva a um autotraumatismo (esfregamento de face, mordiscamento e lambedura), isso leva a um eritema, alopecia e hiperpigmentação da pele.

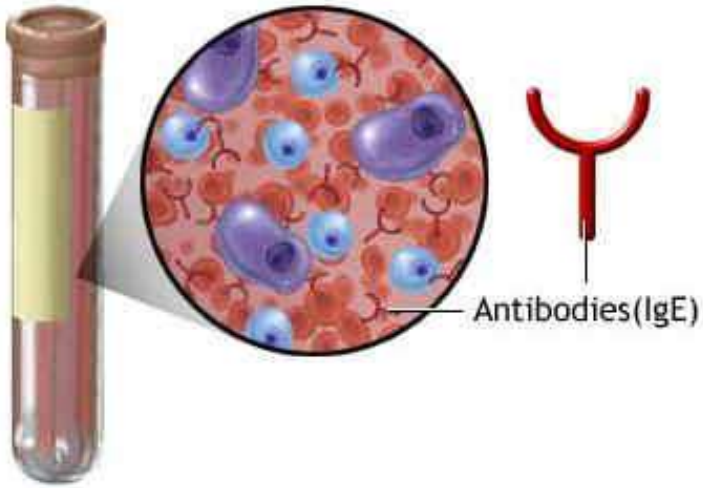
Principais complicações: otite externa, piodermatite e dermatite seborreica.

Hipersensibilidade do tipo I: imediata

Diagnóstico

- Teste alérgico intradérmico (TAID): normalmente a reação ocorre nos primeiros 15 minutos, porém, poderá ocorrer até 24 após a inoculação.

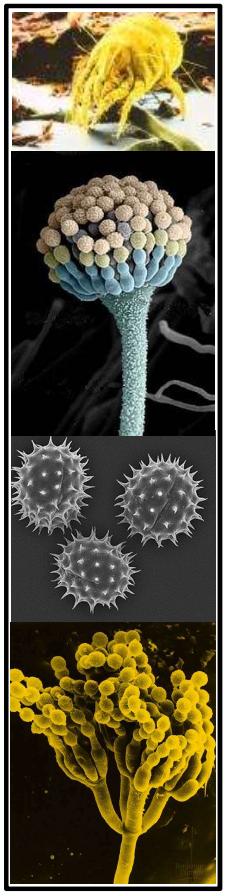
- Teste radioalergoabsorvente (TRAS) e Ensaio imunoabsorvente ligado a enzima (ELISA): são utilizados para avaliar possíveis anafilaxias.



Hipersensibilidade do tipo I: imediata

Tratamento

❶ Redução da exposição aos antígenos



❷ Intervenção farmacológica

→ Anti-histamínicos

→ Cromoglicato de sódio

→ Broncodilatadores

→ Epinefrina

❸ Dessensibilização

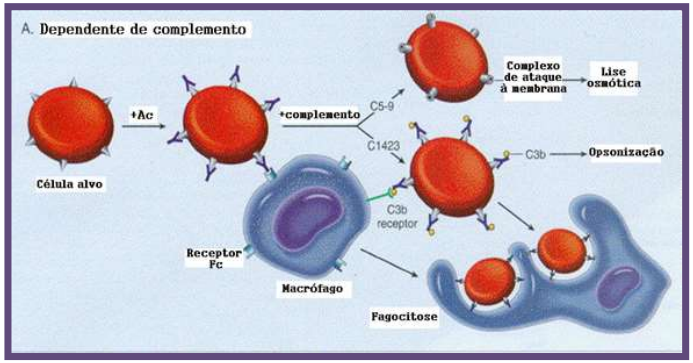
Hipersensibilidade do tipo II: mediada por anticorpos

Os anticorpos contra antígenos celulares ou da matriz causam doenças que afetam especificamente células ou tecidos onde esses antígenos estão presentes. Os anticorpos contra antígenos teciduais causam doença por meio de três mecanismos principais:

- **Opsonização e fagocitose**

- **Inflamação mediada por receptor Fc e complemento**

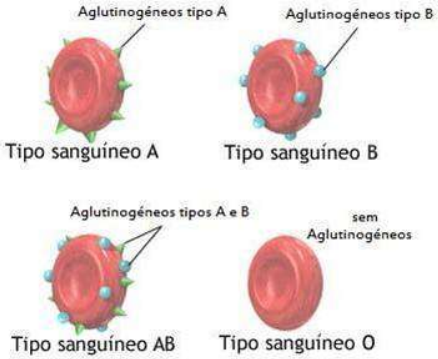
- **Respostas fisiológicas anormais sem lesão celular e tecidual**



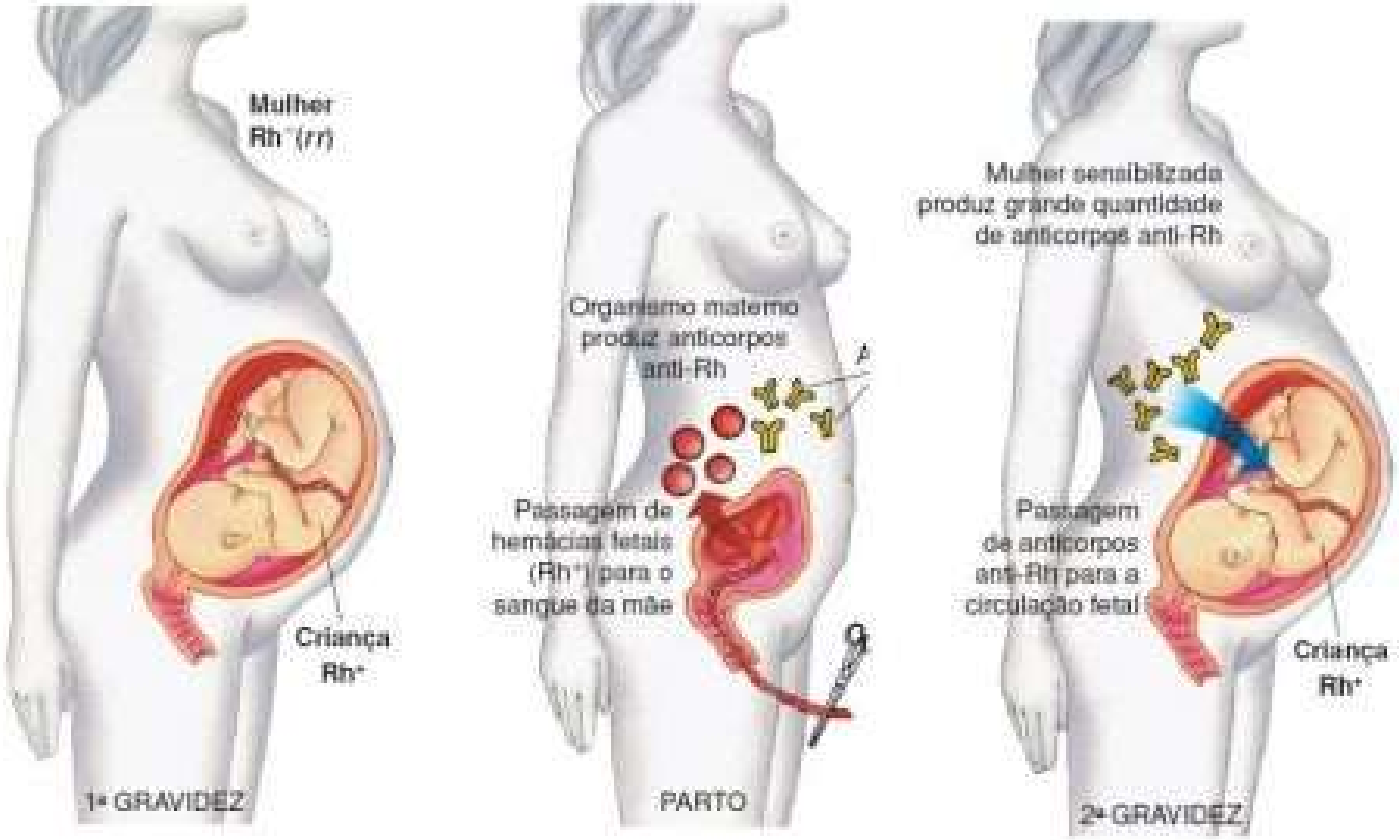
Hipersensibilidade do tipo II: mediada por anticorpos

Opsonização e fagocitose

Os anticorpos que se ligam a antígenos de superfície celular podem opsonizar células diretamente ou podem ativar o sistema complemento, o que resulta na produção de proteínas do complemento que opsonizam células. As células opsonizadas são fagocitadas e destruídas por fagócitos que expressam receptores para porção Fc de anticorpos IgG e IgM e para proteínas do complemento. Esse é o principal mecanismo de destruição celular na anemia hemolítica e na hemólise nas reações transfusionais.



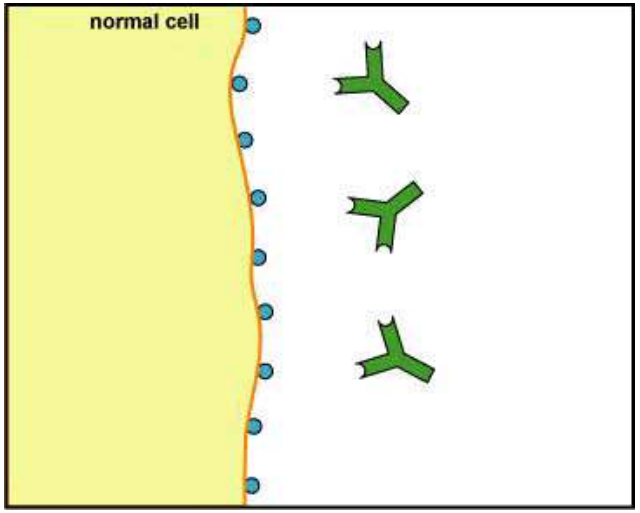
MODELO HUMANO



Hipersensibilidade do tipo II: mediada por anticorpos

Inflamação mediada por receptor Fc e complemento

Os anticorpos depositados nos tecidos recrutam neutrófilos e macrófagos, que se ligam a anticorpos ou a proteínas do complemento (opsonização). Esses leucócitos são ativados pela ligação a opsoninas e liberam enzimas lisossomais e intermediários reativos do oxigênio que lesionam o tecido.



- Reação auto-imune aos antígenos celulares
  - Pênfigo
- Reação de rejeição a tecidos enxertados
  - Hiperaguda (*natural killer*)
  - Aguda (anticorpos formados)

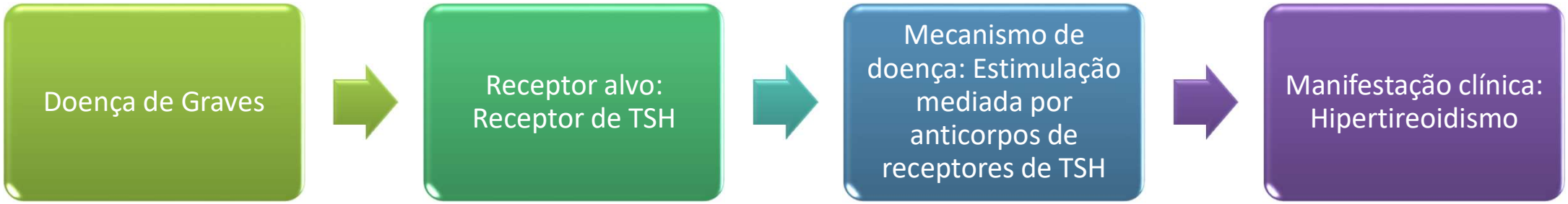
Hipersensibilidade do tipo II: mediada por anticorpos

Pênfigo foliáceo canino

Hipersensibilidade do tipo II: mediada por anticorpos

Respostas fisiológicas anormais sem lesão celular e tecidual

Os anticorpos que se ligam a receptores celulares normais ou outras proteínas podem interferir nas funções desses receptores ou proteínas e causar doenças sem inflamação ou dano tecidual (ligação de baixa avidez). As anormalidades funcionais mediadas por anticorpos são a causa da doença de Graves e da Miastenia grave.



Hipersensibilidade do tipo II: mediada por anticorpos

Respostas fisiológicas anormais sem lesão celular e tecidual

Miastenia grave

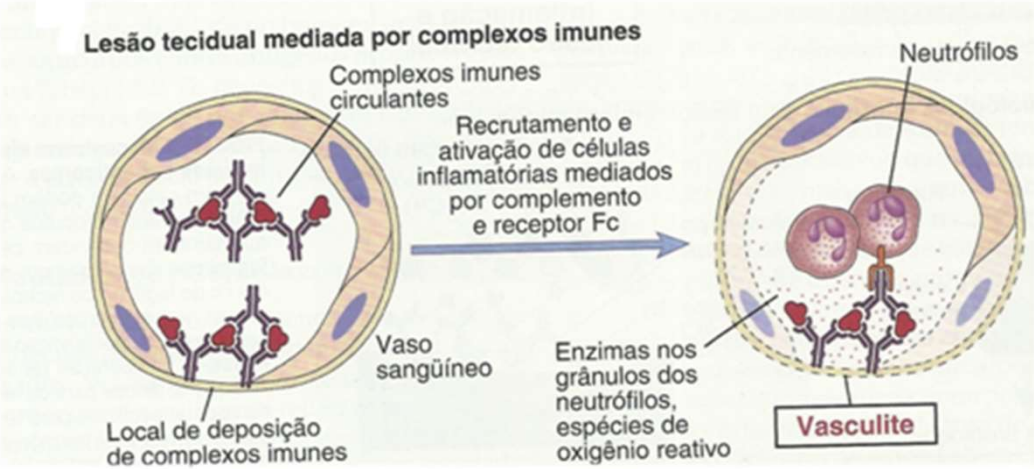
Miastenia grave → Receptor alvo: Receptor de acetilcolina → Mecanismo de doença: Anticorpos inibindo a ligação de acetilcolina → Manifestação clínica: Fraqueza muscular e paralisia

Hipersensibilidade do tipo III: mediada por imunocomplexos

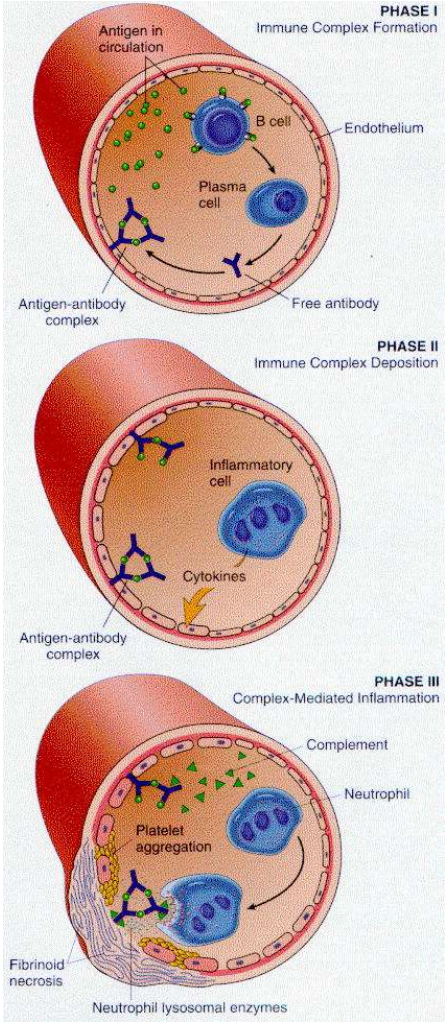
Os complexos imunes que causam doença podem ser compostos por anticorpos ligados tanto a antígenos próprios (lúpus eritematoso sistêmico) ou antígenos estranhos (soro hiperimune). As características patológicas das doenças causadas por imunocomplexos refletem o local da deposição dos mesmos. Dessa forma, podem ser afetados vários tecidos, embora alguns sejam particularmente suscetíveis, como rins e articulações.

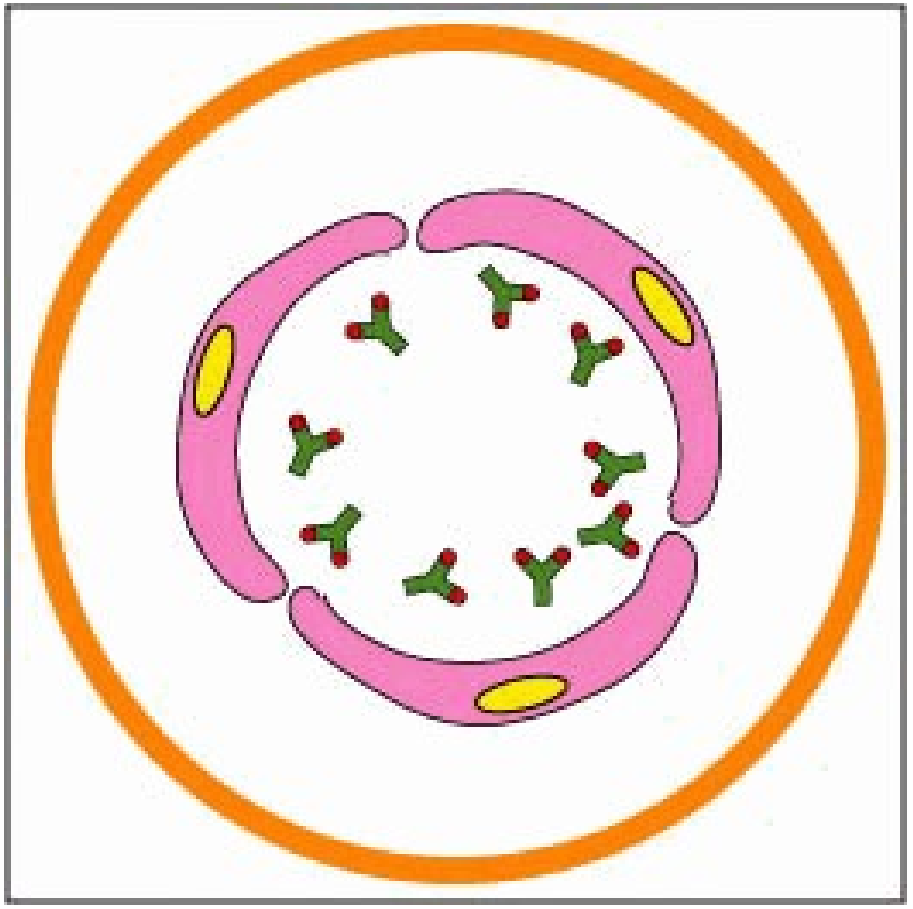
- Lúpus eritematoso sistêmico

- Doença do soro



Hipersensibilidade do tipo III: mediada por imunocomplexos





Hipersensibilidade do tipo III: mediada por imunocomplexos

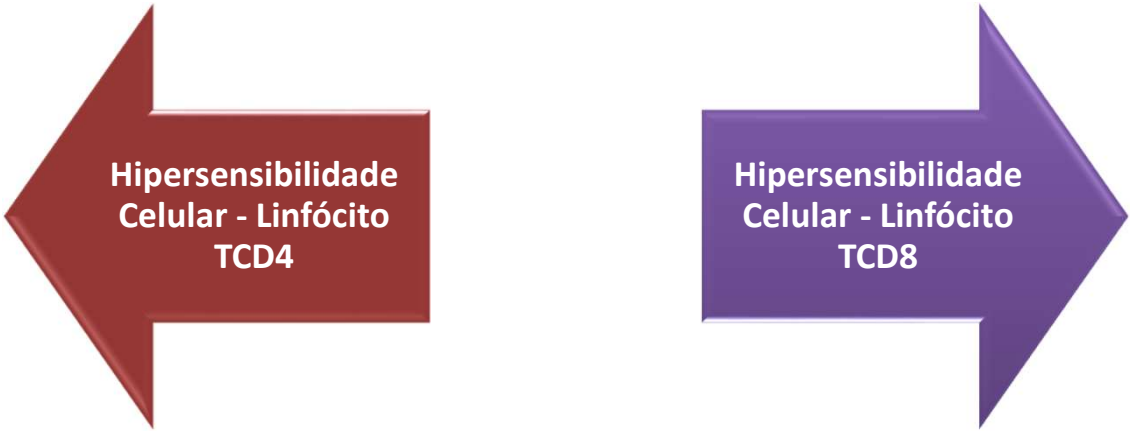
Lúpus eritematoso sistêmico

Hipersensibilidade do tipo IV: celular (causadas por linfócitos T)

Os linfócitos T lesam tecidos tanto por desencadear inflamação como por eliminar diretamente célula-alvo.

- As reações inflamatórias são desencadeadas pelas subpopulações T_H1 e T_H17 das células TCD4, as quais secretam citocinas que recrutam leucócitos.

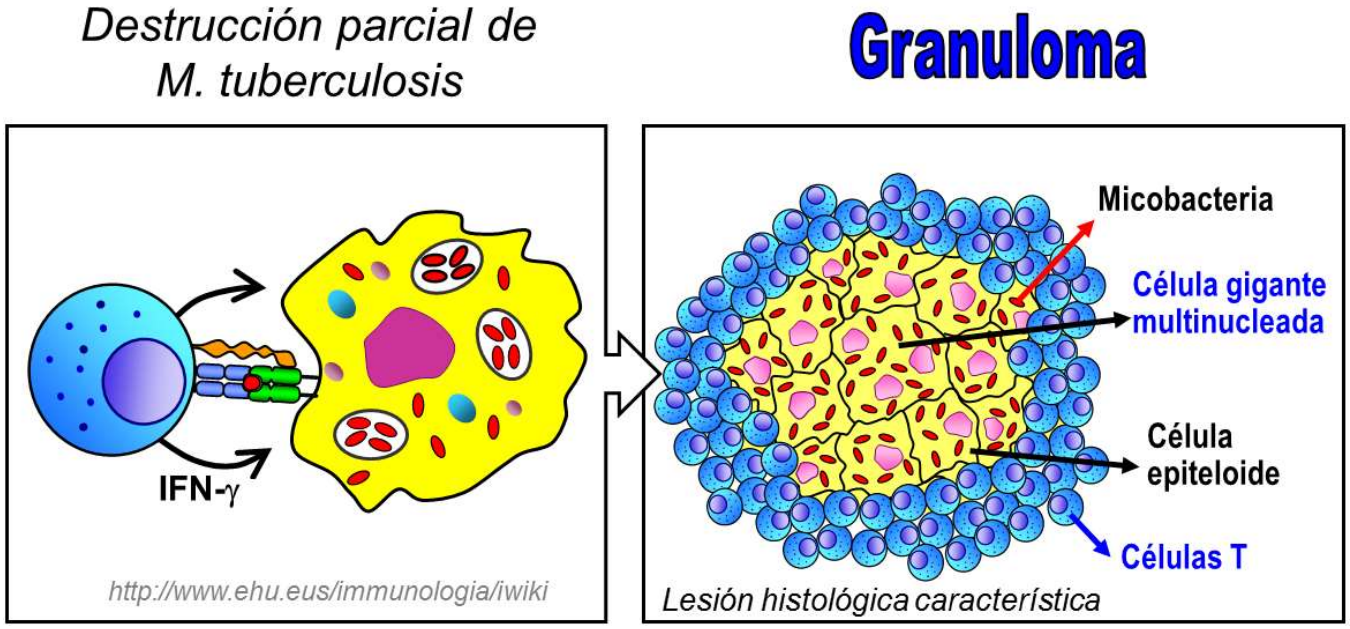
- Em algumas desordens mediadas por células T, linfócitos TCD8 eliminam células-alvo autorreativas.



Hipersensibilidade do tipo IV: celular (causadas por linfócitos T)

→ Doença causada por inflamação mediada por citocinas

→ Doenças causadas por linfócitos T citotóxicos



Hipersensibilidade do tipo IV: celular

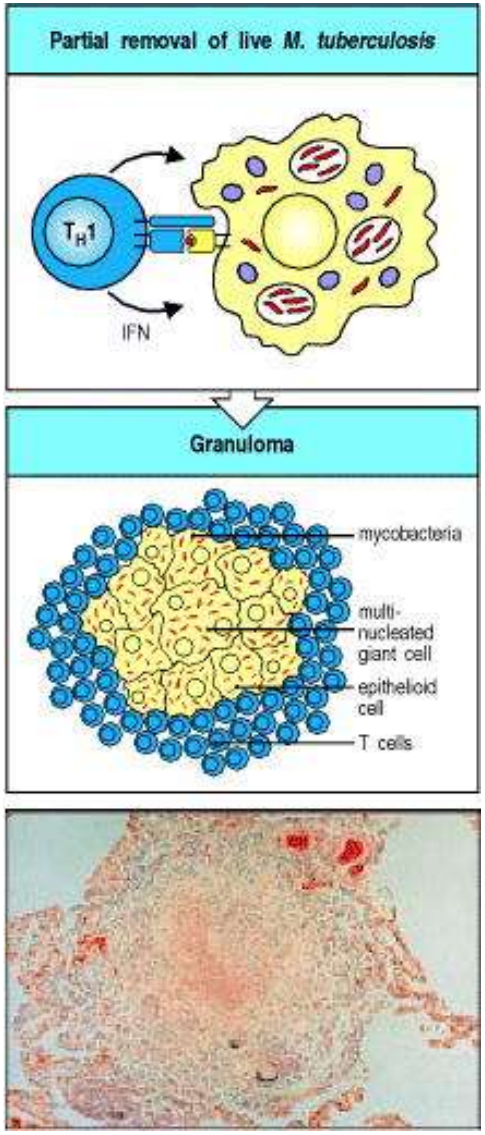
Doenças causadas por inflamação mediada por citocinas

Na inflamação imunomediada, as células T_H1 e T_H17 secretam citocinas que recrutam e ativam leucócitos.

A IL-17, produzidas pelas células T_H17, promove o recrutamento de neutrófilos.

O interferon gama, produzido pelas células T_H1 , ativa macrófagos.

A lesão tecidual é o resultado de produtos de neutrófilos e macrófagos ativados (enzimas lisossomais, espécies reativas do oxigênio e óxido nítrico).



Hipersensibilidade do tipo IV: celular

Doenças causadas por inflamação mediada por citocinas

Exemplo: lesões granulomatosas (infecções fúngicas ou por micobactérias)

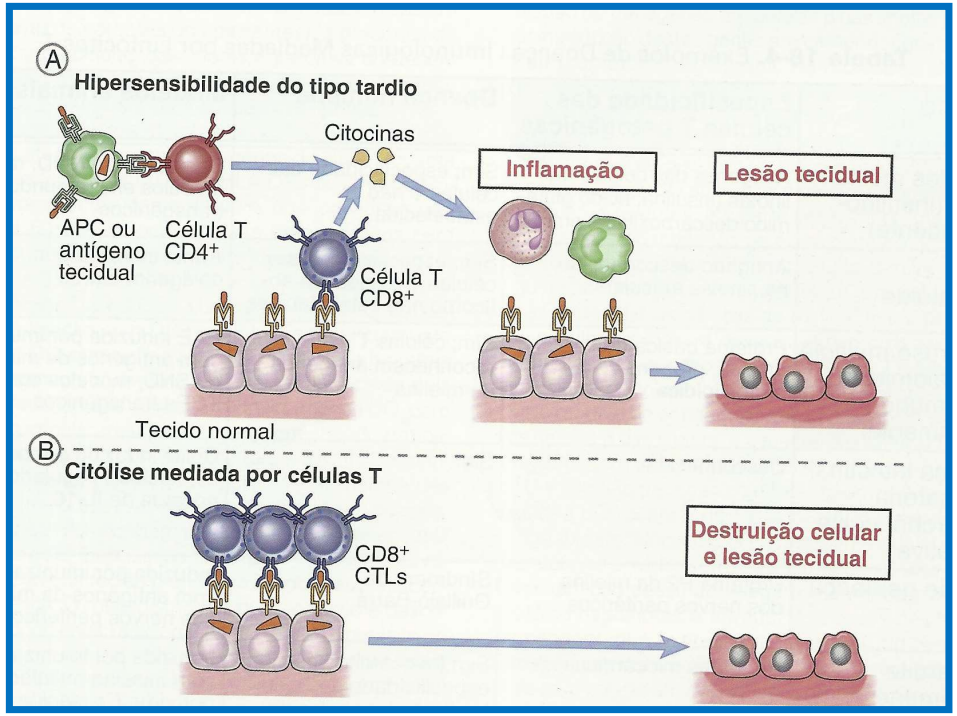
Granuloma tuberculoso canino

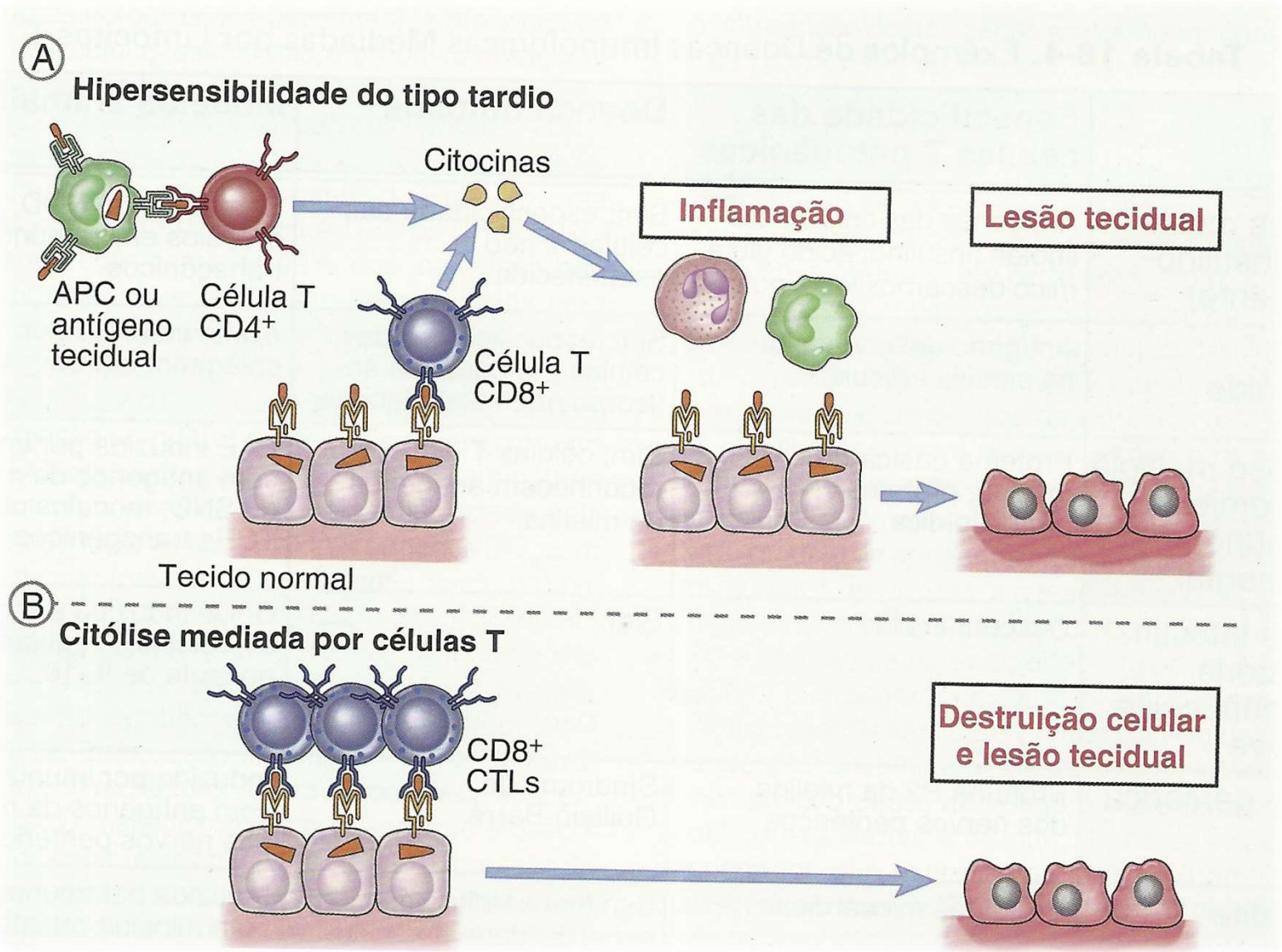
Cisto interdigital canino

Hipersensibilidade do tipo IV: celular

Doenças causadas por linfócitos T citotóxicos

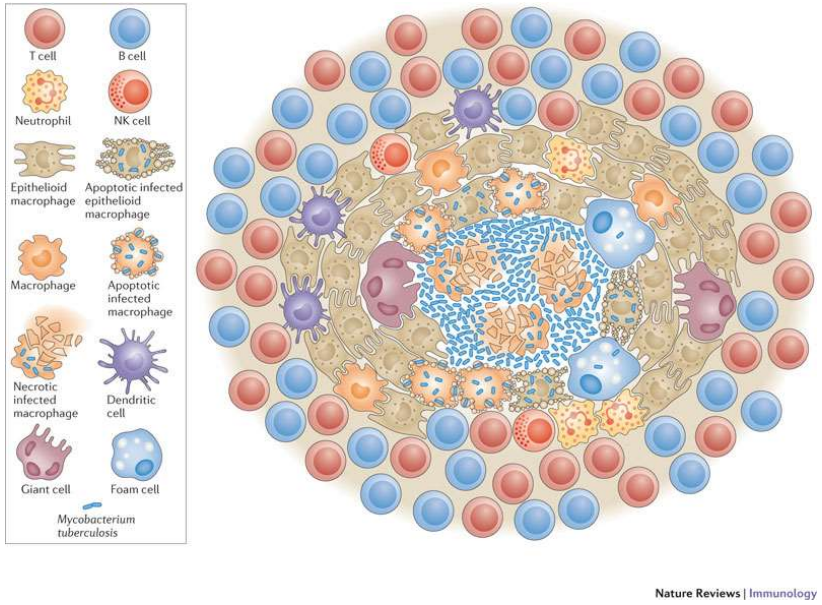
A resposta por linfócitos T citotóxicos a uma infecção viral por exemplo, pode desencadear lesão tecidual devido à morte de células infectadas, mesmo que o vírus em si não tenha efeito citopático.

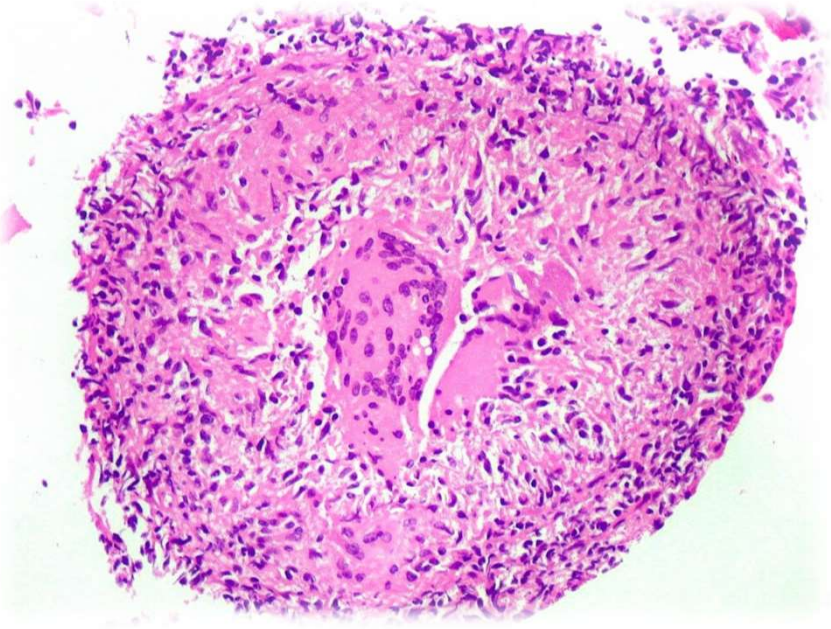


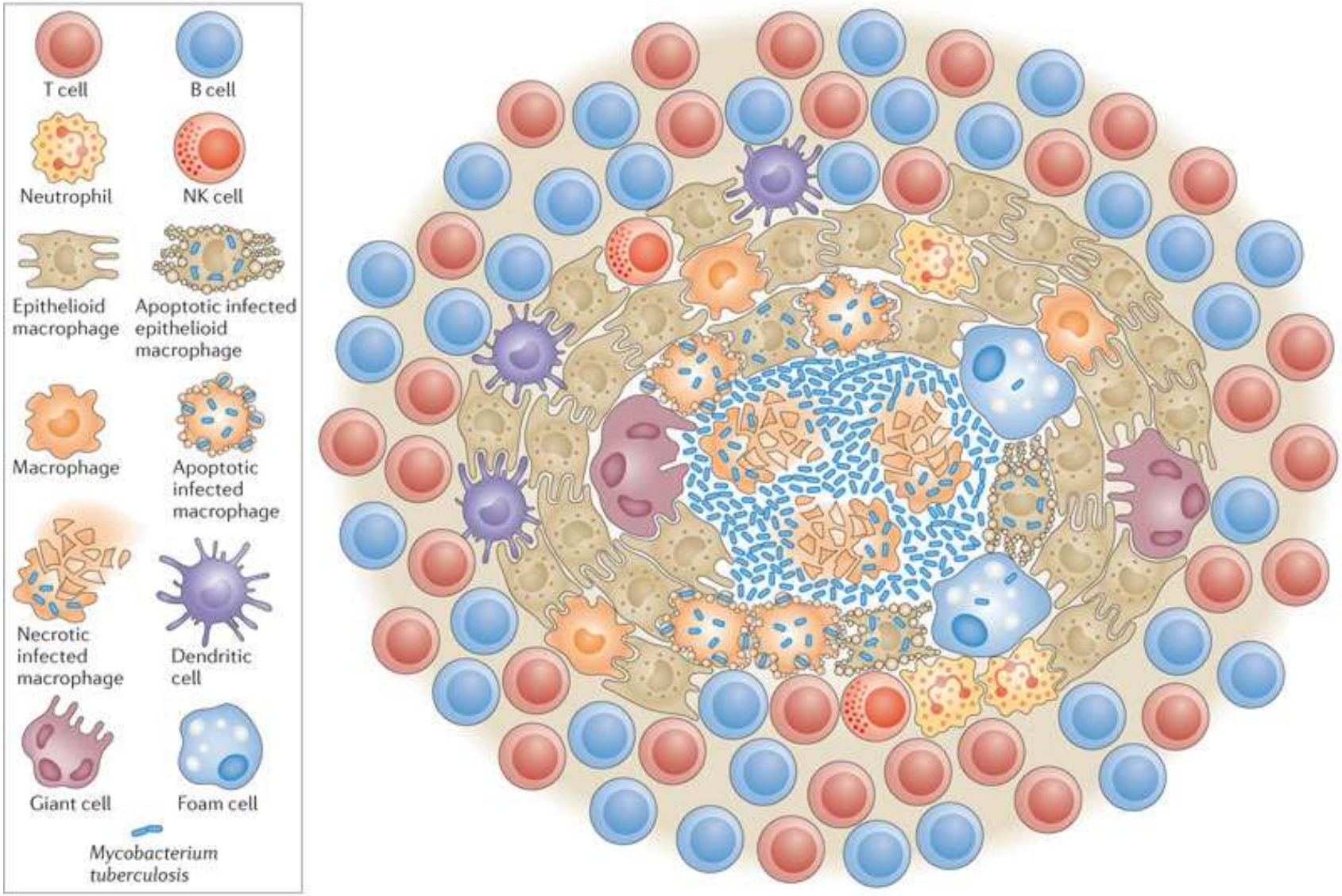

A
Hipersensibilidade do tipo tardio
Citocinas
Inflamação
Lesão tecidual
APC ou antígeno tecidual
Célula T CD4+
Célula T CD8+
Tecido normal
B
Citólise mediada por células T
CD8+ CTLs
Destruição celular e lesão tecidual

Hipersensibilidade do tipo IV: celular

Lesão granulomatosa é característica da resposta imune celular e da hipersensibilidade do tipo IV.






T cell
B cell
Neutrophil
NK cell
Epithelioid macrophage
Apoptotic infected epithelioid macrophage
Macrophage
Apoptotic infected macrophage
Necrotic infected macrophage
Dendritic cell
Giant cell
Foam cell
Mycobacterium tuberculosis

CELSO
LISBOA
Centro Universitário