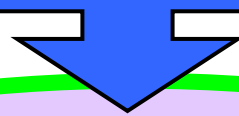
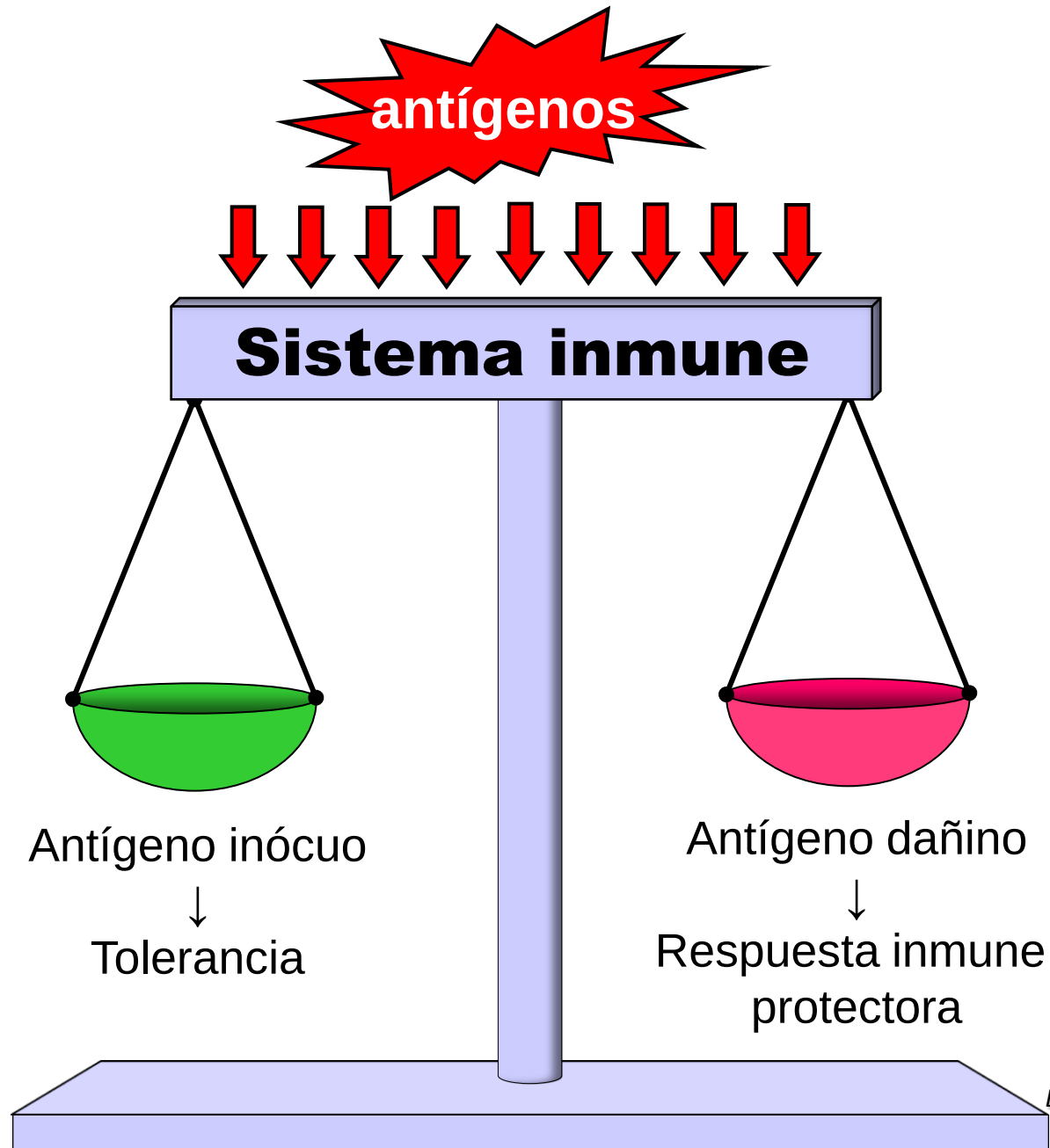
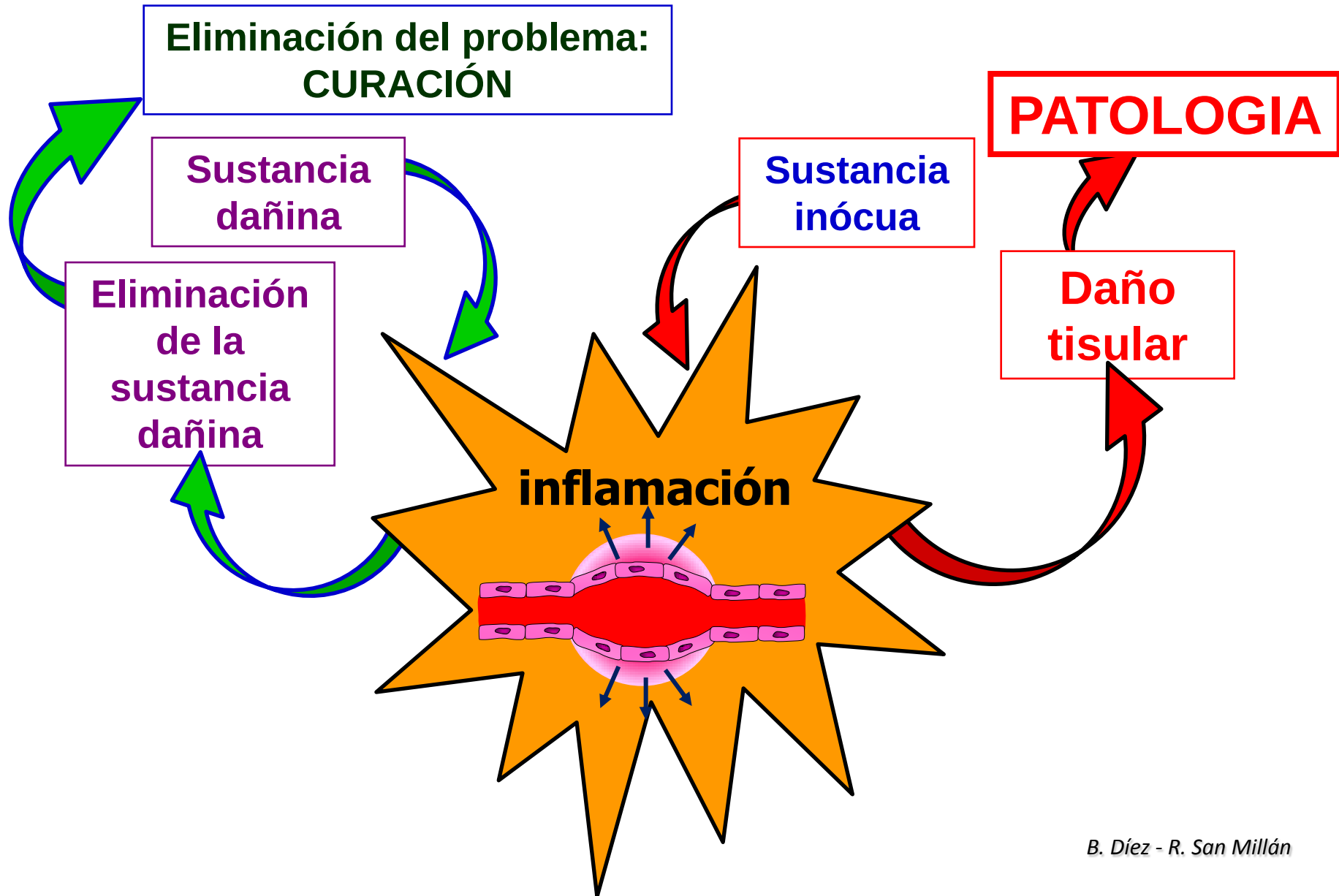


Hipersensibilidad o Reacciones de hipersensibilidad



**Respuesta inmune
adaptativa excesiva o
inadecuada**





Patogénesis de las reacciones de hipersensibilidad a alimentos

MECANISMOS

Hipersensibilidad de tipo I, II, III y IV

FASES

1. Sensibilización

Contacto con el SI

↳ respuesta inmune y memoria

2. Fase efectora

Nuevo contacto con el Ag
en individuos sensibilizados

↳ reacción inflamatoria

Tipos de hipersensibilidad

Tipo I

- Antígeno soluble
- IgE (→ mastocitos)
- Daño local → sistémico
- Alergia común al polen
- Síntomas en segundos/minutos

Tipo II

- Antígeno celular/matriz extracelular
- IgG (→ C', NK, fagocito)
- Daño organoespecífico
- Anemia hemolítica inducida por penicilina

Tipo III

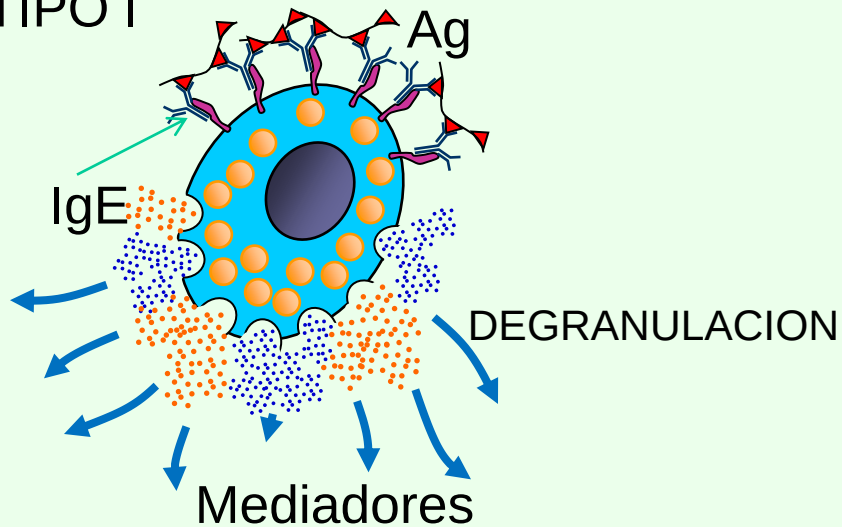
- Antígeno soluble
- IgG ⇒ Inmunocomplejos (C', fagocitos)
- Daño sistémico
- Alveolitis alérgica

Tipo IV

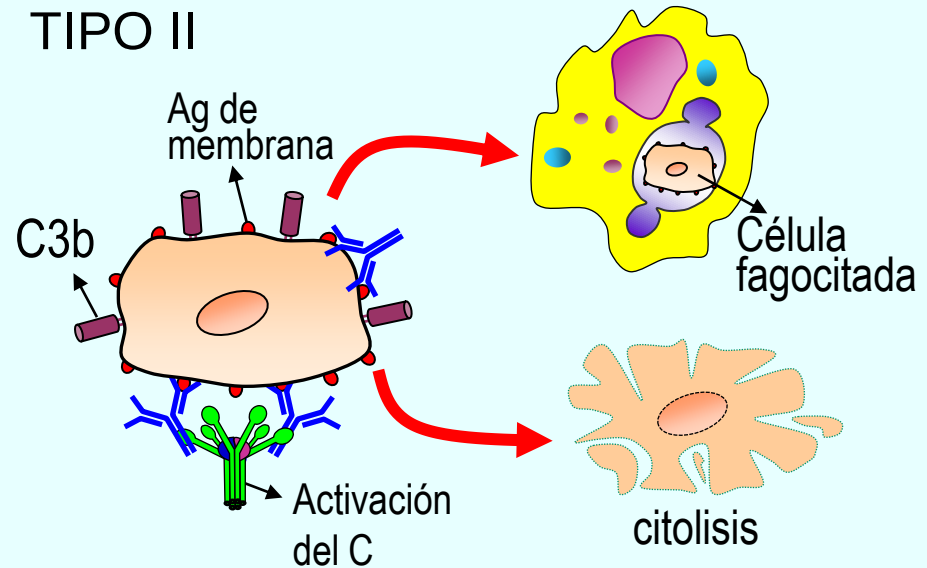
- Antígeno soluble o celular
- Linfocitos T (Th1 → Mφ, T_C)
- Daño local → sistémico
- Dermatitis por contacto

Tipos de hipersensibilidad

TIPO I



TIPO II



TIPO III

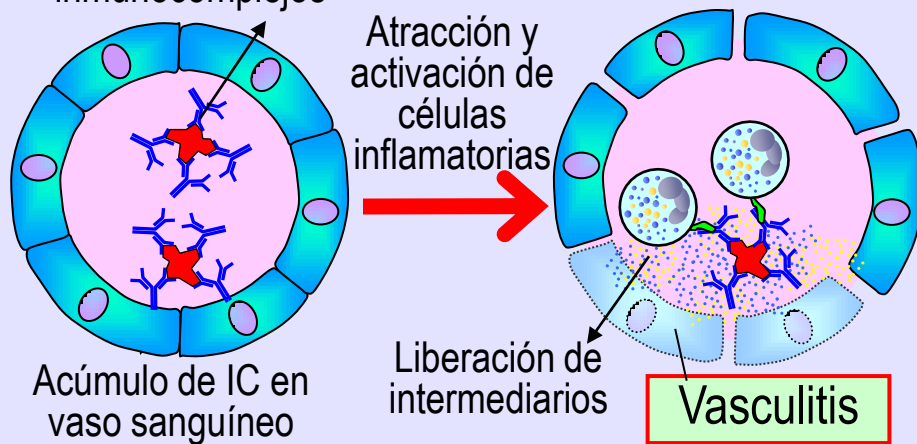
inmunocomplejos

Atracción y activación de células inflamatorias

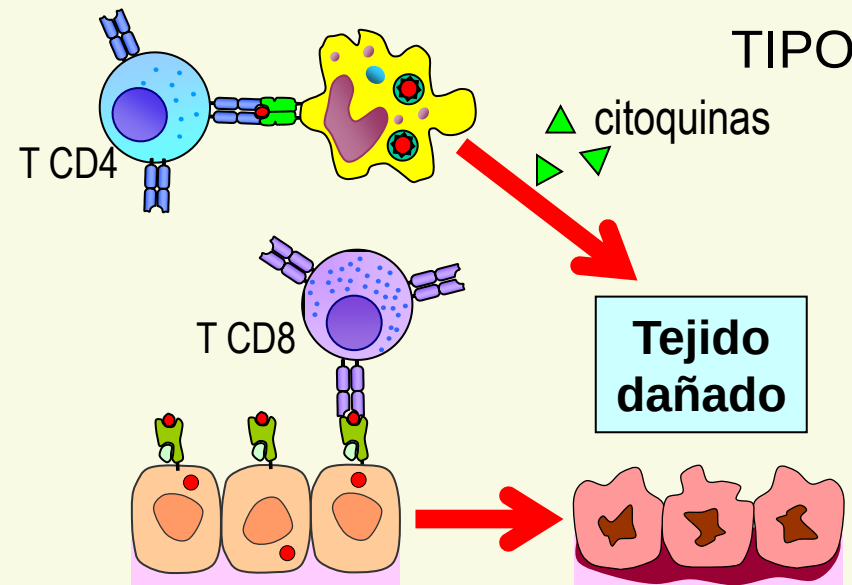
Liberación de intermediarios

Acúmulo de IC en vaso sanguíneo

Vasculitis



TIPO IV



**Hipersensibilidad inmediata
(tipo I)**



**“Alergias” / “Reacciones alérgicas”
Alergia atópica (atopia)**

ALERGIA

Reacción de hipersensibilidad generada frente a antígenos ambientales que no son peligrosos.

En la alergia atópica, en la segunda o posteriores exposiciones al antígeno se inducen respuestas de tipo Th2-IgE-mastocitos, y los síntomas clínicos aparecen en seguida (min).

ALERGENO

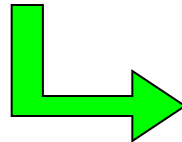
Antígeno ambiental que no es peligroso, pero que induce una reacción de hipersensibilidad con producción de IgE

Hipersensibilidad inmediata (hipersensibilidad de tipo I)

❖ Primer contacto con el antígeno

Fase de sensibilización

- NO hay síntomas clínicos
- Se induce una Respuesta Inmune Adaptativa



Memoria inmunológica

❖ Reexposición al mismo antígeno

Respuesta inmune alérgica



Síntoma clínicos:

Rinitis, asma, urticaria, eczema, alteraciones digestivas

Atopia

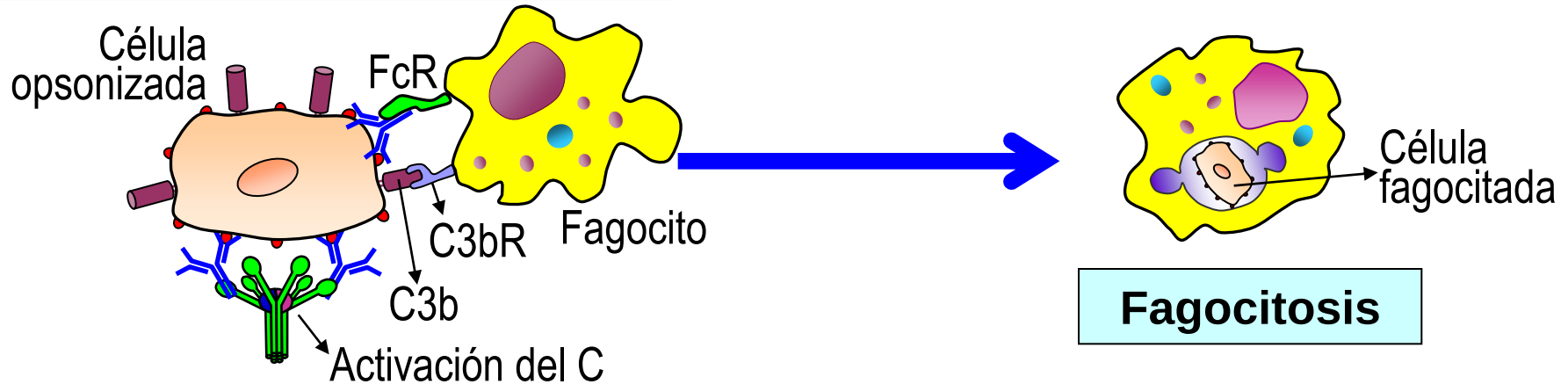
Tendencia a generar reacciones de hipersensibilidad inmediata mediadas por IgE frente a antígenos ambientales comunes .
En la circulación, las personas atópicas tienen mas IgE y eosinófilos que las personas “normales” y mas probabilidades de tener alergia.

Características de los alérgenos que inducen hipersensibilidad de tipo I:

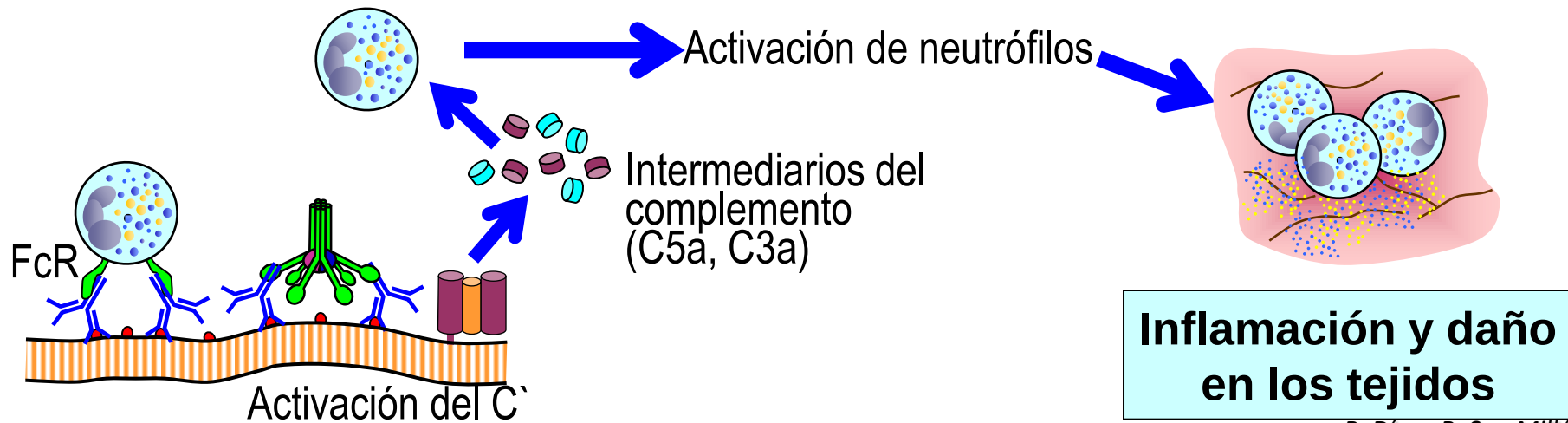
- Proteínas
- Función enzimática (proteasas)
- Bajo peso molecular (características aerodinámicas)
- Alta solubilidad: fácil difusión
- Estables (características fisicoquímicas persistentes)
- Inducen hipersensibilidad de tipo I a bajas dosis
- Con péptidos que se unen a moléculas MHC II del hospedador

Mecanismos de enfermedad mediados por anticuerpos (I)

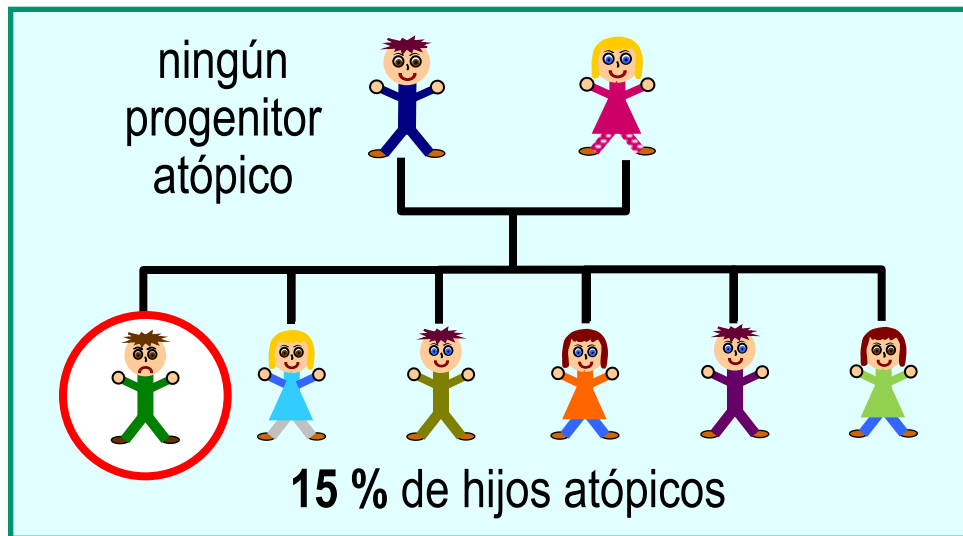
Opsonización y fagocitosis



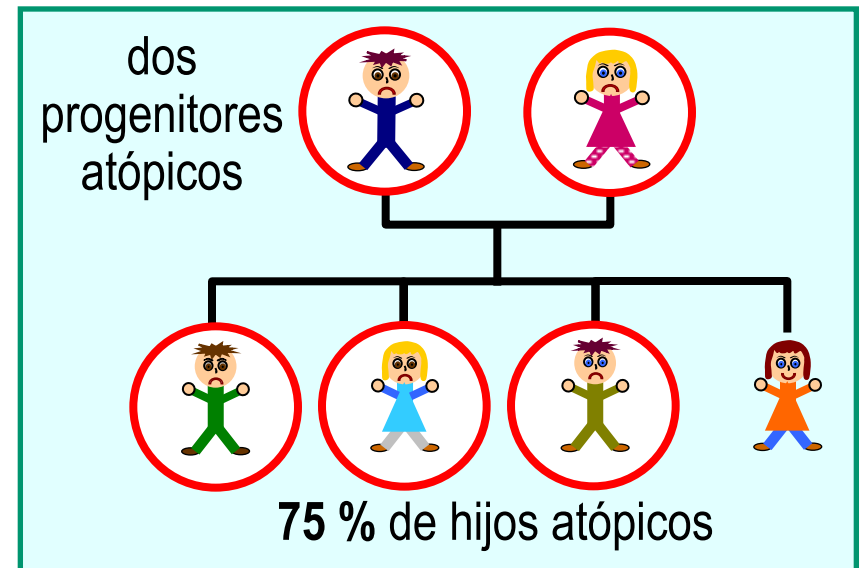
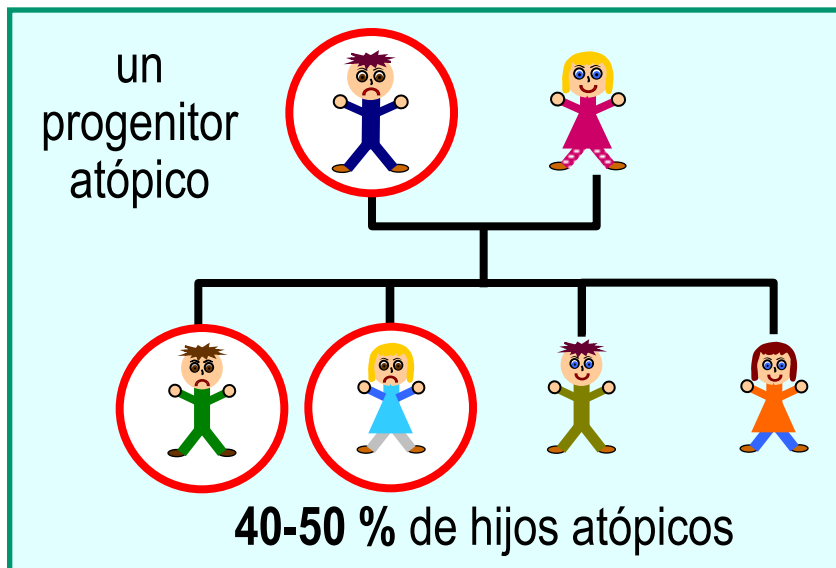
Inflamación mediada por complemento y FcR



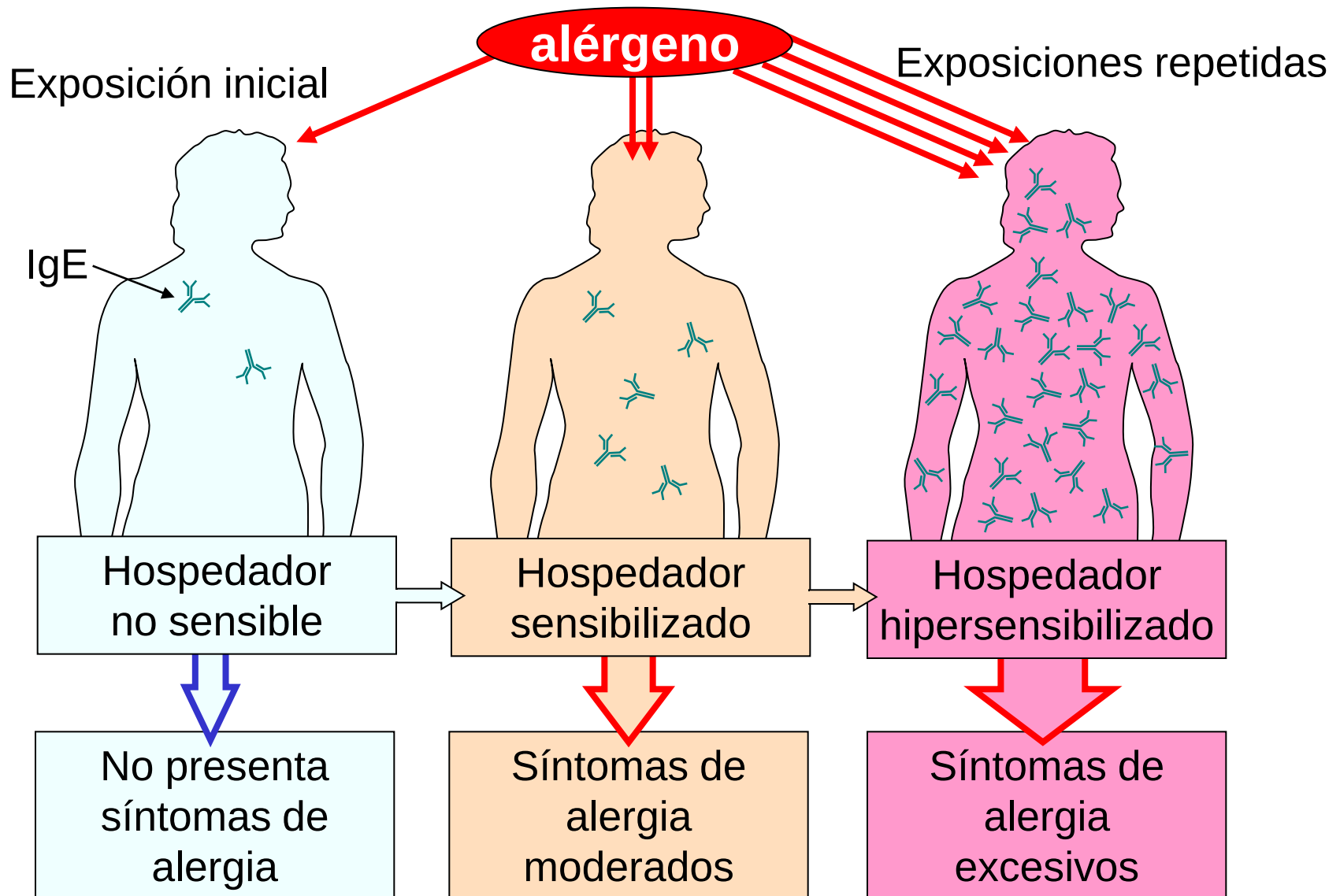
Herencia de la atopia



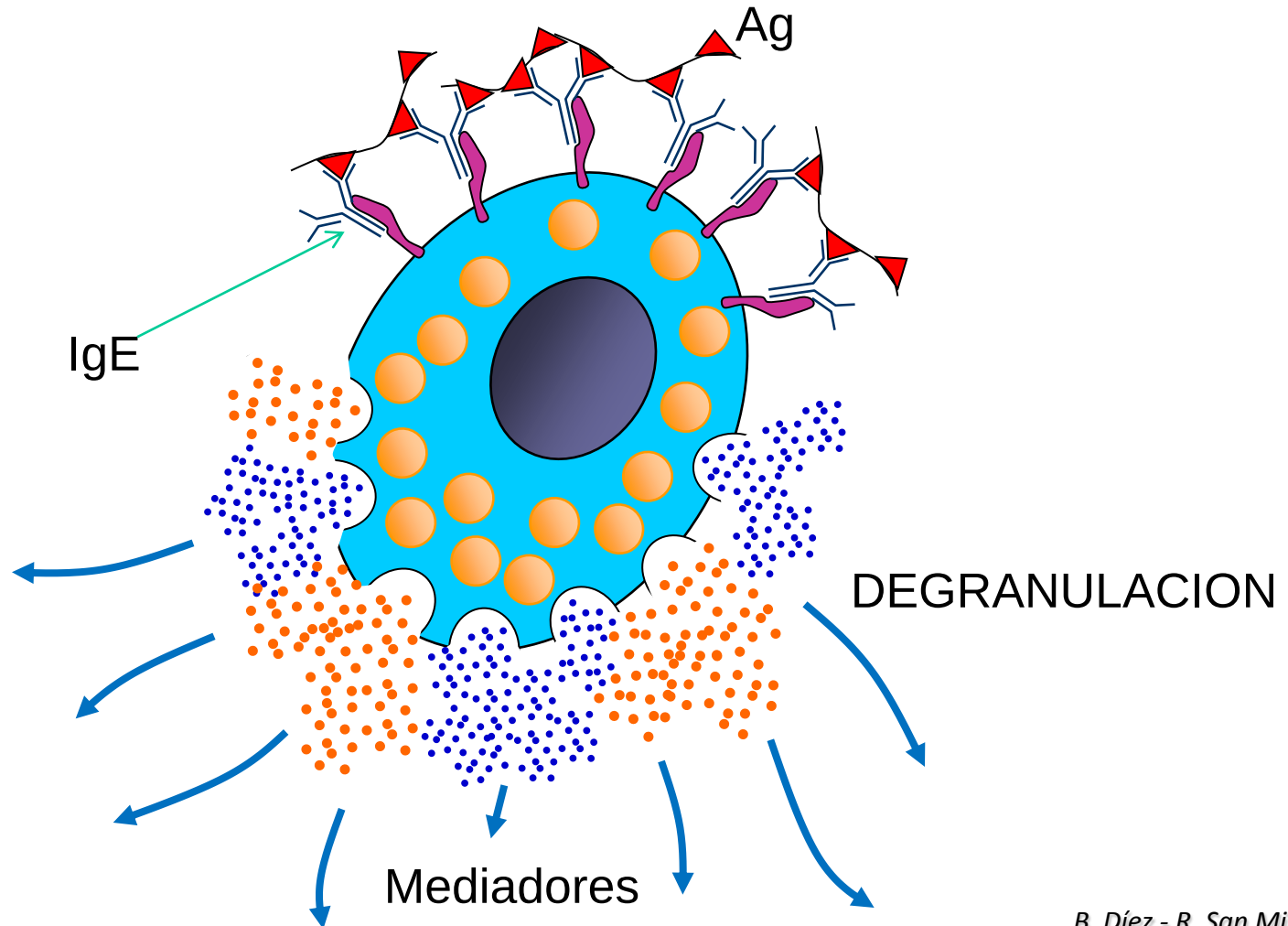
Manifestaciones clínicas:
fiebre del heno, asma,
dermatitis atópica



Reacciones de hipersensibilidad inmediata (hipersensibilidad de tipo I)



Reacciones de hipersensibilidad inmediata (hipersensibilidad de tipo I)



1ª exposición al Ag

El alérgeno activa linfocitos Th2 e induce cambio de isotipo a IgE

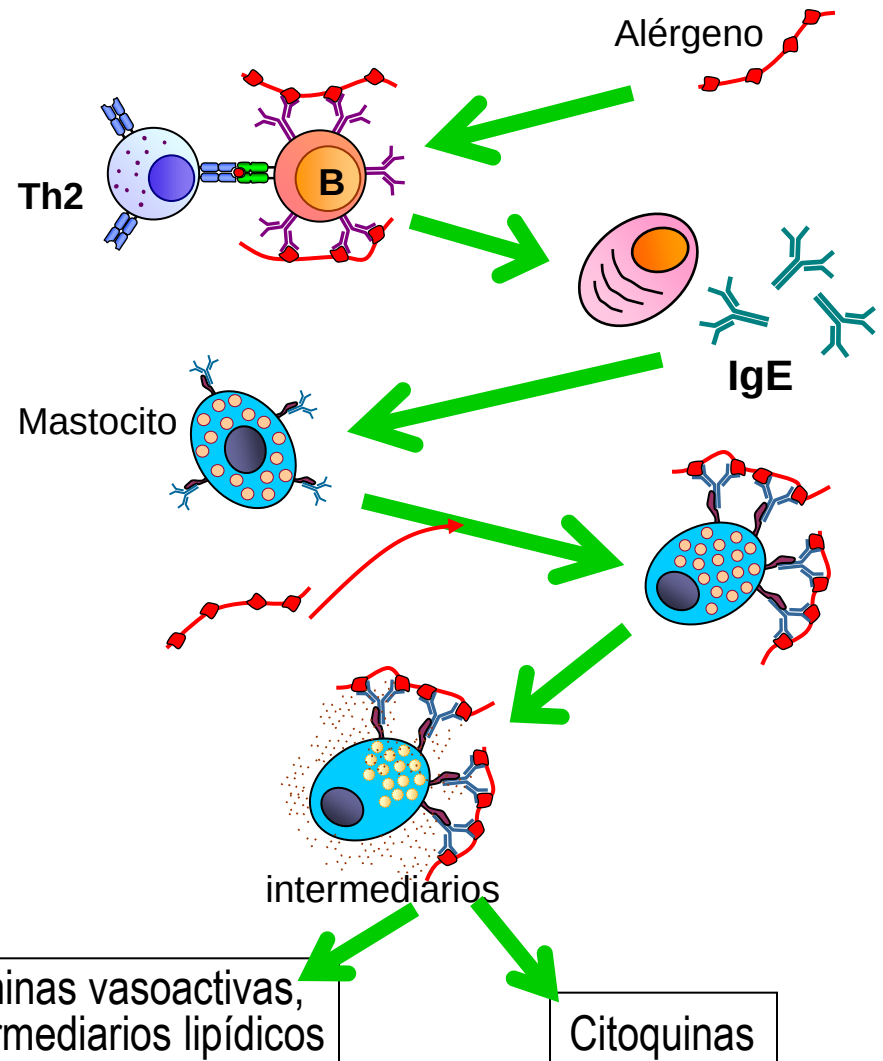
Síntesis de IgE

Unión de IgE a los FcεRI de mastocitos

Nueva exposición al Ag

Activación de mastocitos y liberación de intermediarios

Hipersensibilidad inmediata (tipo I): reacciones



Aminas vasoactivas,
intermediarios lipídicos

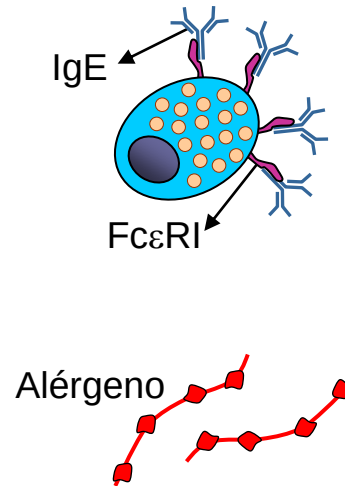
Citoquinas

Reacción inmediata de hipersensibilidad
(siguientes minutos a la reexposición al Ag)

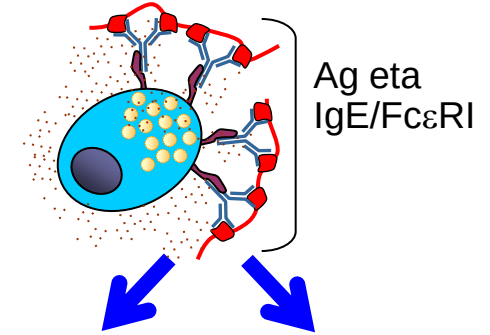
Reacción tardía
(siguientes 2-4 h a la reexposición al Ag)

Activación de mastocitos

Mastocito en reposo cubierto de IgE



Mastocito activado por el antígeno



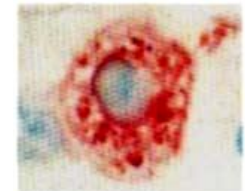
Histamina/
intermediarios lipídicos

Citoquinas

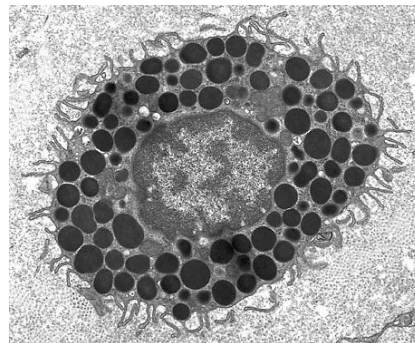
Respuesta
vascular/muscular:
reacción inmediata

Inflamación:
reacción
tardía

Microscopía óptica

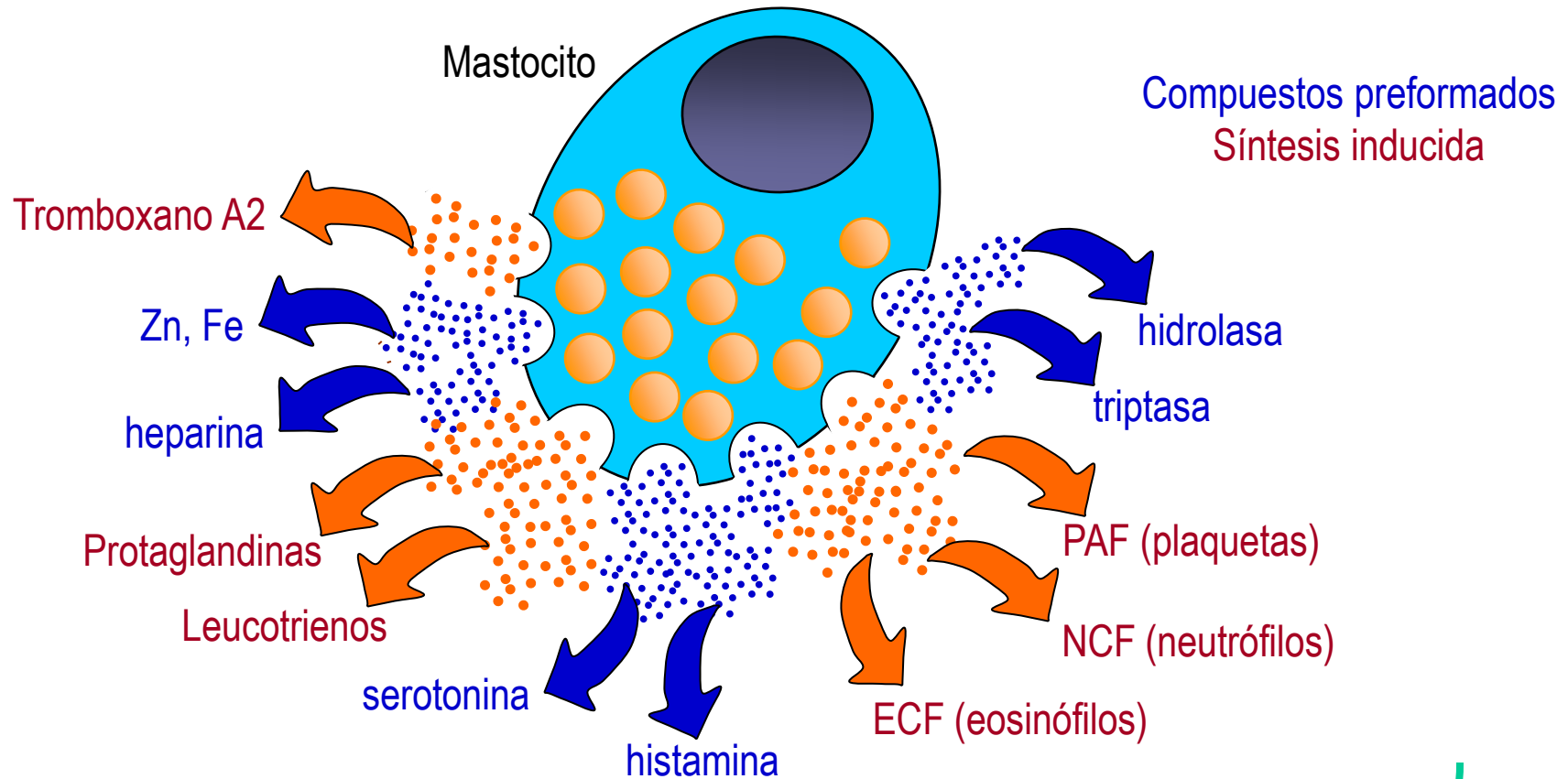


Microscopía electrónica

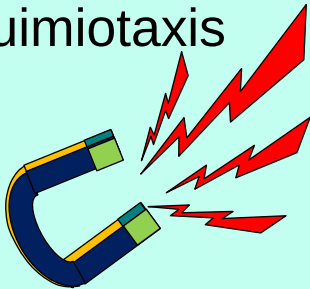


B. Díez - R. San Millán

Hipersensibilidad de tipo I: mediadores del mastocito



Quimiotaxis



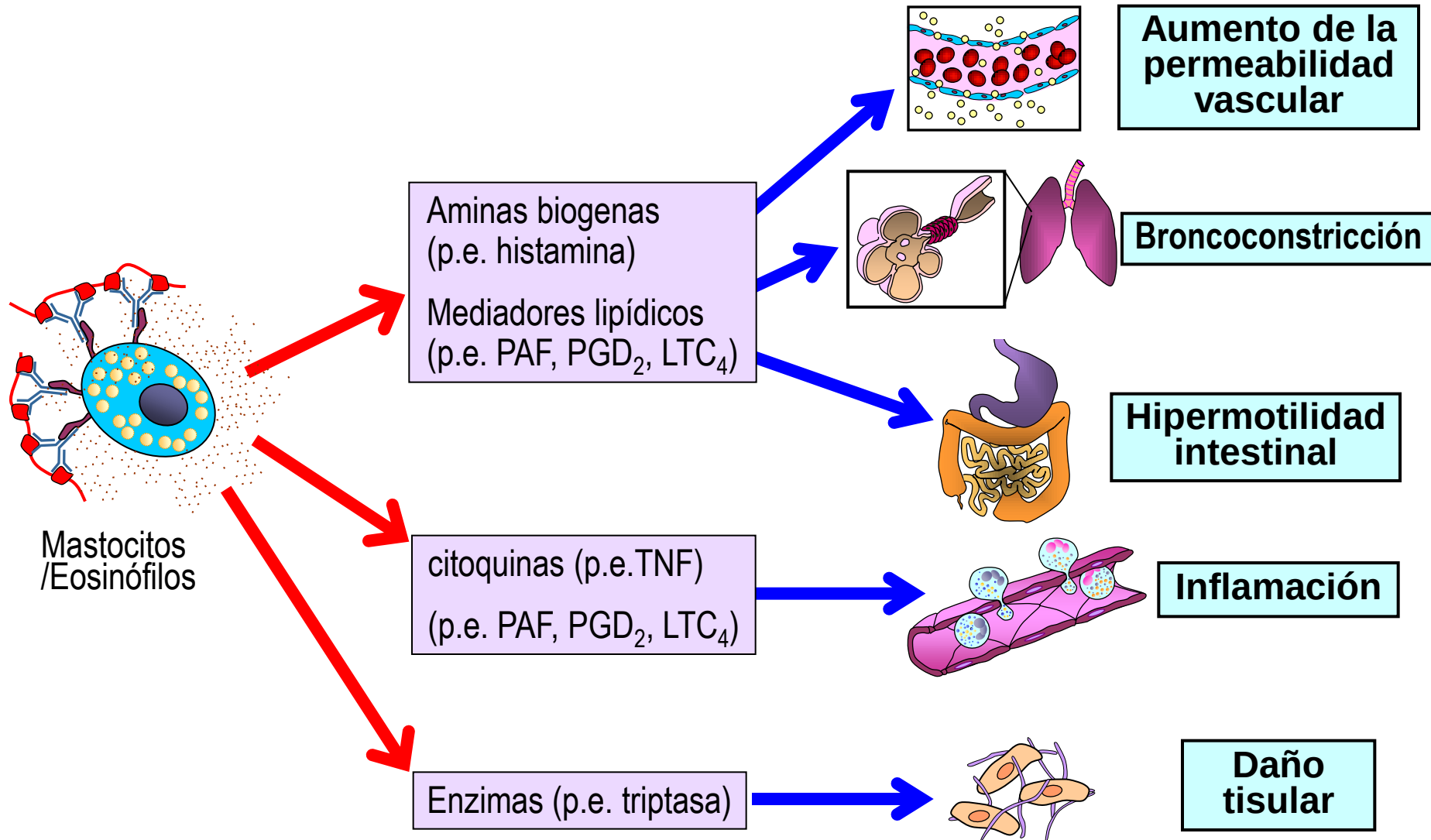
Inflamación



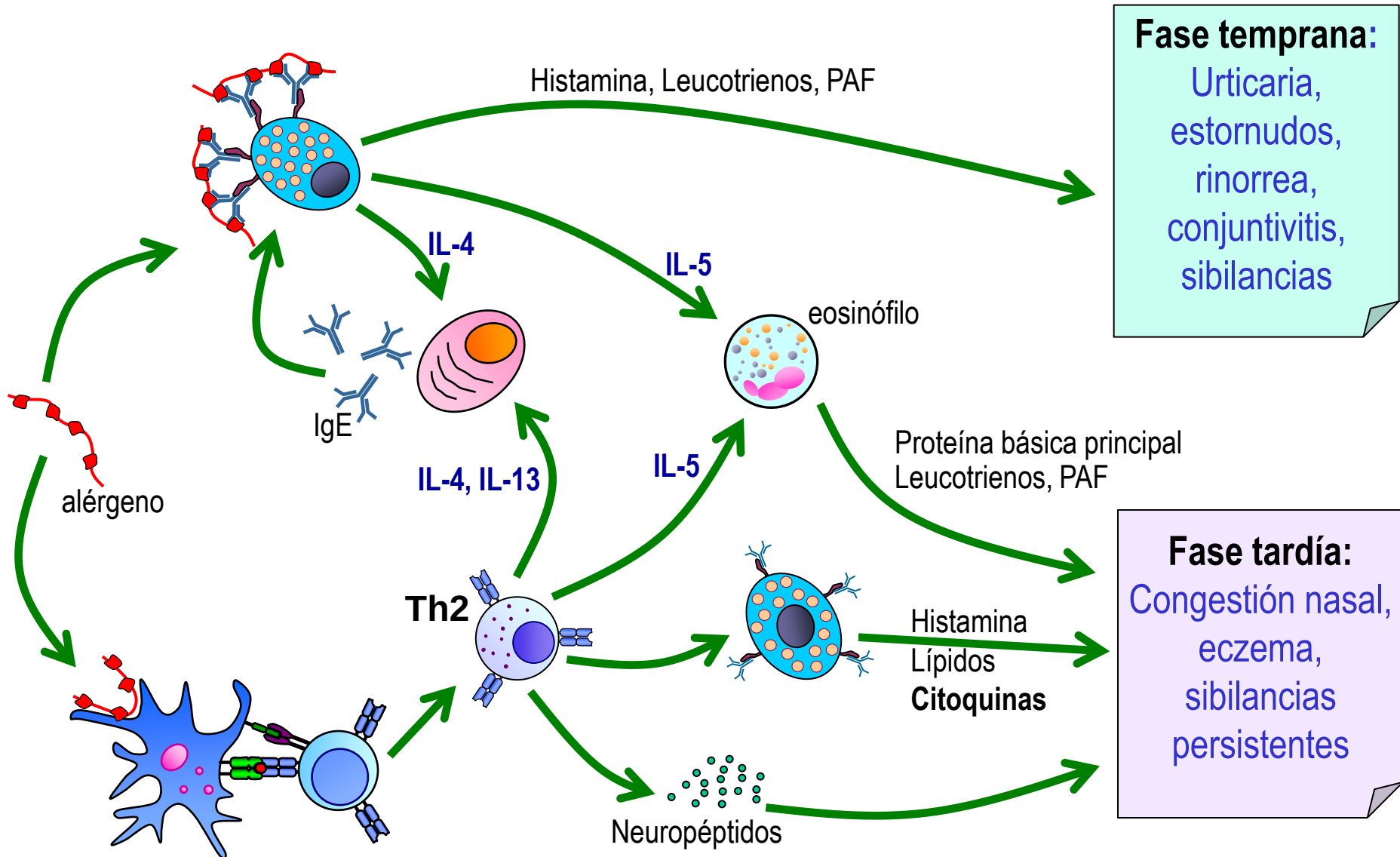
Espasmo



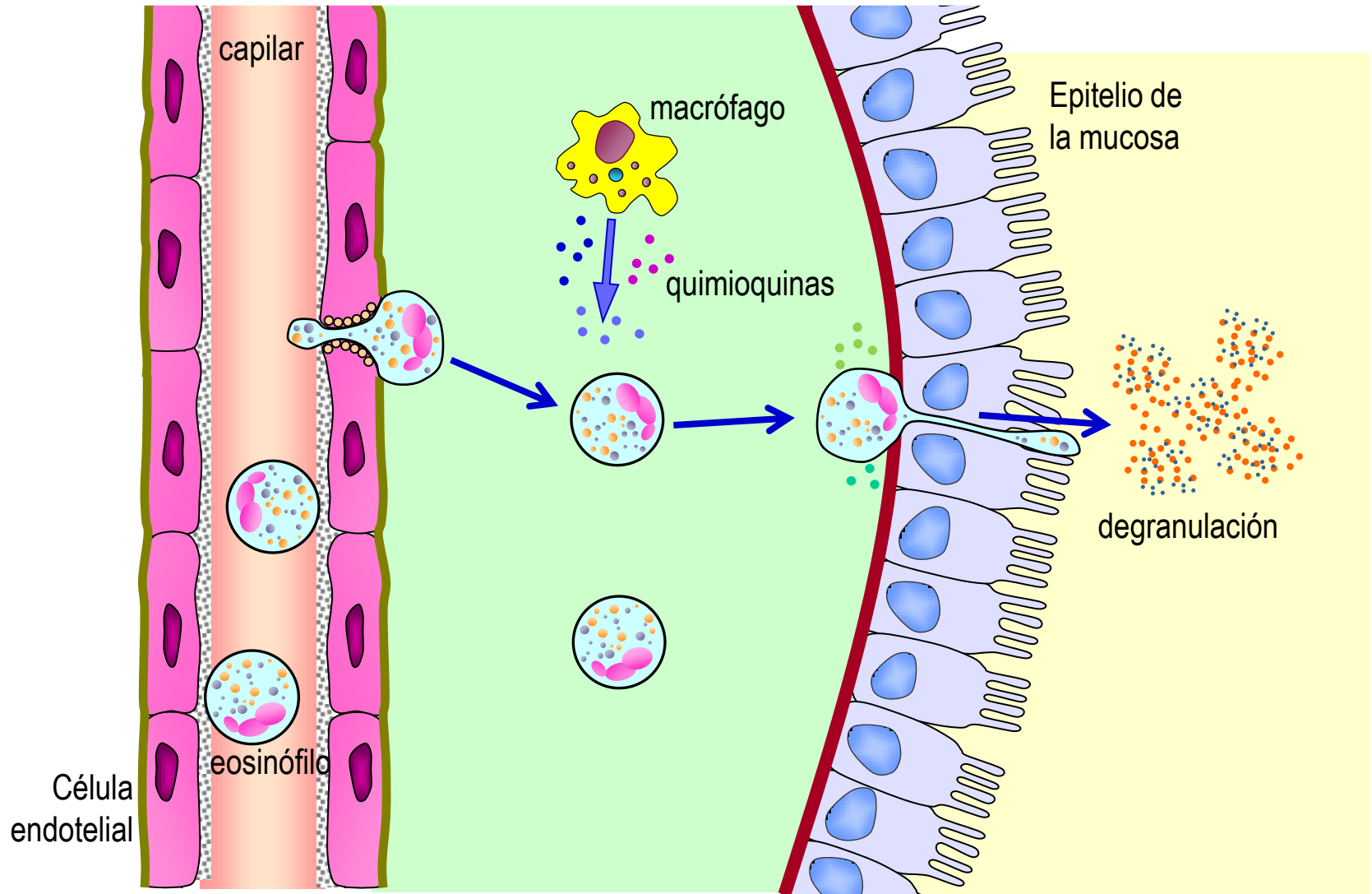
Hipersensibilidad inmediata: efectos biológicos de los intermediarios



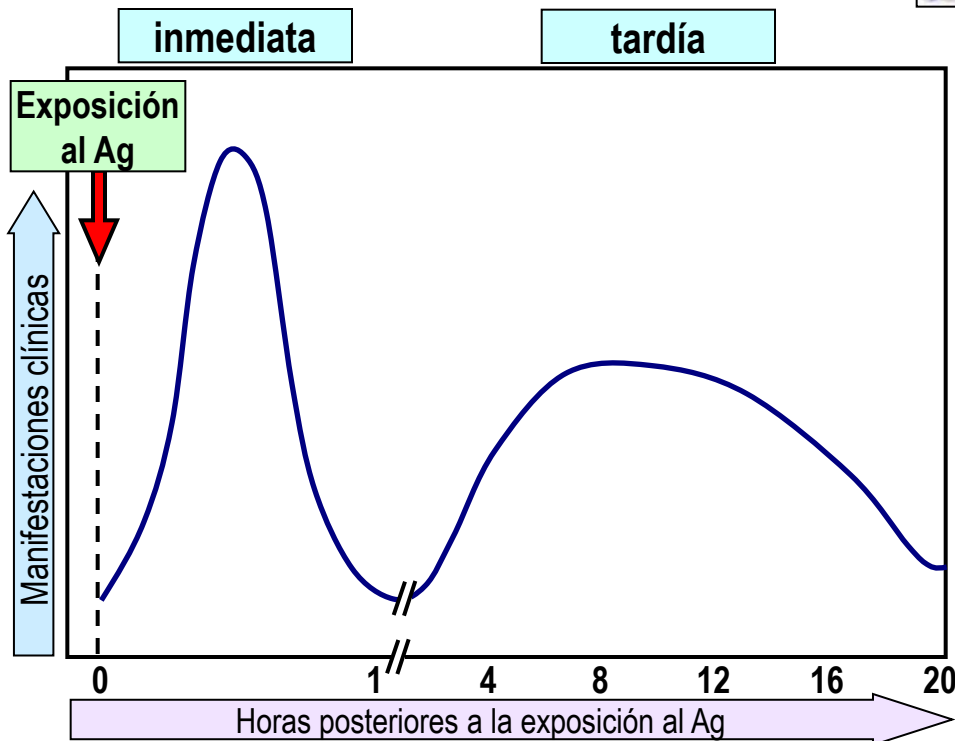
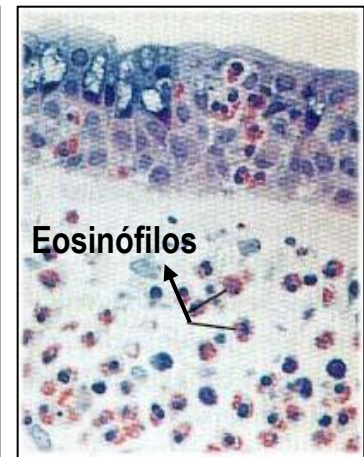
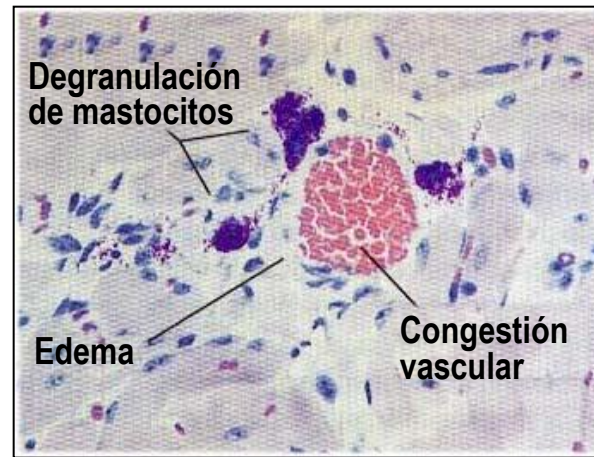
Fases temprana y tardía de la hipersensibilidad inmediata



Comienzo de la reacción tardía



Reacciones inmediata y tardía



Factores implicados en la atopia

- **Antígeno:** naturaleza, características, exposición previa
- **Ambientales:** infecciones, contaminación...
- **Del individuo:**
 - ✓ **Genética:** varios genes implicados
(HLA, citoquinas, receptores,...)
 - ✓ Características inmunológicas: IgE, Th, T_R,...
 - ✓ Edad (> niños), Sexo (> hombres)

Mayor incidencia en países desarrollados

Respuestas mediada por IgE

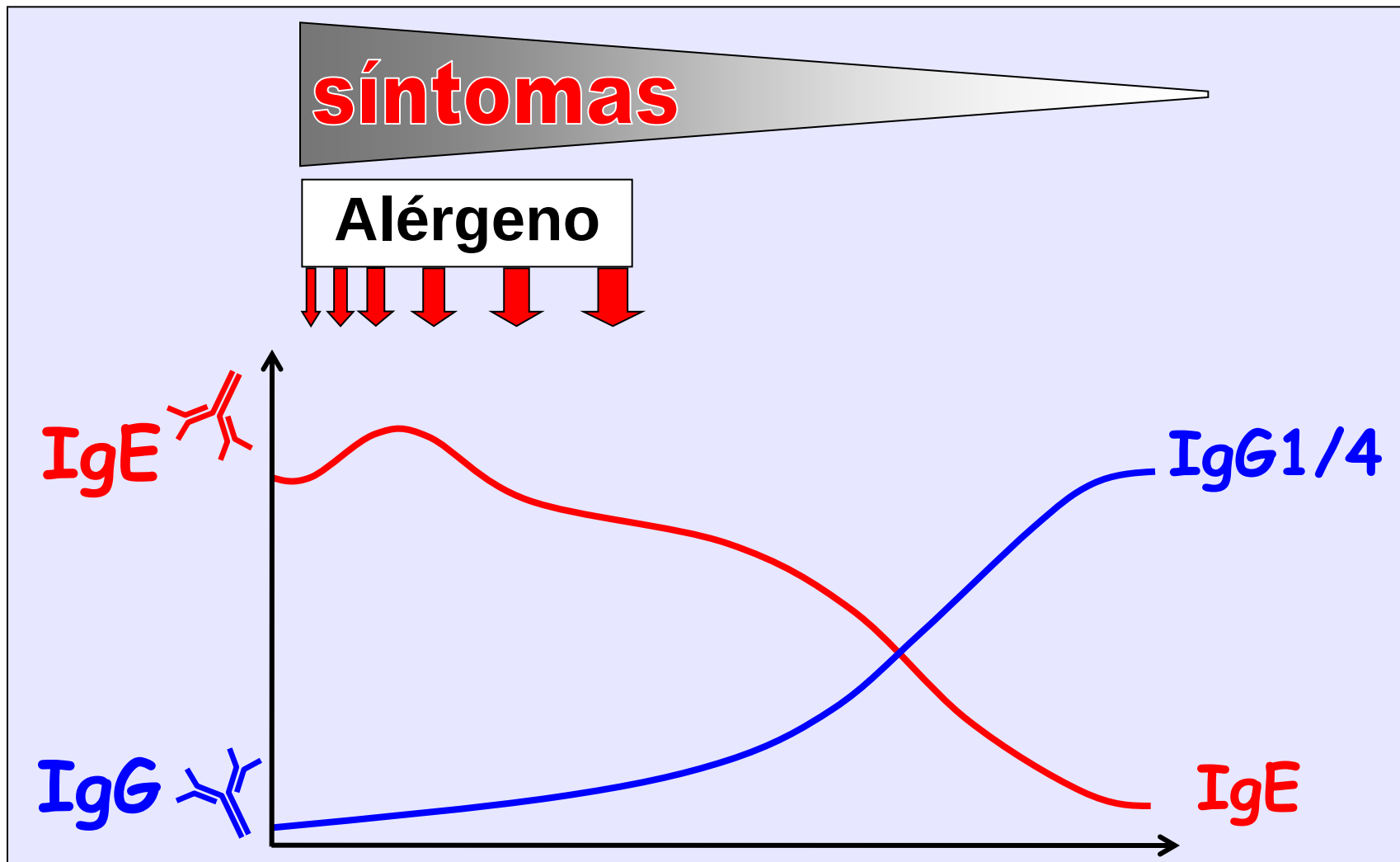
Enfermedad	Tipo de alérgeno	Vía de entrada	Respuesta
Inflamación local	Picaduras de insectos, pruebas cutáneas de alergia	Subcutánea	Basodilatación local, edema local
Rinitis alérgica, asma bronquial	Polen, polvo, desechos de insectos u otros animales	Vías respiratorias	Edema e irritación de mucosa bronquial o nasal
Alergia alimentaria	leche, huevos, pescado...	Tracto digestivo	Vómitos, diarrea, prurito, urticaria
Anafilaxis sistémica	Medicamentos (penicilina). Veneno de insectos. Contraste radiológico	Intravenosa	Edema, basodilatación, oclusión traqueal, colapso circulatorio, muerte

Local

Sistémica

Inmunoterapia antialérgénica

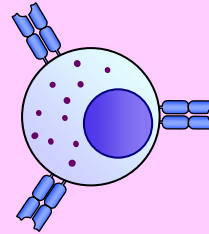
Desensibilización en individuos atópicos



Inmunoterapia antialérgénica

Administración
concentración
creciente de
alérgeno

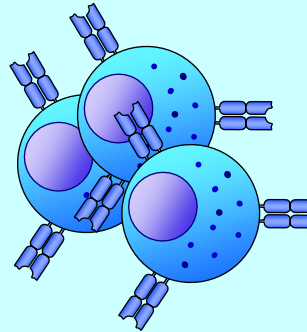
Th2



Reducir:

- citoquinas Th2, infiltración de IgE, mastocitos y basófilos.
- fase tardía

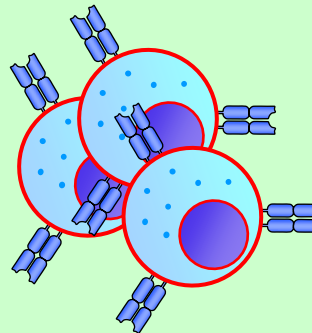
Th1



Reducir :

- citoquinas Th1
- producción de IgG

Tr



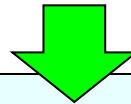
Inducir:

- IL-10, TGF- β
- respuesta mínima alérgeno-específica

Hipersensibilidad de tipo II

Antígeno celular
IgG ($\rightarrow$ C', NK, fagocitos)
Daño organoespecífico.
anemia hemolítica
inducida por penicilinas

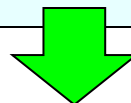
Antígenos de membrana (de matriz extrazelular o de membrana celular) + IgG (IgM)



Mecanismos efectores:

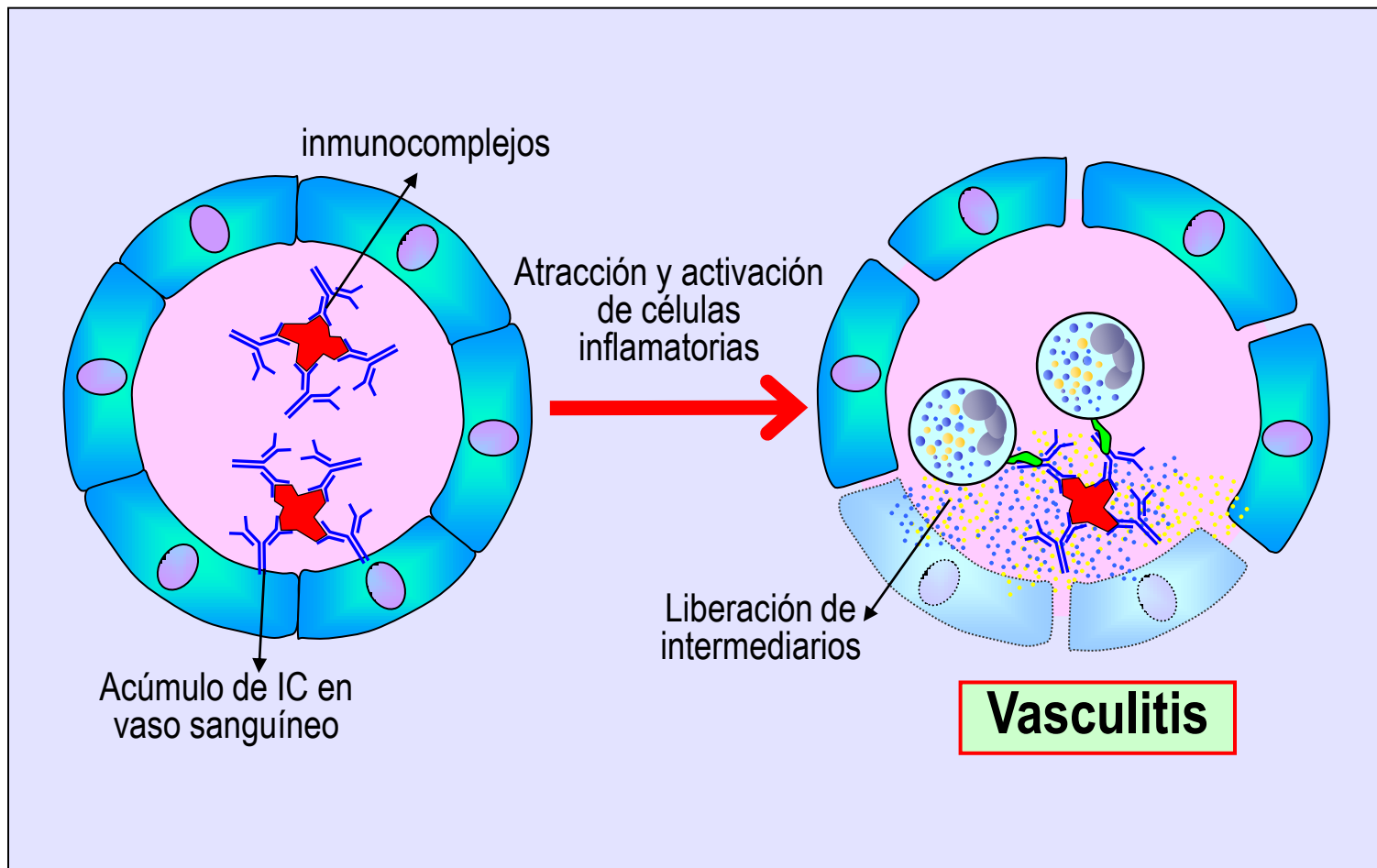
Complemento, ADCC, fagocitosis

Unión Ab/receptor $\Rightarrow$ Inhibición/actibación



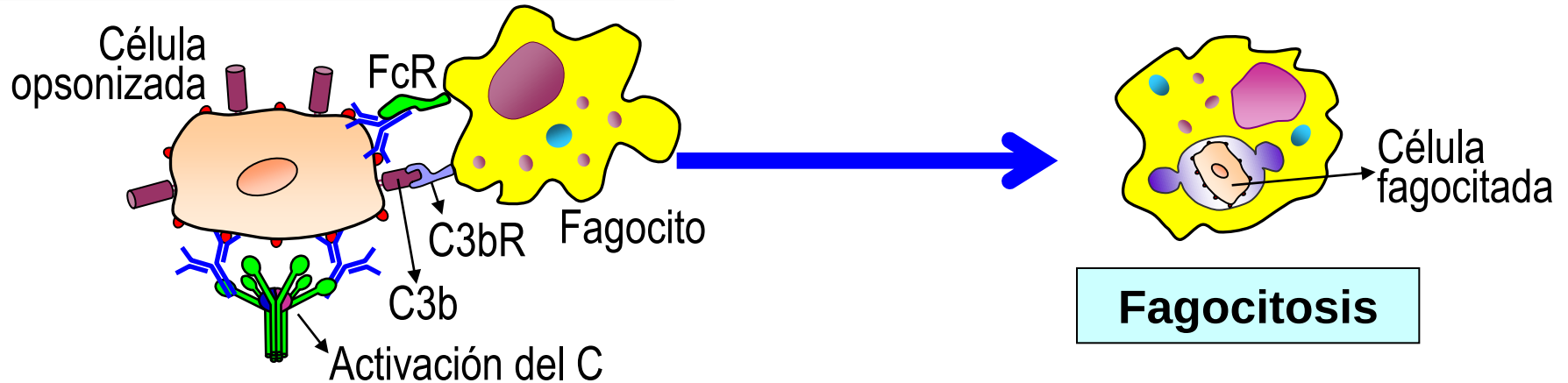
Enfermedades específicas de células o tejidos

Tipos de hipersensibilidad de tipo II

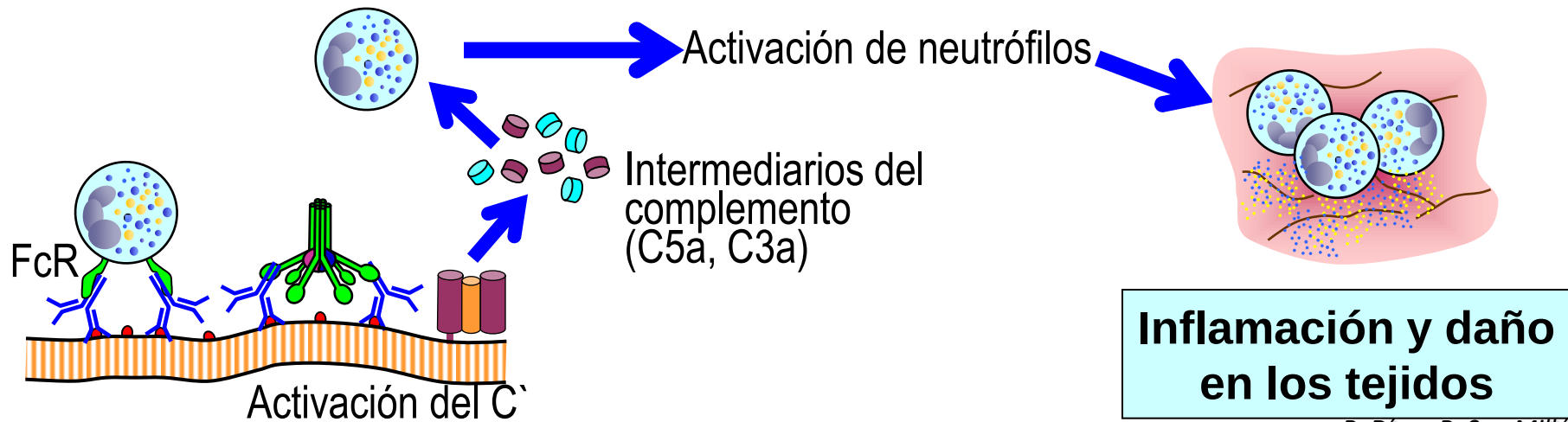


Mecanismos de enfermedad mediados por anticuerpos (II)

Opsonización y fagocitosis

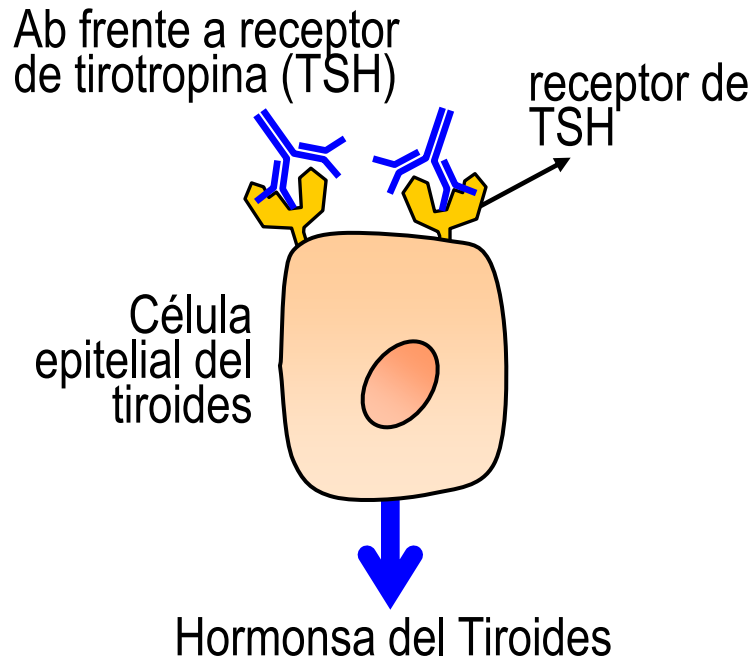


Inflamación mediada por complemento y FcR



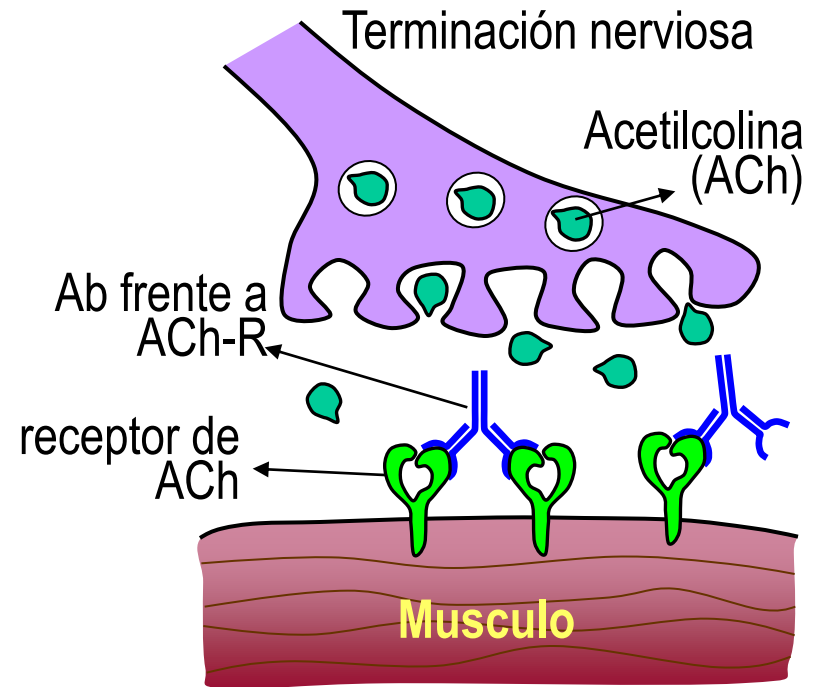
Mecanismos de enfermedad mediados por anticuerpos (II)

Respuestas fisiológicas NO adecuadas, SIN daño celular o tisular



Los anticuerpos estimulan el receptor aunque no este el ligando

Hipertiroidismo (enfermedad de Graves)



Los anticuerpos inhiben la unión entre el ligando y el receptor

Miastenia grave B. Díez - R. San Millán

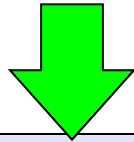
Hipersensibilidad de tipo II: ejemplos

- **Reacciones frente a medicamentos**
- **Reacciones frente a plaquetas**
Hemorragias anormales
- **Incompatibilidades de transfusiones sanguíneas**
Incompatibilidades ABO/Rh
- **Anemia hemolítica del recién nacido**
- **Anemia hemolítica autoinmune**
Activación del complemento y fagocitosis por Ag de los grupos Rh → hemólisis, anemia
- **Rechazo hiperagudo de injertos**

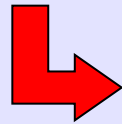
Hipersensibilidad de tipo III

Antígeno soluble +
IgG $\Rightarrow$ Inmunocomplejos
(C', fagocitos)
Daño sistémico
Alveolitis alérgica

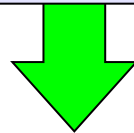
Ag soluble + Ab (IgG, IgM)



Inmunocomplejos



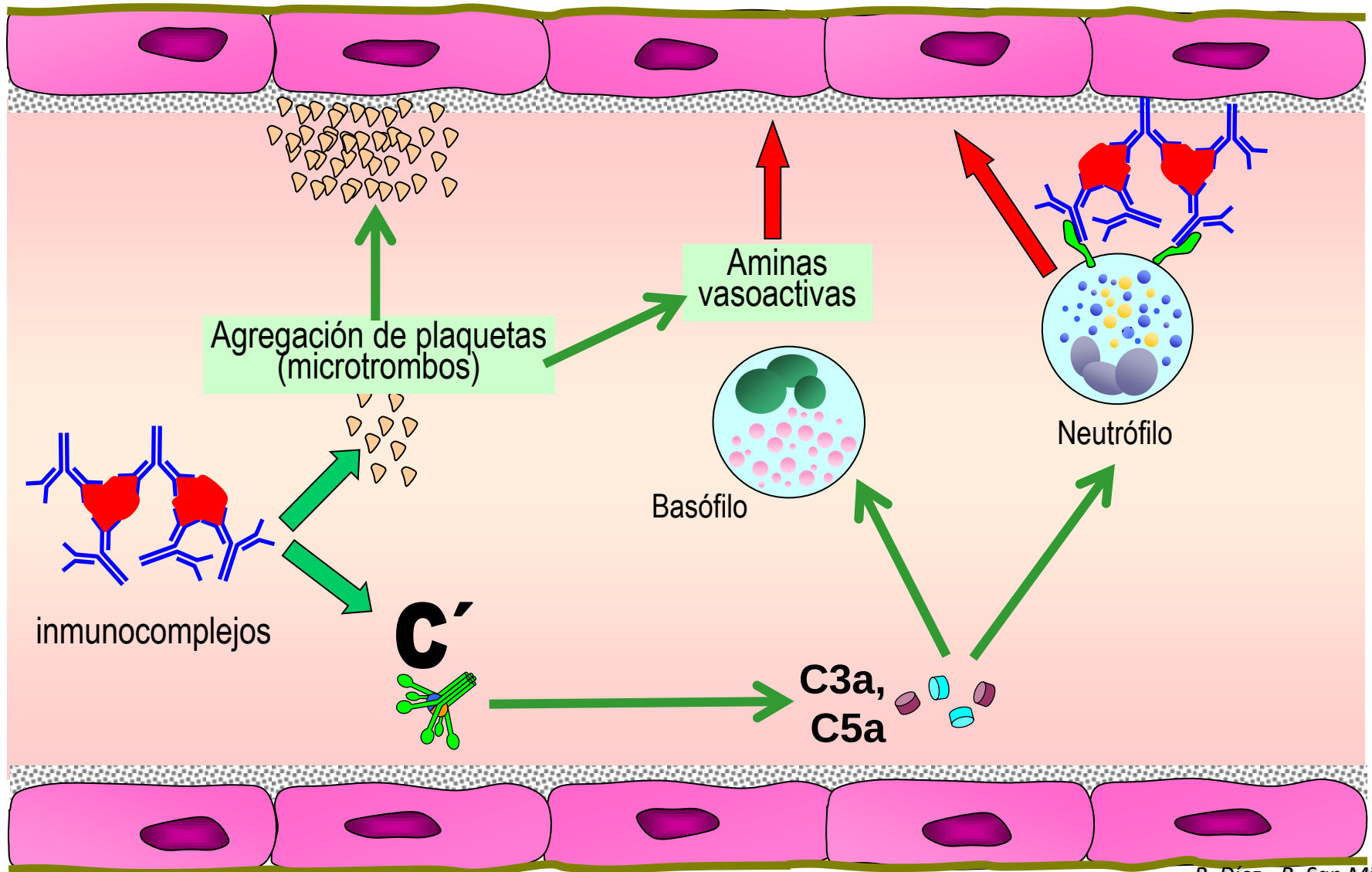
Acumulación: en tejidos/órganos



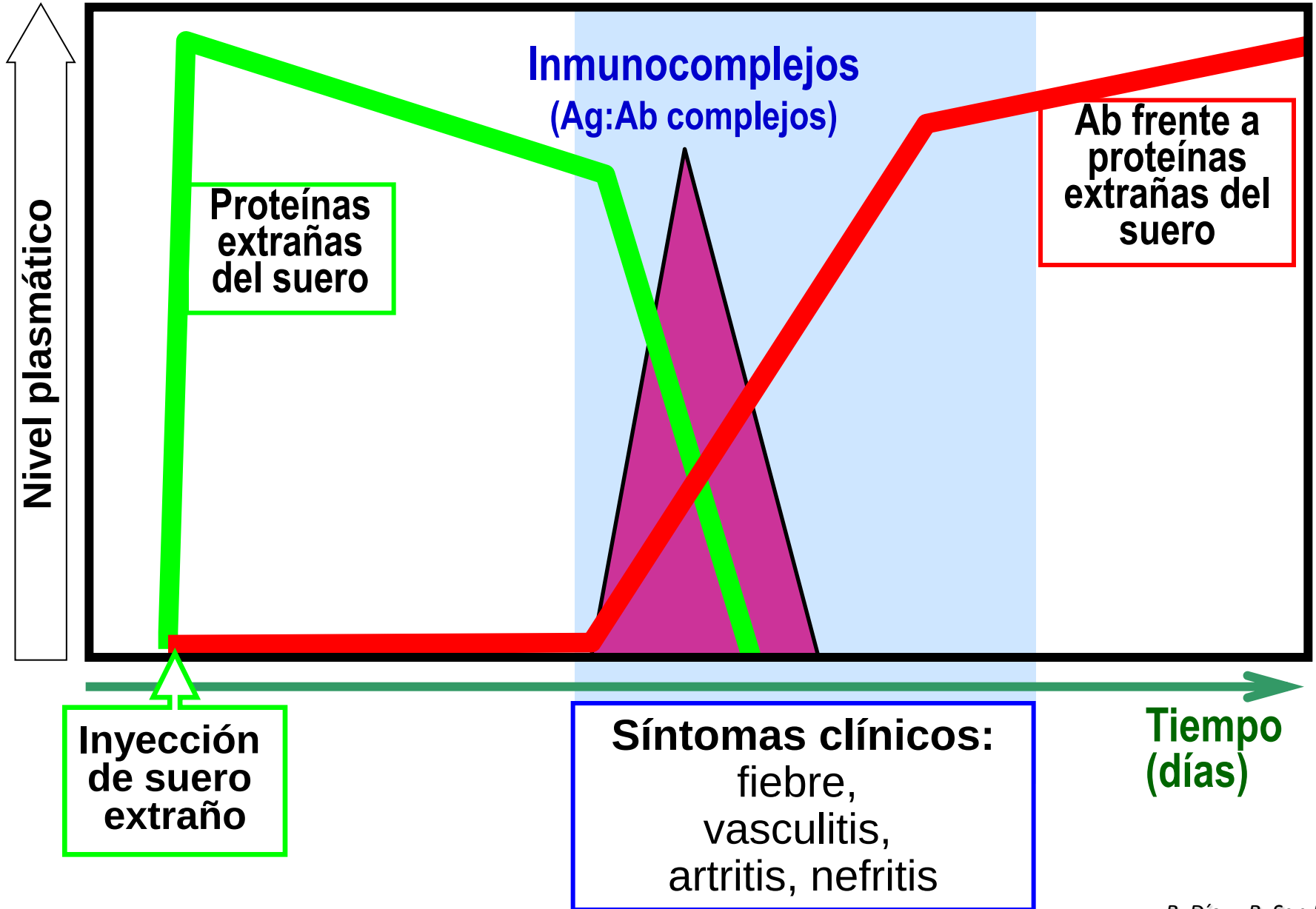
Efectos negativos

(complemento + activación de leucocitos $\rightarrow$
Imposible fagocitar IC $\Rightarrow$ degranulación $\Rightarrow$ Inflamación)

Hipersensibilidad de tipo III

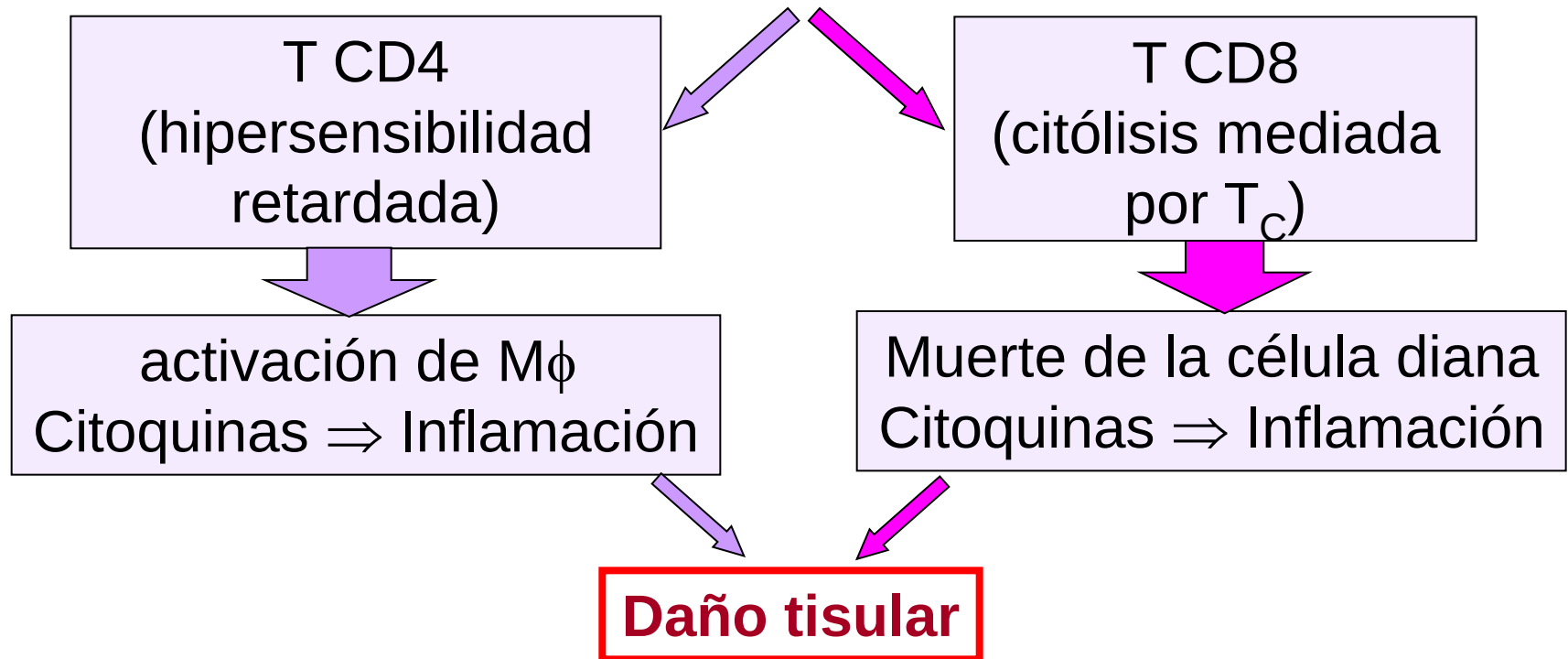


Enfermedad del suero



Hipersensibilidad de tipo IV

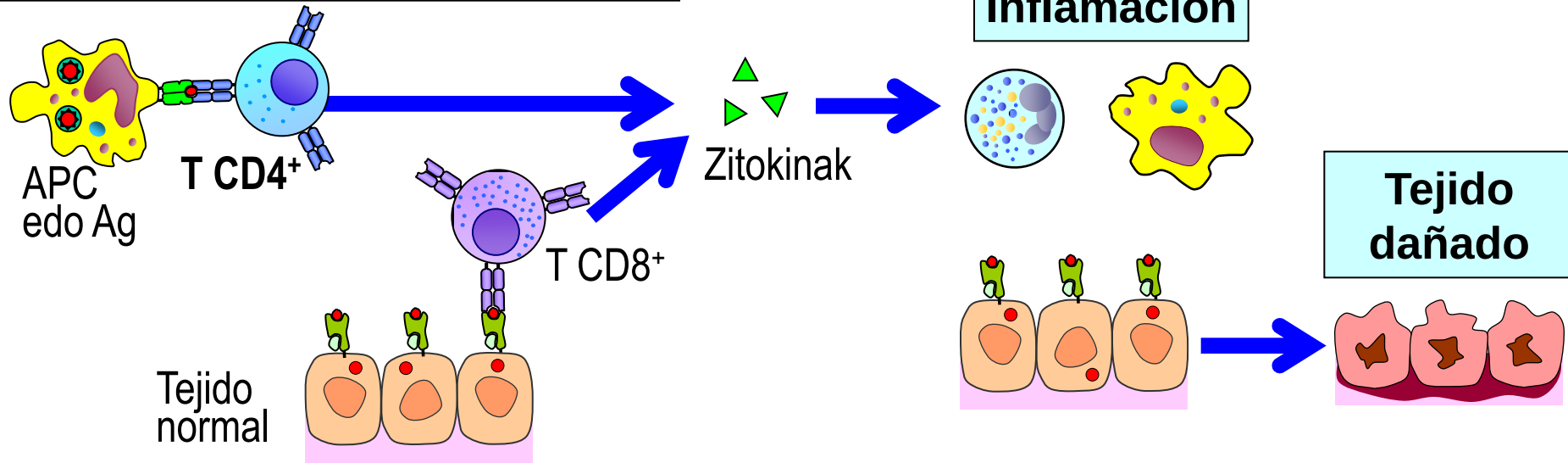
Linfocitos T responden al Ag
(asociado a células o soluble)



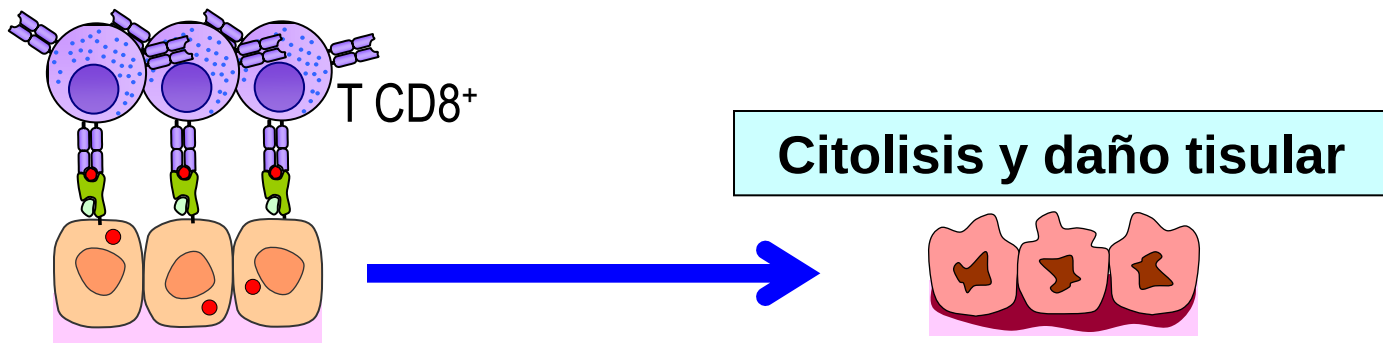
Efectos: ≥ 24 h después de encontrar el Ag

Mecanismos patológicos mediados por linfocitos T

Hipersensibilidad retardada



Citólisis mediada por linfocitos T



Test de hipersensibilidad retardada

Test de Mantoux:
Antígeno intradérmico (PPD)
Mycobacterium tuberculosis

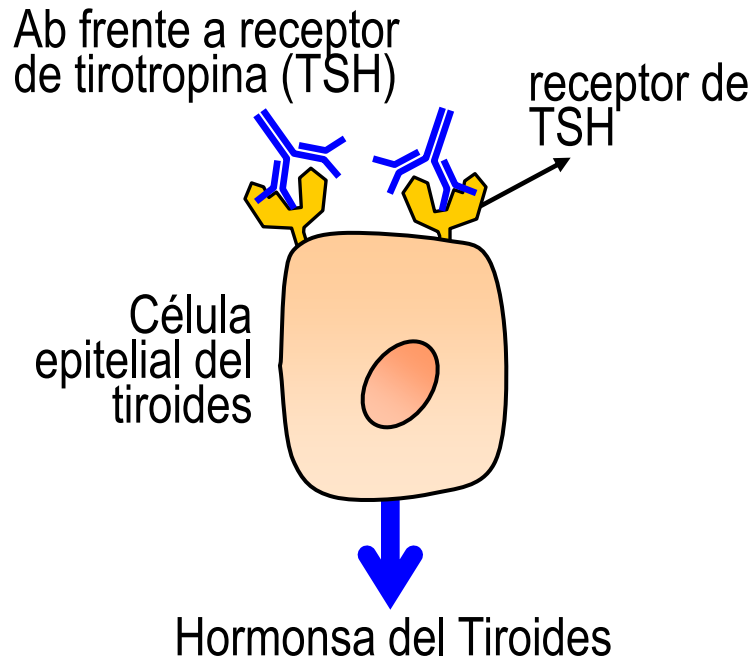


Tamaño de la induración
3-5(mm),

Medida del diametro

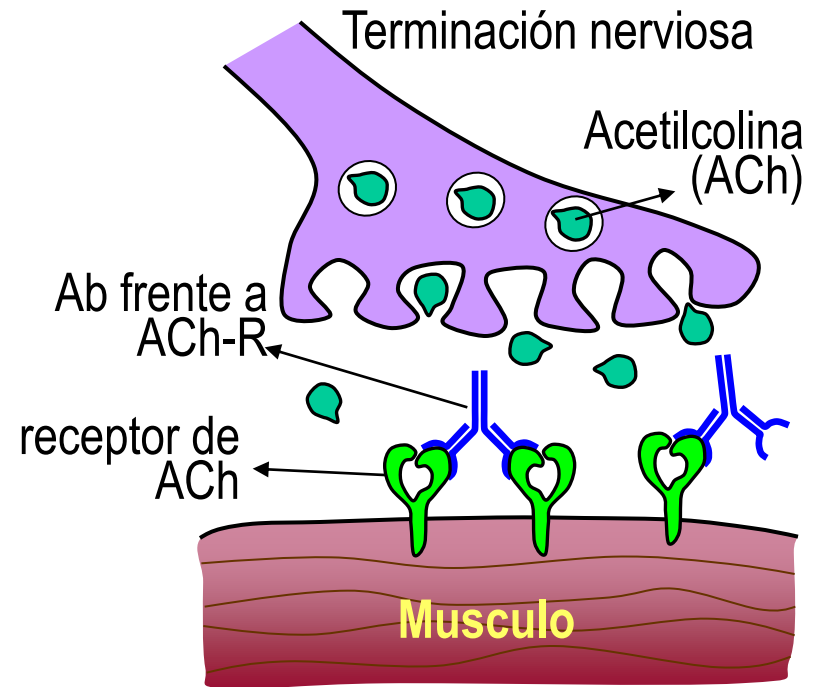
Mecanismos de enfermedad mediados por anticuerpos (II)

Respuestas fisiológicas NO adecuadas, SIN daño celular o tisular



Los anticuerpos estimulan el receptor aunque no este el ligando

Hipertiroidismo (enfermedad de Graves)



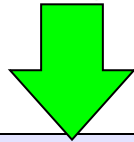
Los anticuerpos inhiben la unión entre el ligando y el receptor

Miastenia grave B. Díez - R. San Millán

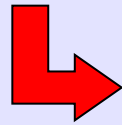
Hipersensibilidad de tipo III

Antígeno soluble +
IgG $\Rightarrow$ Inmunocomplejos
(C', fagocitos)
Daño sistémico
Alveolitis alérgica

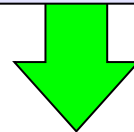
Ag soluble+ Ab (IgG, IgM)



Inmunocomplejos



Acumulación en tejidos/órganos



Efectos negativos

(complemento + activación de leucocitos $\rightarrow$
Imposible fagocitar IC $\Rightarrow$ degranulación $\Rightarrow$ Inflamación)

Hipersensibilidad de tipo III: ejemplos

- **Reacción de Arthus**

Ag inyectado en la piel $\Rightarrow$ IC subcutáneos

- **“Pulmón de granjero”**

Ag inhalado en dosis altas $\Rightarrow$ IC en alveolos

- **Enfermedad del suero**

Ag vía intravenosa $\Rightarrow$ IC en vasos sanguíneos, riñón, articulaciones...

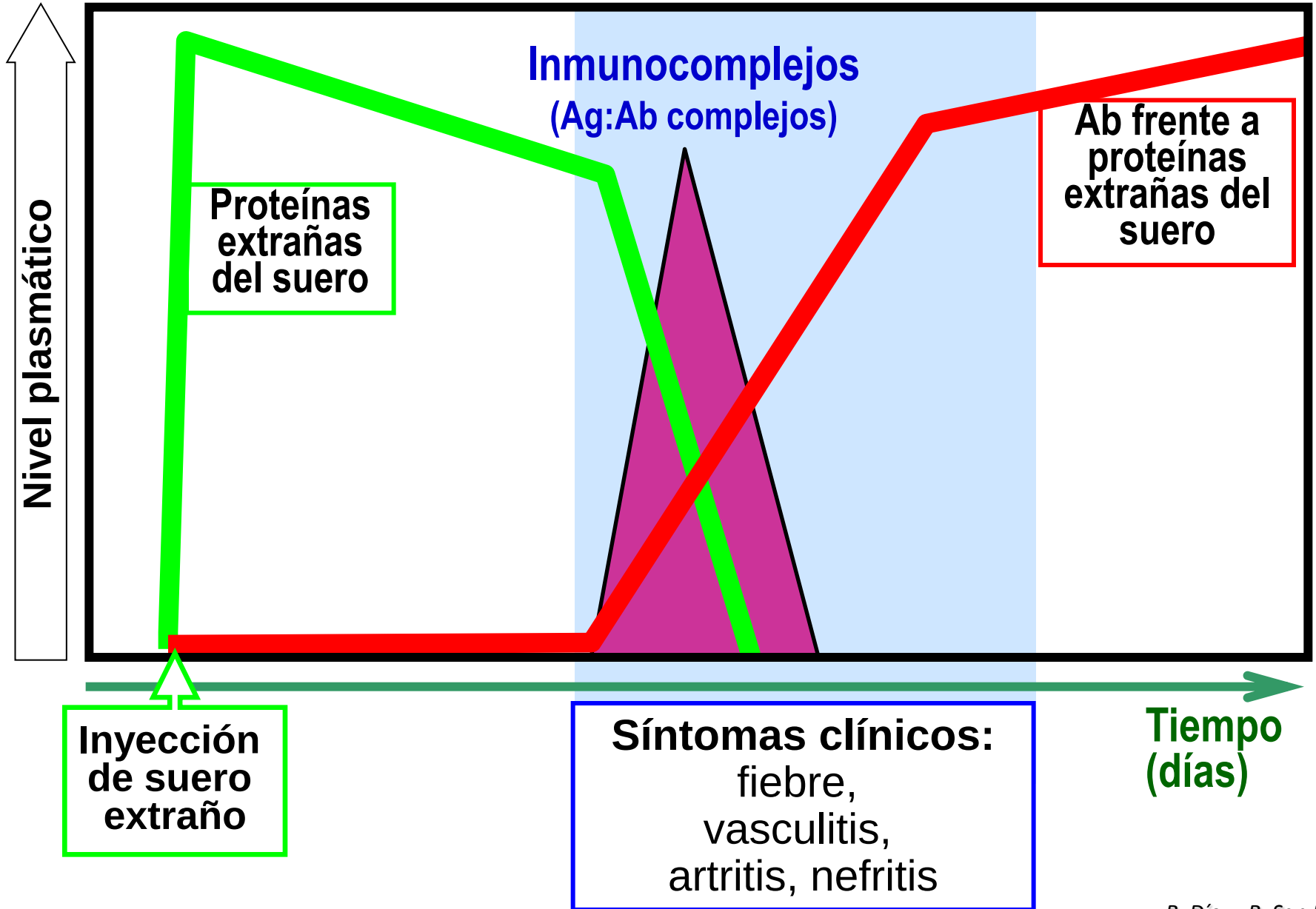
- **Diabetes insulinoresistente**

Bloqueo del receptor de la insulina

- **Lupus eritematoso sistémico**

DNA, nucleoproteínas $\Rightarrow$ IC en vasos sanguíneos, riñón, articulaciones...

Enfermedad del suero



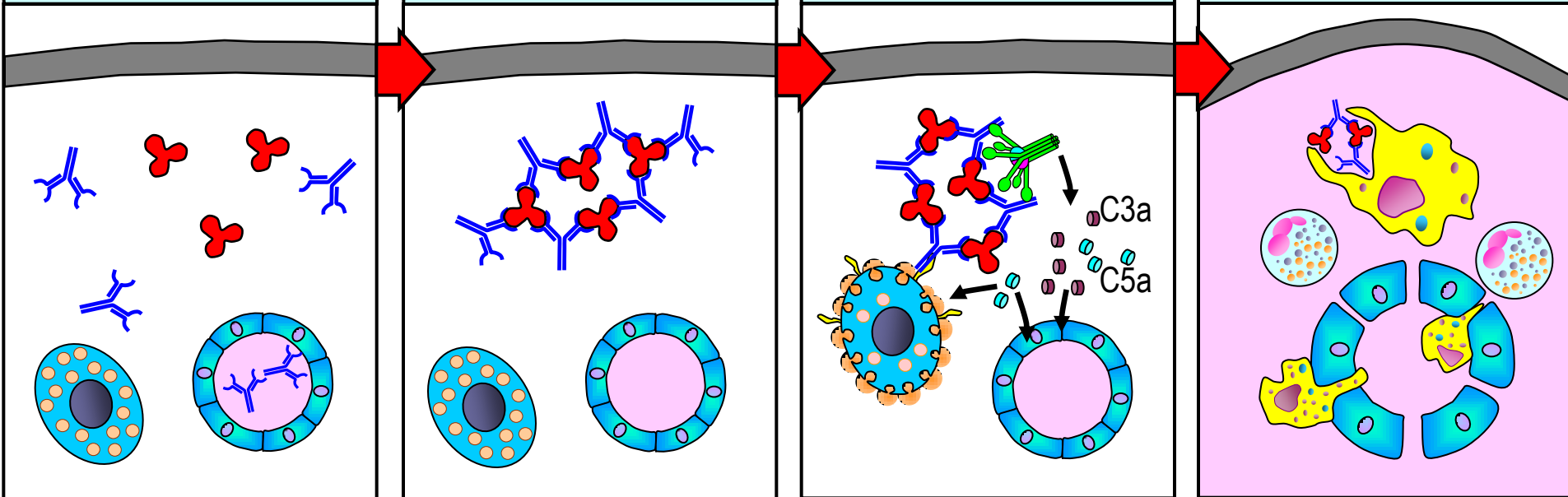
Reacción de Arthus

Ag inyectado a un individuo que tiene IgG frente al Ag

Formación local de inmunocomplejos

Activación del C':
C3a y C5a inducen inflamación y activación de mastocitos

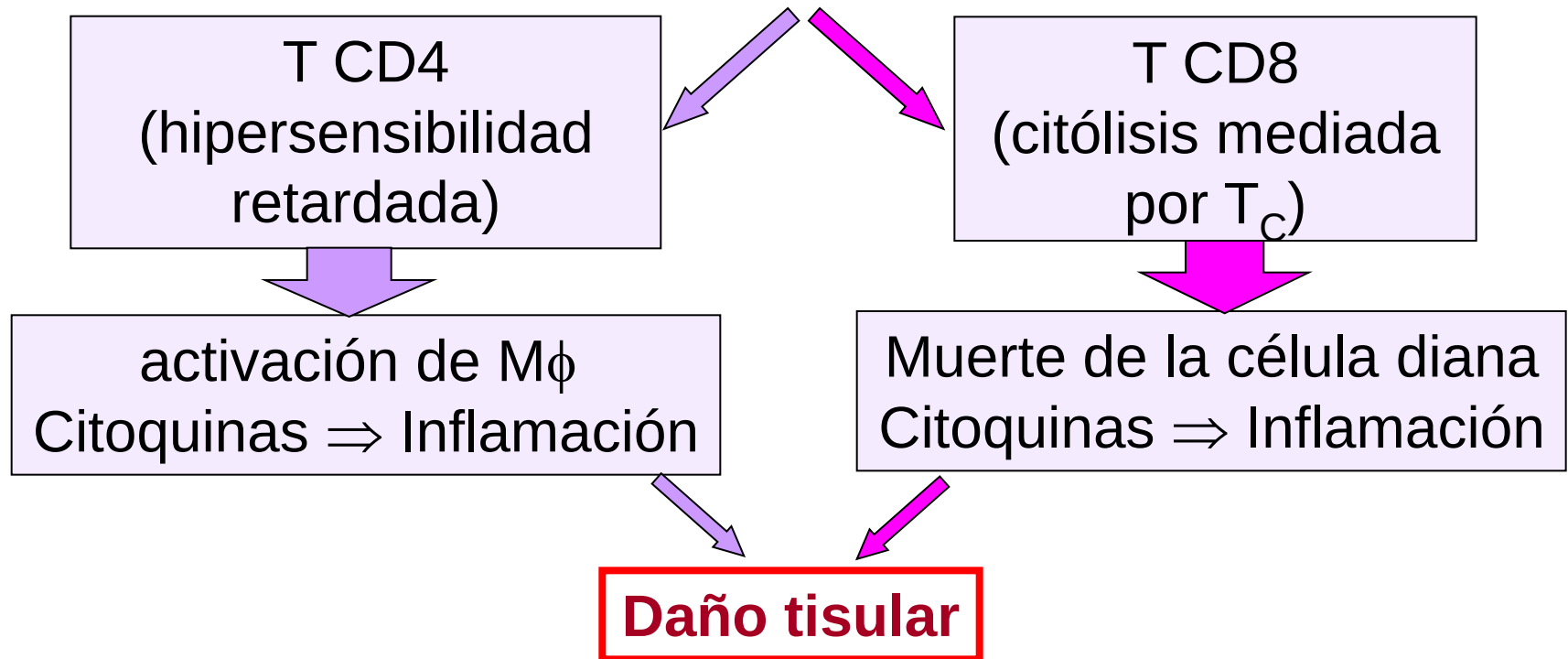
Inflamación local:
incremento de la liberación de fluido y proteínas, fagocitosis y oclusión de vasos sanguíneos



1-2 horas

Hipersensibilidad de tipo IV

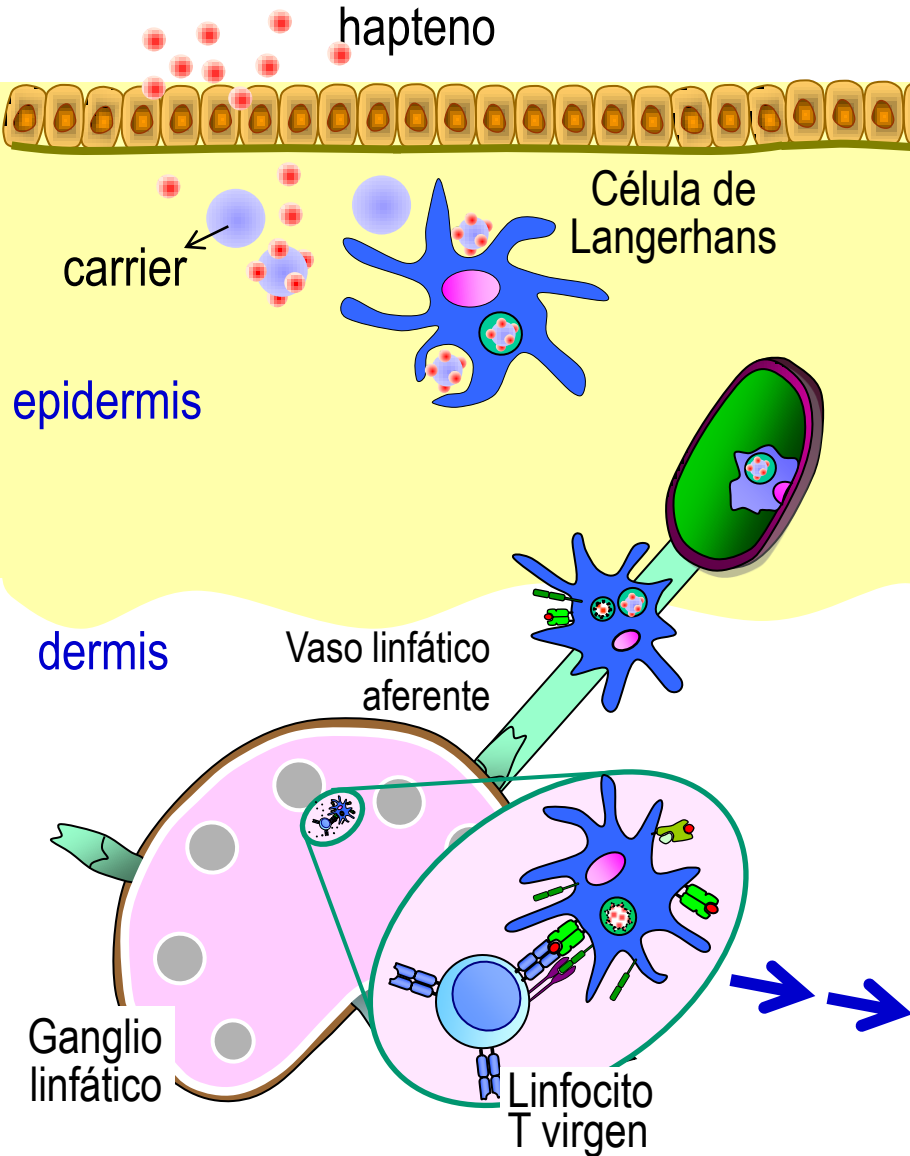
Linfocitos T responden al Ag
(asociado a células o soluble)



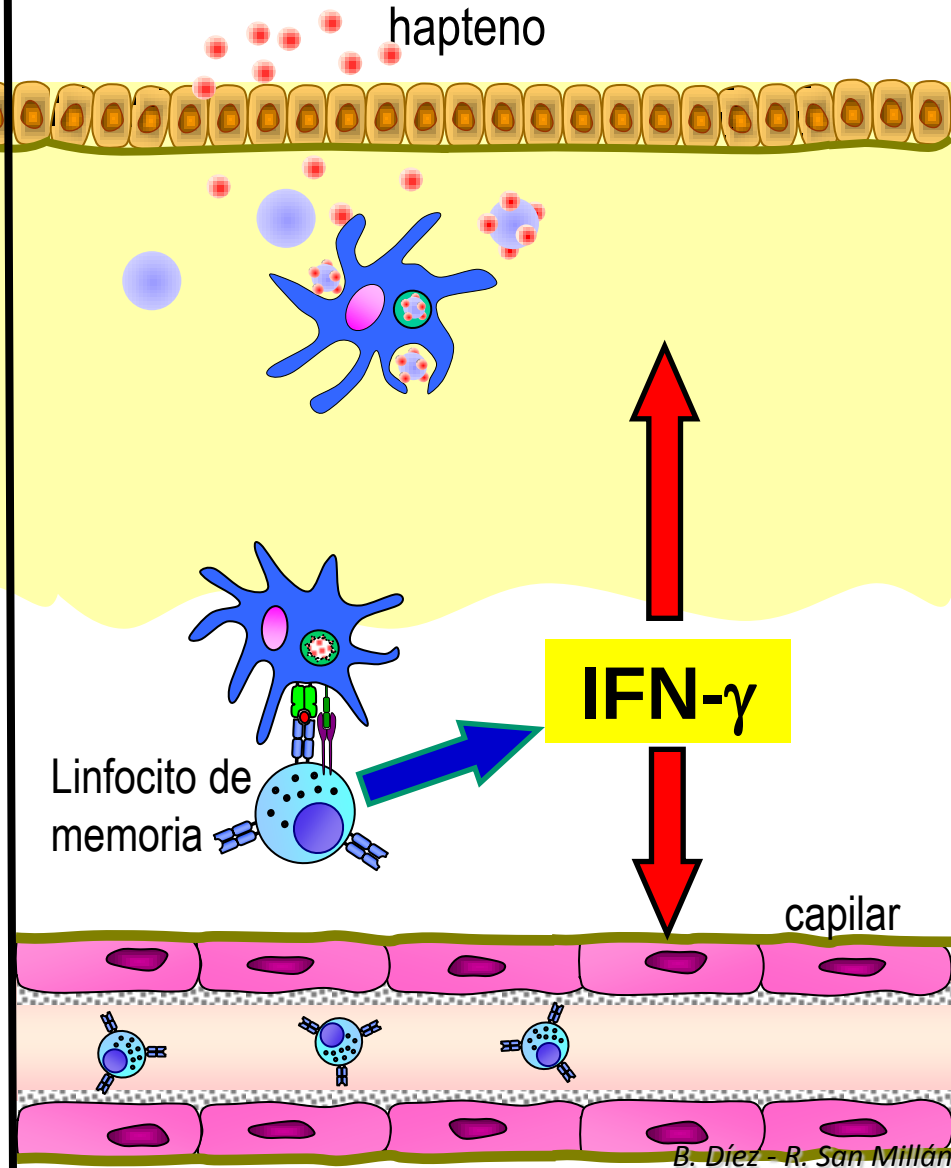
Efectos: ≥ 24 h después de encontrar el Ag

Hipersensibilidad de tipo IV

Fase de sensibilización

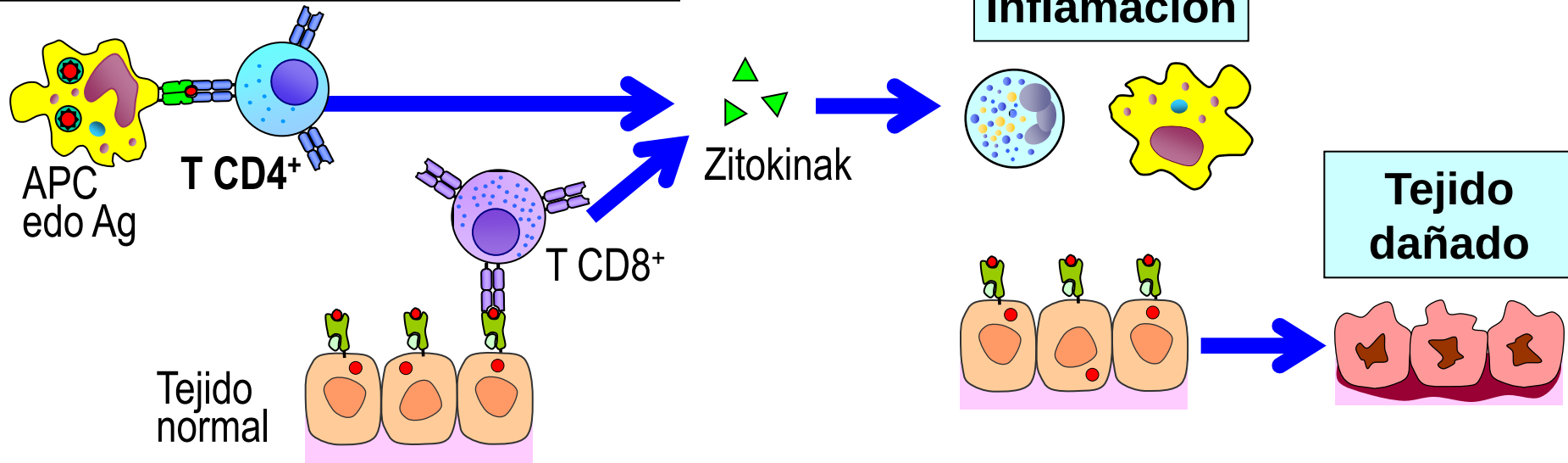


Fase de respuesta

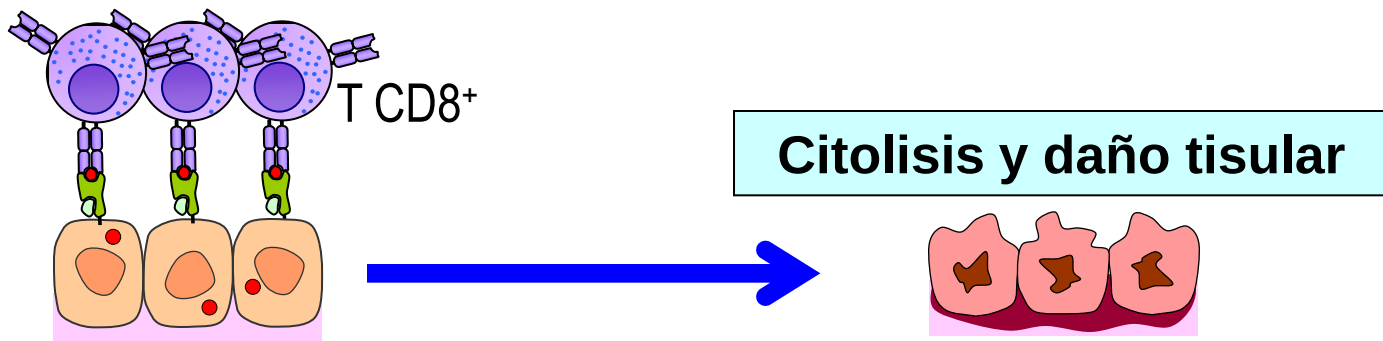


Mecanismos patológicos mediados por linfocitos T

Hipersensibilidad retardada



Citólisis mediada por linfocitos T



Prueba de la tuberculina o *Mantoux* (hipersensibilidad de tipo IV)

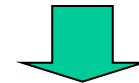


Inyección intradérmica del Ag
(DPP; Ag de
Mycobacterium tuberculosis)



Medida de la inflamación (mm),
A los 3-5 días

Gran diámetro



Hay infección o ha habido contacto

Hipersensibilidad de tipo IV: ejemplos

- **Hipersensibilidad por contacto**

Dermatitis por contacto (Ni, Cr)

- **Artritis reumatoide**

Reacciones frente a Ag desconocido de las articulaciones →
daño en las articulaciones

- **Reacción tuberculínica**

- **Hipersensibilidad granulomatosa**

Beriliosis + silicosis $\Rightarrow$ problemas respiratorios

- **Diabetes mellitus insulín dependiente (tipo I):**

Citólisis mediada por Tc → destrucción de células β del páncreas

HIPER-SENSIBILIDAD	<i>Alergias</i>	<i>Daño immuno-patológico</i>	<i>Rechazo</i>	<i>Enfermedad autoinmune</i>
	Alergenos	Patógenos	Aloantígenos	Autoantígenos
Tipo I (IgE/Mastoc. inmediata)	Rinitis alérgica (polen)	<i>Shock</i> anafiláctico (rotura de quistes)		
Tipo II (IgG)	Anemia hemolítica (penicilina)		Reacción transfusional (ABO, Rh)	Miastenia grave (receptor de acetilcolina)
Tipo III (IC)	Pulmón de granjero	Glomerulonefritis (post-estreptococica)		Lupus (DNA)
Tipo IV (LT, retardada)	Dermatitis por contacto (Ni)	Lepra tuberculoide (micobacterias)	Rechazo agudo (HLA)	Diabetes insulina-dependiente (células β)