

# Reacción de Hipersensibilidad Retardada (RHR)

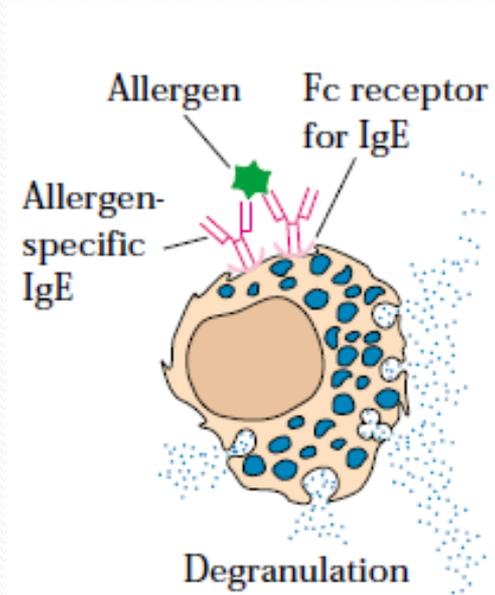
José Angel Cova  
Instituto de Inmunología Clínica  
Universidad de Los Andes

# HIPERSENSIBILIDAD

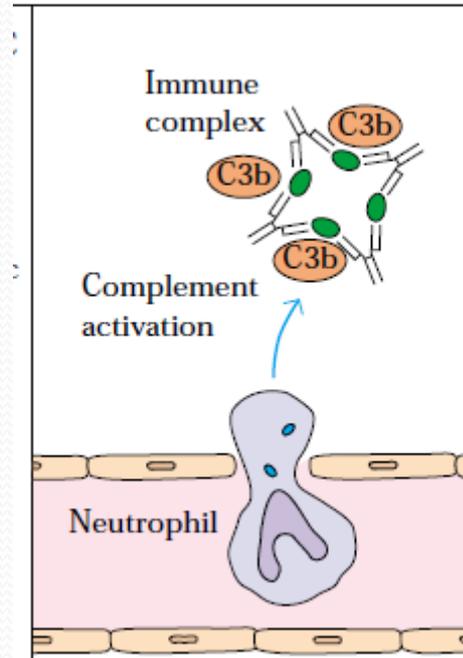
“Condición adquirida de reacción inmunológica a una sustancia antigénica, de tal manera que esta respuesta inmune causa una alteración patológica o expresión clínica de daño tisular en el huésped”.

# Gell y Coombs, 1963

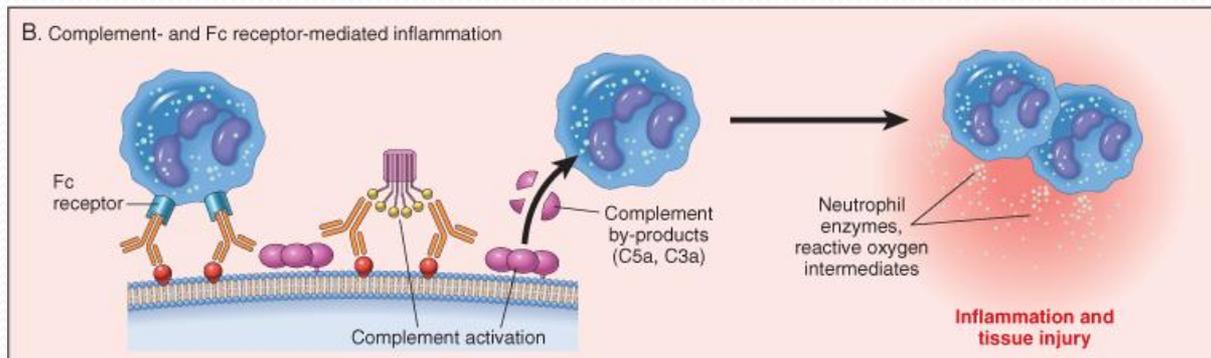
## Tipo I:



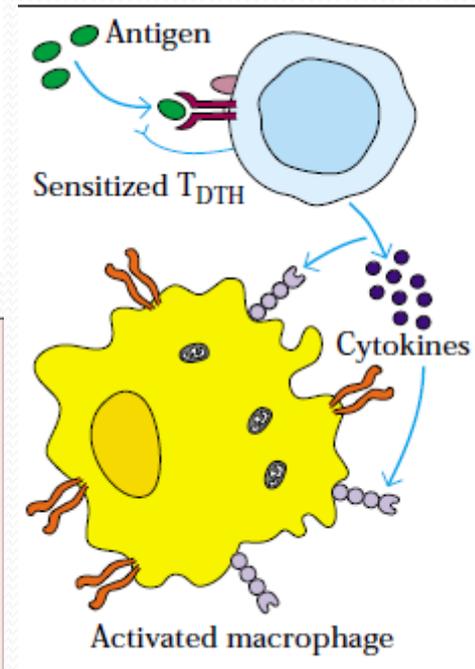
## Tipo III:



## Tipo II:



## Tipo IV

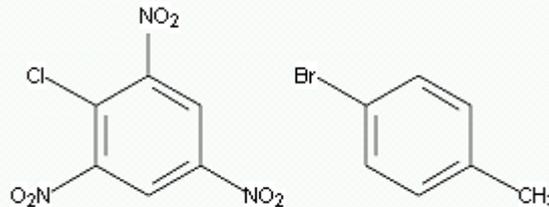


# RHR

- Reacción inflamatoria que se presenta entre 24 y 72 horas después de la exposición a un antígeno.
- Este tipo de respuesta incluye, principalmente, a los linfocitos T y macrófagos.
- La RHR juega un papel importante en la defensa contra agentes patógenos intracelulares.

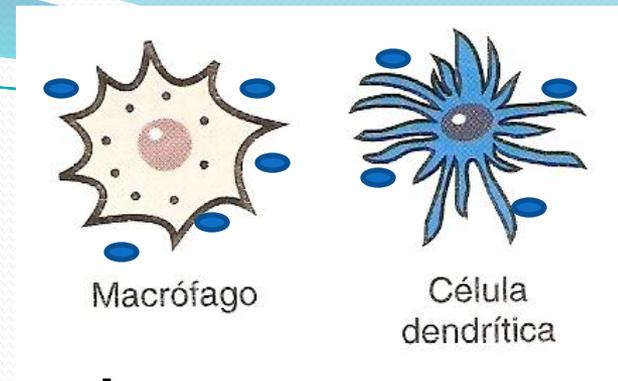
# Patógenos intracelulares y antígenos de contacto que inducen RHR.

- Bacterias intracelulares: Mycobacteriaceae, *L. monocytogenes*, *B. abortus*.
- Hongos Intracelulares: *P. jirovecci*, *C. albicans*, *H. capsulatum*, *C. neoformans*.
- Parásitos intracelulares: Leishmania sp.
- Virus Intracelulares: *H. simplex*, Sarampión, Varicela.
- Antígenos de contacto: Sales de níquel, tintes, Picrilclorhidros.



# Fases de la RHR

- Fase de sensibilización: de 1 a 2 semanas después del contacto con el Ag.
- Las células de Langerhans capturan Ags que entran en la piel y son transportados a nodos linfáticos regionales
- Presentación del Ag a células T/CD4+.
- En algunos casos, participan células CD8+ (Tc).

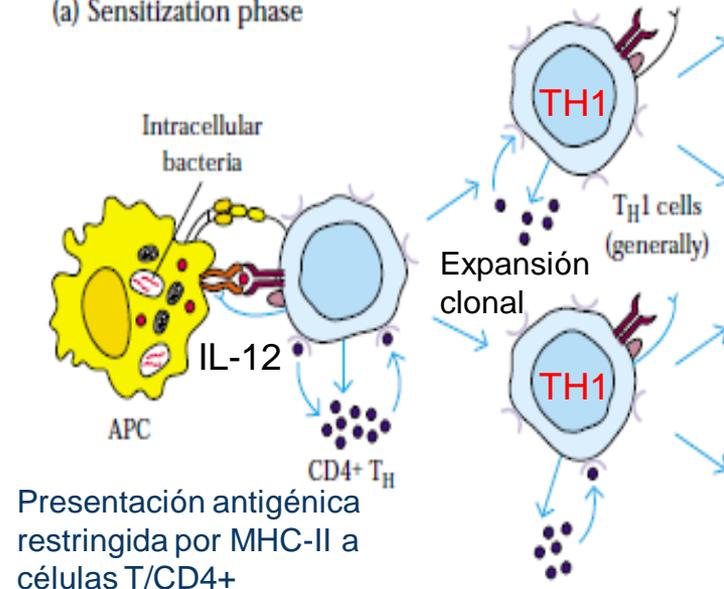


Piel



## Nodo linfático regional

(a) Sensitization phase



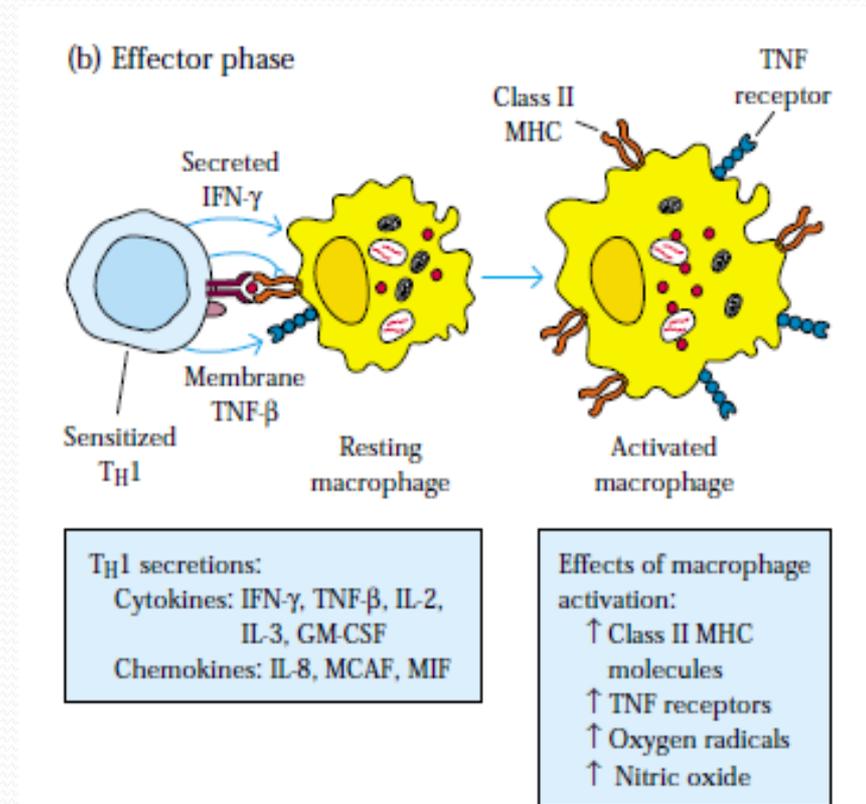
Presentación antigénica restringida por MHC-II a células T/CD4+

Antigen-presenting cells:  
Macrophages  
Langerhans cells

DTH-mediating cells:  
TH1 cells generally  
CD8 cells occasionally

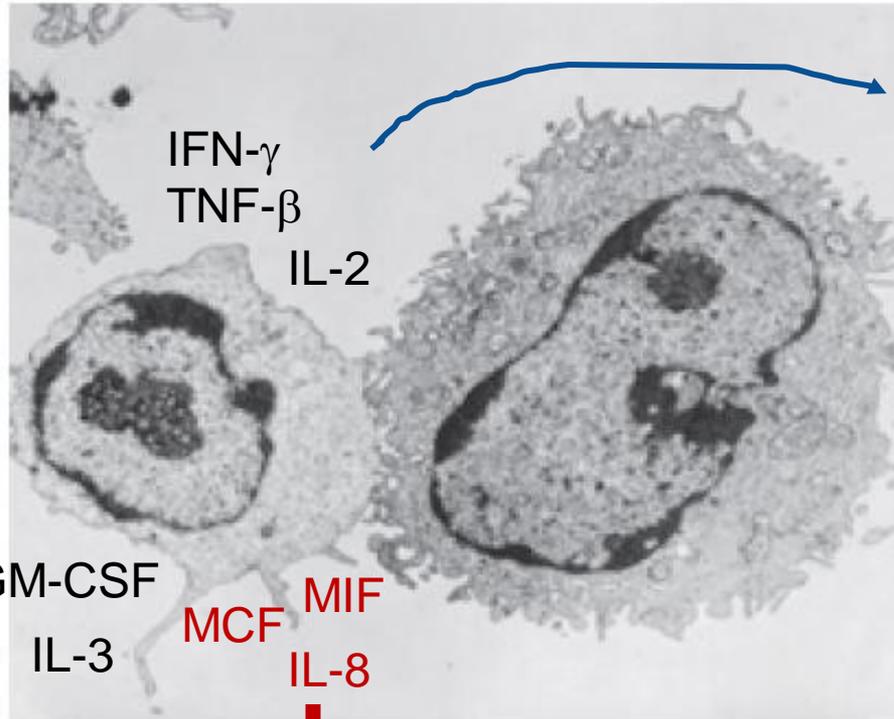
# Fases de la RHR

- Fase efectora: las células TH1, localizadas en el sitio, se activan y secretan una variedad de citocinas que reclutan y activan a los macrófagos y otras células inflamatorias inespecíficas.
- La respuesta aparece 24 hrs después del segundo contacto con el Ag y tiene su pico entre 48 a 72 hrs
- Los macrófagos son las principales células efectoras de la RHR.



# RHR: Factores solubles

Liberación de  
citocinas y  
quimiocinas  
por la célula  
TH1



Hematopoyesis  
Diferenciación  
local

Quimiotaxis de monocitos y  
neutrófilos de sangre periférica.

↑  
MHC-II  
TNF-R  
ROI  
NO  
Fagocitosis

# RHR: fagosomas, endosomas, lisosomas, fagolisosomas



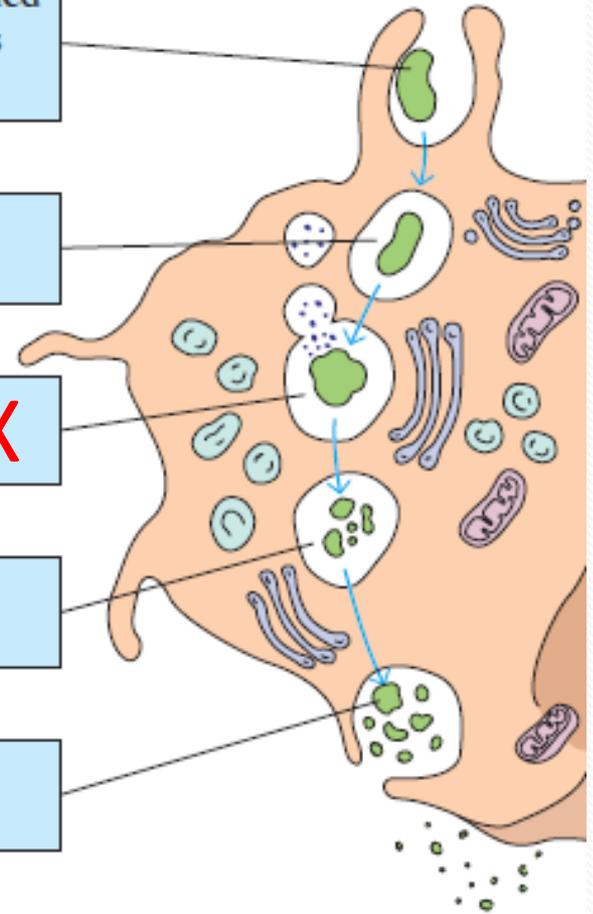
1 Bacterium becomes attached to membrane evaginations called pseudopodia

2 Bacterium is ingested, forming phagosome

3 Phagosome fuses with lysosome **X**

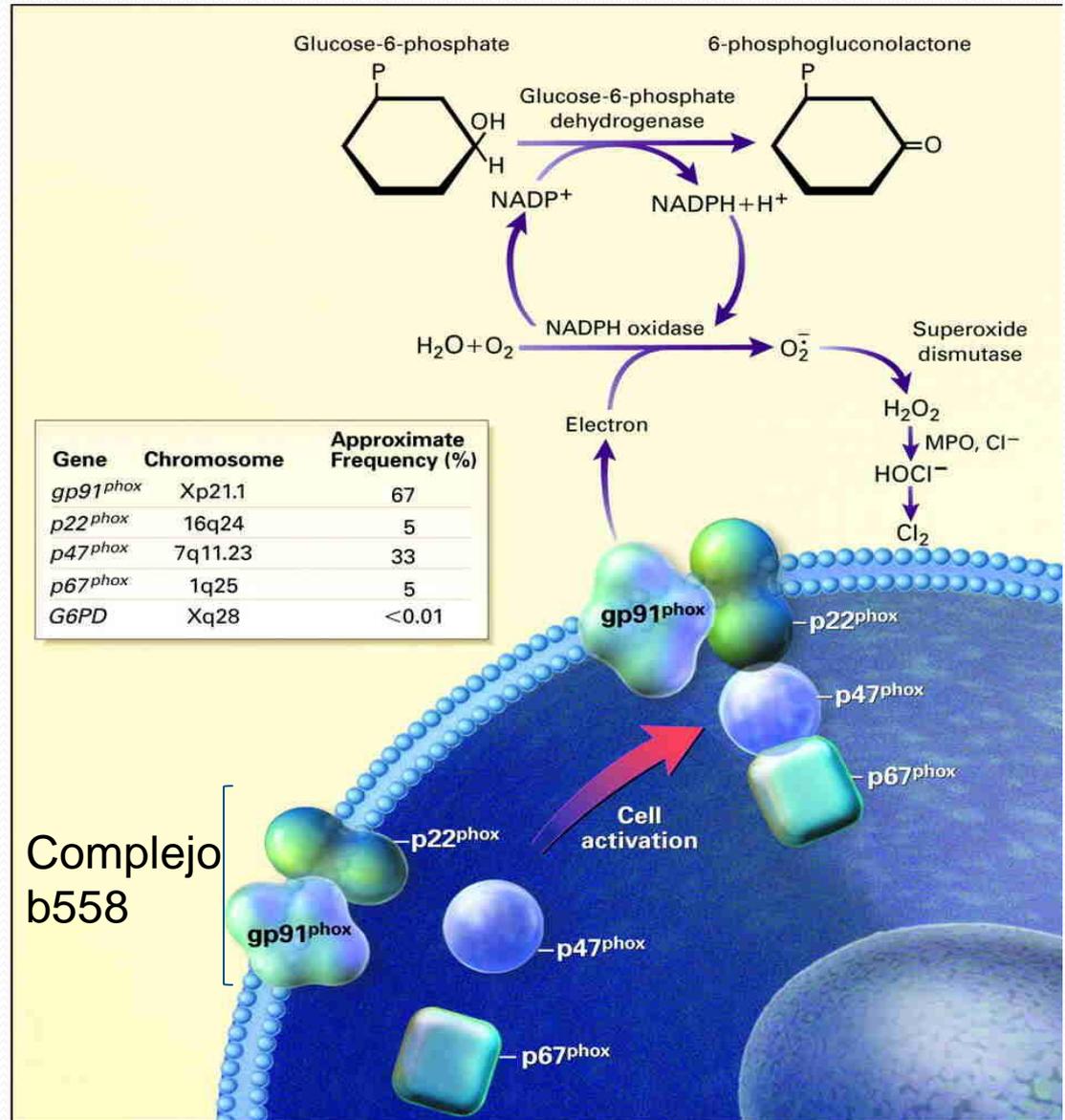
4 Lysosomal enzymes digest captured material

5 Digestion products are released from cell



# RHR: Intermediarios reactivos del oxígeno

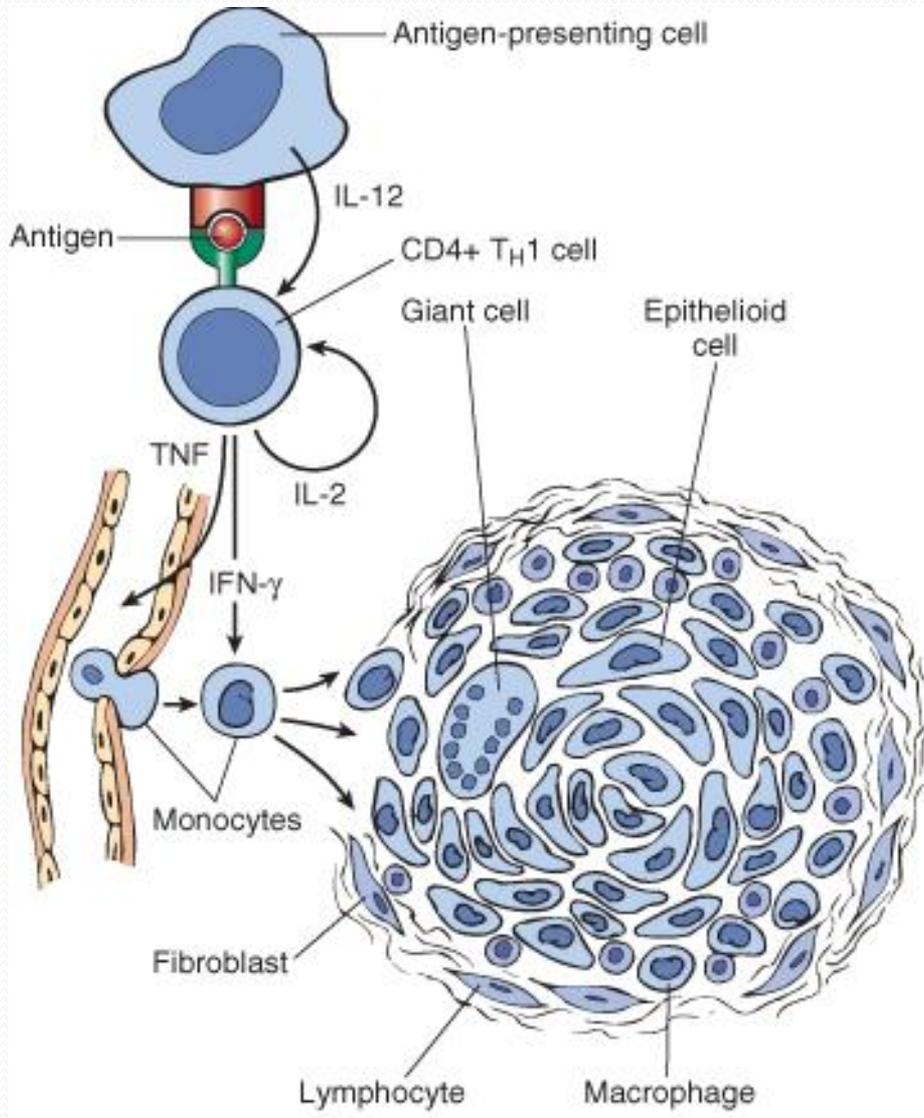
- Formación del complejo NADPH oxidasa.
- Formación de oxígeno molecular.
- Formación de peróxidos, por la enzima SOD.
- Formación de haluronados por la enzima MPO.



# RHR: Granulos citoplasmáticos

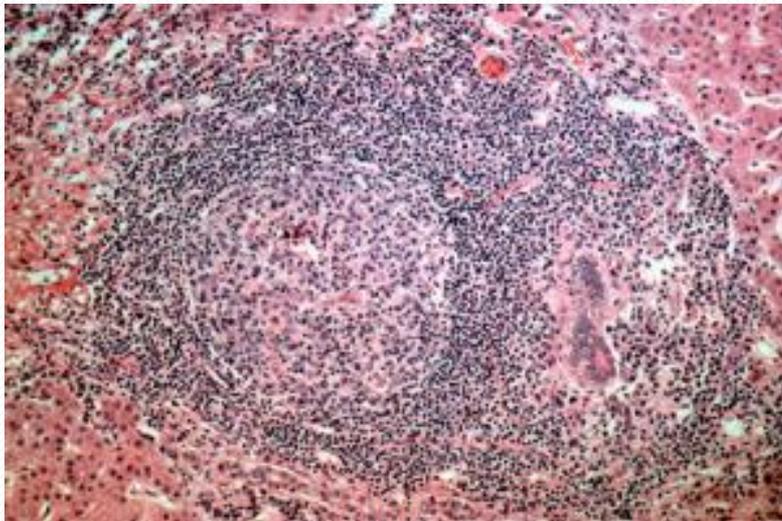
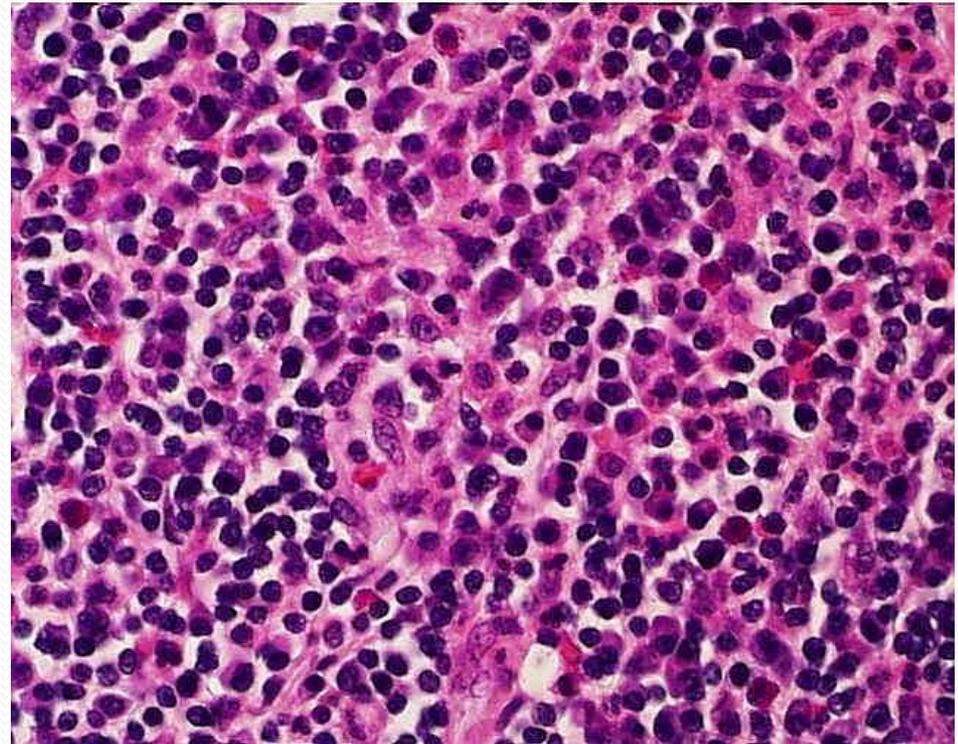
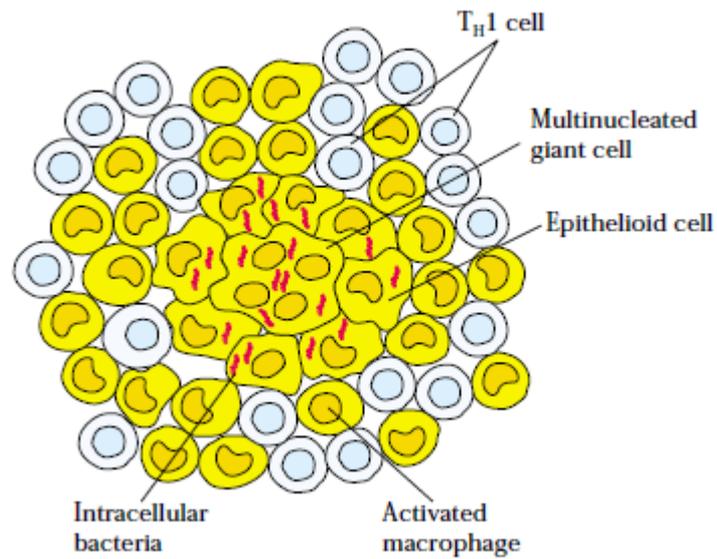
	<u>Gránulos Azurofílicos</u>	<u>Gránulos Específicos</u>	<u>Gránulos de Gelatinasa</u>
<p>Proteínas solubles:</p> <p>Microbicidas</p> <p>Otras enzimas</p> <p>Otras proteínas</p>	<p>Mieloperoxidasa</p> <p>Lisozyma</p> <p>Defensinas</p> <p>Hidrolasas ácidas</p> <p>Elastasa</p> <p>Catepsina G</p> <p>Proteinasa 3</p> <p>Azurocidina</p>	<p>Lisozyma</p> <p>Colagenasa</p> <p>Gelatinasa</p> <p>Lactoferrina</p> <p><math>\beta_2</math>-microglobulina</p> <p>Prot. Unión a B<sub>12</sub></p>	<p>Gelatinasa</p>
<p>Prot. de membrana:</p> <p>Receptores para</p> <p>Otras proteínas</p>	<p>CD63</p>	<p>Complemento (CR3)</p> <p>Quemokinas</p> <p>N-formil-péptidos</p> <p>Laminina</p> <p>Vitronectina</p> <p>Mac-1 (CD11b/CD18)</p>	<p>Complemento (CR1)</p> <p>IgG (Fc<math>\gamma</math>RIII)</p> <p>Mac-1 (CD11b/CD18)</p>

# RHR: Formación de granuloma



Una RHR prolongada puede llevar a la formación de un granuloma. Las enzimas líticas liberadas por el macrófago activado causan un extenso daño tisular.

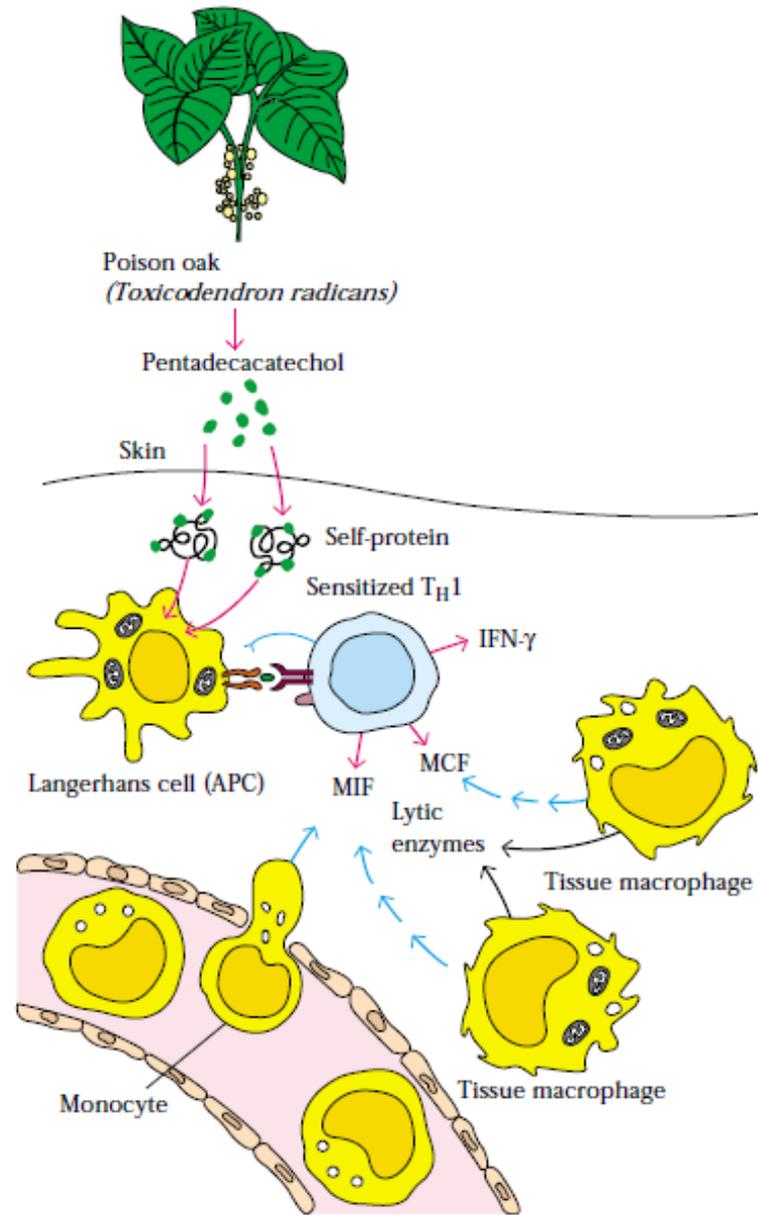
# RHR: Componentes del granuloma



# RHR: Test de piel



# RHR: Dermatitis por contacto (eczema)



# RHR: Subtipos

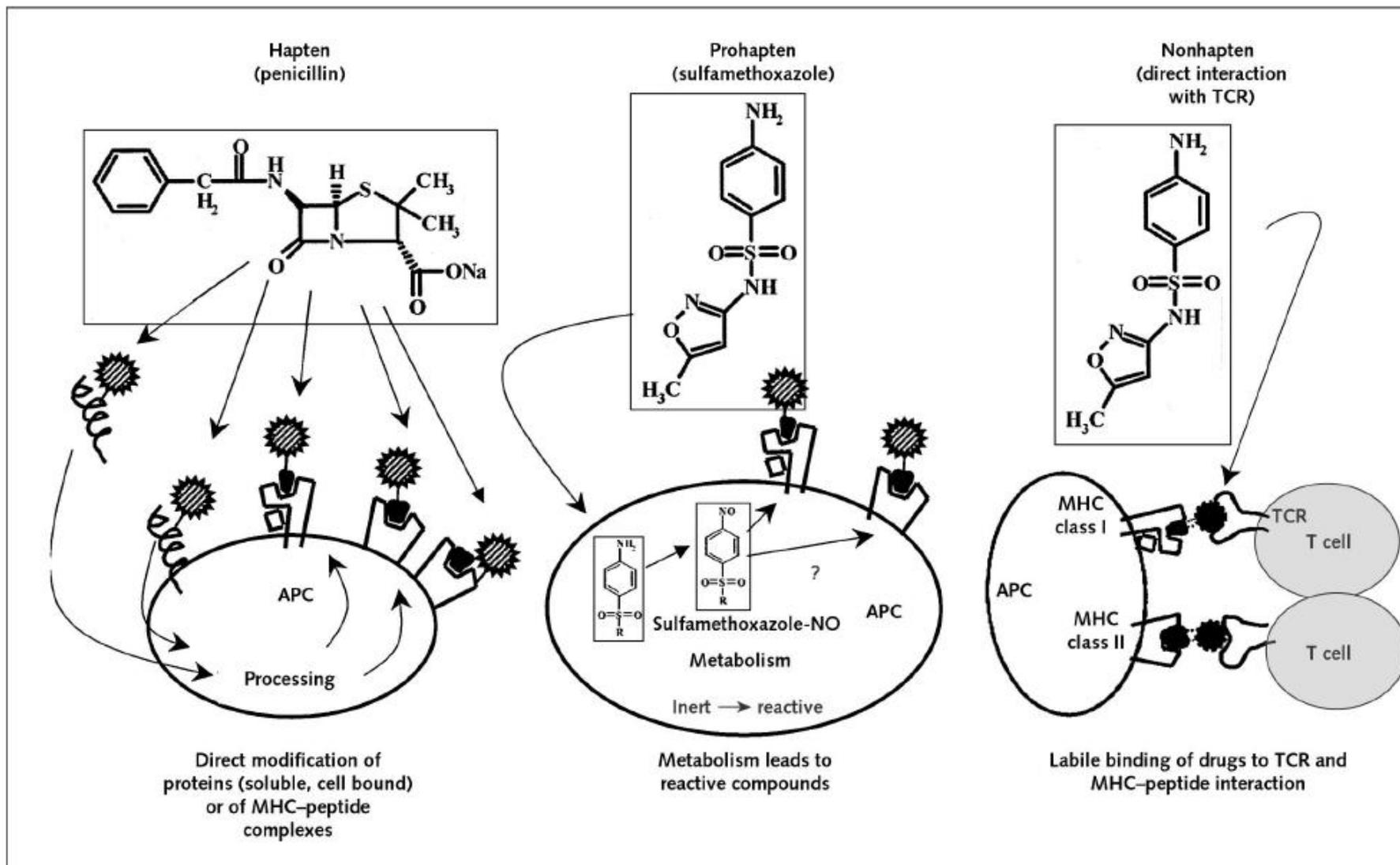
*Table 1. Relationship of Clinical Symptoms to Drug Reactivity\**

Extended Coombs and Gell Classification†	Type of Immune Response‡	Pathologic Characteristics	Clinical Symptoms‡	Covalent and Noncovalent Drug Bindings§	Cell Type
Type I	IgE	Mast-cell degranulation	Urticaria, anaphylaxis	Covalent drug binding	B cells/Ig
Type II	IgG and FcR	FcR-dependent cell destruction	Blood cell dyscrasia	Covalent drug binding	B cells/Ig
Type III	IgG and complement or FcR	Immunocomplex deposition	Vasculitis	Covalent drug binding	B cells/Ig
Type IVa	Th 1 (IFN-γ)	Monocyte activation	Eczema	Covalent and noncovalent drug binding	T cells
Type IVb	Th 2 (IL-5 and IL-4)	Eosinophilic inflammation	Maculopapular exanthema, bullous exanthema	Covalent and noncovalent drug binding	T cells
Type IVc	CTL (perforin and granzyme B)	CD4- or CD8-mediated killing of cells (i.e., keratinocyte)	Maculopapular exanthema, eczema, bullous exanthema, pustular exanthema	Covalent and noncovalent drug binding	T cells
Type IVd	T cells (IL-8)	Neutrophil recruitment and activation	Pustular exanthema	Covalent and noncovalent drug binding	T cells

Pichler WJ. Ann Intern Med. 2003;139:683-693

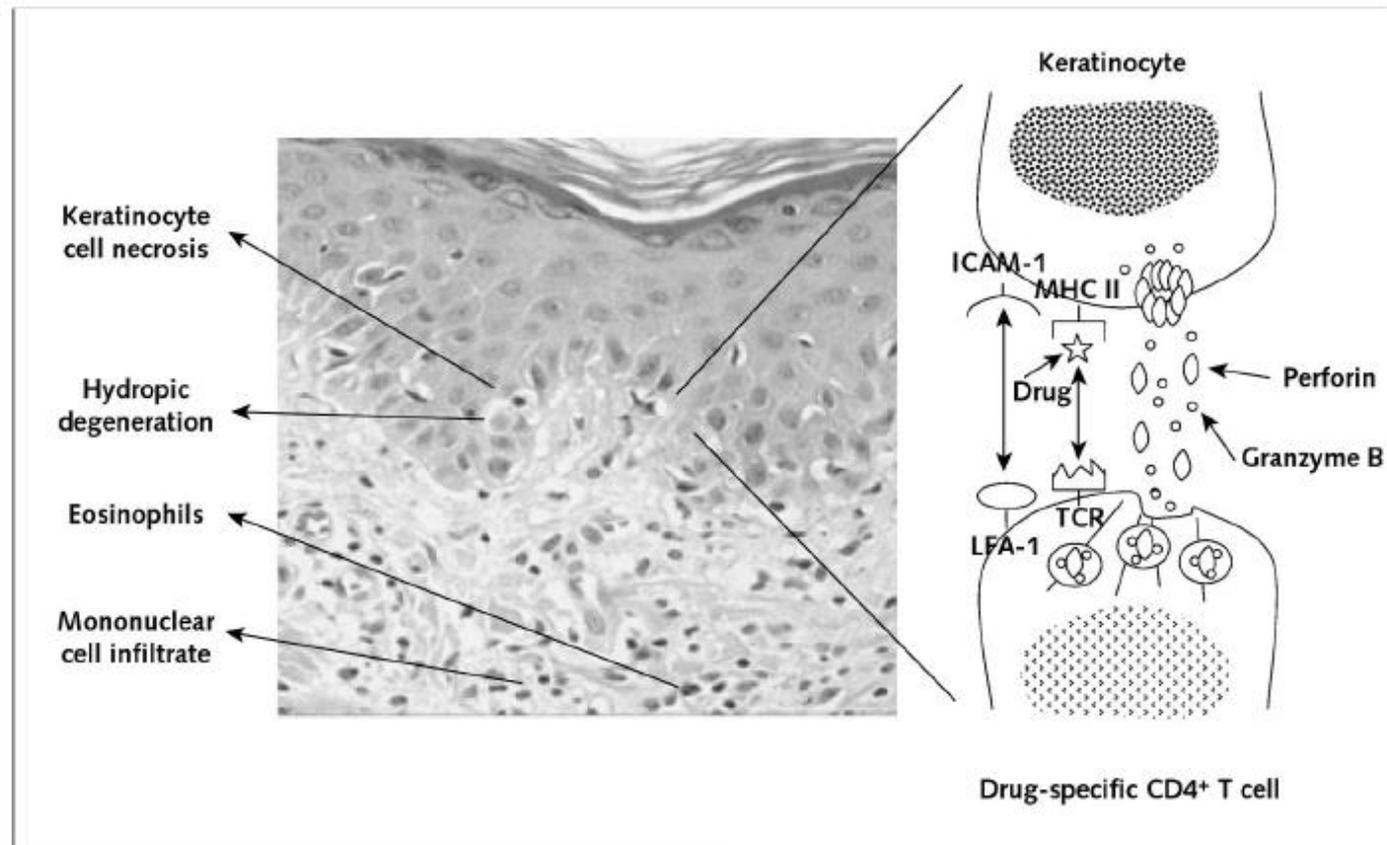
# RHR: Haptenos y prohaptenos

Figure 1. The hapten and prohaptent concept and the noncovalent drug presentation to T cells.



# RHR: citotoxicidad mediada por células CD4+ en el exantema maculopapular

Figure 2. Typical changes of maculopapular drug eruptions and depiction of the killing of keratinocytes by drug-specific, perforin-positive and granzyme B-positive T cells.



# RHR a drogas

- AINES, incluyendo inhibidores de COX-2: celecoxib
  - Anestésicos: lidocaina, mepivacaina
  - Lamotrigina, Carbamazepina
  - Fenilendiamina
  - Antibióticos: sulfametoxazole, amoxicilina, penicilina
- G

# RHR asociada a drogas

Figure 3. Distinct T-cell functions in different forms of exanthemas.

