

**Guillermo Terán**  
**IDIC-ULA**

**R I**

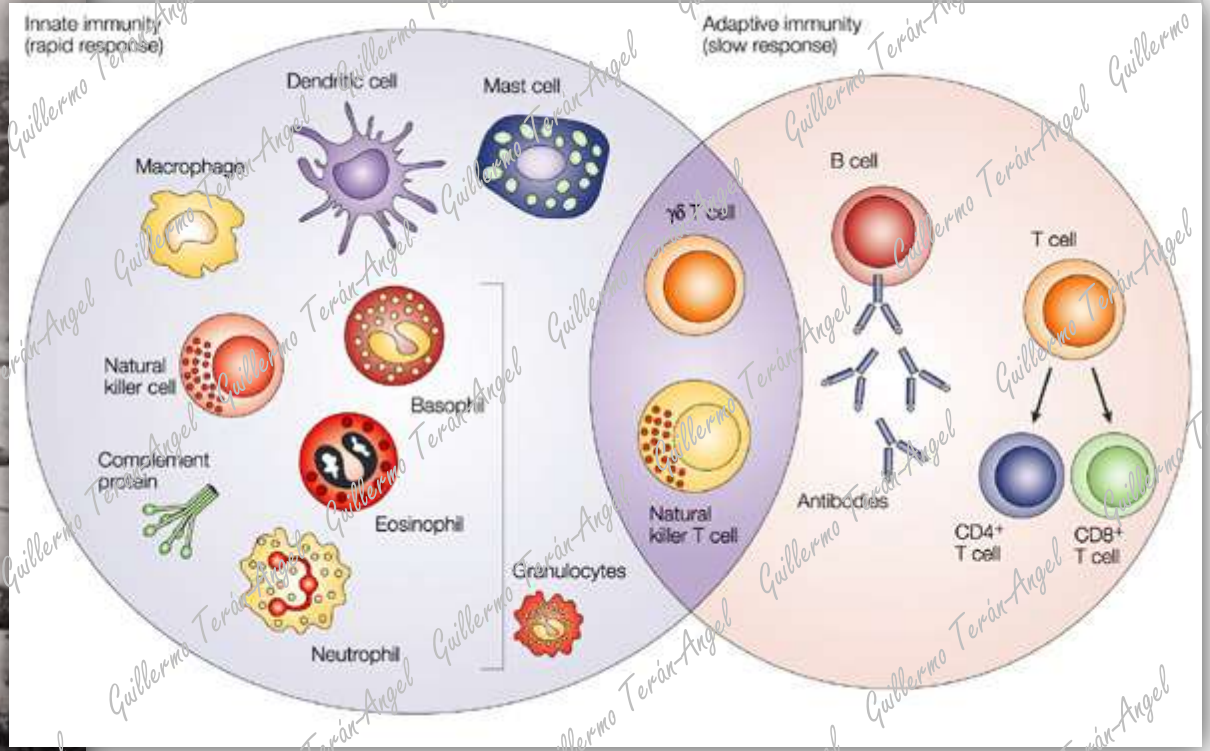
**mecanismos de daño tisular**  
**reacciones de hipersensibilidad retardada**

# La pregunta de hoy



**Diferencias entre ellas,  
o son iguales?**

# El SI como un ejercito que si protege, no como otros...



Nature Reviews Cancer 4, 11-22 (January 2004)

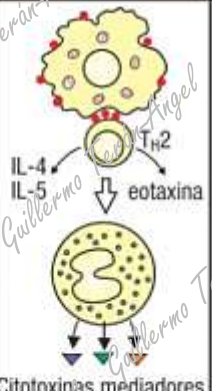
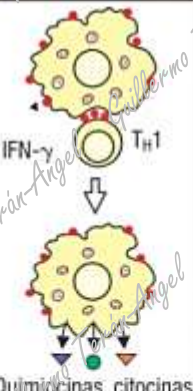
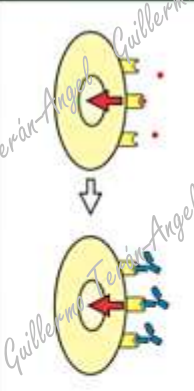
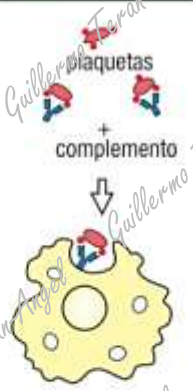


# pero los daños colaterales también.....

# Mecanismos de daño tisular



	Tipo I	Tipo II		Tipo III	Tipo IV		
<b>Reactivo inmunitario</b>	IgE	IgG		IgG	Células T <sub>H1</sub>	Células T <sub>H2</sub>	CTL
<b>Antígeno</b>	Antígeno soluble	Antígeno relacionado con la célula o la matriz	Receptor de superficie celular	Antígeno soluble	Antígeno soluble	Antígenos solubles	Antígeno relacionado con las células
<b>Mecanismo efector</b>	Activación de la célula cebada	Complemento, células de FcR <sup>+</sup> (fagocitos, linfocitos citolíticos)	El anticuerpo altera la señalización	Complemento, fagocitos	Activación de macrófagos	Producción de IgE, activación de eosinófilo, mastocitosis	Citotoxicidad
<b>Ejemplo de reacción de hipersensibilidad</b>	Rinitis alérgica, asma, anafilaxia general	Algunas alergias a fármacos (p. ej., penicilinas)	Urticaria crónica (anticuerpo contra FcεR1α)	Enfermedad del suero, reacción de Arthus	Dermatitis de contacto, reacción a la tuberculina	Asma crónica, rinitis alérgica crónica	Rechazo de injerto



- Clasificación de Gell y Coombs

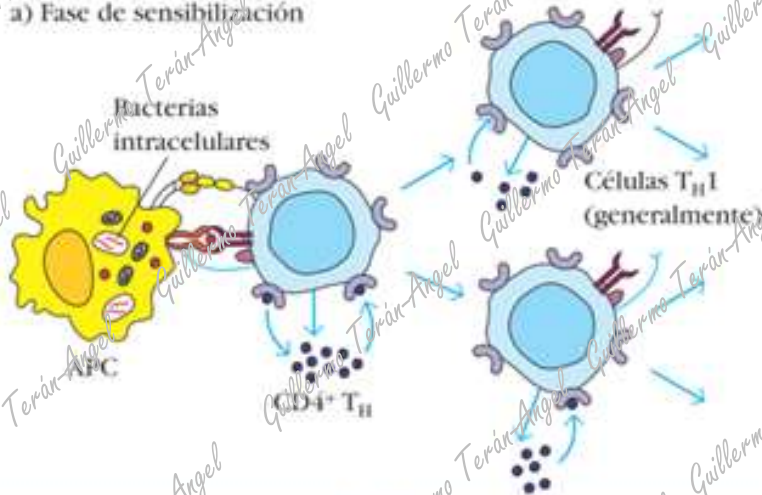
# Hipersensibilidad tipo IV

Extended Coombs and Gell Classification†	Type of Immune Response‡	Pathologic Characteristics	Cell Type
Type I	IgE	Mast-cell degranulation	B cells/Ig
Type II	IgG and FcR	FcR-dependent cell destruction	B cells/Ig
Type III	IgG and complement or FcR	Immunocomplex deposition	B cells/Ig
Type IVa	Th 1 (IFN-γ)	Monocyte activation	T cells
Type IVb	Th 2 (IL-5 and IL-4)	Eosinophilic inflammation	T cells
Type IVc	CTL (perforin and granzyme B)	CD4- or CD8-mediated killing of cells (i.e., keratinocyte)	T cells
Type IVd	T cells (IL-8)	Neutrophil recruitment and activation	T cells



# Fases de la DTH

## a) Fase de sensibilización



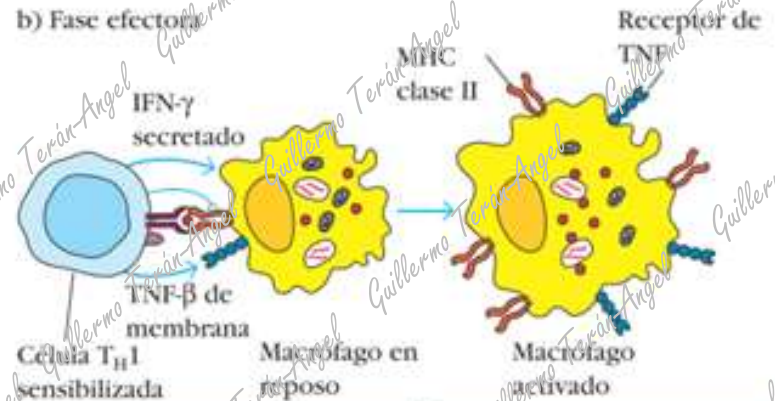
1 a 2 semanas post 1er contacto

Células presentadoras de antígeno:  
Macrófagos  
Células de Langerhans

Células mediadoras de la DTH:  
Células T<sub>H</sub>1 generalmente  
Células CD8 ocasionalmente

36 a 72 horas post 2do contacto

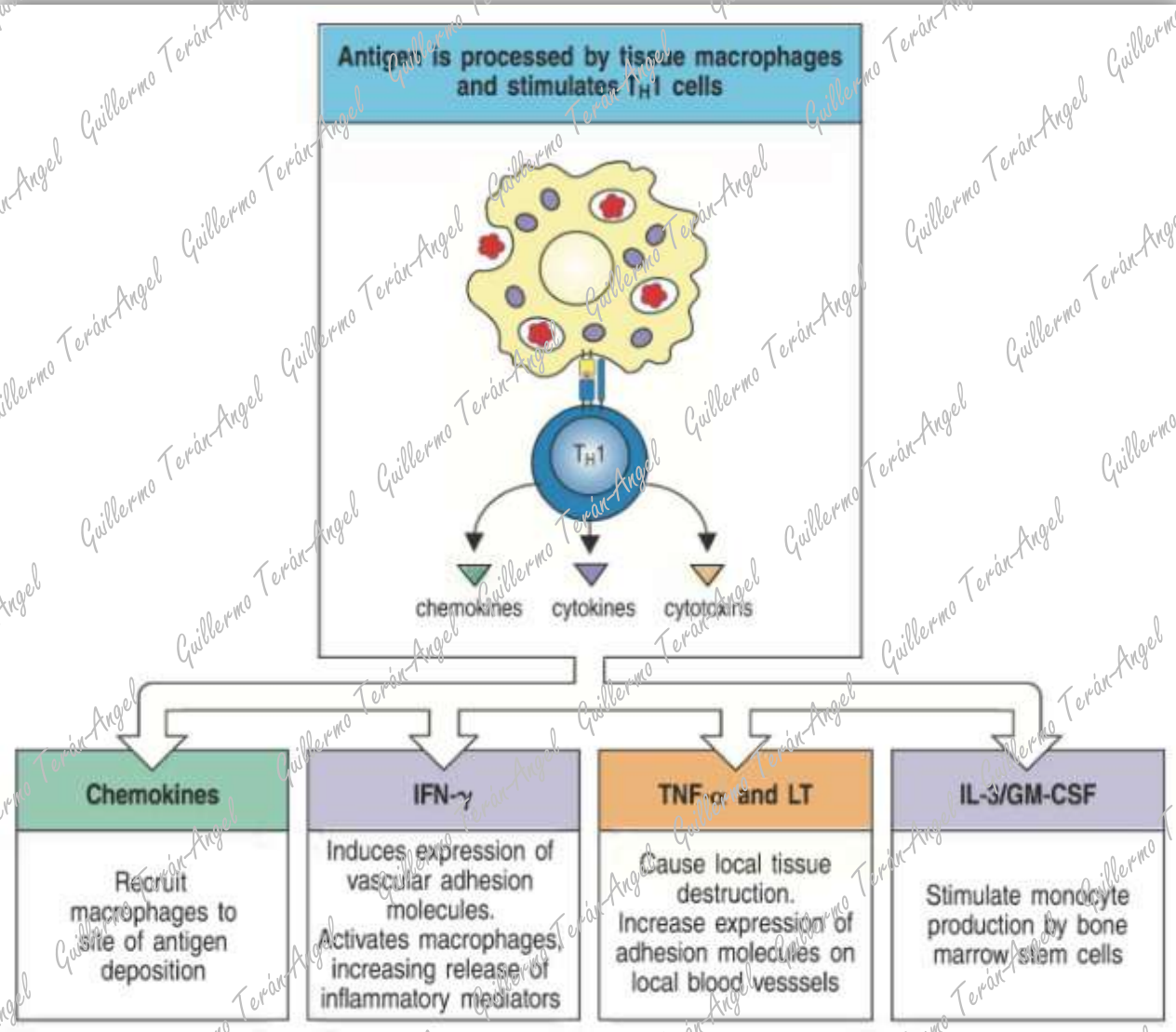
## b) Fase efectora



Secreciones de la célula T<sub>H</sub>1:  
Citoquinas: IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$ , IL-2,  
IL-3, GM-CSF, MIF  
Quimiocinas: IL-8/CXCL8,  
MCP-1/CCL2

Efectos sobre la activación de macrófagos:  
↑ Moléculas MHC clase II  
↑ Receptores de TNF  
↑ Radicales de oxígeno  
↑ Oxido nítrico

# Efectores solubles



**TABLE 15-6**

**Intracellular pathogens and contact antigens that induce delayed-type (type IV) hypersensitivity**

Intracellular bacteria	Intracellular viruses
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Herpes simplex virus
<i>Mycobacterium leprae</i>	Variola (smallpox)
<i>Brucella abortus</i>	Measles virus
<i>Listeria monocytogenes</i>	
Intracellular fungi	Contact antigens
<i>Pneumocystis carinii</i>	Picrylchloride
<i>Candida albicans</i>	Hair dyes
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Nickel salts
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Poison ivy
	Poison oak
Intracellular parasites	
<i>Leishmania</i> sp.	

# DTH

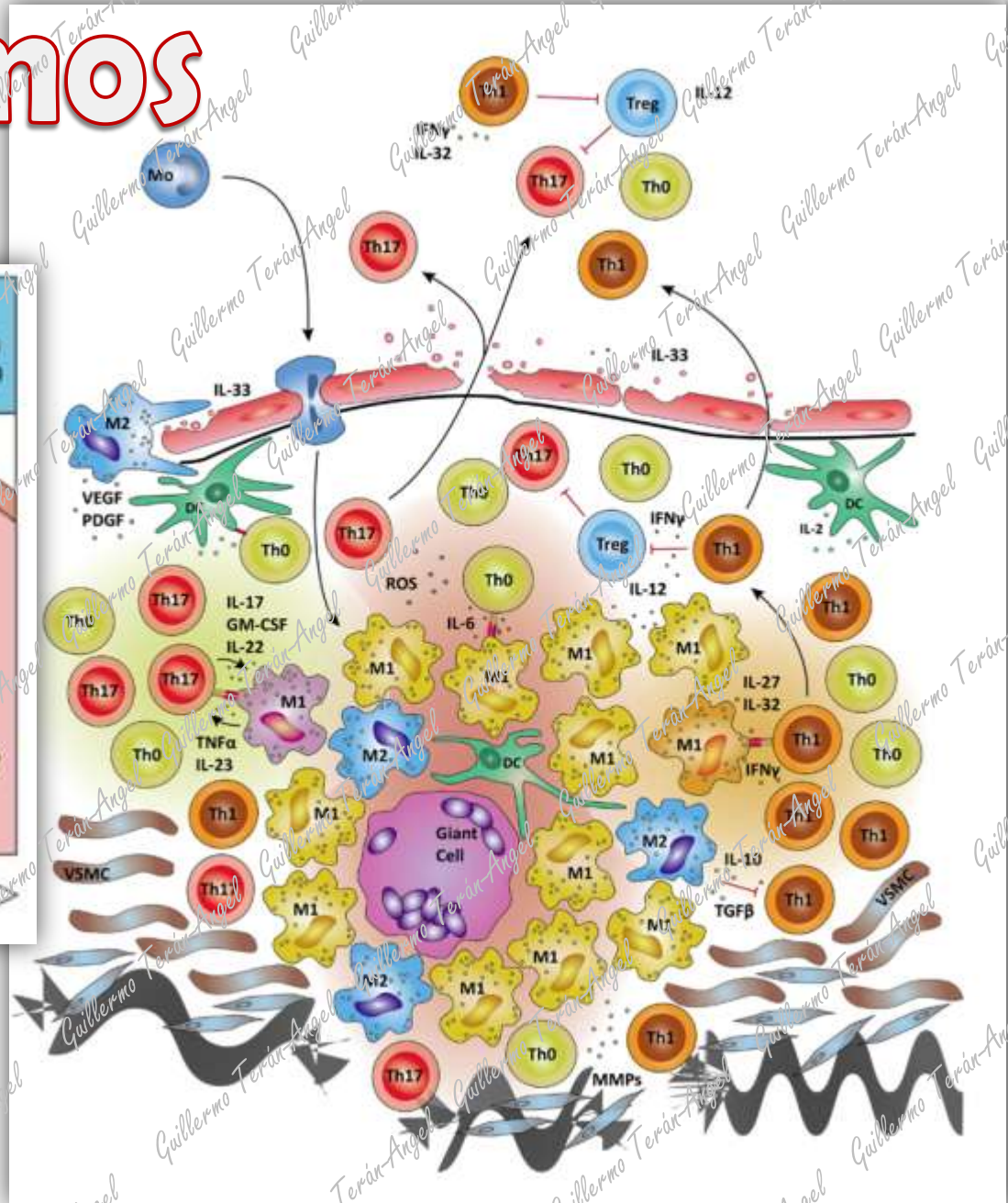
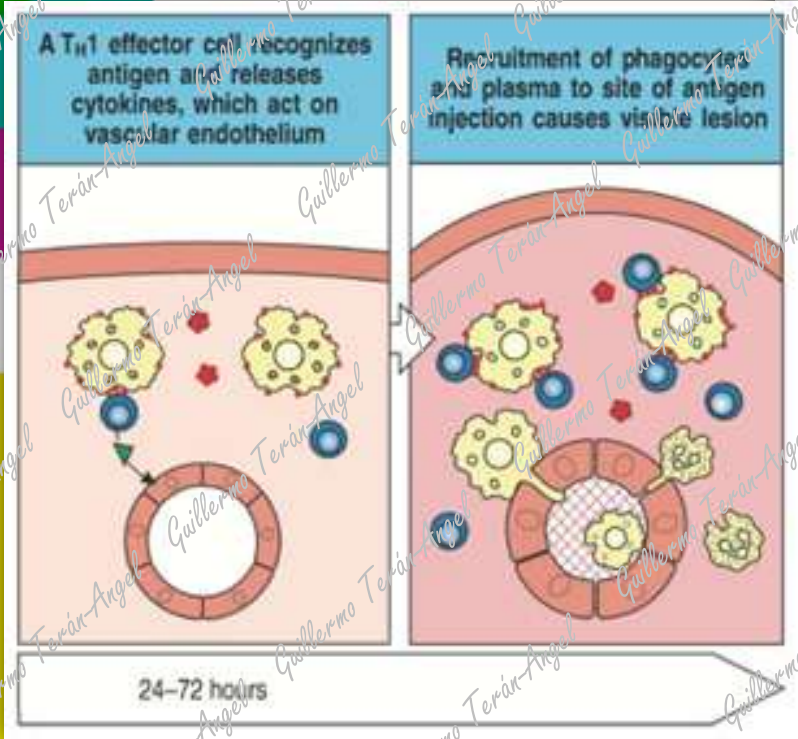
## causas y consecuencias

Type IV hypersensitivity reactions are mediated by antigen-specific effector T cells

Syndrome	Antigen	Consequence
Delayed-type hypersensitivity	Proteins: Insect venom Mycobacterial proteins (tuberculin, lepromin)	Local skin swelling Erythema Induration Cellular infiltrate Dermatitis
Contact hypersensitivity	Haptens: Pentadecacatechol (poison ivy) DNFB Small metal ions: Nickel Chromate	Local epidermal reaction Erythema Cellular infiltrate Vesicles Intraepidermal abscesses
Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease)	Gliadin	Villous atrophy in small bowel Malabsorption



# Mecanismos



# TBC

## el arquetipo

CUADRO 15.6

Patógenos intracelulares  
y antígenos de contacto  
que inducen hipersensibilidad  
tardía (tipo IV)

**Bacterias intracelulares**

*Mycobacterium tuberculosis*  
*Mycobacterium leprae*  
*Listeria monocytogenes*  
*Brucella abortus*

**Hongos intracelulares**

*Pneumocystis carinii*  
*Candida albicans*  
*Histoplasma capsulatum*  
*Cryptococcus neoformans*

**Parásitos intracelulares**

*Leishmania* sp.

**Virus intracelulares**

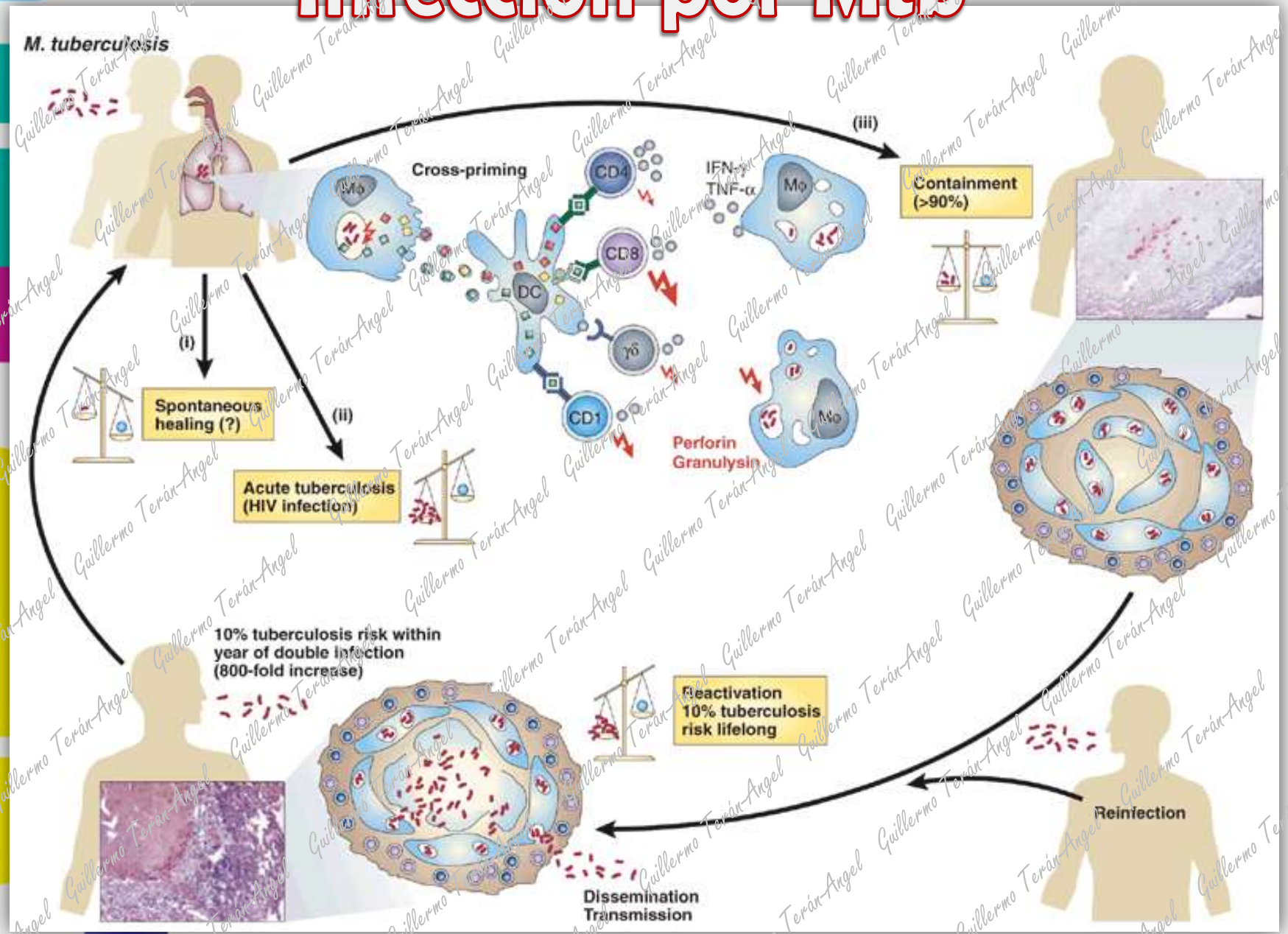
Virus del herpes simple  
Virus de la varicela  
Virus del sarampión

**Antígenos de contacto**

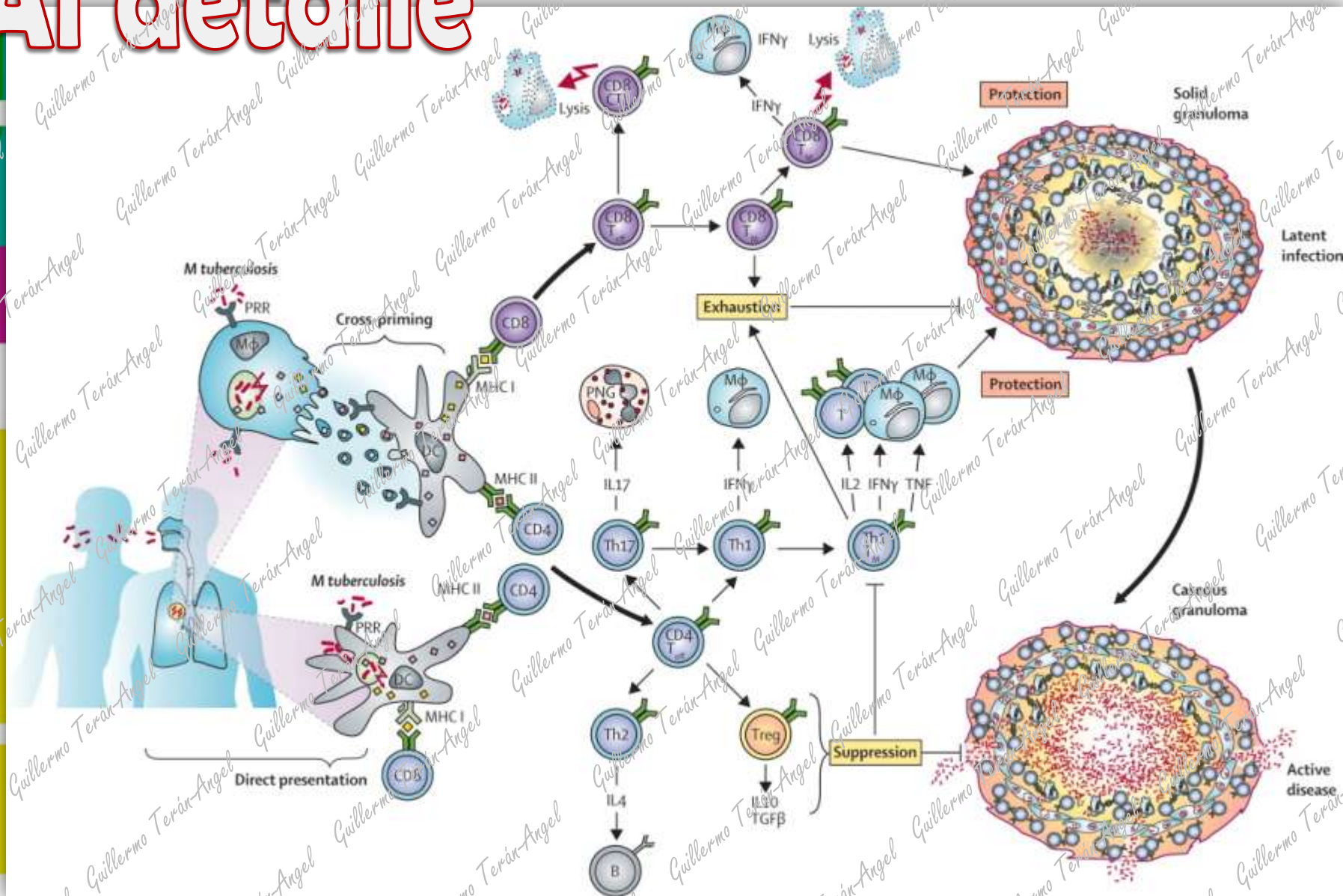
Picrilcloruro  
Colorantes para el pelo  
Sales de níquel  
Hiedra venenosa  
Zumaque venenoso



# Infección por Mtb



# AI detalle

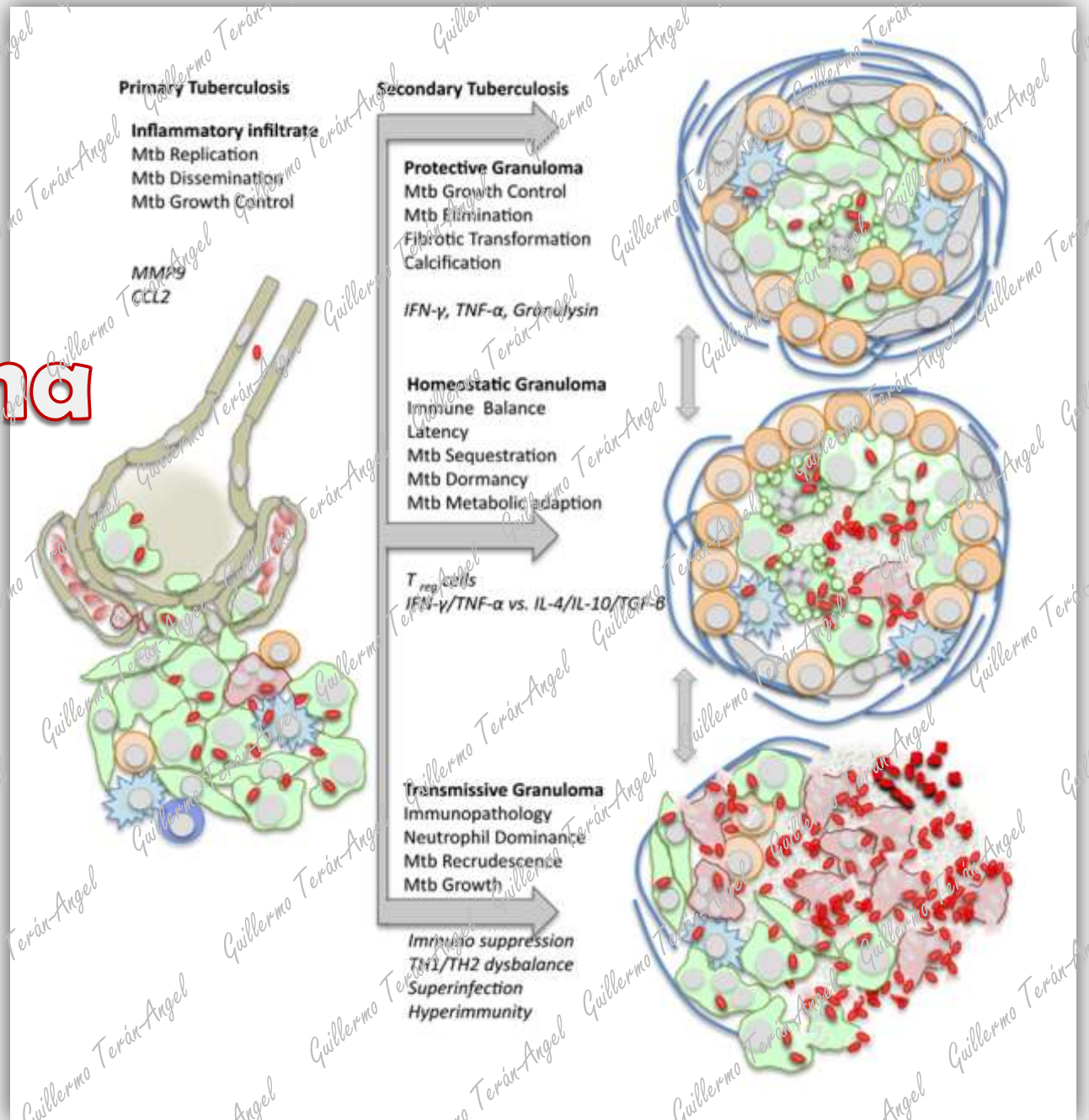


Nature Reviews Microbiology 1, 97-105 (November 2003)

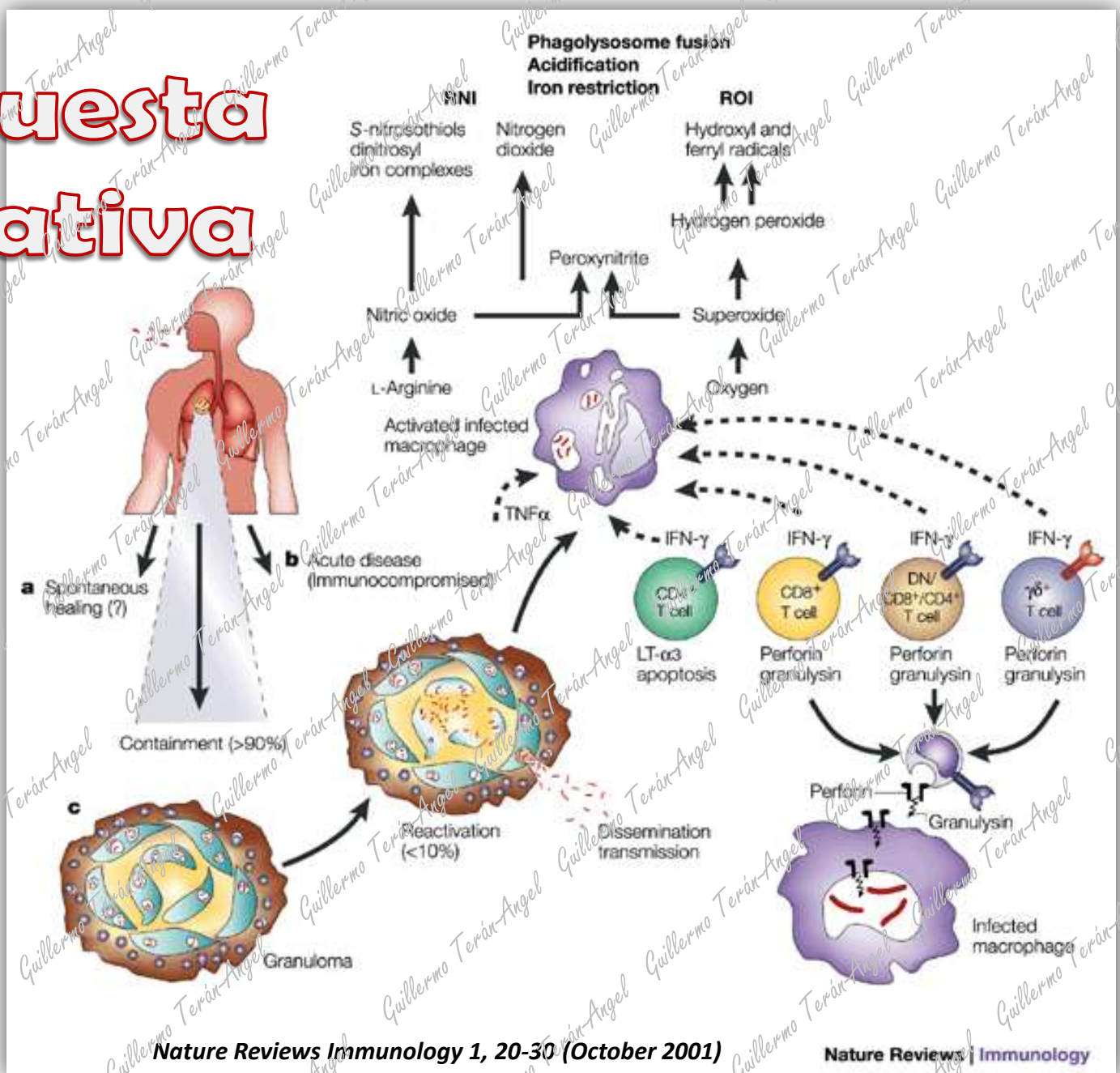
New vaccines for tuberculosis [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60393-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60393-5)

EI

# Granuloma



# Respuesta oxidativa



# TBC resumen

**Tabla I. Respuesta inmune a *M. tuberculosis*. Mecanismos antimicobacterianos.**

Células	Mecanismo	Mecanismos	Resultado
Macrófago	Fusión fagolisosomal Mecanismos basados en radicales libres Receptores TLR2 y TLR4	Lisosoma degrada y procesa macromoléculas Intermediarios de oxígeno (oxígeno tóxico) Óxido nítrico (NO) Efecto antimicrobiano Activación de células inmunes por el patógeno	Acción antimicrobiana Acción bactericida Hallado en pacientes con TB Inducción de IL-12 Inducción de síntesis de óxido nítrico (NOS2)
Citoquinas macrófagos y células T	Interleuquina-12	Induce respuesta TH1 (con producción de interferón- $\gamma$ )	Disminuye número de bacterias y aumenta sobrevida
Macrófagos alveolares y células T	Interferón- $\gamma$ Interleuquina-4 Factor de necrosis tumoral- $\alpha$	Respuesta protectora a MTB Induce respuesta TH2  Control de la infección aguda por MTB Participa en formación de granulomas Interviene en respuesta patológica Mediador de la activación de macrófagos	Control de la infección No ha sido asociada a tuberculosis  Permite sobrevida y disminuye cargas bacterianas Múltiples mecanismos de acción Principal factor de necrosis de tejido pulmonar, limita respuesta patológica
	Interleuquina-10	Primariamente antiinflamatoria	Desactiva macrófagos Disminuye IL-12
	Interleuquina-6	Inflamación Hematopoyesis Diferenciación de células T	Disminuye interferón- $\gamma$ Probablemente participe en la respuesta innata a MTB

# TBC resumen

**Tabla II. Respuesta inmune a *M. tuberculosis*. Células que participan en la respuesta inmune.**

Células	Mecanismo	Mecanismos	Resultado
Células T CD4	Respuesta inmune protectora a MTB	<p>Producción de interferón-<math>\gamma</math></p> <p>Expresión de NOS2</p> <p>Células T actúan sobre macrófagos</p> <p>Actúan sobre células T CD8</p> <p>Células T actúan sobre células B</p> <p>Producen citoquinas</p> <p>Células T CD4</p> <p>Mantienen infección crónica persistente</p>	<p>Activación macrófagos</p> <p>Control de la infección</p> <p>Eliminación de bacilos intracelulares</p> <p>Maduran CPA en distintos sistemas*</p> <p>Activan y mantienen funciones efectoras de las células T CD8</p> <p>Se desconocen funciones</p> <p>IL-2 e interferón-<math>\gamma</math></p> <p>Apoptosis</p> <p>Granuloma tuberculoso</p>
Células T CD8	<p>Células infectadas migran a pulmón</p> <p>Acceden a moléculas MHC-clase I</p> <p>Lisis celular</p>	<p>Inducen producción limitada de interferón-<math>\gamma</math></p> <p>Lisan macrófagos infectados</p> <p>Mediada por perforina y granulosisina</p>	<p>Activación de macrófagos</p> <p>Reducción de número de bacterias intracelular</p> <p>La perforina se requiere para formar un poro</p> <p>La granulosisina (proteína granular citotóxica) es la responsable de la muerte bacteriana</p> <p>Granuloma tuberculoso</p>



# TBC resumen

**Tabla III. Mecanismos patogénicos de *M. tuberculosis*.**

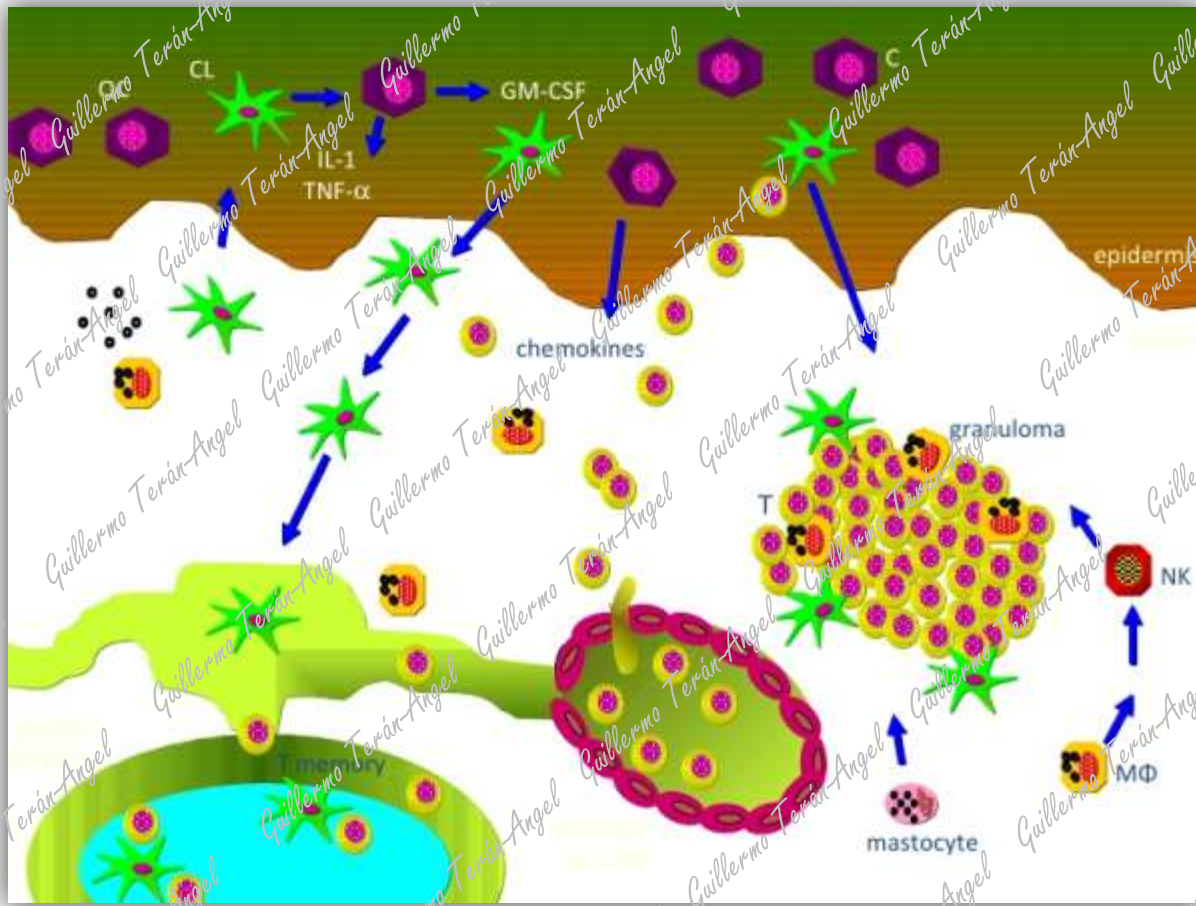
	Mecanismo	Mecanismos	Resultados
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Evita la unión fagolisosomal	Impide degradación y procesamiento de antígenos Ureasa micobacteriana Alcalinización del fagolisosoma Producción micobacteriana de amonio Glutamino-sintetasa	Acción antimicrobiana  Síntesis de amonio Evita el ambiente tóxico dentro de la vacuola lisosomal inhibiendo potencia de enzimas vía alcalinización.
	Evita acción de los intermediarios de oxígeno (oxígeno tóxico) Limita activación de macrófagos por interferón- $\gamma$	Lipoarabinomanan (LAM) y Fenolicoglicolípido-1  Previene a los macrófagos para responder al interferón- $\gamma$	  Destruyores de radicales de oxígeno
	Macrófagos infectados por MTB	Producción de citoquinas disminuida Alteran expresión de moléculas MCH-II Reducen reconocimiento y activación de macrófagos infectados	Respuesta inadecuada para eliminación de bacterias No presentan antígenos a células T CD4 Impiden la modulación de la presentación de antígenos
Macrófagos infectados con <i>M. tuberculosis</i>	<i>M. tuberculosis</i> , activamente genera un poro o fractura en la membrana vesicular que rodea al bacilo en el fagosoma	Facilita el transporte de moléculas desde el citoplasma al interior de los fagosomas que contienen micobacterias Penetra el antígeno micobacteriano a la célula infectada. Poro bidireccional <i>M. tuberculosis</i> , podría utilizar este poro para obtener nutrientes o introducir moléculas tóxicas dentro del citoplasma	Al introducir moléculas en el citoplasma de la célula, facilita procesamiento y presentación de antígenos

# Infecciones por Micobacterias atípicas

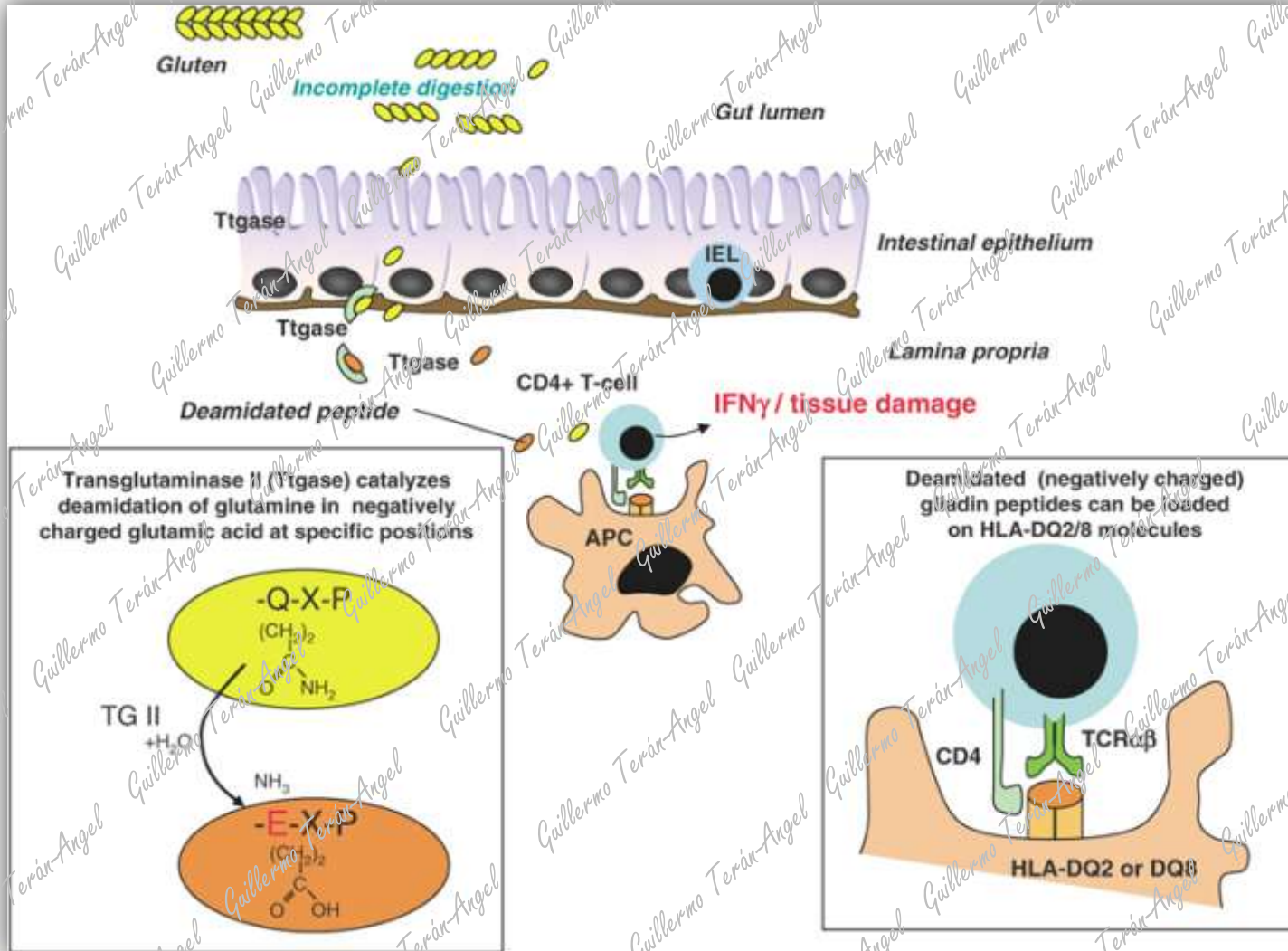


**Figura 1.** Paciente de 33 años, un mes después de la mesoterapia en su primera consulta en nuestra institución. En el cultivo se aisló *M. abscessus*.

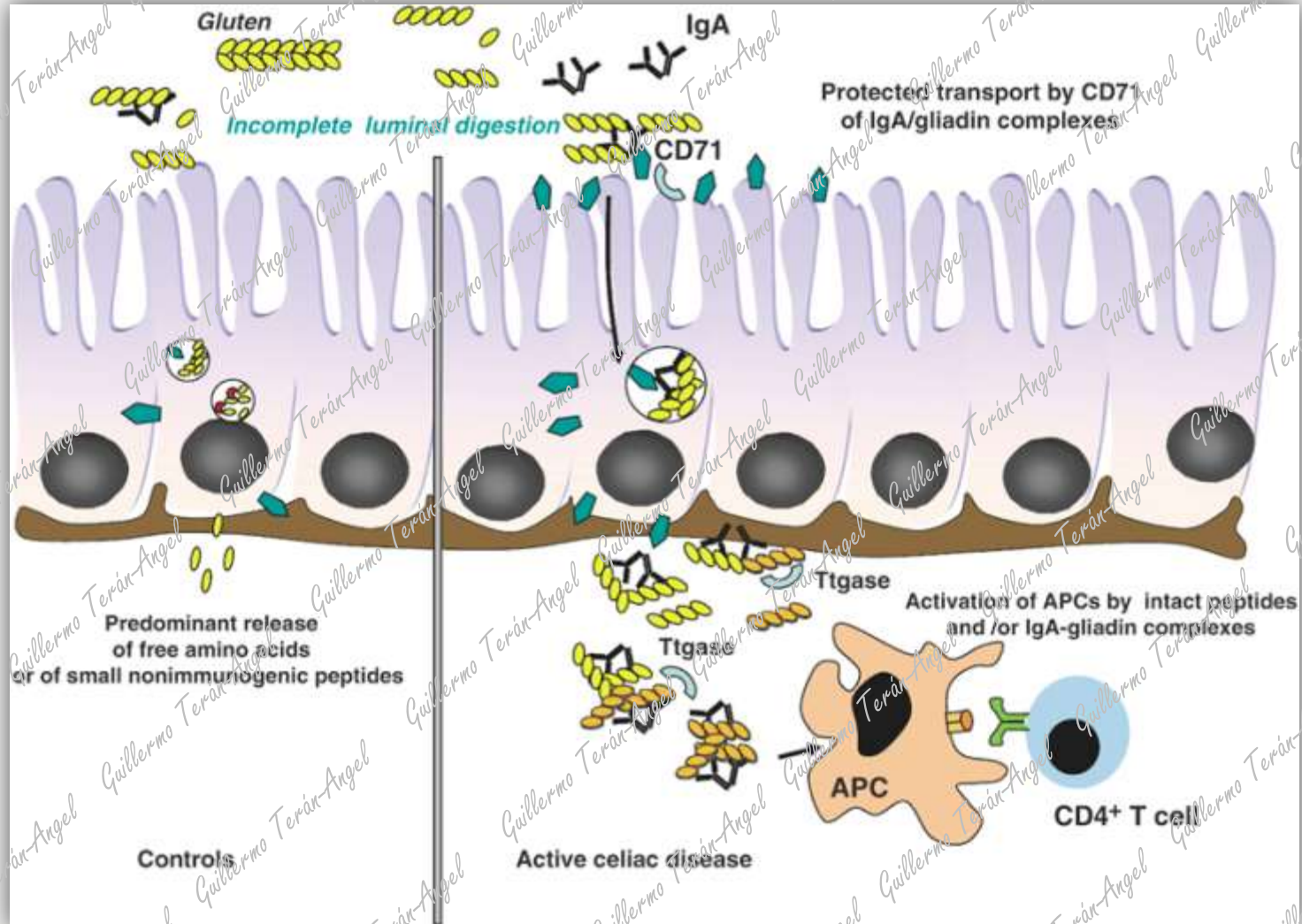
# Leishmaniasis



# Enfermedad celiaca



# Enfermedad celiaca

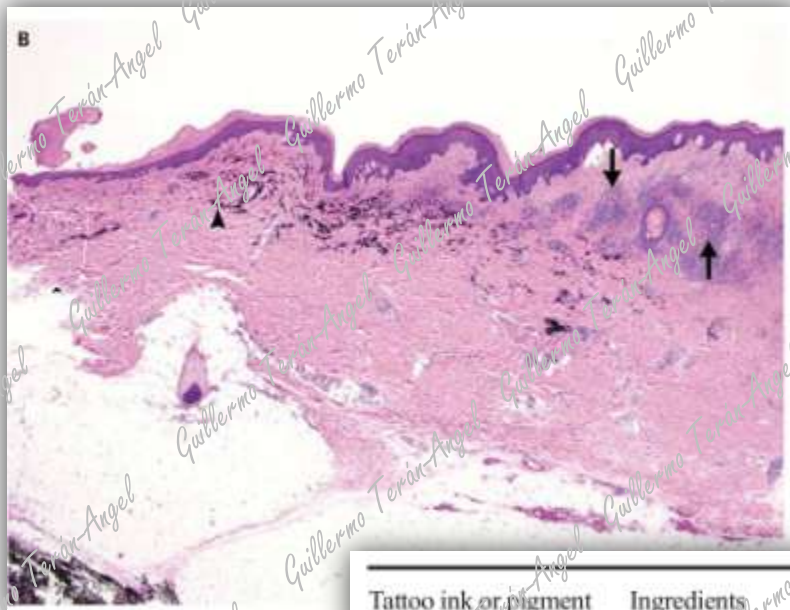


# Complicaciones cosméticas



Austin J Allergy. 2014;1(3): 3. & Clinic Rev Allerg Immunol DOI 10.1007/s12016-016-8532-0 & American Journal of Emergency Medicine (2008) 26: 515.e3 – 515.e4 & N Engl J Med 2009; 361:e1

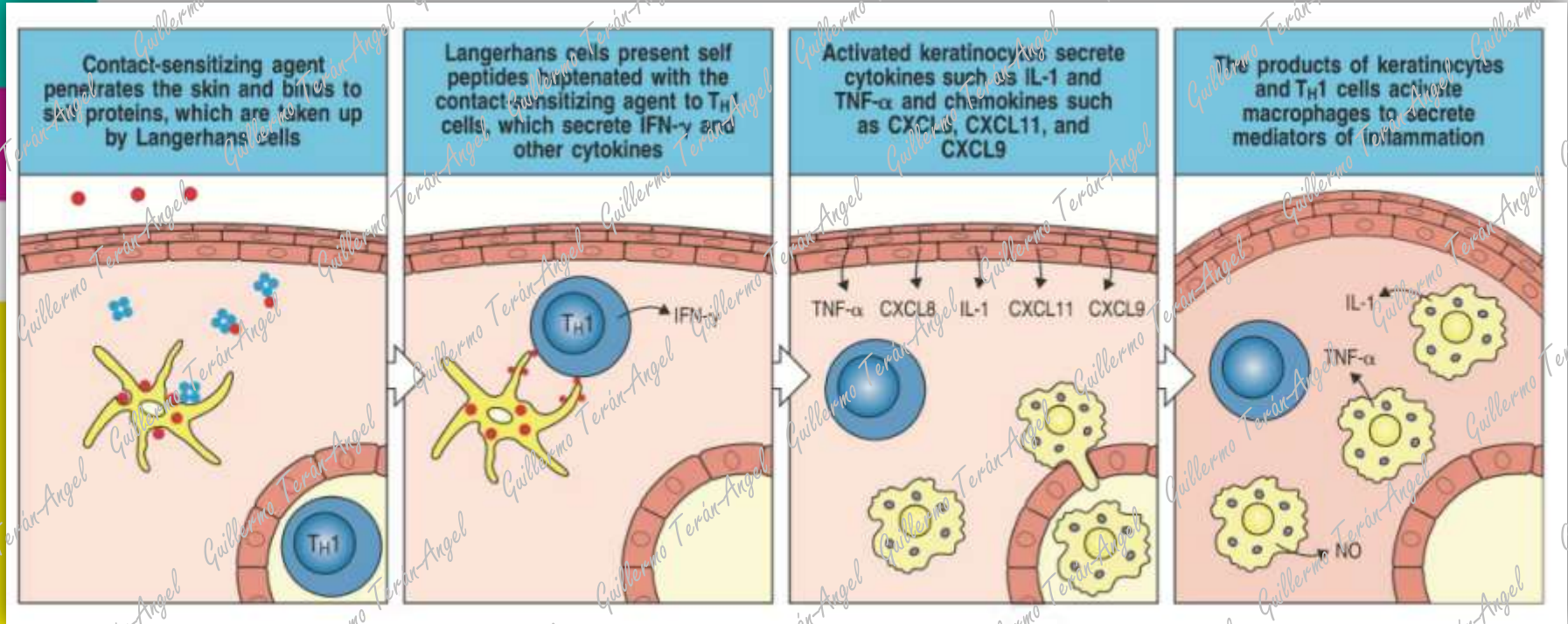
# Complicaciones cosméticas



**Pero no son proteínas!?**

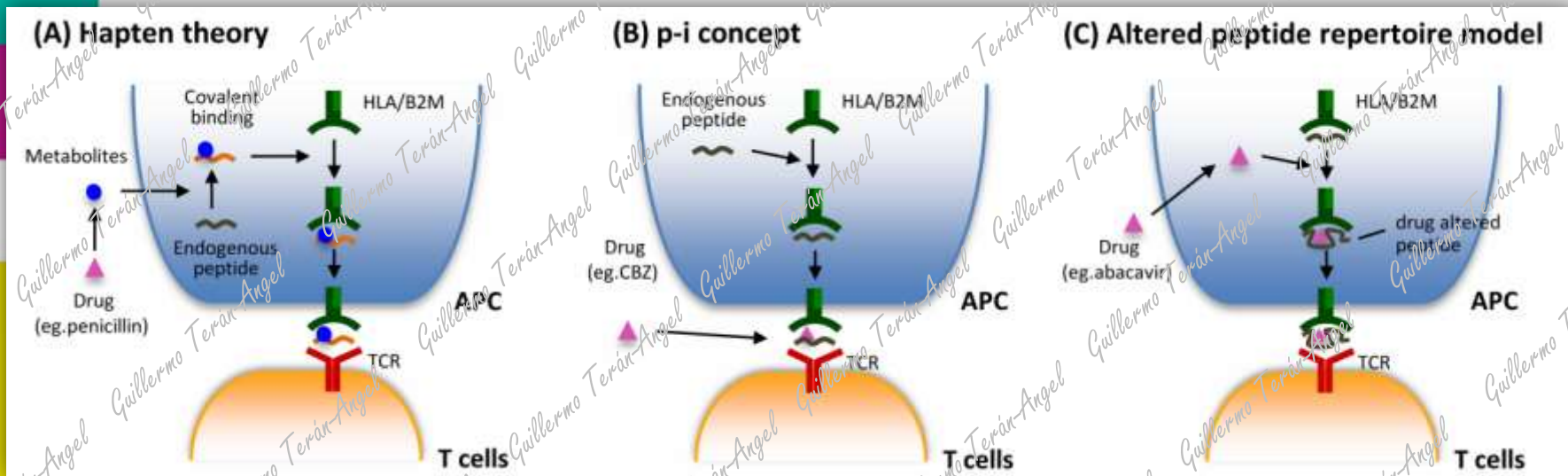
Tattoo ink or pigment	Ingredients
Black	Carbon, iron oxide, logwood extract, India ink, magnetite
Red	Cadmium red, iron oxide/common rust, ferric sulfate, hematite, cinnabar/mercury sulfide, cadmium selenide, sienna, naphthol, azo pigments (pigment red 210,170,112,122), quinacridones (Violet 19, red 122)
Green	Chromium oxide, lead chromate, ferrocyanide and ferro-ferric cyanide, curcumin green, phthalocyanine dyes
Blue	Azure blue, cobalt phthalocyanine, cobalt blue, cobalt aluminate, ferric ferrocyanide, indigoid
Violet	Manganese ammonium pyrophosphate, various aluminum salts, pigment violet 19, indigoid
Yellow	Cadmium sulfide, ochre, curcumin yellow, azo dyes, limonite, anthraquinone
Brown	Ochre

# Haptenización

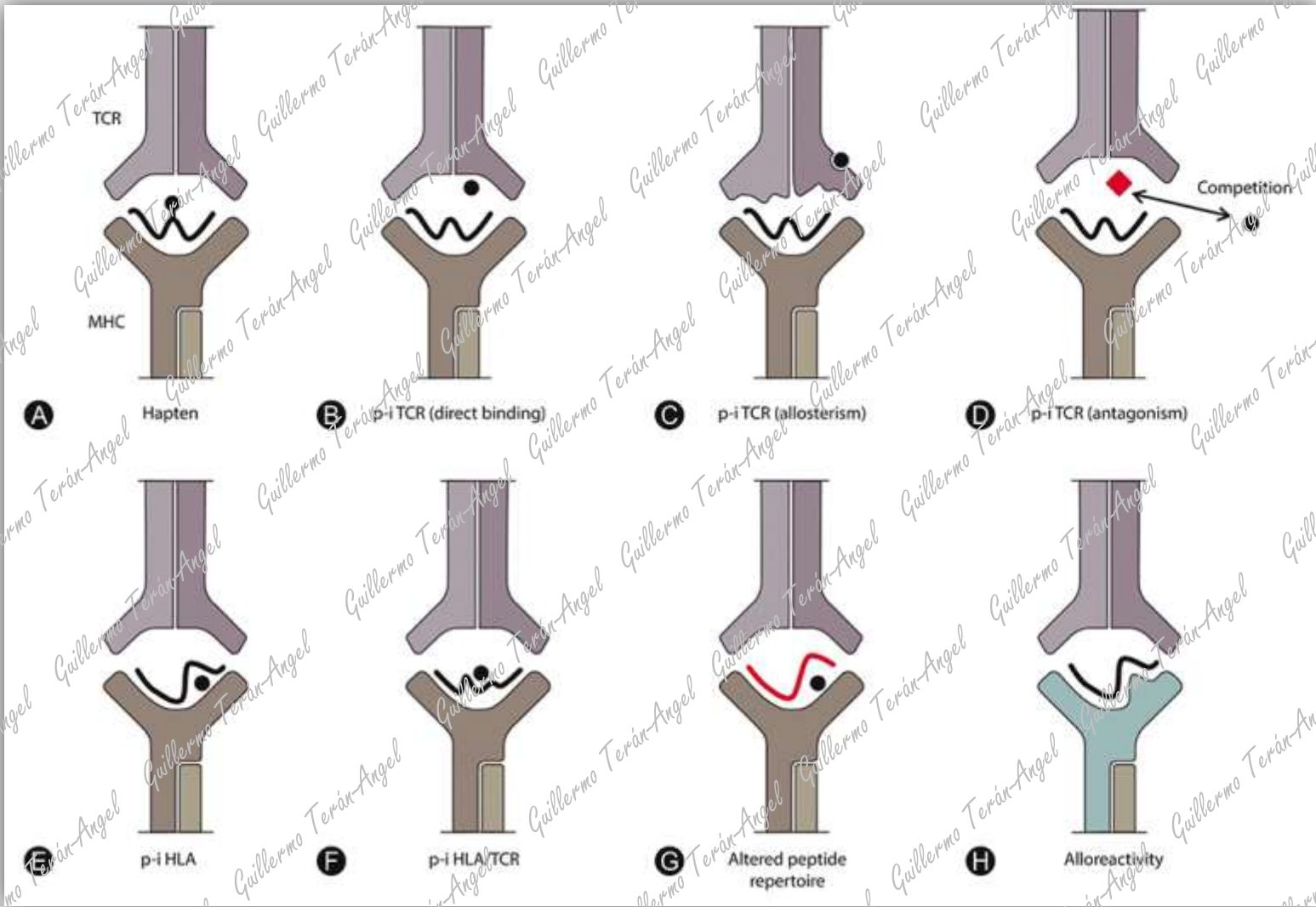




# Reacción a medicamentos



# Modelos de interacción



# Reacción a medicamentos



**Table 1: Associations of SCARs and delayed-type drug hypersensitivity and HLA alleles.**

Causative drug	HLA allele	Hypersensitivity reactions	Ethnicity	Odds ratio (95% CI)
Abacavir	B*57:01	Abacavir hypersensitivity	Caucasians	117 (29-481)
Allopurinol	B*58:01	SJS/TEN/DRESS	Asians	74.18 (26.95-204.14)
			Non-Asians	101.45 (44.98-228.82)
Carbamazepine	B*15:02	SJS/TEN	Han Chinese	115.32 (18.17-732.13)
			Thai	54.43 (16.28-181.96)
			Malaysians	221.00 (3.85-12694.65)
			Indians	54.60 (2.25-1326.20)
	B*15:08		Indians	nd
	B*15:11		Japanese	16.3 (4.76-55.61)
			Koreans	18.0 (2.3-141.2)
			Mainland China Han Chinese	31.00 (2.74-350.50)
	B*15:18		Japanese	13.58 (nd)
	A*31:01	DRESS	Han Chinese	23.9 (4.2-125)
		SJS/TEN	Europeans	57.6 (11.0-340)
		SJS/TEN	Europeans	4.4 (1.1-17.3)
		SJS/TEN	All populations	3.94 (1.4-11.5)
		DRESS	Europeans	25.93 (4.93-116.18)
		MPE	Europeans	12.41 (1.27-121.03)
		SJS/TEN/DRESS	European	8.33 (3.59-19.36)
Dapsone	B*43:01	DRESS	Japanese	10.8 (5.9-19.6)
Lamotrigine	B*15:02	DRESS	Mainland China Han Chinese	20.53 (11.55-36.48)
Nevirapine	DRB1*01:01	SJS/TEN	Han Chinese	3.59 (1.15-11.22)
	B*14:02	DRESS/MPE	Australians	depend on CD4 T-cells count
	B*35:05		Sardinians	nd
	Cw8		Thai	18.96 (4.87-83.44)
Oxcarbazepine	B*15:02	SJS/TEN	Sardinians, Japanese	nd
Phenytoin	B*15:02	SJS/TEN	Taiwan Han Chinese	80.5 (3.8-1714.4)
			Han Chinese	4.26 (1.93-9.39)

DRESS: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms.  
 MPE: maculopopular eruption.  
 SCARs: severe cutaneous adverse reactions to drugs.  
 SJS: Stevens-Johnson syndrome  
 TEN: toxic epidermal necrolysis.

**¡Pregunten Ahora o Callen Para Siempre!**



**Guillermo Terán-Angel**  
**guillermondi@gmail.com**  
**<http://guillermo.vv.si>**