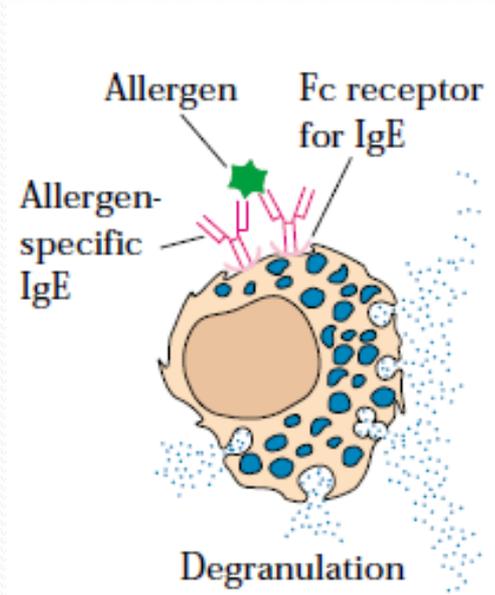


Reacción de Hipersensibilidad Retardada (RHR)

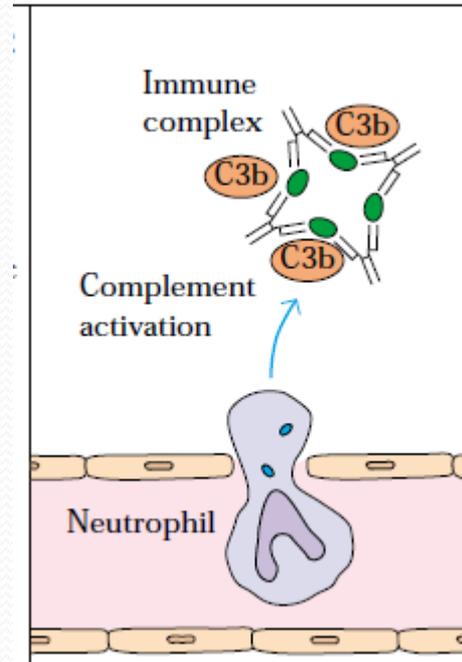
José Angel Cova
Instituto de Inmunología Clínica
Universidad de Los Andes

Gell y Coombs, 1963

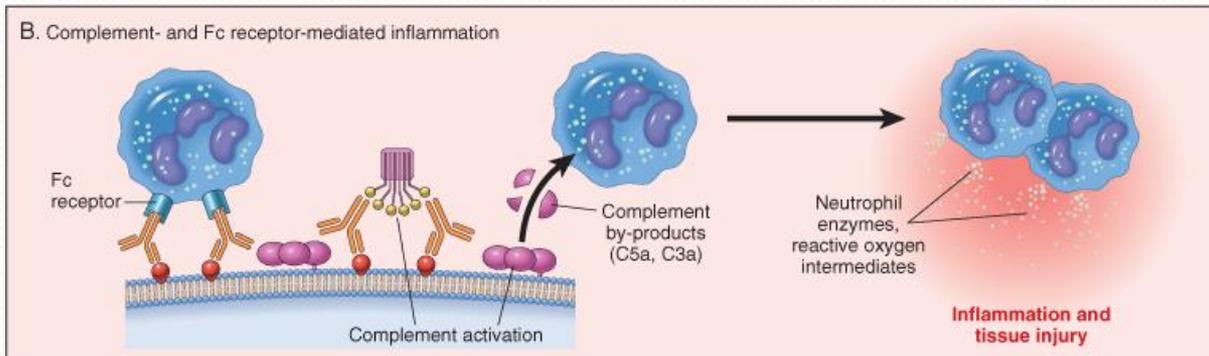
Tipo I:



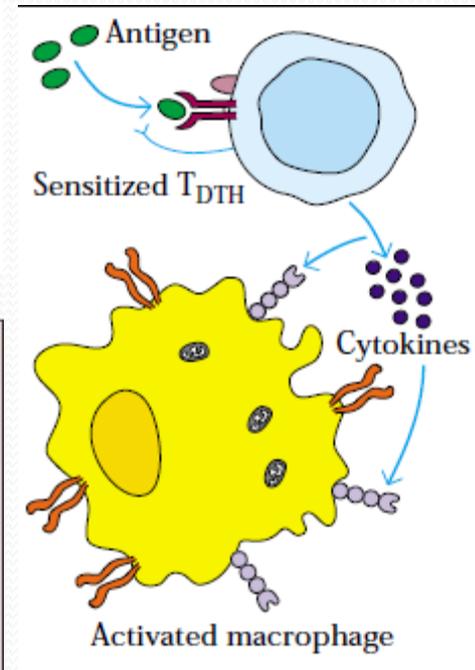
Tipo III:



Tipo II:



Tipo IV

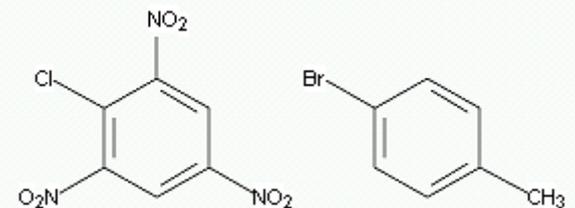


RHR

- 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**.

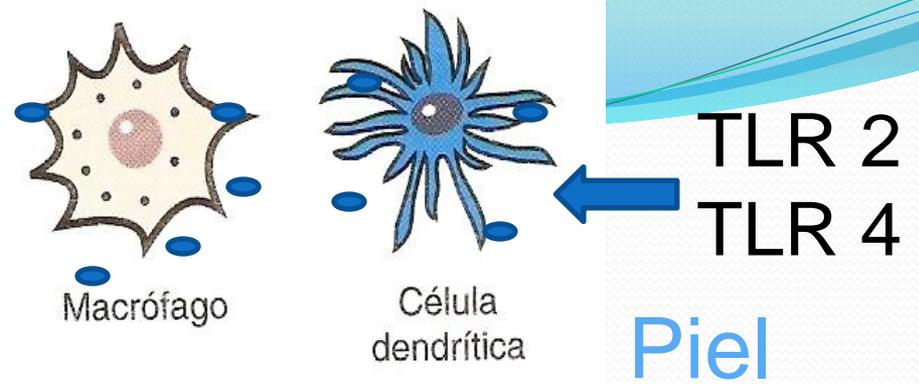
Patógenos intracelulares y antígenos de contacto que inducen RHR.

- 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

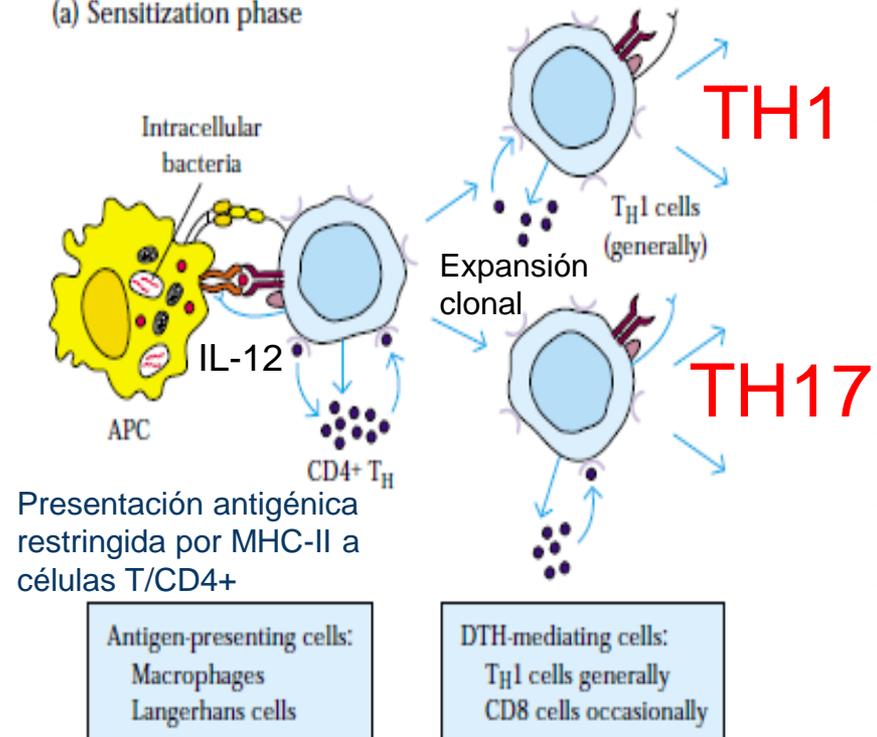
- Fase de sensibilización: de 1 a 2 semanas después del contacto con el Ag.
- Las células de Langerhans capturan Ags que entran en la piel y son transportados a nodos linfáticos regionales
- Presentación del Ag a células T/CD4+.
- En algunos casos, participan células CD8+ (Tc).



↓

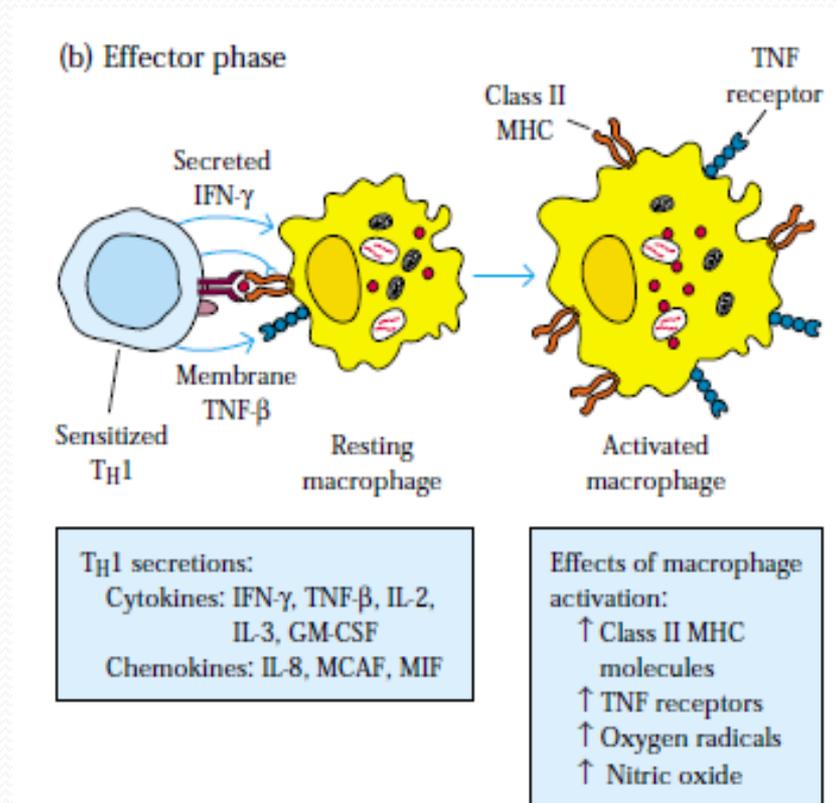
Nodo linfático regional

(a) Sensitization phase



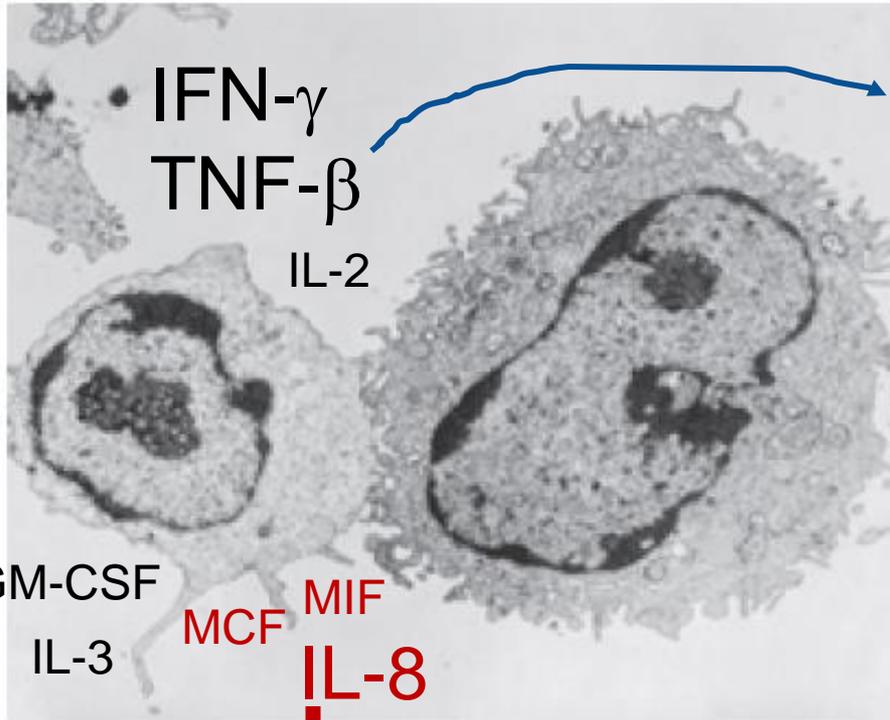
Fases de la RHR

- Fase efectora: las células TH1 y TH17, 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.

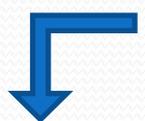


RHR: Factores solubles

Liberación de
citocinas y
quimiocinas
por la célula
TH1



MHC-II
TNF-R
ROI
NO
Fagocitosis



Hematopoyesis
Diferenciación
local

Quimiotaxis de monocitos y
neutrófilos de sangre periférica.

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

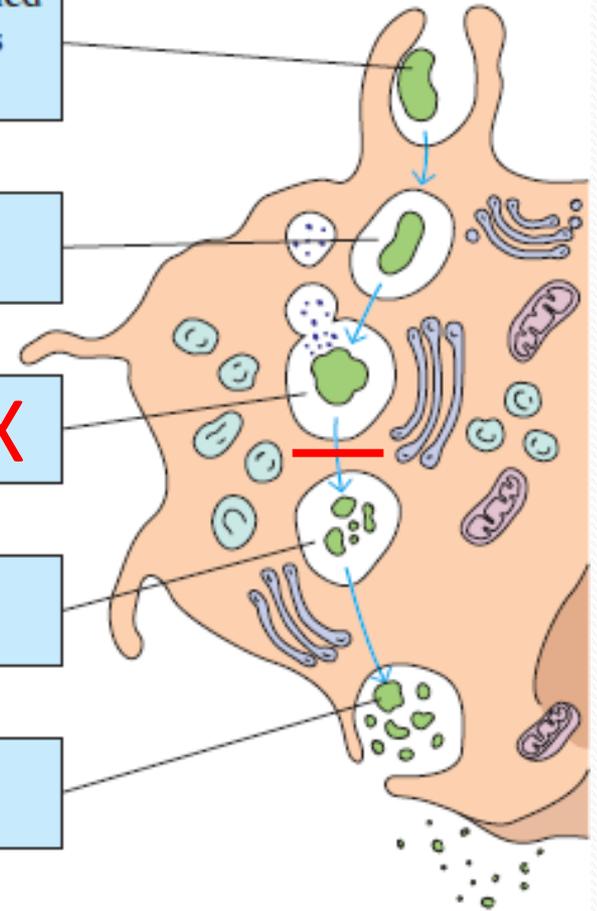


Tabla III. Mecanismos patogénicos de *M. tuberculosis*.

	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- γ	Lipoarabinomano (LAM) y Fenolicoglicolípido-1 Previene a los macrófagos para responder al interferón- γ	 Destrucción 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

RHR: Formación del granuloma

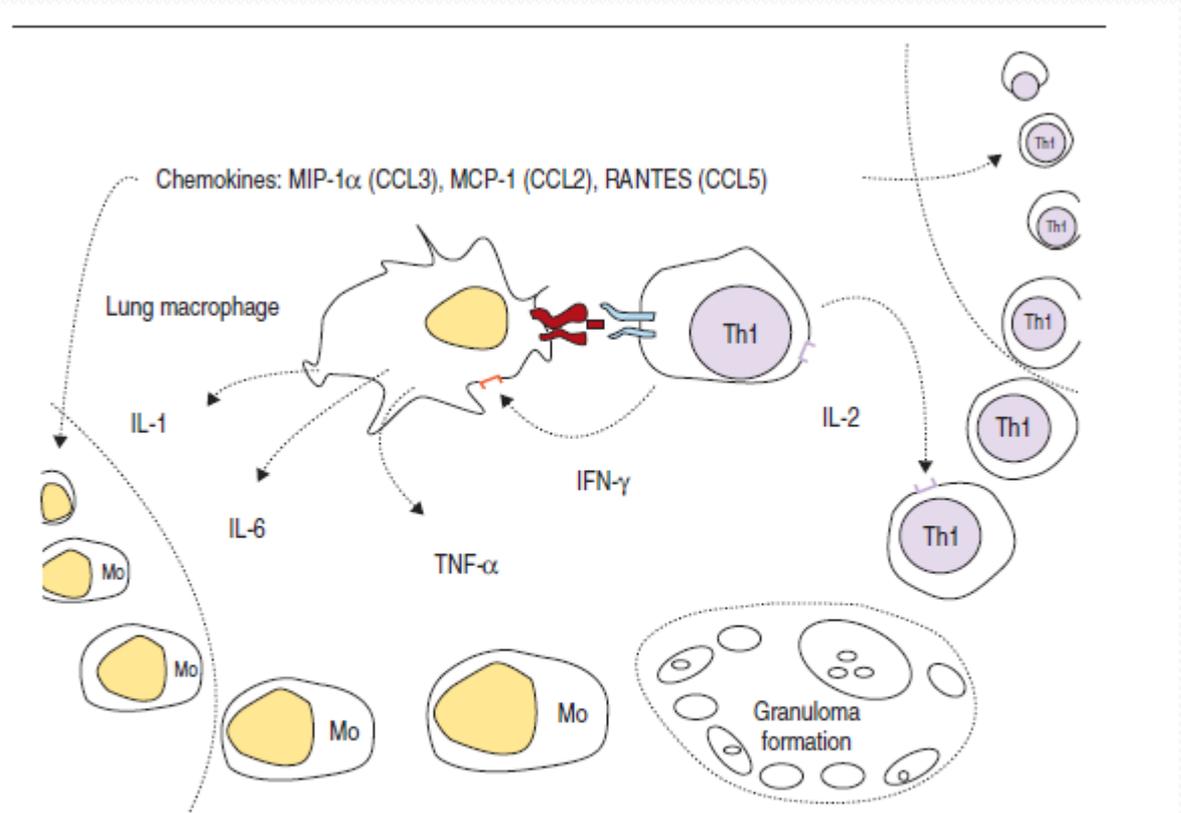


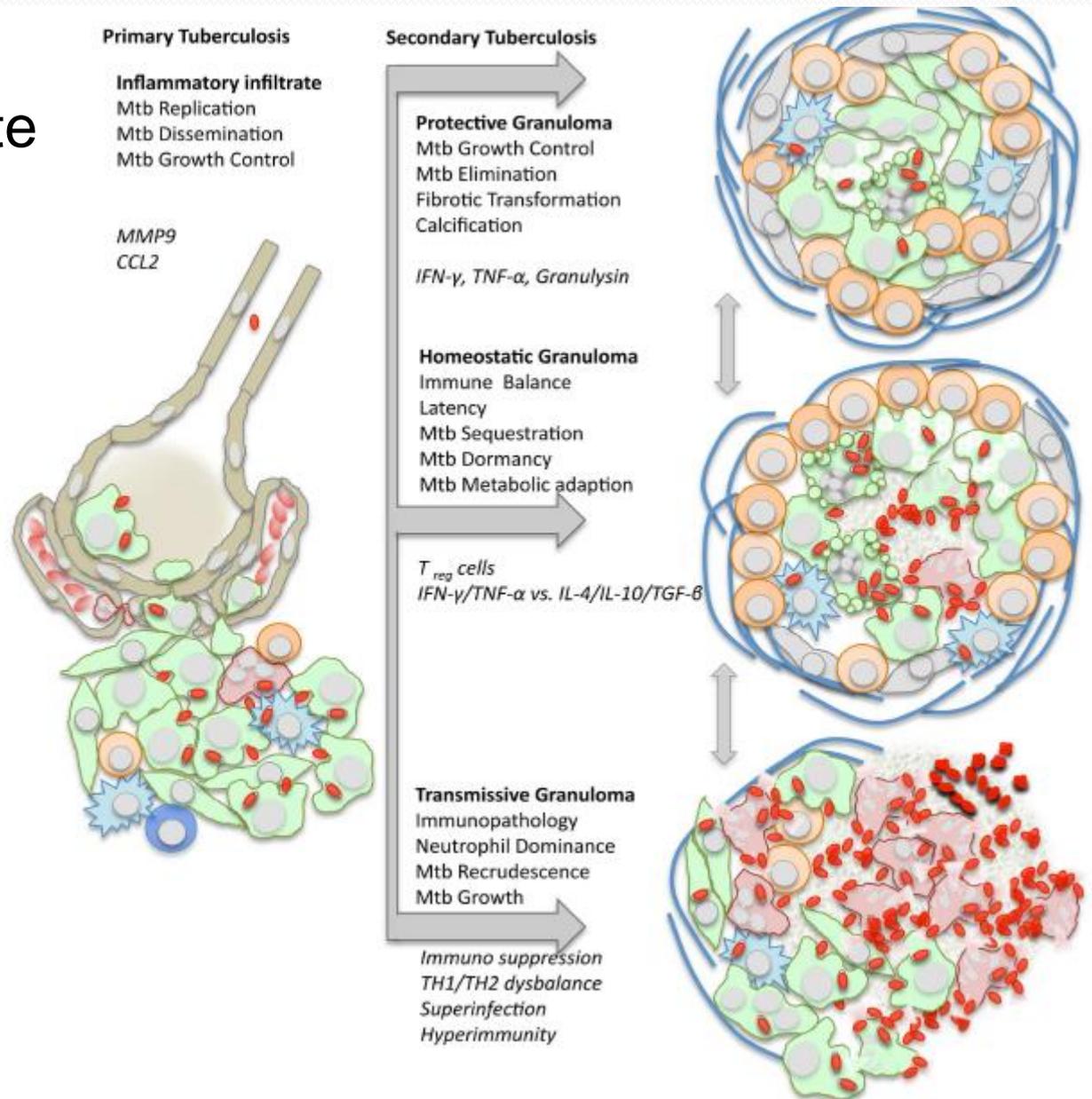
Fig. 2. – Phase 2 of the pathogenesis of sarcoidosis is characterised by granuloma formation due to ongoing antigen presentation by lung macrophages to T-helper type 1 (Th1) effector cells. Due to orchestrated production of host chemokines and cytokines by these cells, there is coordinated recruitment, migration, retention and local proliferation of cells, especially T-lymphocytes and monocytes/macrophages (Mo). Tumour necrosis factor (TNF)- α is thought to be a key cytokine in the spatial organisation of cells into granuloma. CCL: CC chemokine ligand; IFN: interferon; IL: interleukin; MCP: monocyte chemoattractant protein; MIP: macrophage inflammatory protein.

Dinámica del granuloma en la TBC

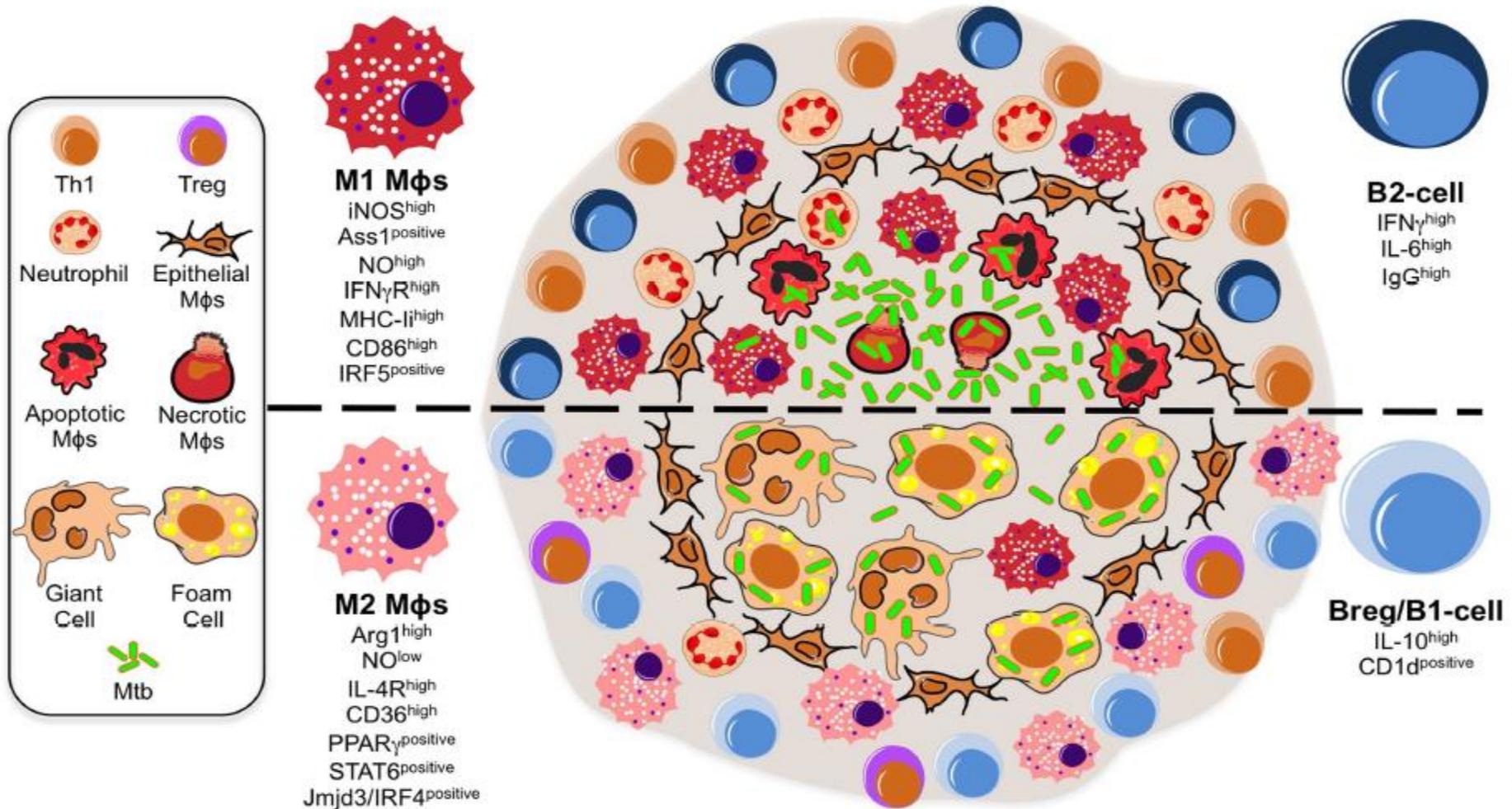
Granuloma Incipiente



Granuloma Maduro

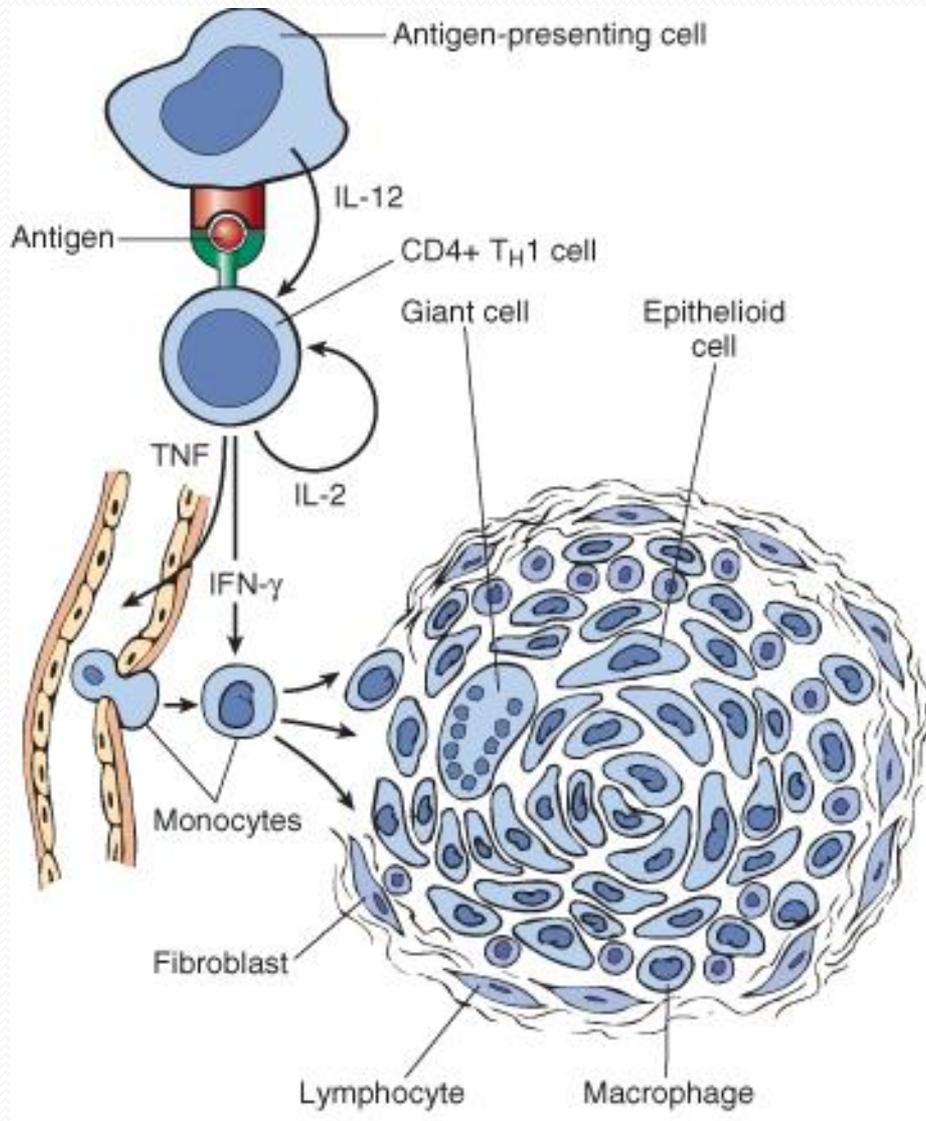


TB granuloma environment favoring bactericidal function



TB granuloma environment favoring bacterial persistence and/or host-protective tolerance against immunopathology

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: Resolución del granuloma

En los estudios en sarcoidosis se ha observado, al menos dos formas de resolución del granuloma:

- Cambio de patrón a Th2.
- Respuesta a fibrosis (poco frecuente)

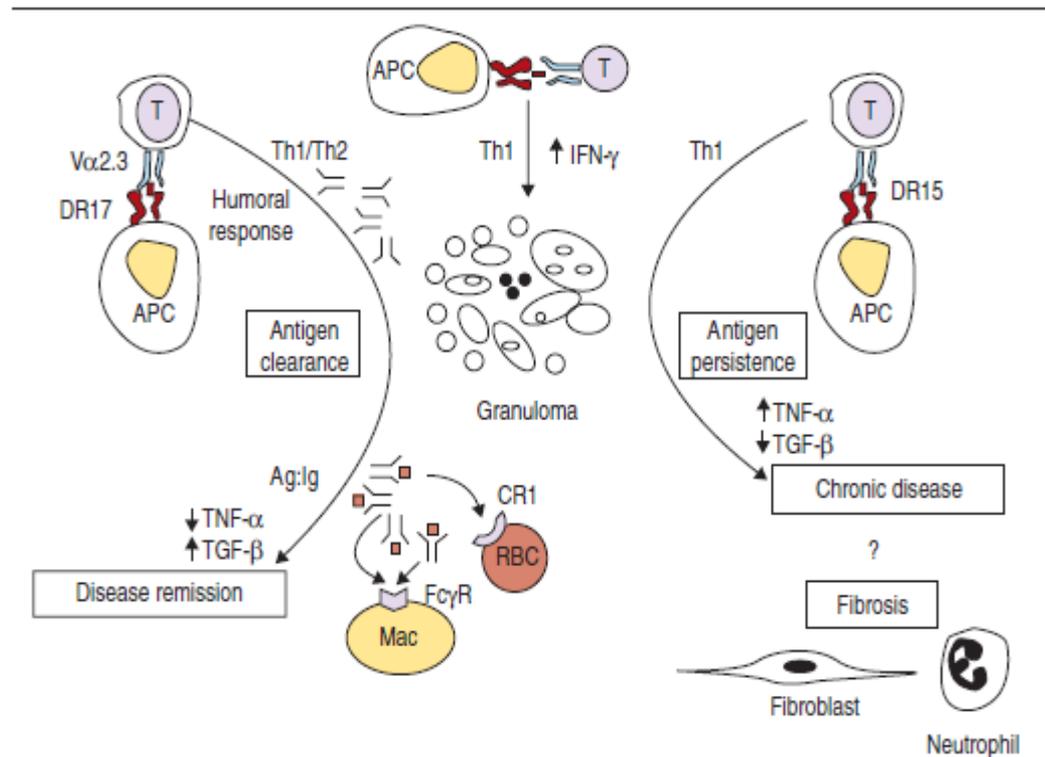
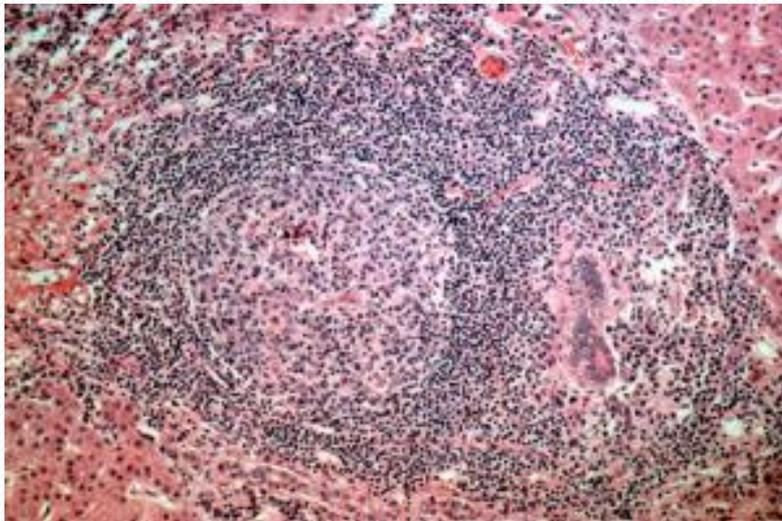
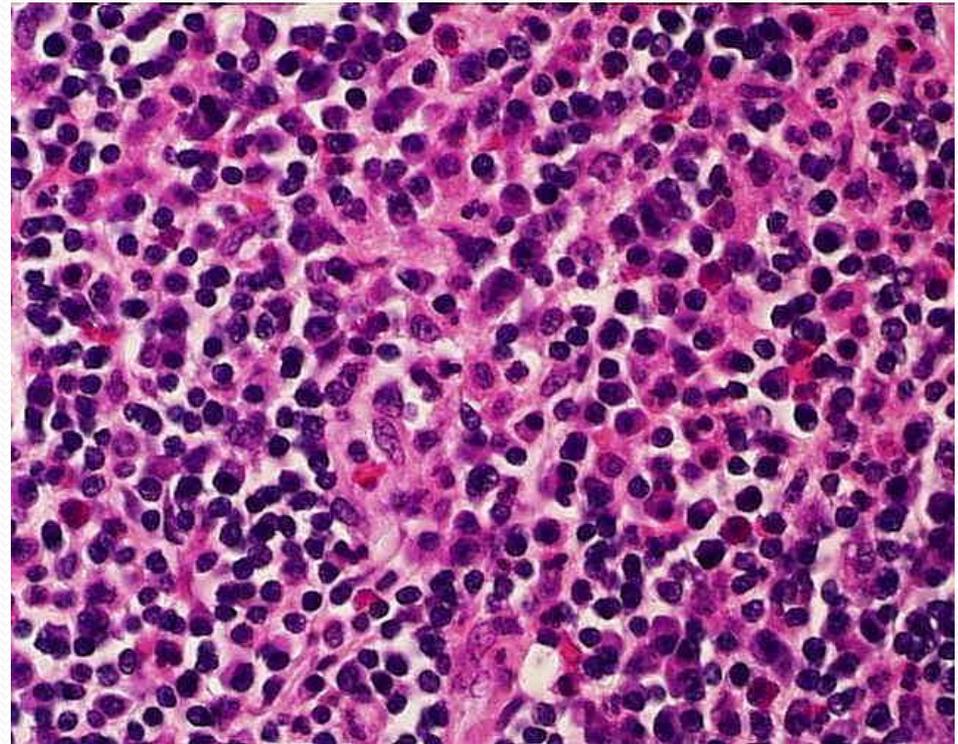
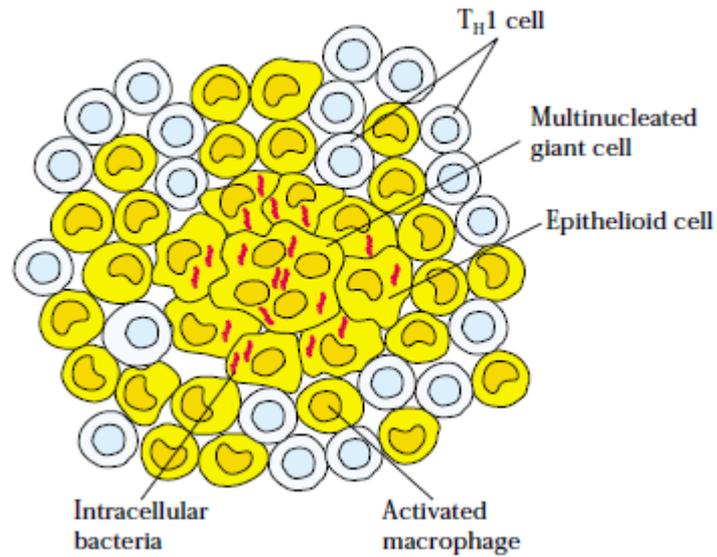


Fig. 3. – Hypothetical model of the evolution of the granulomatous inflammation as proposed by MOLLER and CHEN [104]. In this model, remitting sarcoidosis is characterised by antigen-presenting cells (APCs) bearing favourable human leukocyte antigen (HLA)-DR17 molecules, which present putative sarcoidosis peptides to Vα2.3+ T-cells, initiating a cellular (T-helper type 1 (Th1) cell) and humoral (Th2) response that fosters clearance of pathogenic antigen-antibody complexes through Fc-receptor (FcγR)- and complement receptor (CR1)-mediated mechanisms and disease remission. APCs bearing unfavourable HLA-DR15 molecules present different sarcoidosis-related peptides to T-cells, promoting a more pathogenic Th1 response that is ineffective in removing the causal antigens, resulting in continual granuloma formation and chronic disease. The relation between chronic disease and lung fibrosis in sarcoidosis is presently largely unknown, although fibroblast and neutrophils are thought to be key cells in this process. Ag: antigen; IFN: interferon; Ig: immunoglobulin; Mac: macrophage; RBC: red blood cell; TGF: transforming growth factor; TNF: tumour necrosis factor.

RHR: Componentes del granuloma



RHR: Test de piel



RHR: Respuesta inmune

Un porcentaje importante, que se estima en alrededor de un 60%, a pesar de la exposición a la fuente de contagio NO desarrolla nunca una respuesta inmunológica, es decir persiste PPD negativo. No se sabe la razón de este hecho.

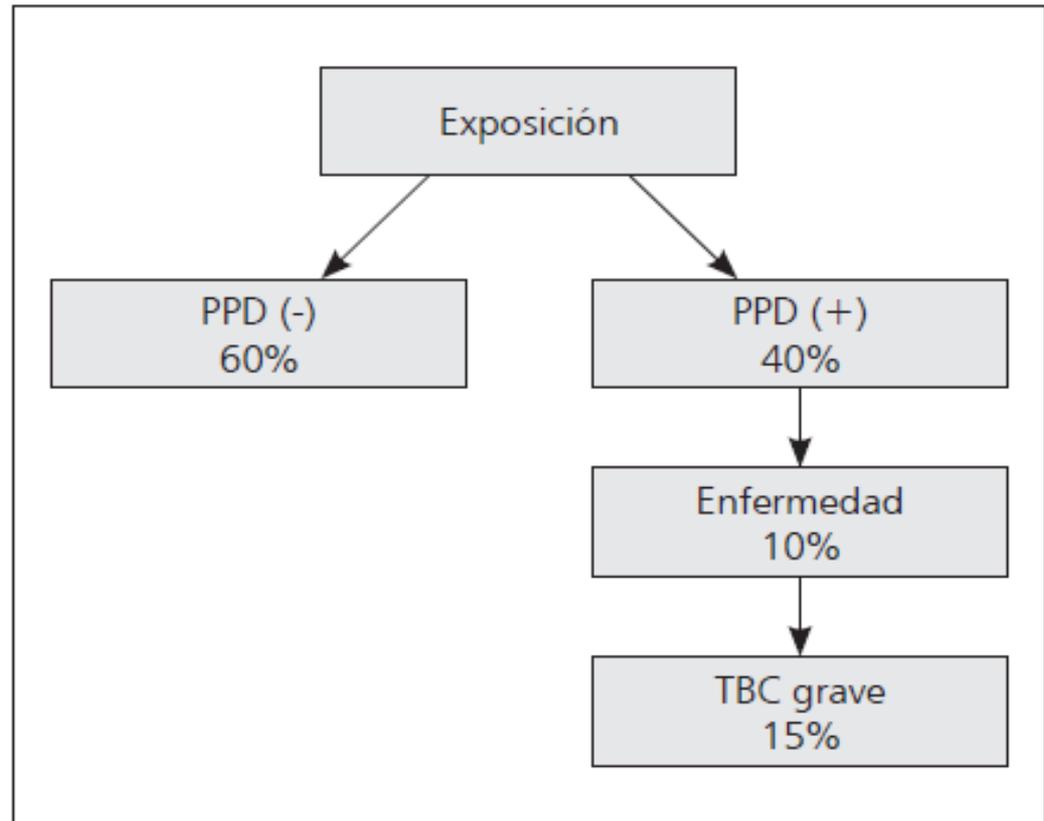


Figura 1. Evolución de los contactos de un enfermo contagioso.

IGRA (Ensayo de liberación de IFN- γ) y diagnóstico de TBC

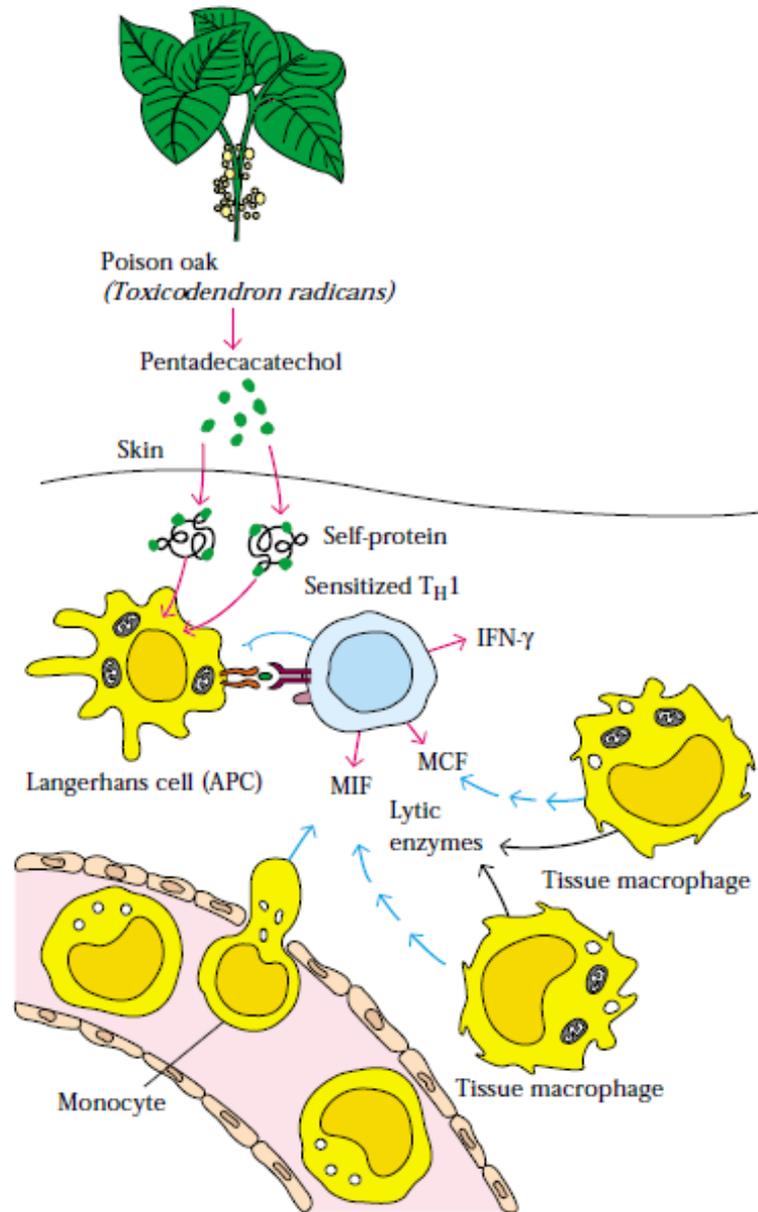
Los ensayos de liberación de interferón gamma (IGRAs) son pruebas sanguíneas que pueden determinar si una persona ha estado expuesta a tuberculosis (TB). La prueba implica la incubación de **muestras sanguíneas** con **proteínas específicas de tuberculosis** y después medir si las células-T de la sangre segregan el **interferón gamma** para combatir los microbios, algo que debería ocurrir si alguien ha estado expuesto previamente a la tuberculosis.

Tabla 1. PPD e IGRAs en estudios de contactos

Test	Especificidad** (%)	VPP*** (%)	VPN**** (%)
PPD	88,7	2,3 - 3,3	99,7
QFTGIT	99,4	2,8 - 14,3	99,8
ELISPOT	98,0	3,3 - 10,0	97,8

La especificidad se calcula en individuos con escaso a nulo riesgo de contacto. *VPP. Valor predictivo positivo según número de individuos con test positivo que enferman. ****VPN. Valor predictivo negativo según número de individuos con test negativo que no enferman.

RHR: Dermatitis por contacto (eczema)



RHR: Subtipos

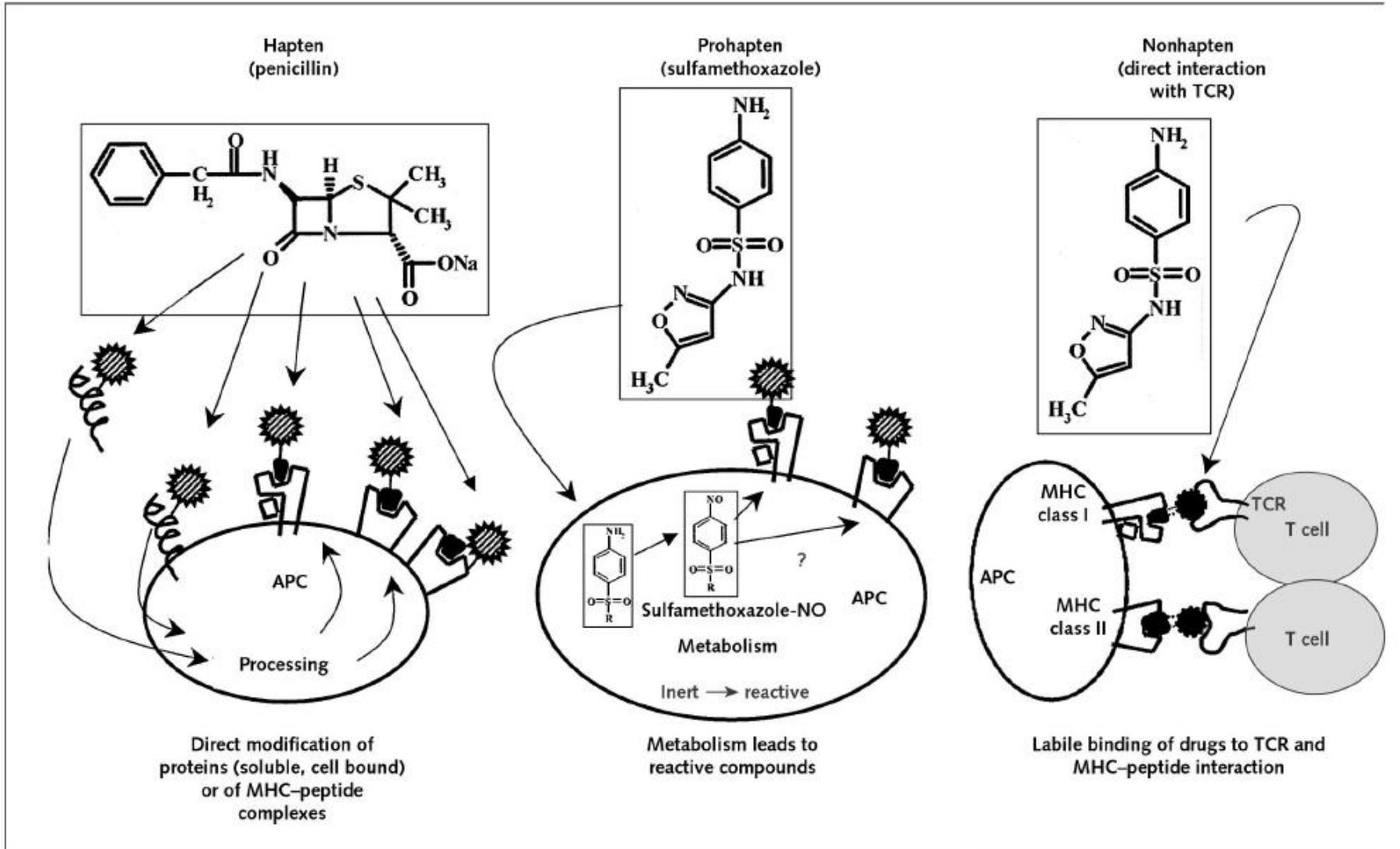
*Table 1. Relationship of Clinical Symptoms to Drug Reactivity**

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

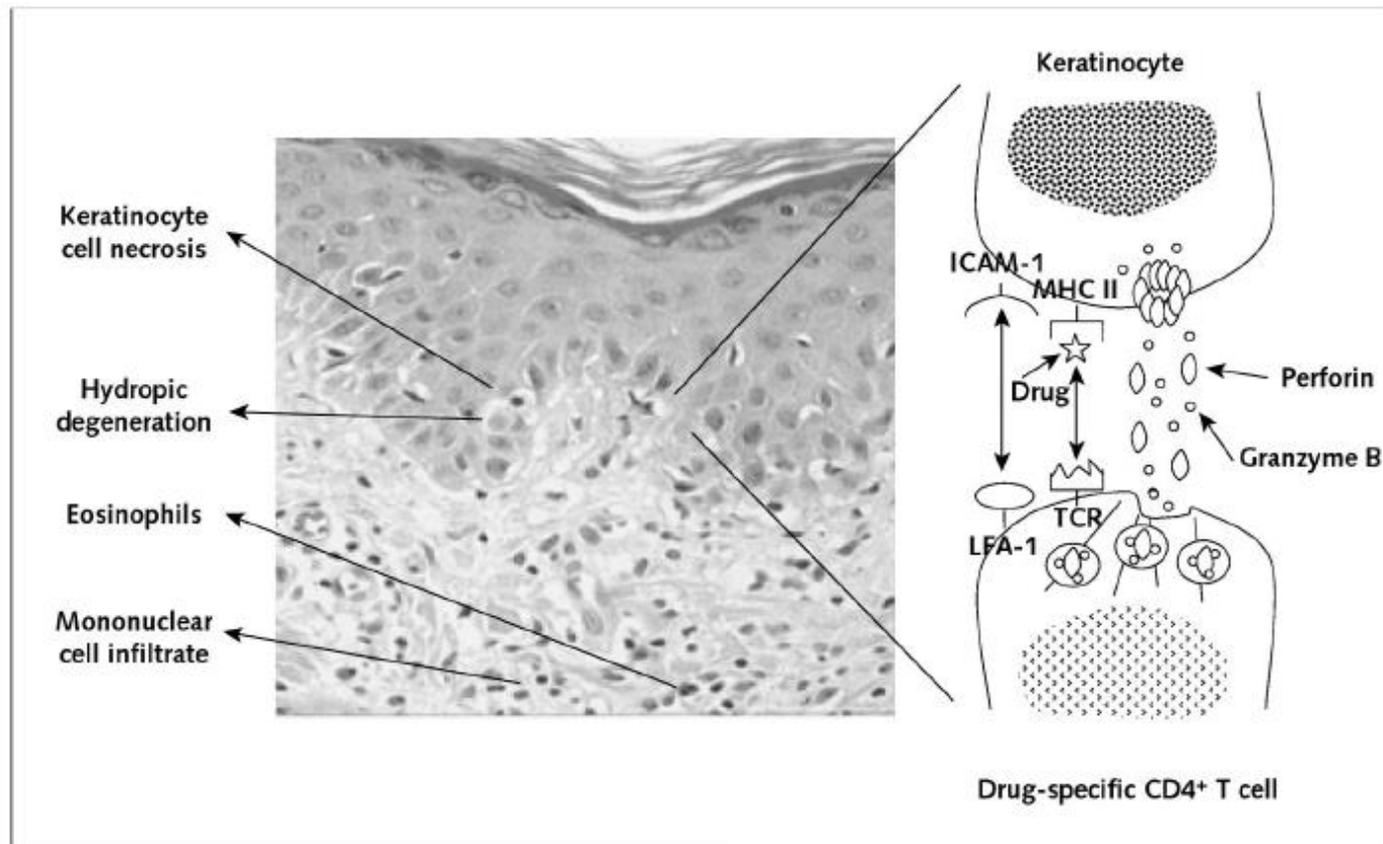
RHR: Haptenos y prohaptenos

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.

