



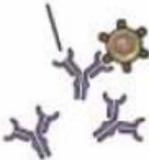
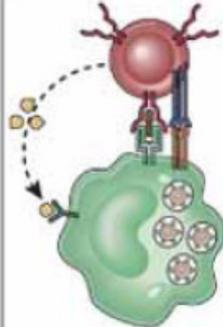
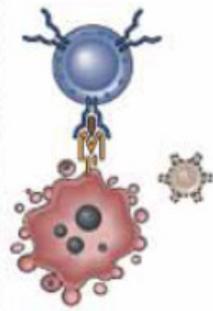
# MECANISMOS DE DAÑO TISULAR MEDIADOS POR LA RESPUESTA INMUNE

Pedro José Quijada Martínez

Mérida, 08 de marzo 2018

# Inmunidad adaptativa

Defender al anfitrión

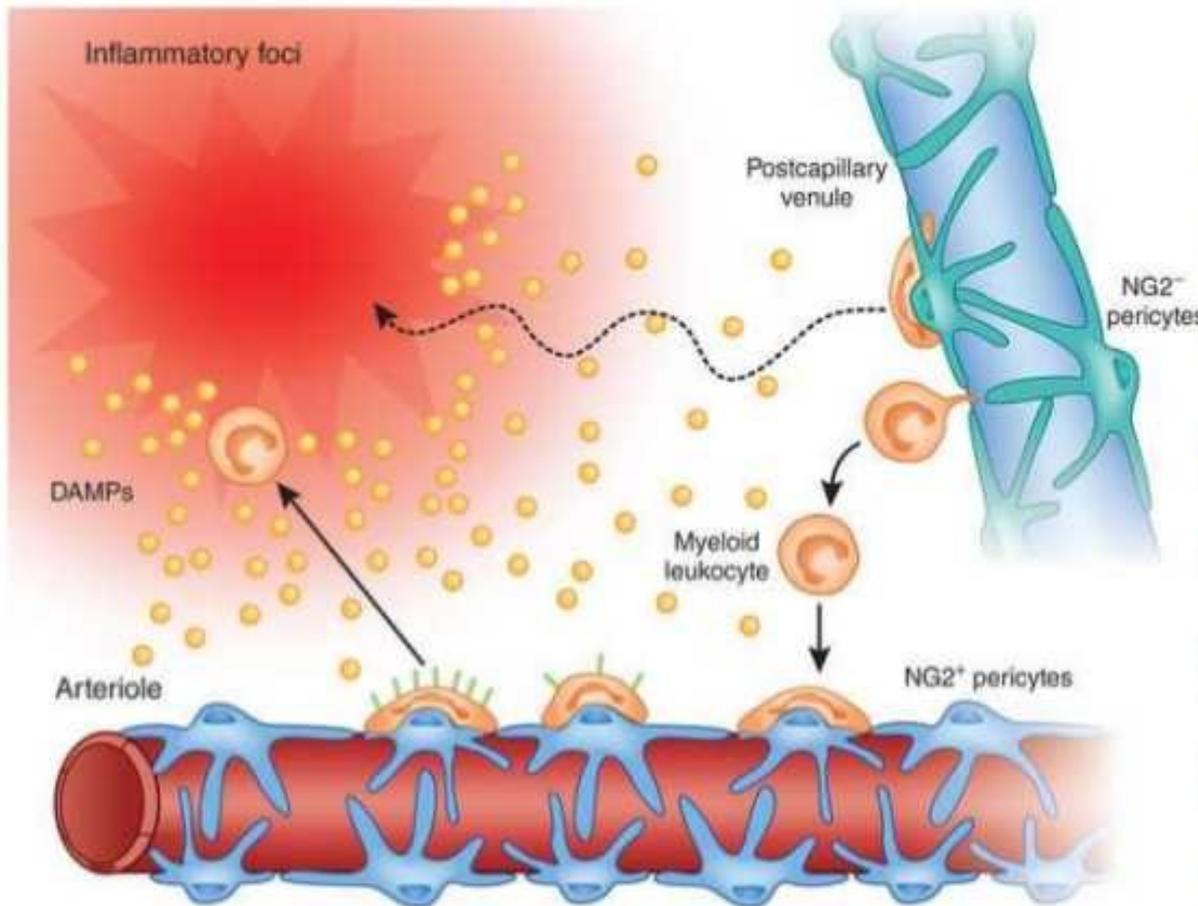
	Inmunidad Humoral	Inmunidad mediada por células	
Microorganismo	 Microorganismos Extracelulares	 Microorganismos fagocitados por macrófagos	 Microorganismos intracelulares (ej. virus replicando en la célula)
Linfocitos respondedores	 Linfocito B	 Linfocito T Helper	 Linfocito T Citotóxico
Mecanismo Efecto	 Anticuerpo secretado		
Transferido a través de	Suero (Anticuerpos)	Células (Linfocitos T)	Células (Linfocitos T)
Funciones	<b>Bloquear las infecciones y eliminar los microorganismos extracelulares</b>	<b>Activar Macrófagos para eliminar microorganismos fagocitados</b>	<b>Matar células infectadas y eliminar reservorios de infección</b>



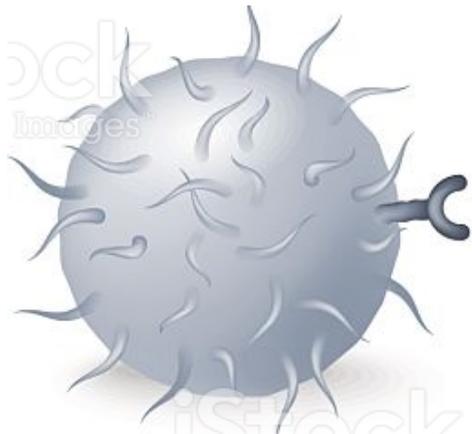
Producir enfermedad



# Factores celulares Implicados



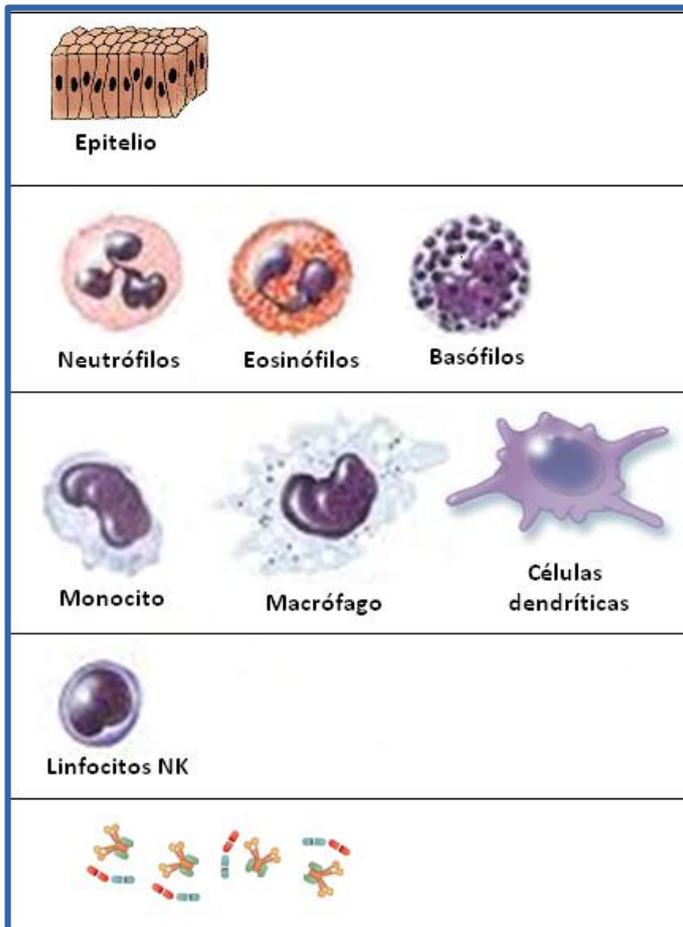
- Neutrófilos
- Linfocitos
- Macrófagos
- Células dendríticas
- Eosinófilos
- Basófilos
- Plaquetas
- Mastocitos



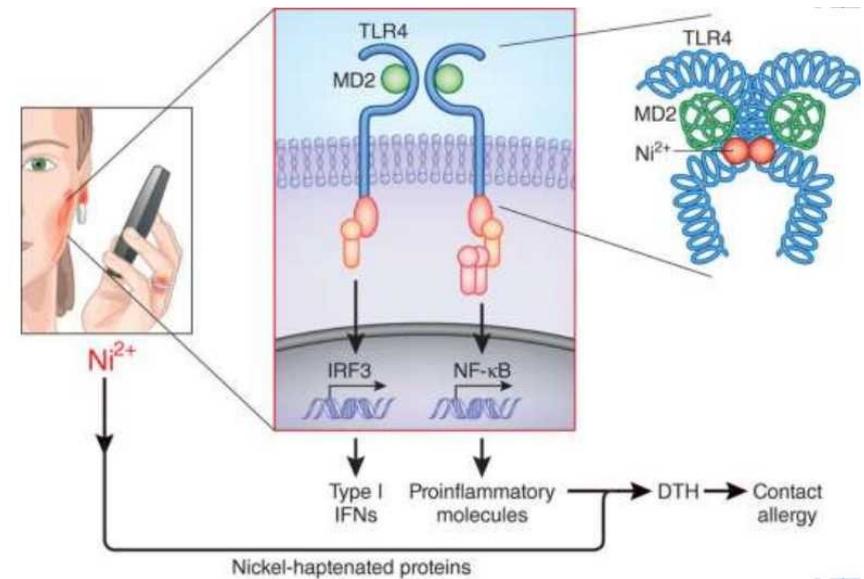
# Reacciones de Hipersensibilidad

Trastornos en los cuales el sistema inmune causa daño a los tejidos y órganos sanos del individuo

## Componentes Celulares



## Sensibilización



# Reacciones de Hipersensibilidad

Sensibilidad



Un individuo que fue expuesto a un antígeno específico muestra una reacción detectable o es sensible a encuentros posteriores con el mismo antígeno

Control Inadecuado



Predisposición genética

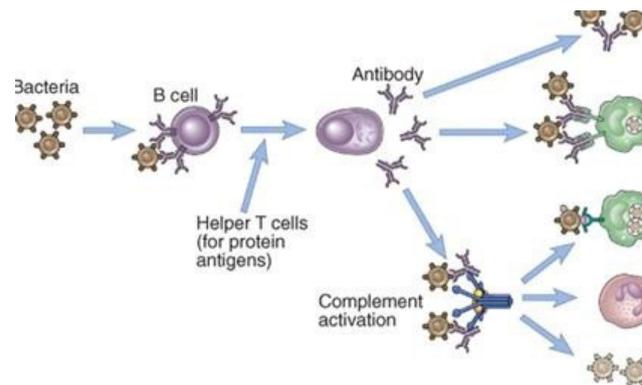


Enfermedad

# Mecanismos por los cuales las Enfermedades por Hipersensibilidad causan enfermedad



Autoinmunidad



Reacción frente  
microbios



Antígenos  
ambientales

# Mecanismos por los cuales las Enfermedades por Hipersensibilidad causan enfermedad



Autoinmunidad

Fracaso de los mecanismos de tolerancia

Reacción contra antígenos propios

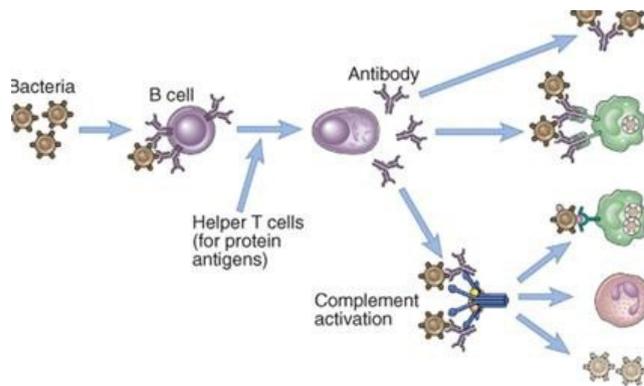
Frecuencia de aproximadamente

2%-4%

20 a 40 años

Mujeres 10:1

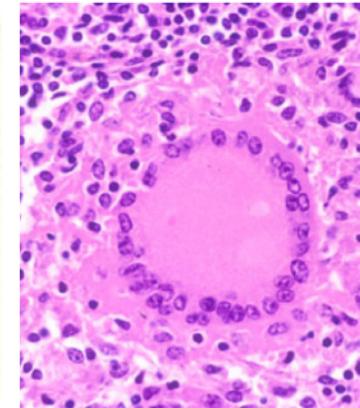
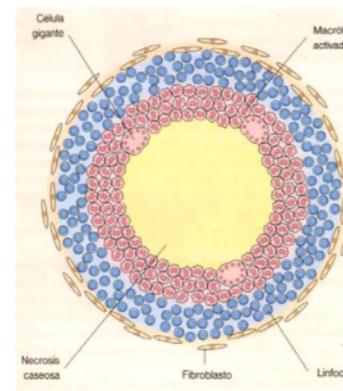
# Mecanismos por los cuales las Enfermedades por Hipersensibilidad causan enfermedad



**Reacción frente  
microbios**

Reacciones excesivas

Microbios son inusualmente persistentes



Reacciones cruzadas con antígenos propios

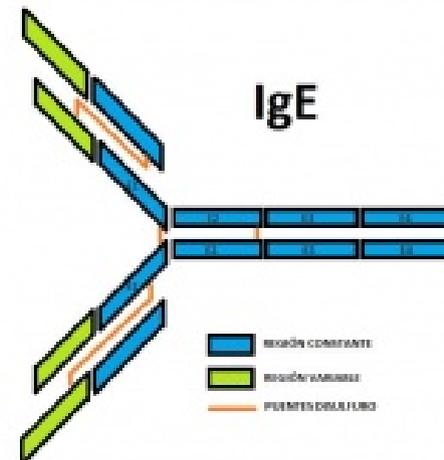
# Mecanismos por los cuales las Enfermedades por Hipersensibilidad causan enfermedad

Sustancias ambientales inocuas



Antígenos ambientales

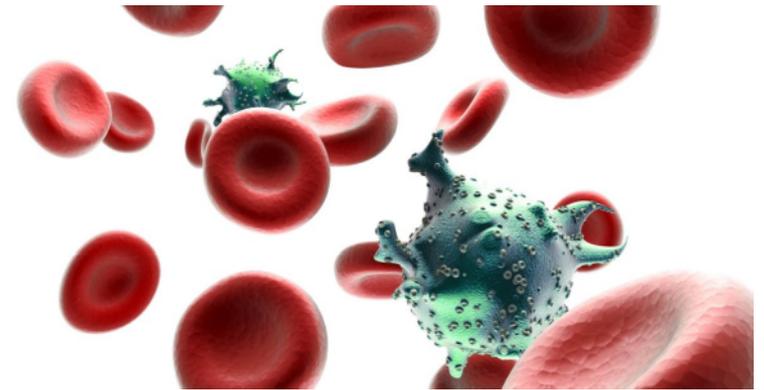
20 % de la población responde anormal



Inmediatas

# Generalidades de las reacciones de hipersensibilidad

- Enfermedades muy heterogéneas desde el punto de vista clínico
- Crónicas
- Progresivas
- De difícil diagnóstico
- Difíciles de controlar



Su clasificación se establece según el Mecanismo efector responsable de la lesión.

# Clasificación de las reacciones por hipersensibilidad

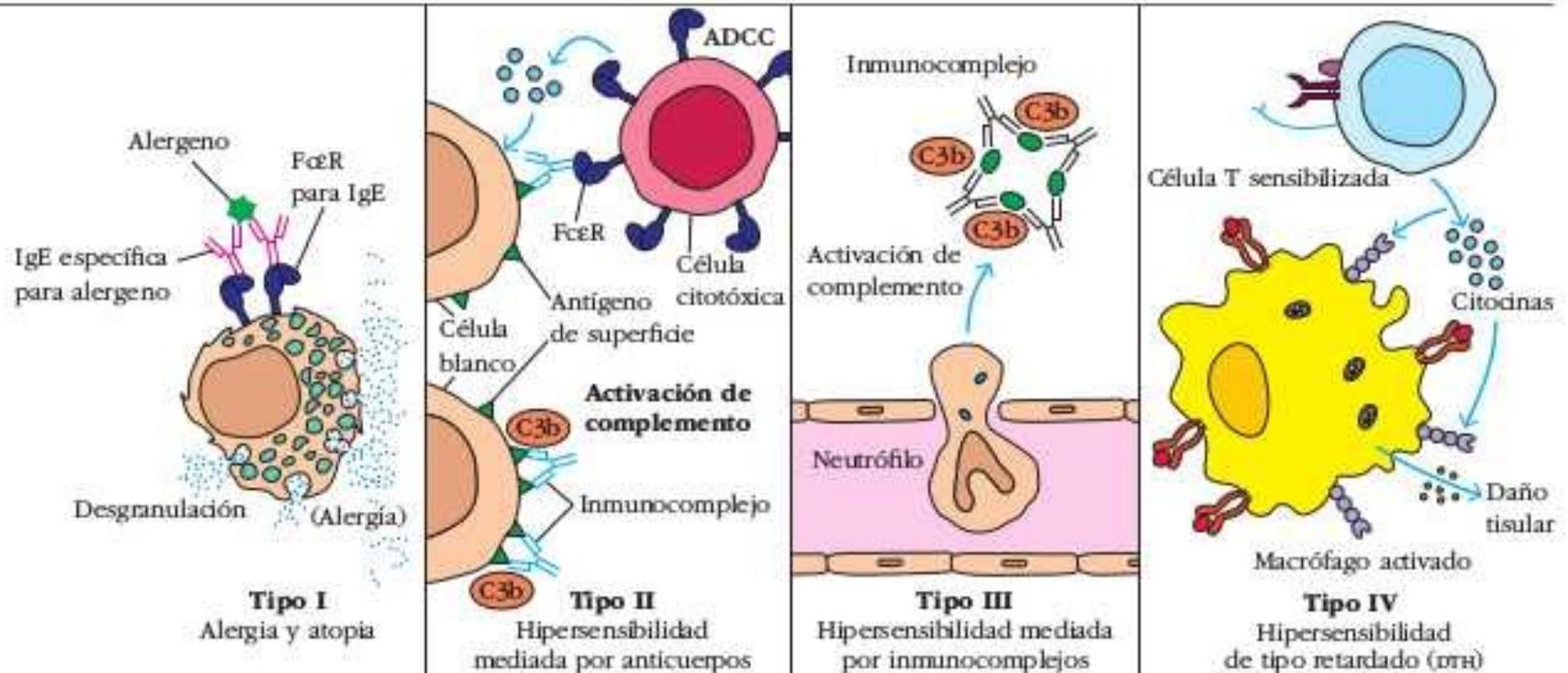
Type of Hypersensitivity	Pathologic Immune Mechanisms	Mechanisms of Tissue Injury and Disease
Immediate hypersensitivity: type I	IgE antibody	Mast cells and their mediators (vasoactive amines, lipid mediators, cytokines)
Antibody mediated: type II	IgM, IgG antibodies against cell surface or extracellular matrix antigens	Opsonization and phagocytosis of cells Complement- and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes (neutrophils, macrophages) Abnormalities in cellular functions, e.g., hormone receptor signaling
Immune complex mediated: type III	Immune complexes of circulating antigens and IgM or IgG antibodies	Complement- and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes
T cell mediated: type IV	CD4 <sup>+</sup> T cells (cytokine-mediated inflammation) CD8 <sup>+</sup> CTLs (T cell-mediated cytotoxicity)	Recruitment and activation of leukocytes Direct target cell killing, cytokine-mediated inflammation

No existe un mecanismo único de producción de las reacciones de hipersensibilidad

Enfermedades de hipersensibilidad inmediata inducidas por drogas  
NO MEDIADAS POR IgE. Producen degranulación directa de los mastocitos y activan el complemento.

- Infusiones líquidas que contienen lípidos anfifílicos formadores de micelas
- Agentes de contraste basados en yodo con escasa solubilidad en agua

# Clasificación de las reacciones por hipersensibilidad

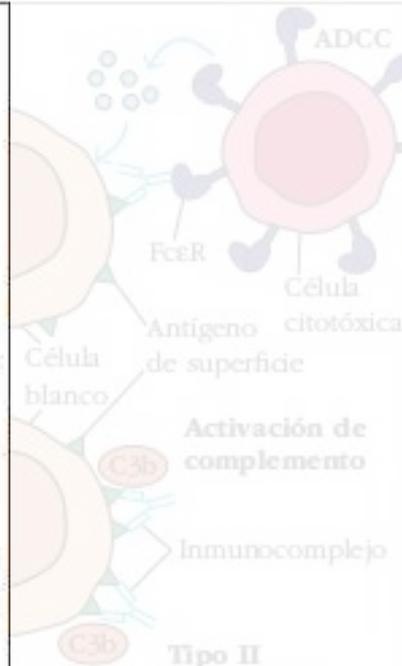


Mediador inmunitario	IgE	IgG o IgM	Inmunocomplejos	Células T
Mecanismo	El Ag induce formación de enlaces covalentes de IgE unida a mastocitos y basófilos, con liberación de mediadores vasoactivos.	Ab dirigido contra antígenos de superficie celular mediada por destrucción de células por medio de activación de complemento o ADCC.	Complejos de Ag-Ab depositados en diversos tejidos inducen activación de complemento y una respuesta inflamatoria resultante mediada por infiltración masiva de neutrófilos.	Células T ( $T_H1$ , $T_H2$ y otras) sensibilizadas liberan citocinas que activan macrófagos o células $T_C$ que median daño celular directo.
Manifestaciones típicas	Incluye anafilaxia sistémica y anafilaxia localizada, como fiebre del heno, asma, urticaria, alergias alimentarias y eccema.	Incluye reacciones de transfusión de sangre, eritroblastosis fetal y anemia hemolítica autoinmunitaria.	Incluye reacción de Arthus localizada y reacciones generalizadas como enfermedad del suero, vasculitis necrosante, glomerulonefritis, artritis reumatoide y lupus entematoso sistémico.	Incluye dermatitis por contacto, lesiones tuberculares y rechazo de injerto.

# Reacciones de Hipersensibilidad tipo I



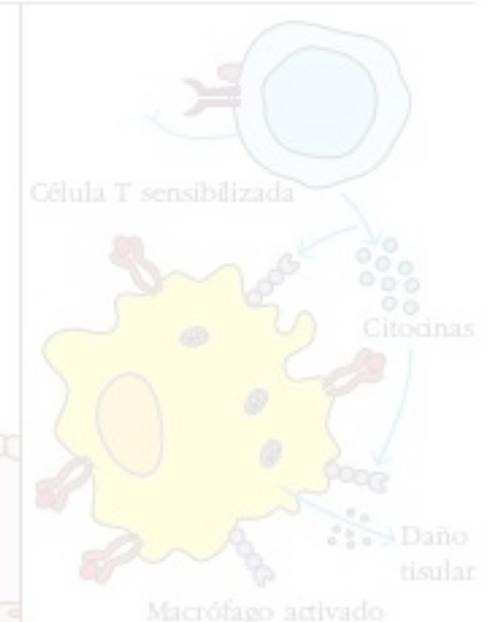
**Tipo I**  
Alergia y atopia



**Tipo II**  
Hipersensibilidad  
mediada por anticuerpos



**Tipo III**  
Hipersensibilidad mediada  
por inmunocomplejos



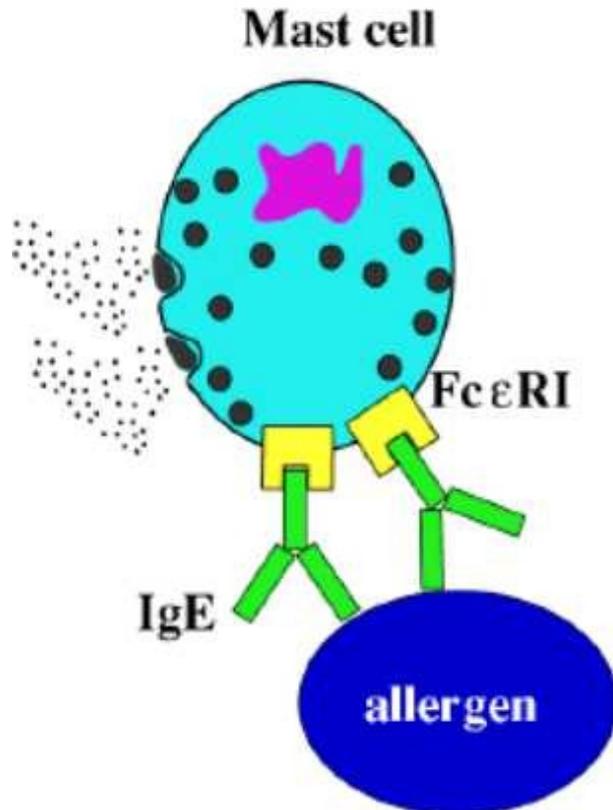
**Tipo IV**  
Hipersensibilidad  
de tipo retardado (T<sub>H</sub>1)

Mediador inmunitario	IgE	IgG o IgM	Inmunocomplejos	Células T
Mecanismo	El Ag induce formación de enlaces covalentes de IgE unida a mastocitos y basófilos, con liberación de mediadores vasoactivos.	Ab dirigido contra antígenos de superficie celular mediada por destrucción de células por medio de activación de complemento o ADCC.	Complejos de Ag-Ab depositados en diversos tejidos inducen activación de complemento y una respuesta inflamatoria resultante mediada por infiltración masiva de neutrófilos.	Células T (T <sub>H</sub> 1, T <sub>H</sub> 2 y otras) sensibilizadas liberan citocinas que activan macrófagos o células T <sub>C</sub> que median daño celular directo.
Manifestaciones típicas	Incluye anafilaxia sistémica y anafilaxia localizada, como fiebre del heno, asma, urticaria, alergias alimentarias y eccema.	Incluye reacciones de transfusión de sangre, eritroblastosis fetal y anemia hemolítica autoinmunitaria.	Incluye reacción de Arthus localizada y reacciones generalizadas como enfermedad del suero, vasculitis necrosante, glomerulonefritis, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.	Incluye dermatitis por contacto, lesiones tuberculares y rechazo de injerto.

# Reacciones de Hipersensibilidad tipo I generalidades

- Reacciones inmediatas
- Inducidas por alérgenos generalmente inocuos
- conducen a la producción de anticuerpos tipo IgE

## Type I hypersensitivity



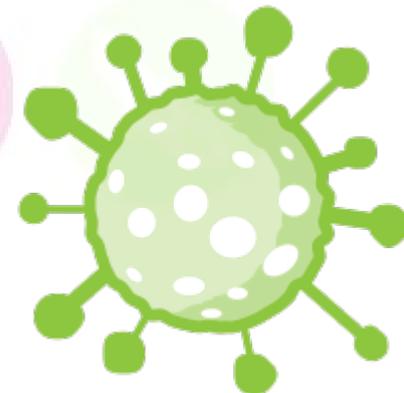
# Ejemplo de Alérgenos

Table 15.2. Some examples of allergens.

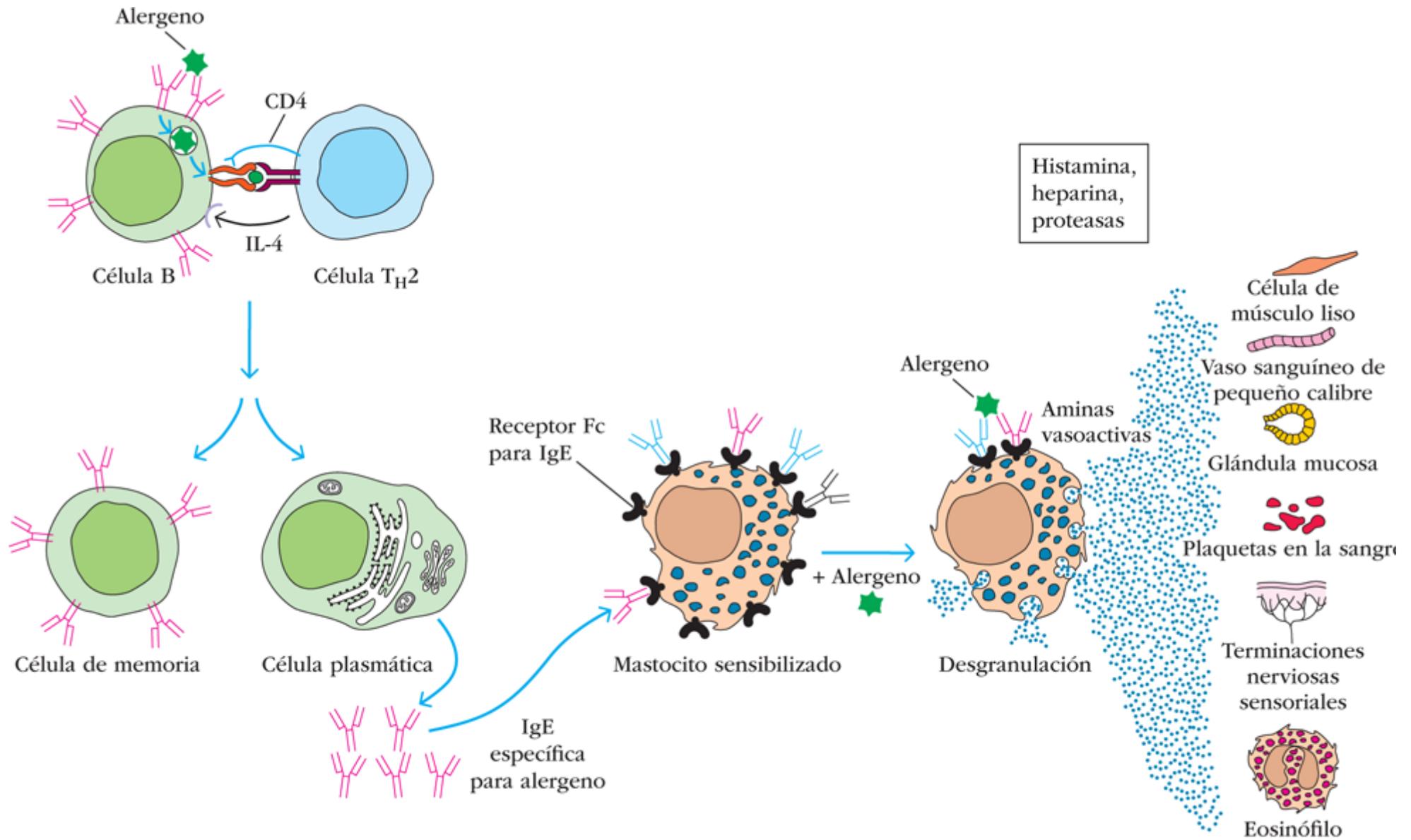
Category	Origin	Allergens	Example
Insect	House dust mite ( <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> ) feces	Der p 1–Der p 14	Der p 1: cysteine protease
	Honeybee ( <i>Apis mellifera</i> ) venom	Api m 1–7	Api m 1: phospholipase A <sub>2</sub>
	German cockroach ( <i>Blattella germanica</i> )	Bla g 1–6	Bla g 2: aspartic protease
Companion animals	Cat ( <i>Felis domesticus</i> )	Fel d 1–7	Fel d 4: lipocalin
	Dog ( <i>Canis domesticus</i> )	Can f 1–4	Can f 3: albumin
Trees	Birch ( <i>Betula verrucosa</i> )	Bet v 1–7	Bet v7: cyclophilin
	Hazel ( <i>Corylus avellana</i> )	Cor a 1–11	Cor a 8: lipid transfer protein
Grasses and plants	Timothy grass ( <i>Phleum pratense</i> )	Phl p 1–13	Phl p 13: polygalacturonase
	Perennial ryegrass ( <i>Lolium perenne</i> )	Lol p 1–11	Lol p 11: trypsin inhibitor
	Short ragweed ( <i>Ambrosia artemisiifolia</i> )	Amb a 1–7	Amb a 5: neurophysin
Molds	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Asp f 1–23	Asp f 12: heat shock protein p90
	<i>Cladosporium herbarum</i>	Cla h 1–12	Cla h 3: aldehyde dehydrogenase
Foods	Peanut	Ara h 1–8	Ara h 1: vicilin
	Cows' milk ( <i>Bos domesticus</i> )	Bos d 1–8	Bos d 4: $\alpha$ -lactalbumin
	Chickens' eggs ( <i>Gallus domesticus</i> )	Gal d 1–5	Gal d 2: ovalbumin
Drugs	Penicillin	–	Amoxicillin
	Fluoroquinolone	–	Ciprofloxacin
Occupational allergens	Toluene diisocyanate	–	–
	Latex (derived from the rubber tree, <i>Hevea brasiliensis</i> )	Hev b 1–13	Hev b 1: elongation factor

# Propiedades de los Alérgenos

- Proteínas de bajo peso molecular (15.000-40.000)
- Solubles
- Pueden ser enzimas
- Cada aeroalergeno es un sistema multiantigénico
- Propiedades alérgicas relacionadas a su actividad enzimática, propiedades aerodinámicas, dosis, vía de administración, presencia de adyuvantes o constitución genética del individuo

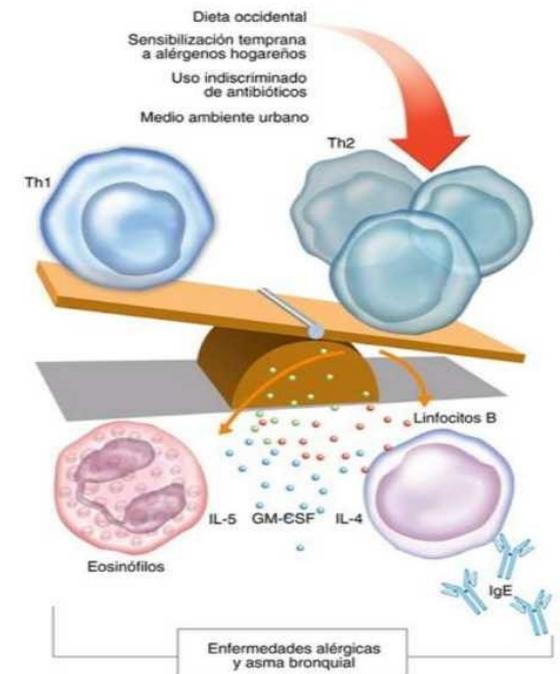
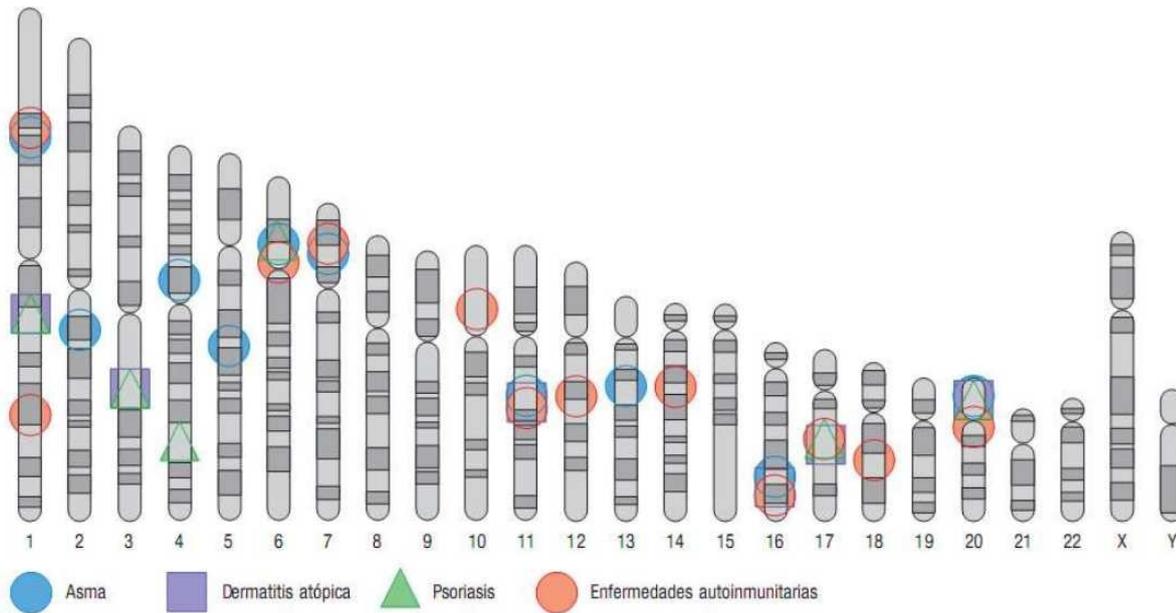


# Reacciones de Hipersensibilidad tipo I



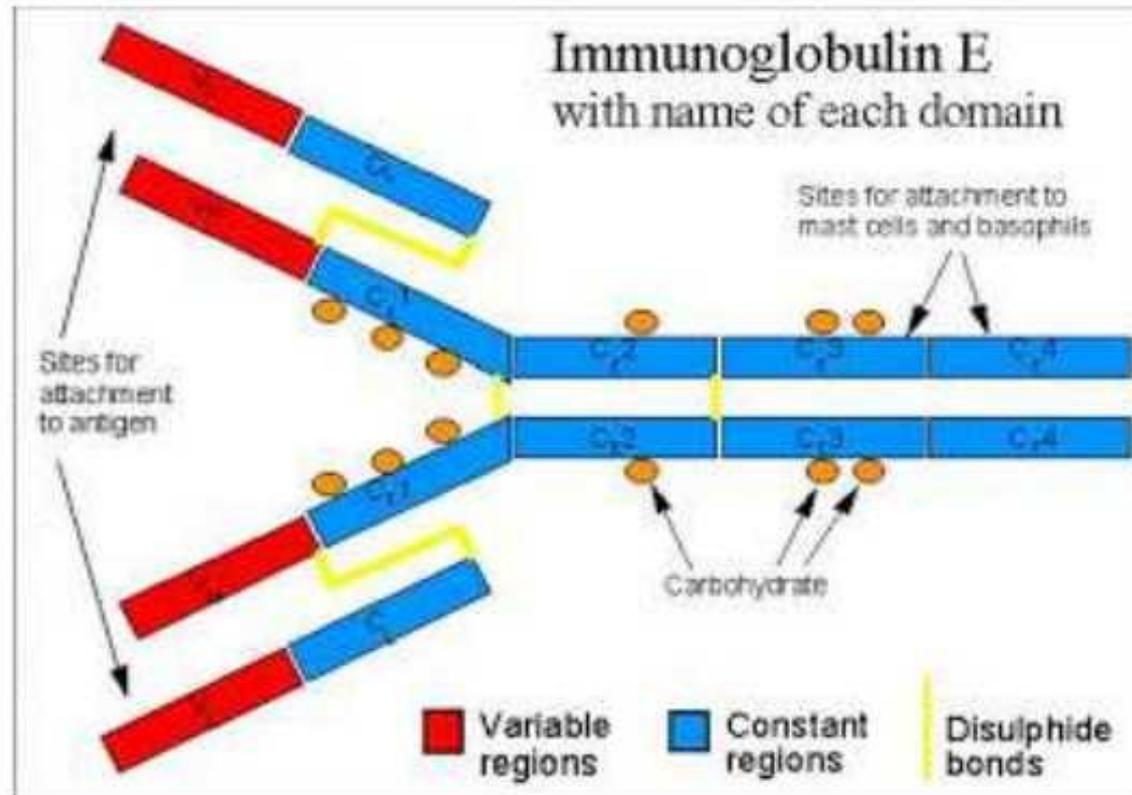
# Predisposición a reacciones de tipo I

- 70% de los descendientes con ambos padres atópicos, pueden ser atópicos
- 30% de los descendientes con un sólo padre atópico pueden ser atópicos también



# Componentes implicados en la Hipersensibilidad tipo I

- Respuesta normal de IgE en defensa contra infecciones helmínticas
- Citoquinas inductoras de la producción de IgE (IL-4, IL-13)



La IgE sensibiliza a los Mastocitos mediante su unión a receptores Fc específicos para la cadena pesada  $\epsilon$ .

La regulación de su síntesis depende de la tendencia de cada individuo a desarrollar una respuesta de tipo Th2 frente a los alérgenos.

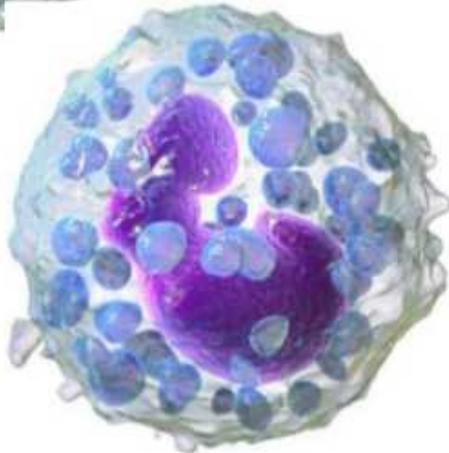


# Componentes implicados en la Hipersensibilidad tipo I

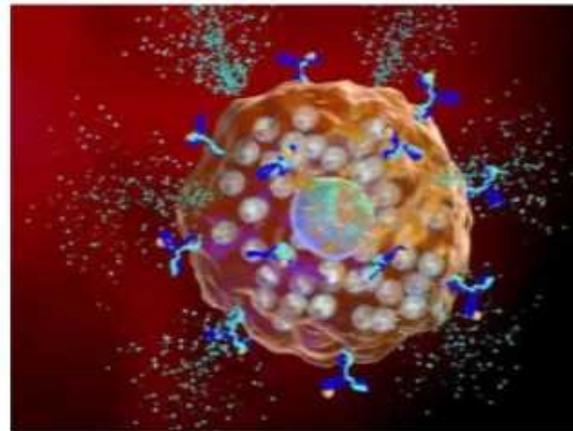


**EOSINOFILO**

CELULAS EFECTORAS



**BASOFILO**

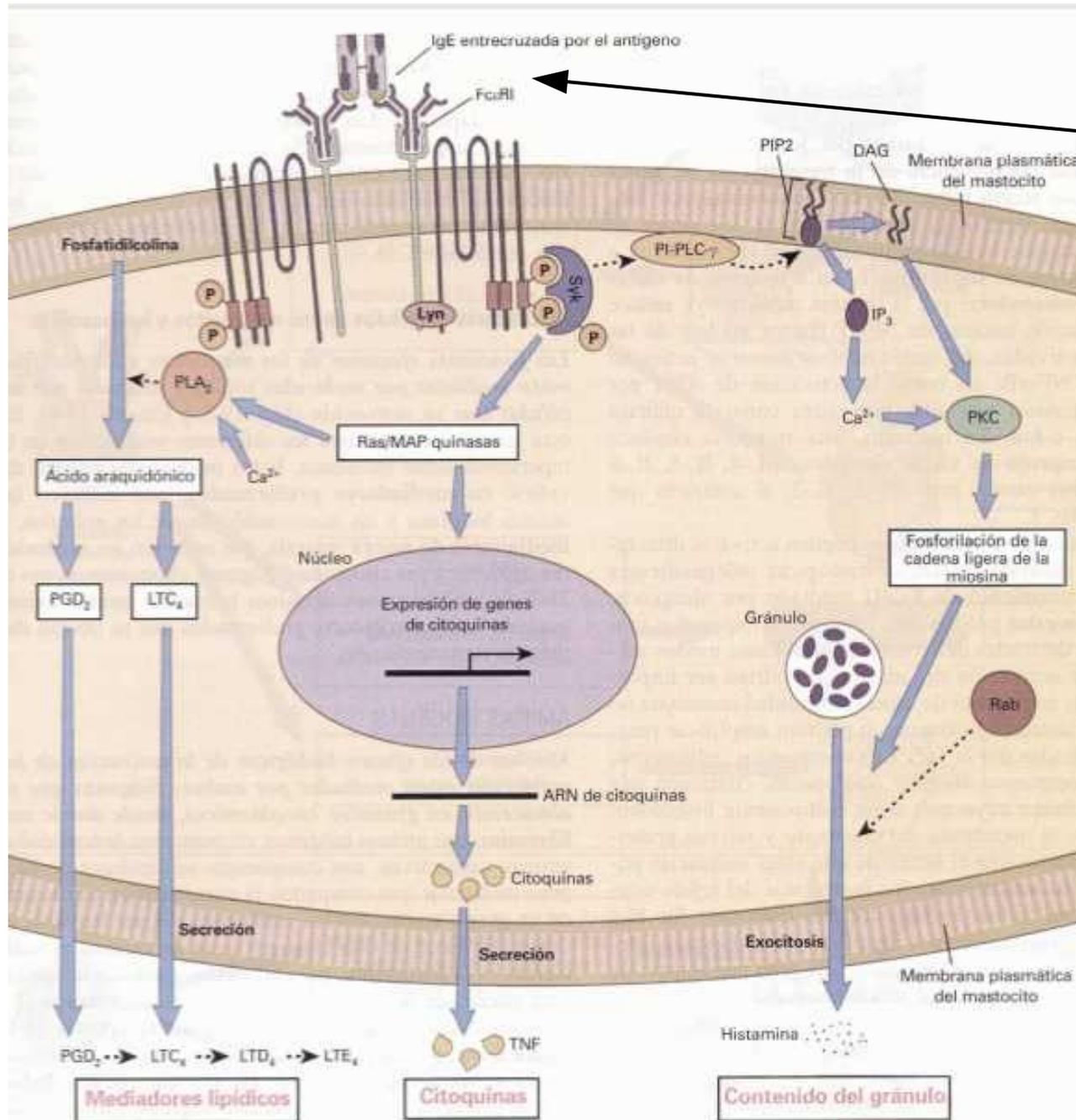


**MASTOCITO**

# Principales mediadores implicados en la Hipersensibilidad tipo I

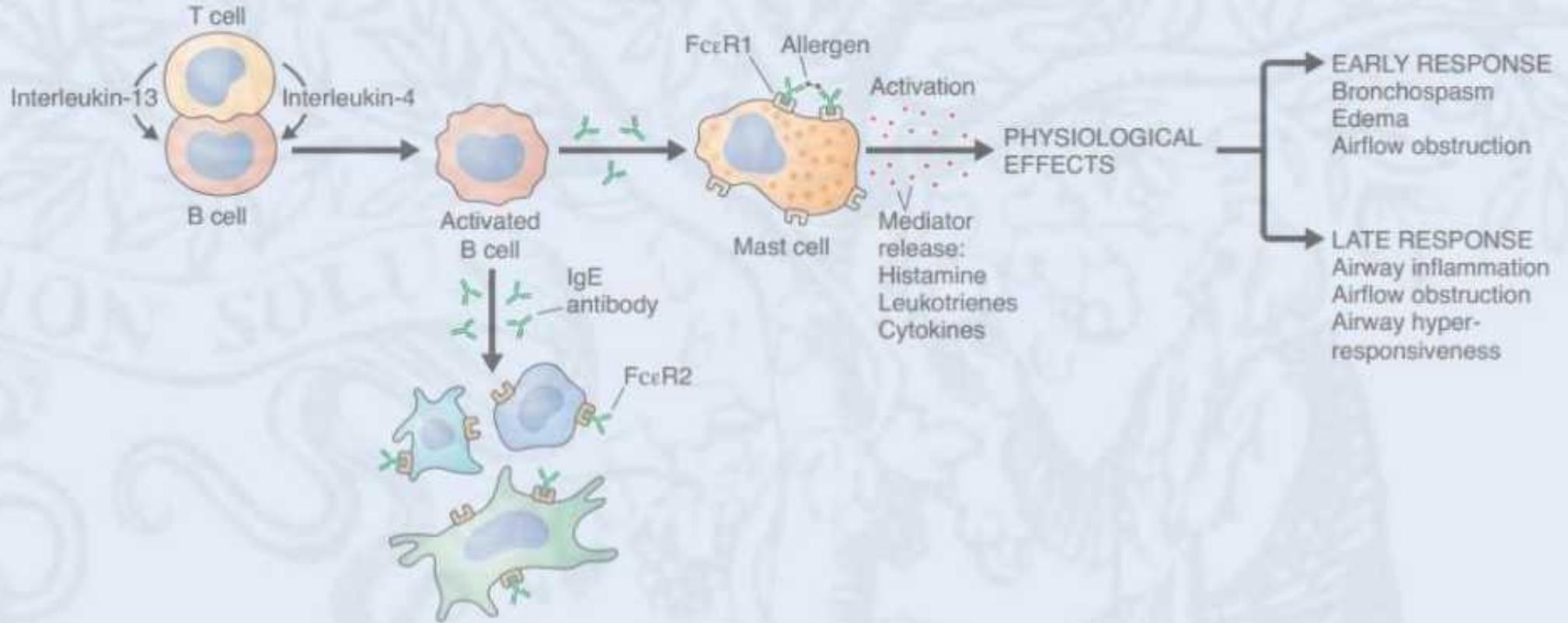
MEDIADOR	EFECTO
<b>PREFORMADOS</b>	
Histamina	Incremento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso
Proteasas neutras (triptasa o quimasa), hidrolasa ácida, catepsina G, carboxipeptidasa	Secreción de moco bronquial, degradación de la membrana basal vascular
Factor quimiotáctico del eosinófilo	Quimiotaxis del eosinófilo
Factor quimiotáctico del neutrófilo	Quimiotaxis del neutrófilo
<b>NEOFORMADOS</b>	
Prostaglandina D2	Vasodilatación, broncoconstricción, quimiotaxis de neutrófilos
Leucotrieno C4, D4, E4	Broncoconstricción prolongada, secreción de moco, aumento de la permeabilidad vascular
Factor activador de las plaquetas	Quimiotaxis y activación de leucocitos, broncoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular
Citoquinas	
IL-3	Induce proliferación de mastocitos
IL-4, IL-13	Induce diferenciación a Th2
IL-5	Induce producción y activación de eosinófilos
TNF, MIP-1	Induce inflamación/reacción de fase tardía

# Activación del mastocito Hipersensibilidad tipo I

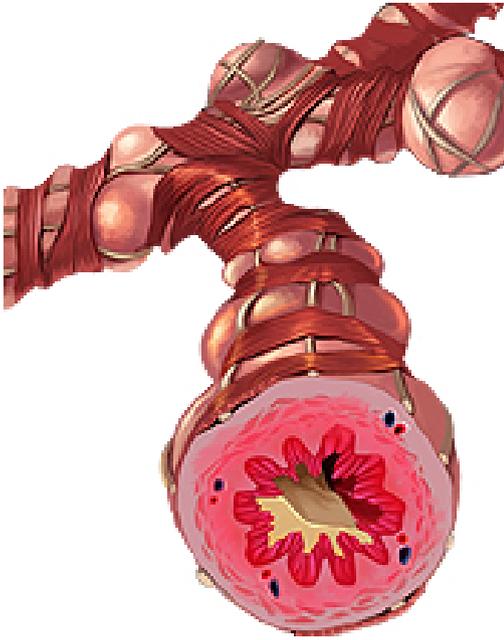


Entrecruzamiento

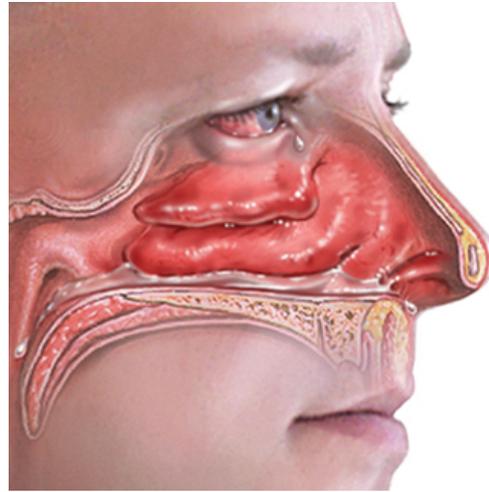
# Hipersensibilidad tipo I



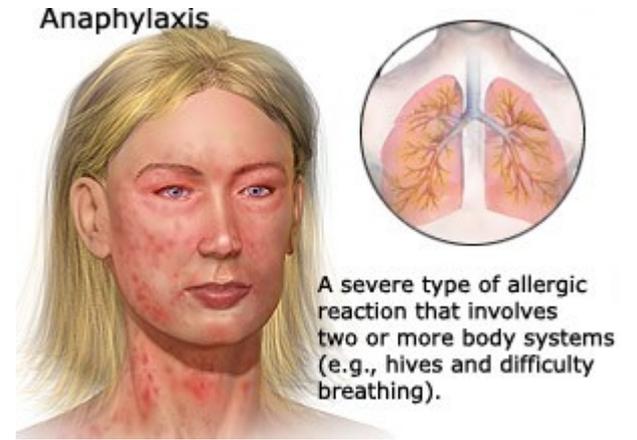
# Enfermedades por Hipersensibilidad tipo I



Asma Bronquial



Rinitis Alergica



Anafilaxia

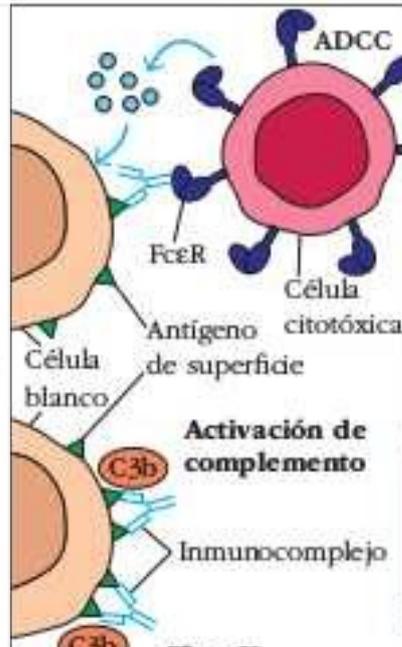


Dermatitis Atópica

# Reacciones de hipersensibilidad tipo II



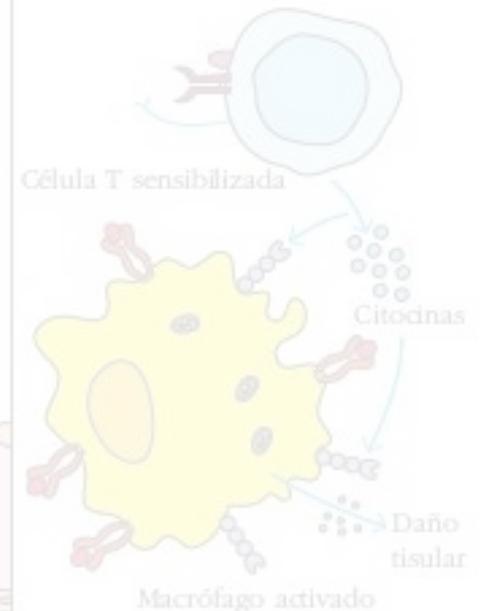
**Tipo I**  
Alergia y atopia



**Tipo II**  
Hipersensibilidad  
mediada por anticuerpos



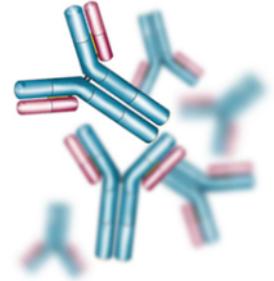
**Tipo III**  
Hipersensibilidad mediada  
por inmunocomplejos



**Tipo IV**  
Hipersensibilidad  
de tipo retardado (T<sub>H</sub>1)

Mediador inmunitario	IgE	IgG o IgM	Inmunocomplejos	Células T
Mecanismo	El Ag induce formación de enlaces covalentes de IgE unida a mastocitos y basófilos, con liberación de mediadores vasoactivos.	Ab dirigido contra antígenos de superficie celular mediada por destrucción de células por medio de activación de complemento o ADCC.	Complejos de Ag-Ab depositados en diversos tejidos inducen activación de complemento y una respuesta inflamatoria resultante mediada por infiltración masiva de neutrófilos.	Células T (T <sub>H</sub> 1, T <sub>H</sub> 2 y otras) sensibilizadas liberan citocinas que activan macrófagos o células T <sub>C</sub> que median daño celular directo.
Manifestaciones típicas	Incluye anafilaxia sistémica y anafilaxia localizada, como fiebre del heno, asma, urticaria, alergias alimentarias y eccema.	Incluye reacciones de transfusión de sangre, eritroblastosis fetal y anemia hemolítica autoinmunitaria.	Incluye reacción de Arthus localizada y reacciones generalizadas como enfermedad del suero, vasculitis necrosante, glomerulonefritis, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.	Incluye dermatitis por contacto, lesiones tuberculares y rechazo de injerto.

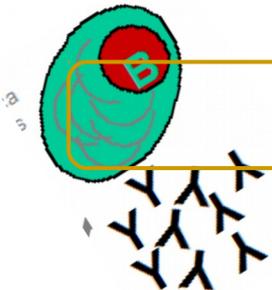
# Generalidades de las reacciones de hipersensibilidad



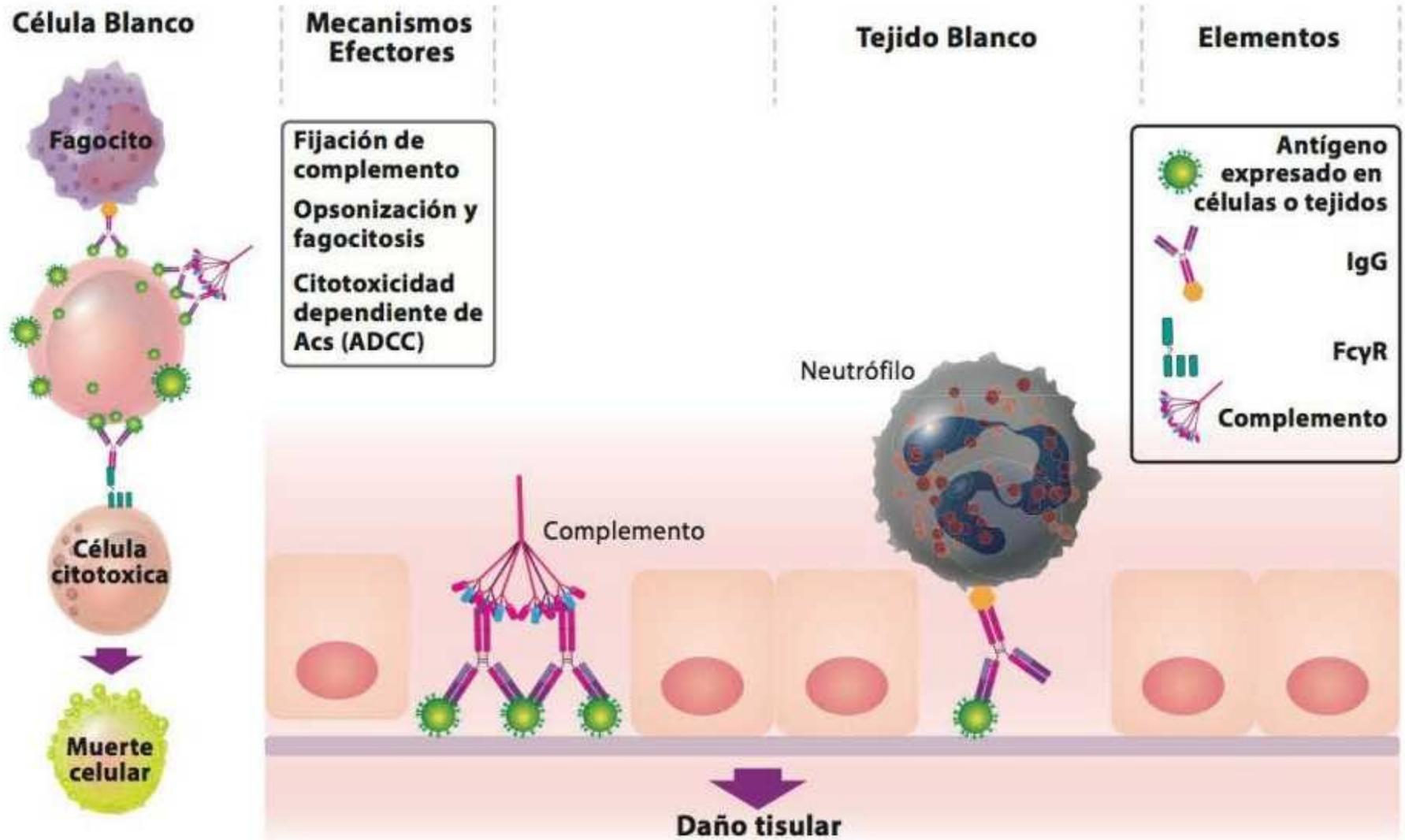
## ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR ANTICUERPOS

- Mecanismo de daño de tipo humoral
- Mediado por inmunoglobulinas (IgG e IgM)
- Capacidad de opsonizar, reclutar leucocitos y de activar el complemento, accionando respuestas inflamatorias, o de inducir cambios funcionales a nivel de receptores celulares

Citotóxica, Bloqueante o Estimulante



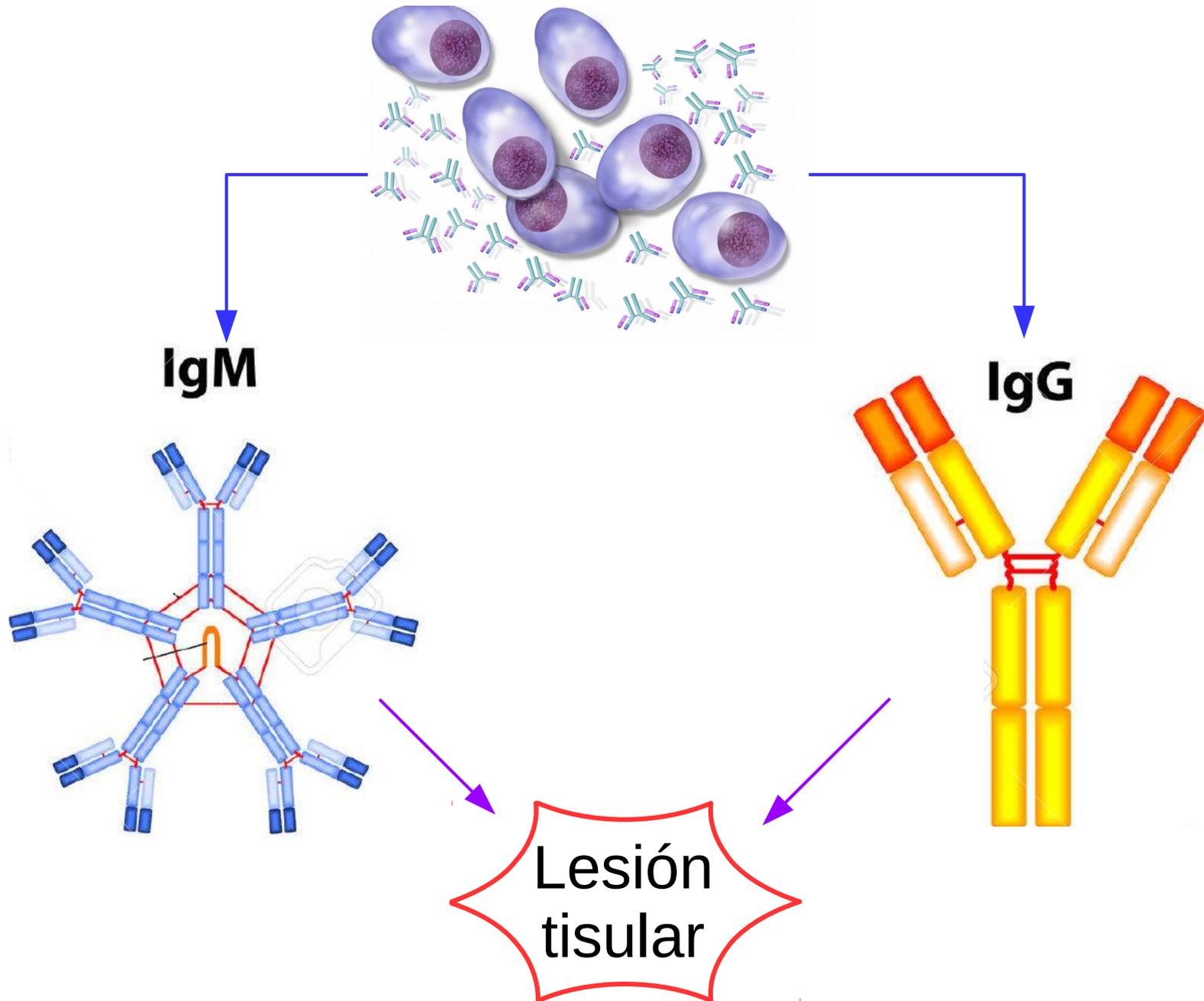
# Esquema de los mecanismos implicados en las reacciones de hipersensibilidad tipo II



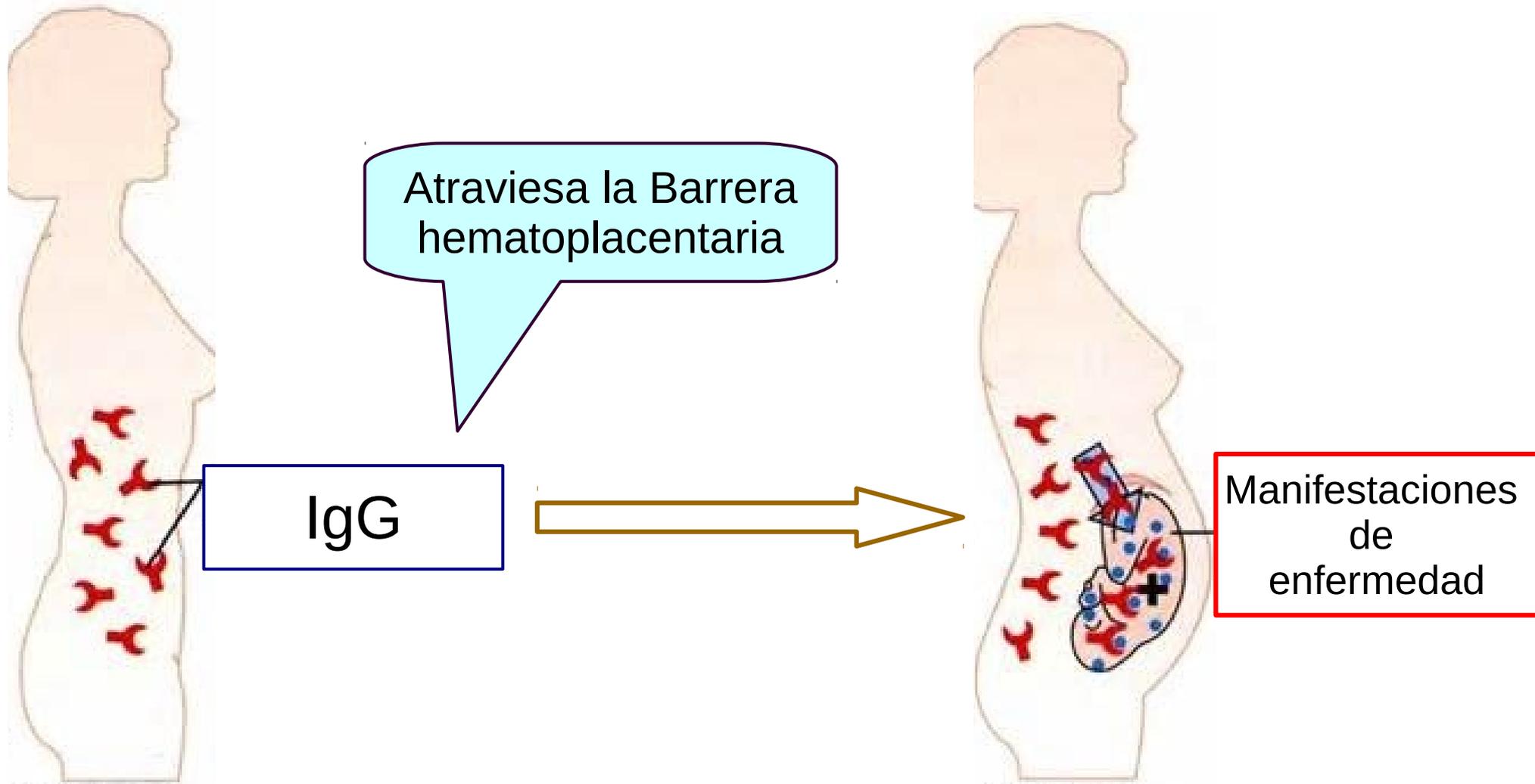
**Figura 19-1.**

Representación esquemática de los mediadores y los mecanismos efectores que participan en las reacciones de hipersensibilidad tipo II

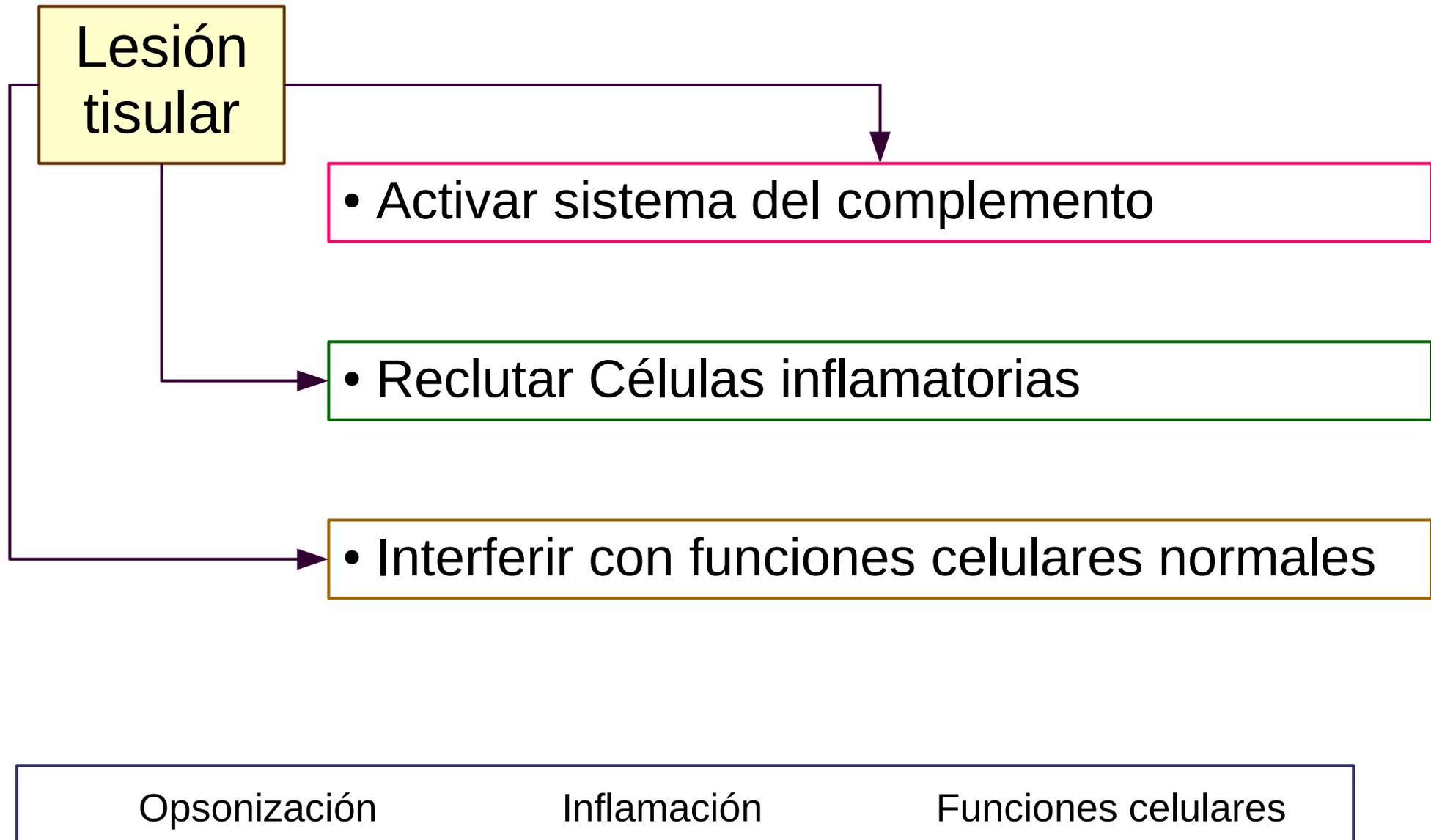
# Mediadores en las Reacciones de hipersensibilidad tipo II



# Situaciones especiales en la hipersensibilidad tipo II

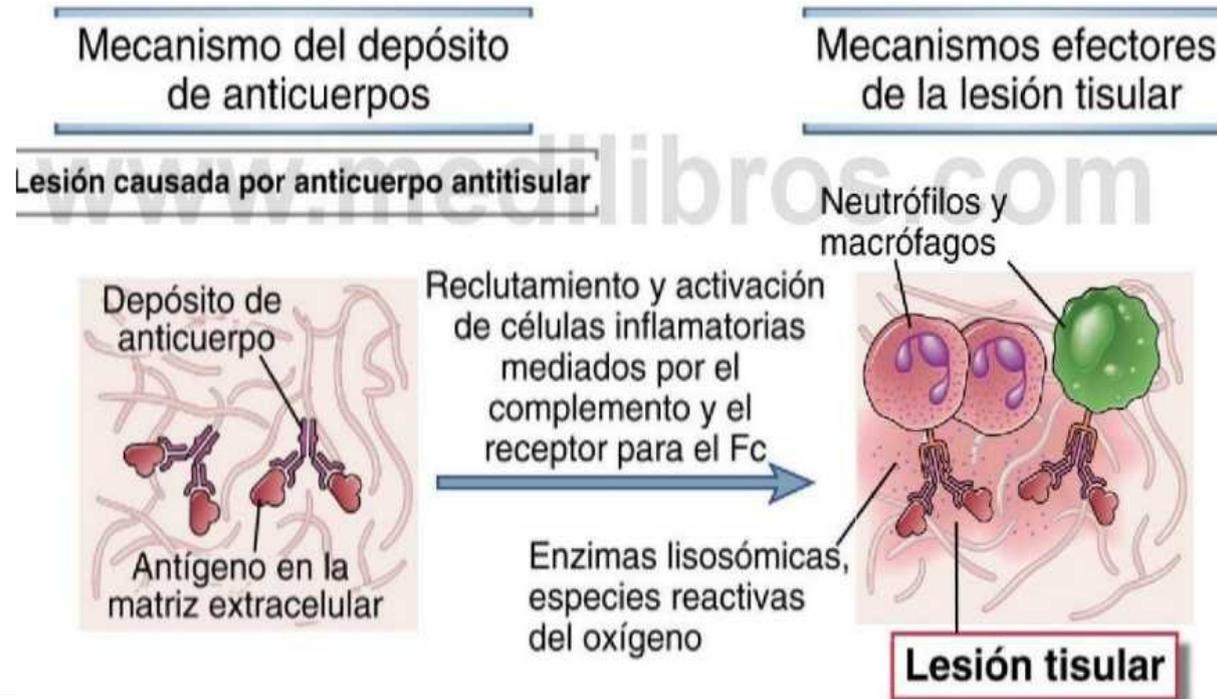


# Mecanismos de lesión tisular en las reacciones de hipersensibilidad tipo II



# Mecanismos de lesión tisular en las reacciones de hipersensibilidad tipo II

- Anticuerpos contra antígenos celulares y tisulares fijados



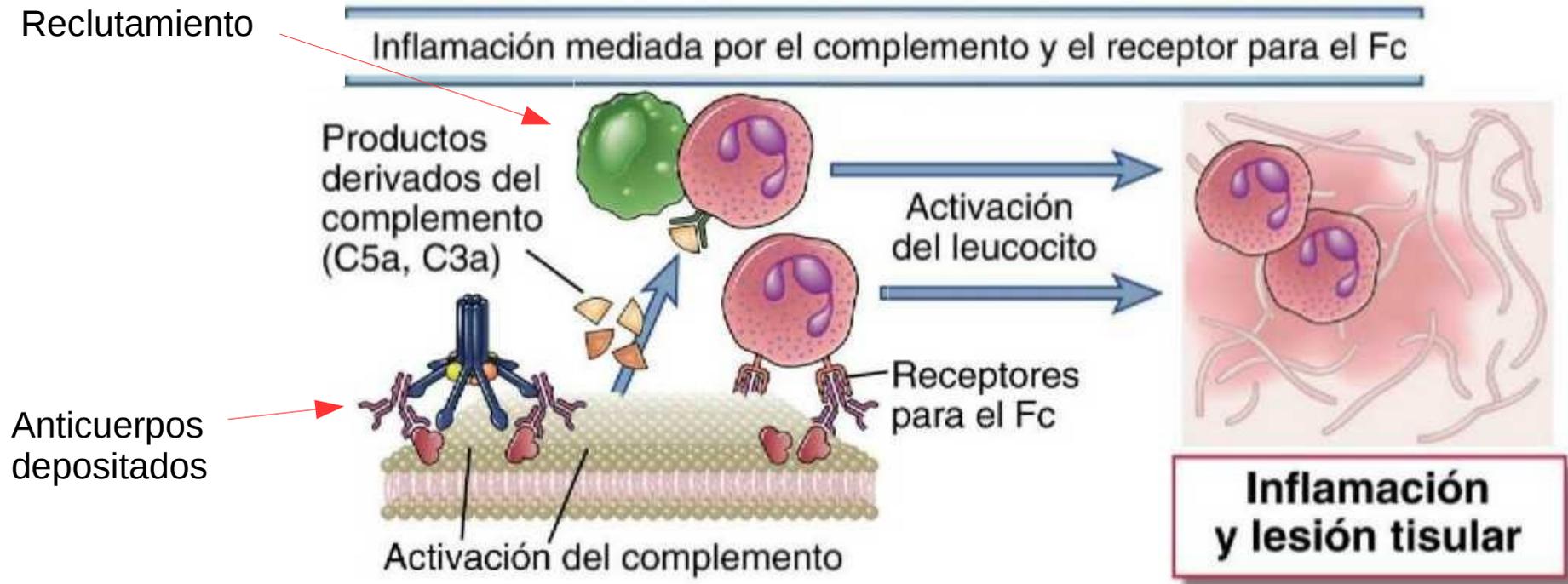
- Afectan específicamente a células o tejidos
- Generalmente no son enfermedades sistémicas
- Tres mecanismos principales

# Mecanismos de lesión tisular en las reacciones de hipersensibilidad tipo II



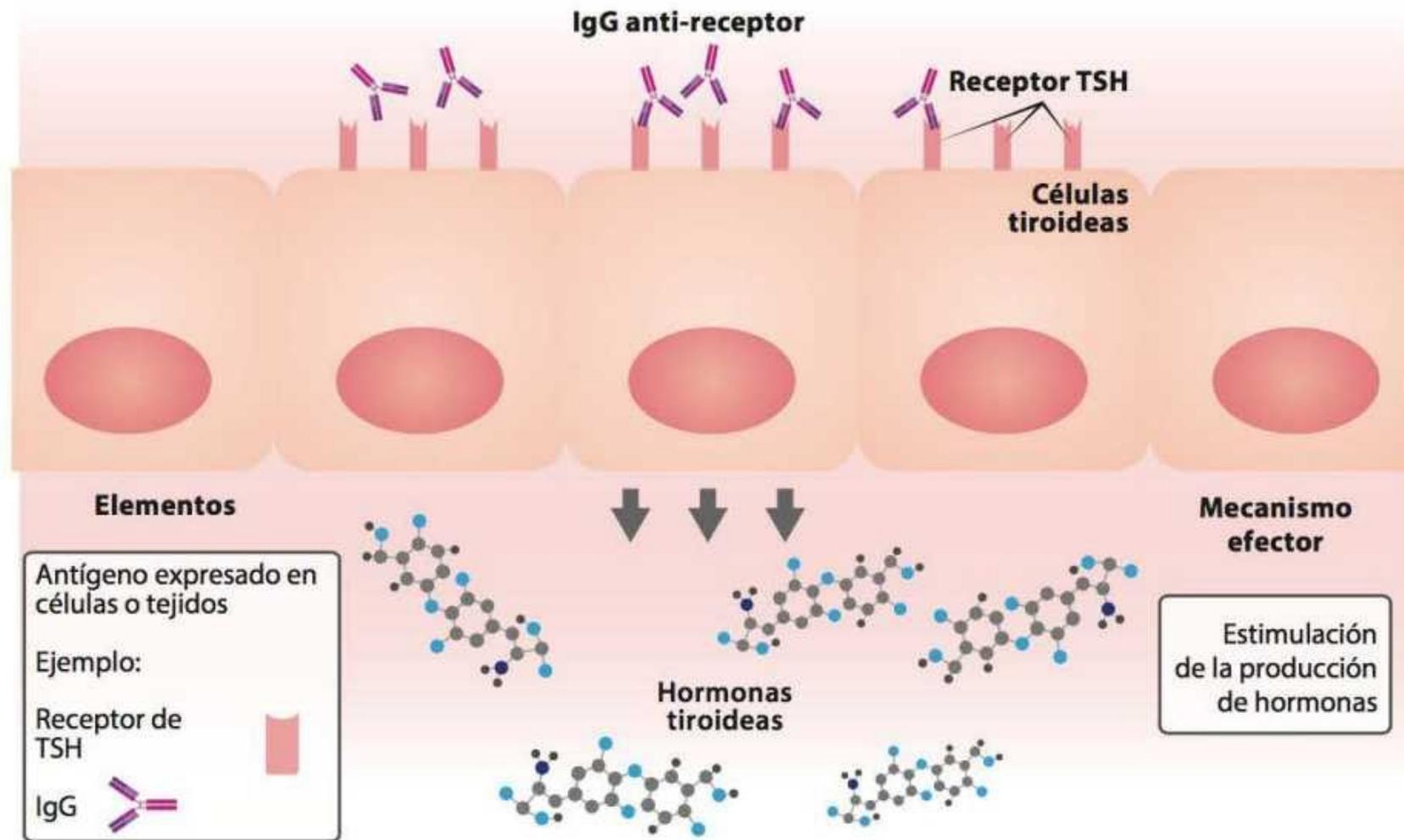
- Anemia hemolítica autoinmune
- Purpura trombocitopénica autoinmune
- Hemólisis en reacciones transfusionales

# Mecanismos de lesión tisular en las reacciones de hipersensibilidad tipo II



- Glomerulonefritis mediada por anticuerpos

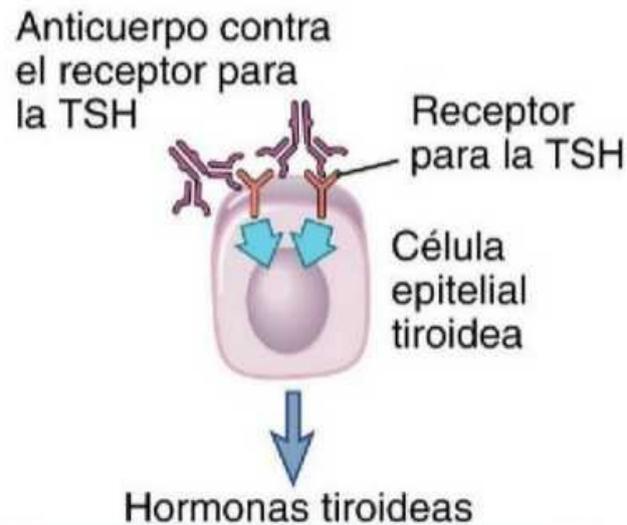
# Respuestas fisiológicas anormales en las reacciones de hipersensibilidad tipo II



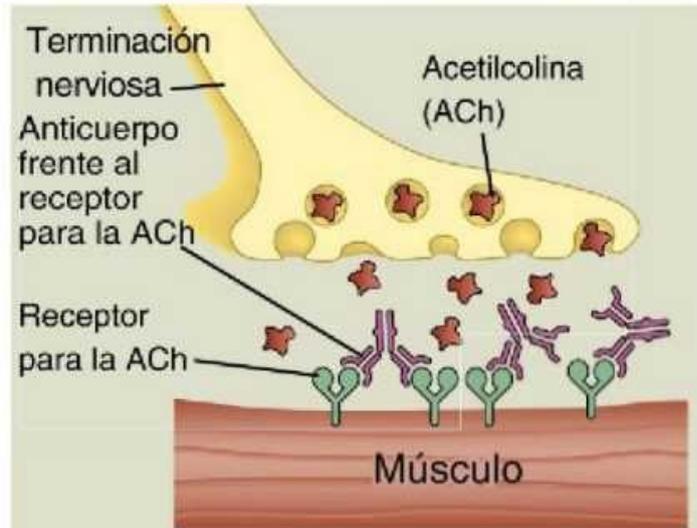
- Enfermedad de graves

# Mecanismos de lesión tisular en las reacciones de hipersensibilidad tipo II

Respuestas fisiológicas anómalas sin lesión celular ni tisular



**El anticuerpo estimula al receptor sin ligando**



**El anticuerpo inhibe la unión del ligando al receptor**

- Miastenia gravis
- Anemia perniciosa (contra el factor intrínseco)

# Enfermedades Causadas por las reacciones de hipersensibilidad tipo II

**TABLA 19-2 Ejemplos de enfermedades causadas por anticuerpos específicos frente a células o tejidos**

Enfermedad	Antígeno diana	Mecanismos de la enfermedad	Manifestaciones clínico-patológicas
Anemia hemolítica autoinmune	Proteínas de la membrana del eritrocito	Oponización y fagocitosis de eritrocitos, lisis mediada por el complemento	Hemólisis, anemia
Púrpura trombocitopénica autoinmune	Proteínas de la membrana de la plaqueta (integrina gplIb-IIIa)	Oponización y fagocitosis de plaquetas	Hemorragia
Pénfigo vulgar	Proteínas en uniones intercelulares de células epidérmicas (desmogleína)	Activación mediada por anticuerpos de proteasas, ruptura de adhesiones intercelulares	Vesículas cutáneas (ampollas)
Vasculitis causada por ANCA	Proteínas del gránulo del neutrófilo, probablemente liberadas de neutrófilos activados	Desgranulación del neutrófilo e inflamación	Vasculitis
Síndrome de Goodpasture	Proteína no colagenosa NC1 de la membrana basal en glomérulos y pulmón	Inflamación mediada por el complemento y el receptor para el Fc	Nefritis, hemorragia pulmonar
Fiebre reumática aguda	Antígeno de la pared celular estreptocócica; el anticuerpo reacciona de forma cruzada con el antígeno miocárdico	Inflamación, activación del macrófago	Miocarditis, artritis
Miastenia grave	Receptor para la acetilcolina	El anticuerpo inhibe la unión de la acetilcolina, reduce los receptores	Debilidad muscular, parálisis
Enfermedad de Graves (hipertiroidismo)	Receptor para la TSH	Estímulo mediado por el anticuerpo de receptores para la TSH	Hipertiroidismo
Diabetes resistente a insulina	Receptor para la insulina	El anticuerpo inhibe la unión de la insulina	Diabetes mellitus
Anemia perniciosa	Factor intrínseco de células parietales gástricas	Neutralización de factor intrínseco; reducción de absorción de vitamina B <sub>12</sub>	Eritropoyesis anómala, anemia, síntomas neurológicos
<i>ANCA</i> , anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo; <i>TSH</i> , tiotropina.			

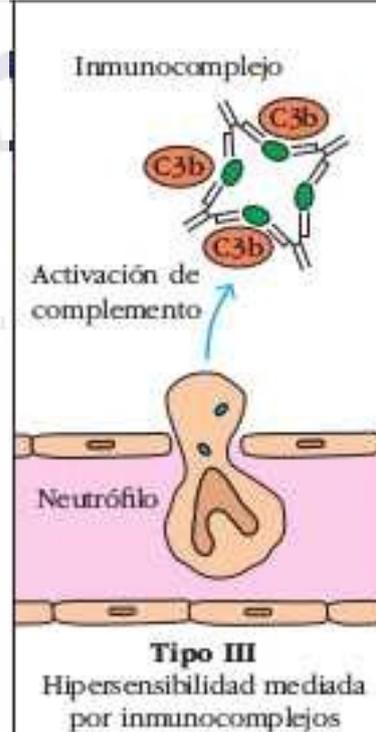
# Reacciones de hipersensibilidad tipo III



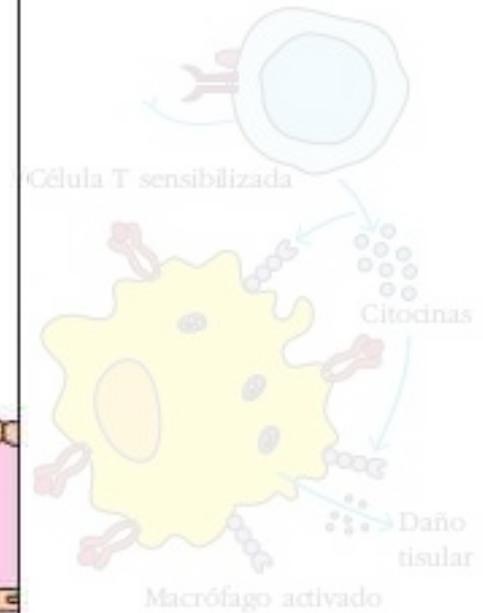
**Tipo I**  
Alergia y atopia



**Tipo II**  
Hipersensibilidad  
mediada por anticuerpos



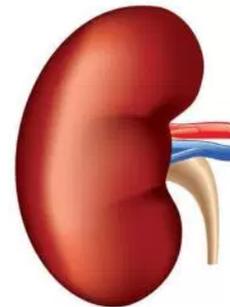
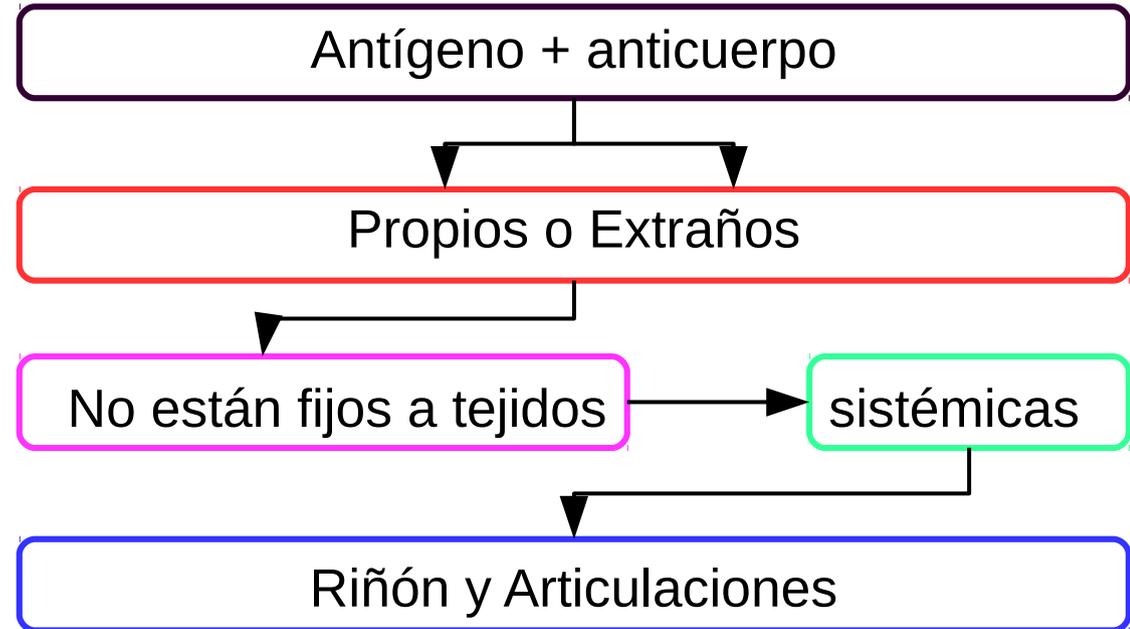
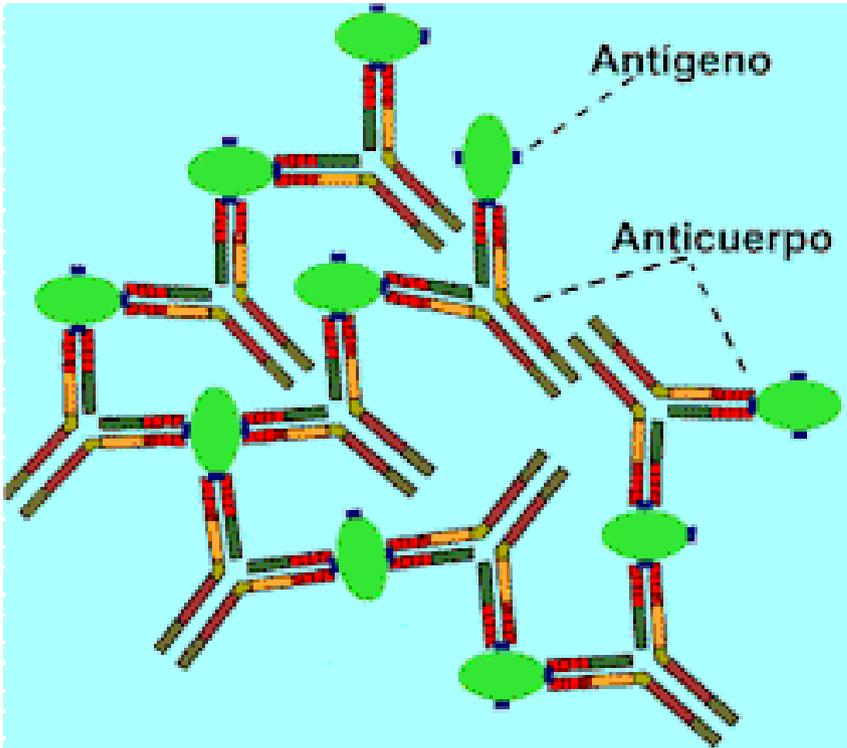
**Tipo III**  
Hipersensibilidad mediada  
por inmunocomplejos



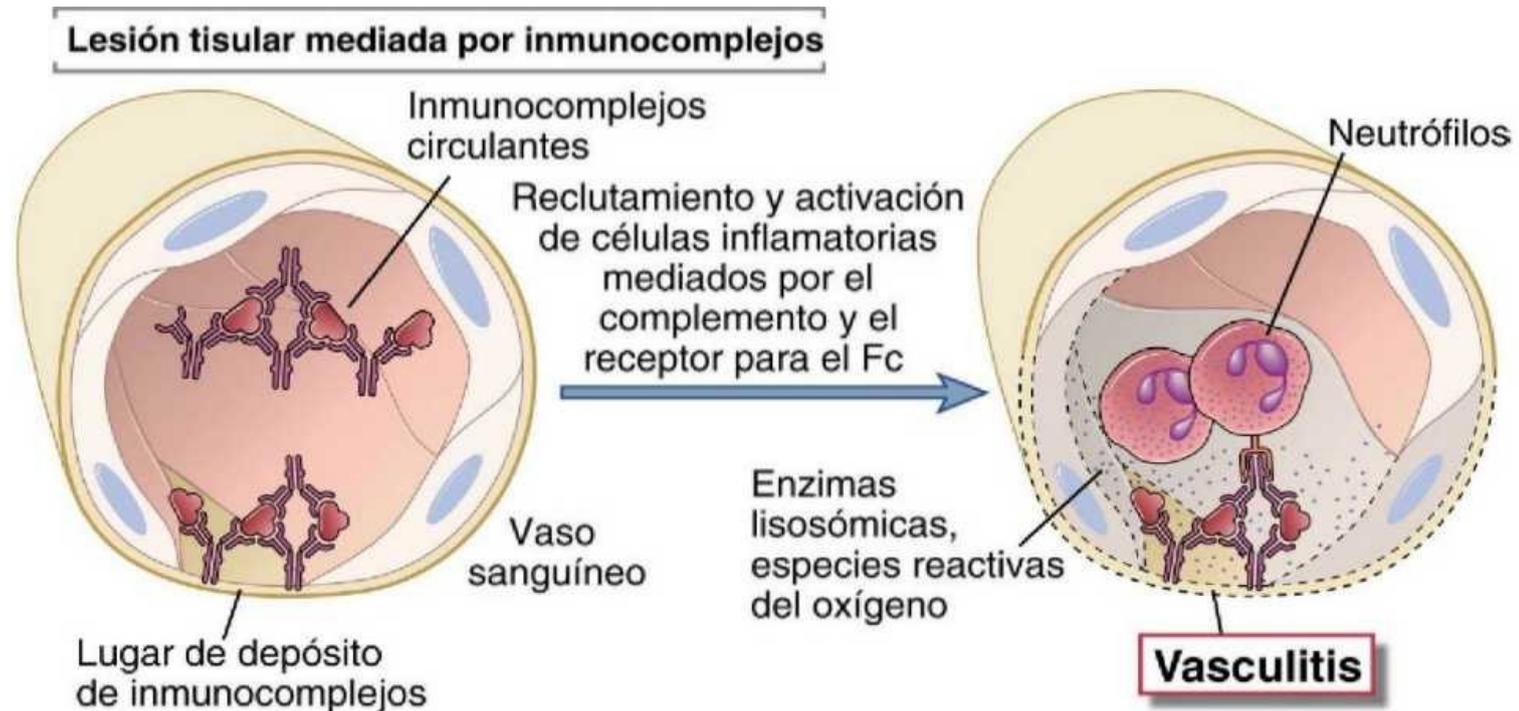
**Tipo IV**  
Hipersensibilidad  
de tipo retardado (T<sub>H</sub>1)

Mediador inmunitario	IgE	IgG o IgM	Inmunocomplejos	Células T
Mecanismo	El Ag induce formación de enlaces covalentes de IgE unida a mastocitos y basófilos, con liberación de mediadores vasoactivos.	Ab dirigido contra antígenos de superficie celular mediada por destrucción de células por medio de activación de complemento o ADCC.	Complejos de Ag-Ab depositados en diversos tejidos inducen activación de complemento y una respuesta inflamatoria resultante mediada por infiltración masiva de neutrófilos.	Células T (T <sub>H</sub> 1, T <sub>H</sub> 2 y otras) sensibilizadas liberan citocinas que activan macrófagos o células T <sub>C</sub> que median daño celular directo.
Manifestaciones típicas	Incluye anafilaxia sistémica y anafilaxia localizada, como fiebre del heno, asma, urticaria, alergias alimentarias y eccema.	Incluye reacciones de transfusión de sangre, eritroblastosis fetal y anemia hemolítica autoinmunitaria.	Incluye reacción de Arthus localizada y reacciones generalizadas como enfermedad del suero, vasculitis necrosante, glomerulonefritis, artritis reumatoide y lupus entematoso sistémico.	Incluye dermatitis por contacto, lesiones tuberculares y rechazo de injerto.

# Generalidades de las Reacciones de hipersensibilidad tipo III



# Generalidades de las Reacciones de hipersensibilidad tipo III



Causada por el depósito de:  
Complejos inmunitarios, en tejidos y sitios específicos.

Enfermedades sistémicas, con escasa especificidad por tejidos u órganos

Órganos más comúnmente afectados:

Riñones y Articulaciones

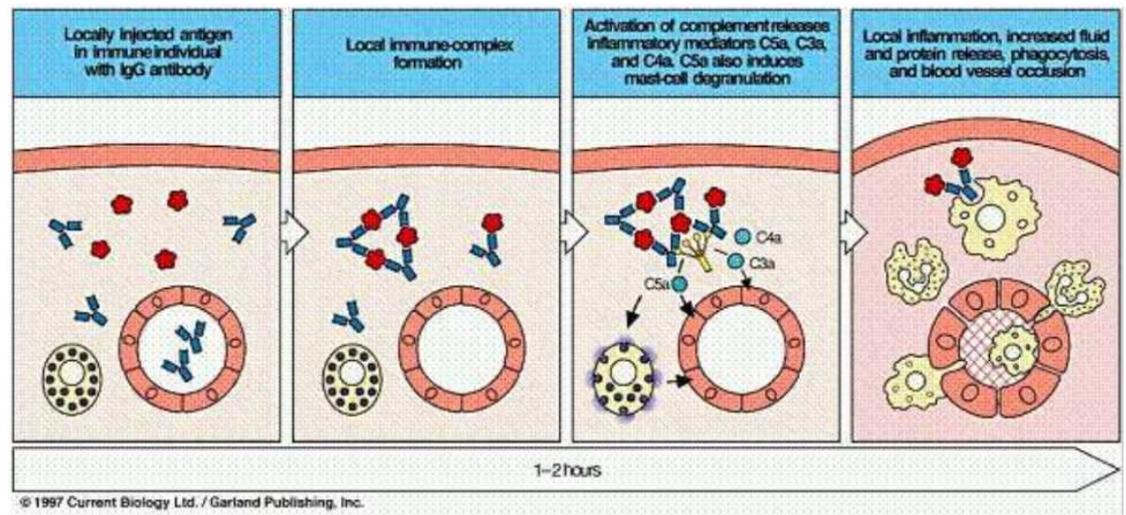
# Modelos de las Reacciones de hipersensibilidad tipo III

## Enfermedad del Suero

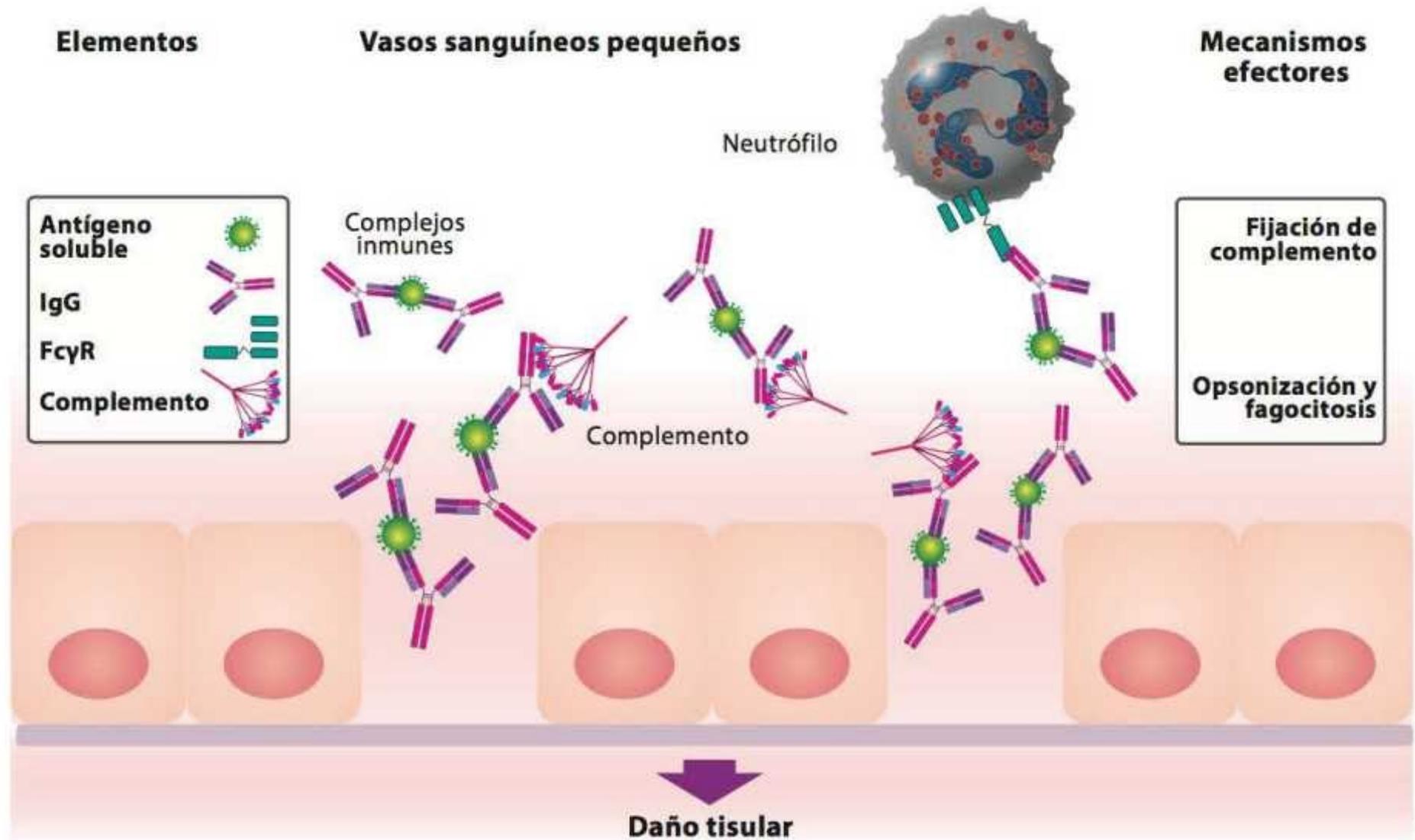


I. Die Gewinnung des Diphtherieserums aus Pferdeblut im Scheringwerk zu Marburg  
Nach der Natur gezeichnet von Otto Schöndel  
Wiedergabe mit Genehmigung von Dr. Jahn - Wiesbaden aus einer Karte

## Reacción de Arthus



# Mecanismos implicados en las reacciones de hipersensibilidad tipo III



**Figura 19-4.**

Representación esquemática de los mediadores y los mecanismos efectores que participan en las reacciones de hipersensibilidad tipo III

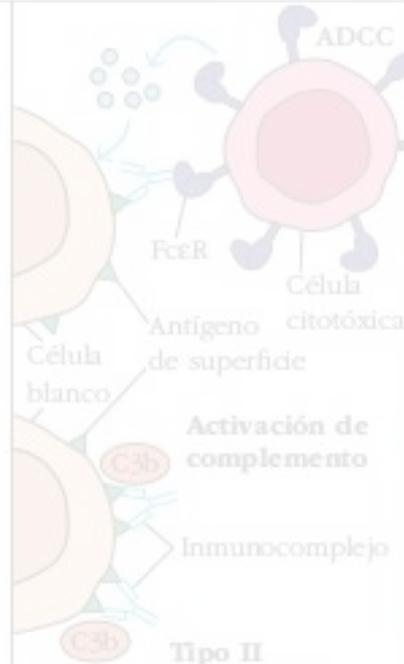
# Enfermedades causadas por las reacciones de hipersensibilidad tipo III

<b>Enfermedad</b>	<b>Antígeno implicado</b>	<b>Manifestaciones Clínicas</b>
Lupus	ADN, nucleoproteínas	Nefritis, artritis, vasculitis
Panarteritis nodosa	Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B	Vasculitis
Glomerulonefritis postestreptocócica	Antígenos de la pared celular del estreptococo	nefritis
Enfermedad del suero	Contra varias proteínas del suero	Artritis, vasculitis, nefritis

# Reacciones de hipersensibilidad tipo IV



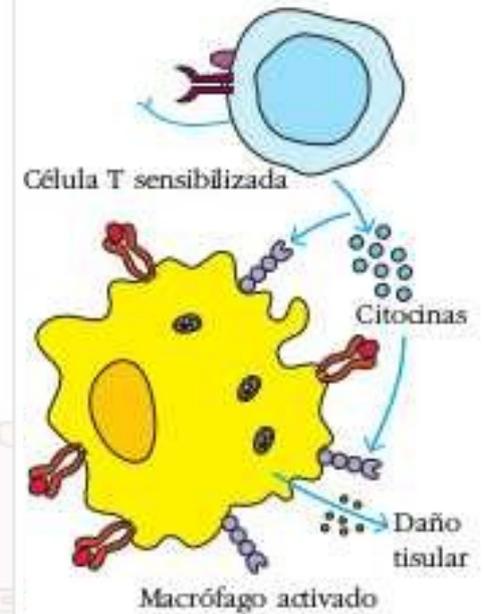
**Tipo I**  
Alergia y atopía



**Tipo II**  
Hipersensibilidad  
mediada por anticuerpos



**Tipo III**  
Hipersensibilidad mediada  
por inmunocomplejos



**Tipo IV**  
Hipersensibilidad  
de tipo retardado (T<sub>H</sub>1)

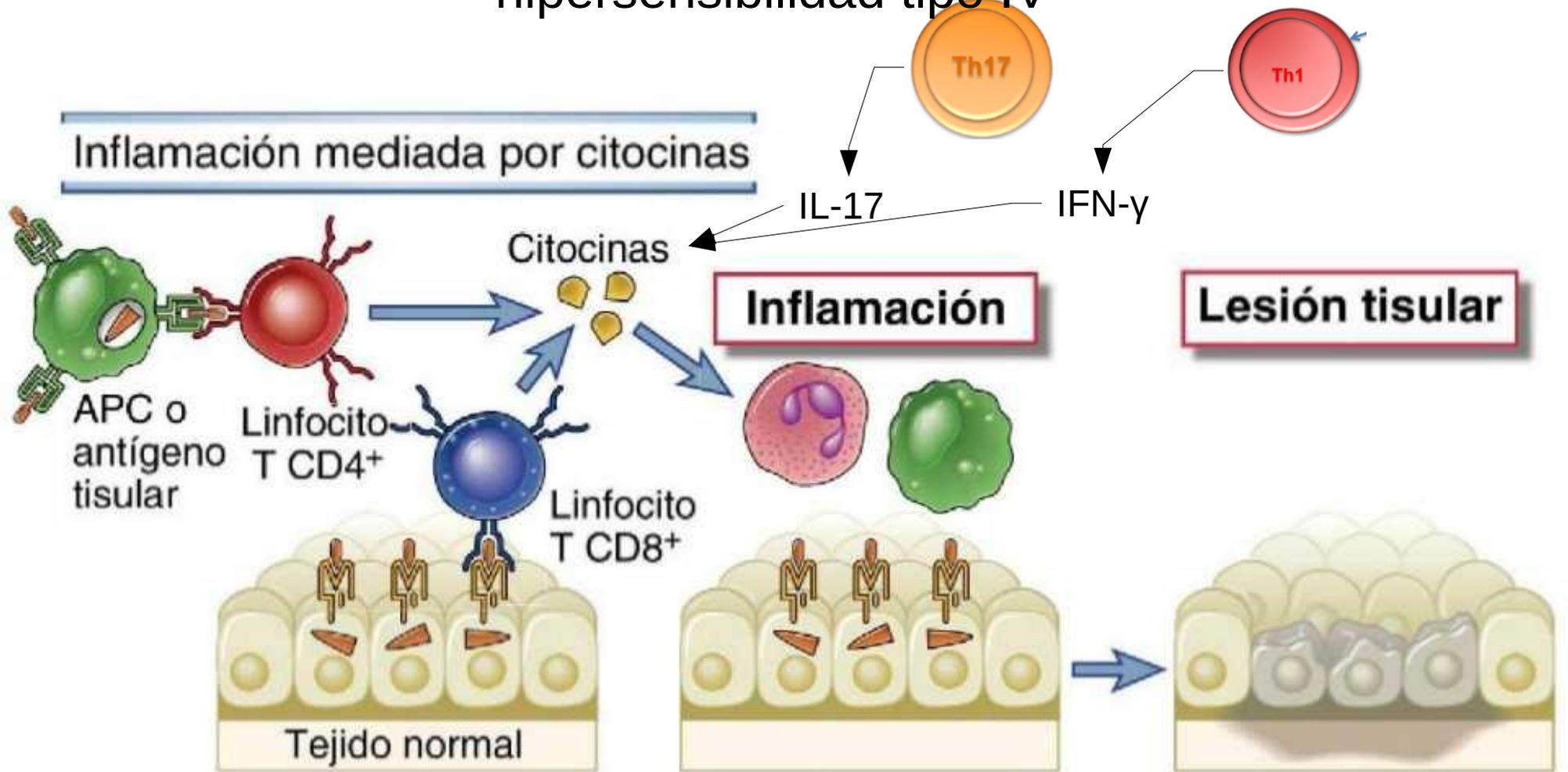
Mediador inmunitario	IgE	IgG o IgM	Inmunocomplejos	Células T
Mecanismo	El Ag induce formación de enlaces covalentes de IgE unida a mastocitos y basófilos, con liberación de mediadores vasoactivos.	Ab dirigido contra antígenos de superficie celular mediada por destrucción de células por medio de activación de complemento o ADCC.	Complejos de Ag-Ab depositados en diversos tejidos inducen activación de complemento y una respuesta inflamatoria resultante mediada por infiltración masiva de neutrófilos.	Células T (T <sub>H</sub> 1, T <sub>H</sub> 2 y otras) sensibilizadas liberan citocinas que activan macrófagos o células T <sub>C</sub> que median daño celular directo. <sup>t<sub>H</sub>17</sup>
Manifestaciones típicas	Incluye anafilaxia sistémica y anafilaxia localizada, como fiebre del heno, asma, urticaria, alergias alimentarias y eccema.	Incluye reacciones de transfusión de sangre, eritroblastosis fetal y anemia hemolítica autoinmunitaria.	Incluye reacción de Arthus localizada y reacciones generalizadas como enfermedad del suero, vasculitis necrosante, glomerulonefritis, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.	Incluye dermatitis por contacto, lesiones tuberculares y rechazo de injerto.

# Generalidades de las Reacciones de hipersensibilidad tipo IV



- Fue descubierta en 1882 por Robert Koch.
- Se le denomina hipersensibilidad mediada por células.
- Son principalmente mediadas por linfocitos T CD4+ de los subgrupos TH1 y TH17, que secretan citocinas que reclutan y activan leucocitos.
- Los linfocitos T que causan lesiones tisulares pueden ser autorreactivos (artritis reumatoide) o ser específicos frente a antígenos extraños.
- La lesión tisular mediada por el linfocito T también puede acompañar a respuestas inmunitarias protectoras intensas frente a microbios persistentes.

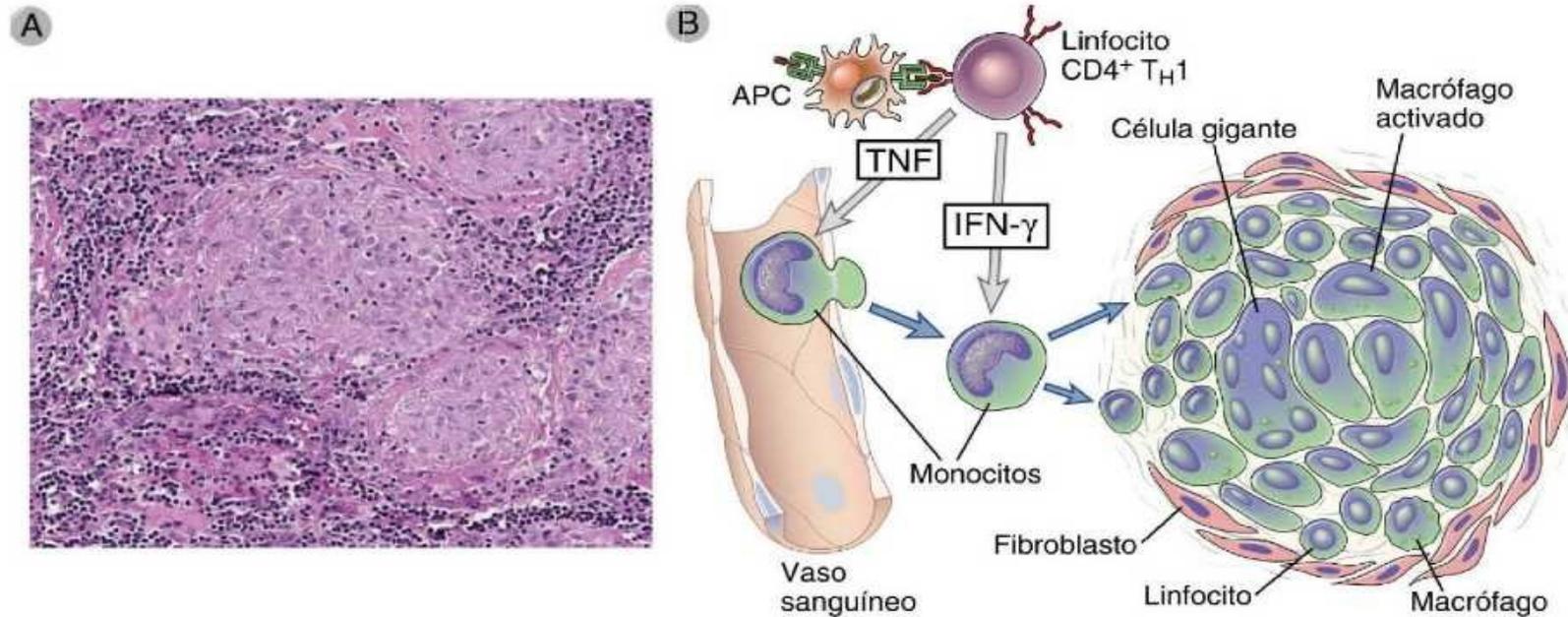
# Modelos de lesión tisular causados por las reacciones hipersensibilidad tipo IV



Productos de neutrofilos y macrofagos activados (enzimas lisosómicas, especies reactivas de oxígeno, óxido nítrico)

# Modelos de lesión tisular causados por las reacciones hipersensibilidad tipo IV

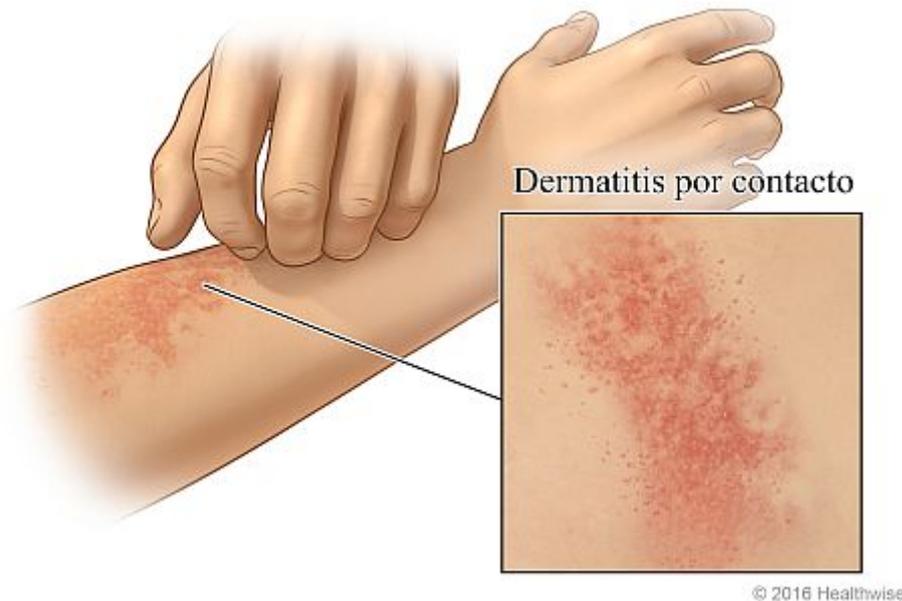
- Las reacciones del linfocito T específicas contra los microbios y otros antígenos extraños pueden conducir también a la inflamación y la lesión tisular.



- Reacción granulomatosa en la TBC

# Modelos de lesión tisular causados por las reacciones hipersensibilidad tipo IV

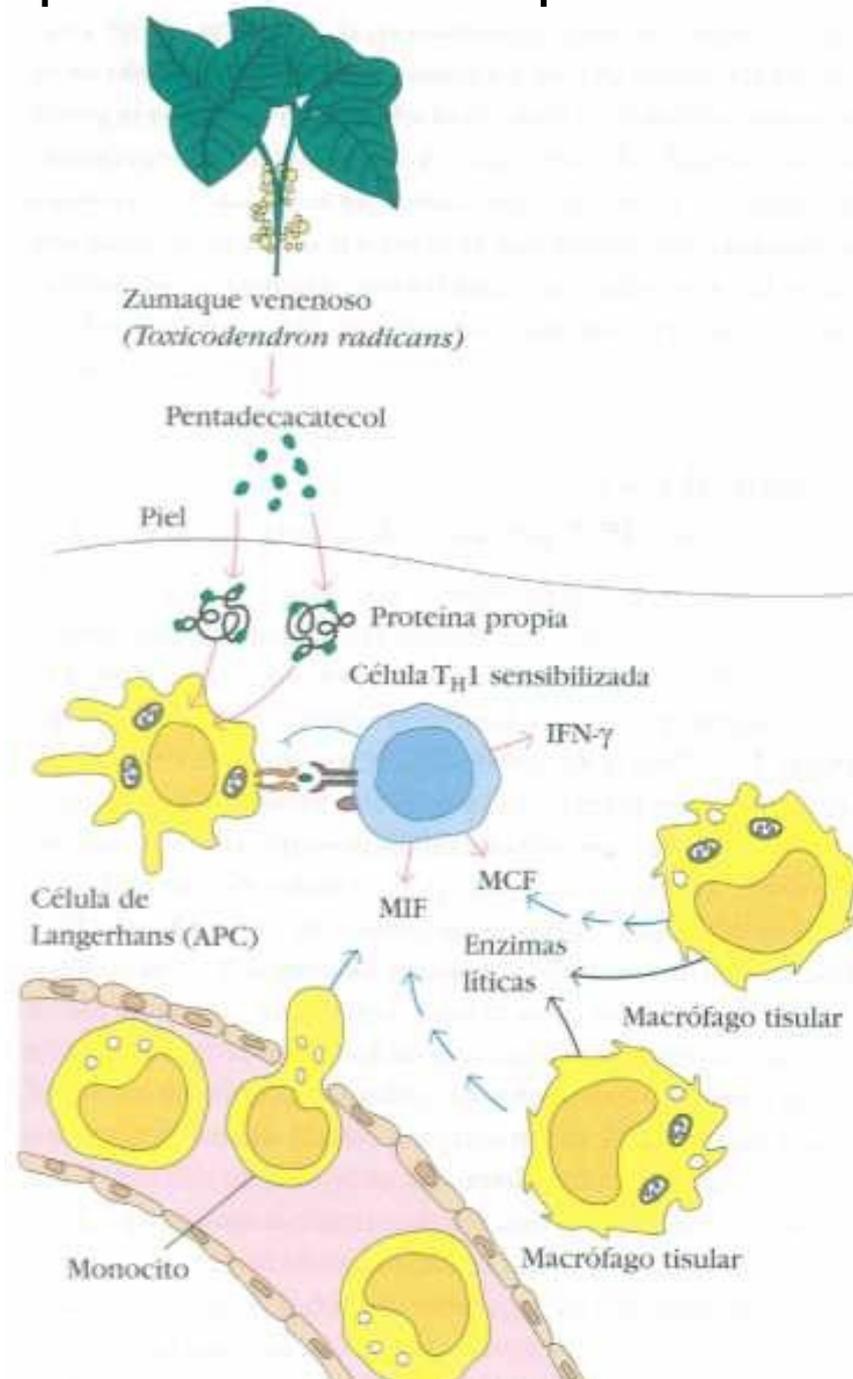
- Algunas enfermedades cutáneas debidas a la exposición tópica de sustancias químicas y antígenos ambientales se deben a reacciones inflamatorias por la unión de estos antígenos a proteínas propias.



- Sensibilidad por contacto (plantas urticantes, níquel, berilio, tiuram que se utiliza en la fabricación de guantes de látex)

# Modelos de lesión tisular causados por las reacciones hipersensibilidad tipo IV

## Hipersensibilidad por contacto



# Enfermedades causadas por las reacciones de hipersensibilidad tipo IV

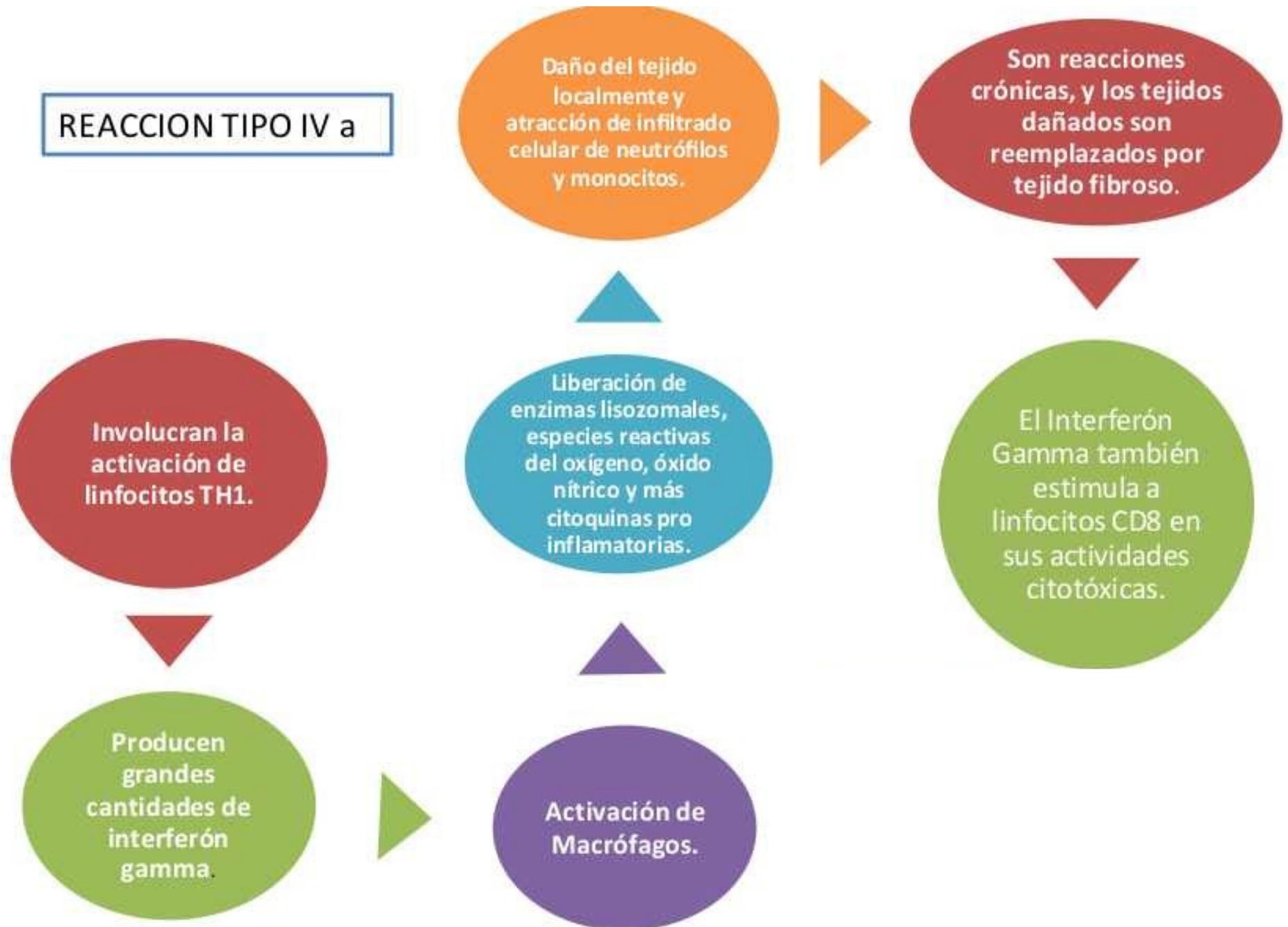
**TABLA 19-4 Enfermedades mediadas por el linfocito T**

<b>Enfermedad</b>	<b>Especificidad de los linfocitos T patogénicos</b>	<b>Principales mecanismos de lesión tisular</b>
Artritis reumatoide	¿Colágeno? ¿Proteínas propias citrulinadas?	Inflamación mediada por citocinas $T_H1$ y $T_H17$ ¿Papel de anticuerpos e inmunocomplejos?
Esclerosis múltiple	Antígenos proteínicos de la mielina (p. ej., proteína básica de la mielina)	Inflamación mediada por citocinas $T_H1$ y $T_H17$ Destrucción de la mielina por macrófagos activados
Diabetes mellitus del tipo 1	Antígenos de células $\beta$ de islote pancreático (insulina, ácido glutámico descarboxilasa, otros)	Inflamación mediada por el linfocito T Destrucción de células de los islotes por CTL
Enfermedad inflamatoria intestinal	Bacteria entérica ¿Antígenos propios?	Inflamación mediada por citocinas $T_H1$ y $T_H17$
Psoriasis	Antígenos cutáneos desconocidos	Inflamación mediada por citocinas derivadas de linfocitos T

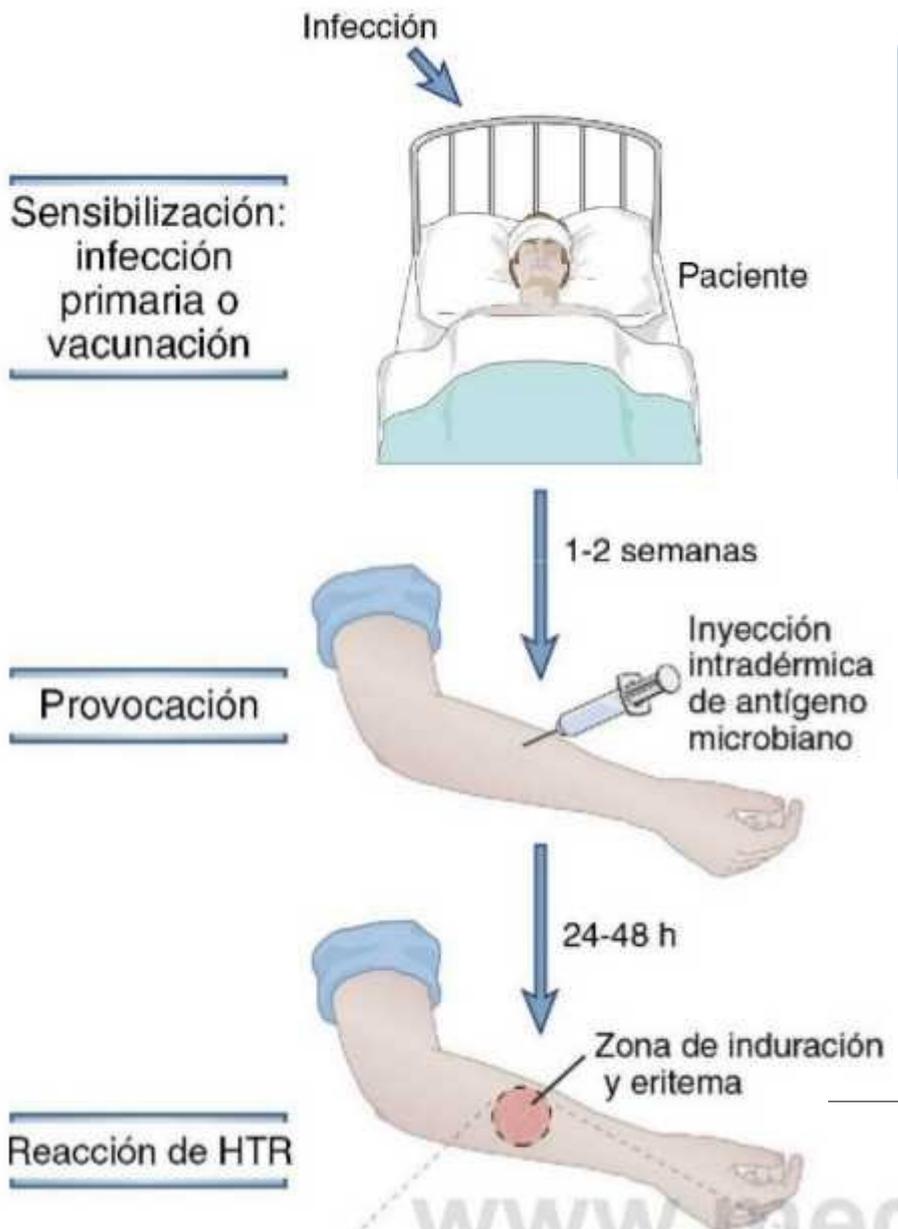
# Hipersensibilidad de tipo tardío

IVa	IVb	IVc	IVd
Estimulación directa célula T ó antígeno presentado por célula presentadora de antígenos (CPA)	Estimulación directa célula T o antígeno presentado por CPA	Estimulación directa célula T o antígeno presentado por CPA	Estimulación directa célula T o antígeno presentado por CPA
TH1, INF $\gamma$ , TNF $\alpha$	TH2, IL4, IL5, IL13	Linfocitos citotóxicos, perforinas/granzimas	LT, CXCL8, GM-CSF
Macrófago activado	Eosinófilo	Linfocitos T	Neutrófilos
Dermatitis de contacto, Artritis Reumatoidea	Asma	Exantemas bulosos	Enf de Behçet, pustulosis exantemática

# Reacciones de hipersensibilidad tipo IVa



# Reacciones de hipersensibilidad tipo IVa



- 4 horas: acumulo de neutrófilos (vasos sanguíneos).
- 12 horas: Linfocitos T y monocitos, Aumenta la permeabilidad del endotelio vascular dejando escapar fibrinógeno que dará paso a fibrína.
- 18 horas Tumefacción, induración y firmeza de la zona.



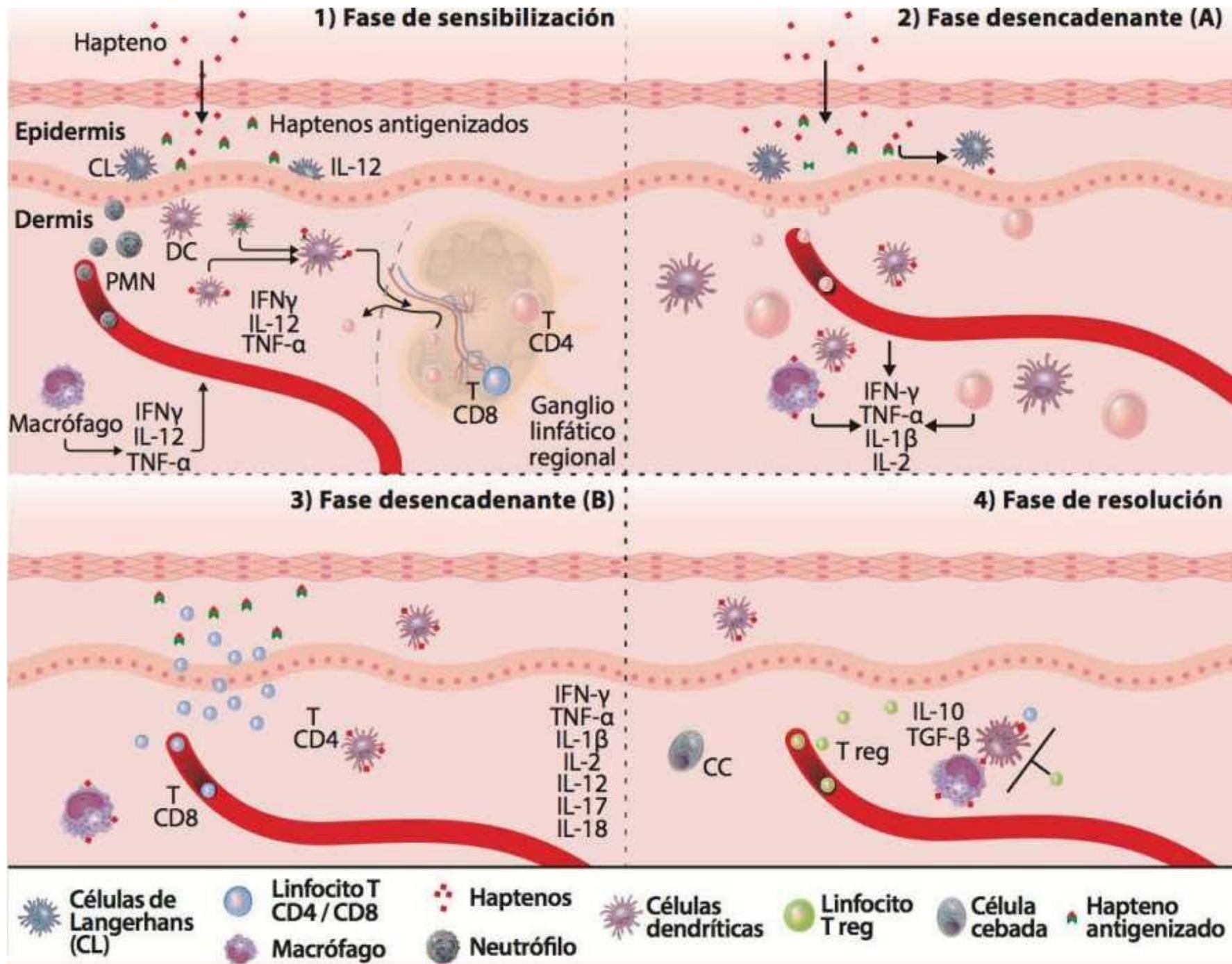
# Reacciones de hipersensibilidad tipo IVb

Reacciones tardías de la respuesta comandada por Th2

Elevada tasa de IL5 produce inflamación eosinofílica en los tejidos

- Reacciones alérgicas a medicamentos
- Exantema máculopapular eosinofílico
- Reacción a ciertos parásitos
- Asma
- rinitis alérgicas
- Dermatitis atópica

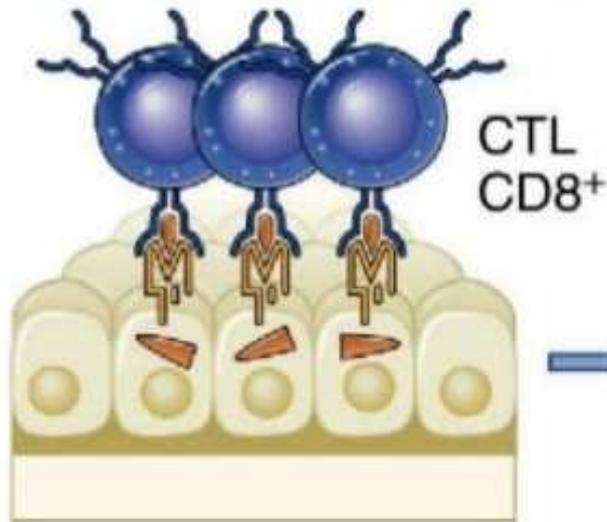
# Reacciones de hipersensibilidad tipo Ivb / modelo de Dermatitis atópica



# Reacciones de hipersensibilidad tipo IVc

Los linfocitos (CD4 y CD8) son los efectores del daño por sus acciones citotóxicas, mediadas por perforinas y granzimas y por contacto de moléculas Fas y FasL, destruyen diversos tipos celulares.

Citotoxicidad mediada por linfocitos T



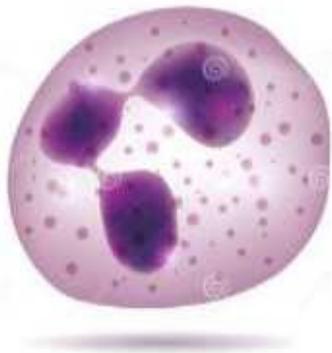
Muerte de la célula  
y lesión tisular



- Reacciones alérgicas producidas por medicamentos
- Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica bulosa

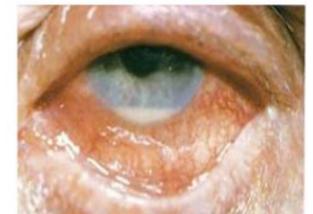
# Reacciones de hipersensibilidad tipo IVd

Corresponde a inflamaciones neutrofilicas



Los linfocitos producen la quimiocina CXCL8 que atrae a neutrófilos, regula la producción de proteínas de adhesión, amplifica la respuesta inflamatoria local.

- Exantema pustular agudo generalizado
- Enfermedad de Behçet



# Reacciones de hipersensibilidad tipo IV

**Tabla 20-1. Subtipos de hipersensibilidad tardía**

Subtipo de hipersensibilidad tipo IV	Células mediadoras	Citocinas/moléculas secretadas	Efectos producidos	Ejemplos
Tipo IV-A	Linfocitos Th1 y macrófagos principalmente	IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-12, IL-17, IL-18	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensa activación de macrófagos</li> <li>• Activación de linfocitos T CD8<sup>+</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta a tuberculina</li> <li>• Sarcoïdosis</li> <li>• Tuberculosis</li> </ul>
Tipo IV-B	Linfocitos Th2 y eosinófilos	IL-5, IL-4, IL-13	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Producción de anticuerpos IgE e IgG4</li> <li>• Desactivación de macrófagos</li> <li>• Atracción y estimulación de mastocitos y eosinófilos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones alérgicas a ciertos medicamentos</li> <li>• Exantema máculo-papular eosinofílico</li> <li>• Reacción a ciertos parásitos</li> <li>• Asma alérgico con sensibilización y activación local</li> </ul>
Tipo IV-C	Principalmente linfocitos T CD8 <sup>+</sup>	Perforinas Granzima B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Destrucción celular por granzimas y perforinas</li> <li>• Apoptosis mediada por Fas-FASL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones alérgicas producidas por medicamentos</li> <li>• Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica bulosa</li> </ul>
Tipo IV-D	Linfocitos Th CD4 <sup>+</sup> , Tc CD8 <sup>+</sup> y neutrófilos	IL-8 Factor estimulante de colonias granulocítico-macrofágico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflamación estéril rica en neutrófilos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exantema pustular agudo generalizado</li> <li>• Enfermedad de Behçet</li> </ul>

67%



18.03

18.48

18.87

17.88

18.48

18.31

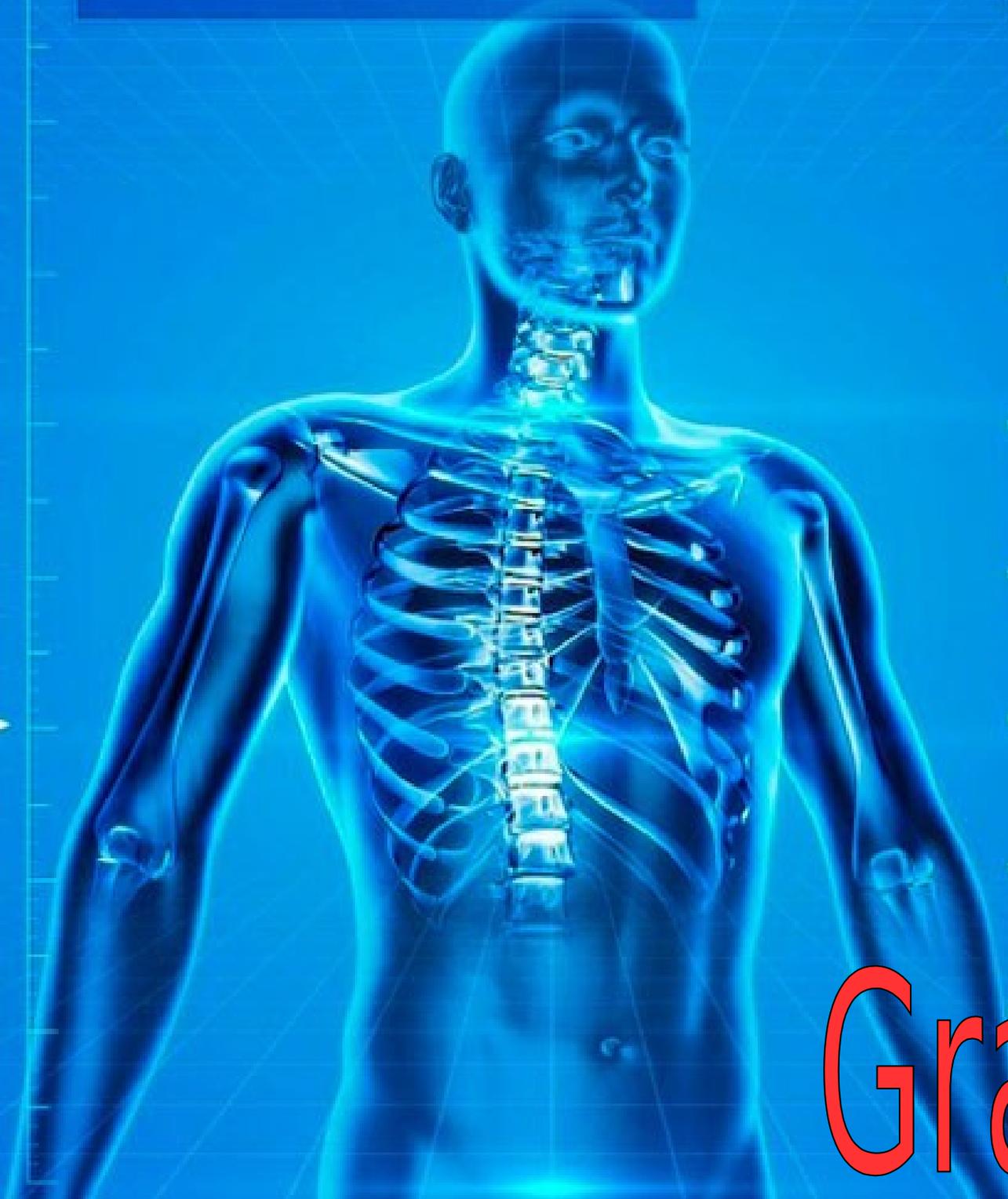
17.18

18.18

20.37



67%



Gracias