

AULA DESGRAVADA DE IMUNOLOGIA

26 - 03 - 2001

HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO II

A hipersensibilidade do tipo II é essencialmente citotóxica e mediada por anticorpos, que geralmente vão reconhecer antígenos que estão localizados nas superfícies celulares, quer de bactérias, quer de tecidos do organismo. Estes anticorpos activam e ligam o complemento e, como tal, são anticorpos da classe IgG ou da classe IgM. A citotoxicidade vai depender da presença destes anticorpos nas superfícies celulares, que vão activar a via clássica do complemento:

Os imunocomplexos antígenos/anticorpos IgG ou IgM ligam-se ao C1 e depois continuam a cascata da via clássica, de que resulta:

- ① a deposição de fragmentos opsónicos, nomeadamente
 - o C3b;
- ② a formação do complexo de ataque à membrana (MAC) numa última fase, que provocará a lise da célula.

Claro que, antes da formação do MAC, a própria deposição de fragmentos opsónicos do complemento e da IgG na superfície da célula pode, por si só, ser suficiente para induzir citotoxicidade que, neste caso, será um tipo de citotoxicidade dependente de células que possuem actividade citotóxica. Estas células são numerosas e todas têm receptores Fc para as IgG ou para fragmentos do complemento; podem induzir citotoxicidade sobre a célula alvo através de fagocitose da célula ou, se for um tecido, estas células citotóxicas não vão conseguir englobar todo o tecido, mesmo que sejam activados os receptores. Assim o que vai acontecer é:

- ① Apenas activação do complemento e lise pelo complemento - que acontece com frequência nos exemplos em que as células são livres, como os eritrócitos (causando anemia hemolítica).

devido à hemólise) ou as plaquetas (causando trombocitopenia¹⁾).

2) Citotoxicidade celular dependente de anticorpos **ADCC** ← quando estão envolvidos anticorpos que reconhecem antígenos ligados à membrana celular e há envolvimento por fragmentos do complemento, que vão ser reconhecidos por receptores (Fc e do complemento) localizados em várias células:

- 6) {
- plaquetas
 - neutrófilos
 - monócitos
 - eosinófilos
 - células killer (NK)
 - macrófagos.

As células NK podem ter receptores Fc e também podem direccionar a sua citotoxicidade para um alvo estritamente reconhecido para o anticorpo. Logo, é um tipo de citotoxicidade que é dependente do anticorpo, no sentido em que depende da interacção com o receptor Fc para direccionar a especificidade citotóxica destas células. Trata-se de uma hipersensibilidade imunológica porque estão em causa anticorpos específicos, só que a destruição vai depender de uma célula que se liga ao tecido/célula alvo.

Os mecanismos de destruição da célula alvo são os já conhecidos quando ocorre a activação dos receptores Fc ou do complemento nas células do sistema APC:

- 4) {
- libertação de enzimas lisossómicas;
 - libertação de grânulos citotóxicos;
 - por interacção celular, com produção de radicais livres de oxigénio;
 - produção de metabolitos do ác. Araquidónico [leucotrienos e prostaglandinas], que contribuem para a inflamação;

¹ De notar que a trombocitopenia é uma diminuição do nº de plaquetas, que tanto pode ser devida à diminuição da produção de plaquetas, como ao aumento da sua destruição, como é o caso referido.

Todos estes mecanismos podem ser dirigidos para um tecido, onde os anticorpos vão reconhecer o antigénio e o que vai acontecer não é o mecanismo fisiológico (que seria a fagocitose, no caso de ser uma célula isolada), mas sim a destruição de um órgão ou tecido normal, tornando-se numa situação patológica. Portanto, na base desta hipersensibilidade está um mecanismo fisiológico que se torna patológico na medida em que é prejudicial, uma vez que não é normal que um anticorpo reconheça um antigénio de superfície de uma célula do próprio organismo.

Portanto, a hipersensibilidade do tipo II é dependente de:

- ↳ Complemento
- ↳ Anticorpos

Em que situações se encontram mais frequentemente este tipo de hipersensibilidade:

- ↳ hemólise
 - ↳ trombocitopenia
- { imp

Em que circunstâncias podem ocorrer:

- ⇒ Isoimunização: em que o indivíduo se sensibiliza a antigénios eritrocitários de outros indivíduos da mesma espécie;
- ⇒ Autoimunidade: em que o indivíduo é sensível a antigénios eritrocitários ou plaquetas do seu próprio organismo (reacção contra o self).

A. SITUAÇÕES DE ISOIMUNIZAÇÃO

As situações de isoimunização, em que há sensibilização contra antigénios eritrocitários da mesma espécie, ocorrem nas situações de reacções pós-transfusionais² e em indivíduos que são transfundidos várias vezes. Claro que estas reacções são raras porque os principais antigénios, que são os imunodominantes e os que induzem a

² Em que vão surgir anemias severas

sensibilização, são estereotipados para evitar este tipo de reacções. Faz-se estudo de compatibilidade sanguínea antes de uma transfusão de sangue. Este estudo é feito habitualmente para dois grupos de antígenos que são dominantes, porque estão em maior quantidade na superfície eritrocitária:

- sistema ABO
 - sistema Rh
- } imp

Portanto, só se dá sangue compatível, ou seja, se for indivíduo A dá-se sangue A e se for Rh^+ , dá-se sangue Rh^+ . O que acontece é que existem outros grupos sanguíneos, que são os chamados grupos minor, não têm uma representação tão importante e intensa na superfície eritrocitária mas se o indivíduo for politransfundido e tendo em conta que a tipagem é feita apenas para os grupos ABO e Rh, é claro que poderá haver reacções também contra estes antígenos minor com a exposição continuada, provocada pela produção de anticorpos (que são do tipo IgG). ← imp

Grupos minor

Apesar de tudo, o sistema ABO permitiu identificar grande parte destas situações³ e serviu para compreender os mecanismos envolvidos nas reacções transfusionais e de incompatibilidade por isoimunização. O sistema Rh também surge no contexto da isoimunização materno-fetal referida mais tarde.

SISTEMA RHESUS (RH):

A maior parte da população (85%) é Rh^+ e só 15% dos indivíduos são Rh^- . Neste sistema existem os antígenos C, D e E mas o antígeno D é o imunodominante e, como tal, tem maior potencial de sensibilização. Logo, quando se diz que o indivíduo é Rh^+ significa que tem o antígeno D e quando é Rh^- não possui o antígeno D. Num indivíduo que é Rh^+ pode-se dar sangue Rh^+ e Rh^- , o contrário é que não pode acontecer: um indivíduo Rh^- só pode receber sangue também Rh^- pois não tem o antígeno D; se este indivíduo receber sangue Rh^+ , vai ser sensibilizado. ← imp

³ é raro, hoje em dia, ocorrer hemólise por incompatibilidade ABO;

para o antígeno D e há reacção. É neste contexto que surge a isoimunização materno fetal, que vai ser referida adiante.

SISTEMA ABO

Este sistema tem dois antígenos: A e B e é a combinação destes antígenos que vai definir o grupo sanguíneo.

- imp*
- indivíduo do grupo A: só tem antígenos A;
 - indivíduo do grupo B: só tem antígenos B;
 - indivíduo do grupo AB: tem os dois antígenos (A e B) ← *receptor universal*
 - indivíduo do grupo O: não tem nenhum antígeno. ← *doador universal*

A maior parte dos indivíduos são do grupo O ou A; os grupos AB e B são mais raros. Estes antígenos são lipossacáridos relativamente imunitários; são derivados de açúcares que existem na superfície dos eritrócitos e em componentes de muitas bactérias e outros microorganismos. Portanto, o indivíduo que nasce com o antígeno A, rapidamente se sensibiliza ao antígeno B; desta forma, esta sensibilização é considerada uma resposta natural. Ou seja, nos indivíduos do grupo A vão surgir os anticorpos ditos naturais do antígeno B, porque estes antígenos existem noutros organismos do meio ambiente, que o indivíduo entra em contacto precocemente.

Os anticorpos que são formados contra estes antígenos A ou B são do tipo IgM e surgem muito precocemente (por isso chamados de anticorpos naturais).

Logo, o que acontece é o seguinte:

- o indivíduo do grupo A, quando contacta com o antígeno B (nos microorganismos) produz anticorpos IgM anti-B;
- o indivíduo do grupo B, quando contacta com o antígeno A (nos microorganismos) produz anticorpos IgM anti-A;
- se o indivíduo for do grupo AB, quando contacta com microorganismos não produz anticorpos porque tem os dois antígenos que pertencem ao self.
- o indivíduo do grupo O, quando contacta com microorganismos produz os dois tipos de anticorpos: anti-B e anti-A;

Portanto, à partida, o indivíduo AB pode receber sangue de qualquer grupo porque não tem anticorpos e não vai provocar destruição eritrocitária; mas se se der sangue do tipo B a um indivíduo A, como este possui anticorpos IgM anti-B, estes anticorpos vão activar o complemento e, passadas algumas horas, vai ocorrer a reacção de hipersensibilidade com destruição eritrocitária, que habitualmente envolve a aglutinação. Esta reacção é chamada reacção pós-transfusional e os sintomas são febre, dores musculares, hipotensão, que podem ser mais ou menos severos consoante a intensidade da hemólise. Se se tratar de um tipo de incompatibilidade ABO, a reacção é rápida e os sintomas gerais são intensos; se for um reacção para antigénios minor, é mais lenta e arrastada e só se chega a saber por haver agravamento da anemia alguns dias depois (e também por aumento das bilirrubinas). Hoje em dia, estas reacções pós-transfusionais só ocorrem para os antigénios minor (pois faz-se estudo de compatibilidade para os antigénios maior).

ISOIMUNIZAÇÃO MATERNO-FETAL

A isoimunização materno-fetal é uma circunstância frequente, onde vai ocorrer hipersensibilidade de tipo II, em que os eritrócitos estão envolvidos e o que acontece é que uma mãe Rh⁻ gera um filho Rh⁺. Ou seja, a mãe não tem antigénios D e o feto tem nos seus eritrócitos antigénios D. Durante a primeira gestação há sempre trocas de sangue materno-fetal que são pequenas, mas a grande maioria da transfusão realiza-se durante o parto e nesta altura, parte dos eritrócitos da circulação fetal podem passar para a circulação materna, o que provoca a sensibilização da mãe aos antigénios D e significa produção de anticorpos anti-D. Estes anticorpos são tipo IgG ao contrário do sistema ABO, que eram do tipo IgM, e é pelo facto de serem do tipo IgG que vão dar problemas numa futura gestação desta mãe (só no caso de ser outro filho Rh⁺). Se fossem anticorpos do tipo IgM, não haveria problema nenhum porque a IgM não atravessa a placenta e não ia, por isso, aglutinar o sangue fetal. O que ocorre com o anticorpo IgG é que quando há uma segunda gestação de feto Rh⁺ estes anticorpos

atravessam a placenta e começam a destruir os eritrócitos durante o desenvolvimento intrauterino. Esta destruição eritrocitária vai acabar por implicar uma situação que é chamada a Doença Hemolítica do Recém-Nascido (DHRN). Diz-se que é do recém nascido porque, apesar de haver problemas no desenvolvimento intrauterino, é na altura do nascimento que surgem a maioria dos problemas, devido à destruição maciça de eritrócitos com que esta criança nasce. Esta situação implica aquilo que é chamada a Eritroblastose Fetal porque está-se a desenvolver uma anemia contínua e está a haver uma produção aumentada de eritrócitos para tentar compensar, mas que leva também a um aumento da destruição desses eritrócitos, devido à IgG que passou da mãe para o feto. É esta destruição em massa dos eritrócitos que vai condicionar a eritroblastose fetal:

2

- ⇒ o recém nascido nasce com hepatoesplenomegalia: ocorre porque os eritrócitos vão sendo destruídos e são retidos no baço e no fígado, implicando o seu aumento de volume;
- ⇒ nasce icterico porque há destruição importante de eritrócitos, que leva à sobrecarga de bilirrubina (vem do metabolismo da hemoglobina).

Muitas vezes o recém nascido faz icterícia neonatal fisiológica porque nasce com mais eritrócitos do que os necessários e, quando começa a respirar, não vai precisar dos eritrócitos em excesso e estes são destruídos alguns dias após o nascimento. Este fenómeno é fisiológico e ocorre em graus variáveis em crianças: em algumas a icterícia desaparece; noutras é necessário aplicar fototerapia.

Mas o que é importante é que a bilirrubina não conjugada quando aumenta, acima de determinados níveis, pode provocar toxicidade no SNC e dar lesões centrais irreversíveis.

Portanto nas crianças, mesmo quando se trata de icterícia fisiológica, quando a bilirrubina não conjugada atinge determinados níveis, é preciso aumentar a sua conjugação:

- com fármacos que aumentam a metabolização hepática da bilirrubina;

2 por fototerapia - pois os raios favorecem a metabolização periférica da bilirrubina (o que diminui a hipótese de toxicidade central).

Quando se trata do diagnóstico de DHRN, a icterícia é muito mais severa porque a criança nasce com os seus eritrócitos já a serem destruídos, uma vez que a hemólise ocorre desde a vida intrauterina. Durante esta fase (vida intrauterina), os níveis de bilirrubina não têm problema nenhum pois o feto está ligado à circulação materna e a mãe vai metabolizando o excesso de bilirrubina. No entanto, quando a criança nasce e se corta o cordão umbilical, já não vai poder contar com a metabolização que a mãe faz da sua bilirrubina; vai ter de ser ela própria a metabolizá-la num fígado que está muito problemático devido à eritroblastose. Portanto, o recém-nascido tem muita dificuldade em metabolizar esta quantidade enorme de bilirrubina, o que provoca um grande risco de surgirem alterações neurológicas.

O que se faz nestas crianças é, logo após o nascimento, uma sanguinotransfusão: retira-se completamente o sangue, retiram-se os anticorpos e volta-se a dar sangue novo sem anticorpos, tudo isto juntamente com fototerapia e outras medidas terapêuticas para tentar diminuir em poucas horas os níveis de bilirrubina e, assim, diminuir os riscos de problemas neurológicos. Algumas vezes, em situações mais graves, é preciso actuar ainda no período intrauterino porque a vida do feto pode estar comprometida.

Antes de ocorrer toda esta situação, é preciso prevenir para que não aconteça, ou seja, fazer uma terapêutica de prevenção para evitar a isoimunização materno-fetal. Para isso será necessário rever e definir alguns conceitos importantes que por vezes escapam neste fenómeno:

→ acontece porque:

⇒ A mãe é Rh- (pertence a uma minoria da população)

não tem antígeno D → é homozigótica dd

⇒ O pai é Rh⁺ (se for Rh⁻, não há problema porque são ambos homozigóticos e todos os filhos seriam Rh⁻)

Produz **antigénios D** → podem surgir duas situações diferentes:

Pode ser homozigoto DD: aqui todos os filhos serão Rh⁻ e há sempre a hipótese de gestação para gestação haver maior produção de anticorpos pela mãe, por estar muitas vezes em contacto com o antigénio D. Assim, de gestação para gestação as consequências vão ser mais graves e vai ser mais difícil assegurar a sobrevivência dos fetos.

Pode ser heterozigoto Dd: há a possibilidade de haver uma percentagem de crianças Rh⁻ e outra de Rh⁺; as gestações problemáticas ocorrem apenas quando o feto é Rh⁺.

Como se faz o diagnóstico destas situações:

Procura-se os anticorpos IgG na circulação da mãe; quando há um anticorpo contra um antigénio na superfície de um eritrócito, vai haver aglutinação desse eritrócito; é o que acontece no caso dos anticorpos IgM do sistema ABO. Através deste método vai-se saber se a mãe está sensibilizada com IgG anti-D.

A maneira de se fazer a tipagem ABO é colocar eritrócitos B pré-tipados (por ex.) no soro do indivíduo e, se existirem anticorpos anti-B no seu soro, vai haver aglutinação desses eritrócitos. Esta aglutinação é rápida e vê-se muito bem na lâmina porque são anticorpos do tipo IgM.

Quando se trata de anticorpos IgG, o que acontece no caso da isoimunização materno-fetal (ou ainda nas reacções póstransfusionais e algumas doenças imunes), não vai haver uma aglutinação tão fácil porque são muito pequenos e reagem com os antigénios D (que são menos densos na superfície eritrocitária do que os antigénios do sistema ABO).

Logo, o que acontece é que os anticorpos IgG contra os antigénios na

superfície do eritrócito não são suficientes para dar aglutinação. Ou seja, se se pegar em sangue Rh⁺ e no soro de uma grávida Rh⁻ e se misturar numa lâmina, não se vê aglutinação nenhuma.

Então, houve um senhor que se lembrou que se utilizasse um reagente especial, que é um anticorpo de coelho contra a IgG humana⁴ e adicionasse de seguida à lâmina onde se encontra o soro da grávida e sangue Rh⁺, já iria ocorrer aglutinação de anticorpos visível. Quem realizou esta experiência foi Coombs, já conhecido da classificação das hipersensibilidades. Este soro que contém as antiglobulinas é chamado Soro de Coombs e esta prova é chamada Prova de Coombs.

→ a
antiglobulina

Então, se temos uma grávida com suspeita de isoimunização materno-fetal Rh⁺, pede-se uma prova de Coombs, para ver se há circulação de IgG. Para isso é necessário:

- 1) pegar em eritrócitos Rh⁺ e misturá-los com o soro da grávida. Se ela tiver anticorpos IgG, eles vão-se ligar aos antígenos D;
- 2) de seguida coloca-se uma gota sobre a lâmina do soro de Coombs, que vai aglutinar os eritrócitos da grávida, no caso desta ter IgG; se a grávida não possuir IgG no seu soro, não vai ocorrer aglutinação e, portanto, significa que não está sensibilizada.

Esta prova é também útil para:

- ⇒ Durante a gestação; pois pode-se acompanhar o nível de anticorpos e saber se está a aumentar ou não. Se aumentar, é um sinal de preocupação porque está a haver estimulação antigénica.
- ⇒ À nascença, quando uma criança nasce de uma mãe Rh⁻ e está com problemas de icterícia rápida; neste caso, só é necessário retirar sangue do cordão da criança e misturar ao soro de Coombs, pois se os eritrócitos tiverem a IgG ligada vão logo aglutinar na presença deste soro.

⁴ este anticorpo é chamado antiglobulina

Portanto, a prova de Coombs é útil para estudar:

- ↳ a existência de sensibilização (no soro da mãe)
- ↳ a evolução desta sensibilização durante a gestação (no soro da mãe)
- ↳ logo após o nascimento (no soro do recém-nascido)

É possível prevenir a isoimunização materno-fetal de uma maneira muito simples, que é através da Intervenção de Imunorregulação. Uma grávida Rh⁻ que teve um filho Rh⁺, numa primeira gravidez, não ocorrem problemas e só vai surgir isoimunização numa 2^a ou 3^a gestação. Só poderá haver problemas na 1^a gravidez se a mãe já tiver sido sensibilizada através de uma transfusão com sangue Rh⁺, o que é pouco provável, ou tenha tido um abortamento espontâneo, o que já é mais frequente. Mas é durante a primeira gestação que se pode prevenir a sensibilização. Como o contacto com os antígenos D ocorre sobretudo durante o parto, podem-se realizar manobras que evitem as hemorragias durante o parto. Também se podem realizar outras manobras, mas a principal e a mais eficaz é:

- umas horas após o parto, administrar anticorpos anti D na mãe⁵, que são responsáveis por induzir a remoção rápida dos eritrócitos Rh⁺ que passaram para a circulação e vão mascarar os antígenos D nesses eritrócitos, impedindo, desta forma, a sensibilização da mãe. O soro anti D deve ser dado nas primeiras 48h após o parto, mal se sabe que a criança é Rh⁻. Se a criança for Rh⁻, não é necessário fazer nada. Não esquecer que também se deve dar o soro anti D em mães Rh⁻ que abortaram espontaneamente, mesmo que não se saiba qual o tipo de Rh do aborto.

⁵ estes anticorpos são o soro anti D

B. SITUAÇÕES DE AUTOIMUNIDADE

As reacções de citotoxicidade também podem aparecer em situações de autoimunidade, ou até em situações de isoimunização a antigénios exógenos.

Nas situações de autoimunidade, há casos que são mediados por anticorpos IgM e outros podem ser mediados por anticorpos IgG. Estes casos surgem no contexto das Anemias Hemolíticas Autoimunes e também da Trombocitopenia autoimune, que ocorrem quando estes anticorpos reagem contra os eritrócitos e plaquetas, respectivamente. Podem haver situações em que estas reacções são desencadeadas por fármacos, onde o metabolito deste fármaco se liga ao antígeno eritrocitário e desencadeia um mecanismo de citotoxicidade com activação e fixação do complemento e vão dar hemólise. Habitualmente, estas formas de hemólise têm severidade variável mas eliminam-se facilmente com a suspensão da medicação. Claro que pode até ser necessário haver uma intervenção terapêutica, mas o principal será identificar o agente causal. É preciso que o médico se lembre que uma hemólise após determinada terapêutica pode ser consequência dessa terapia, mediada por um mecanismo de hipersensibilidade. Isto é fundamental para se chegar a um diagnóstico correcto, com resultados correctos, de forma a se identificar o agente e ser interrompido o tratamento a fim de se travar o agravamento da hemólise. Exemplos de alguns fármacos que podem provocar reacções deste tipo são a Penicilina e alguns Analgésicos. ← imp

Noutras formas de reacções a fármacos, pode haver a deposição de imunocomplexos (de anticorpos com o metabolito do fármaco) nos eritrócitos. Esta variante pode surgir após a administração, mas o tipo de hipersensibilidade em causa já não é do tipo II e sim, do tipo III, uma vez que a deposição dos imunocomplexos nos eritrócitos vai provocar a sua destruição. ← imp

Quanto às situações de autoimunidade, elas podem surgir basicamente de dois tipos, de acordo com a reactividade dos anticorpos: } imp

- ↳ anticorpos quentes
- ↳ anticorpos frios.

Ambas as formas são responsáveis pela Anemia Hemolítica Autoimune (por exemplo). No entanto, as formas que dão esta anemia por anticorpos quentes dão uma hemólise lenta. Este tipo de anticorpos reage à temperatura fisiológica (37°C) ativando o complemento e provocam uma destruição progressiva dos eritrócitos e a pessoa entra em anemia lentamente, até que depois se descobre que é anemia hemolítica. Estes anticorpos são responsáveis pela maior parte dos casos. Uma vez que os eritrócitos têm forma de escapar à fixação do complemento e ao MAC, eles vão circular revestidos de anticorpos e ficam presos no sistema reticuloendotelial, causando havendo, por isso, destruição intravascular. O mecanismo de destruição eritrocitária é igual ao fisiológico, só que surge precocemente; por isso é que o indivíduo vai ter uma anemia de instalação lenta.

As anemias autoimunes por anticorpos frios são mais dramáticas porque são anticorpos que se ligam, sobretudo, a temperaturas mais baixas. Estes anticorpos são chamados aglutininas frias, aparecem habitualmente após infecções (tipicamente por Mycoplasma) e não se sabe muito bem qual o mecanismo, se por quebra da tolerância, se por mimetismo antigénico. Então, estes anticorpos só se ligam a temperatura baixa e vão causar hemólise intravascular quando o indivíduo arrefece. Por exemplo, o indivíduo sente-se bem durante o Verão e quando chegar o Inverno, surgem os problemas circulatorios (que ocorrem principalmente nas extremidades, devido ao arrefecimento) e de anemia. Estas formas podem surgir cronicamente mas também podem surgir de uma forma aguda com anemias intermitentes e súbitas, em vez de ser de instalação lenta (como ocorria no caso dos anticorpos quentes) e acompanhadas de fenómenos de alteração vascular nas extremidades.

Bem, por hoje tá tudo!!!

Boa Queima para todos e estudem muito..... pouco.

Boa sorte para os exames!☺

Daniela Ribeiro turma 11