

**HIPERSENSIBILIDADE TIPO III, POR IMUNOCOMPLEXOS
(CONTINUAÇÃO); HIPERSENSIBILIDADE TIPO IV,
RETARDADA; SEMIOLOGIA LABORATORIAL DAS DOENÇAS
POR HIPERSENSIBILIDADE IMUNOLÓGICA.**

HIPERSENSIBILIDADE TIPO III

O complemento é um sistema biológico crítico para prevenir estas situações de imunopatologia, pois tem um papel muito importante no transporte de imunocomplexos, para posterior remoção pelo sistema reticulo-endotelial. Tem também a função de regular positivamente a apresentação antigénica (ver fig. 23.15, pág. 364 Roitt). Os imunocomplexos são transportados pelos eritrócitos no meio dos capilares, os leucócitos vão na periferia, quando os imunocomplexos deixam de ser transportadas pelos eritrócitos podem interagir facilmente com o endotélio vascular e a activação dos leucócitos junto à parede vascular é que vai determinar os mecanismos efectores desta doença que é a deposição sistémica de imunocomplexos. Esta doença dá habitualmente vasculite que aparece normalmente em pequenas artérias, como por exemplo no corpo ciliar da úvea (uveíte), dando problemas ao nível da drenagem do humor aquoso, originando uma exudação para o humor aquoso, podendo danificar gravemente a visão. Outro exemplo é a deposição de imunocomplexos no plexo coróide. A situação mais frequente é a deposição de imunocomplexos no rim (ver figs. 23.3 e 23.19, pags. 358 e 365, Roitt), dando as glomerulonefrites por imunocomplexos, associada à presença de determinados antígenos no contexto de infecções crónicas, ou de determinados fármacos.

Outro exemplo é a doença do soro, hoje em dia uma situação rara mas que estava associada à deposição de sódio heterólogo, que funcionava como antigénio levando à deposição de imunocomplexos.

Há outras situações em que o fenómeno patológico é semelhante ao sinal de Arthus, no qual um animal é imunizado repetidamente até ter níveis séricos elevados de anticorpos (principalmente IgG). Após injeção intradérmica ou subcutânea do antigénio dá-se uma reacção no local da injeção, por vezes há edema e mesmo hemorragia, dependendo da quantidade de antigénio injectada. O pico da reacção dá-se das 4 às 10 horas, sendo mínima às 48 horas (ver fig. 23.9, pág. 361, Roitt).

Um último grupo de doenças em que este fenómeno patogénico pode estar envolvido são as alveolites alérgicas extrínsecas (literatura francesa) ou as pneumonites de hipersensibilidade (literatura anglo-saxónica), a definição preferida pelos Franceses salienta o facto desta patologia dar inflamação dos alvéolos (alveolite), que apesar de não resultar de um mecanismo de hipersensibilidade de tipo I, é provocada por um agente extrínseco (alérgica extrínseca), por outro lado a definição preferida pelos Ingleses define esta patologia como sendo uma inflamação do pulmão devido a um fenómeno de hipersensibilidade. O que importa é que esta é uma patologia do interstício pulmonar, que se desenvolve no contexto de exposição crónica a hetero-antigénios, ou seja, antigénios do meio ambiente. Os antigénios que estão mais vezes envolvidos neste fenómeno são fungos que crescem no ambiente onde o indivíduo trabalha ou proteínas de animais, habitualmente de aves. Neste caso é lógico que os criadores de aves vão estar muito expostos a estes antigénios. No caso dos fungos a exposição aumenta nas pessoas que trabalham na indústria da cortiça, como a cortiça vem do sobreiro esta doença chama-se soberose. Há outras doenças que aparecem por contacto com material contaminado com fungos, como por exemplo os fazendeiros que desenvolvem o chamado pulmão de fazendeiro, que é uma pneumonite de hipersensibilidade que aparece por contacto com o feno que no fim do verão é armazenado para alimentar o gado durante o inverno, este feno está contaminado por vários fungos, tendo especial importância os fungos do género *Actinomyces*, a inalação destes antigénios faz com que o indivíduo desenvolva rapidamente uma inflamação pulmonar, pois estes indivíduos estão cronicamente expostos e portanto têm anticorpos em grande quantidade contra estes antigénios, anticorpos estes que são essencialmente IgG e IgA, este último em menor quantidade. Portanto, sejam as penas das aves, proteínas do soro das aves, sejam fungos da cortiça, normalmente o *Penicillium glabrum*, ou os *Actinomyces* do feno, são

antígenos relativamente pequenos que penetram até aos alvéolos reagindo com anticorpos do hospedeiro, anticorpos estes que estão sensibilizados ao longo de vários anos. Quando o indivíduo faz uma inalação mais intensa pode desencadear uma pneumonite de hipersensibilidade, com formação de complexos antígeno-anticorpo no interstício pulmonar, onde a membrana alveolar é pouco espessa e muito sensível, qualquer inflamação desta dá problemas nas trocas gasosas, portanto estes indivíduos apresentam um quadro de dificuldade respiratória, não é imediata como acontece na asma, neste caso a resposta é mais tardia pois são imunocomplexos que vão depositar-se localmente, activar o complemento, chamar polimorfonucleares, estes vão libertar enzimas, demorando esta resposta 4 a 8 horas a manifestar-se.

O que é característico desta doença nas fases iniciais, é um indivíduo que trabalha o dia todo por exemplo com cortiça e ao chegar a casa apresenta dispneia, fadiga, síndrome de tipo febril, mialgias, que tem a ver com a produção de citocinas e alguma tosse. Se auscultarmos um doente com este quadro de inflamação alveolar vamos ouvir crepitações nas bases pulmonares, se deixarmos a doença evoluir além deste fenómeno de hipersensibilidade ocorre sensibilização de células T (ver fig. 23.4 pág. 358, Roitt), que pode agravar seriamente o quadro e o doente pode entrar em insuficiência respiratória. Estes indivíduos desenvolvem uma inflamação pulmonar na qual os alvéolos têm as paredes destruídas, numa fase inicial com infiltração de neutrófilos e em fases mais tardias é essencialmente um infiltrado linfocitário, principalmente linfócitos T e alguns mastócitos, evoluindo para a formação de granulomas (ver fig. 3.5, pág.30, Wheater's). A biopsia aspirativa com a observação dos elementos descritos é um bom meio de diagnóstico desta patologia.

É característico nestes indivíduos terem anticorpos para os antígenos que estão a inalar, o que permite fazer testes para detectar estes antígenos. Um destes testes é uma técnica de difusão em gelose que detecta os anticorpos num meio semi-sólido através de uma reacção de precipitação (ver fig. 23.4 (3), pág.358, Roitt). Tem-se por exemplo o soro do pombo e os soros dos indivíduos que estão expostos a estas aves, se houver linha de precipitação quer dizer que há anticorpos que reconhecem o soro de pombo, que se denominam por anticorpos precipitantes, que implica uma quantidade elevada de anticorpos em circulação. É uma característica destes indivíduos terem anticorpos precipitantes para os antígenos que estão em contacto, o facto de ter anticorpos só indica que o indivíduo está sensibilizado, não quer dizer que tenha a doença, no entanto a presença de quantidades elevadas destes anticorpos no pulmão é um factor que

predispõe estes indivíduos a desenvolverem uma pneumonite de hipersensibilidade, quando inala grandes quantidades de antigénio. Isto pode levar à formação de granulomas e a situações de fibrose pulmonar irreversível (ver fig. 12.11, pág. 129, Wheater`s) devido à cronicidade da exposição. Portanto, uma situação que começa com um mecanismo de hipersensibilidade tipo III com deposição de imunocomplexos localmente, após estimulação T crónica (principalmente células T citotóxicas) determina processos patogénicos com fibrose extensa, bolhas de enfizema e destruição do parênquima pulmonar.

HIPERSENSIBILIDADE TIPO IV

É uma hipersensibilidade mediada sobretudo por células T (ver fig. 24.9, pág. 376, Roitt), com duas variantes, uma é denominada de hipersensibilidade granulomatosa e outra é denominada de hipersensibilidade de contacto.

A hipersensibilidade tipo IV é celular e é retardada pois estas células T demoram vários dias a responder (ver fig. 24.10, pág. 376, Roitt), ao contrário das respostas imediatas da hipersensibilidade tipo I que demoram minutos e da hipersensibilidade tipo III que demora umas horas (normalmente 6 a 8). No caso da hipersensibilidade tipo IV podemos ter tempos de resposta após o contacto com o antigénio no mínimo de 24 horas, habitualmente vai às 48 ou 72 horas, ou mais no caso da variante granulomatosa da hipersensibilidade tipo IV. O exemplo típico desta forma de hipersensibilidade é a reacção à tuberculina. A tuberculina é constituída por um antigénio major da parede das micobactérias, esse antigénio quando colocado intradermicamente, se o indivíduo estiver previamente sensibilizado para este antigénio vai levar a uma infiltração progressiva de linfócitos que atinge o pico às 48 horas com infiltração também macrofágica, ou seja, infiltração da derme por células mononucleares. Esta infiltração não é muito inflamatória, não dá pápulas nem prurido como a resposta imediata, nem eritema inflamatório como na hipersensibilidade de tipo III. A reacção da tuberculina é uma prova cutânea. Se queremos ver se o individuo está sensibilizado à tuberculina não vale a pena mandá-lo voltar no dia seguinte pois ainda não há sinais de induração cutânea (Fig. 24.8, pág. 375 Roitt), muitas vezes é ao fim de 48 ou 72 horas que vamos ter a reacção, pois as células T demoram algum tempo a responder e a dar infiltração. A prova da tuberculina é positiva se o indivíduo está sensibilizado originando induração

da pele, esta prova não indica se um indivíduo tem tuberculose, mas muitas vezes é usada com esse fim.

Na nossa população como todos somos vacinados à nascença é difícil de interpretar em termos de diagnóstico uma prova da tuberculina positiva, pois a prova é sempre positiva, claro que em indivíduos com doença activa é resposta vai ser muito mais marcada, isto pode ser usado como termo de comparação. Se um indivíduo fez uma prova da tuberculina há uns anos e teve uma resposta pouco marcada, agora suspeita-se de uma doença activa e 48 horas após a prova da tuberculina o indivíduo apresenta uma induração enorme, podemos dizer que os linfócitos T desta pessoa estão altamente sensibilizados à tuberculina, mas não deixa de ser uma interpretação subjectiva. Para tornar esta prova mais objectiva medimos a induração, muitas vezes esta medição é feita pegando numa caneta e riscando em direcção à induração, quando a caneta pára é sinal que chegámos ao bordo da induração, fazemos o mesmo do outro lado da induração e depois na perpendicular, novamente de ambos os lados, assim unindo estes quatro pontos temos o diâmetro da induração, se utilizarmos sempre as mesmas unidades podemos comparar o indivíduo em fases diferentes. Estes testes entre nós não têm muito interesse, a não ser como termo de comparação com testes anteriores, pois somos na globalidade uma população vacinada (nota: a vacina (BCG) é feita com o bacilo atenuado), mas nos E.U.A ou Inglaterra em que a população não é vacinada por sistema, uma prova da tuberculina positiva significa que o indivíduo já teve ou tem contacto com as micobactérias.

Como outros exemplos de hipersensibilidade tipo IV temos doenças granulomatosas, por exemplo a doença de Crohn na qual estão envolvidas células Th1.

Temos outras formas mediadas não por antigénios microbianos, mas por antigénios do ambiente, muitas vezes pequenos compostos químicos. Estas formas são designadas por hipersensibilidade de contacto, que é um tipo de hipersensibilidade tipo IV retardada e pode ser representada por hipersensibilidade às luvas de borracha. A hipersensibilidade às luvas de borracha manifesta-se sob duas formas, uma delas é uma forma de hipersensibilidade retardada de contacto em que o indivíduo após contacto com as luvas desenvolve um eczema intenso, por sensibilização de células T após contacto com compostos químicos da borracha. Outra forma, mais grave, é um tipo de hipersensibilidade tipo I ao látex, que é de origem vegetal e faz parte da constituição da borracha, este tipo de hipersensibilidade tipo I com produção de anticorpos IgE é cada vez mais frequente entre os profissionais de saúde. Note-se que nas salas de operações

por muito boa que seja a ventilação há sempre partículas de látex na atmosfera, estas situações são muito comprometedoras para o profissional de saúde. Não nos podemos esquecer que num doente que tenha sido operado, no qual ficaram partículas de látex na cavidade abdominal (por exemplo), pode passado alguns anos desenvolver hipersensibilidade ao látex quando contactar novamente com este antigénio. Um exemplo é o doente que é submetido a uma cirurgia pela segunda vez e desenvolve um choque anafilático.

Voltando à hipersensibilidade tipo IV retardada de contacto, é de referir que tem particular importância as células apresentadoras de antigénio especiais, HLA positivas, localizadas na epiderme entre os queratinócitos (ver fig. 24.4, pág. 373 Roitt), são células dendríticas chamadas células de Langerhans, são estas células que vão transportar os antígenos para os gânglios linfáticos regionais e induzir a fase de sensibilização da hipersensibilidade de contacto. Estas células podem captar o antigénio que atravessa a pele, isto implica o contacto epicutâneo do antigénio, que muitas vezes não são antígenos completos, são pequenos haptenos formados pelo pequeno antigénio ligado a uma proteína autóloga, muitas vezes estes antígenos são pequenos compostos químicos, nomeadamente metais como o níquel, o cromo, etc. A hipersensibilidade ao níquel é muito frequente pois muitos relógios contêm este metal na presilha, originando um eczema intenso no pulso (ver. Fig. 24.2, pág. 372, Roitt). Uma vez nos gânglios regionais na zona do paracórtex as células interdigitantes vão apresentar estes antígenos a células T, induzindo assim sensibilização das células T, estas células mantêm memória deste antigénio e quando o indivíduo voltar a contactar com este antigénio no mesmo local, mesmo que seja uns anos depois, vai haver activação local dessas células (ver fig. 24.5, pág. 374, Roitt). Sabemos que as células dendríticas, as células Th1 e células T de memória, que depois migram para a pele, são de extrema importância neste tipo de resposta, que leva à libertação de citocinas pelas células T que activam os queratinócitos, levando estes a produzir proteínas como moléculas de adesão, moléculas de MHC, funcionando assim como células apresentadoras de antigénio, os queratinócitos também vão produzir citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 e IL-6 (ver fig. 24.7, pág. 375, Roitt), que muitas vezes funcionam como um sinal para a migração das células de Langerhans, modificando o comportamento destas células induzindo a sua diferenciação, fazendo assim com que elas migrem para os gânglios. Estas interleucinas funcionam como um mecanismo de feedback de potenciação da apresentação antigénica, por isso quanto mais um indivíduo contactar com um antigénio

mais sensibilização vai tendo. Estas citocinas produzidas localmente induzem a migração de células T de memória para o local, estas vão produzir citocinas aumentando o infiltrado mononuclear, dando uma inflamação na epiderme superficial, esta inflamação vai manifestar-se com eczema altamente pruriginoso, com descamação local e vesiculação da epiderme. Histologicamente num quadro típico de hipersensibilidade tipo IV vê-se um marcado infiltrado mononuclear, edema, microvesículas e levantamento da epiderme (ver fig. 24.6, pág. 374, Roitt).

O diagnóstico destas situações por vezes é fácil, como acontece no caso de hipersensibilidade ao níquel do relógio. Por vezes o diagnóstico destas situações pode tornar-se mais complexo, pois muitas vezes há vários compostos passíveis de provocar uma reacção deste tipo, como acontece em muitos locais de trabalho, nestes casos é necessário encontrar o antigénio responsável pela reacção de hipersensibilidade retardada. Também há hipersensibilidade cutânea e/ou sistémica a determinados fármacos.

Testar estes antigénios na pele pode ajudar no diagnóstico de uma sensibilização T a estes compostos. Estes testes são chamados “testes epicutâneos tipo patch”, nestes testes coloca-se o antigénio sobre a epiderme, sob um penso oclusivo que depois fica em contacto durante pelo menos 24 horas com a pele, ao fim deste tempo retira-se o penso e vamos ver a reacção ao fim de 48 a 72 horas, que é o tempo necessário para que uma reacção de hipersensibilidade retardada ocorra. Podemos, por exemplo, pôr várias concentrações de carbamazepina (anti-epiléptico) e ao fim de 72 horas se encontrarmos no local onde foi colocado o antigénio eczema, induração e vesiculação, temos o teste positivo, no fundo estamos a induzir uma reacção de contacto com concentrações baixas de antigénio. Neste caso foi só testado um tipo de antigénio, mas existem baterias de antigénios, com muitos compostos, feitas com base na epidemiologia dos compostos existentes em determinados locais de trabalho, tornando os testes mais específicos de cada tipo de contacto, o diagnóstico etiológico é igualmente feito pela vesiculação e induração ao fim de 72 horas.

Sobre a hipersensibilidade tipo IV granulomatosa, deve dizer-se que há na mesma persistência do antigénio, células T activadas, células epitelióides (que são macrófagos activados sob a estimulação crónica de citocinas, estes continuam a segregar TNF potenciando a continuação da inflamação), e células gigantes multinucleadas que resultam da fusão de várias células epitelióides. No caso da tuberculose pulmonar (ver fig. 24.23, pág. 381, Roitt), o que encontramos é infiltração

mononuclear, formação de granulomas (com células epitelióides e células gigantes) e necrose de caseificação, para a qual contribui a activação T crónica por persistência das micobactérias, levando à cavitação.

Ainda temos doenças em que não conhecemos a causa, nas quais os aspectos histopatológicos são idênticos a estas doenças granulomatosas, onde se supõe estar envolvido também um mecanismo de hipersensibilidade tipo IV retardada. Um exemplo deste tipo de doença é a sarcoidose, uma doença granulomatosa pulmonar, que pode dar infiltrado pulmonar e adenopatias hilares, no RX (ver fig.24.26, pág.382, Roitt) estes doentes apresentam um aumento da silhueta cardíaca devido a um aumento dos gânglios para-traqueais, numa biópsia (ver fig.24.25, pág.381, Roitt) destes gânglios vê-se um granuloma com células T, células epitelióides, células gigantes multinucleadas mas sem necrose de caseificação, são granulomas mais organizados.

Os granulomas e o infiltrado mononuclear são o marcador por excelência da hipersensibilidade tipo IV

Bitas:

Esta aula foi baseada essencialmente nas palavras do professor. Aconselho vivamente a análise cuidadosa das imagens referidas ao longo do texto (as do Roitt principalmente), pois foram essencialmente as imagens apresentadas na aula, não as inclui no texto porque são imagens a cores e perderiam todo o seu encanto ;)

Tudo de bom para toda a gente, são os votos do vosso colega

João Pedro Melo Marques Pinho Ferreira T6

FIM