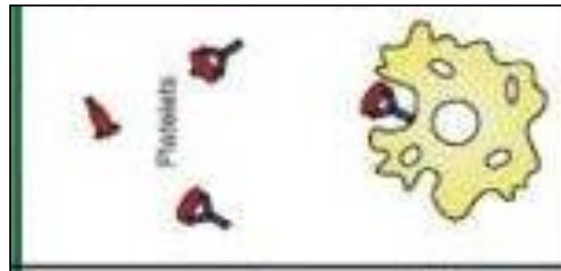


# Hipersensibilidad Citotóxica

**Hipersensibilidad Tipo II de Coombs y Gell**



**Dra. Liliana Rivas**

**Cátedra de Inmunología**

**Escuela de Medicina "Dr. José M<sup>a</sup> Vargas"**

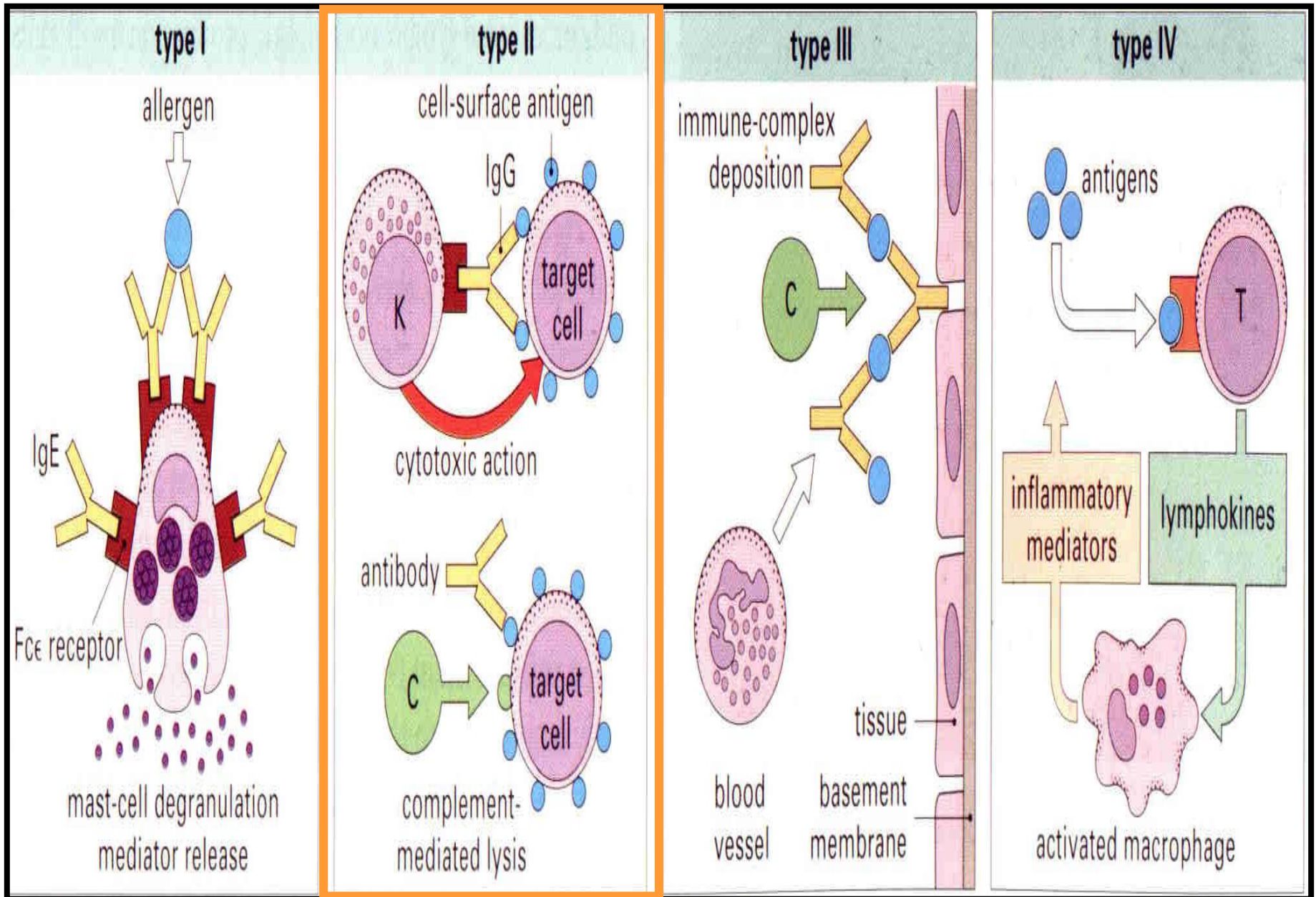
# Reacciones de Hipersensibilidad

- Respuesta efectora aumentada y lesión tisular
- Respuesta efectora humoral o celular
- **Antígenos propios o extraños**

## Inmunopatologías



Hipersensibilidad	Componente inmunológico	Mecanismos efectores	Antígeno
Tipo I	<i>IgE</i>	<i>mastocitos, basófilos y mediadores solubles producidos por estas células</i>	<i>proteínas solubles, generalmente de bajo peso molecular; reciben el nombre de <u>alergenos</u></i>
Tipo II	<i>IgG, (ocasionalmente IgM)</i>	<i>complemento, ADCC</i>	<i>antígenos tisulares o celulares de superficie</i>
Tipo III	<i>inmunocomplejos insolubles</i>	<i>complemento, ADCC, reclutamiento de células inflamatorias</i>	<i>polisacáridos bacterianos, proteínas</i>
Tipo IV	<i>linfocitos T (Th1) y citoquinas pro-inflamatorias seretadas</i>	<i>macrófagos activados</i>	<i>componentes del veneno de insectos o plantas, metales (Ni), látex</i>



TIPOS DE HIPERSENSIBILIDAD PROPUESTOS POR GELL Y COOMBS (1963)

# Mecanismos

## 1. Destrucción de Células

- Citotoxicidad Celular dependiente de Anticuerpos
- Activación del Complemento

## 2. Unión a Receptores de Superficie

- Anticuerpos Bloqueantes
- Anticuerpos Agonistas

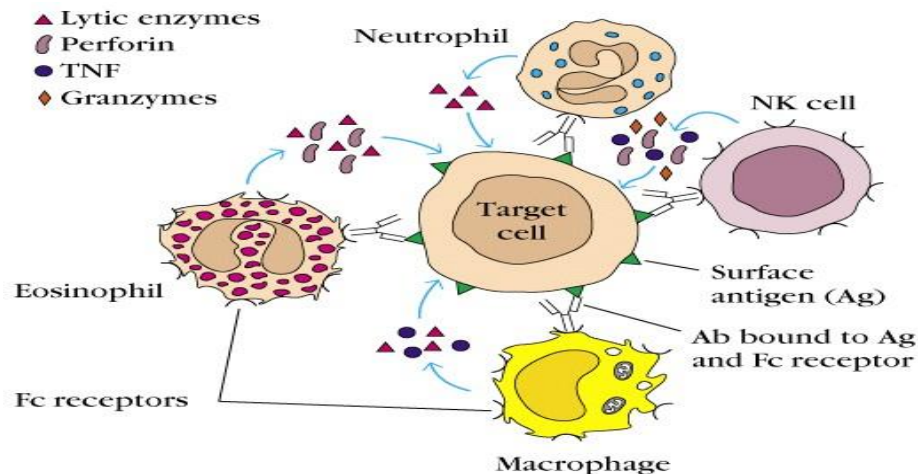
## 3. Unión a proteínas extracelulares

# Hipersensibilidad Tipo II

- Respuesta efectora humoral que produce daño de tejidos:
  - 1.- **Se inicia** generalmente **antes** de 6-8 horas luego de la exposición.
  - 2.- Ac contra antígenos de la superficie celular.
- Hipersensibilidad citotóxica mediada por anticuerpos:
  - Anticuerpos IgM, IgG1, IgG3, IG2 - complemento
  - Daño citotóxico por opsonización y reconocimiento de fragmento Fc: por FcR, lisis vía MAC o ADCC.

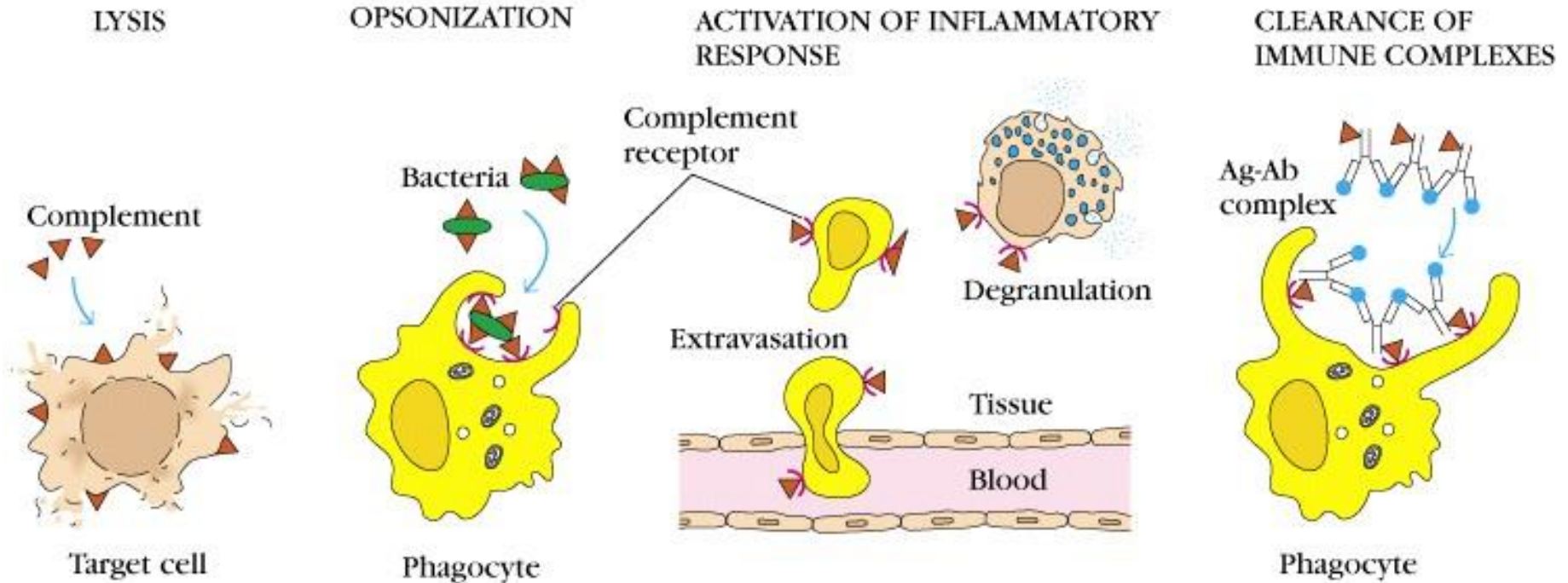
# Citotoxicidad Celular Dependiente de Anticuerpos (CCDA)

- El anticuerpo se une a antígenos de la superficie celular.
- **Las células NK se unen via  $Fc\gamma R$  a la porción Fc de la IgG.**
- **La célula NK induce la lisis de la célula target**



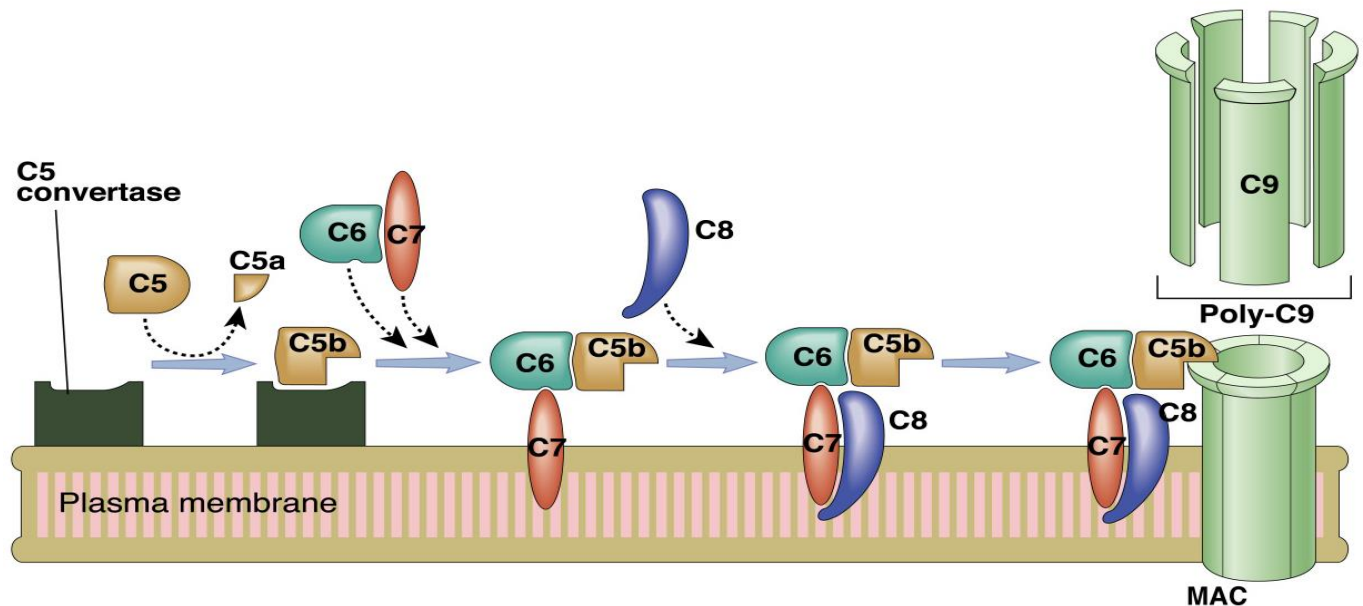
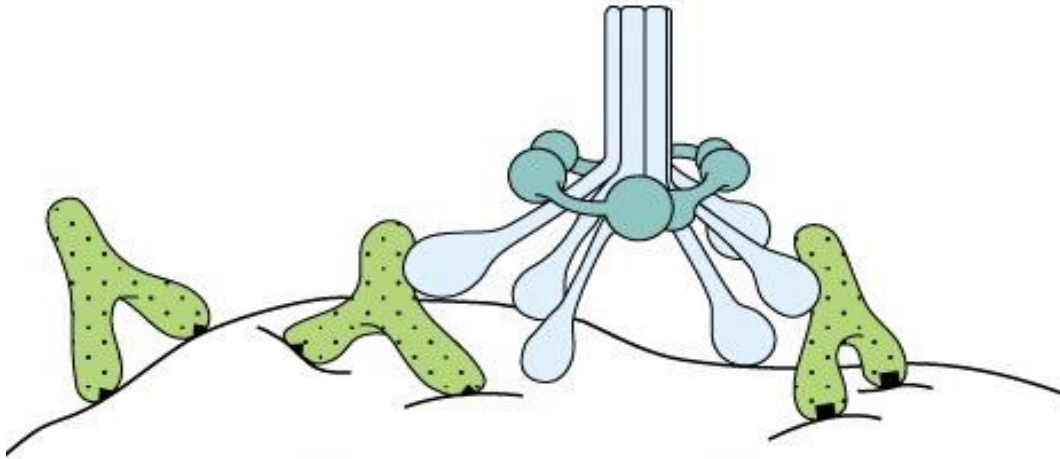
# Activación del Complemento

## Funciones Biológicas



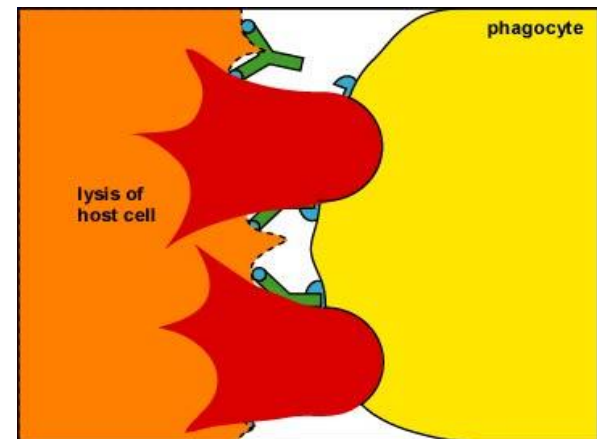
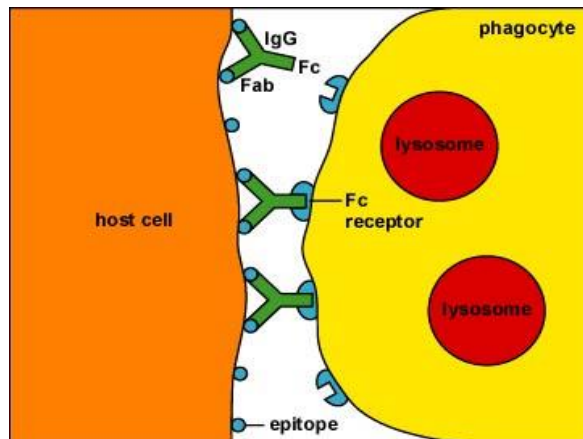


# Formación del complejo de ataque de membrana (MAC)



# Opsonización

- **IgG** se une a la membrana de las células target y las opsoniza.
- Neutrófilos y macrófagos se pueden **unir via Fc $\gamma$ R** y **fagocitar** la célula *target* o liberar enzimas líticas contenidas en los lisosomas

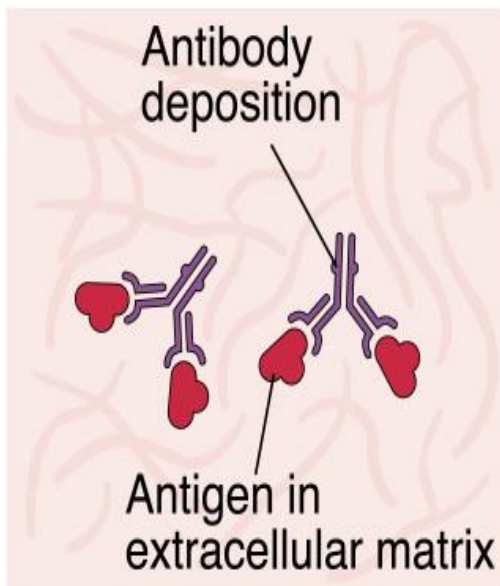


# Mecanismos de daño tisular en la **Hipersensibilidad Tipo II**

1. Rápida eliminación de las células target sensibilizadas con anticuerpo por el sistema mononuclear fagocítico.
2. **Lisis de la célula target** mediada por complemento.
3. **Daño de células o tejidos** vecinos debido a las enzimas líticas liberadas por los neutrófilos.
4. **Bloqueo de funciones normales** de las células por unión de anticuerpos a la célula *target*.

# Injury caused by antitissue antibody

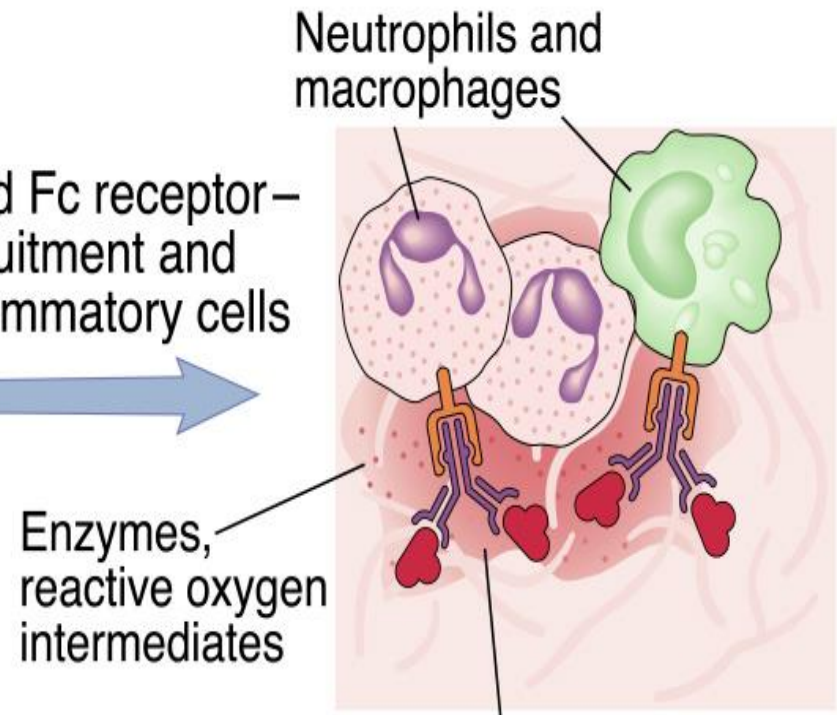
Mechanism of antibody deposition



Complement- and Fc receptor-mediated recruitment and activation of inflammatory cells



Effector mechanisms of tissue injury



**Tissue injury**

# Enfermedades y reacciones adversas causadas por

## **Hipersensibilidad tipo II**

- 1. Reacciones por transfusión**
2. Reacciones a fármacos
- 3. Eritroblastosis fetal – Enfermedad hemolítica del recién nacido**

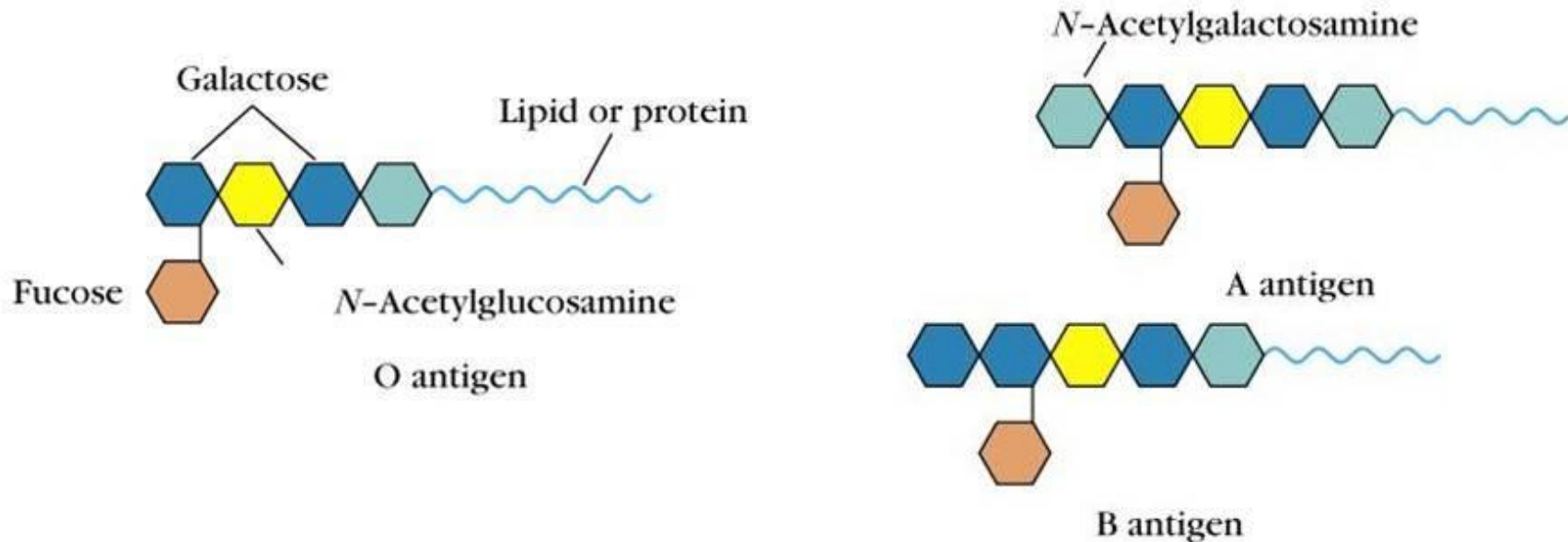
4. Anemias hemolíticas autoinmune
5. Púrpura trombocitopénica autoinmune
6. Pénfigo
- 7. Síndrome de Goodpasture**

# Incompatibilidad de Grupo Sanguíneo

(b)

Genotype	Blood-group phenotype	Antigens on erythrocytes ( <i>agglutinins</i> )	Serum antibodies ( <i>isohemagglutinins</i> )
AA or AO	A	A	Anti-B
BB or BO	B	B	Anti-A
AB	AB	A and B	None
OO	O	None	Anti-A and anti-B

(a)

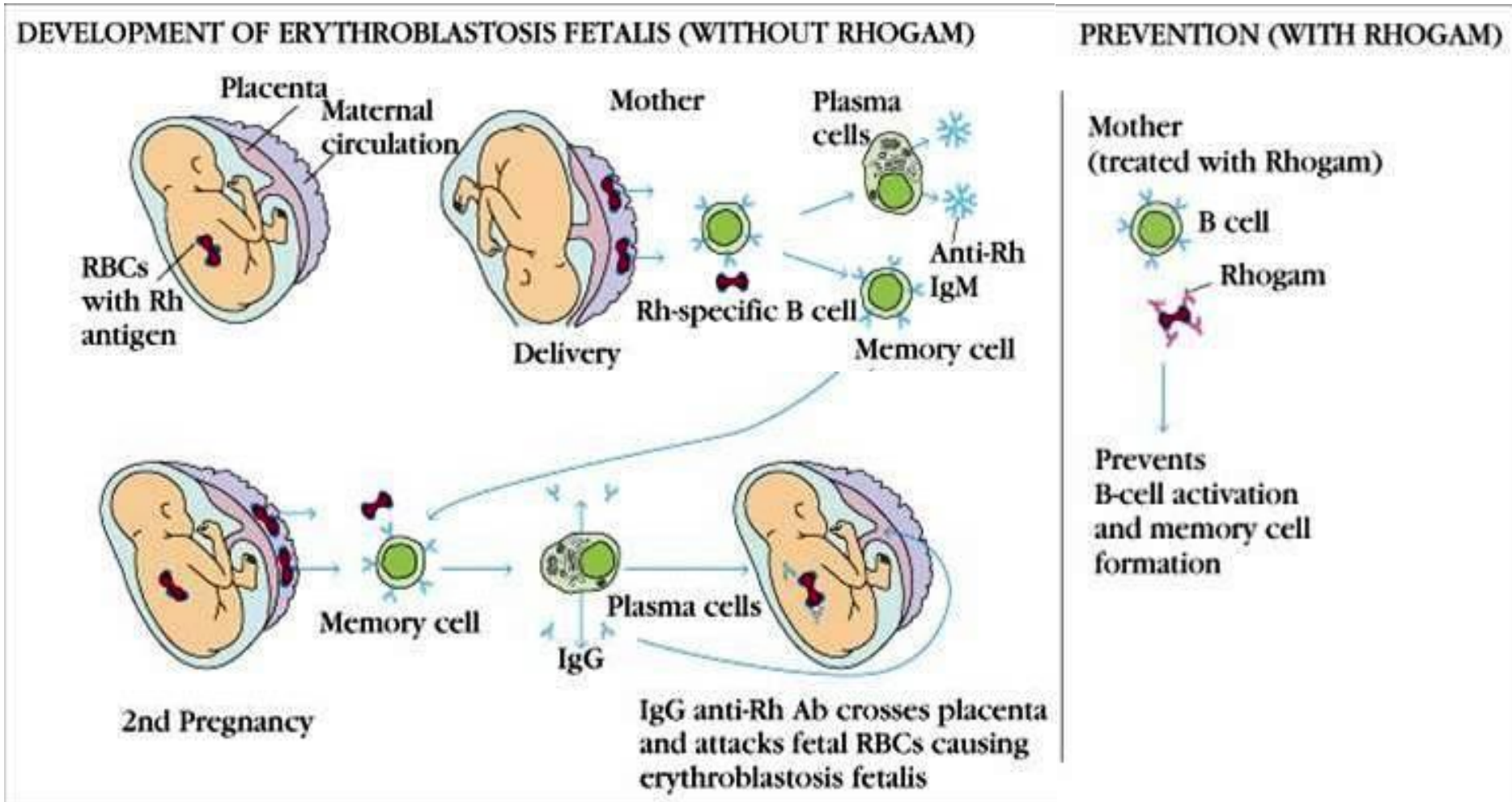


# Incompatibilidad de Grupo Sanguíneo

- Anticuerpos contra glicoproteínas de membrana de GRs
- **Isotipo IgM**
- Activación de Complemento
- **Hemólisis Intravascular**
- Tratamiento: Diuresis y medidas de sostén
- Otros Ags: Rh, Kidd, Kell, Duffy
  - Acs **isotipo IgG**
  - Retardada
  - Hemólisis extravascular: Opsonización/fagocitosis

# Incompatibilidad Rh

## Enfermedad Hemolítica del RN





# Diagnóstico

## 1. Prueba de Coombs:

### \* Prueba de Coombs directa:

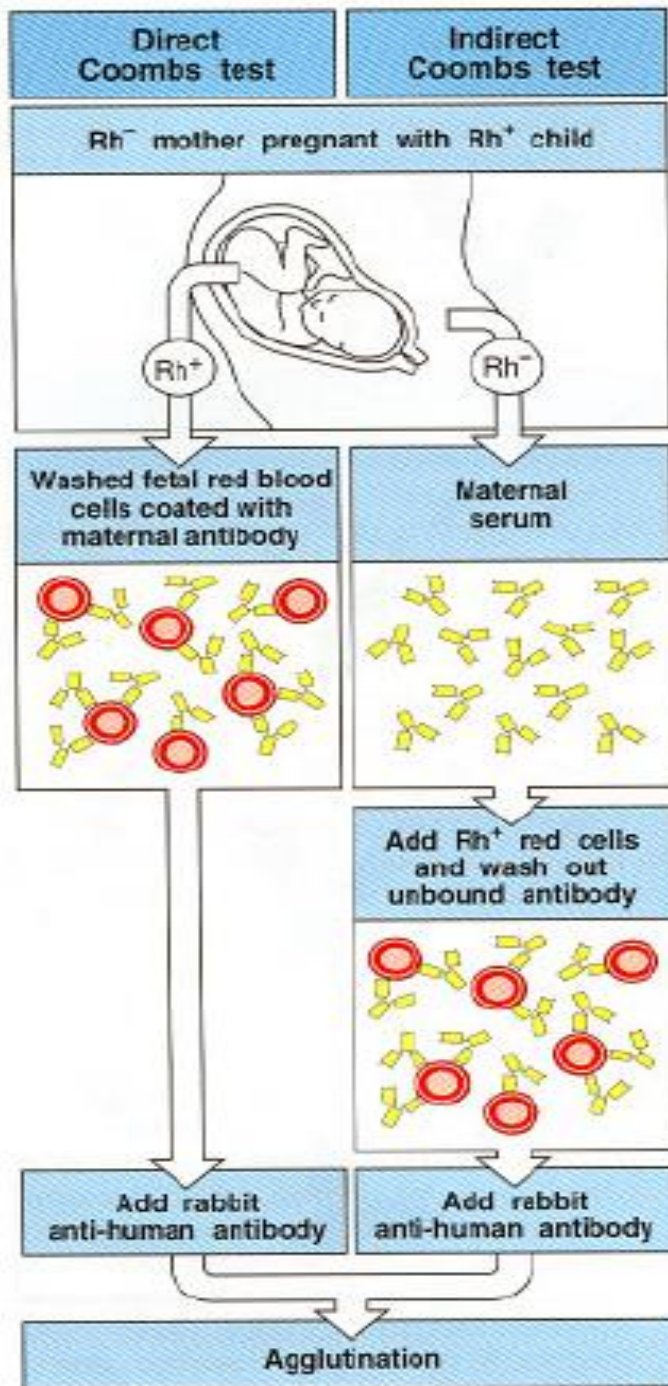
- Ac unido sobre el eritrocito

### \* Prueba de Coombs indirecta:

- Ac libre en suero

## 2. Inmunofluorescencia directa:

- Ac en el tejido afectado



# Enfermedad Hemolítica del RN

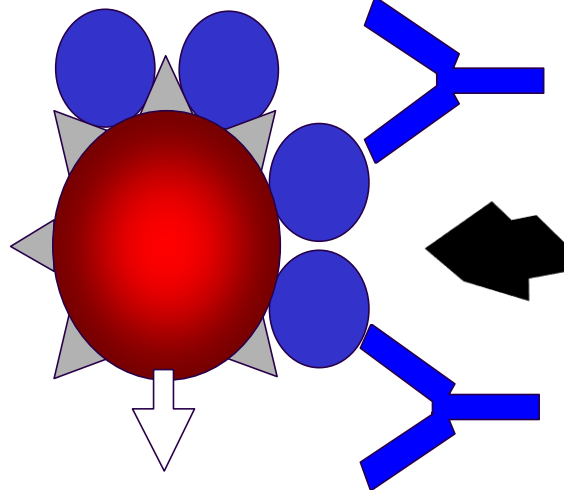
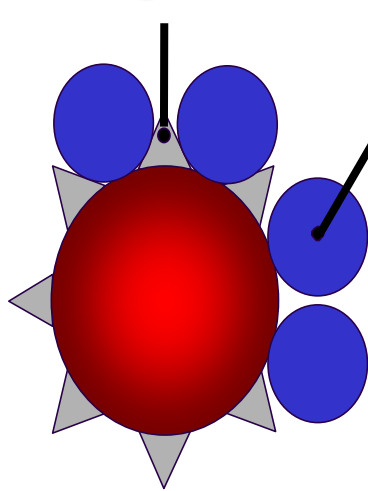
## Estrategias Terapéuticas

- Recambio de GR in utero
- Recambio neonatal
- Fototerapia
- Plasmaféresis materna

# Reacciones inducidas por drogas: unión a componentes sanguíneos

Adsorción sobre  
células sanguíneas

antígeno      droga



complemento

lisis

# Anemia Hemolítica Inducida por Medicamentos

- Complejo Droga-Proteína de Superficie
- Unión de IgG → Fagocitosis extravascular
- Unión de IgM → Lisis mediada por Complemento
- Drogas implicadas: Penicilina,  $\alpha$ -metildopa, quinidina

**TABLE 16-5** PENICILLIN-INDUCED  
HYPERSENSITIVE REACTIONS

Type of reaction	Antibody or lymphocytes induced	Clinical manifestations
I	IgE	Urticaria, systemic anaphylaxis
II	IgM, IgG	Hemolytic anemia
III	IgG	Serum sickness, glomerulonephritis
IV	T <sub>DTH</sub> cells	Contact dermatitis

# Métodos Diagnósticos

- Demostración de los Acs
- Pueba de Coombs:
  - Directa
  - Indirecta

# Hipersensibilidad Citotóxica:

## Otros Trastornos

- Anemia Hemolítica Autoinmunitaria
  - Acs Anti-Rh,
  - Púrpura Trombocitopénica Autoinmunitaria
  - Acs anti integrina Plaquetaria GpIIb:IIIa
- Péñfigo Vulgar
  - Acs anti-Cadherina epidérmica
- Fiebre Reumática Aguda
  - Acs anti pared del estreptococo con reactividad cruzada contra cardiomiocito



# Anticuerpos contra Receptores de Superficie

- **Bloqueantes**

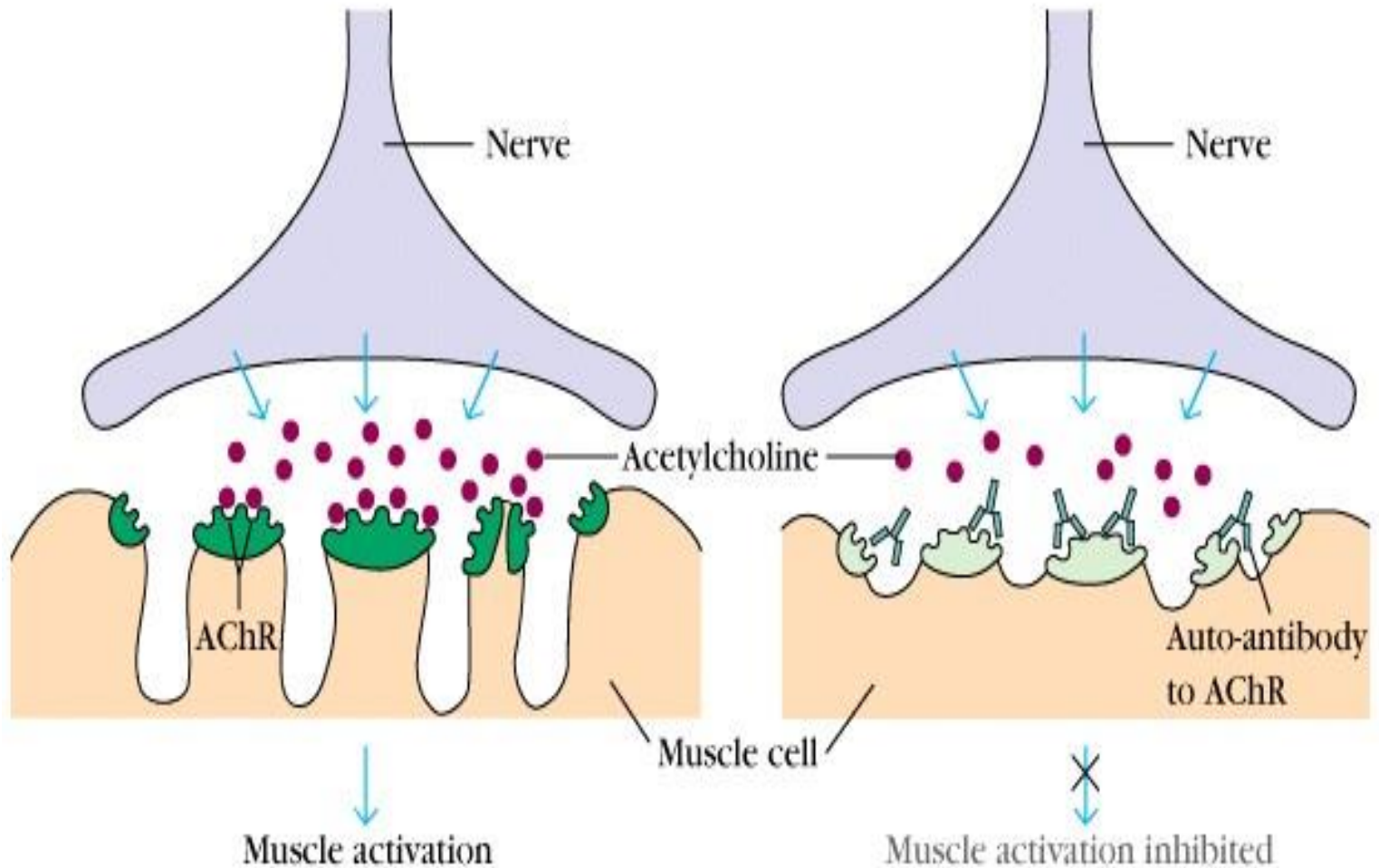
- **Miastenia Gravis**      **rec ACh**
- DMIR                      rec INS

- **Activadores**

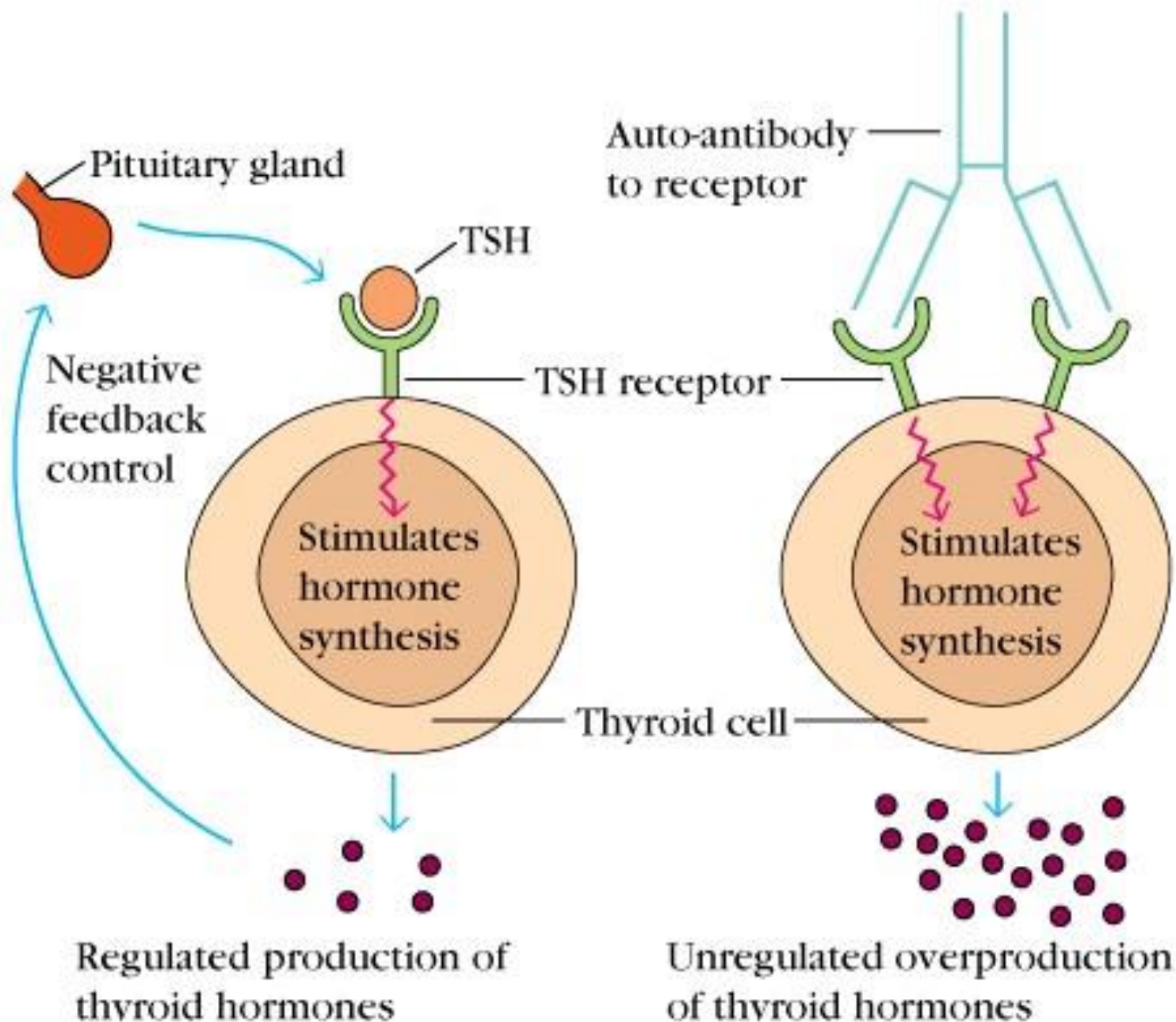
- **Enf de Graves**              **rec TSH**
- Hipoglicemia                  rec INS

Bloqueo de funciones normales de las células por unión de anticuerpos a la célula *target*

BLOCKING AUTO-ANTIBODIES (Myasthenia gravis)



# STIMULATING AUTO-ANTIBODIES (Graves' disease)

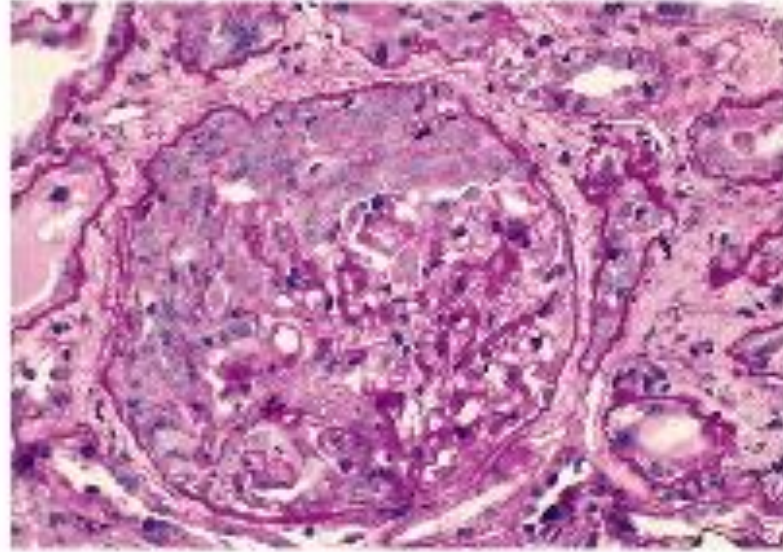


# Anticuerpos contra Proteínas Extracelulares

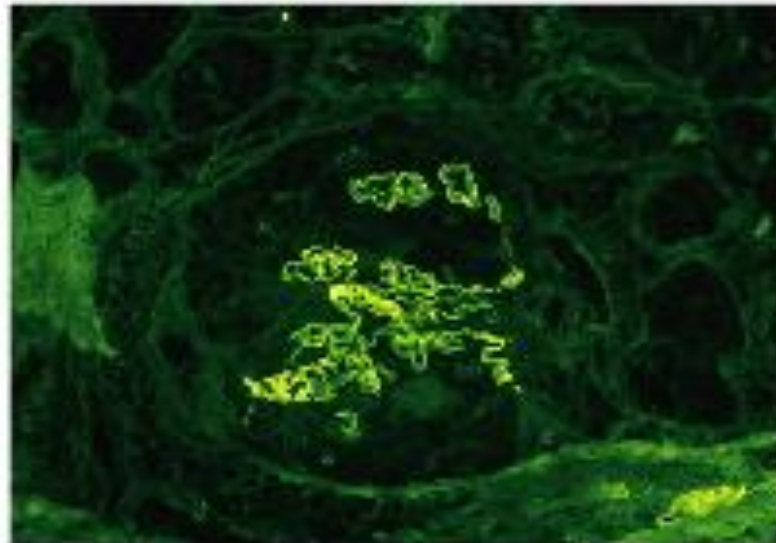
- Sd de Goodpasture:
  - Ac anti-MBG: Colágeno tipo IV
  - Glomérulo renal
  - Alvéolos pulmonares
  - Activación de células (Mo, Neut, Bas, Mast)
  - Activación de Complemento

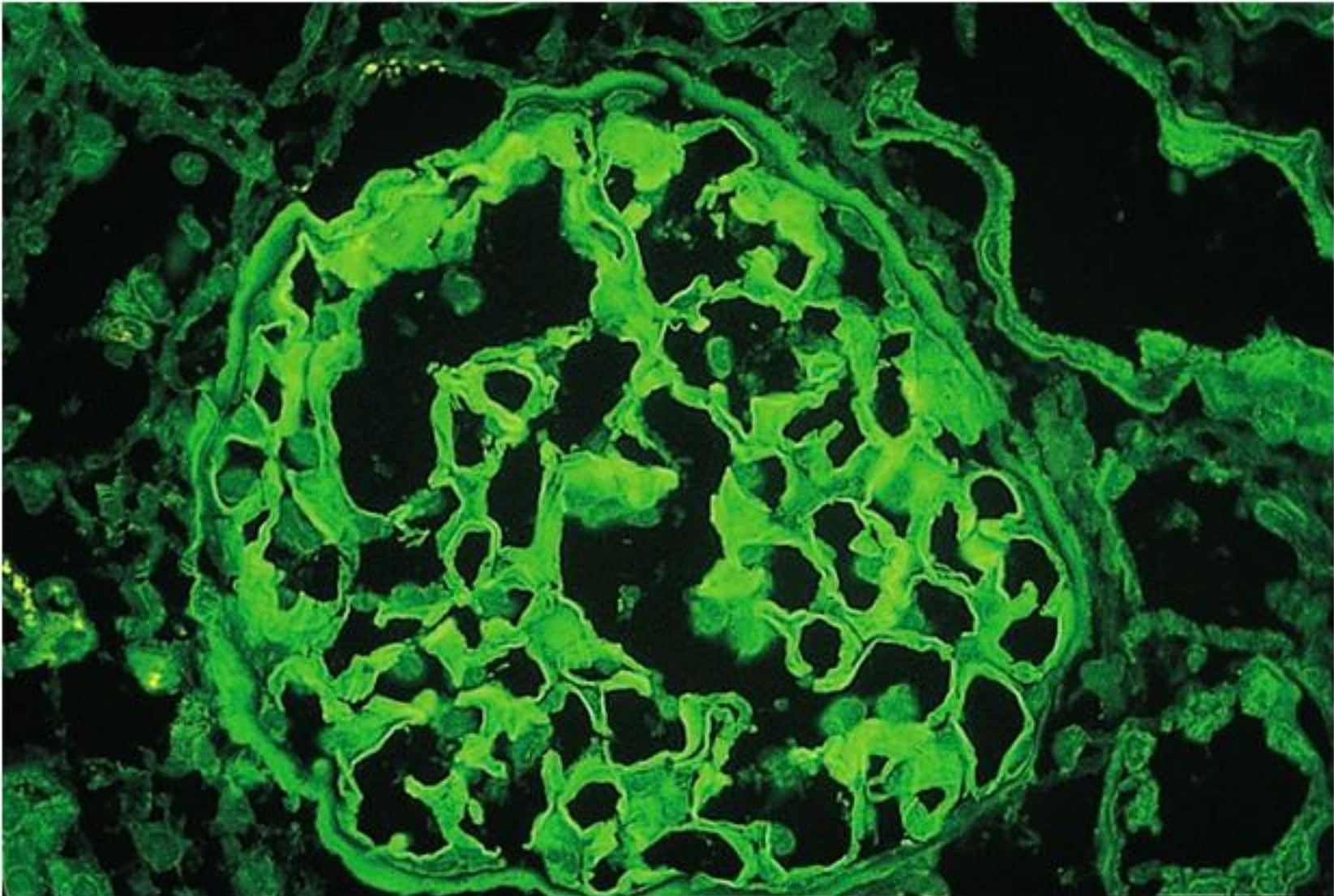
# Enfermedad por anticuerpos anti- Membrana Basal Glomerular ( **Síndrome de Goodpasture** )

Light microscopy



Immunofluorescence







La course la plus visitée

# MARATHON DE PARIS

33<sup>e</sup> édition - dimanche 5 avril 2009



MAIRIE DE PARIS

GDF SUEZ

asics

[www.parismarathon.com](http://www.parismarathon.com)