

18. Gaia: HIPERSENTIKORTASUNAK

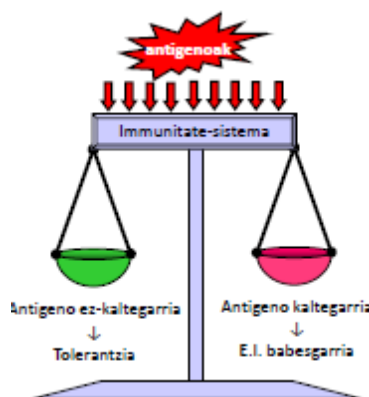
❖ ZER DIRA HIPERSENTIKORTASUNAK?

Hipersentikortasun erreakzioak erantzun immune gehiegizkoa edo desegokia (antigeno arrotz ez infekziosoen aurrean, mikrobianoak edo ingurugirokoak).

Indibiduo bakoitzaren ezaugarria da, hau da, pertsona bakoitzean sortzen den erantzuna ezberdina da, eta magnitude ezberdinerakoa, sentsibilizatuak dauden indibiduoetan hipersentikortasun erreakzioak gero eta gogorragoak izan daitezke.

❖ ALERGIAREKIKO ARRISKU-FAKTOREAK:

- Genetikoak (atopia: HLA-DR)
- Adina (ohikoagoak dira umeetan)
- Sexua (ohikoagoak dira gizonezkoetan)
- Ingurumena (kutsadura, tabakoa..)
- Antigenoarekiko esposizioa...



Herri garatuetan intzidentzia altuagoa da. Horren arrazoia azaltzeko hainbat teoria daude:

- Dena oso garbi mantentzen denez gaur egun, naturalki ez gaude antigenoarekin kontaktuan. Tolerantzia antigenoarekin kontaktuan egonez lortzen denez, haiekin kontaktuan ez egotean, lehendabiziko kontaktua gertatzean erreakzioa desegokia ala gehiegizkoa izango da.
- Alergietan Th22 eta Th2-k hartzen dute parte. Hipersentikortasunetan parte hartzeaz gain, bizkarroien aurkako erantzunean espezializatuak dauden TLak dira hauek. Gaur egun, bizkarroiekin kontaktuan ia ez gaudenez, haien funtzioa desorekatua ikusi izan da, eta alergetan modu askoz aktiboagoan hartzen dute parte.

❖ FASEAK

2 fase bereizten dira:

1. Antigenoarekiko lehenengo kontaktua:
 - a. Ez dago sintoma klinikorik
 - b. Erantzun esoezifikoaren indukzioa eta garapena ematen da, eta horrenbestez oroimen immunologikoa lortzen da.
2. Bigarren kontaktua: erantzun immunea
 - a. Sintomak agertu egiten dira, erantzun azkar baten ondorioz
 - b. Sintoma horien artean: hantura, ehunetako kaltea...

❖ MOTAK

4 motatako hipersentikortasunak daude

I. MOTAKO HIPERSENTIKORTASUNA

“Alergiak” edo “erreakzio alergikoak” bezala ere ezagutzen dena da.

Antigenoa indibiduoan sartuko da, eta haren aurkako antigorputzen ekoizpena emango da.

Definizioak:

- ALERGIA (=atopia) → Inguruneke antigeno ez-kaltegarriak eragindako **hipersentikortasun erreakzioa** da.
- ALERGENOA → Hipersentikortasun erreakzioak sortarazten dituen inguruneke antigeno ez-kaltegarria
- ATOPIKOAK (alergikoak) → Inguruneke antigeno arrunt askoren kontrako IgE-ak bideraturiko hipersentikortasun erreakzioak garatzeko joera handia duten indibiduoak.

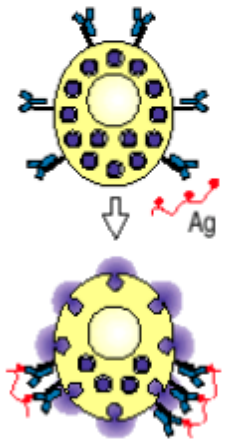
Alergenoak

Era askotakoak izan daitezke: polenak(zuhaitzak, gramineak), akaroak, onddo haritsuak, animaliak, botikak, himenopteroen pozoia, elikagaiak...

I motako hipersentikortasuna eragiten duten alergenoen ezaugarriak:

- Proteinak izaten dira (T linfozitoen menpeko aktibazioa)
- Pisu molekular baxukoak izan ohi dira, txikiak
- **Disolbagarritasun** altua gorputzeko likidoetan: difusio erraza
- Egonkorak dira (ezaugarri fisikokimiko iraunkorrak)
- Zenbaitek ekintza entzimatikoa dituzte (proteasak)
- Dosi baxuetan badaude ere I motako hipersentikortasuna garatzeko gai dira

- ➔ Inguruneke antigeno disolbagarriak dira alergenok
 - ➔ Mekanismo efektore nagusia MASTOZITOAK dira (baita basofiloak eta eosinofiloak ere)

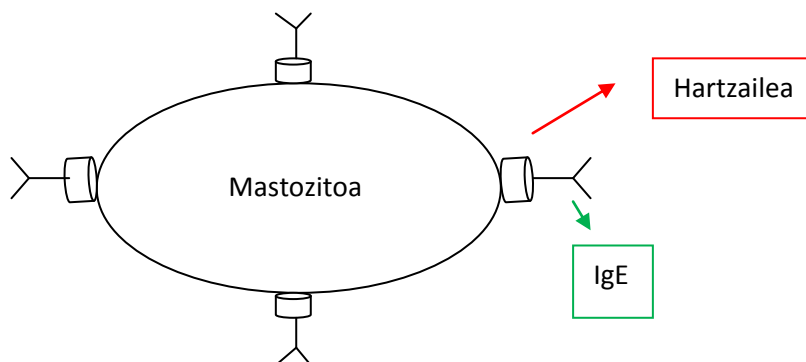
Reactivo inmunitario	IgE
Antígeno	Antígeno soluble
Mecanismo efector	Activación de los mastocitos 
Ejemplo de reacción de hipersensibilidad	Rinitis alérgica, asma, anafilaxis sistémica

Antigenoarekin (alergenoarekin) kontaktua

Prozesu ezberdinak ematen dira, lehenengo kontaktuan eta hurrengoetan.

Lehenengo topaketa antigenoarekin:

- Ez dago sintoma klinikorik
- TH2 CD4+ linfotzen desberdintzea ematen da
- Erantzun immune adaptatiboa eta **oroimena** eragin
- IgE-en sintesia (antigorputzen isotipo hau agertzen da laboratuta), mastozito eta basofiloen Fc (FcεRI) hartzaileei lotzen dira: **sentsibilizazioa**



Hurrengo topaketetan: Berehalako Hipersentikortasuna: **ALERGIA**

Sintoma klinikoak agertzen dira: errinitisa, asma, urtikaria, ekzema, alterazio digestiboak...

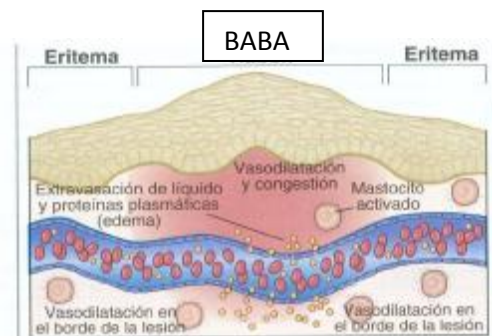
2 fase bereizten dira:

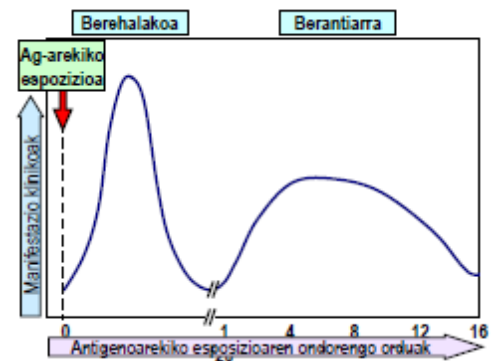
1.) Berehalako erreakzioa (5-10 min)

- Sintomatikoa zein lokala izan daiteke
- Antigeno eta antigorputzaren arteko lotura gurutzatuak emango da.
- Bitartekari anafilaktikoen jariaketa emango da: **Anafilaxia** (lokalizatua ala sistemikoa). Honen ondorioz baba eta eritemak agertuko dira, izan ere, odol-hodiak dilatatzeko dira eta tumefakzioa lokal gertatzen da plasma irteten delako (*baba*- bultza antzeko bat sortzen da, endotelio zelulen arteko lotura erlaxatu eta odola ateratzen delako). Babaren inguruan, odola ateratzeko ondorioz eritrozitoz betetzen da, eta kolore gorria hartzen du horrenbestez azalak (*eritema*)

2.) Erreakzio berantiarra (2-4h, maximoa 24h-tan)

- Mastozitoek ekoiztutako **zitokinek** hanturazko zelulak erakartzen dituzte: neutrofiloak, eosinofiloak, basofiloak eta Th2 linfotzen.. eta zelula endotelialak aktibatzen dituzte atxikidura- molekula adiezteko: **HANTURA**





I. Motako hipersentikortasuna

Ag-arekiko 1. esposizioa

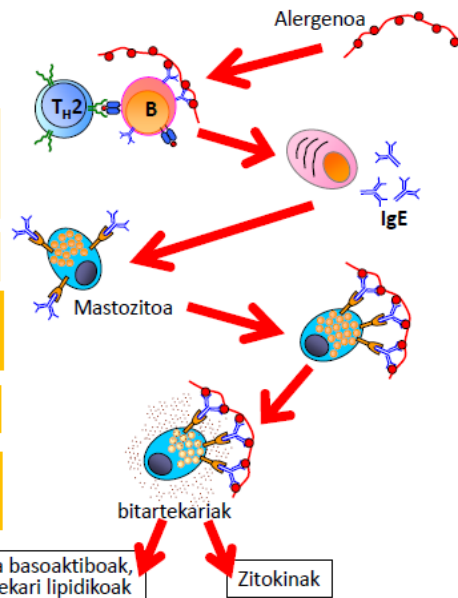
Ag-ak T_H2 linfozitoak aktibatu eta IgM \rightarrow IgE isotipo aldaketa indusitu

IgE sintetizatu

IgE eta mastozitoen $Fc\epsilon RI$ lotu

Ag-arekiko esposizio berria

Mastozitoak aktibatu, bitartekariak askatu



Berehalako hipersentikortasuna. T linfozitoen menpekoea da

Adibidez, polisakaridoek ezin dute erreakzioa eragin proteina bati lotuta egon ezean.

Berehalako hipersentikortasun erreakzioa (Ag-arekin berresposizioaren ondorengo minutuetan)

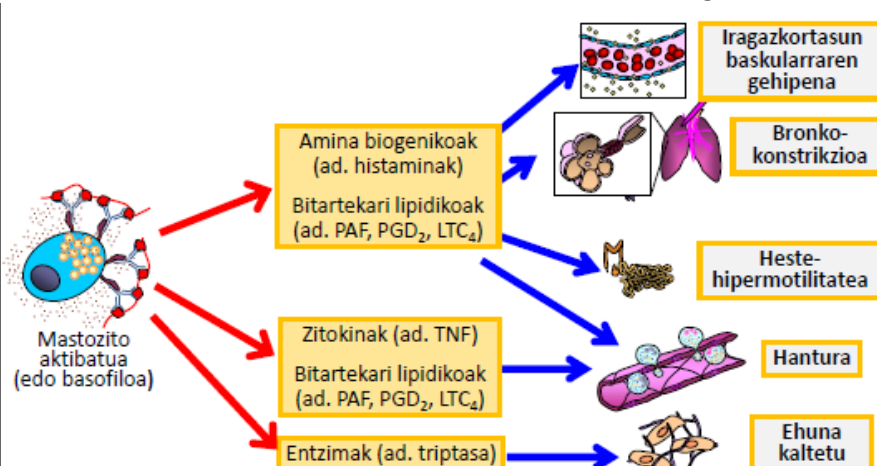
Atzeratutako erreakzioa (Ag-arekin berresposizioaren ondorengo 2-4 ordutan)

Indibiduo atopikoen ezaugarriak

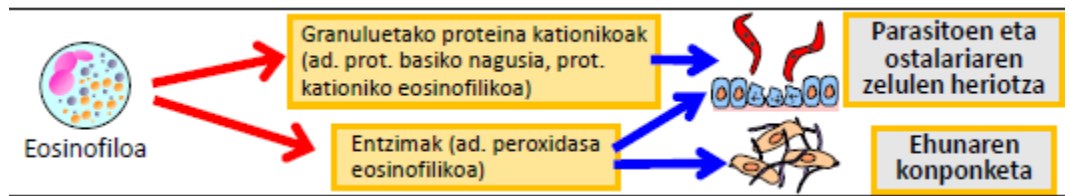
- $Th2$ desoreka dute (alergia funtzioan egoten dira, bizkarroien aurka egon beharrean)
- IgE kantitate handien ekoizpena

Mastozitoak, basofiloak eta eosinofiloak

Mastozito eta basofiloetatik eratorritako bitartekarien efektu biologikoak :



Eosinofiloak :



- Egoera arruntetan ehun periferikoetan aurkitzen dira (arnas, digestio eta gernu aparatuen mukosetan bereziki)
- **Th2** linfozitoek ekoiztutako zitokinak (IL-5): **eosinofiloen aktibazioa** eta erakarpena estimulatzen dute hantura guneetara fase berantiarretan
- Granuluetatik askatutako proteinak bizkarroientzat **toxikoak** dira eta ehun arruntak kaltetzen dituzte.

Diagnostikoa

- Larruazaleko probak. **Zitada probak edo prick.**
 - Larruazalare gainazalean alergenoren estraktua (kontzentrazio oso txikian) ziztatu egiten da
 - Eratutako erreakzioaren neurketa egiten da (baba era eritema)-papularen neurketa
- IgE espezifikoren determinazioa (alergia erreakzioa ematen bada antigorputz hauen kontzentrazioak nabarmenki egiten baitu gora)
 - Entzimoimmunoprobak (ELISA)

Tratamenduak

- Prebentzioa
 - Alergenoarekin topaketak ekiditea
- Tratamendu farmakologikoa (sintomen kontrola izateko) → eragin ezberdinak izan ditzakete
 - Mastozitoek beraien bitartekarien **askapena** gauzatzea **inhibitu**: kromoglikatoa
 - Mastozitok askatutako bitartekarien **efektuak inhibitu** : antihistaminikoak (erabilienak dira)
 - Kaltetutako ehunen **hanturaren inhibizioa**: kortikoesteroideak, antikolinergikoak..)

Terapia-enfoke berriak:

- ✓ Linfozito/mastozitoen aktibazioa inhibitu/ blokeatu
- ✓ Zitokinak/bitartekariak blokeatu
- ✓ Anti-IgE antigorputzak (IgE blokeatzeko)
- ✓ T_{Reg} populazioak aktibatu
- ✓ DNA txertoak
- ✓ Alergenoak immunologikoki aldatu

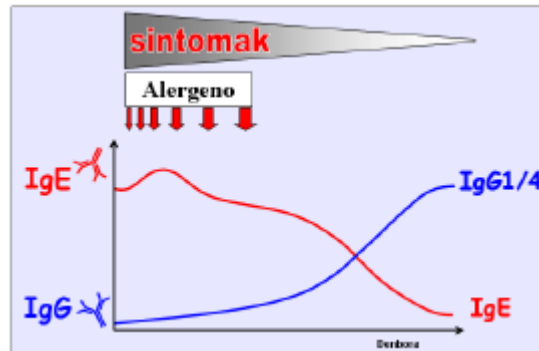
Immunoterapia. Desentsibilizazioa indibiduo atopikoetan

Oinarria: alergenoren estraktuen dosi errepikarien bidezko tratamendua da.

Helburua: IgE kantitateak gero eta baxuagoak izatea.

Prozedura: Indibiduo atopikoari alergenoren dosiak emango zaizkio. Hasieran frekuentzia handiarekin baina kontzentrazio txikietan suministratuko zaio alergenoa, gehiegizko erantzun

kaltegarria ez sortzeko. Denborak aurrera egiten duen heinean dosiak frekuentzia txikiagoarekin egiten badira ere, kontzentrazio handiagoetan egiten dira. Honi esker, pixkanaka antígenoaren aurkako **IgG**ak ekoizten joango dira. Alergenoa era natural batean indibidua sartzean IgGak haur neutralizatu egingo du eta horrenbestez IgE.ek ez dute eraginik izango, eta haien kontzentrazioak behera egingo du.



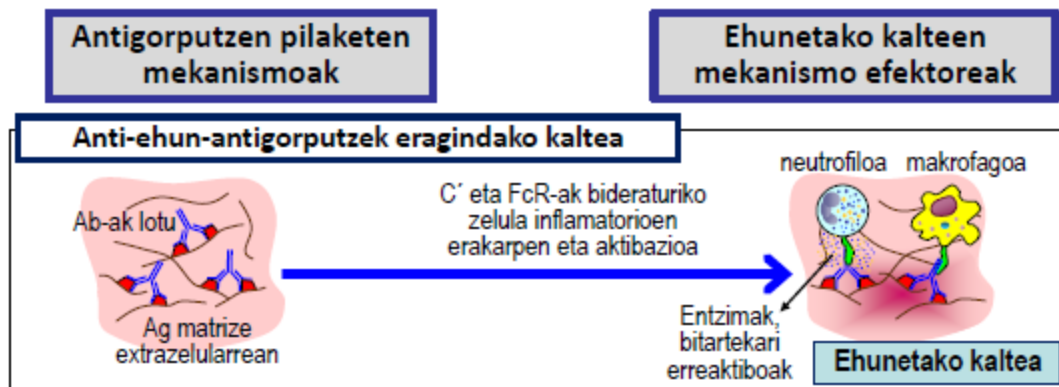
Gaixotasuna	Alergeno-mota	Sarrera-bidea	Erantzuna
Hantura lokala	Intsektuen ziztadak, alergiaren froga kutaneoak	Larruazalpekoa	Basodilatazio lokala, edema lokala, infiltrazio leukozitarioa...
Errinitis alergikoa, asma bronkiala	Polena, hautsa, intsektu edo beste animalia batzuen ondakinak	Arnas-bidea	Bronkio edo sudur-mukosaren edema eta irritazioa
Jakiekiko alergia	Esne, arrautzak, arrainak, eta abar	Lizeri-traktua	Oka, behehantza, pruritoa, urtikaria
Anafilaxi sistemikoa	Medikamentuak (penizilina). Erle / liztorren pozoia. Kontraste erradiologikoak	Benabarnekoa	Edema, basodilatazioa, trakearen oklusioa, zirkulazioaren kolapsoa, heriotza

II. MOTAKO HIPERSENTIKORTASUNA

ANTIGORPUTZEN BIDEZKO HIPERSENTIKORTASUN ZITOTOXIKOA

- Antigorputzek, batez ere IgGek **azaleko antígenoak** ezagutzen dituzte
- Ondorioz, kaltea **organoespezifiko** izango da, disolbagarriak ez direlako
- Aktibazioa: neutrofiloak, makrofagoak, mastozitoak, NKlinfozitoak eta konplementua
 - I motako hipersentikortasunarekin duten ezberdintasun nagusia da hauek azaleko antígenoen menpekoak direla eta zelula zein molekula ezberdinen aktibazioa ematen dela.

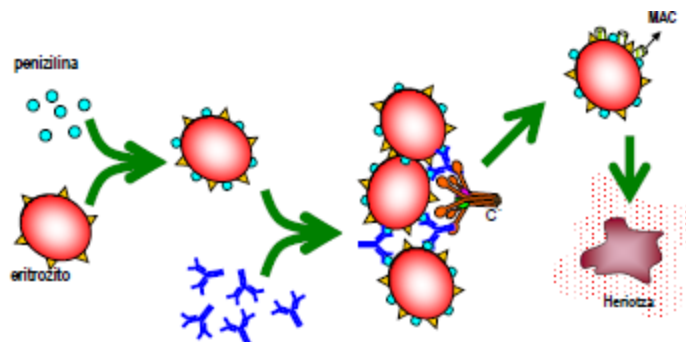
	Tipo II	
Reaktibo immunitario	IgG	
Antigeno	Antigeno asociado a células o a matriz	Receptor de la superficie celular
Mecanismo efector	Complemento, células FcR ⁺ (fagocitos, células NK)	El antígeno altera la señalización
Ejemplo de reacción de hipersensibilidad	Algunas alergias a fármacos (p. ej., penicilina)	Urticaria crónica (anticuerpo contra FcεR1α)



Antigorputzek antigenoa ezagutzen dute eta horren ondorioz konplementua eta hantura eragingo duten zelulak (substantziak jariatuz) aktibatu egingo dira. Horrenbestez, ehunetan kaltea emango da.

Adibideak

- Botikekiko erreakzio batzuk
 - Adb: Penizilinak eragindako anemia hemolitikoa: penizilina eritrozitoen mintzean lotzen da → antigorputzek haren aurka jarduten dute → eritrozitoak suntsitu egiten dira → anemia hemolitikoa sortu.



- Odol-transfusioetan bateraezintasunak
 - ABO inkompatibilitateak sortutako anemia hemolitikoa
 - Rh inkompatibilitateak sortutako eritroblastosis fetala (jaio berrien anemia hemolitikoa)

III. MOTAKO HIPERSENTIKORTASUNA

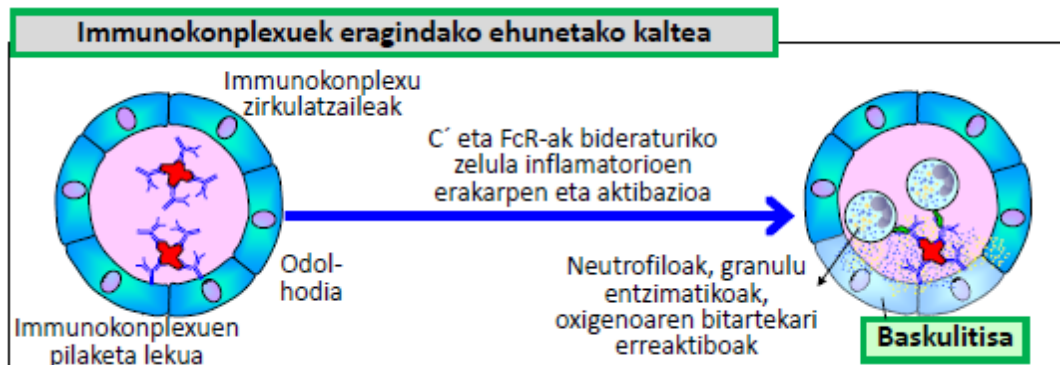
Immunokonplexuek eragindako kalteak dira. Antigeno disolbagarria + antigorputza (IgG, IgM)

Egoera normaletan, immunokonplexuak barean edo giblean ezabatzen dira (makrofagoak → fagozitosia). Hala ere, haien kontzentrazioa handituz gero (suntsitzen ez direlako edo haien sintesia gehiegizkoa delako), organismoak antigorputzen bitartez konplementuaren aktibazioa eragingo du. Horrenbestez, hantura zelulen aktibazioa emango da, bereziki neutrofiloak.

Tipo III	
Reaktibo immunitario	IgG
Antigeno	Antigeno soluble
Mekanismo efector	Complemento. Fagocitos
Ejemplo de reaccion de hipersensibilidad	Enfermedad del suero, reaccion de Arthus

Gehiegizko hantura horren ondorioz ager daitezkeen patologiak:

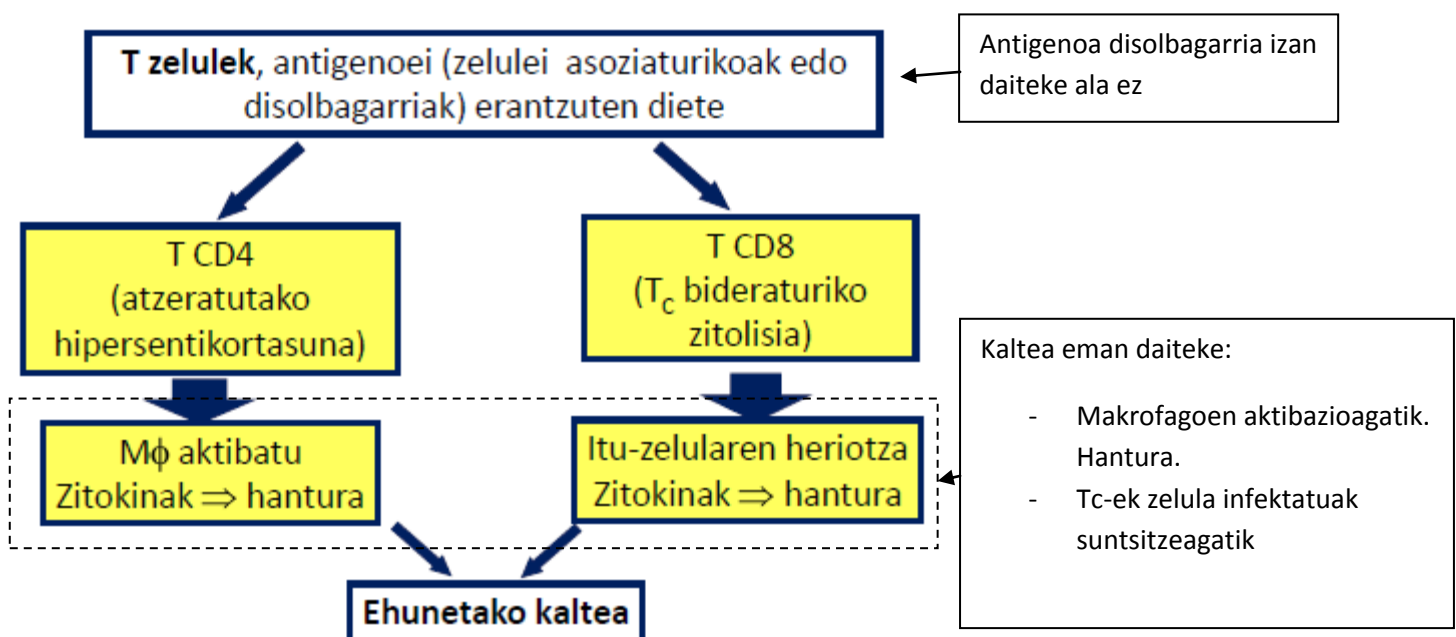
- ✓ Arteria txikietan: baskulitis
- ✓ Glomeruluetan: glomerulonefritis
- ✓ Mintz sinbonialetan: artritis



Adibideak

- Arthus erreakzioa
 - Antigenoa azalean ziztatuta → immunokonplexu subkutaneoak
- Baserritarren birika "Pulmón de granjero"
 - Antigenoa dosi altuetan inhalatua → immunokonplexuak albeoloetan
- Serumaren gaixotasuna
 - Antigenoa benabarnetik → immunokonplexua odol-hodi, giltzurrun, artikulazioetan

IV. MOTAKO HIPERSENTIKORTASUNAK

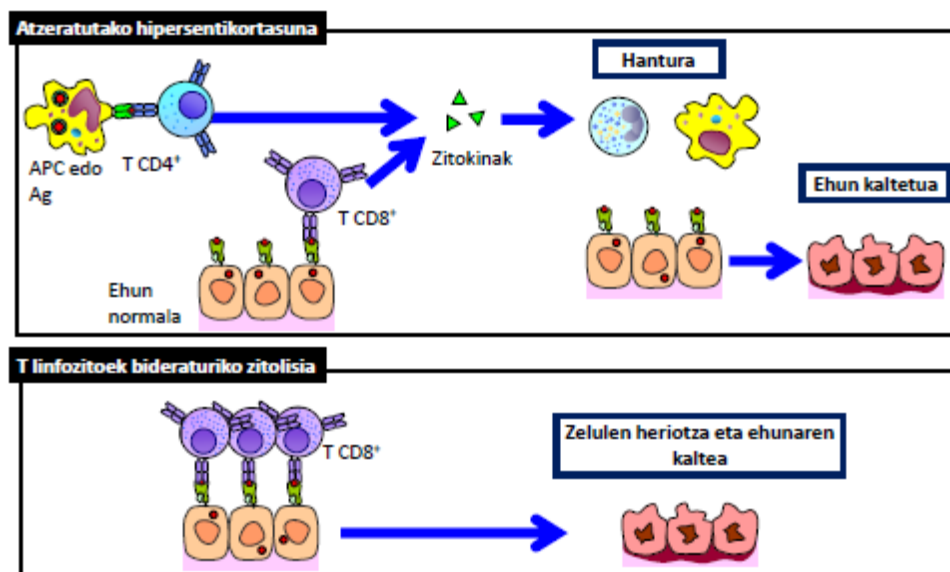


Efektuak: Ag-arekin topatu eta ≥ 24 h beranduago

T linfzitoen eraginezko hipersentikortasuna da. Bi T linfzito azpiunitate bereizten ditugunez, 2 taldetan sailka daitezke ere IV. Motako hipersentikortasunak:

1. Atzeratutako hipersentikortasuna (TL laguntzaileek eragiten dutena)
 - a. Proteina arrotzek. Haptenoa konjugatuek edota autantigenoek eragin dezakete
 - b. Th1 linfzitoek eta fagozitoek sortzen dute batez ere kaltea, batez ere, makrofagoek aktibatzean jariatutako produktuen bidez (zitokina gehiegi).
2. TCD8+ linfzito zitotoxikoek eragindakoa
 - a. Birusek egindako zenbait infekziotan (adibidez hepatitis) kaltea Tc linfzitoek eragiten dute, organismoaren zelulen suntsiketa bidez

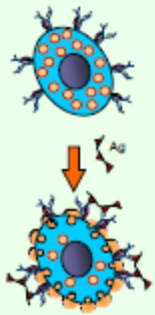

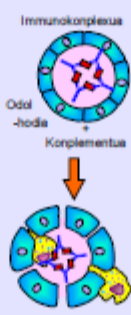


T linfzitoek bideraturiko gaixotasunen mekanismoak



✚ Sailkapena

- ☐ **Kontaktu bidezko hipersentikortasuna:** (Ni, Cr), huntza, latex...
- ☐ **Hipersentikortasun granulomatosoa:** Beriliosia, silikosis: arnasteko arazoak
- ☐ **Proba tuberkulinikoa**

Hipersentikortasun mota	Mekanismo immunitario patologikoak	Ehunen kalte eta gaixotasunen mekanismoak
I motakoa: Berehalako hipersentikortasuna	IgE (Th2)	Mastozitoak eta haien bitartekariak (amina basoaktiboak, bitartekari lipidikoak, zitokinak)
II motakoa: Antigorputzek bideraturikoa	IgM, IgG Matrize extrazelularreko edo zelulen gainazaleko antigenoen kontrako antigorputzak	<ul style="list-style-type: none"> Zelulen opsonizazio eta fagozitosia C' eta FcRak bideraturiko zelulen bilketa / aktibazioa (neutrofilo, Mφ, mastozito) Zelulen funtzioen aldaketak (ad. hormona hartzaileen seinaleen transmisioa)
III motakoa: Immunokonplexuek bideraturikoa	Immunokonplexu zirkulatzaileak (Ag-IgM/IgG)	C' eta FcR-ak bideraturiko zelulen bilketa / aktibazioa
IV motakoa: T linfozitoek bideraturikoa	1. T CD4 ⁺ linfozitoak (Th1): atzeratutako hipersentikortasuna 2. T CD8 ⁺ linfozito zitotoxikoak: TL-ek bideraturiko zitolisia	1. Makrofagoen aktibazioa, zitokinek bideraturiko hantura 2. Itu-zelulen heriotza zuzena, zitokinek bideraturiko hantura

I motakoa	II motakoa	III motakoa	IV motakoa	
IgE	IgG	IgG	T _H 1	T _C
Ag solugarria	Ag zelularra /matrizel asoziatua	Ag solugarria	Ag solugarria /zelularra	Ag zelulal asoziatua
Mastozitoen aktibazioa	C', FcR ⁺ zelulak (NK, fagozitoak)	C', FcR ⁺ zelulak (NK, fagozitoak)	Makrofagoen aktibazioa	Zitotoxizitatea
				
Erinitis eta asma alergikoak, jeldetako alergiak, anafixia sistemikoa	Fetoaren eritroblastosia	Suerorenen gaixotasuna, Arthus erreakzioa	Kontaktu bidezko dermatitis, tuberkularen erreakzioa	Kontaktu bidezko dermatitis