

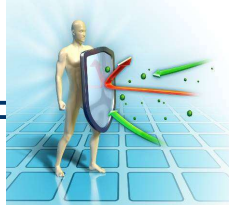


Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara

Disciplina de Fiziopatologie

FIZIOPATOLOGIE

Medicină anul III



CURS 2

FIZIOPATOLOGIA REAȚIILOR DE HIPERSENSIBILITATE

2021

1

PLANUL CURSULUI

II. RĂSPUNSUL IMUN (RI) PATOLOGIC

A. RI EXAGERAT

1. Reacțiile de hipersensibilitate (HS)

2. Bolile autoimune (vezi LP & Imunologie)

B. RI DEFICITAR

1. Imunodeficiențele (vezi Imunologie)

2

2

Reacțiile de HIPERSENSIBILITATE (HS)

Definiție: răspuns imun antigen-specific, **exagerat** ca **intensitate** și/sau **durată**

Clasificare: După mecanismul de producere al leziunilor tisulare **Gell & Coombs** (1963) au descris **4 tipuri** de reacții de HS.

- primele 3 tipuri aparțin **HS de tip imediat**:
 - se declanșează în *minute-ore* de la expunerea la antigenul sensibilizant
 - sunt mediate de **imunitatea UMORALĂ**
- cel de-al 4-lea tip este cunoscut sub numele de **HS de tip întârziat**
 - se declanșează după o perioadă de latență de *mai multe ore* de la expunerea la antigenul sensibilizant → ating un *maxim în câteva zile*
 - este mediat de **imunitatea CELULARĂ**

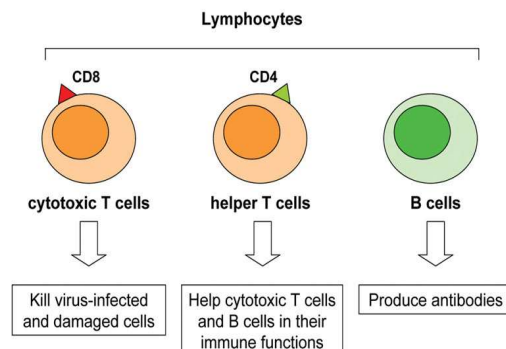
! Caracteristici:

- necesită **sensibilizarea** prealabilă a organismului în cadrul **RI primar** iar **simptomatologia apare** în cadrul **RI secundar**
- mai multe reacții de HS pot interveni *simultan / în dinamică* în patogeneza bolilor

3

IMUNITATEA ADAPTATIVĂ – Celulele imunocompetente

- **Limfocitele - subtipuri:**
 - **Limfocitele T citotoxice** (LTc, CD8+) ⇒ celulele **efectoare** ale **RI celular**
 - **Limfocitele B** ⇒ celulele **efectoare** ale **RI umoral**
 - **Limfocitele T reglatoare helper** (LTh, CD4+) – Th1, Th2, Th17 ⇒ **activează** RI celular & umoral
- + Limfocitele T reglatoare **supresoare**



4

4

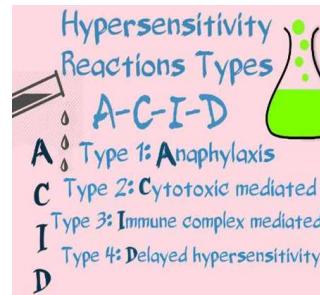
Reacțiile de HIPERSENSIBILITATE (HS)

Tipul I: Reacția anafilactică

Tipul II: Reacția citotoxică

Tipul III: Reacția mediată prin complexe imune

Tipul IV: Reacția mediată celular (HS de tip întârziat)



5

5

Reacția ANAFILACTICĂ (HS TIP I)

- Reacție de HS de tip **imediat**
- **Etiologie: Ag = alergeni:**
 - **De inhalație:** polen, praf de casă (acarieni), mușegaiuri, produse animale, spray-uri
 - **De ingestie:** ouă, lapte, alune/arahide, pește/crustacee, piersici, căpșuni, medicamente (antibiotice, analgezice)
 - **Injectabili:** medicamente (antibiotice, analgezice), s.d.c., vaccinuri, veninul de insecte
 - **Cutanați:** la locul inj., produse vegetale (polen) sau animale (păr, salivă, urină)



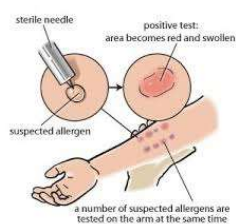
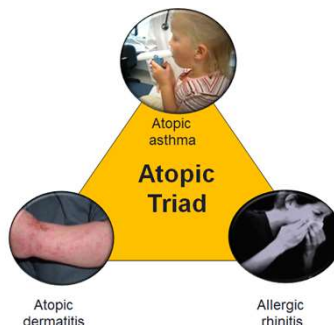
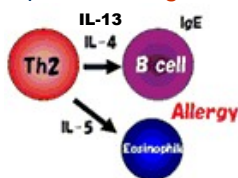
6

6

Reacția ANAFILACTICĂ (HS TIP I)

Caracteristici generale:

- Este declanșată de **alergeni** și determină manifestări localizate frecvent la nivelul **mucoaselor**
- Apare la **persoane atopice** (**atopia = predispoziția ereditară** pentru a dezvolta reacția anafilactică)
- Persoanele atopice au: **nivel seric crescut de IgE, hipereozinofilie, teste cutanate pozitive**
- Este mediată de anticorpi din **clasa IgE** (**reagine**) sintetizați de către **plasmocite**
- RI umoral** este amplificat de **LTh2**



7

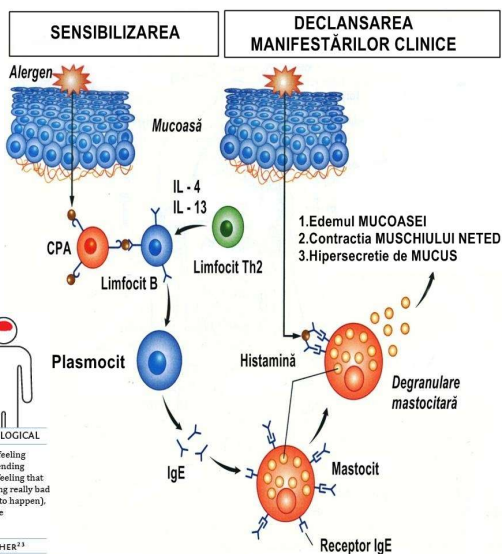
Reacția ANAFILACTICĂ (HS TIP I)

Patogeneză – 2 etape:

- Etapa de sensibilizare
- Etapa de declanșare a simptomatologiei cu 2 faze:

- faza precoce
- faza tardivă

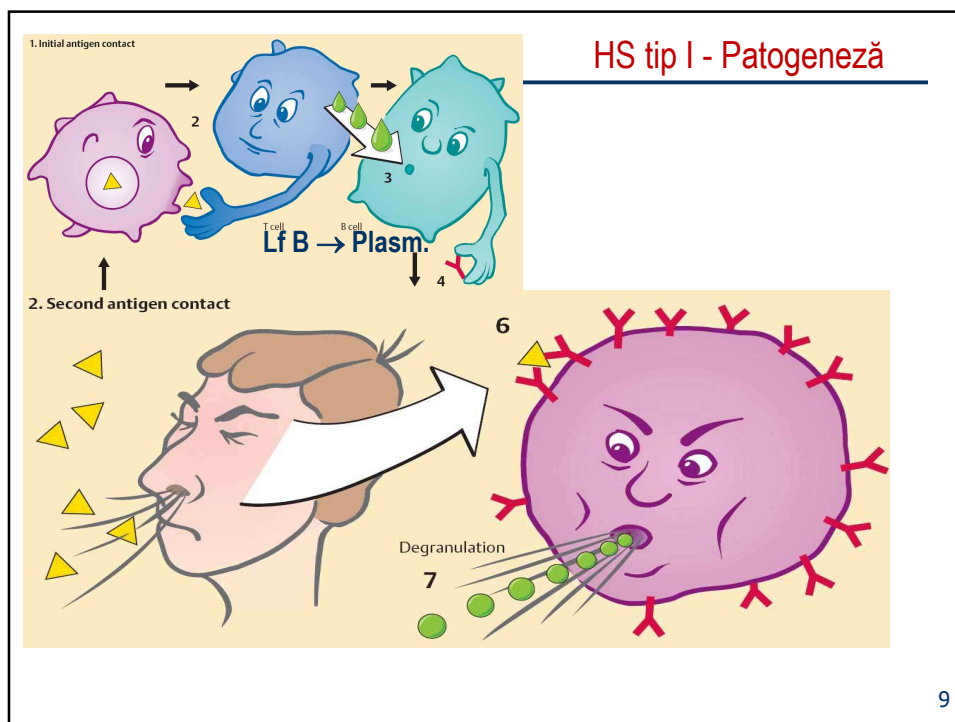
SKIN	RESPIRATORY	GASTROINTESTINAL	CARDIOVASCULAR	NEUROLOGICAL
hives, swelling, itching, warmth, redness	coughing, wheezing, shortness of breath, chest pain or tightness, throat tightness, trouble swallowing, hoarse voice, nasal congestion or hay fever-like symptoms, (sneezing or runny or itchy nose; red, itchy or watery eyes)	nausea, stomach pain or cramps, vomiting, diarrhea	dizziness/ lightheadedness, pale/blue colour, weak pulse, fainting, shock, loss of consciousness	anxiety, feeling of "impending doom" (feeling that something really bad is about to happen), headache



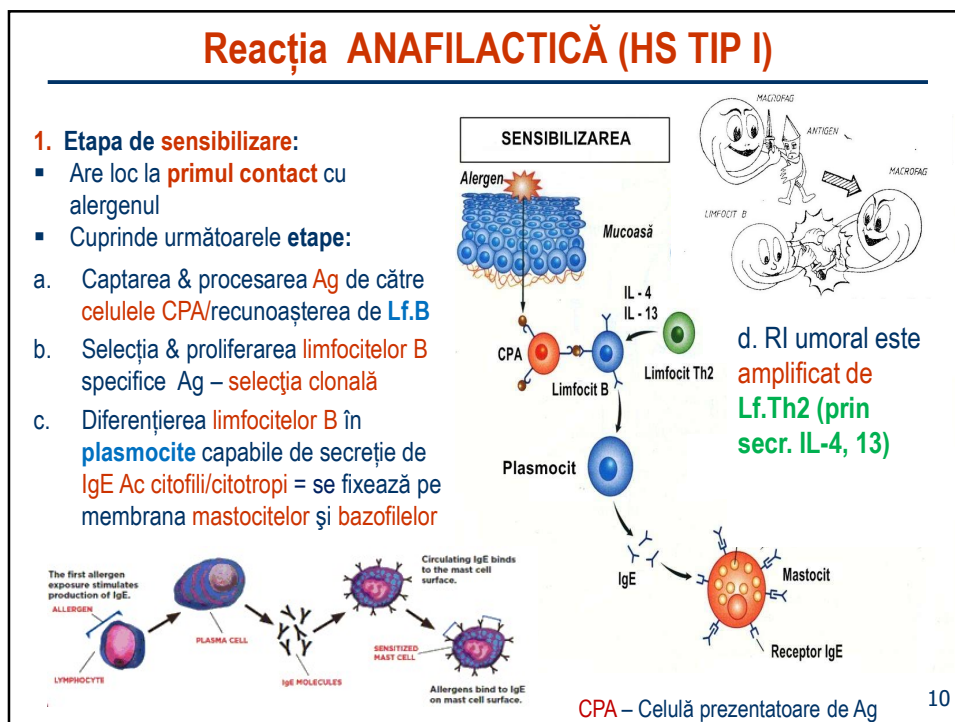
Huether & McCance, Understanding Pathophysiology, 6th Ed, 2017

8

8



9

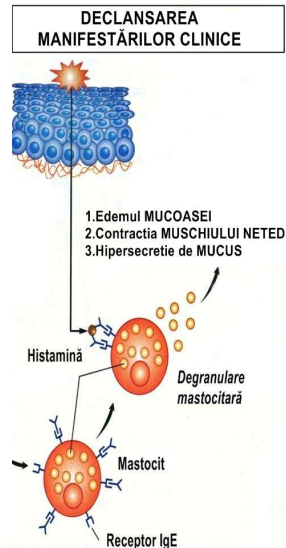
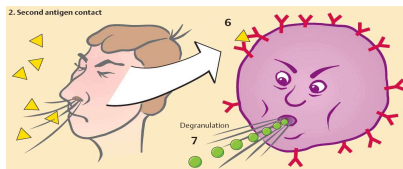


10

Reacția ANAFILACTICĂ (HS TIP I)

2. Etapa de declanșare a simptomatologiei:

- Are loc la al doilea (și următoarele) contacte cu alergenul
- Cuprinde următoarele etape:
 - a. Reacția **Ag LIBER - Ac FIXAT (2 IgE)** pe suprafața mastocitelor și bazofilelor
 - b. **Degranularea celulară & eliberarea** mediatorilor reacției inflamatorii



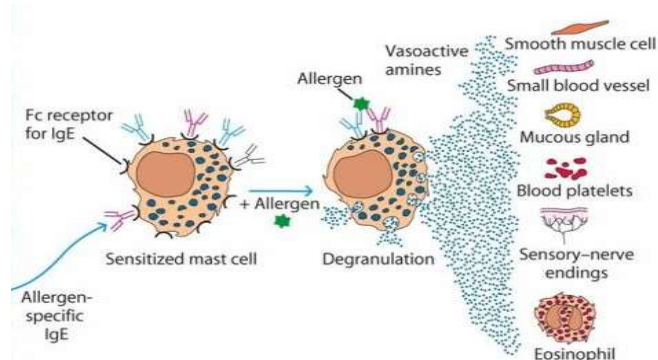
11

11

Reacția ANAFILACTICĂ (HS TIP I)

2. Etapa de declanșare a simptomatologiei (cont.):

- **Mediatorii PRIMARI** (preformați):
 - **HISTAMINA**
 - Factorii chemotactici pentru neutrofile și eozinofile (NCF, ECF)
 - **Proteaze** (triptaza)
- **Mediatorii SECUNDARI** (sintetizați *de novo* din fosfolipidele mb. celulare):
 - Derivații acidului arahidonic
 - Factorul de activare plachetară (PAF)



12

12

Reacția ANAFILACTICĂ (HS TIP I)

2. Etapa de declanșare a simptomatologiei (cont.):

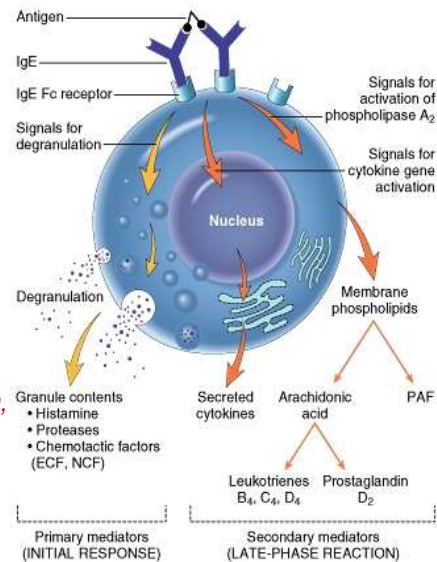
▪ Are evoluție bifazică:

a. Faza **PRECOCE** (min. → maxim în ore):

- este consecința eliberării mediatorilor **PRIMARI - HISTAMINA** cu acțiune pe **rec. H1** și determină:

- vasodilatație & hiperpermeabilizare vasculară → *edem tisular/angioedem*
- contracția musculaturii netede bronșice & intestinale → *laringo-/bronhospasm, crampe abdominale, diaree*
- *senzația de prurit*
- *hipersecreția de mucus*

- infiltratul celular este **moderat**, cu predominanța **PMN neutrofile**



13

Reacția ANAFILACTICĂ (HS TIP I)

2. Etapa de declanșare a simptomatologiei (cont.):

b. Faza **TARDIVĂ** (ore → maxim 1-2 z.):

- este consecința sintezei mediatorilor **SECUNDARI** cu efect:

= bronhoconstrictor – LT C₄, D₄, E₄ și

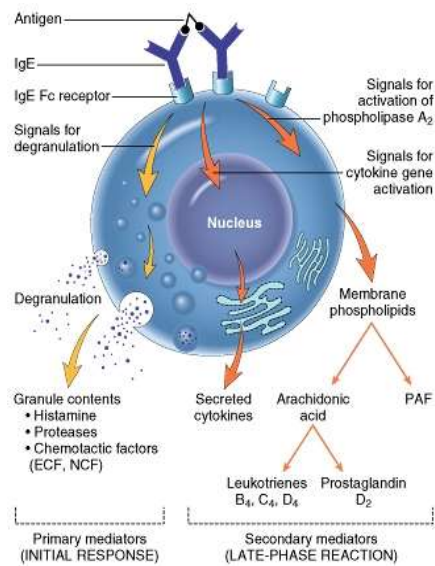
= chemotactic – LT B₄

- infiltratul celular este **abundent**, cu predominanța **mastocitelor și mononuclearelor**

- **alergiile cutanate** se caracterizează prin *eritem, senzație de arsură și prurit local*

- **alergiile respiratorii, ex. astm alergic** se asociază în timp cu:

- *hiperreactivitatea bronșică*
- *remodelarea căilor respiratorii*



Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

.4

14

Reacția ANAFILACTICĂ (HS TIP I)

Forme clinice:

≠

Dermatită de contact.

Dermatită determinată de expunerea la iedera otrăvitoare (poison ivy). A se observa aspectul liniar al erupției care sugerează o cauză externă.

I. Reacție anafilactică locală/tisulară:

1. Rinita/rinoconjunctivita alergică (rinoree + strănut)
2. Astm alergic (dispnee expiratorie + wheezing + tuse + expectorație)
3. Dermatita atopică (eczema)
4. Gastro-enterita alergică

Observați distribuția unei erupții pentru a diferenția o cauză externă (formă bine definită) de o cauză internă (distribuție imprecis delimitată, difuză) a erupției.

HS tip IV



II. Reacție anafilactică sistemică/intravasc.:

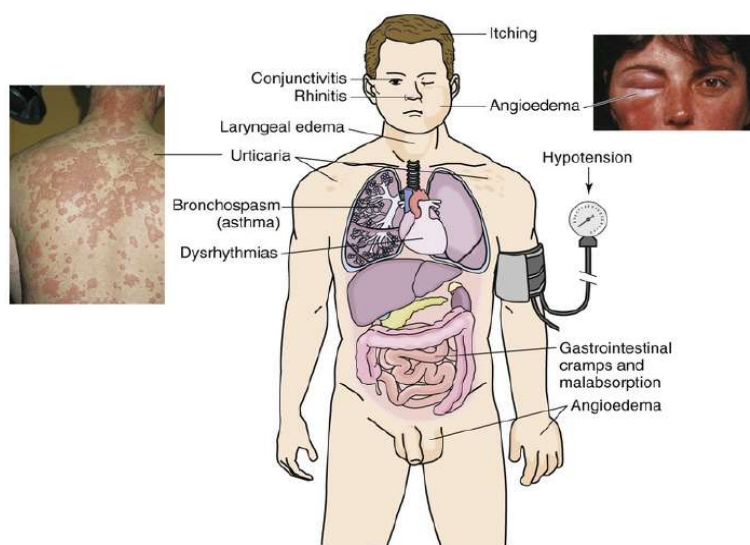
1. Urticarie (eritem cutanat + prurit)
2. Angioedem (edem subcutanat localizat: palpebral, al buzelor, obrazilor)
3. Șoc anafilactic (vasodilatație intensă cu colaps vascular, +/- edem glotic cu risc vital)



5

15

Reacția ANAFILACTICĂ – Manifestări clinice



Huether & McCance, Understanding Pathophysiology, 8th Ed, 2019 16

16

REAȚIILE DE HIPERSENSIBILITATE (HS)

Tipul I: Reacția anafilactică

Tipul II: Reacția citotoxică

Tipul III: Hipersensibilitatea mediată prin complexe imune

Tipul IV: Hipersensibilitatea mediată celular (hipersensibilitatea de tip întârziat)

17

17

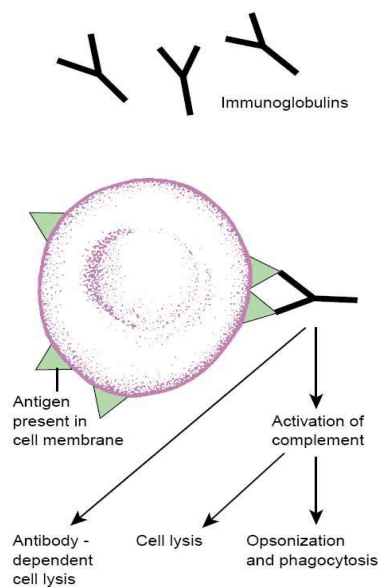
Reacția CITOTOXICĂ (HS TIP II)

Caracteristici generale:

- este un **RI UMORAL exagerat** față de **Ag celulari/tisulari endogeni** sau **exogeni fixați pe celule** (ex. medicamente fixate pe suprafața eritrocitelor și/sau trombocitelor)
- reacția **Ac LIBER – Ag FIXAT** determină distrugerea/lezarea celulelor țintă

≠ HS tip I unde distrugerea celulelor țintă are loc în urma reacției

Ag LIBER – Ac FIXAT pe membrana celulară



18

18

Reacția CITOTOXICĂ (HS TIP II)

Patogeneză:

Ac sunt din clasa **IgG** și **IgM** și det. citoliza prin **3 mecanisme**:

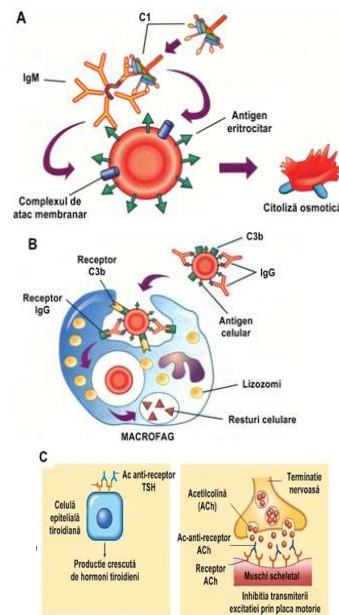
A. Citoliză mediată de activarea complementului cu:

- liza directă a celulelor țintă
- opsonizarea și fagocitoza

B. Fagocitoza celulelor care au fixat Ag (celulele sensibilizate) de către macrofage splenice și hepatice

C. Alterarea funcțională a celulelor ce poartă Ag:

- stimularea celulelor (b. Graves)
- blocarea funcției receptorilor (miastenia gravis)



19

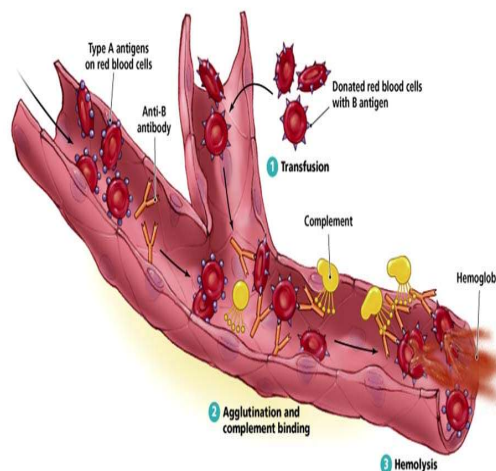
19

Reacția CITOTOXICĂ (HS TIP II) – Mecanismele A și B

Activarea complementului și fagocitoza intervin în patogeneza Formelor clinice:

1. Accidentele transfuzionale

- transfuziile incompatibile în sistemul ABO
- Ac din clasa **IgM** ai receptorului (aglutininele) reacționează cu **Ag** (aglutinogenii **A** sau **B**) de pe suprafața hematiilor donatorului → hemoliza rapidă **intravasculară** prin **activarea complementului**



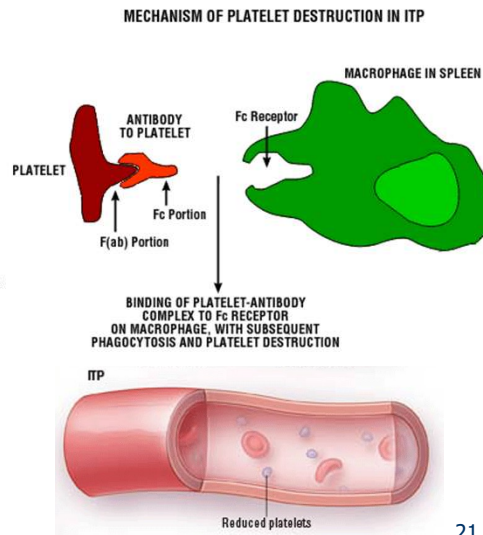
20

20

Reacția CITOTOXICĂ (HS TIP II) – Mecanismele A și B (cont.)

2. Purpura trombocitopenică imună (boala Werlhof)

- boală autoimună caracterizată prin prezența în plasmă de **auto-Ac anti-trombocitari** din clasa IgG care fixează complementul
- trombocitele sensibilizate prin fixarea IgG și C3 (cu rol de opsonină) sunt fagocitate de către macrofagele splenice și hepatice ⇒ **trombocitopenie**

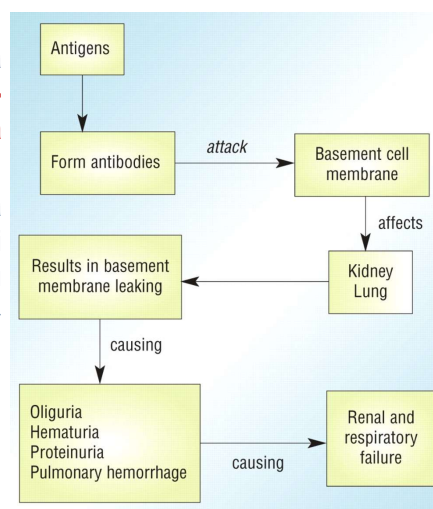


21

Reacția CITOTOXICĂ (HS TIP II) – Mecanismele A și B (cont.)

3. Sindromul Goodpasture

- glomerulonefrită acută autoimună determinată de **auto-Ac anti-membrana bazală (MB) glomerulară** din clasa IgG
- reacția Ac liber – Ag fixat conduce la activarea locală a **complementului** și determină distrucția MB glomerulare cu eliberarea de noi Ag în circulație ⇒ amplificarea formării de noi auto-Ac
- **auto-Ac** pot reacționa încrucișat cu Ag similari structural din **MB alveolară** → **hemoragie pulmonară** (cu risc de insf. respiratorie și deces prin asfixie) la unii pacienți cu GN



22

Reacția CITOTOXICĂ (HS TIP II) – Mecanismele A și B (cont.)

4. Anemiile imunohemolitice

— producția de **Ac antierytrocitari** din clasa **IgG & Ig M** ce reacționează

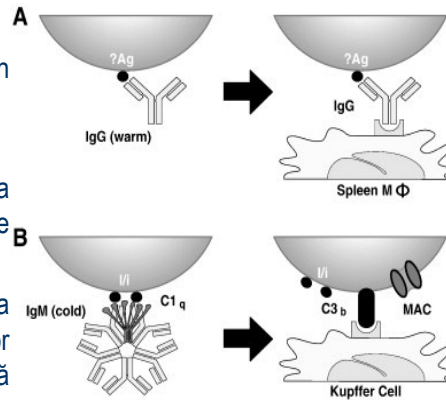
cu **Ag** din **membrana eritocitară**

— eritrocitele sensibilizate prin fixarea **IgG** sunt fagocitate de către macrofagele **splenice**

— activarea complementului + fixarea **C3b** (opsonină) pe suprafața eritrocitelor sensibilizate prin fixarea **IgM** activează fagocitoza la nivelul macrofagelor **hepatice** (cel. Kupffer)

— **cauze:**

- **primare** (idiopatice)
- **secundare** (leucemii, limfoame, LES)



23

23

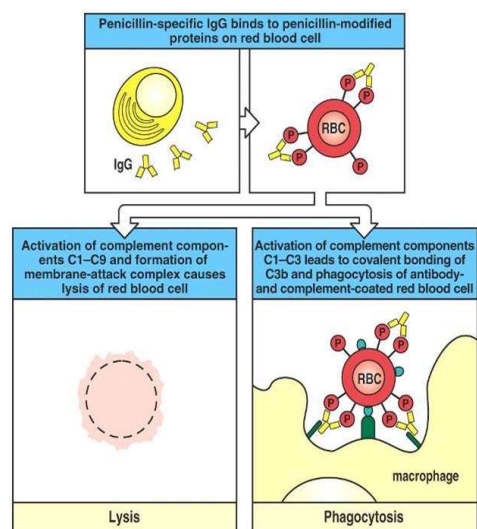
Reacția CITOTOXICĂ (HS TIP II) – Mecanismele A și B (cont.)

5. Anemiile hemolitice induse de penicilină

— fixarea penicilinei (haptene) pe membrana eritrocitelor → inducerea sintezei de **IgG** împotriva complexului eritrocit-medicament

— eritrocitele sensibilizate prin fixarea **IgG** sunt distruse prin:

- activarea complementului cu fixarea **C3b** pe suprafața eritrocitelor
- eritrofagocitoză splenică

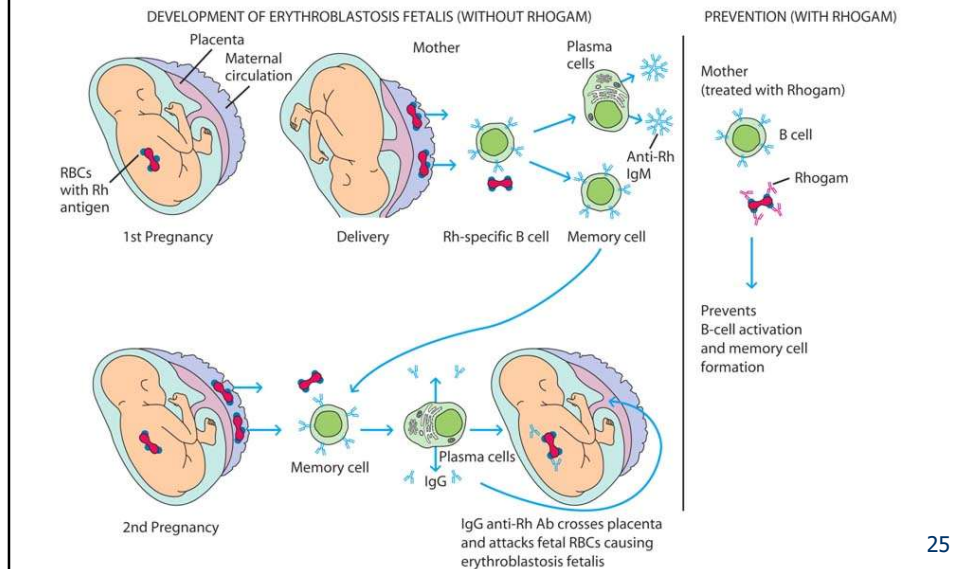


24

24

Reacția CITOTOXICĂ (HS TIP II) – Mecanismele A și B (cont.)

6. Eritroblastoza fetală (b. hemolitică a n.n.)



25

Reacția CITOTOXICĂ (HS TIP II)

Patogeneză:

Ac sunt din clasa **IgG** și **IgM** și det. citoliza prin **3 mecanisme**:

A. Citoliză mediată de activarea complementului cu:

- liza directă a celulelor țintă
- opsonizarea și fagocitoza

B. Fagocitoza celulelor care au fixat Ag (celulele sensibilizate) de către macrofagele splenice și hepatice

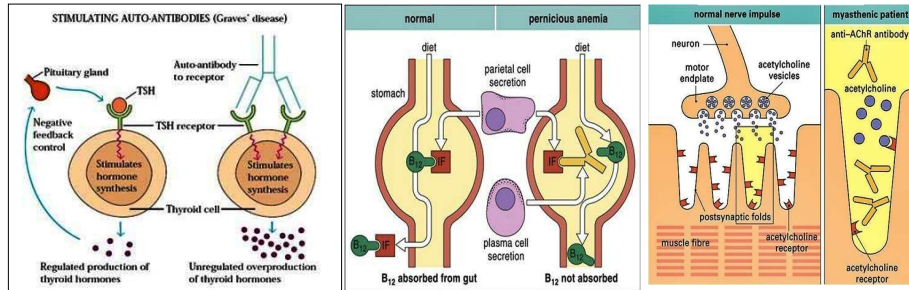
C. **Alterarea funcțională a celulelor ce poartă Ag**

26

26

Reacția CITOTOXICĂ (HS TIP II) – Mecanismul C

2. Dozarea Auto-Ac din SER



Boala Basedow-Graves

- Auto-Ac stimulatori**
- Anti-receptor TSH (TSH receptor auto-antibody)

Anemia pernicioasă Addison-Biermer

- Auto-Ac**
- Anti-celule parietale gastrice
 - Anti-factor intrinsec

Miastenia gravis

- Auto-Ac**
- Anti-receptor acetilcolină

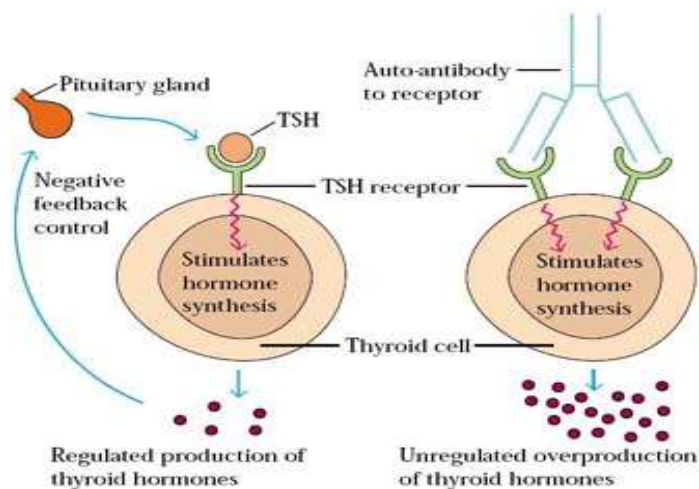
27

27

Reacția CITOTOXICĂ (HS TIP II) – Mecanismul C

Boala Basedow-Graves

STIMULATING AUTO-ANTIBODIES (Graves' disease)

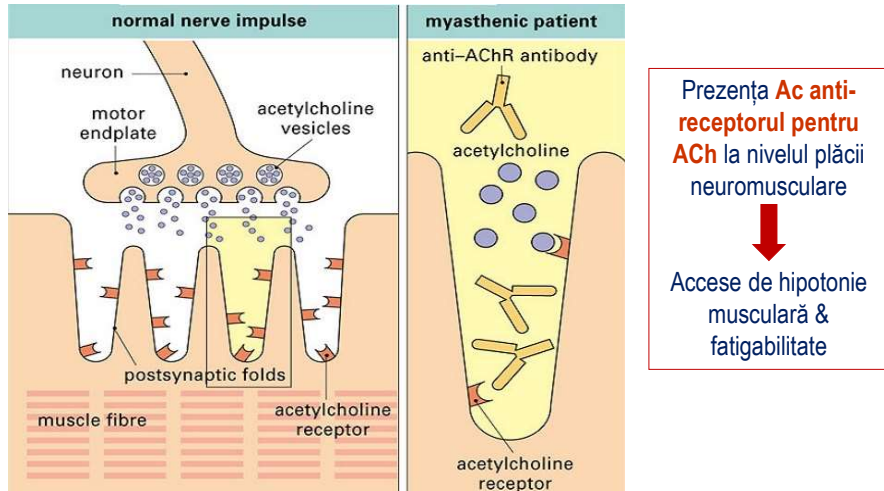


28

28

Reacția CITOTOXICĂ (HS TIP II) – Mecanismul C (cont.)

Miastenia gravis



29

29

Reacția CITOTOXICĂ (HS TIP II) – Mecanismul C (cont.)

Anemia Biermer – HS II și IV

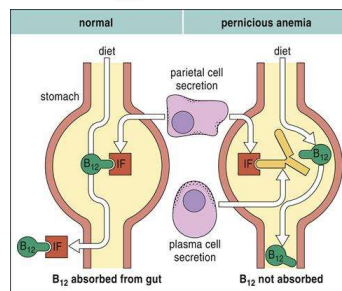
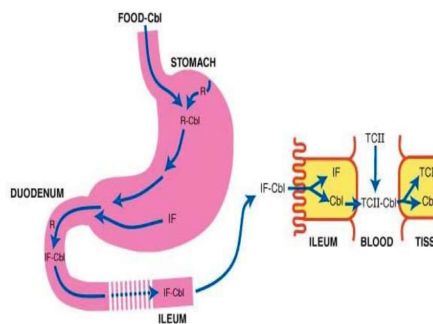
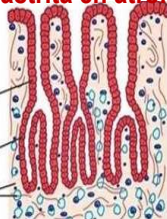
— boală autoimună caracterizată prin deficitul absorbției vitaminei B_{12} (Cbl) datorită lipsei factorului intrinsec determinată de sinteza de **auto-Ac**:

- anti-celule parietale gastrice
- anti-factor intrinsec

— în patogeneza bolii HS tip IV este responsabilă de infiltratul cronic cu **limfocite T citotoxice** în lamina propria a mucoasei gastrice ⇒ **gastrita cr. atrofica**

Chronic atrophic gastritis

- Thin, flattened mucosa
- Loss of parietal cells
- ↓ Intrinsic factor (IF)
- ↓ HCl
- Loss of chief cells
- Lymphocyte and plasma cell infiltrate



30

30

Reacțiile de HIPERSENSIBILITATE (HS)

Tipul I: Reacția anafilactică

Tipul II: Reacția citotoxică

Tipul III: Hipersensibilitatea mediată prin complexe imune

Tipul IV: Hipersensibilitatea mediată celular (hipersensibilitatea de tip întârziat)

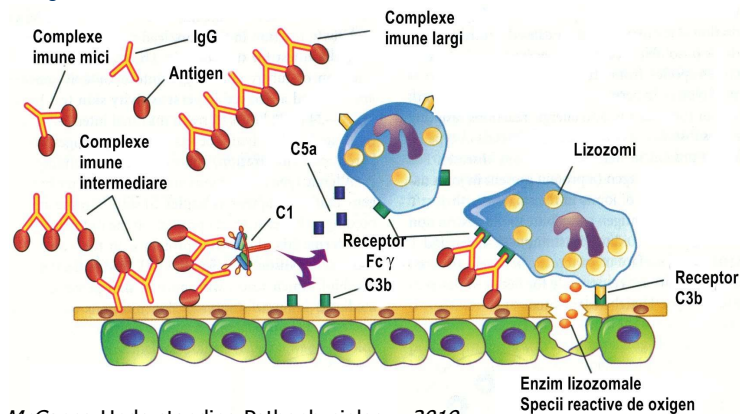
31

31

HS TIP III – Reacția mediată prin COMPLEXE IMUNE

1) CARACTERISTICI GENERALE: Ag sunt **liberi, solubili** (externi sau interni)

- Ac aparțin claselor **IgG, IgM (IgA) + Ag circulanți** ⇒ **complexe imune**
- leziunile tisulare sunt rezultatul **formării și depozitării complexelor imune (CI)**
- **sediul de elecție** al depozitării CI îl reprezintă **membranele bazale (MB) vasculară, glomerulară, sinovială**



Huether & McCance, Understanding Pathophysiology, 2019

32

32

HS TIP III – Reacția mediată prin COMPLEXE IMUNE

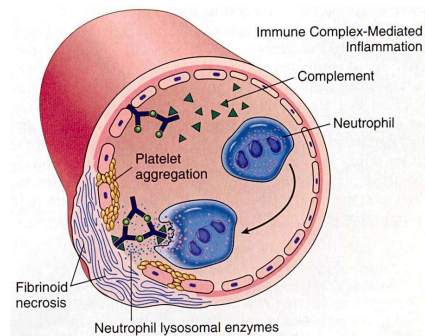
2) ETIOLOGIE:

Antigeni EXTERNI:

- **microbieni si virali** → GN poststreptococică, din endocardita bacteriană, din boli infecțioase (febra tifoida, sifilis, mononucleoză infecțioasă), GN/artritele din hepatita B
- **medicamente** → anemie și trombocitopenie imună
- **seruri antitoxice** (antitetanic, antidifteric) → **boala serului**

Antigeni INTERNI:

- antigeni **intrinseci** implicați în producerea bolilor autoimune: LES, artrita reumatoidă
- antigeni **tumorali**: GN din cancerul de colon, bronhogen, renal

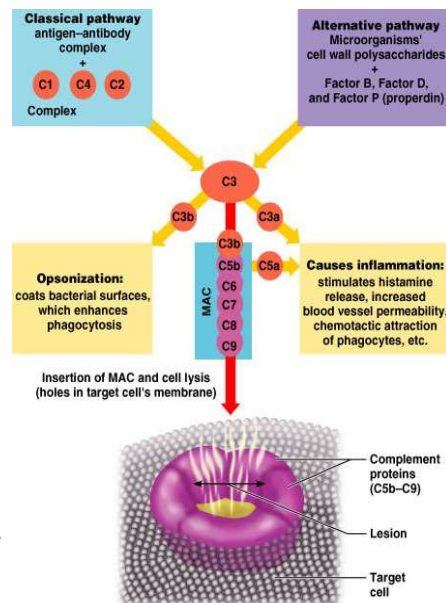


33

HS TIP III – Reacția mediată prin COMPLEXE IMUNE

Rolul central: Sist.COMPLEMENTULUI

- complex de proteine serice activate în cascadă pe 3 căi:
 - clasică
 - alternă
 - lectinică
- rol în medierea reacției inflamatorii prin:
 - ① **Anafilatoxinele C_{3a} și C_{5a}**:
 - VD
 - creșterea permeabilității capilare
 - spasmul musculaturii netede
 - efect chemotactic - C_{5a}
 - ② **C_{3b}** ⇒ rol de opsonină
 - ③ **C_{5b-9} = complexul de atac membranar** ⇒ citoliza osmotică a celulelor țintă

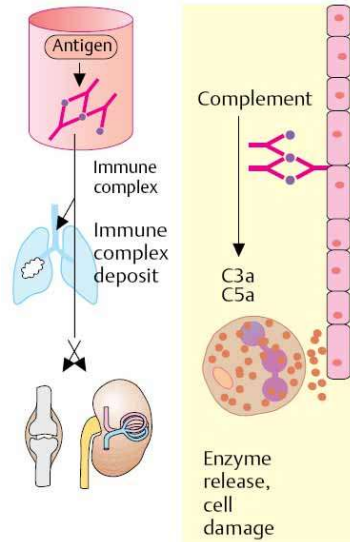


34

HS TIP III – Reacția mediată prin COMPLEXE IMUNE

Patogeneză:

1. **Depozitarea CI** la nivelul țesuturilor
2. **Activarea complementului** cu eliberarea anafilatoxinelor, f. chemotactic, opsoninei
3. **Declanșarea unei reacții inflamatorii acute** cu **infiltrat celular bogat în neutrofile**
4. **Activarea neutrofilelor** cu **eliberarea enzimelor lizozomale** ⇒ **lezarea MB** glomerulare, capilare și sinoviale cu **vasculită, artrită, glomerulonefrită**
5. **Fixarea CI** pe receptorii pentru Fc de pe membrana trombocitelor ⇒ **activarea aderării și agregării plachetare** cu **formarea locală de microtrombi** ⇒ **ischemie secundară obstruării vaselor**



Type III: Immune complex reaction 5

35

HS TIP III – Reacția mediată prin COMPLEXE IMUNE

a) Formele clinice SISTEMICE:

1. **Boala serului** = prototipul de r. HS III SISTEMICĂ

Cauza: administrarea la om în scop terapeutic de ser *antitoxic* de animal (ser antidiferic sau antitetanic)

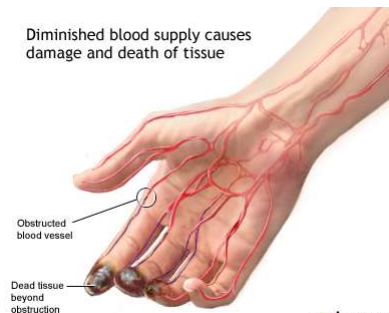
Consecința: sinteza de Ac specifici față Ag injectați (Ig de cal)

Actual, sunt consecința **adm. repetate i.v. Ag med. (antibiotice)** ⇒ **VASCULITE**

Formă particulară: **fenomenul Raynaud** – depoz. CI la nivelul capilarelor extremităților (crioglobuline) ⇒ **paloare/cianoză/roșeață**



Diminished blood supply causes damage and death of tissue



ADAM.

36

HS TIP III – Reacția mediată prin COMPLEXE IMUNE

a) Formele clinice SISTEMICE (cont.):

2. Purpura anafilactoidă HENOCH-SCHÖNLEIN

- **Definiție:** vasculită imună declanșată la 2-3 săpt. după o infecție bacteriană – frecvent cu **streptococ β hemolitic** sau virală, sau postvaccinare la copii/tineri
- **Patogeneza:** reacție inflamatorie acută a **capilarelor și țesutului mezangial glomerular** mediată de CI ce conțin IgA (HS tip III) cu:
 - \uparrow permeabilității vasculare \Rightarrow extravazarea sg.
 - \Rightarrow purpură extinsă echimotică (sau necrotică)



▪ Manifestări:

a) Extrarenale \rightarrow TRIADA:

1. **Purpură cutanată simetrică** \rightarrow mb.inf., fese
2. **Artrită** \rightarrow artralгии/tumefacții ale articulațiilor mari
3. **Hemoragii digestive** (hematemeză/melenă) + colici abdominale

b) Renale: **glomerulonefrita acută** \rightarrow risc de evoluție spre BCR la adulții tineri

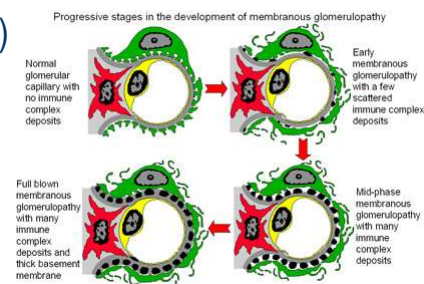
37

HS TIP III – Reacția mediată prin COMPLEXE IMUNE

a) Forme clinice SISTEMICE (cont)

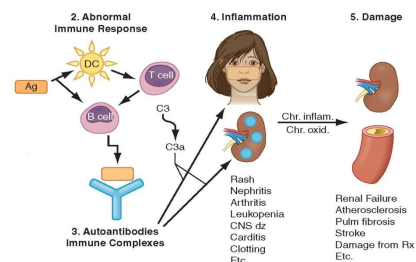
3. Glomerulonefrita poststreptococică

- etiologie: infecțioasă
- mecanism: **depozitarea CI la nivelul membranei bazale glomerulare** cu activarea locală a complementului, proteinurie și hematurie consecutivă



4. Bolile autoimune

- mecanism: formarea unor CI din **Ag endogeni-autoAc + complement**
- implicată în producerea manifestărilor clinice din:
 - = **lupus eritematos sistemic (LES)**
 - = **artrita reumatoidă**



38

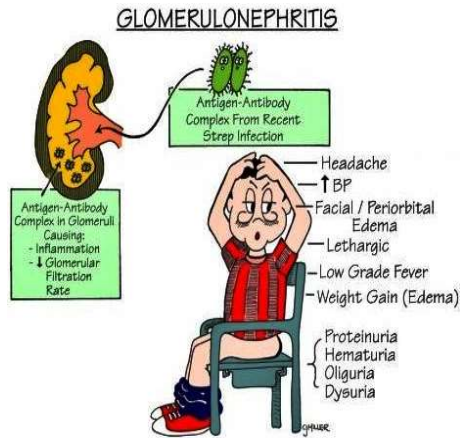
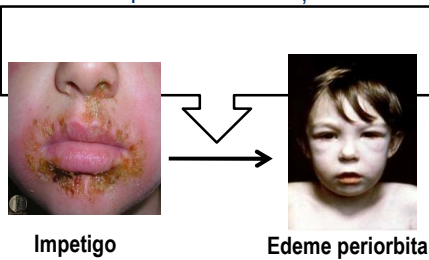
a. GN acută POSTSTREPTOCOCICĂ

Caracteristici:

1. Cea mai frecventă formă de **sindrom nefritic la copii și tineri**
2. Prototipul de **GN acută difuză**
3. Este declanșată de o infecție cu **streptococ β -hemolitic de grup A**

Perioada de latență :

- 1 - 2 săptămâni în faringită, otită
- 2 - 4 săptămâni în infecția cutanată



Paraclinic:

- ASLO (antistreptolizina O) ↑
- C3 seric ↓

39

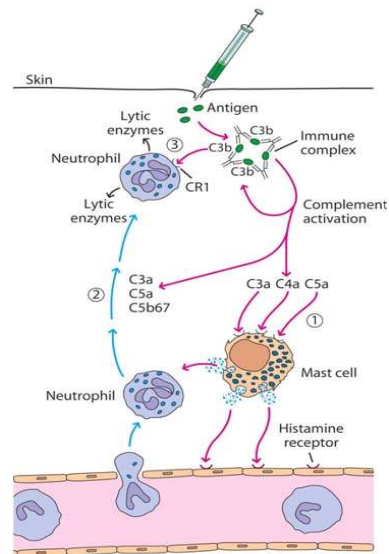
HS TIP III – Reacția mediată prin COMPLEXE IMUNE

b) Formele clinice LOCALE

1. Reactia Arthus – f. experimentală a HS tip III

Cauza: imunizarea animalelor de experiență (iepuri) prin administrarea intradermică repetată a dozelor mici de Ag crește titrul IgG circulante

Efect: Administrarea locală a unei doze mari de Ag → **activarea complementului** și formarea unui **infiltrat inflamator bogat în neutrofile** la locul injectării → **vasculită necrozantă** prin distrugerea MB sau chiar gangrenă locală



40

40

HS TIP III – reacția mediată prin COMPLEXE IMUNE

b) Forme clinice LOCALE

2. Alveolita alergică extrinsecă

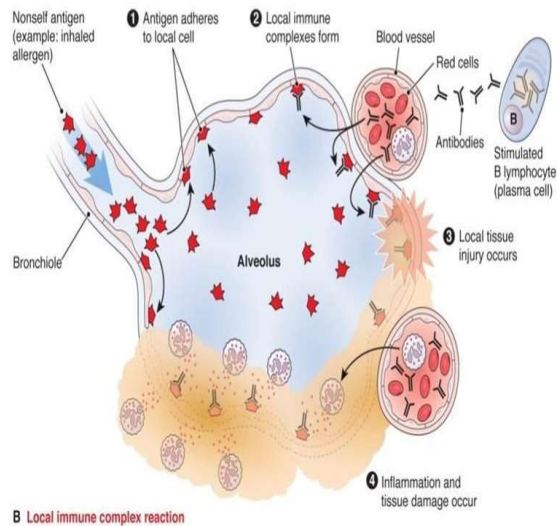
(pneumonia de hipersensibilizare) – ex:

- plămânu de fermier
- plămânu crescătorilor de păsări

Cauza: inhalarea cronică de Ag organici

⇒ *inflamație cronică granulomatoasă*

⇒ fibroză *interstițială difuză* prin mecanism dublu: **HS de tip III și IV**



41

41

REAȚIILE DE HIPERSENSIBILITATE (HS)

Tipul I: Reacția anafilactică

Tipul II: Reacția citotoxică

Tipul III: Reacția mediată prin complexe imune

Tipul IV: Reacția mediată celulară (hipersensibilitatea de tip întârziat)

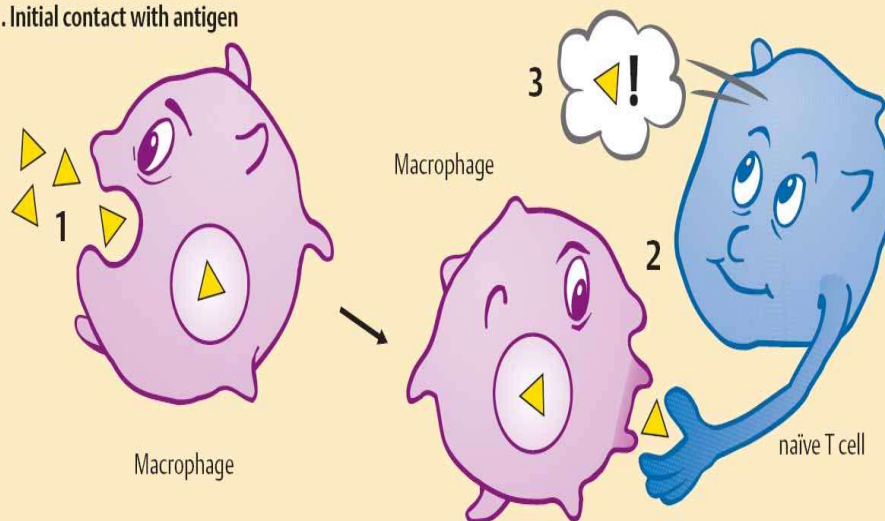
42

42

HS TIP IV – Reacția MEDIATĂ CELULAR

Etapa de sensibilizare

1. Initial contact with antigen

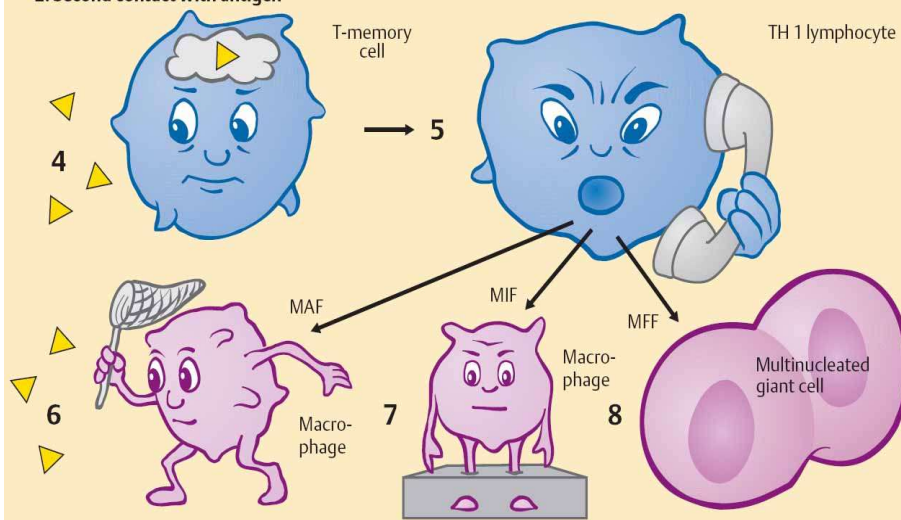


43

HS TIP IV – Reacția MEDIATĂ CELULAR

Etapa efectorie

2. Second contact with antigen



44

HS tip IV – Reacția mediată CELULAR

▪ Patogeneză: 2 etape

I. Etapa de SENSIBILIZARE - primul contact

- Ag este captat, prelucrat și prezentat de către CPA (macrofage și celule dendritice din ggl. limfatici) limfocitelor T naive care se diferențiază în subpopulațiile:

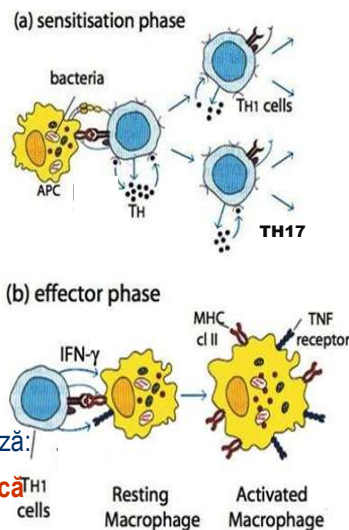
- LTh1 & LT17 ⇒ **ce amplifică RI celular**

II. Etapa EFECTOARE – contactele ulterioare

- la 48-72 de ore după un nou contact cu Ag

- LTh1 sensibilizate secretă **limfokine** ce activează:

- IL-8, IFN γ etc. ⇒ Mf ⇒ **Inflamație cronică**
- IL-2 ⇒ LT citotoxice ⇒ **Citotoxicitate directă**



45

45

HS tip IV – HS mediată CELULAR

▪ Patogeneză: 2 etape

I. Etapa de SENSIBILIZARE - primul contact

- IAg acesta este captat, prelucrat și prezentat de către CPA (macrofage și celule dendritice din ggl. limfatici) limfocitelor T naive care se diferențiază în subpopulațiile:

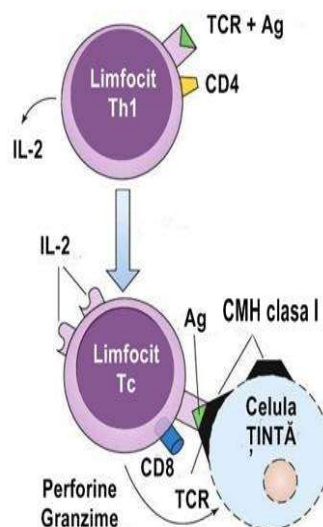
- LTh1 & LT17 ⇒ **ce amplifică RI celular**

II. Etapa EFECTOARE – contactele ulterioare

- la 48-72 de ore după un nou contact cu Ag

- LTh1 sensibilizate secretă **limfokine** ce activează:

- IL-8, IFN γ ⇒ Mf ⇒ **Inflamație cronică**
- IL-2 ⇒ LT citotoxice ⇒ **Citotoxicitate directă**



46

46

HS tip IV – Reacția mediată CELULAR

▪ Formele clinice SISTEMICE:

SISTEMICE	Tipuri
Infecțiile bacteriene cronice intracelulare	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tuberculoza ▪ Bruceloza ▪ Lepra
Infecțiile fungice	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Histoplasmoza ▪ Blastomicoza
Infecțiile virale:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Herpes ▪ Parotidita epidemică
Bolile autoimune	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cu afectare multiorgan: LES, artrita reumatoida ▪ Cu specificitate de organ: <ul style="list-style-type: none"> ✓ tiroidita autoimună Hashimoto ✓ diabetul zaharat tip 1 ✓ anemia pernicioasă Biermer ✓ hepatitele cronice autoimune

47

47

HS tip IV – Reacția mediată CELULAR

▪ Formele clinice LOCALE:

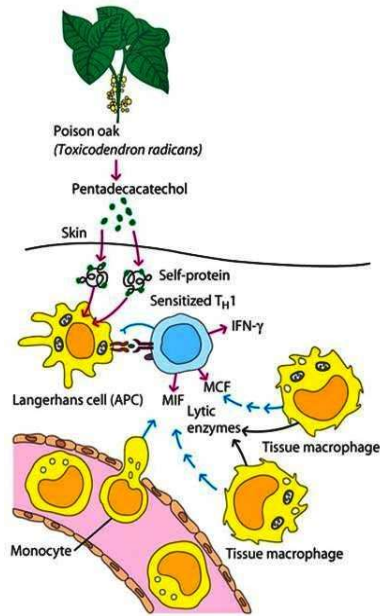
LOCALE	Caracteristici
Dermatita de contact	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cea mai frecventă formă de HS tip IV ce are loc la nivelul epidermului la 48-72 de la a doua expunere la Ag sensibilizant (metale, cosmetice, coloranți, substanțe chimice, uleiurile unor plante toxice ca feriga, stejarul). ▪ formă particulară: dermatita indusă de latex
IDR la tuberculină (testul Mantoux)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ prototipul de HS de tip IV locală ▪ apariția unei papule indurate la 48-72 ore de la injectarea PPD la un individ sensibilizat anterior la b. Koch ca urmare a constituirii infiltratului celular inflamator cu limfocite Tc, Th1 și Mf
Alveolita alergică extrinsecă	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HS tip III + IV

48

48

HS tip IV – Reacția mediată CELULAR

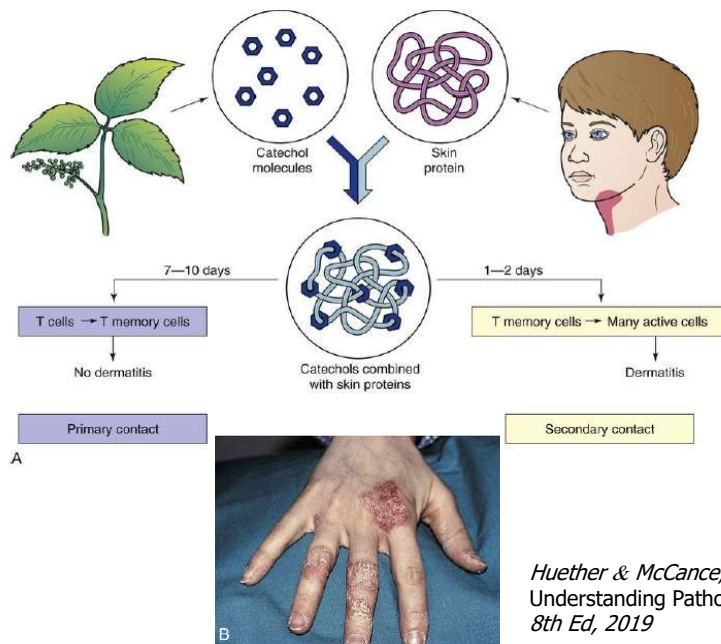
Formele clinice LOCALE:



49

49

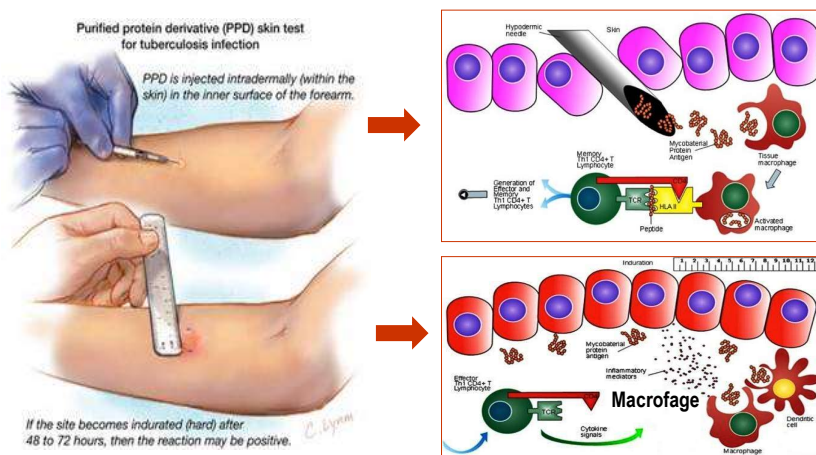
HS tip IV – Patogeneza dermatitei de contact



50

Intradermoreacția (IDR) la tuberculină PPD (testul Mantoux)

- **Principiu:** injectarea intradermică a **5 UI de tuberculină PPD** ("Purified Protein Derivative") pe fața anterioară a antebrațului determină apariția, după **48-72 h**, a unei **papule indurate**.



51

Table 5 - Comparison of Different Types of hypersensitivity

characteristics	type-I (anaphylactic)	type-II (cytotoxic)	type-III (immune complex)	type-IV (delayed type)
antibody	IgE	IgG, IgM	IgG, IgM	None
antigen	exogenous	cell surface	soluble	tissues & organs
response time	15-30 minutes	minutes-hours	3-8 hours	48-72 hours
appearance	weal & flare	lysis and necrosis	erythema and edema, necrosis	erythema and induration
histology	basophils and eosinophil	antibody and complement	complement and neutrophils	monocytes and lymphocytes
transferred with	antibody	antibody	antibody	T-cells
examples	allergic asthma, hay fever	erythroblastosis fetalis, Goodpasture's nephritis	SLE, farmer's lung disease	tuberculin test, poison ivy, granuloma

52

52