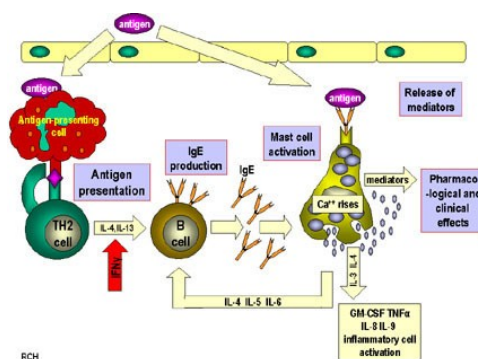


REAȚIILE DE HIPERSENSIBILITATE.

- **Hipersensibilitate – raspunsuri imune excesive sau anormale, capabile sa provoace leziuni tisulare si maladii.** Aceste reacții se pot dezvolta în cadrul mecanismelor de apărare față de un microb patogen. În același timp, reacții similare pot fi dirijate contra substanțelor de origine ne-infecțioasă.
-
- **Particularitățile RHS:**
 1. RHS sunt specifice de Ag /alergen
 2. RHS sunt induse de un contact primar cu Ag/alergenul care provoacă răspunsul imun specific (umoral, celular)
 3. RHS sunt declanșate la contacte ulterioare repetate cu același Ag/alergen
-
- **RHS de tipul I (anafilactice, imediate)**
 - RHS imediate mai sunt numite “alergie” sau “atopie”. Persoanele predispuse la astfel de reacții sunt numite “atopice”
 - Antigenele care declanșează o hipersensibilitate imediată sunt calificate ca “alergeni”.
- Manifestările patologice survin timp de 15-30 min după reintroducerea alergenului în organismul sensibilizat.
- În reacțiile anafilactice participă Ig E. la persoanele predispuse la alergii întâlnirea cu unele Ag determină activarea limf Th2 și producerea Ac Ig E. Fiind sintetizate în timpul primului contact cu alergenul, IgE se fixează pe receptori ai mastocitelor (în special din țesutul conjunctiv sau din mucoase), persistând mai multe luni.
- **Clasificarea RHS după mecanismele imunologice efectuate (Gell, Coombs)**
 - I. Hipersensibilitatea de tipul I (reacții imediate, anafilactice)
 - II. Hipersensibilitatea de tipul II (citolitic-citotoxică)
 - III. Hipersensibilitatea de tipul III (prin complexe imune)
 - IV. Hipersensibilitatea de tipul IV (tardivă)
 - V. Hipersensibilitatea de tipul V (prin autoAc)
-
- La pătrunderea repetată (percutan, prin mucoase, intravenos) antigenul omolog leagă încrucișat fragmentele Fab ale Ig E vecine de pe mastocite. Aceasta duce la eliberarea din celule a unor mediatori, substanțe biologice active (histamină, serotonină, Factorul de Necroză al Tumorilor, prostaglandine, leucotriene). Ele se fixează pe receptorii terminațiilor nervoase inducând contracția musculaturii netede (bronșice, intestinale, uterine), vasodilatație, creșterea permeabilității vasculare cu edem, reacție urticariană în tegument și hipersecreție de mucus la nivelul bronșic. Aceste reacții survin la câteva minute de la reintroducerea Ag.

- Alți mediatori ai mastocitelor – citokinele – recrutează, pe parcursul al câtorva ore, neutrofile și eozinofile la nivelul localizării reacției. Acest proces inflamator al RHS imediate reprezintă faza tardivă a reacției. Este responsabilă de leziunile tisulare provocate de către atacurile repetate de hipersensibilitate imediată.



- **Anafilaxia generală (șocul anafilactic)**

Este cea mai brutală și gravă reacție declanșată de un Ag/alergen. Se manifestă în câteva secunde după administrarea parenterală a dozelor mari de Ag/alergen cu semne clinice sistemice: urticarie, asfixie, colaps circulator și șoc. Poate duce la deces subit.

Ag responsabile de șocul anafilactic: medicamente (analgezice, anestetice, AB, seruri sanguine de animale, enzime), venin de viespi, de albine, alimente.

- **Anafilaxia locală** (alergenul administrat în doză foarte mică sau deșus pe o mucoasă)

- *La nivelul mucoaselor:* conjunctivita alergică, rinita, astmul și traheita spasmodică (alergeni: polenuri, dejecte de acarieni din praful de casă)
- *Forme cutanate:* dermatita atopică și urticaria
- *Alergia alimentară:* manifestări extradigestive (urticarie, edem Quincke, astm, anafilaxie) și digestive (diaree, vome)

- **Depistarea RHS tipul I:**

- *Teste cutanate* prin aplicarea cutanată sau administrarea intradermică a alergenilor. Reacție pozitivă – peste 15 min local apare o reacție eritemo-papuloasă.
- *Teste de provocare* – se efectuează la astmatici, prin administrarea alergenului în aerol (pe cale nazală, oculară, orală) și măsurând modificările imediate și tardive a volumului expirat maxim.
- *Dozarea imunoenzimatică sau radioimună a Ig E*



- **Principii de tratament**

- Evitarea alergenuului
- Desensibilizarea prin administrarea repetată a dozelor mici de Ag, care induce sinteza Ac Ig G
- Tratament simptomatic (inhibitori ai degranulării mastocitelor, anti-histaminice, etc)

- **RHS de tipul II (citolitic-citotoxice)**

Implică Ac (Ig G sau Ig M) dirijați contra unui Ag natural sau exogen fixat pe suprafața unei celule sau a unui țesut. Se dezvoltă în câteva minute sau ore.

Afectează în special celulele sângelui, provocând citoliza prin activarea complementului sau prin opsonizare și fagocitoză de către macrofage. Celulele K de asemenea pot distruge celulele opsonizate.

Aceste mecanisme cauzează citopenie.

1. **Reacții transfuzionale** (prezența Ac anti-hematiilor în timpul unei transfuzii sanguine poate induce hemoliză intravasculară prin activarea C pe cale clasică).
2. **Maladia hemolitică perinatală prin incompatibilitate Rhesus.** Mama Rh- se imunizează în cursul primei gravidități contra fătului Rh+ la trecerea hematiilor fetale în sângele matern (la naștere, în timpul unui avort). La o graviditate ulterioară, mama pre-imunizată contra factorului Rh+ poate sintetiza Ig G anti-Rh+, dacă fătul este iarăși Rh+.

Acești Ac pot traversa bariera placentară și liza hematiile fătului la finele gravidității, provocând o hemoliză gravă.

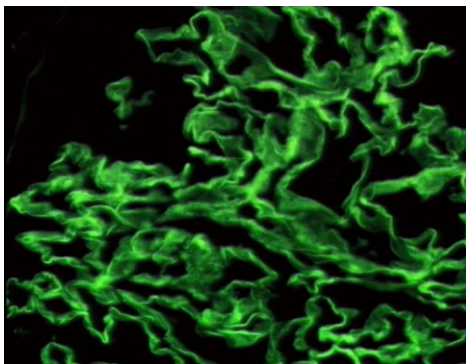
Prevenirea: administrarea Ac anti-Rh+ tuturor femeilor Rh- în primele 48 ore de la nașterea unui copil Rh+ sau a unui avort. Acești Ac opsonizează hematiile fetale din sângele matern și provoacă eliminarea lor rapidă.

3. **Hemoliza imună de origine medicamentoasă** (medicamentul se depune pe membrana eritrocitară și Ac anti-medicament distruge eritrocitele acoperite de acest medicament).

4. **Trombocitopenii și granulocitopenii.**

Diagnostic:

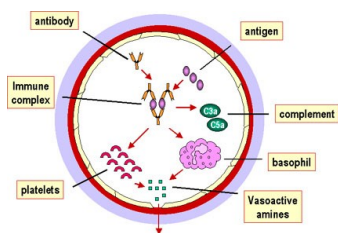
- Depistarea Ac contra celulelor (țesuturilor) implicare
- Prezența Ac și C în leziuni, depistați prin RIF



- **RHS de tipul III (mediate de complexe imune Ag-Ac solubile)**

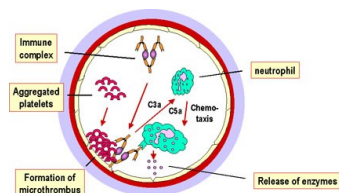
În mod normal CI sunt eliminate repede din organism. În unele circumstanțe CI persistă perioade îndelungate. Cauze:

- a) Infecții cronice: angine streptococice, endocardite bacteriene, hepatite virale, parazitoze, etc
- b) Țesuturi proprii devenite auto-reactive în urma unor procese distructive (ex.: colagenoze)
- c) Introducerea albuminei serice în cantități mari (tratament cu seruri imune)



RCH

- **Mecanismul:** Complexele Ag-Ac solubile activează C și determină leziuni în locul formării sau depunerii lor în țesuturi sau pe endoteliul vascular.
- **Fenomene patologice locale:** reacția Arthus, glomerulonefrita, artrită, poliartrite. Se produc în exces de Ac după 3-10 ore de la contactul cu Ag.
- **Fenomene patologice generale:** boala serului (în exces de Ag).
- **Depistarea RHS de tipul III:**
- Evidențierea CI în biopsii tisulare. Se efectuează utilizând RIF, RIE sau ARI
- Titrarea Complementului seric (diminuarea titrului)



RCH

- **RHS de tipul IV (mediate celular, tardive, întârziate)**

Sunt determinate de limfocite T CD8 (Tc) sau TCD4 (Th1) activate la contactul secundar cu Ag sensibilizant.

Sunt cunoscute 3 modele de hipersensibilitate tardivă:

1. Hipersensibilitatea tuberculinică
2. Reacția granulomatoasă
3. Dermatitele de contact

Hipersensibilitatea tuberculinică este indusă de infecții bacteriene, virale, fungice sau parazitare, prin vaccinare cu vaccinuri vii atenuate sau cu proteine fixate pe un adjuvant complet.

Pătrunderea repetată a Ag activează limfocitele Th1 specifice de acest Ag, ducând la activarea Tc și eliberarea unor citokine, responsabile de acumularea locală a celulelor mononucleate cu apariția eritemului și formarea unui infiltrat, în unele cazuri chiar și necroză. Leziunea apare peste 48 ore și dispare în 3-5 zile.

- **Hipersensibilitatea granulomatoasă** apare în cursul sensibilizării cu substanțe insolubile sau greu digerabile (constituenții unor paraziți, compuși lipoidici ai micobacteriilor, brucelelor, etc). În aceste cazuri RHS se prelungește și se manifestă prin formarea, în câteva săptămâni sau luni, a unui granulom.

În componența granulomului se disting 3 zone: centrală, din celule epitelioide, intermediară – din limfocite și fibroblaste și periferică – din leucocite PMN, limfocite B și plasmocite. Granulomul poate fi supus fibrozei și calcifierii, persistând mai mulți ani.

• Explorarea hipersensibilității tardive

Teste cutanate (in vivo)

- *Dermatitele de contact* se depistează prin aplicarea cutanată a haptanelor și examinarea eritemului, infiltratului cutanat și a veziculelor apărute peste 48 ore.
- *Hipersensibilitatea tuberculinică* se explorează prin introducerea intradermică a *alergenilor microbieni*: tuberculina (derivat proteic al unei culturi de *Mycobacterium tuberculosis*), brucelina, tularina, antraxina, dizenterina, etc.



Hipersensibilitatea de contact este determinată de haptene (metale grele - Ni, Cr, substanțe chimice – cauciuc, clei, pesticide, vopsele, produse cosmetice, medicamente).

Aplicate percutan se combină cu proteinele membranare, în special ale celulelor Langerhans din epidermă. Aceasta duce la expansiunea clonală a limfocitelor TCD8+. La contacte repetate cu aceeași haptенă, citokinele eliberate de limfocitele activate determină infiltrarea celulară a glandelor sudoripare, sebacee, a foliculilor piloși, a epidermei. Peste 48-72 ore local se observă eritem, edem și formarea veziculelor.

Peste 48 ore se măsoară diametrul eritemului și indurației.

Reacția pozitivă denotă că organismul a fost în contact cu alergenul (infecție anterioară sau actuală, vaccinare) și că acesta persistă în macrofagele organismului. Pentru confirmarea maladiei sunt necesare investigații suplimentare.

Teste in vitro

- *Testul de transformare limfoblastică* (limfocitele unei persoane cu hipersensibilitate tardivă cultivate in vitro în prezența Ag /alergenului suportă o transformare blastică cu proliferare ulterioară).
- *Testul de inhibiție a migrării leucocitelor* (activarea limfocitelor T de către Ag specifice duce la secreția citokinelor care inhibă migrarea leucocitelor)