

ALLERGIA

CARACTERISTICA GENERALĂ A REACȚIILOR IMUNE ȘI ALERGICE

Alergia - reacția organismului la substanțele de natură antigenică sau haptenică (antigene incomplete), au la bază reacții imune asociate cu leziuni celulare și inflamație

Alergia – este o formă patologică a reactivității imune a organismului sensibilizat, caracterizată printr-un răspuns pervers la acțiunea repetată a antigenului

Reacțiile imune sunt fiziologice și vizează restabilirea homeostaziei antigenice a organismului, înlătură antigenul heterogen prin inflamație subclinică (subpragală).

Reacțiile alergice cu imunitate umorală - ***hipersensibilitatea de tip imediat***

Reacțiile alergice cu imunitate celulară - ***hipersensibilitatea de tip întârziat***

ETIOLOGIA ALERGIEI

Antigenele care provoacă alergia – alergene

Clasificarea alergenelor în funcție de origine

A) alergene exogene

alergene de menaj; alergene industriale; alergene medicamentoase; alergene vegetale; alergene infecțioase; alergene parazitare.

B) Alergene endogene

- alergene native – antigenele fără toleranță imunologică
- antigene naturale denaturate de factori fizici, chimici și a.
- antigene naturale conjugate cu substanțe exogene
- antigene naturale în asociație cu microorganisme, toxine microbiene ș.a.

ETIOLOGIA ALERGIEI

Antigenele care provoacă alergia – alergene

Clasificarea alergenelor în funcție de compoziția chimică:

- a) proteine
- b) nucleoproteide
- c) polizaharid
- d) lipopolizaharide
- e) substanțe organice simple
- i) substanțe anorganice
- h) elemente chimice

Clasificarea alergenelor în funcție de porțile de intrare:

- a) alergene inhalatorii
- b) alergene alimentare
- c) alergene de contact
- d) alergene injectate, parenterale, iatrogene.

CLASIFICAREA REACȚIILOR ALERGICE

după Coomb's și Gell (1963) (completată de Jille în 1975)

Tipul I. Reacții alergice tip imediat – *reacții anafilactice* – (schema: alergen liber + anticorpi fixați)

- alergenul prezintă proteine heterogene
- alergenul este în liberă circulație în umorile organismului (sânge, limfă, lichid interstițial);
- anticorpii - IgE (parțial IgG4)
- anticorpii sunt fixați pe membrana bazofilelor și mastocitelor (parțial pe eozinofile, mastocite)
- reacția antigen – anticorp are loc pe membrana mastocitelor (și altor celule fixatoare de IgE)
- efectul reacției antigen – anticorp: activarea mastocitelor: degranularea; sinteza *de novo* a mediatorilor
- efectele patologice ale mediatorilor mastocitari - faza imediată
- efectele patologice ale celulelor antrenate secundar de mastocite (macrofagi, neutrofile) – faza tardivă

CLASIFICAREA REACȚIILOR ALERGICE

după Coomb's și Gell (1963) (completată de Jille în 1975)

Tipul II – *reacții citotoxice (citolitice)*

(schema: alergen fixat + anticorpi liberi)

- izoantigenele eritrocitare, celule cu mutații, celule canceroase
- substanțe medicamentoase asociate de membrana eritrocitului, leucocitului, trombocitului)
- anticorpii (IgG sau IgM) circulă liber în umorile organismului
- reacția antigen – anticorp are loc pe suprafața membranei celulelor proprii purtătoare de antigen – opsonizarea celulei cu anticorpul
- complexul antigen-anticorp de pe celule asociază complementul – opsonizare cu C3b
- celula cu complexul antigen-anticorp – complement este fagocitată de macrofag (receptorii pentru Fc și C3b)
- efectul benefic – înlăturarea celulelor anormale; înlăturarea substanțelor străine;
- efectul patologic constă în distrucția celulelor proprii

CLASIFICAREA REACȚIILOR ALERGICE

după Coomb's și Gell (1963) (completată de Jille în 1975)

Tipul III. – *reacții cu imunocomplecși circulanți* (*fenomenul Arthus*) – (**schema: alergen liber + anticorpi liberi**)

- antigenul și anticorpii (IgG și IgM) circulă în umorile organismului
- interacțiunea are loc în umori cu formarea de complecși imuni circulanți
- complecșii imuni precipitează pe endoteliul vascular, membrana bazală a microvaselor și în interstițiu
- complecșii imuni asociază complementul
- complementul declanșează inflamația endoteliului, membranei bazale, interstițiului

CLASIFICAREA REACȚIILOR ALERGICE

după Coomb's și Gell (1963) (completată de Jille în 1975)

Tipul V – reacții mediate *de receptori* (blocada sau stimularea imună a receptorilor);

(schema: receptori celulari + anticorpi liberi)

- este o varianță a reacțiilor tip II
- antigenele sunt receptorii membranari de pe celulele proprii (de ex., receptorii pentru tireotropină de pe membrana tireocitelor),
- anticorpii – IgG
- interacțiunea are loc pe membrana celulelor purtătoare de receptori
- efectul patologic constă în activarea (sau inhibiția) receptorilor cu activarea sau inhibiția funcției specifice a celulei (de ex., secreția hormonilor tiroidieni).

CLASIFICAREA REACȚIILOR ALERGICE

după Coomb's și Gell (1963) (completată de Jille în 1975)

Reacții alergice tip întârziat mediate de limfocitele T
**Tipul IV – *reacții alergice de tip întârziat* (schema:
alergen + limfocite T sensibilizate)**

Efectul interacțiunii: inflamație,
leziuni și eliminarea alergenului

PATOGENIA GENERALĂ A REACȚIILOR ALERGICE DE TIP IMEDIAT

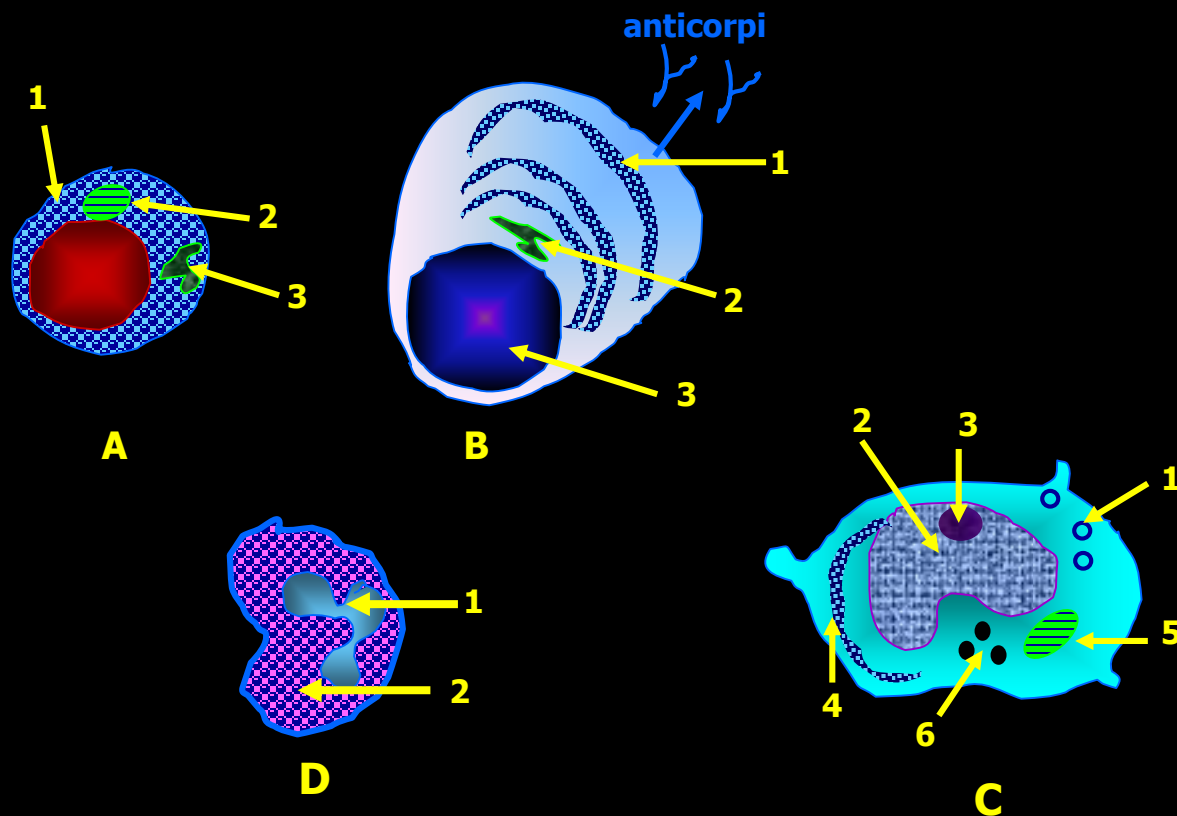
- I. stadiul imunologic (sau sensibilizarea)
- II. stadiul patochimic (formarea mediatorilor alergiei)
- III. stadiul fiziopatologic (manifestările clinice)

I. Stadiul imunologic (sensibilizarea):

- pătrunderea primară a exoalergenului în organism sau formarea endoalergenului;
- contactul alergenului cu celulele antigen-prezentatoare (celulele dendritice)
- processingul alergenului și asocierea la MCH II
- prezentarea complexului alergen - MCH II limfocitelor B specifice pentru antigen
- activarea limfocitelor B
- blast-transformarea limfocitelor B
- proliferarea și formarea clonului imunologic de limfocite B specifice antigenului
- diferențierea limfocitelor B în celule plasmocitare
- sintetiza IgE și IgG4 (în reacțiile de tip I) sau IgM și IgG (în reacțiile de tip II, III și V);
- IgE se fixează pe mastocite; IgM și IgG – rămân în umori
- Sensibilizarea apare peste 14 zile
- Sensibilizarea poate dura pe viață

Tipurile de celule participante în răspunsul imun

(după: W.Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz)



A. Limfocit: 1. Granule; 2. Mitocondrie; 3. Aparatul Golgi.

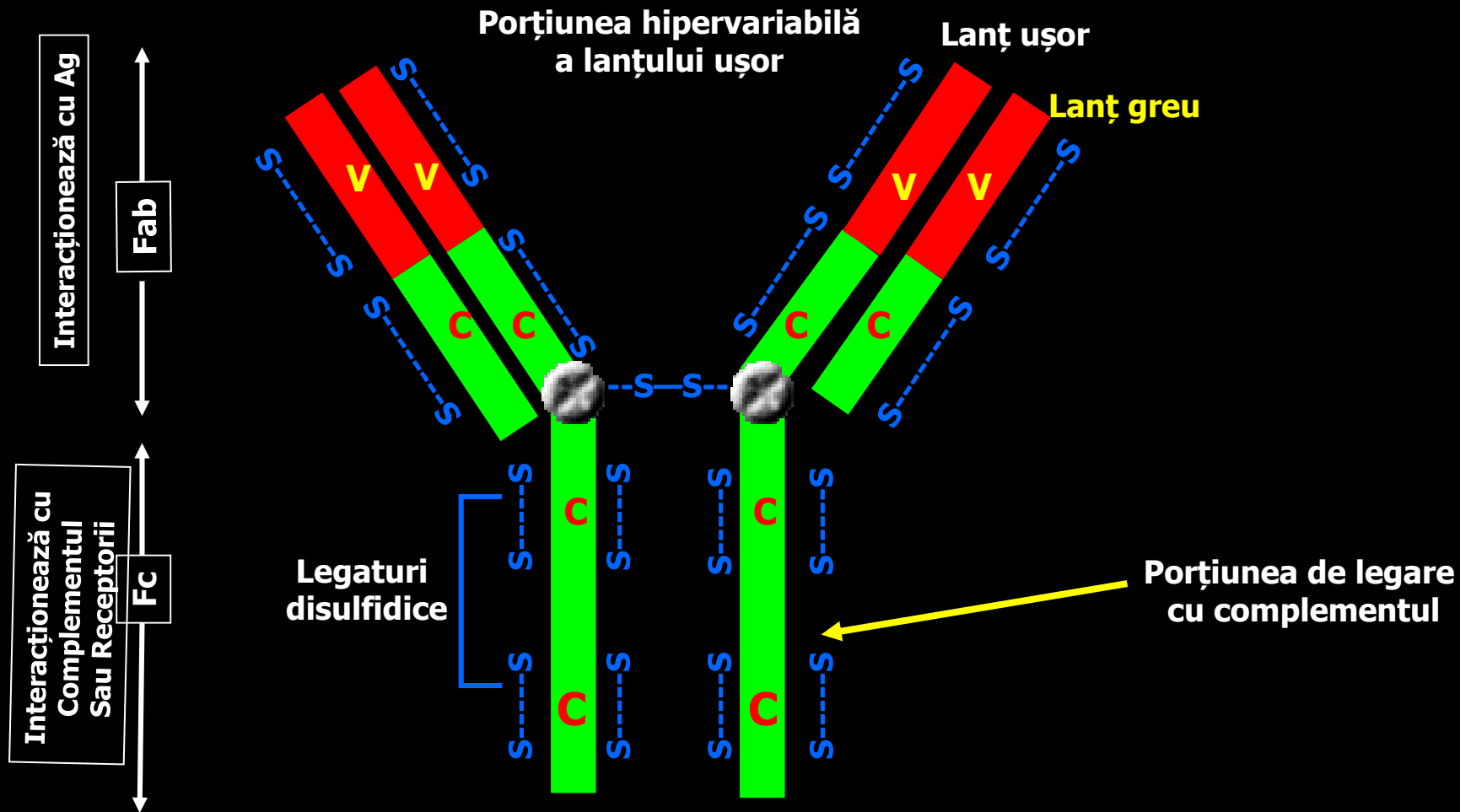
B. Plasmocit: 1. SRE; 2. Aparatul Golgi; 3. Nucleu

C. Monocit: 1. Vezicule pentru pinocitoză; 2. Nucleu; 3. Nucleole;

4. SRE; 5. Mitocondria; 6. Lizozomii

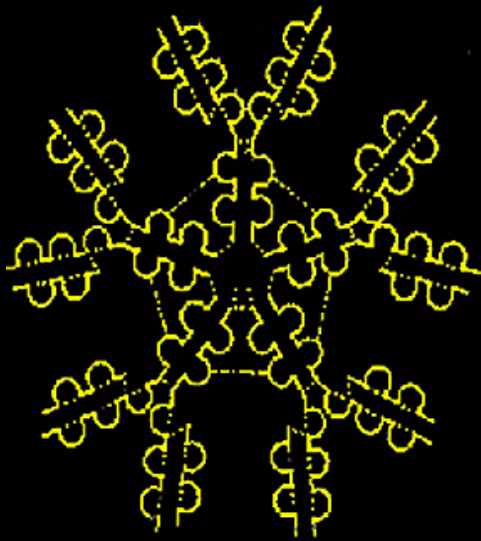
D. Granulocit: 1. Nucleu segmentat; 2. Granule.

Structura moleculei anticorpului clasei IgG (după P.B.Петров)

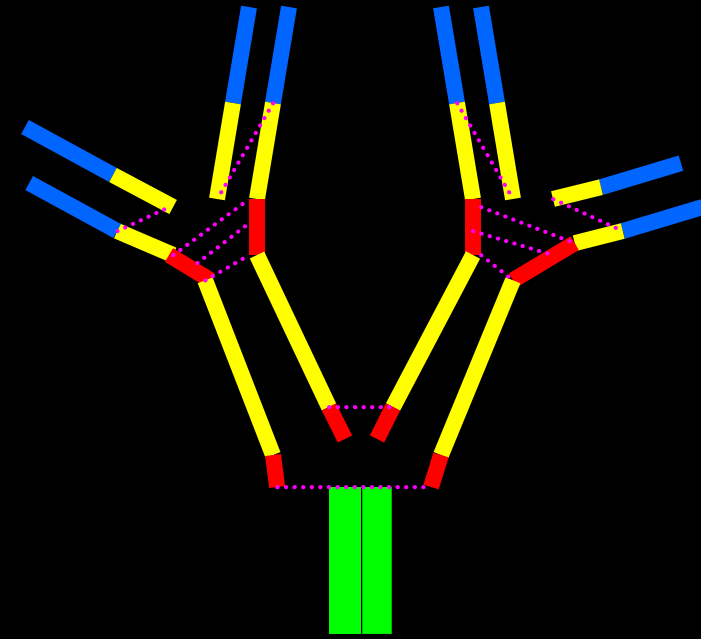


V – fragmentul variabil
C – fragmentul constant

Construcția molegulelor de IgM (A) și IgA (B) (după В.Г.Галактионов)



A



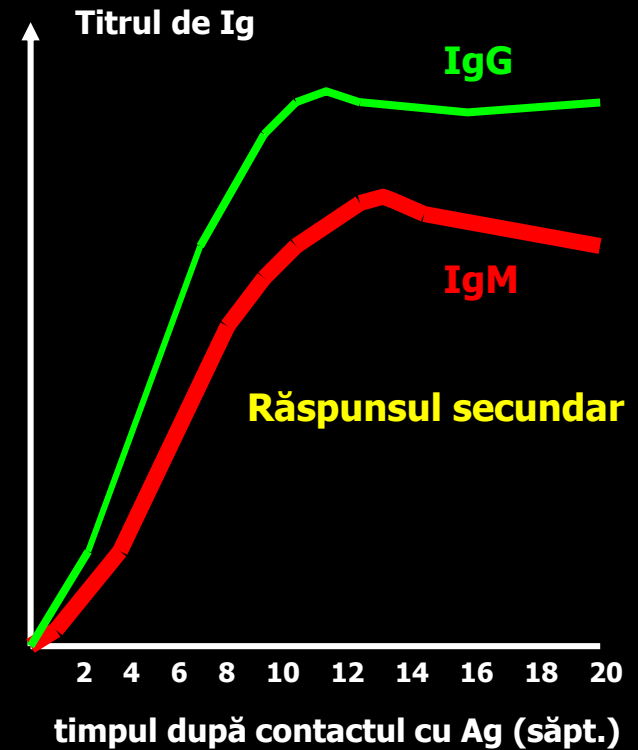
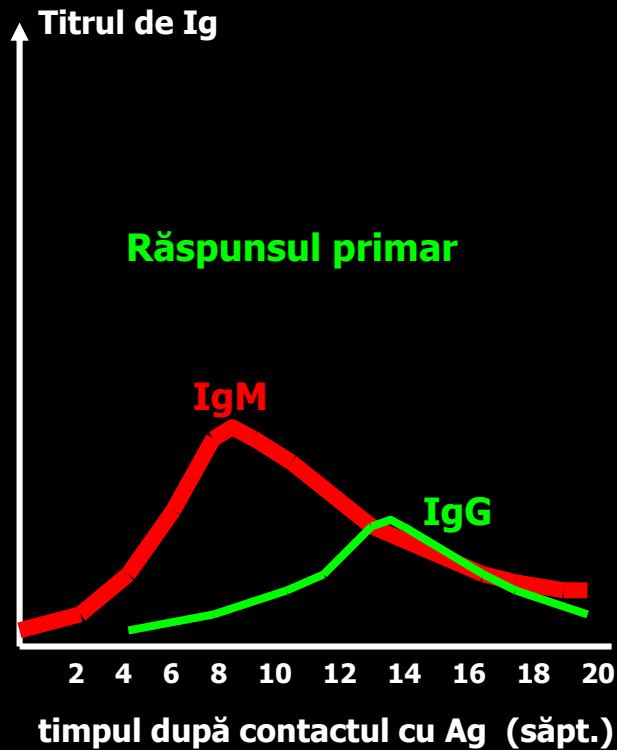
B

Producerea imunoglobulinelor la contactul cu Ag în răspunsul imun primar și răspunsul imun secundar

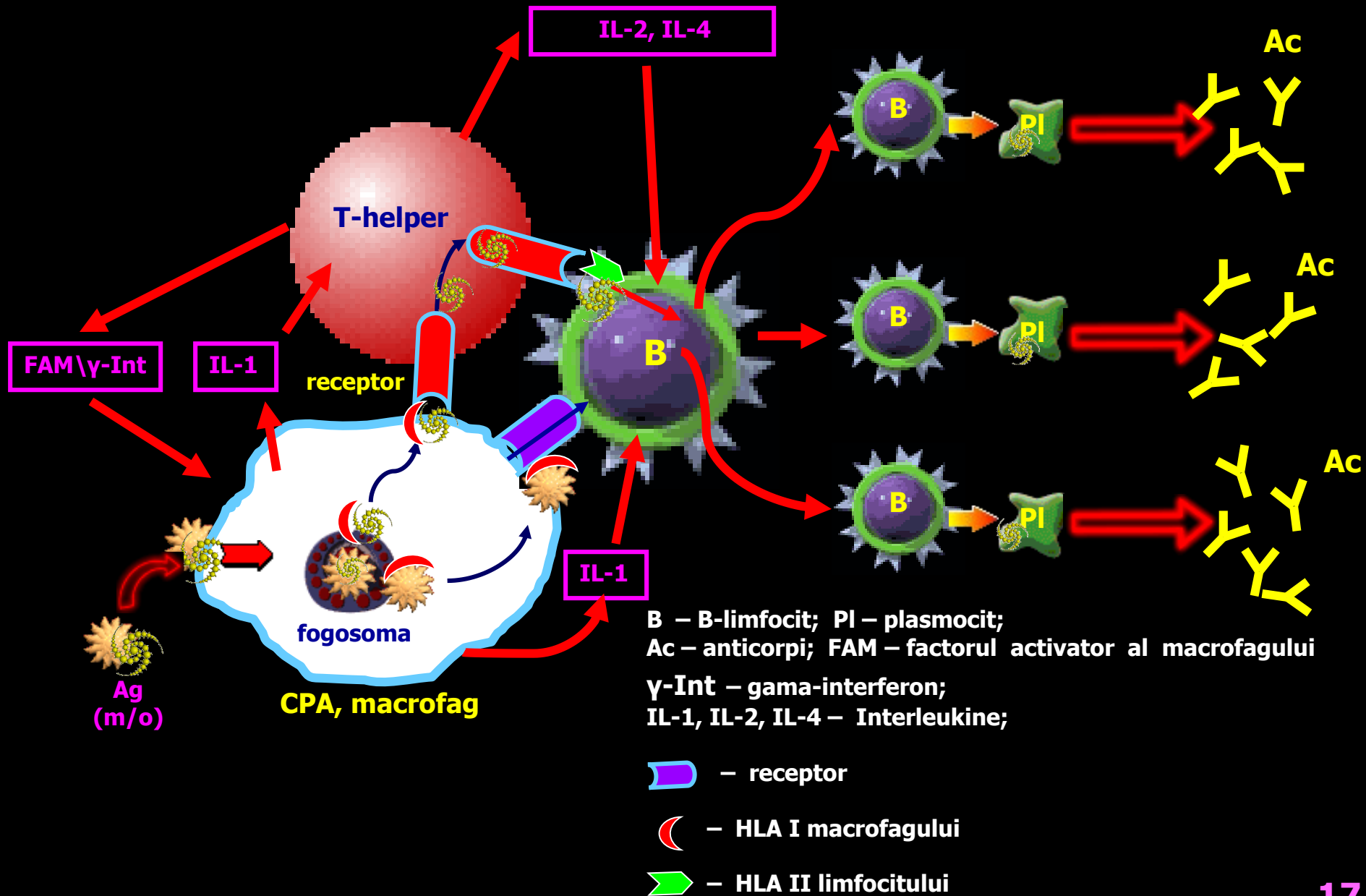
(după: P.B.Петров)

În *răspunsul imun primar* Ac în plasmă se depistează peste 1-2 zile după contactul cu un antigen nou. Predomină Ig M

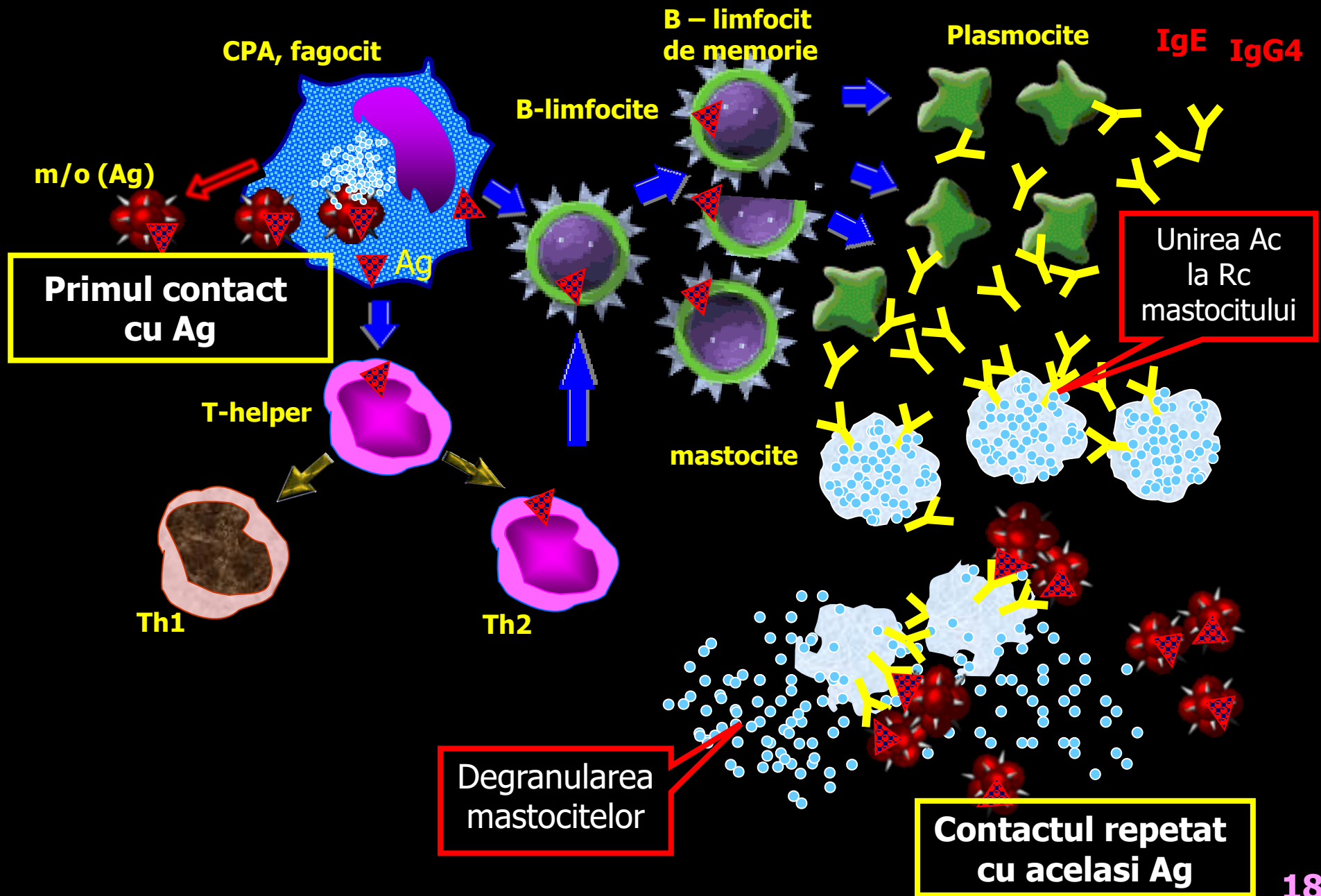
Dacă organismul deja a răspuns la acest Ag, contactul repetat conduce la un răspuns mai rapid și și mai intens (*răspuns imun secundar*). Predomina IgG.



Formarea răspunsului imun



Mecanismul reacțiilor alergice anafilactice

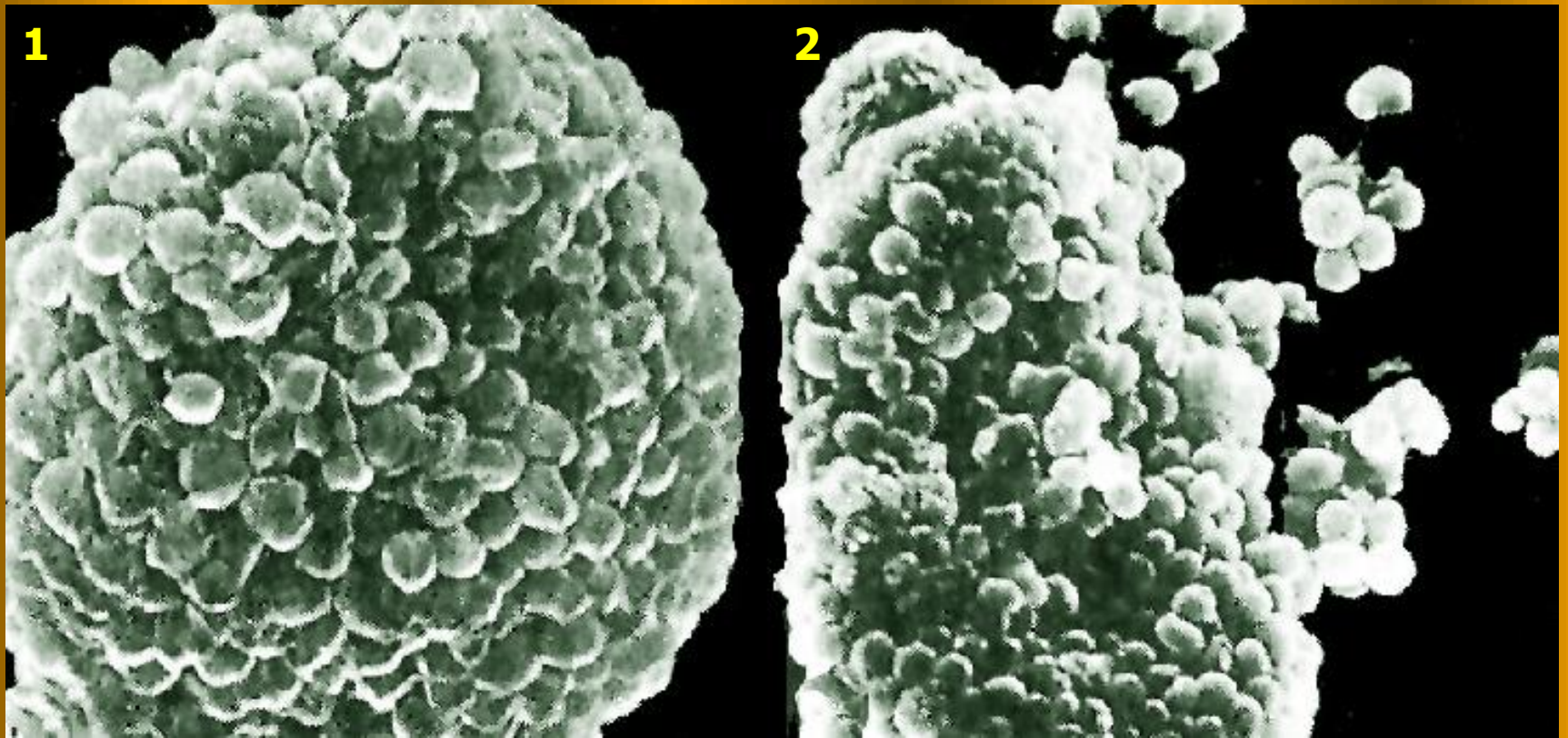


II. Stadiul patochimic:

- pătrunderea repetată a antigenului sensibilizant
- interacțiunea antigenului cu anticorpii
- eliberarea, activarea sau sinteza de mediatori chimici din celulele alterate sau excitate în urma interacțiunii antigen + anticorp
- acțiunea mediatorilor asupra structurilor sensibile

Degranulară mastocitului

(după D.Lawson)



1 – mastocit intact (membrana acoperită de granule)

2 – degranulară mastocitului

Rolul mediatorilor mastocitari (primari)

MEDIATORII



EFECTELE

Leucotriene B₄, factorul chimiotactic al eozinofililor și neutrofililor, factorul activator al trombocitelor, citokine



infiltrație celulară



Histamina, factorul activator al trombocitelor, leucotrienele C₄, D₄, E₄, prostoglandina D₂, proteaze activatoare a complementului

Vasodilatare, hiperpermeabilitate



Spasmul muschilor netezi, Secretie de mucus

III. Stadiul fiziopatologic sau clinic

- efectele fiziopatologice declanșate de acțiunea mediatorilor formați în stadiul patochimic asupra structurilor specifice reactive.

Reacții alergice tip I

(reacțiile anafilactice, tip reaginic, atopice, mediate de IgE)

I. Stadiul imunologic

- prototipul fiziologic - imunitatea antiparazitară umorală
- entități clinice: șocul anafilactic; astmul bronșic; rinita alergică (polinoza); dermatita atopică; dermatita atopică; alergია alimentară; alergია la medicamente
- antigenul – substanțe heterogene pătrunse parenteral, peroral, inhalator, prin contact cu pielea și mucoasele
- anticorpii – IgE, parțial IgG4, fixarea pe mastocite, eozinofile, macrofagi, neutrofile (sensibilizarea)

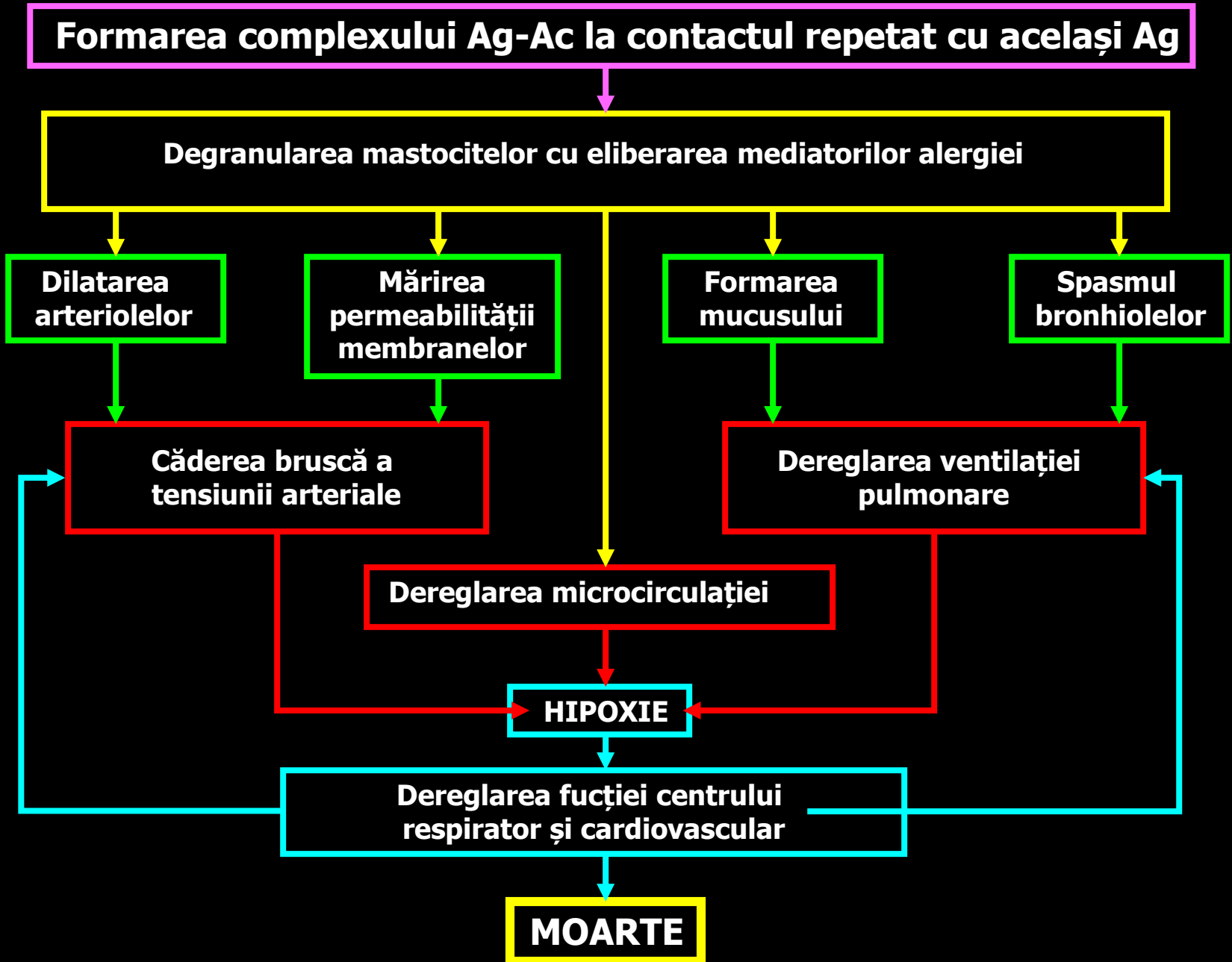
II. Stadiul patochimic:

- La pătrunderea repetată a antigenului specific - interacțiunea alergenului cu IgE specifice fixate pe mastocite, trombocite, neutrofile, monocite
- secreția substanțelor biologic active din mastocite și a. (mediatorii anafilaxiei – mediatorii inflamatori)
-

III. Stadiul fiziopatologic:

- acțiunea mediatorilor anafilaxiei asupra structurilor reactive:
- reacțiile vasculare: hiperemia, hipotensiune arterială, hiperpermeabilizarea, edem, mioconstricția – TGI, hiperperistaltism, diaree, arborele bronhial, venulele hepatice, circulației mici, hipersecreția glandelor bronhiale, sindrom astmatic.

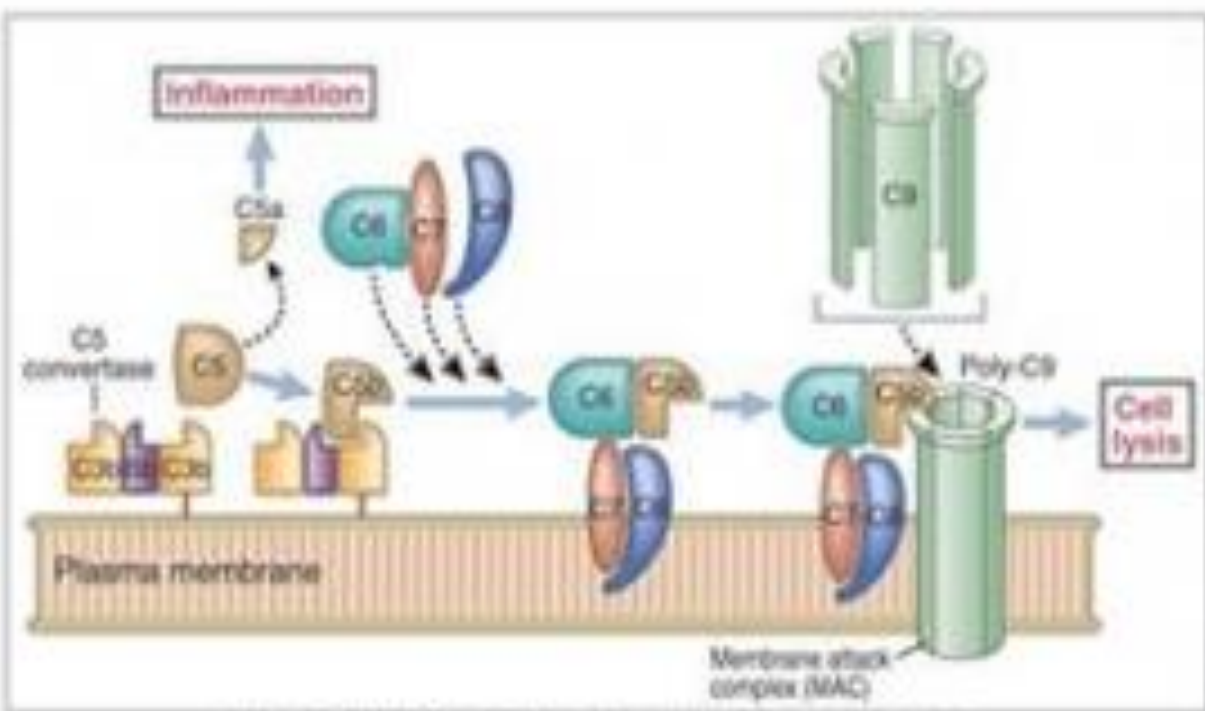
Schema dezvoltării șocului anafilactic



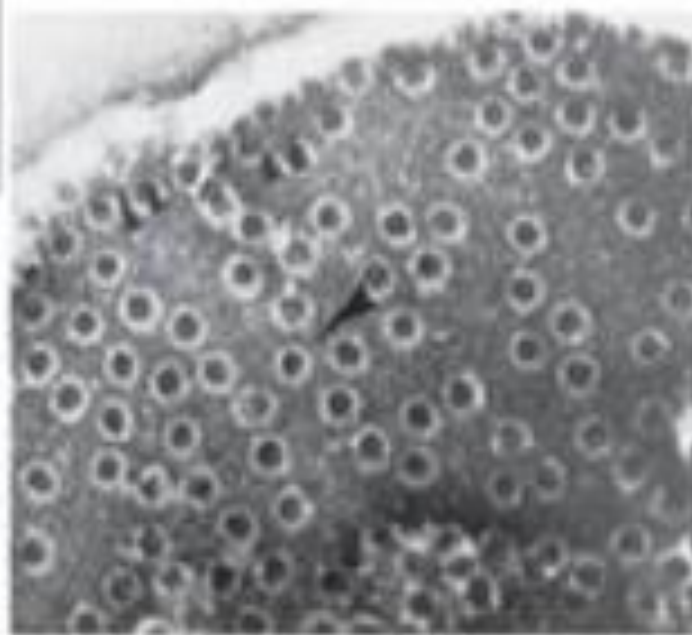
Reacții alergice citotoxice (citolitice) tip II

- 1) prototipul fiziologic - eliminarea din organism a celulelor proprii infectate de microorganisme, celulelor mutante tumorale, celulelor defectuoase și degenerescente, celulelor genetic străine individului, reacția contra transplantului
- 2) entitățile clinice - leziunea celulelor proprii sănătoase care au asociat substanțe străine, medicamente
- 3) șocul hemotransfuzional
- 4) antigenele – antigenele naturale (izoantigenele eritrocitare), antigenele celulelor mutante, antigenul celulelor bătrâne, antigene tumorale, antigenele infecțioase expresate pe membrana celulară, medicamente
- 5) anticorpi specifici - IgG, care circulă liber în umori
- 6) interacțiunea antigen – anticorp are loc pe membrana celulei purtătoare de antigen cu formarea complexului imun
- 7) complexul imun de pe membrana celulară fixează complementul
- 8) celula opsonizată de complexul imun și complement este fagocitată de macofag (citoliza)
- 6) eliminarea celulei
- 7) efectele patologice: anemia hemolitică achiziționată, leucocitopenia, trombocitopenia.

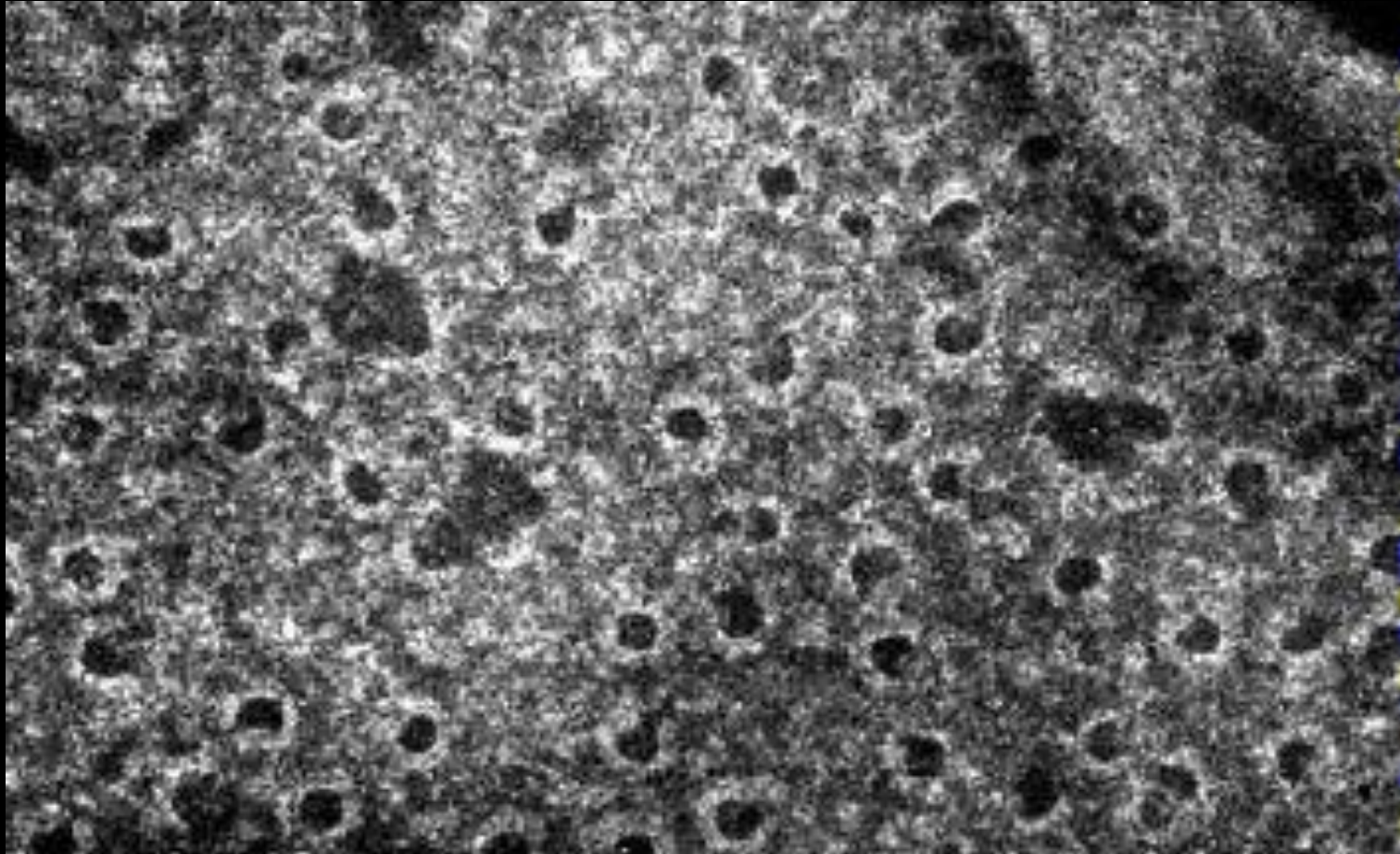
Membrane Attack Complex



© Elsevier. Atlas et al. Cellular and Molecular Immunology 64 - www.studentroomall.com



Canalele transmembranare efectuate de CAM (C₅ – C₉)



Reacții alergice tip III (tip Arthus, reacții prin intermediul complexelor imune)

- prototipul fiziologic – eliminarea antigenelor heterogene pătrunse în sânge: interacțiunea antigen – anticorp IgM, IgG – asocierea complementului – fagocitoza de macrofag – eliminarea antigenului din mediul intern; fixarea complexului imun pe eritrocit – vehicularea spre ficat – degradarea în ficat
- entitățile clinice: bolile complexelor imuni, boala serului
- prototipul experimental – fenomenul Artus: administrarea intracutană a serului de cal iepurelui hiperimunizat preliminar parenteral cu același ser.
- antigenul – proteine heterogene în doze masive
- anticorpul – IgE, IgG4 care nu asociază complementul
- complexii nefagocitați circulă în sânge și îmbibă pereții vasculari, membrana bazală, interstițiul; activarea locală a complementului - inflamația

Reacții alergice tip V

- **varietate a reacțiilor alergice tip II**
- **antigenul – receptorii naturali celulari pentru substanțele reglatoare (hormoni)**
- **prototipul clinic – boala Graves**
- **anticorpii – IgG**
- **interacțiunea IgG –receptorii celulari**
- **efectul interacțiunii – activarea receptorului – activarea sistemului de mesageri secundari**

P A T O G E N I A G E N E R A L Ǻ

A R E A C Ț I I L O R A L E R G I C E T I P I V (Ț N Ț A R Z I A T) :

I. Stadiul imunologic:

- pătrunderea primară a exoalergenului în organism sau formarea endoalergenului;
- contactul alergenului cu celulele antigen prezentatoare din locul inoculării
- procesingul alergenului și asocierea MCH II
- prezentarea complexului alergen-MCH II limf. T specifice pentru alergen;
- activizarea limfocitelor T
- blasttransformarea limfocitelor T
- proliferarea limfocitelor T
- formarea clonului de limfocite T Ag-specifice – limfocite sensibilizate.

II. Stadiul patochimic:

- 1) pătrunderea repetată și contactul cu limfocitele T sensibilizate
- 2) eliberarea de mediatori chimici din limfocitele sensibilizate
- 3) interacțiunea mediatorilor cu structurile antigenice

III. Stadiul fiziopatologic:

- 1) lezarea structurilor antigenice
- 2) inflamația
- 3) eliminarea structurilor antigenice.

Hipersensibilitate nespecifică (antigenindependentă)

- 1. activarea nespecifică a mastocitelor - eliberarea mediatorilor mastocitari – reacțiile la mediatorii: inflamație locală – efecte sistemice**
- 2. activarea nespecifică a complementului; defecte ale sistemului complementului**
- 3. dezechilibrul căilor metabolismului acidului arahidonic (calea ciclooxygenazică și calea lipooxygenazică) - predominarea căii lipooxygenazice și formarea excesivă de leucotriene - urticarii pe piele, hiperpermeabilitate vasculară cu edem, bronhospasm, șoc anafilactoid.**

Reacții autoimune (autoalergice)

Autoimunitatea (autoalergia) - reacție imună de tip umoral sau celular, declanșată contra antigenelor proprii ale organismului

Cauza - autoantigenele - izoantigene, antigene organospecifice, mitocondriale, ADN:

- **tireoglobulina, receptorii pentru tireotropină de pe membrana tireocitelor (tireotxicoza),**
- **factorul antianemic intrinsec Kastle (anemia pernicioasă),**
- **antigenele citoplasmatică ale celulelor suprarenalelor (boala Addison),**
- **antigenele spermatozoizilor (sterilitatea masculină),**
- **antigenele citoplasmatică ale celulelor pancreatice beta (diabetul insulinodependent tip I),**
- **receptorii membranari pentru insulină (diabetul insulinorezistent tip II),**
- **receptorii acetilcolinei mușchilor striati (miastenia),**
- **mielina (scleroza diseminată),**
- **antigenele ochiului (oftalmia "simpatică"),**
- **eritrocitele (anemia hemolitică),**
- **trombocitele (purpura trombocitopenică),**
- **imunoglobulinele A (artrita reumatoidă),**
- **acidul dezoxiribonucleic (lupus eritematosus)**
- **și a**

Reacții autoimune (autoalergice)

Patogenia – transformarea antigenelor proprii în antigene heterogene – (teoriile):

1. Lipsa toleranței imunologice față de unele antigene normale organospecifice.
2. Apariția clonurilor mutante de limfocite cu receptori specifici pentru antigenele proprii
3. Imunodeficiență - creează condiții pentru afectarea microbiană a barierelor și demascarea antigenelor izolate.
4. Dereglarea procesului de recunoaștere a autoantigenelor proprii - antigenele proprii (self) sunt recunoscute de receptorii celulelor imunocompetente, controlate de complexul major al histocompatibilității (MHC). Anticorpii față de acești receptori celulari interacțiunea cu aceștia - rezultă confuzii în recunoașterea self-ului - declanșarea reacțiilor autoimune.
5. Reacția încrucișată a antigenelor. Unele antigene microbiene sunt similare după structura determinantelor antigenice cu antigenele macroorganismului.
6. Modificarea structurii autoantigenelor. Sub acțiunea razelor ionizante, temperaturii ridicate, microbilor, virusurilor are loc denaturarea antigenelor proprii, acapararea proprietăților antigenice noi.