

# **A L E R G I A**

# A L E R G I A

## Istoricul:

Medicul pediateru austriac **Clemens von Pirquet** (1906) a observat o reacție gravă, neobișnuită la administrarea repetată la un copil a **serului imun de cal** cu scop de seroterapie (contra variolei) și a numit fenomenul dat ca **a l e r g i e**

(greacă: **allos** – alta; **ergon** – reacție)

reacția neobișnuită a organismului  
la un stimul obișnuit

# A L E R G I A

## Generalități

**Phylaxix – prevenire, profilaxie**

**Anaphylaxix – sens contrar, deci afectare, alterare.**

**Reacții alergice de tip imediat:**

- secunde - minute (tip I)**
- ore (tip II și tip III)**

**Reacții alergice de tip întârziat:**

- > 2 zile (tip IV)**

# Definiția clasică:

**Alergia** = sensibilitatea și reactivitatea

**crescută** a organismului

la substanțele de natură

**antigenică și haptenică**

care au la bază

**reacții imune**

asociate cu

**leziuni tisulare!**

**Alergia = imunitate + leziuni**

# Aspecte fiziopatologice ale alergiei:

- Incidența **în ascensiune** a bolilor alergice
- Numărul de substanțe cu capacități alergogene **crește**
- Populația predispusă la alergie  
**este în creștere numerică**
- Alergia este **incurabilă** deoarece are la bază fenomene fiziologice imune defectuoase!  
**supresia imunității = supresia alergiei**

# IMUNITATE

1. Reacția organismului la inocularea antigenului
2. Este efectuată de sistemul imun
3. Celulele participante: celulele prezentatoare de antigen, limfocitele T, B
4. Efectorii finali: IgM, IgG, IgA, limfocitele T
5. Mediatorii imunității --- prezenți
6. Mediatorii inflamației: - prezenți în cantități subpragale
7. Inflamație subpragală (subclinică)
8. Leziuni celulare - lipsa
9. Manifestări clinice - lipsa
10. Consecințele finale: eliminarea antigenului, restabilirea homeostaziei antigenice - imunitate

# ALERGIE

1. Reacția organismului la inocularea antigenului (alergenului)
2. Este efectuată de sistemul imun
3. Celulele participante: celulele prezentatoare de antigen, limfocitele T, B
4. Efectorii finali: IgM, IgG, IgE, limfocitele T
5. Mediatorii imunității – prezenți
6. Mediatorii inflamației: prezenți în cantități excesive
7. Inflamație hiperergică (manifestă)
8. Leziuni celulare grave
9. Manifestări clinice grave, fatale
10. Consecințele finale: leziuni celulare --- reacții generale --- moartea

# ETIOLOGIA ALERGIEI

**Substanțele imunogene (alergogene) –**  
substanțele apte de a declanșa reacții imune  
(sau alergice) - **antigene**

## **ANTIGEN:**

substanța care conține informație genetică străină. Normal antigenul induce răspuns imun.

În cadrul unui răspuns periclitat și exagerat provoacă **alergie** și se definește drept **alergen**.

## **ANTIGENE COMPLETE:**

desinestătător provoacă **sinteza anticorpilor sau sensibilizarea limfocitelor și reacționează cu acestea.**

# ETIOLOGIA ALERGIEI

**ANTIGENE COMPLETE:** proteine

**Cu cât masa proteinei este mai mare, cu atât capacitatea de inducere a alergiei este mai mare.**

**ANTIGENE INCOMPLETE (HAPTENE) –**

**K. Landsteiner (1923)**

**Substanțe cu masă moleculară mică.**



# **ANTIGENE INCOMPLETE (HAPTENE)**

**1. Provoacă sinteza anticorpilor sau sensibilizarea limfocitelor doar în asociație cu o proteină (proteina self), dar ulterior independent poate reacționa cu anticorpii sau limfocitele sensibilizate.**

**2. Nu se leagă cu MHC al Celulelor Prezentatoare de Antigen Profesionale: dendrite, CD22 (limfocitele B), macrofage.**

# **ANTIGENE INCOMPLETE (HAPTENE)**

**3. Haptena+proteina carier = antigen complet.**

**4. Haptena poate inhiba răspunsul imun prin legarea cu anticorpul.**

**Dacă titrul Ac este înalt, atunci anticorpul va fi în stare pe plan cantitativ să reacționeze și cu antigenul.**

## ANTIGENE INCOMPLETE (HAPTENE)

- ▶ Un exemplu clasic de haptenă este *Urushiol* din otrava de iederă (**Hedera helix**) care după pătrunderea în piele se oxidează (*i.e. Quinone*) și contactează cu proteinele pielii, provocând dermatită de contact prin activarea limfocitelor T.



- ▶ Unele medicamente pot fi haptene (e.g. Hydralazine, Peniciline), care induc procese autoimune, cum ar fi Lupus Eritematous și anemia hemolitică.

# Alergene

```
graph TD; Alergene[Alergene] --> Antigene[Antigene (proteine)]; Alergene --> Haptene[Haptene (antigene incomplete)];
```

**Antigene  
(proteine):**  
**\*Biologice**  
**\*Nebiolgice**

**Haptene  
(antigene  
incomplete)**

# Clasificarea alergenelor:

## După proveniență:

### A) alergene exogene:

- **alergene de casă sau menaj (un gram de praf conține 2000-10.000 de acarieni);**
- **alergene industriale;**
- **alergene medicamentoase;**
- **alergene vegetale;**
- **alergene infecțioase.**



**Acarienii reprezintă artropode din clasa arahnidelor (o clasă de păianjeni).**

**Sunt organisme mici, uneori microscopice, cu capul, toracele și abdomenul în general nediferențiate, cu aparatul bucal adaptat pentru ros, înțepat sau supt.**

**Cel mai des, acarienii se găsesc în paturi, perne, canapele, fotolii, pături, cuverturi și alte locuri din dormitor unde se poate aduna praf și transpirație.**

## B) alergene endogene

- **antigene self native** –

antigenele fără toleranță imunologică (fenomenul privilegiului imun).

- Creierul, glanda tiroidă
- Testiculele, ovarele

**Mecanismele pasive (bariera) și active:**

1. Nu se expresează MHC I (limfocitele T nu se activează)
2. Expresia Fas- ligand pe celulele stromale care neutralizează limfocitele T
3. Expresia CD59 (inhibiția complementului)
4. Drenajul limfatic diminuat
5. Expresia citokinelor imunosupresoare

## B) alergene endogene

- antigene **self denaturate** de factori fizici, chimici etc.
- antigene **self conjugate** cu substanțe exogene
- antigene **self în asociație** cu microorganisme, toxine microbiene ș.a.



## **Conform compoziției chimice:**

- a) proteine;**
- b) nucleoproteide (ribo- sau dezoxiriboproteine)**
- c) polizaharide;**
- d) lipopolizaharide;**
- e) substanțe organice simple;**
- f) substanțe anorganice;**
- g) elemente chimice.**

# În funcție de porțile de intrare:

- **alergene inhalatorii**
- **alergene alimentare**
- **alergene de contact**
- **alergene injectate (parenterale, iatrogene)**

# REAȚII ALERGICE – STĂRI DE HIPERSENSIBILITATE

I – hipersensibilitate **imediată** mediată de IgE (IgG4)

I – hipersensibilitate **imediată** mediată de IgG, IgM

III – hipersensibilitate **imediată** mediată de  
complexul imun

IV – hipersensibilitate **întârziată** mediată de  
limfocitele T activate (sensibilizate)

# CLASIFICAREA REACȚIILOR ALERGICE

(Coomb's și Gell (1963); Jille (1975))

**Reacții alergice tip imediat – au la bază imunitate umorală  
(Alergen + Anticorp + Complement)**

- **Tipul I – *reacții anafilactice* –  
(Alergen liber + Anticorpi fixați)**
- **Tipul II – *reacții citotoxice (citolitice)*  
(Alergen fixat + Anticorpi liberi + Complement)**
- **Tipul III – *reacții cu imunocomplecși circulanți* )  
(Alergen liber + Anticorpi liberi + Complement)**

**Reacții alergice tip întârziat – au la bază imunitate celulară**

- **Tipul IV – (alergen + limfocite T sensibilizate)**
- **Tipul V – reacții autoimune (e.g. mediate prin receptori  
(receptor celular + anticorpi = efect stimulator, blocant)**

# **PATOGENIA GENERALĂ ȘI ETAPELE REACȚIILOR ALERGICE**

## **I. Stadiul imunologic (sensibilizarea) -**

**de la pătrunderea primară a alergenului în organism și până la contactul ulterior și interacțiunea alergenului cu anticorpii sau cu limfocitele T sensibilizate**

## **II. Stadiul patochimic –**

**după contactul secundar cu alergenul - eliberarea, activarea sau sinteza de mediatori chimici**

## **III. Stadiul fiziopatologic (clinic) -**

**acțiunea efectoare a mediatorilor**

<b>IgG</b> 1,2,3,4	<b>75-85% din familia Ac (8-16 mg/ml). În circulație și țesuturi. 4 subtipuri (IgG1-IgG4). MM circa 150 kD. T1/2=23 zile (longevitatea maximă din Ac).</b>
IgM	Pentamer. Important în imunitatea primară.
IgD	1%. Presentă pe limfocitele B. T1/2 foarte scurt.
IgA	Dimer (A1 și A2). Predominant în lichide biologice, inclusiv plasmă.
<b>IgE</b>	<b>Pentamer. Până la 1% (0,02-0,5 mg/ml). Afinitatea înaltă față de receptorul Fc de pe mastocite. Fc-fragment Fc-receptor.</b>
Lanțul greu	Cromozomii 6, 14
Lanțul ușor	Cromozomii 2 și 22

Fragmente variabile  
și fragmentul Fc (**crystallizable**)

Fab – antigen binding fragment

Terminațiunile N ale lanțurilor ușor (2) și greu (2)

Fc – 2 lanțuri grele

(leagă celule: mastocite, macrofage)

G.Edelman, R.Porter (1972 Premiul Nobel)

Pentru elucidarea structurii anticorpilor

# Efectele anticorpilor

**1. Neutralizare → blocarea intrării în celulă a patogenului antigen cu fagocitoza ulterioară a acestuia.**

**2. Recrutarea celulelor și a moleculelor efectoare:**

**-opsonizare**

**-activarea complementului**

**-citotoxicitate mediată de anticorpi (e.g. virusuri intracelulari) – antrenarea NK și euzinofile, care conțin Fc receptor.**



# REAȚII ALERGICE TIP I (anafilactice)

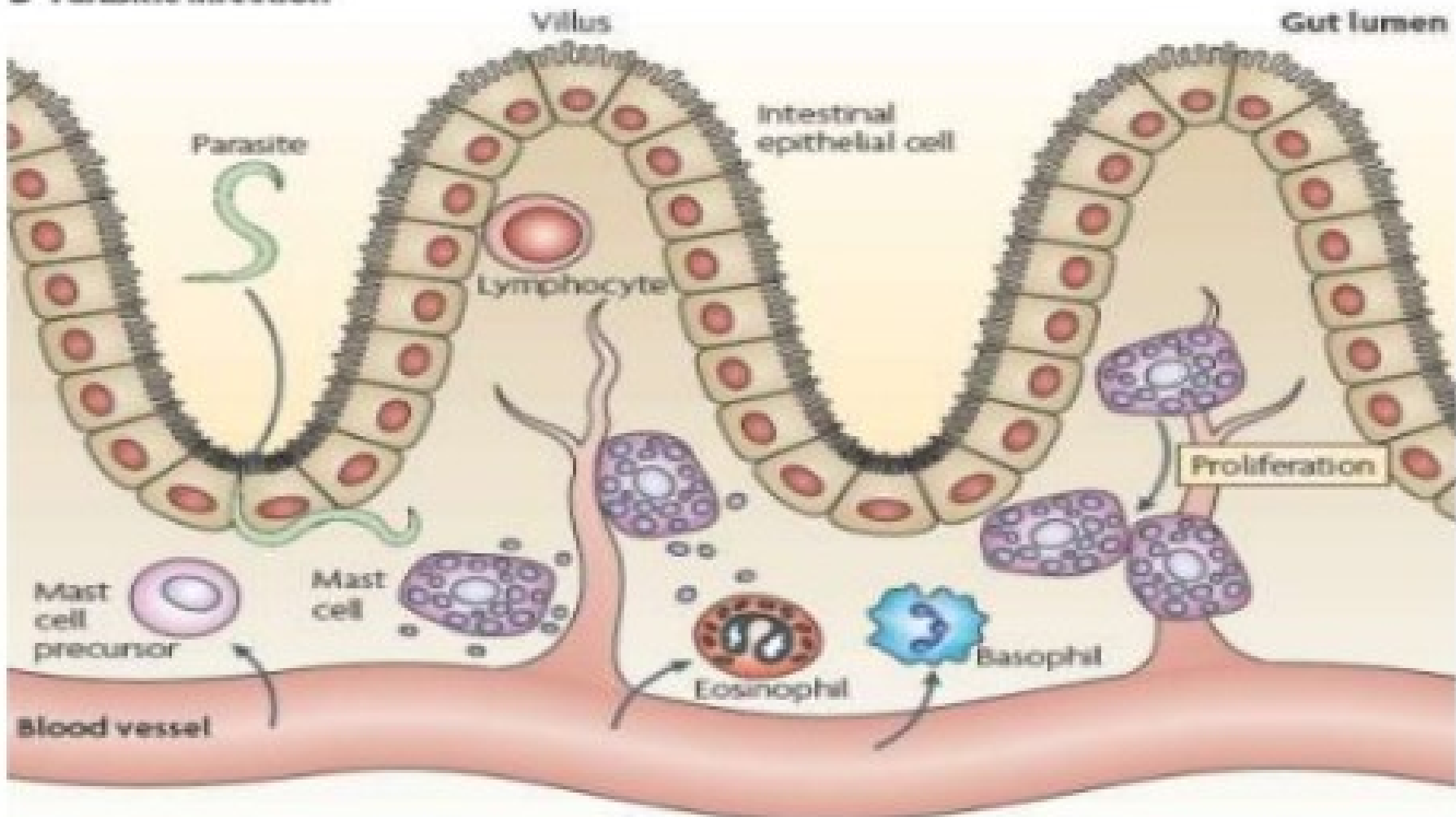
## **1) prototipul fiziologic:**

**imunitatea naturală antiparazitară umorală (populația de limfocite B<sub>1</sub> care se maturizează în țesutul limfoid din intestine și care secretă IgE în lumenul intestinului).**

- ▶ bariera intestinală și digestia proteinelor alimentare nu activează IgE și euzinofilele**

# 1. Parasites

b Parasitic infection



# REAȚII ALERGICE TIP I (anafilactice)

## 2) variantele patologice:

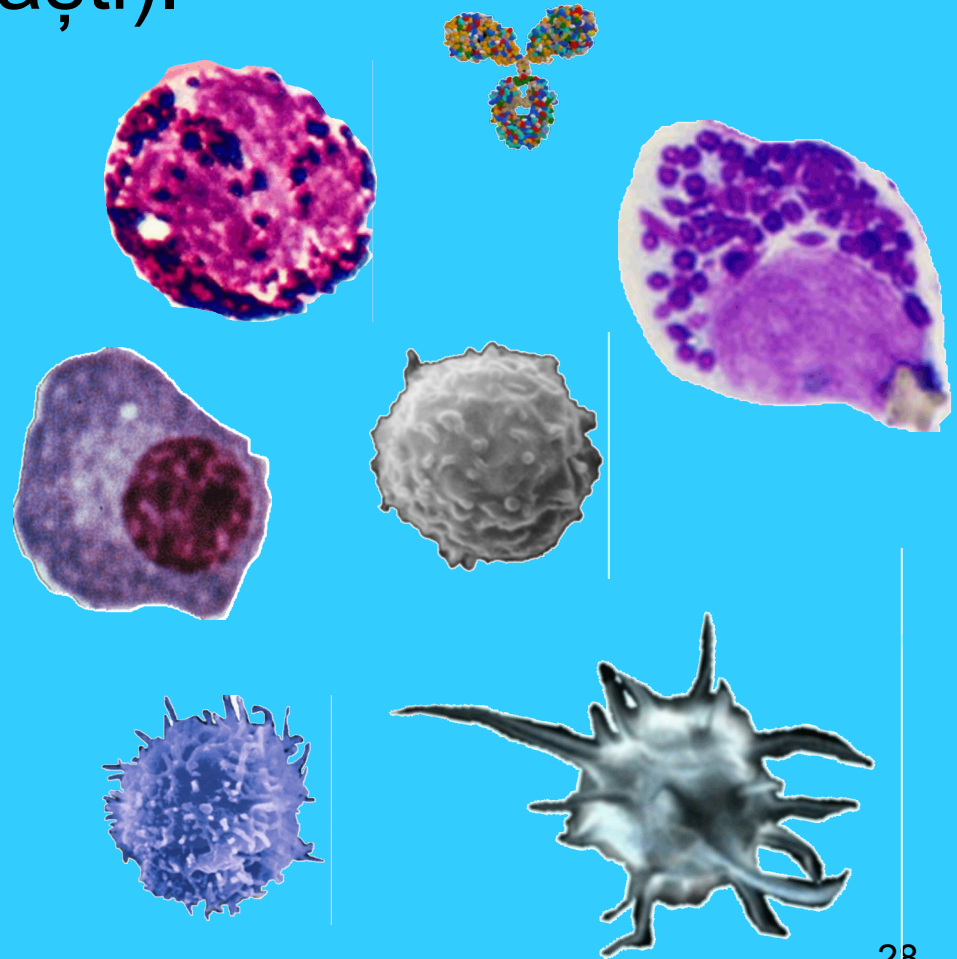
șocul anafilactic; astmul bronșic; rinita alergică (polinoza); dermatita atopică; alergia alimentară; alergia la medicamente

3) **antigenul** – substanțe eterogene pătrunse parenteral, peroral, inhalator, prin contact cu pielea și mucoasele

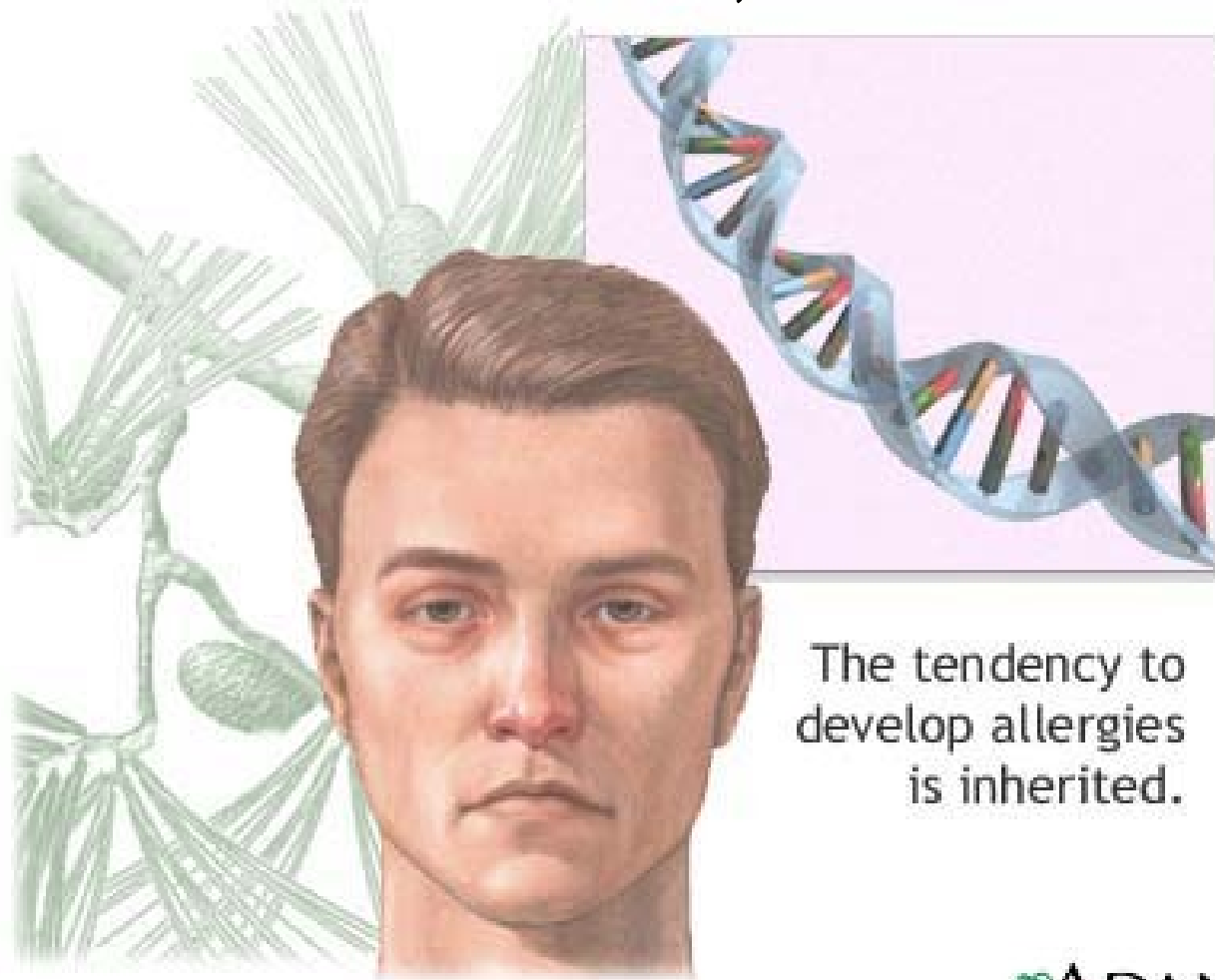
4) **anticorpii** – IgE (parțial IgG4)

# Factorii principali

- Mastocite fixate (Cuppfer, microglia, mesangiale, osteoclaști).
- Basofile
- IgE
- B limfocite
- Plasmocite
- T limfocite
- Celule dendritice



Predispoziție genetică = predispoziție alergică  
Predispoziția alergică se moștenește!  
Cromozomii 6 și 14.



The tendency to  
develop allergies  
is inherited.

 ADAM.

# PATOGENIA

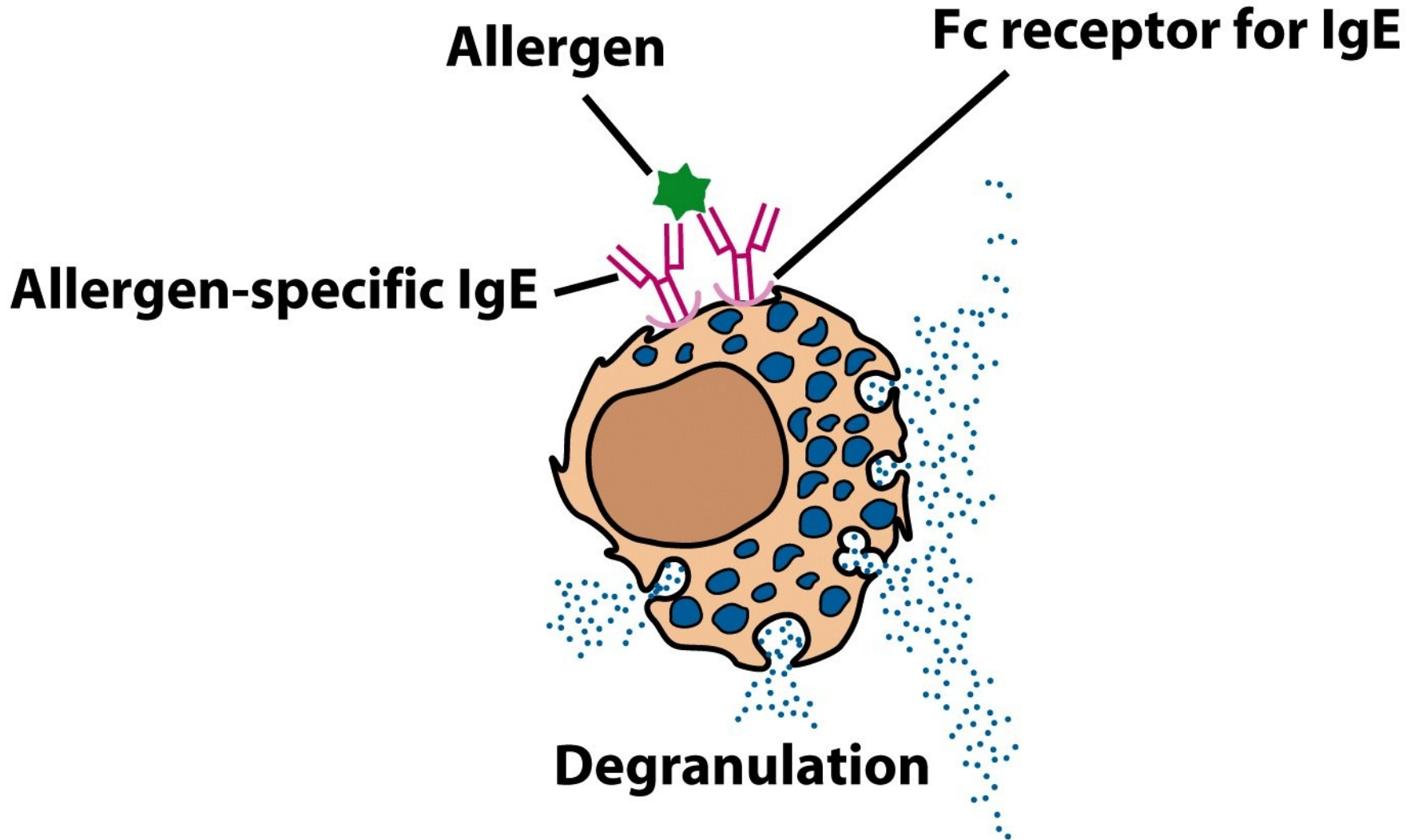
- 1) contactul primar cu alergenul și sinteza predilectă a **IgE**
- 2) fixarea IgE pe mastocite (**viața lor crește de la zile la luni**)
- 3) interacțiunea alergenului cu IgE de pe mastocite la pătrunderea repetată
- 4) Degranularea mastocitelor și eliberarea mediatorilor iminenți
- 5) acțiunea mediatorilor mastocitari:

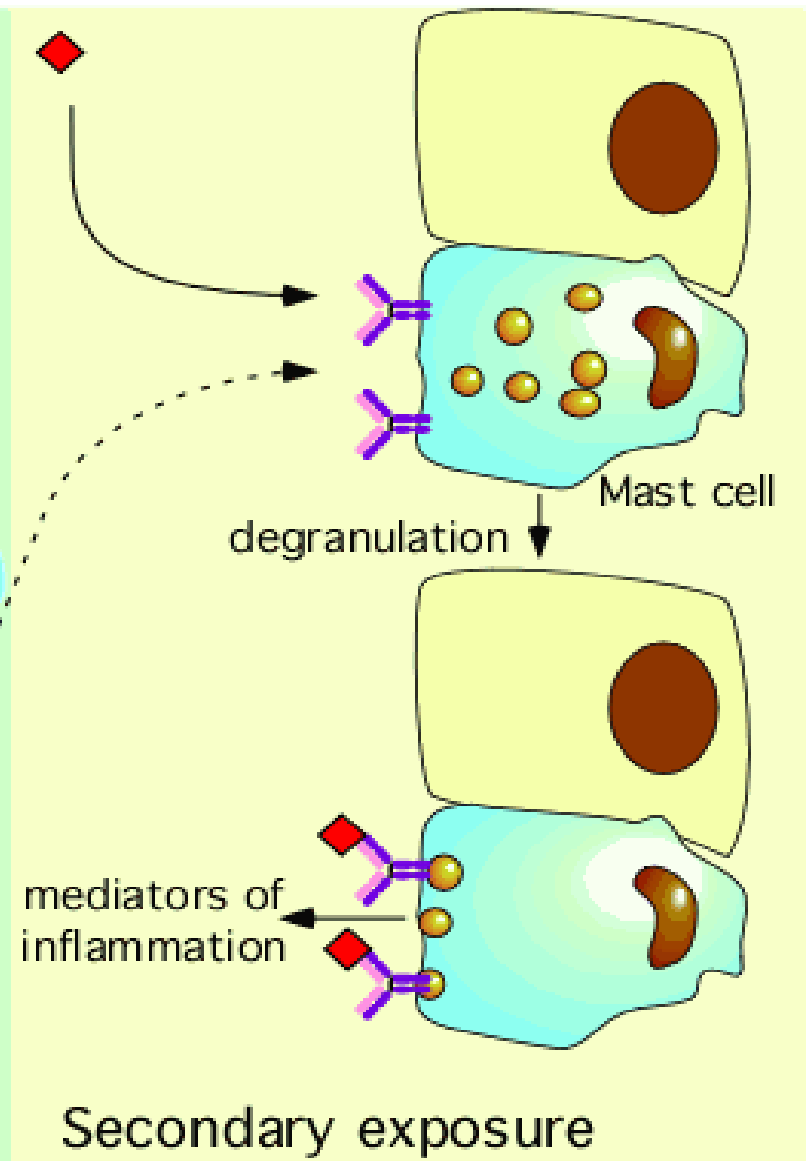
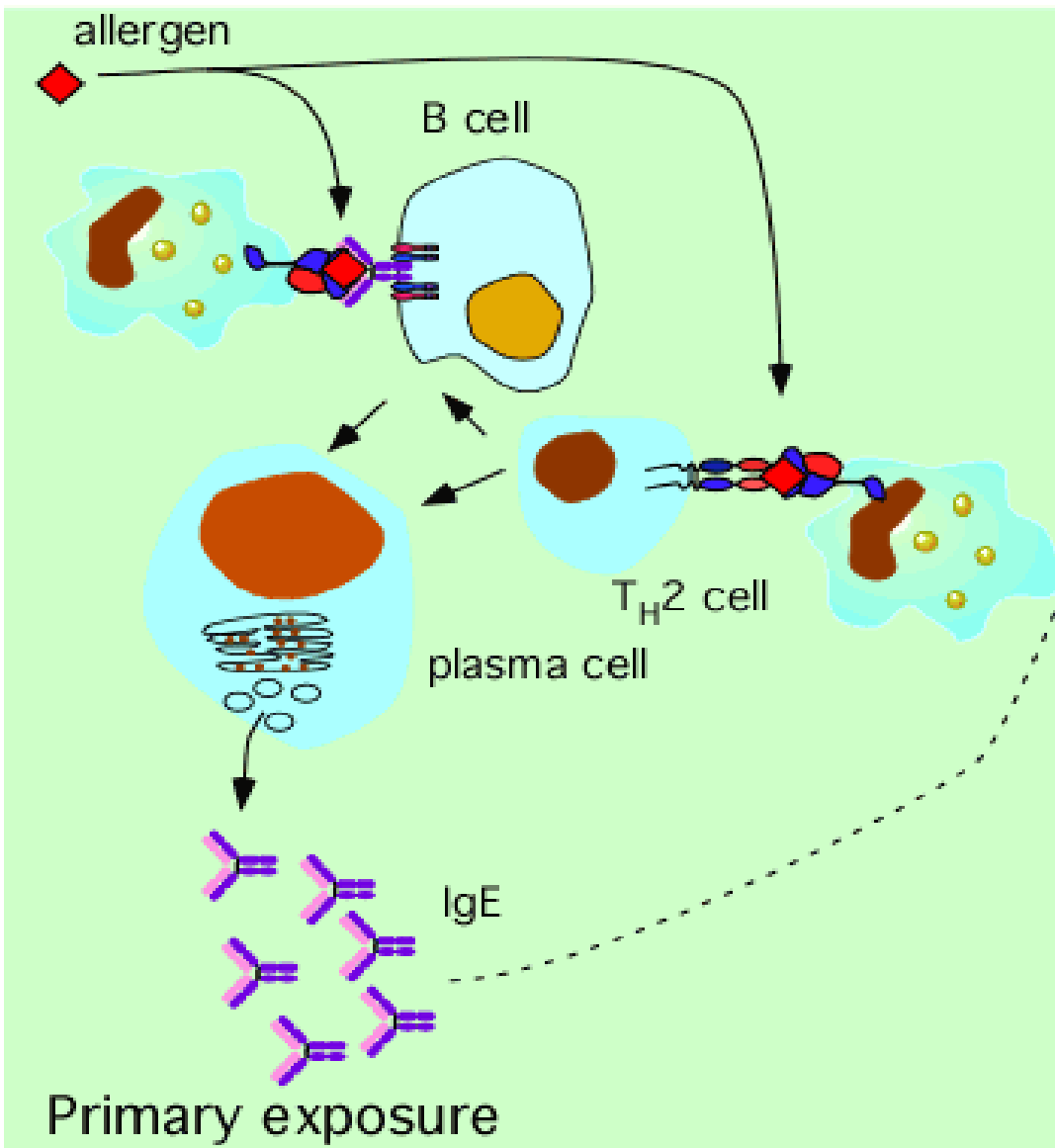
## **efecte locale:**

hiperemie, hiperpermeabilizare, edem, mobilizarea celulelor inflamatoare (neutrofile, eozinofile, macrofagi) – inflamție locală

## **efecte generale:**

hipotensiune arterială; constricția venulelor hepatice și circulației mici, sindrom astmatic - bronhospasm, hiperseceția bronhială, hiperperistaltism, diaree – asfixie, colaps, șoc, moarte







# Antrenarea mastocitelor



## Paul Ehrlich

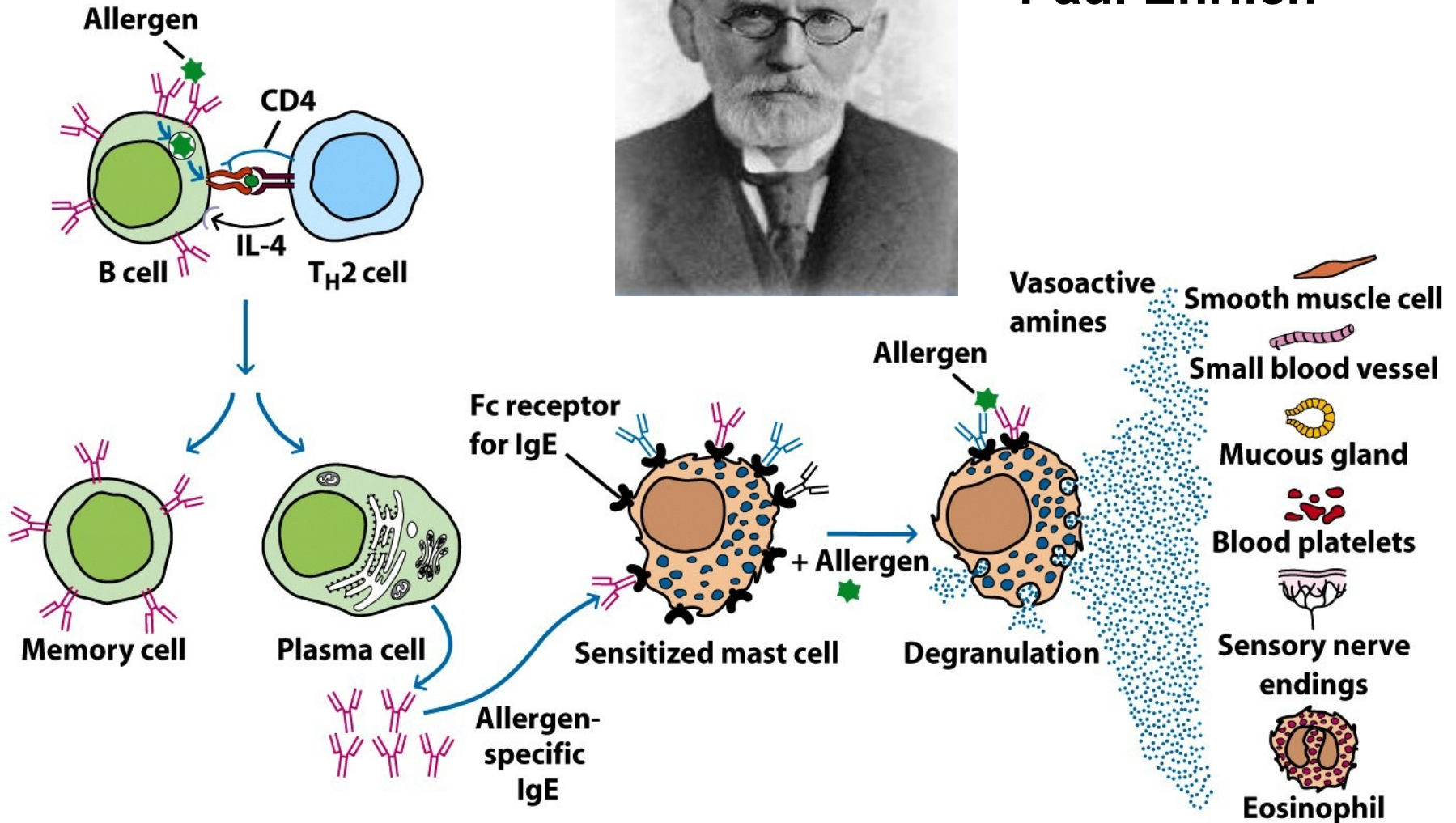


Figure 15-2  
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

Also Figure 15-2, 7<sup>th</sup> Edition, p. 490

# Mediatorii hipersensibilității de tip I

## **Mediatorii primari din mastocite**

- ▶ Histamină + Heparină, Ach și Serotonină

Efecte: bronhospasm, vasodilatarea și creșterea permeabilității vasculară și epitelială

- ▶ Chemoattractante pentru neutrofile, eosinofile și monocite.

- ▶ Enzime (proteaze):

- triptaza, chimaza, catepsinele (**catepsina G scindează proteinele matricei extracelulare – e.g. endocaina**).

Efecte: degradarea membranei bazale vasculare, activarea secreției mucusului bronșic, activarea complementului.

# Mediatorii hipersensibilității de tip I

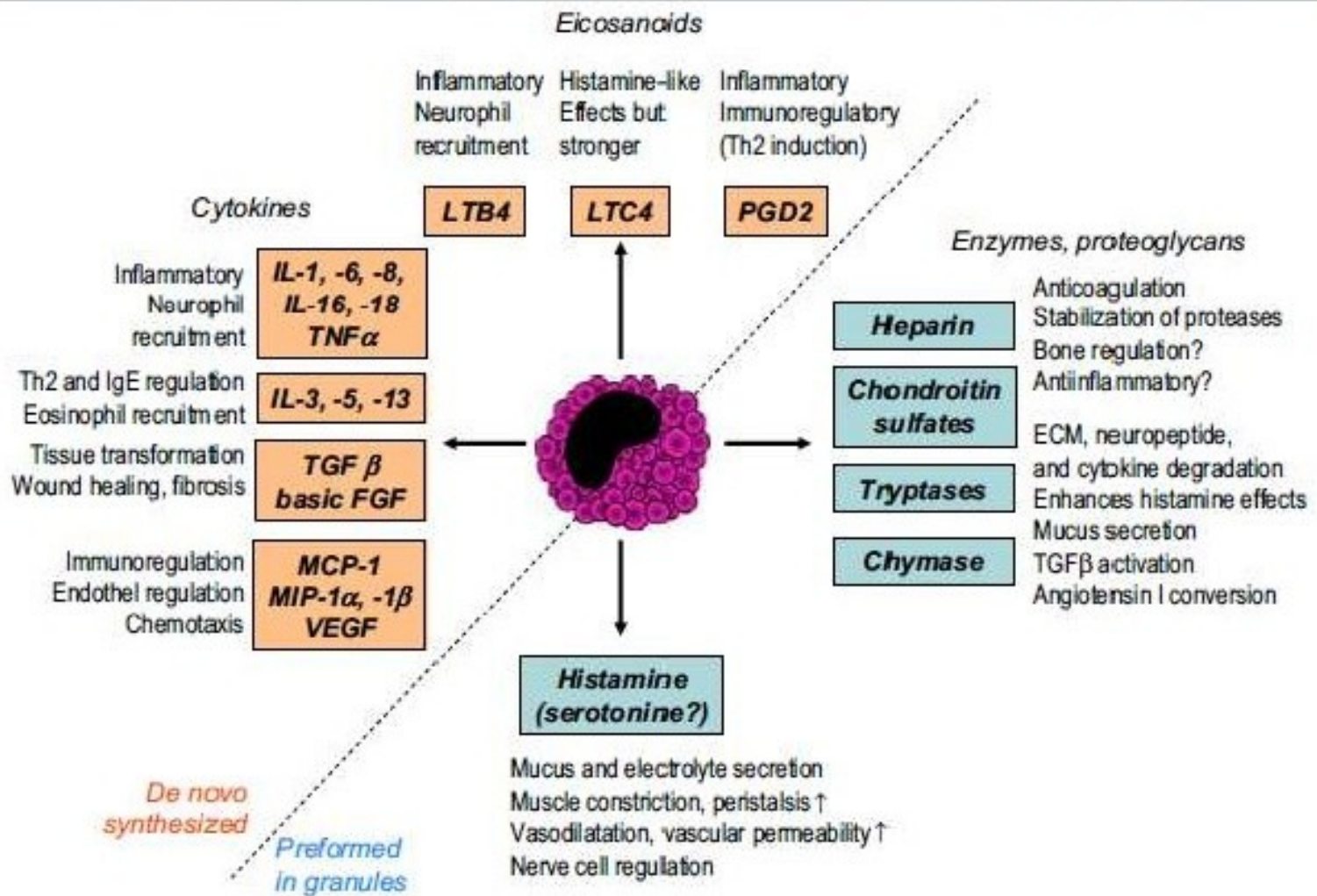
## Mediatorii sintetizați de mastocite (din lipidele membranei)

1. Prostaglandina D (PGD<sub>2</sub>) → **bronhospasm, vasodilatate și creșterea permeabilității**
2. Leukotriene → **bronhospasm și creșterea permeabilității**
3. Factorul de activare a plachetelor → **chemotactism pentru euzinofiile, neutrofiile, bronhospasm și edemul bronșic.**

# Mediatorii hipersensibilității de tip I

## Mediatorii sintetizați de mastocite

1. **TNF- $\alpha$**
2. **IL-4 (participare în sinteza IgE)**
3. **IL-5 (recrutarea euzinofilelor)**
4. **IL-6**
5. **TGF-beta (factorul de transformare a creșterii)**
6. **Metaloproteinaze (MMP-1, MMP-9)**



Human mast cell mediators

**Mastocitele conțin Toll-Like receptori pentru:  
lipopolizaharide bacteriene, fungi, virusuri, helminți**

**și receptori pentru:**

- 1. Estrogeni**
- 2. Progesteron**
- 3. C3a, C5a,**
- 4. NGF (factorul de creștere a nervilor)**

# Mediatorii secundari (secretați și de alte celule)

- ▶ Bradikinina (bronhospasm, vasodilatare, creșterea permeabilității).
- ▶ Citokine: TNF- $\alpha$ , IL-1, **IL-4**, IL-6, IL-10, IL-13, TGF- $\alpha$
- ▶ Factori de stimulare a coloniilor (G, M, G-M).
- ▶ Leucotriene (bronhospasm, creșterea permeabilității).
- ▶ Substanța lentă a anafilaxiei (secreția bronhială, spasmul bronhial).
- ▶ Prostaglandine (vasodilatare, bronhospasm).
- ▶ Factorul de activare a plachetelor (contractia musculaturii netede, agregarea plachetelor, adeziunea leucocitelor, vasodilatarea, creșterea permeabilității vasculare etc.).

# Hipersensibilitate imediată tip I

## Edemul Quincke

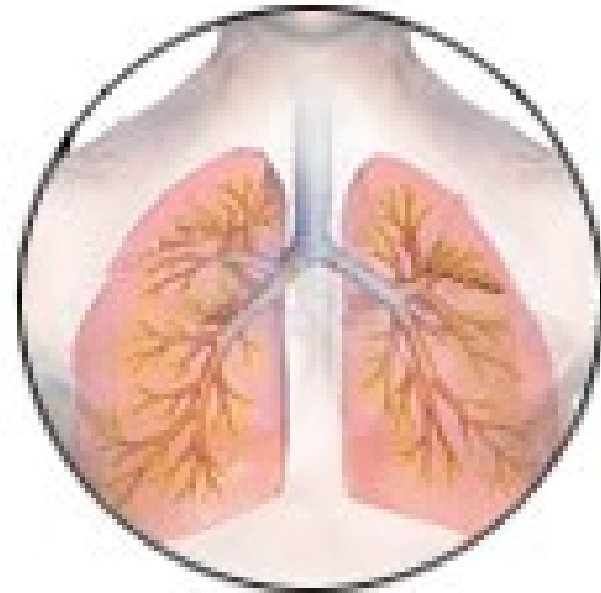


Descris pentru prima dată de Quincke în 1882 ca o reacție inflamatoare în zona dermei și subcutanată



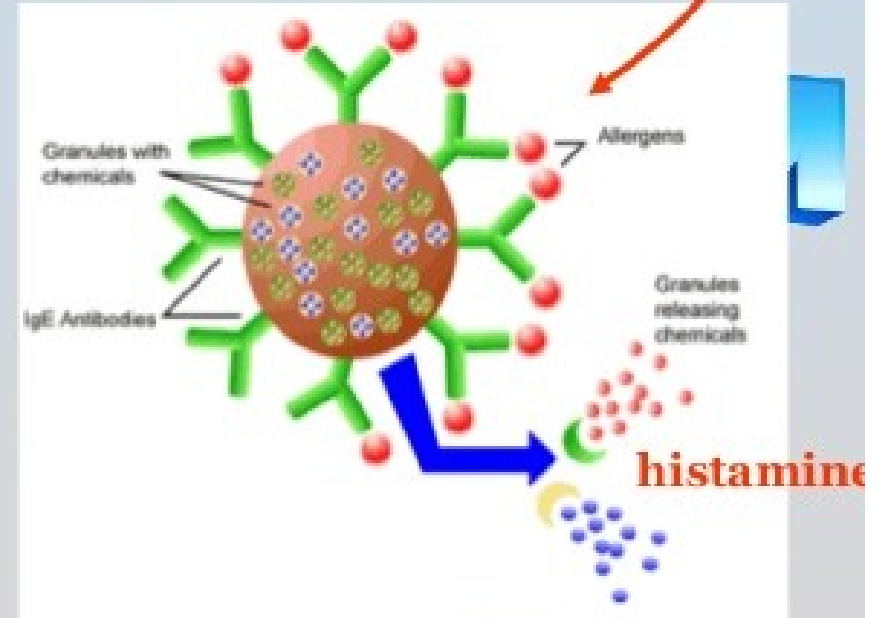
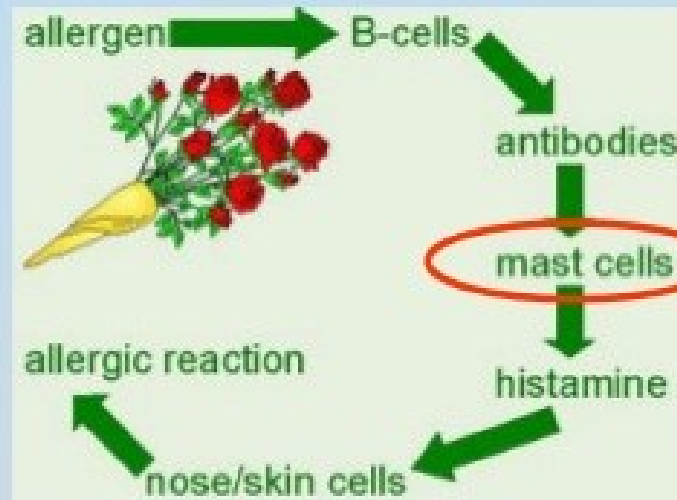
# Urticarie

## Anaphylaxis



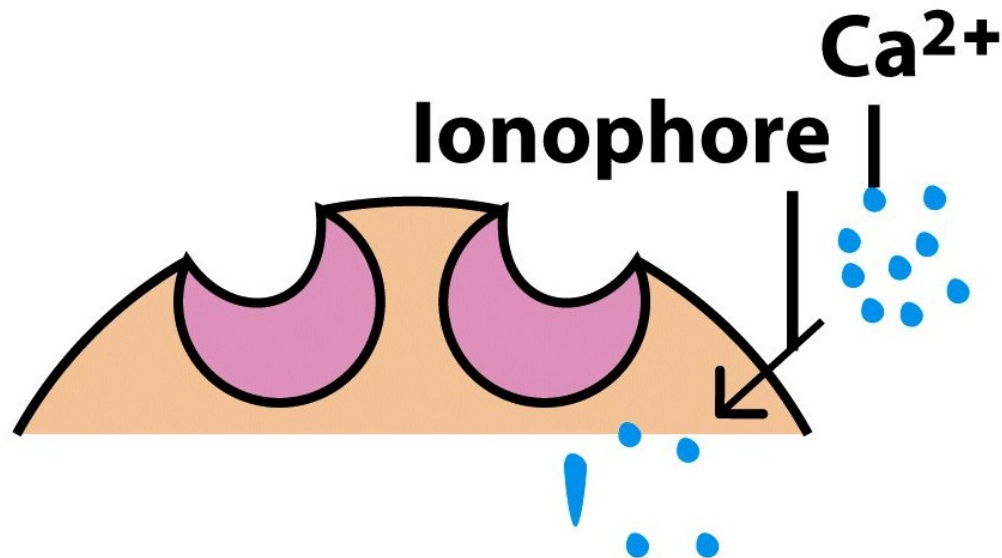
A severe type of allergic reaction that involves two or more body systems (e.g., hives and difficulty breathing).

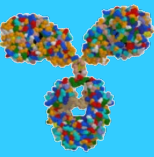
# Biological basis allergies



# Mecanism de degranulare a mastocitelor dispensabil de IgE:

1. Componentele complementului  
C3a, C4a, C5a (Anafilatoxine)
2. Alte endogene și exogene  
(ACTH, Codeina, Morfina, Penicilia etc.)

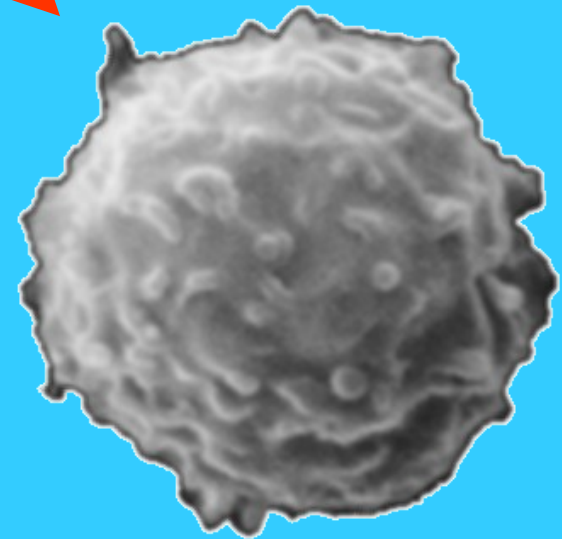




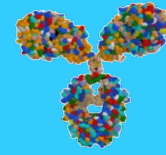
# Sinteza IgE – mecanism oportun

## 1. Antigenul + B limfocitul

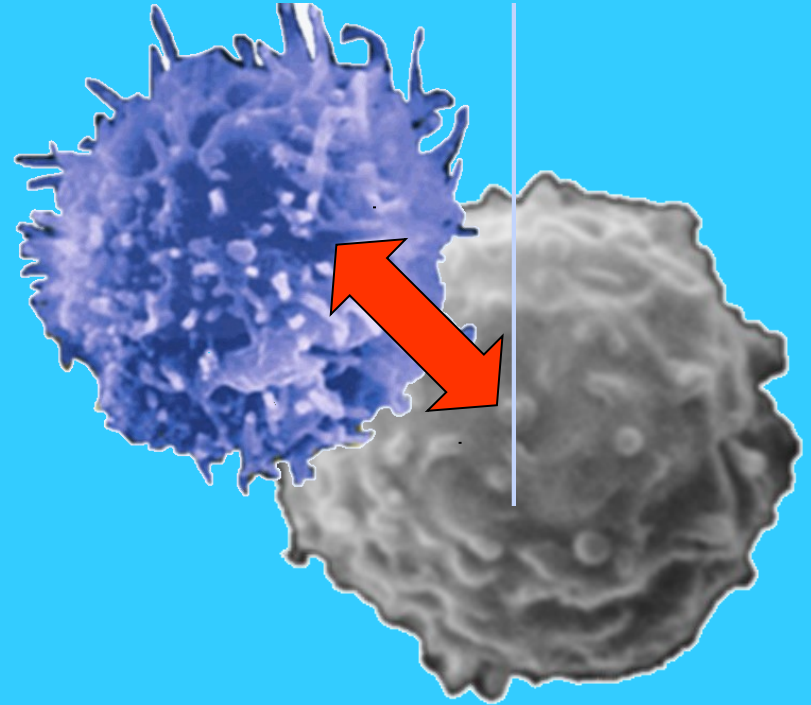
**Ag**



# IgE

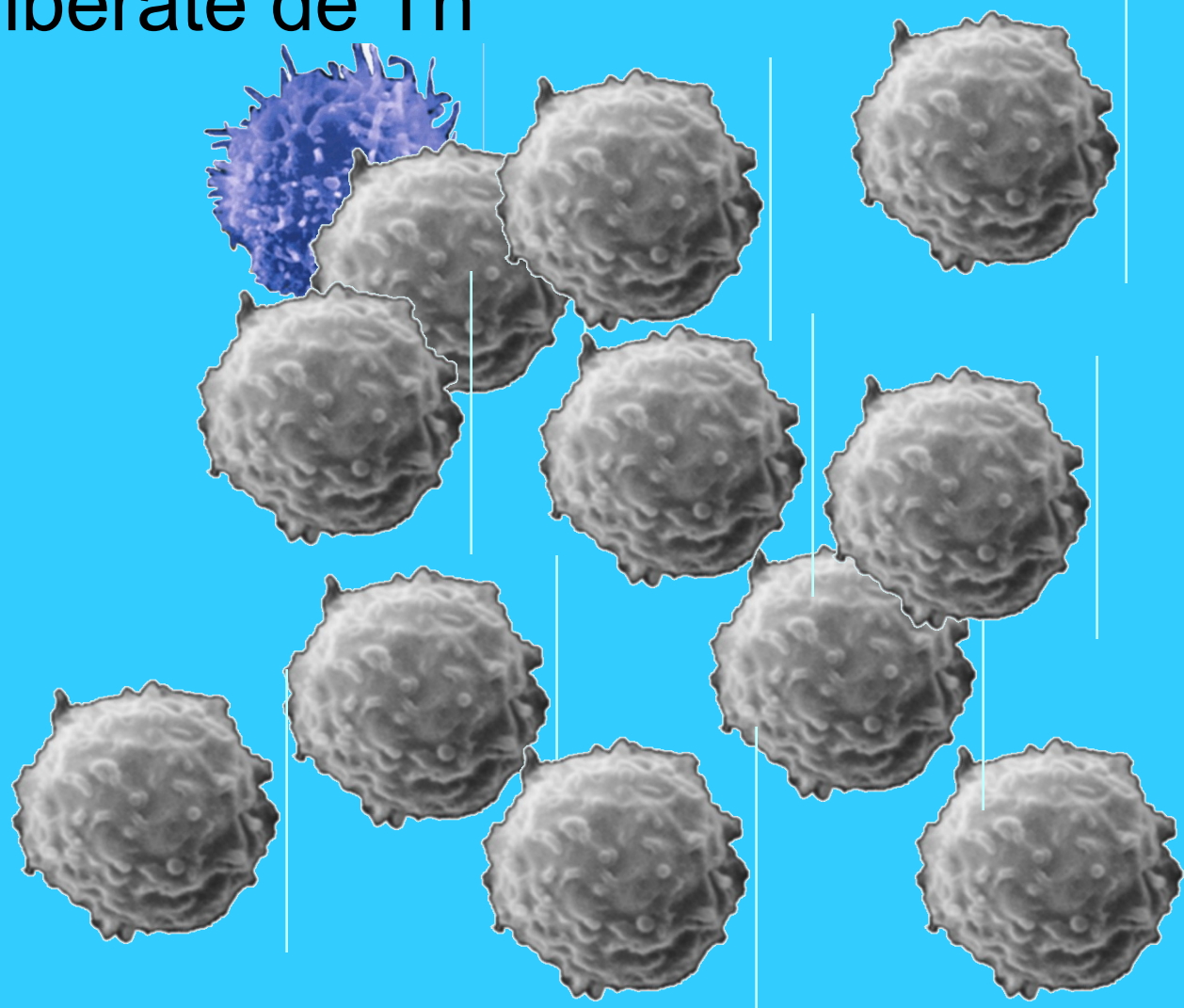


## 2. B limfocitul prezintă Ag pentru Th

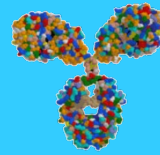


# IgE

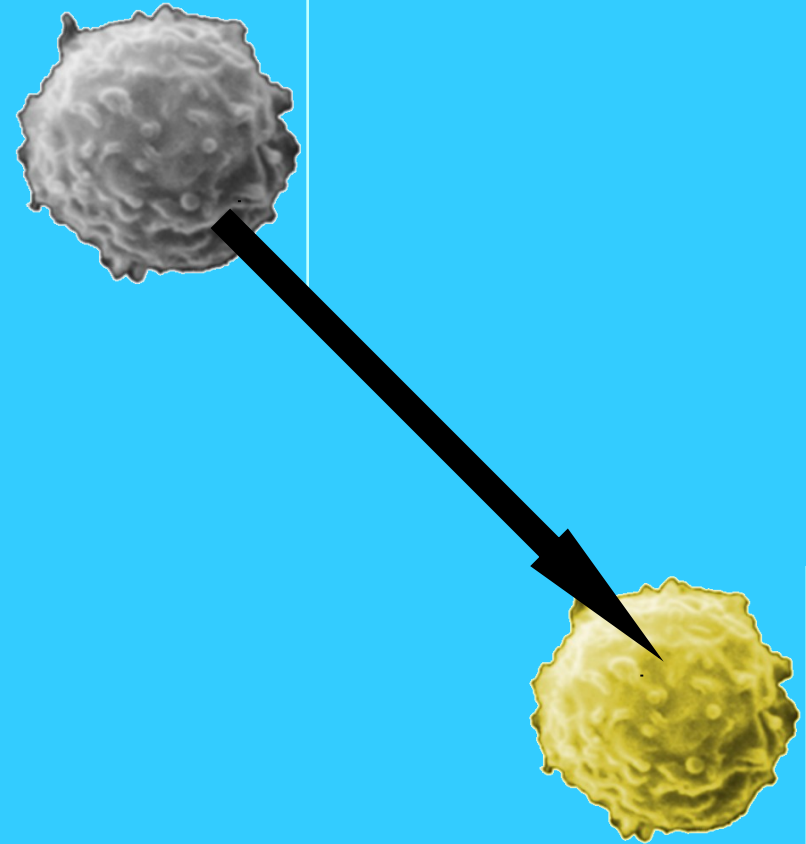
3. B limfocitele proliferază sub acțiunea citokinelor eliberate de Th



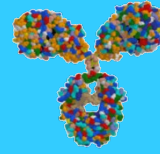
# IgE



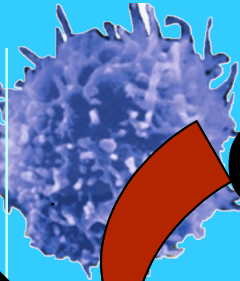
4. Sinteza imunoglobulinelor de către plasmocite se impune prin IgE – **predispoziție eriditară**



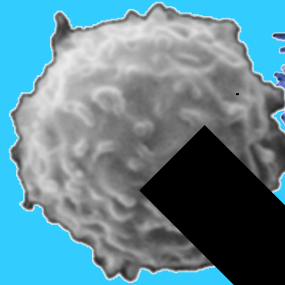
IgE



**Limfocitul T**

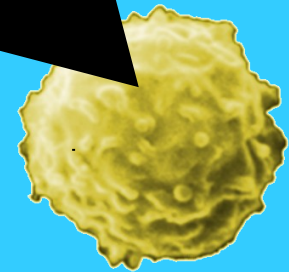
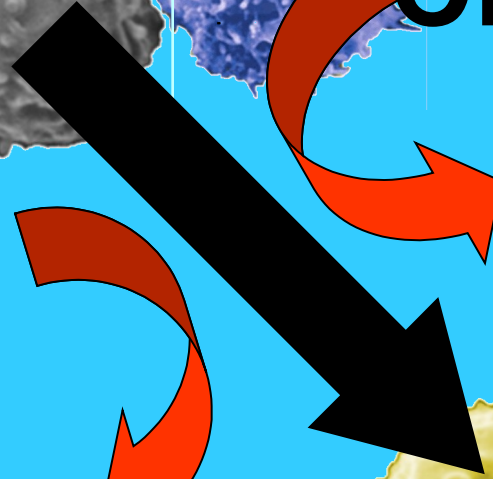
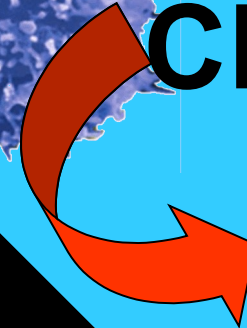
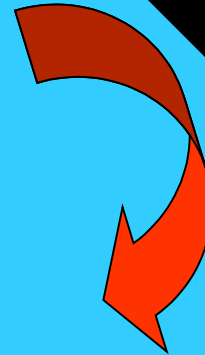


**Limfocitul B**



**CD40L**

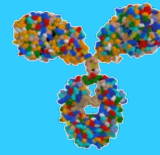
**IL4**



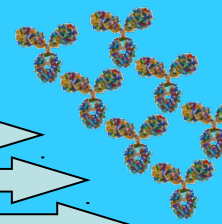
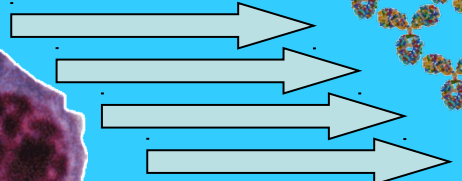
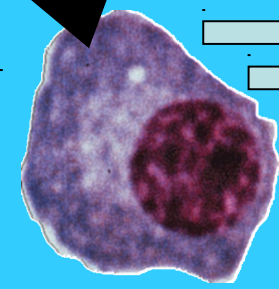
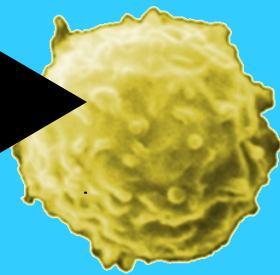
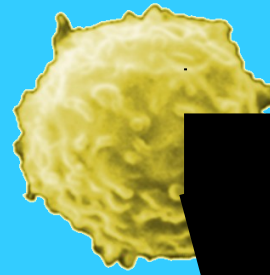
**Plasmocit**

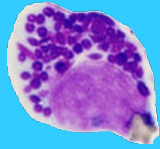


IgE

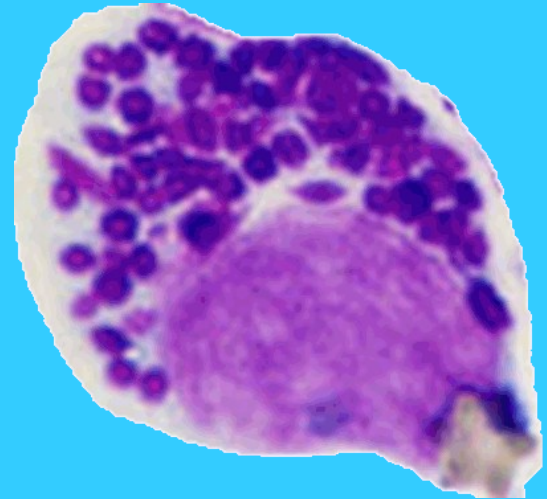
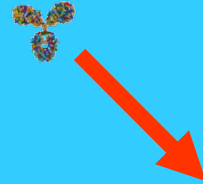


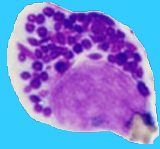
Celule  
memorie





IgE se leagă de mastocite

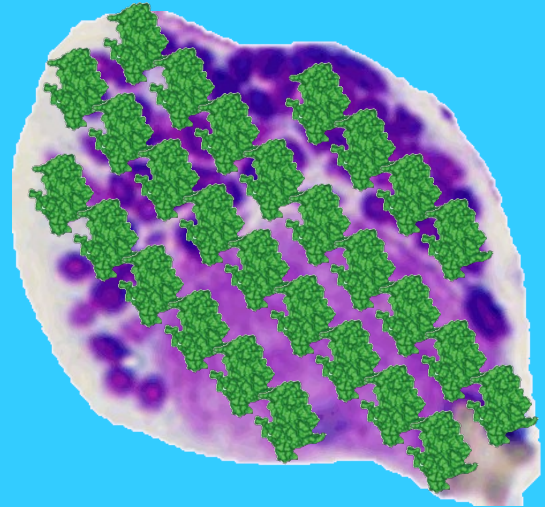


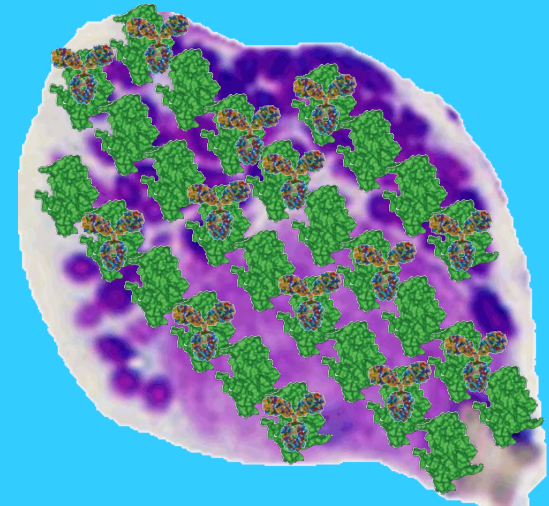
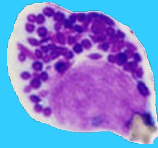


Cum?



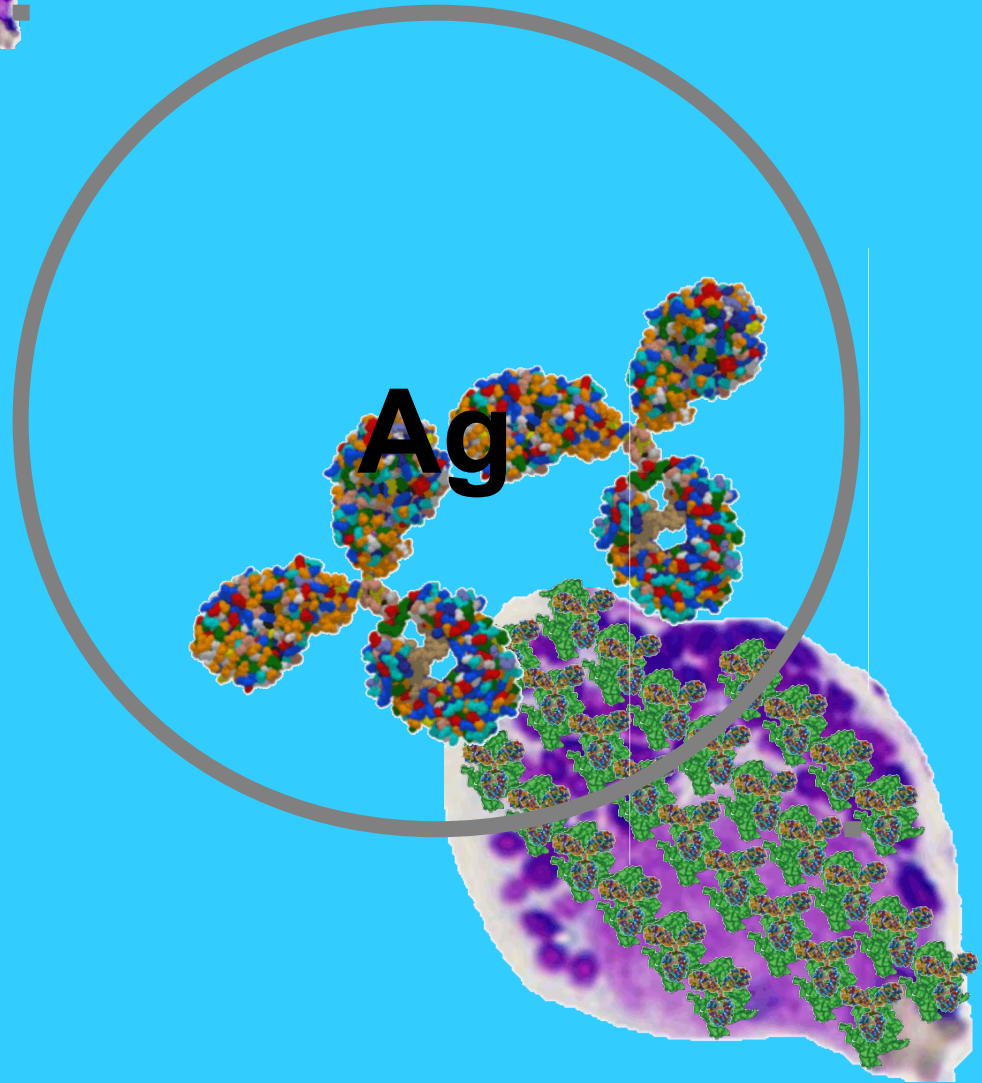
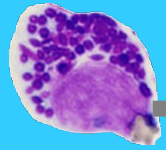
Fc

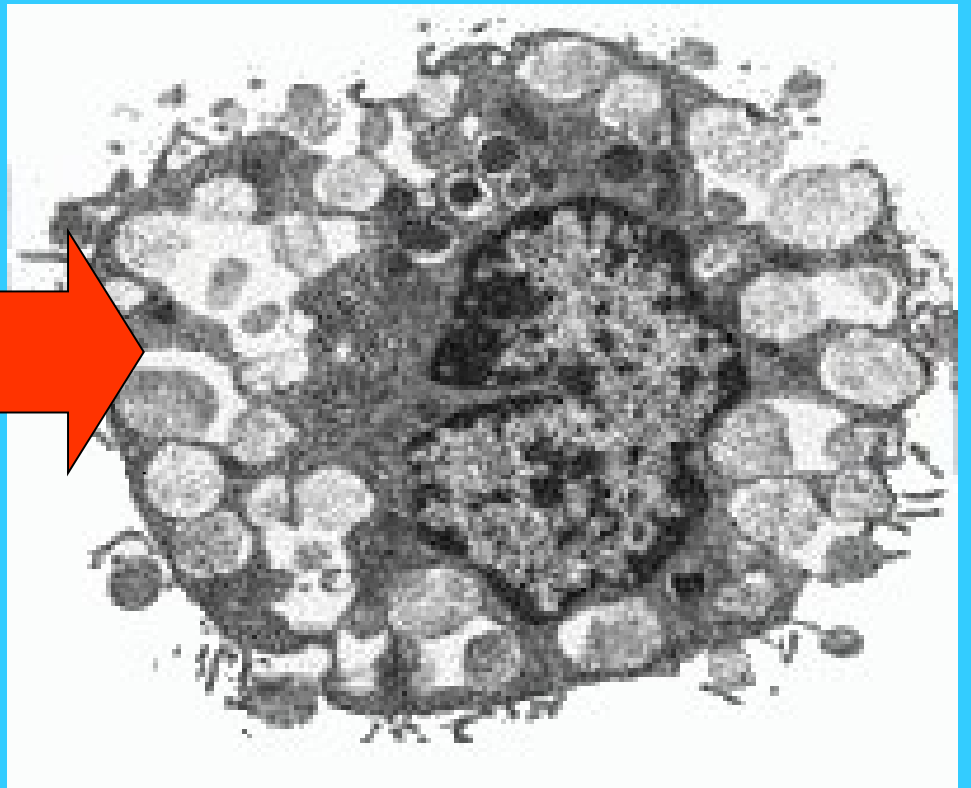
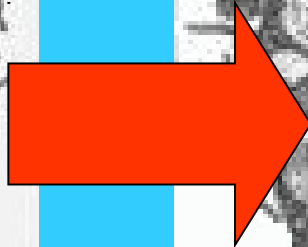
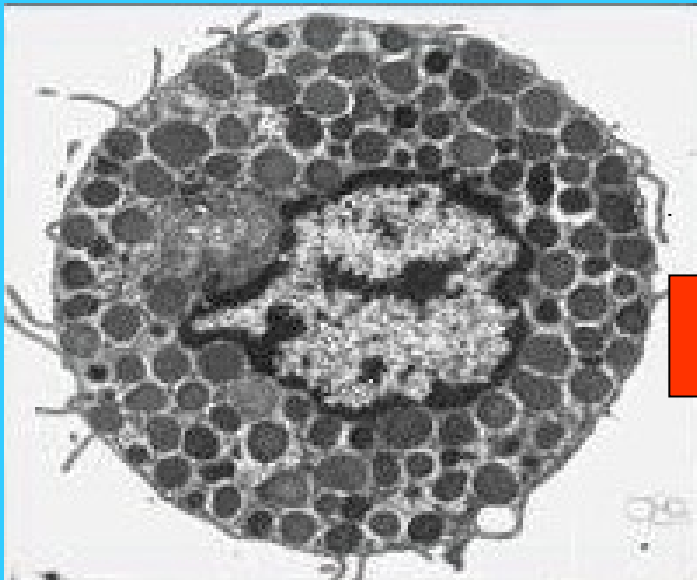
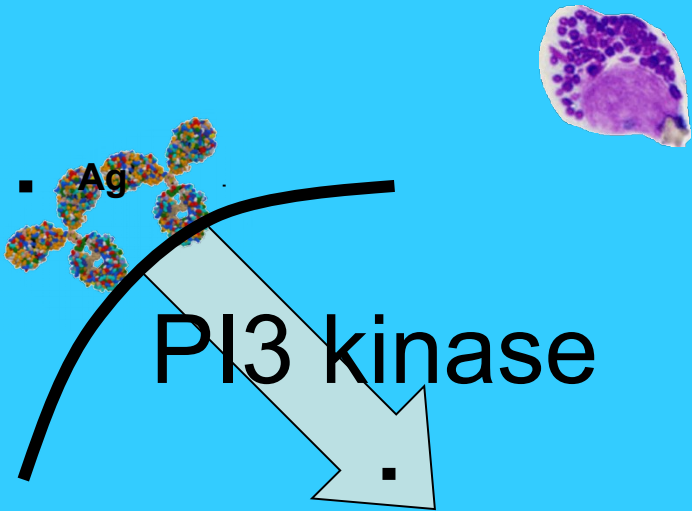


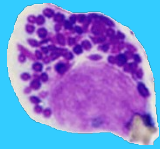


- Afinitate înaltă
- 200 000/mastocit
- 10% e suficient pentru degranulare!

# Degranullare

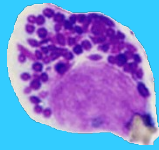






## Degranulare

- *Histamina (H1, H2, H3)*
- *Serotonina*
- *Acetilcolină*
- *Protease*
- *Chemokine*
- *Substanța lentă a anafilatoxiei*

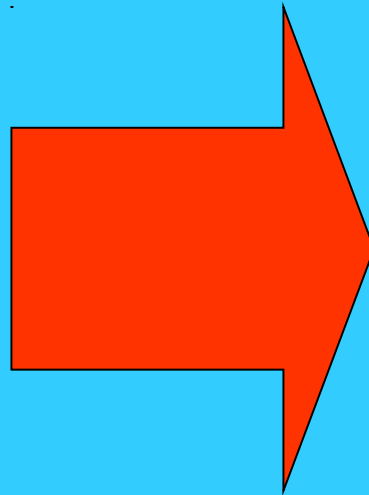


# Mastocitul!

## Organele țintă

### ANAFILAXIE

- Pulmon
- Cord
- Vase
- Pielea



**Colaps  
cardiovascular**

**Urticarie**

**Edem Quincke**

**Bronchospasm și  
bronhoree**



# Hipersensibilitate imediată de tip I

## Alergia alimentară





## **Alergie alimentară**

### **Hipersensibilitate imediată de tip I**

Predilect copii  
(8% din copiii de 5 ani)

Copii cu astmă, reacție la polen sau eczemă sunt predispuși la alergie alimentară.

### **Nu are comun cu intoleranța alimentară**

Manifestari cutanate (urticaria acută, angioedem, mâncărime) respiratorii (edem laringian, strănut, rinoree), gastrointestinale (dureri și crampe abdominale), cardiovasculare (puls slab, amețeală și chiar leșin), șoc anafilactic.

# Hipersensibilitate imediată de tip I

**Alergia alimentară (arahide, fructe, lapte etc.)**

## **PATOGENIE:**

Alergenul alimentar impune formarea excesivă a IgE în tractul digestiv și creșterea titrului ei în sânge, urmată de cantonarea pe mastocite (e.g. piele, sistemul respirator).

La contactul secundar al alergenului alimentar se produce reacția  $Ag(\text{sânge}) + Ac(\text{IgE pe mastocit}) = \text{degranularea mastocitelor} \rightarrow \text{acțiunea mediatorilor asupra vaselor, cordului, bronșilor, tractului digestiv, pielii.}$

**IgE induce sinteza IL-31, care mediază mâncărimea pielii**

# **Hipersensibilitate imediată de tip I**

## **ECZEMUL SAU DERMATITA ATOPICĂ**

**Factor ereditar + factori ai mediului +  
răspuns imun cutanat incorect**

**Predilect suferă copii**

**Manifestări (față, spate, antebrațe, coate):**

**Mâncărime**

**Erupție**

**Roșeață**

**Inflamație (intumescentă, papule etc.)**

**Piele uscată și crăpată**

# **Hipersensibilitate imediată de tip I**

## **ECZEMUL SAU DERMATITA ATOPICĂ**

### **PATOGENIE (multe aspecte incerte):**

- 1. Excesul circulant de IgE asociază formarea excesivă de IL-4 bazată pe activarea Th2 în epidermă.**
- 2. IL-4 reduce expresia peptidelor antibacteriene expresate în stratul granular (defensine, 2 clase).**
- 3. Drept consecință antigenele (bacteriene complete și induse de haptene) ajung la celulele dendritice din stratul spinos.**
- 4. Ag+CD=activarea Th1 → eliberarea de citokine proinflamatoare și chemokine.**
- 5. Drept urmare se produce pasajul neutrofilelor și monocitelor din sângele dermei și declanșarea inflamației cutanate locale ce determină geneza simptomelor iminente**
- 6. IgE → IL-31 (mâncărime)**

# Hipersensibilitate imediată de tip I

## ECZEMUL SAU DERMATITA ATOPICĂ

### PATOGENIE:

**Coloniile de Staphyl. aureus  
și Malassezia (fung)**



**Ang modificate de factori chimici  
detergent, creme, shampoo**



**Nu sunt inactivate și neutralizate de defensine**

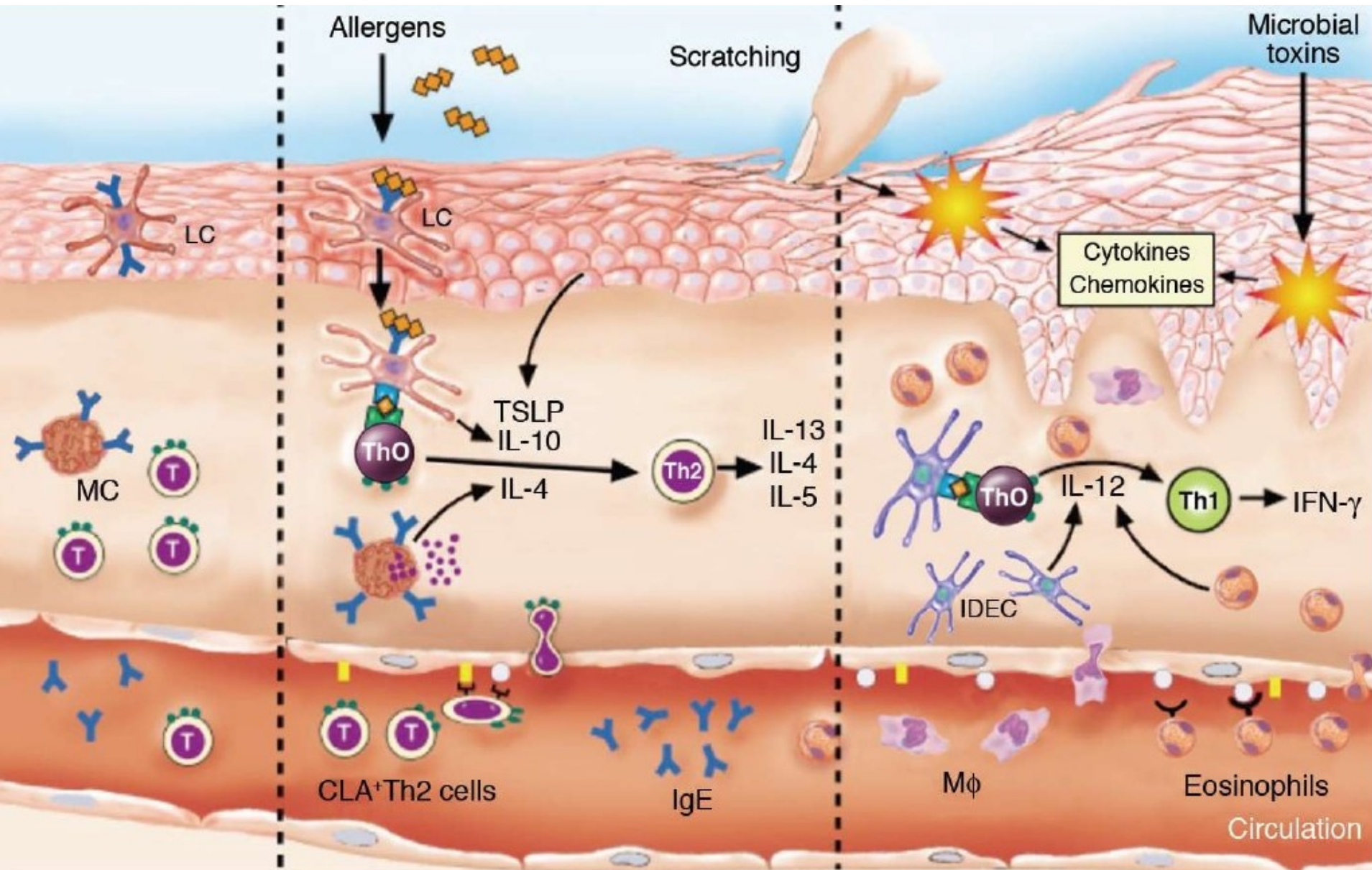


**Sunt procesate de CD (Langherhance) → Th1 limfocite (CD4)**



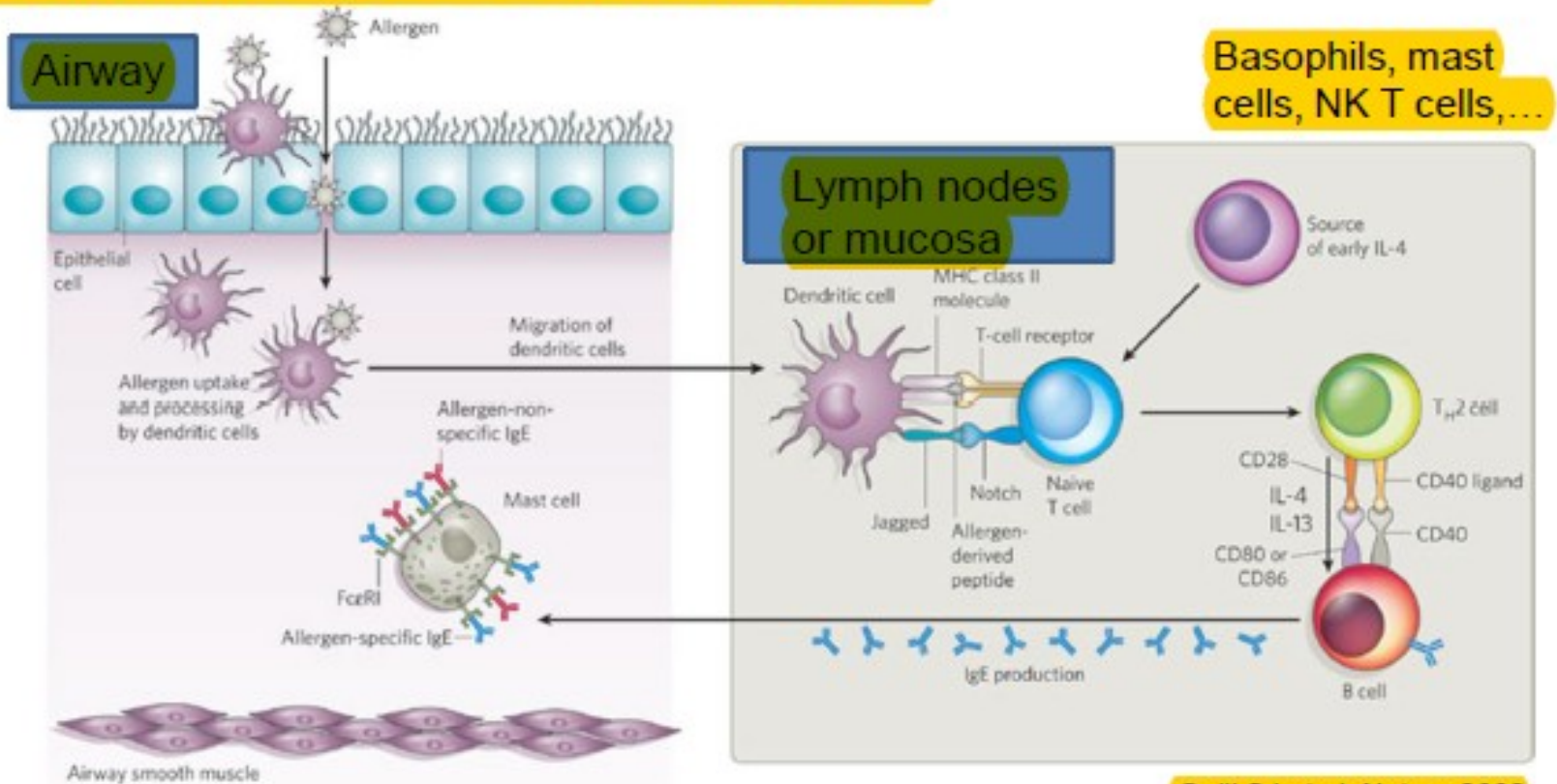
**Eliberarea de citokine pro-inflamatoare → infiltrația  
neutrofilelor și monocitelor → inflamație cutanată**

# Patogenia dermatitei atopice



# Patogenia rinitei alergice la polen

## Sensitisation to allergens



Galli SJ et al. Nature 2008



# **Hipersensibilitatea de tip II – reacție citolitică**

**(dependentă de anticorpi, complement și mediată prin celulele NK)**

## **1) prototipul fiziologic:**

**eliminarea din organism a celulelor proprii infectate, mutante, tumorale (MHCI)**

## **2) variantele patologice:**

- șocul hemotransfuzional,**
- anemia hemolitică, anemia pernicioasă**
- trombocitopenia, leucocitopenia medicamentoasă**
- sindromul Goodpasture**
- febra reumatoidă**
- miastenia gravis**
- boala Graves**

# REAȚII ALERGICE TIP II - citotoxice (citolitice)

## 3) alergenele:

- izoantigenele eritrocitare (e.g. /A,B/ Rh)
- antigenele naturale în asociație cu haptenele exogene (medicamente) → non-self antigene

## 4) anticorpi:

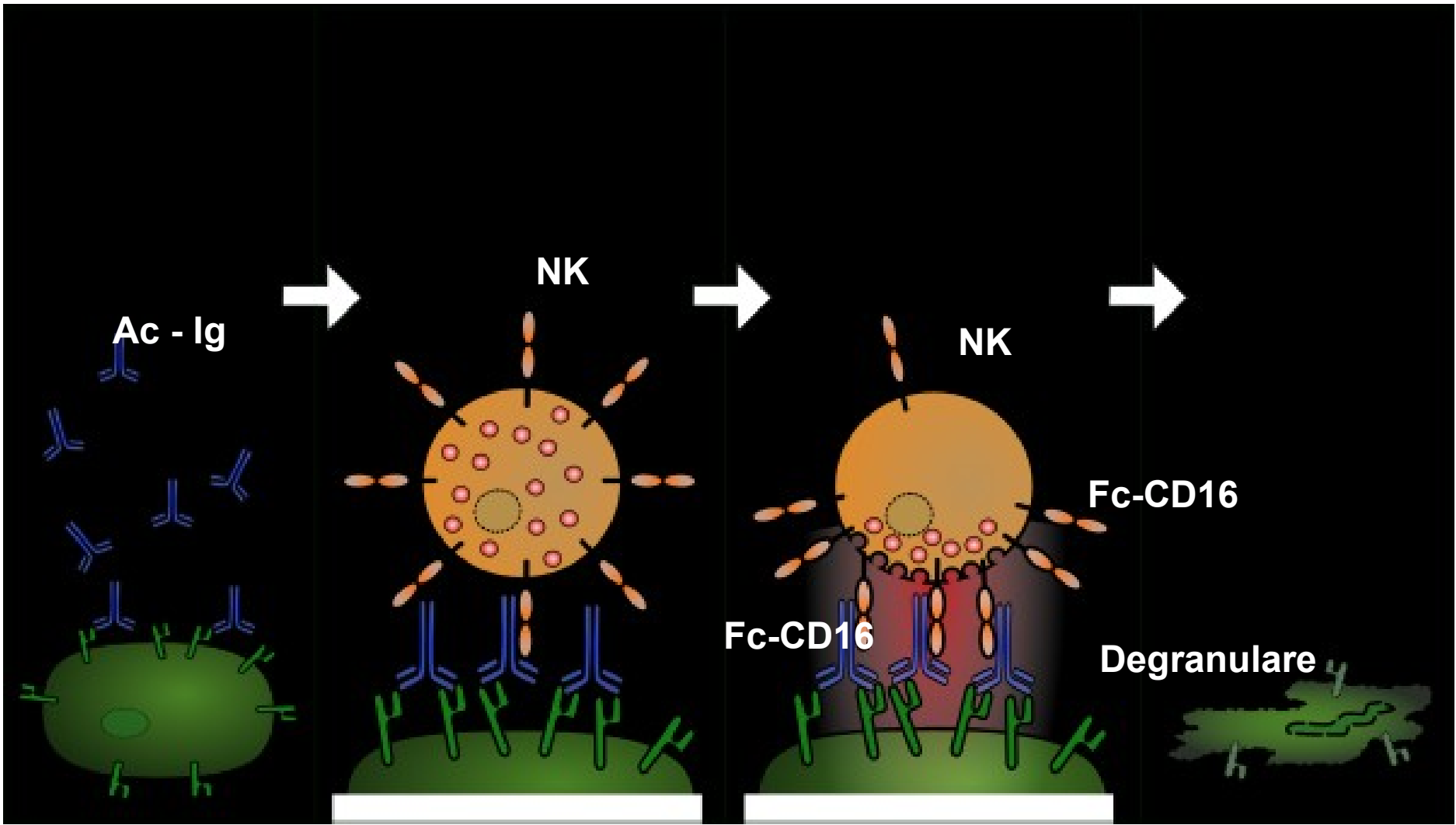
IgG (IgG1, IgG2, IgG3), IgM.

# PATOGENIA

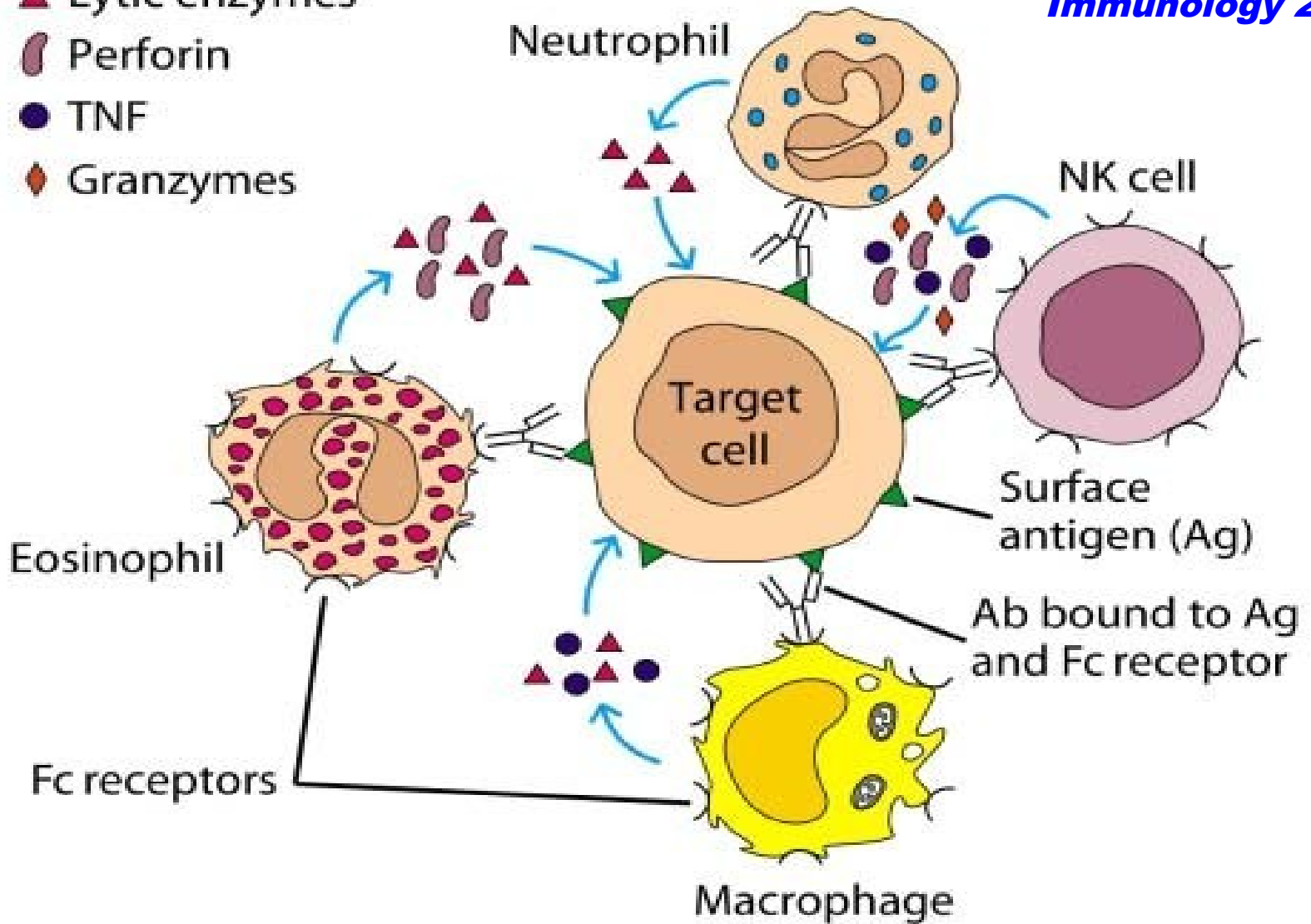
- 1) **Alergenul de pe celulă + Fab al anticorpului**
- 2) **Fragmentul Fc al anticorpului opsonizează celula prin asocierea la receptorul Fc al macrofagului**
- 3) **Complexul imun antigen + anticorp de pe membrana celulei fixează complementul = alergen + anticorp + C3b**
- 4) **Fragmentul C3b opsonizează dublu celula**

# PATOGENIA

- 5) **Fagocitoza** de către macrofag a celulei opsonizate prin **receptorii naturali anti-Fc și anti-C3b:**
  
- 6) **Formarea complexului C5b-C9** (MAC – Membrane Attack Complex) → **citoliza**
  
- 7) Dacă celula nu poate fi fagocitată (ex. are dimensiuni mari) ea va fi supusă lizei din partea **NK**. Aceste celule expresează Fc receptor pentru fragmentul Fc de pe anticorpul IgG și IgM. Eliberarea perforinei, urmată de granzime A și B.  
Efectul final → **citoliza (deci reacție citolitică dependentă de Ac și mediată prin NK).**



- ▲ Lytic enzymes
- ▭ Perforin
- TNF
- ◆ Granzymes



**HS tip II. Celulele implicate în distrugerea antigenului.**

# PATOGENIA

## **Efectele patologice finale:**

**liza eritrocitelor - anemie hemolitică;**

**liza leucocitelor – leucocitopenia;**

**liza trombocitelor - trombocitopenia.**

# PATOGENIA

**Complementul – proteine plasmatică (N30) → 3 g/L.**

**C3b format prin activarea clasică sau alternativă a complementului asigură:**

**1. Formarea complexului MAC (Membrane Attack Complexes). 10,000 C3b → 1,000,000 MAC**

**2. Oponizarea fagocitelor.**

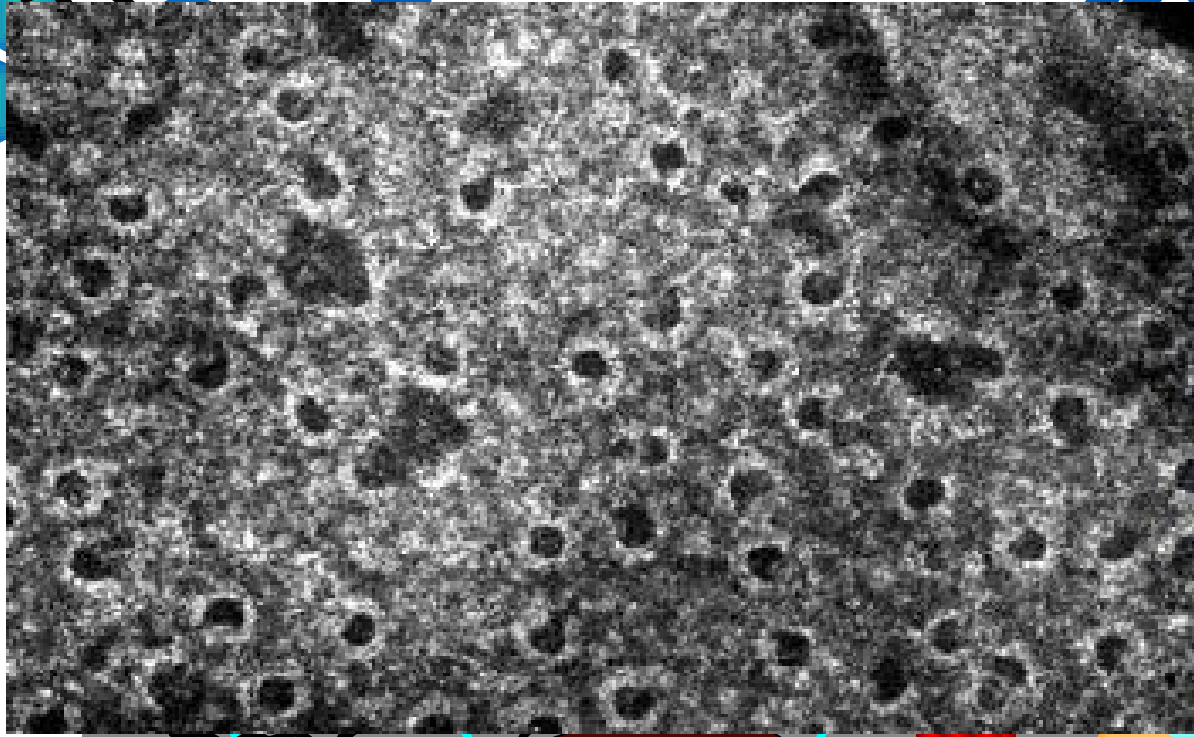
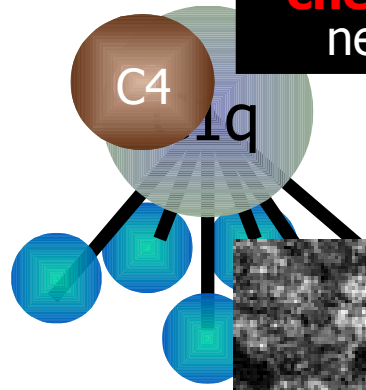
**C3b este rapid inactivat de proteine speciale expresate pe membrana celulară. Dar, sub acțiunea antigenelor bacteriene, expresia proteinelor este redusă →**

**→ viața C3b crește.**

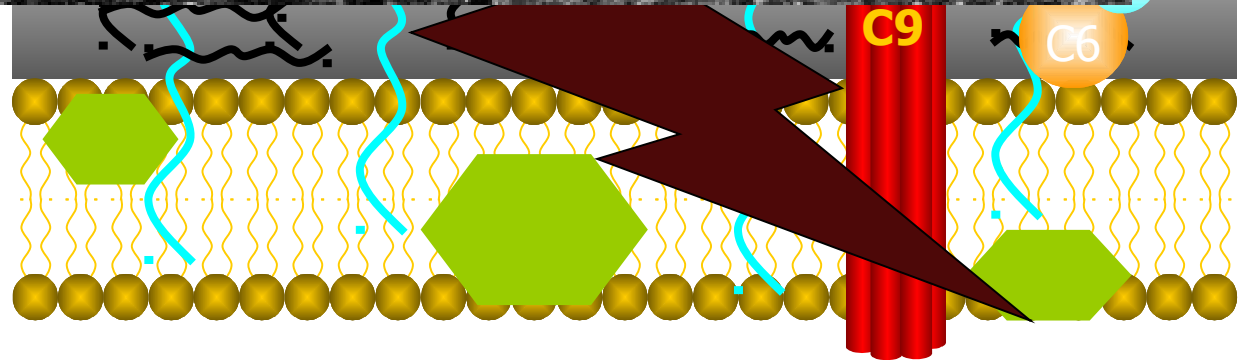


**C5a – Anaphylatoxin**  
- **chemoattractant** pentru neutrofile

**C3a – Anaphylatoxin**  
receptori ai **basofilelor** și **mastocite** - **degranulare**



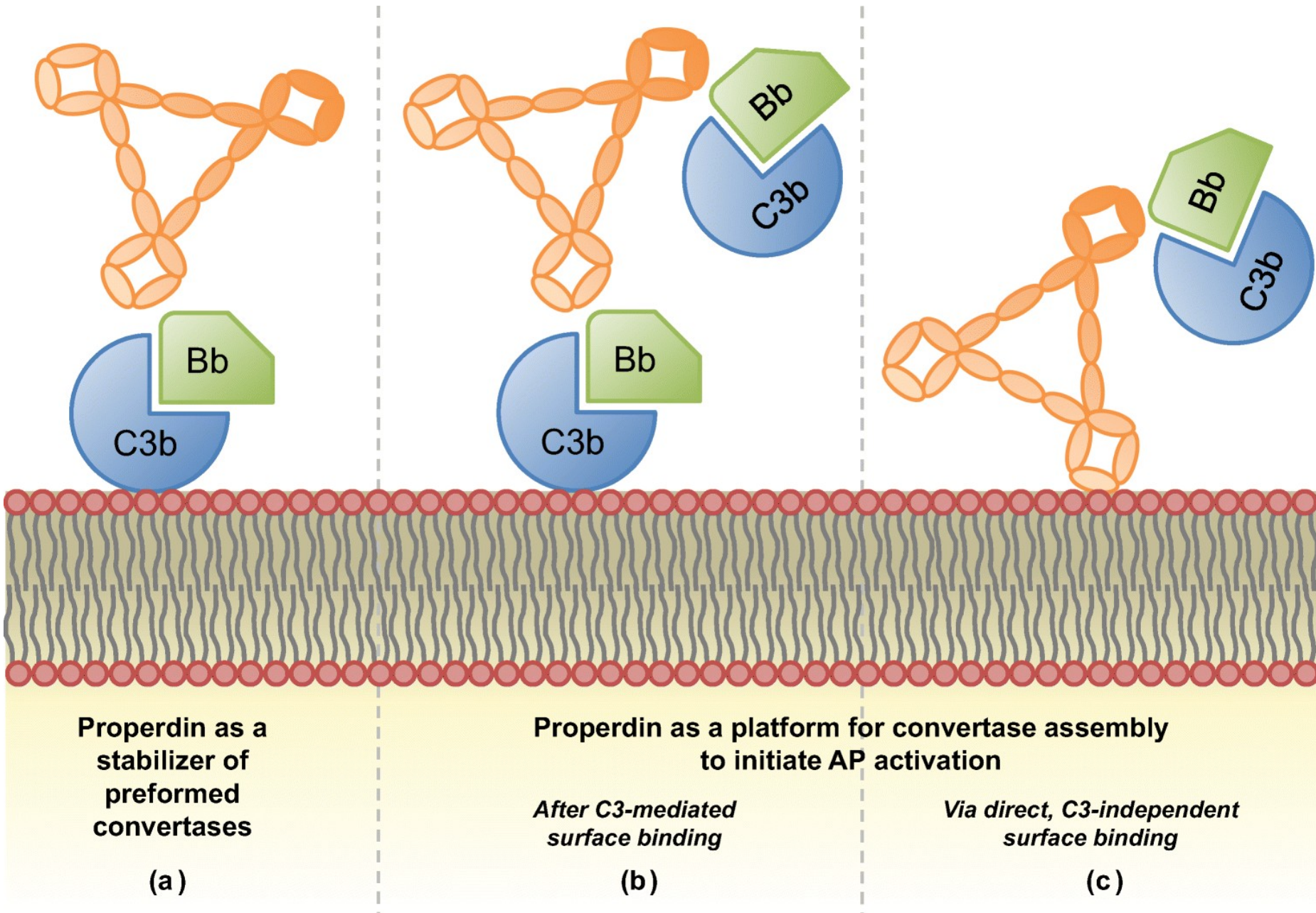
Classical  
Pathway

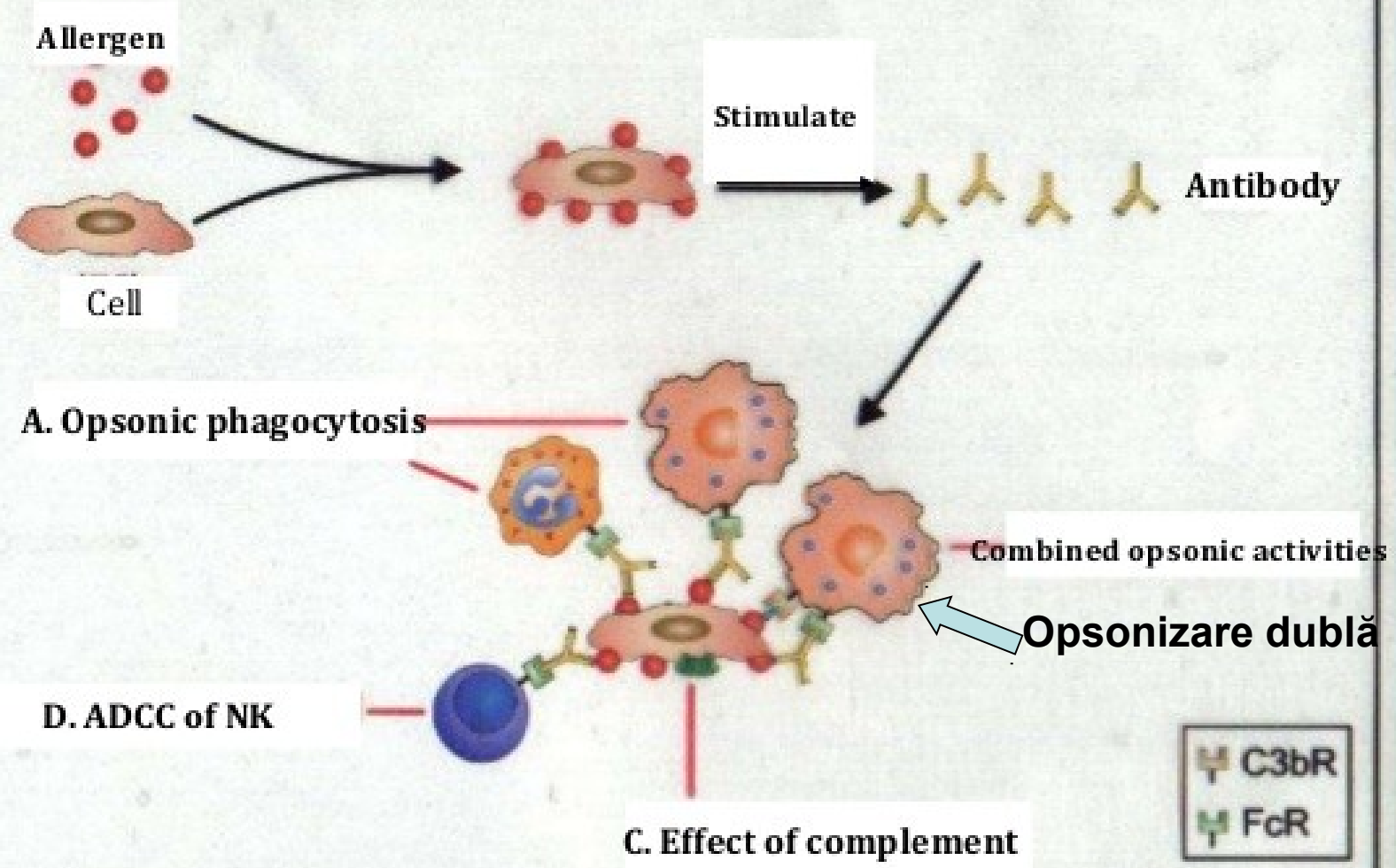


# PATOGENIA

**Properdina (factorul P), o glicoproteină eliberată activ de monocite și limfocite T (CD4) influențează notabil răspunsul imuno-inflamator prin faptul că intervine în activarea complementului:**

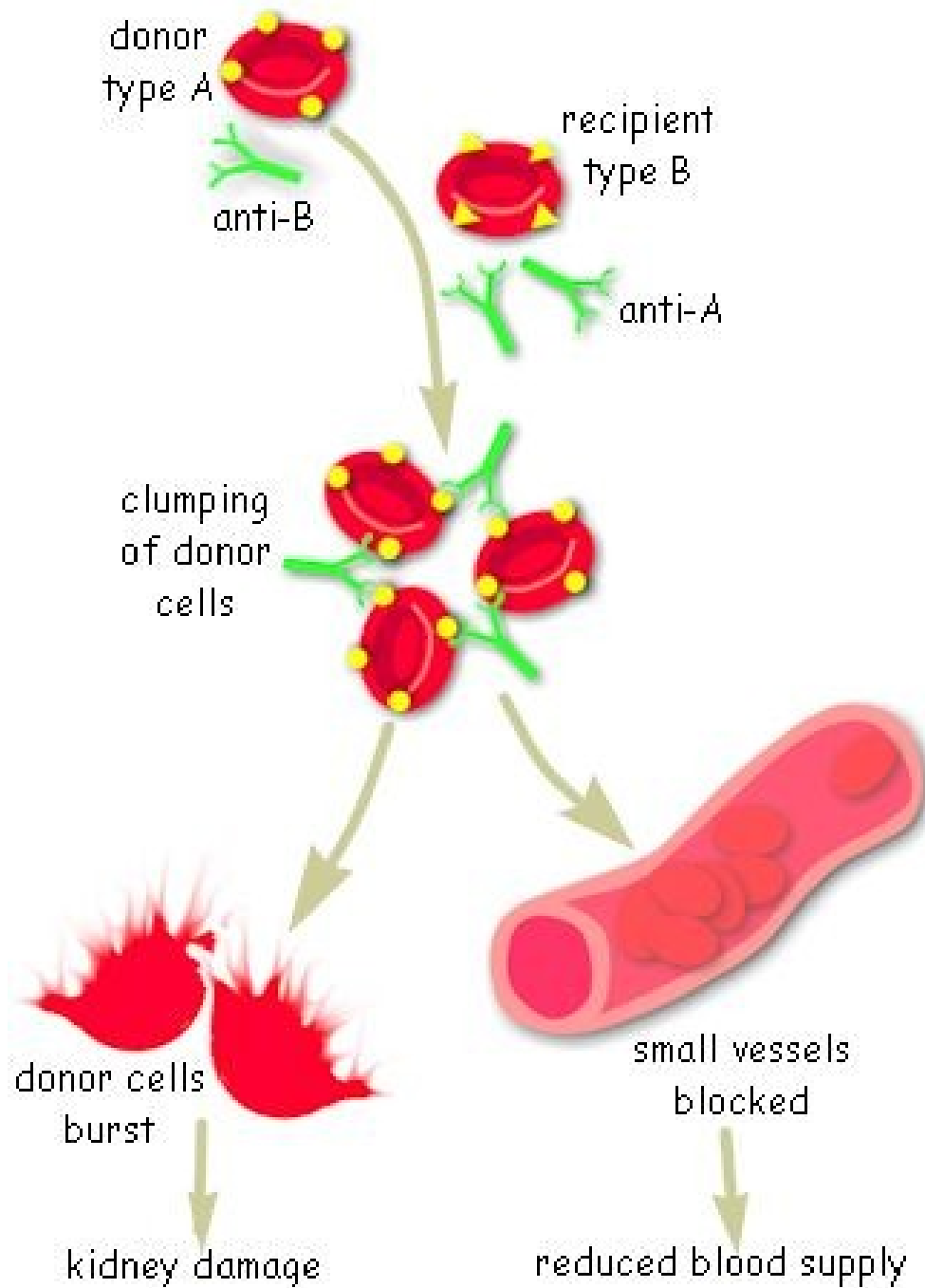
- 1. Inhibă degradarea convertazei C3 și asigură cantități sporite de C3a**
- 2. Inhibă degradarea convertazei C5 și asigură cantități sporite de C5a**



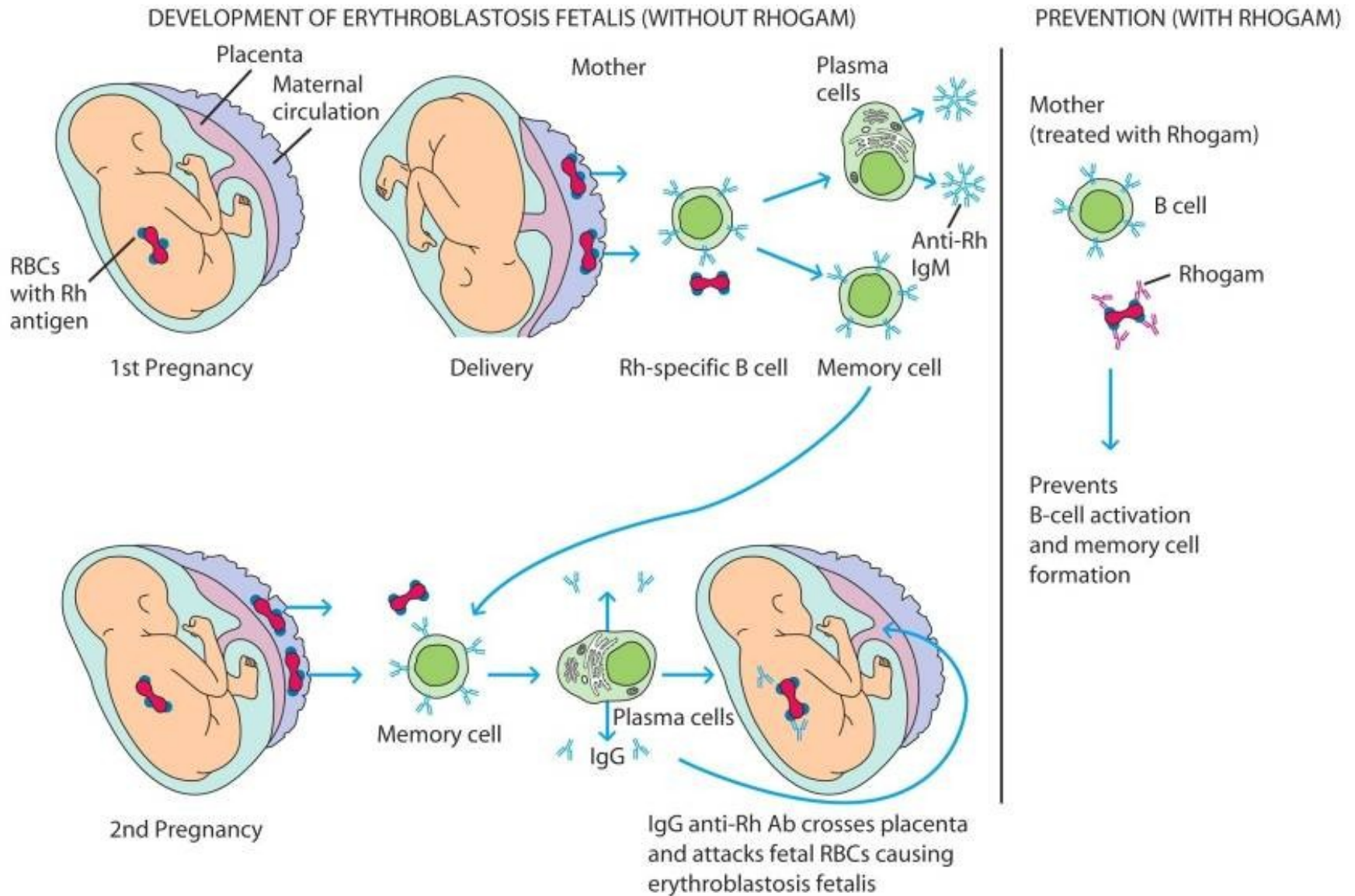


Cell injury ways of type II hypersensitivity





# Incompatibilitate între mamă și făt după factorul Rh



## **Prototipuri fiziopatologice ale HS de tip II:**

- 1. Sindromul Goodpasture – Ac contra colagenului IV în pulmoni și rinichi**
- 2. Febra reumatoidă – anticorpi către antigenul bacterian (streptococ), care acționează încrucișat contra antigenelor cardiace.**
- 3. Anemia pernicioasă – Ac contra factorul Castle din stomac → deficit de B12 → anemie**
- 4. Miastenia gravis – Ac către receptorii colinergici din musculatura scheletică**
- 5. Boala Hashimoto, Boala Graves – Ac contra tireoglobulinei și, respectiv, receptorii TSH**

# REAȚII ALERGICE TIP III – reacții cu complecși imuni

## 1) PROTOTIPUL FIZIOLOGIC:

**Eliminarea antigenelor eterogene circulante  
în sânge (antigen solubil)**

**Ag + Ac (IgA, IgG, IgM) + complementul**

**Opsonizarea dublă a antigenului de Fc și C3b**

**Fagocitoza de către macrofag**

**Complexul imun vehiculat spre ficat este degradat.**



# REAȚII ALERGICE PRIN HIPERSENSIBILITATE DE TIP III – reacții cu complecși imuni

## 2) VARIANTA PATOLOGICĂ:

**Artrita reumatoidă,  
Glomerulonefrita acută,  
Lupusul eritematos,  
Fenomenul Arthus,  
Boala serului.**

# PATOGENIE

**1. Alergenul** – proteine eterogene în doze masive, masă moleculară relativ mică, solubil în umori:

- antigene bacteriene (stafilococ)
- antigen viral (Hepatita B)
- antigen parazitar (plasmodium)
- imunoglobuline (ex. artrita reumatoidă)
- antigen tumoral

# PATOGENIE

2) **Complecșii imuni circulanți** sunt mulți și de dimensiuni mici și **nu activează** complementul

- (este joasă expresia C1),
- nu sunt opsonizați și nu sunt **fagocitați**,
- **circulă** în sânge,
- **infiltrază** pereții vasculari, membrana bazală și **pătrund** în interstițiu.

# PATOGENIE

3) În interstițiu (sub endoteliu) complecșii imuni

**activează complementul (sunt receptori de suprafață pentru componenta C1 a complementului):**

**Activarea clasică a COMPLEMENTULUI:**

**$C3 \rightarrow C3b \rightarrow B /D/$**

- **$B \rightarrow Ba + Bb$**
- **$C3b + Bb \rightarrow C3bBb$  (convertaza 3)  $\rightarrow C3a + C3b$**
- **$C3bBb + C3b \rightarrow C3bBbC3b$  (convertaza 5)  $\rightarrow C5a + C5b$**

**formarea C3a, C4a, C5a**

**activarea mastocitelor ►**

**inflamație acută locală**

**agregarea trombocitelor (trombogeneză)**

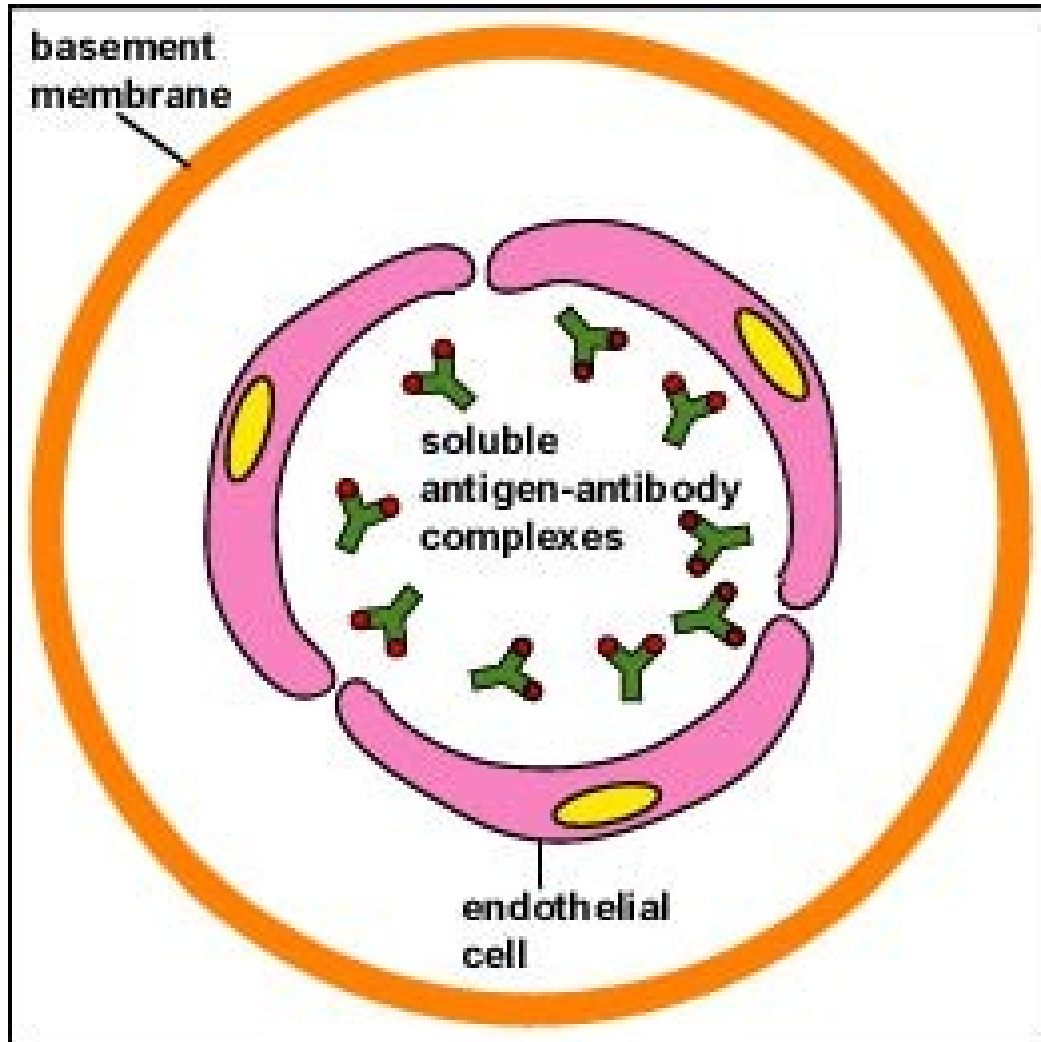
## 4) Efecte finale:

- **inflamația vaselor,**
- **distrucția membranei bazale,**
- **distrucția matricei intercelulare,**
- **edem, hiperemie, iritare,**
- **leziuni celulare.**

# PATOGENIE

**Spre deosebire de HS de tip II, efectele de leziune ale HS de tip III sunt determinate de manifestările locale ale inflamației, declanșate prin mecanismul de activare a complementului!!!**

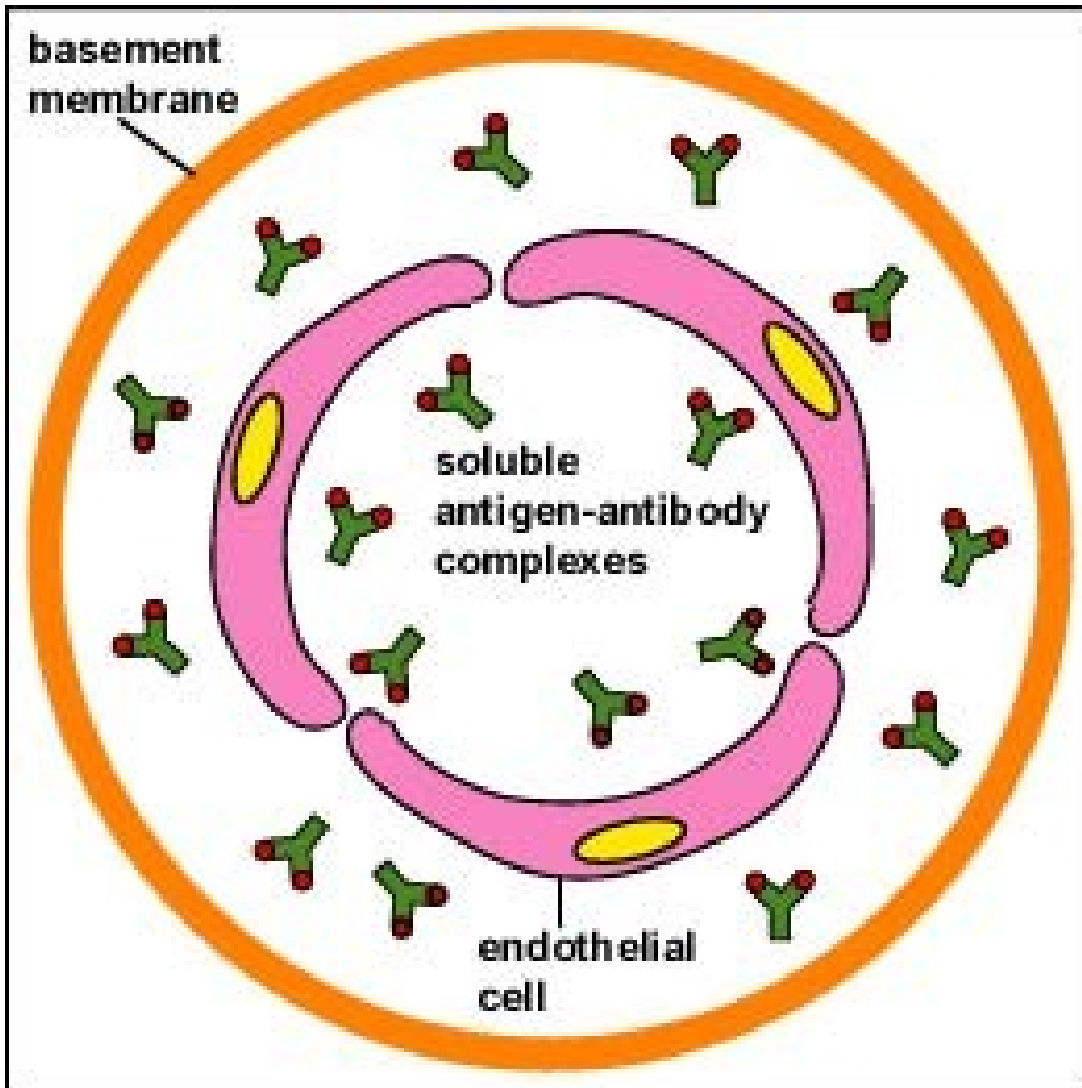
# FAZA- 1



Complexul imun circulă în sânge.

Nu activează complem. și nu este distrus prin intermediul macrofagelor din ficat.

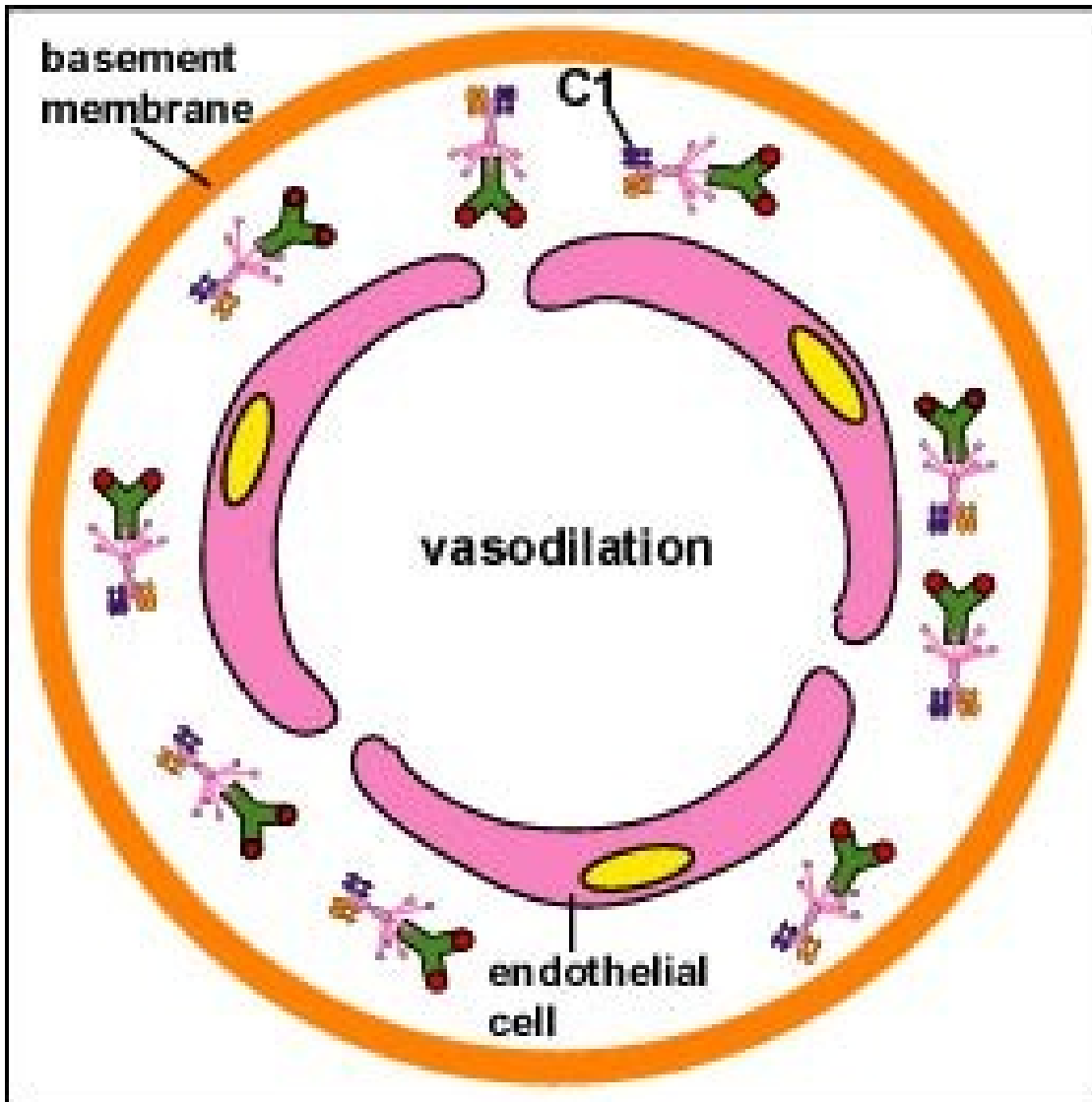
## FAZA- 2



Complexul  
imun este  
vehiculat sub  
spațiul  
endotelial.

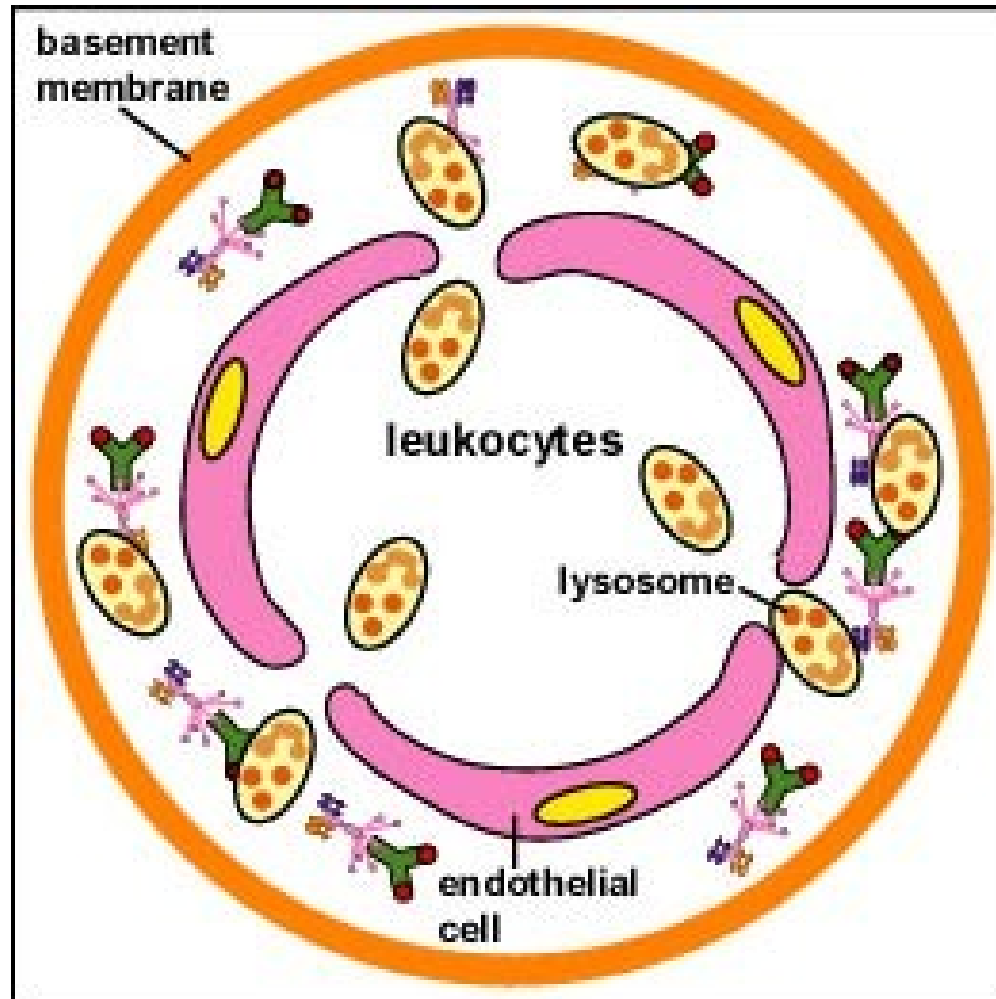


# FAZA- 3



În matricea extracelulară se produce totuși activarea complementului!

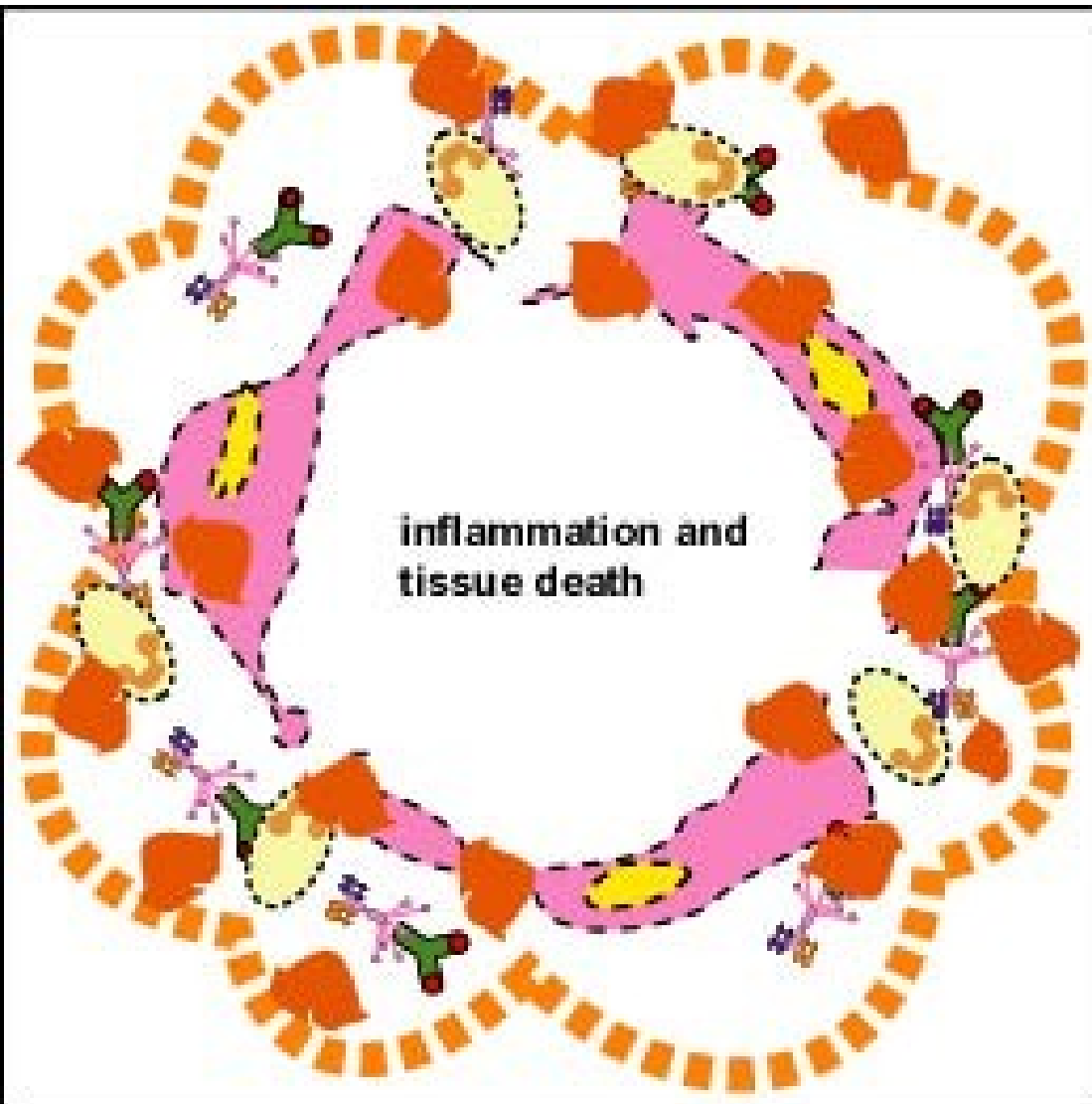
# FAZA- 4



Ag+Ac+Complement:

activarea mastocitelor (C3a) și chemotactism (C5a)

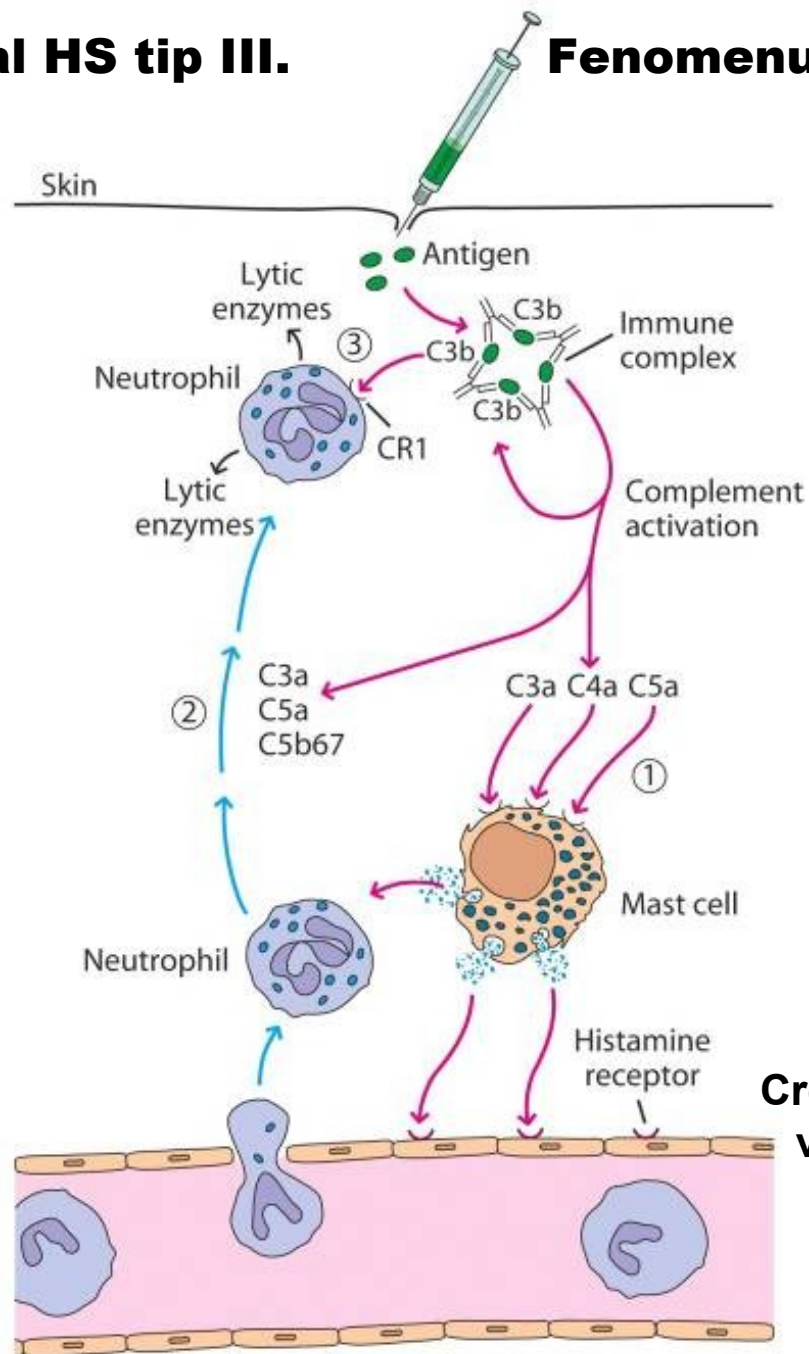
# FAZA- 5



Este declanșată inflamația peretelui vascular și leziunea acestuia. Urmează extravazarea complexului imun și alterarea țesutului.

# Patern local al HS tip III.

# Fenomenul Arthus



**Creșterea permeabilității vasculare**

# Fenomenul Arthus

Nicolas Maurice Arthus, 1903



- Cuzat de injectia repetata intradermală a antigenului, care a sensibilizat anterior organismul!!!  
(medicamente, de ex.: Insulină).
- Caracterizat printr-o reacție de formare a unor pustule în locul injectării.
- Manifestat prin vasculită localizată, leziuni masive ale pielii, necroză tisulară, ulcerații și hemoragie.

# Fenomenul Arthus

Nicolas Maurice Arthus, 1903



- Reacțiile locale ale HS de tip III Arthus au fost frecvent raportate după vaccinare prin ser anti-difterie și anti-tetanic. Se observă deja după 4-12 ore de la vaccinare.

# Boala de ser



**FIGURE 1.** Hives in a patient taking minocycline

# ***Boala de ser:***

- Apare la distanța de câteva zile (7-12) după prima administrare a serului antitoxic (sau unor medicamente, chiar și aspirină).
- Proteina injectată stimulează formarea Ac specifici timp de 10 zile.
- Pe această perioadă Ag fiind prezent în sânge asigură formarea complexului Ag-Ac și reacția mediată de acesta.
- Manifestările:
  - Edemul pleoapelor, buzelor și glotei.
  - Eruptii cutanate urticariene.
  - Febră, dureri generalizate și dureri articulare.
  - Lărgirea ganglionilor limfatici.
  - Glomerulonefrită.
  - Artrită.





## ***Boala de ser:***

- În majoritatea cazurilor leziunea este temporară și simptomele dispar în câteva zile (10-20).
- **Dacă, expunerea la Ag sensibilizant este îndelungată, atunci pot fi declanșate injurii ireversibile.**
- Dacă serul se administrează a doua oară, atunci manifestările apar în câteva ore.

# REAȚII ALERGICE TIP IV

(Tip întârziat, mediat celular--- limfocitele T)

## 1. Prototipul natural:

**infecții intracelulare, celule canceroase,  
bolile cronice bacteriene, virale,  
micozele**

# REAȚII ALERGICE TIP IV

(Tip întârziat, mediat celular--- limfocitele T)

2. **Varianta patologică** - rejețul transplantului,  
dermatita de contact  
reacția la tuberculină
  
- 3) **Antigenul** timus dependent (necesită prezența Th),  
corpuscular,  
insolubil,  
stabil la scindare
  
- 4) **Mecanismele efectoare** – imunitatea celulară:  
**limfocitele T sensibilizate**  
**Th1, CD8**

# PATOGENIA

- **Pătrunderea** antigenului în organism.
- **Interacțiunea** cu celulele antigenprezantatoare.
- **Migrarea** celulelor care au incorporat antigenul în ganglionul limfatic regional.
- **Prezentarea** complexului Ag+MCH II limfocitului T.
- **Activarea și proliferarea** limfocitelor Th1.

# PATOGENIA

- **Formarea clonului imunologic.**
- **Emigrarea limfocitelor T și interacțiunea cu antigenul.**
- **Secreția** de mediatori – citokine, perforină și caspaze.
- **Citoliza, apoptoza și fagocitoza** celulei purtătoare de Ag.
- **Mobilizarea** celulelor inflamatoare - **inflamația.**

# PATOGENIA

## Activarea MCH I:

- » Celulele CD8 (T-killer; T-citotoxice) recunosc antigenul
- » Celulele CD8 (T-killer; T-citotoxice) declanșează eliberarea de perforină și granzime
- » Se declanșază autoliza celulei

## Etape fiziopatologice

Clanuri Th1 de memorie sunt generate de celulele prezentatoare de antigen. Th1 activează macrofagele și declanșează răspuns inflamator.

**1. Faza de  
sensitizare  
Acțiunea  
primară a Ag.**

**Ag:**

**BACTERII ȘI VIRUSURI INTRACELULARI:**

**M.tuberculosis**

**Virus Herpes**

**Virus variola.**

**– fungi: Candida.**

**– paraziți: Leishmania.**

## **Etape fiziopatologice**

### **2. Faza efector Acțiunea secundară a Ag.**

**Th1 de memorie sunt activate  
și produc citokine.**

**IFN-g, TNF-a, and TNF-b cauzează  
inflamația și leziunea celulară.**

**IL-2 activează limfocitele T CD8 (CT).**

**Chemokinele- recrutarea macrofagelor.**

**IL-3 și GM-CSF aduc noi populații de  
granulocite și monocite.**

**Inflamația se extinde și se creează  
condiții pentru formarea granulomei.<sup>104</sup>**

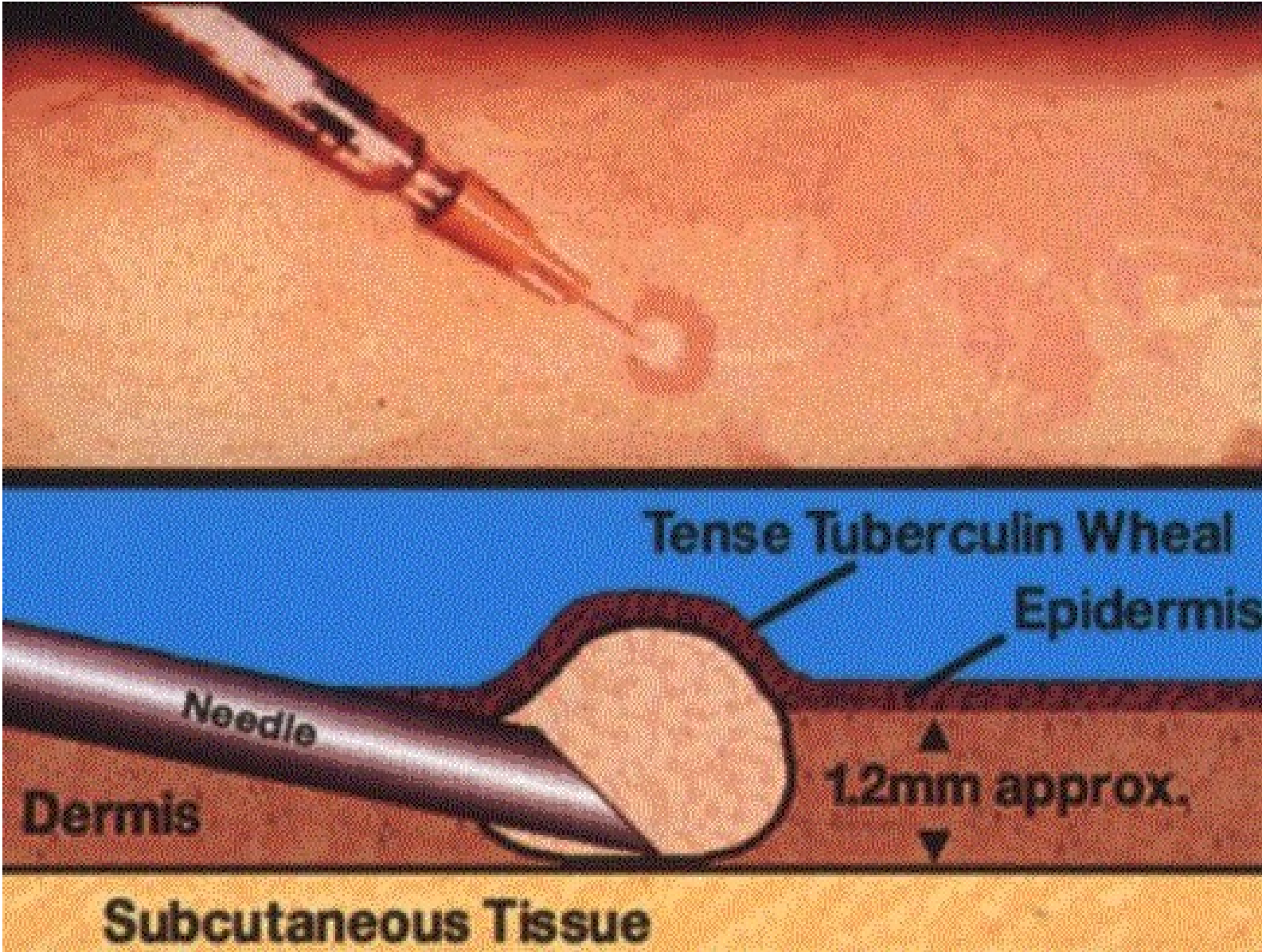


# PATOGENIA

- Reacțiile nu sunt mediate de histamină
- Reacțiile nu sunt mediate de Ac
- Reacțiile apar peste 48 de ore

# Reacția la TB





Test pozitiv la TB. **La o persoană sensibilizată.**

**Indurația roșie mai mare de 10 mm.**

**Apare timp după 8-12 ore culminând după 24-72 de ore.**

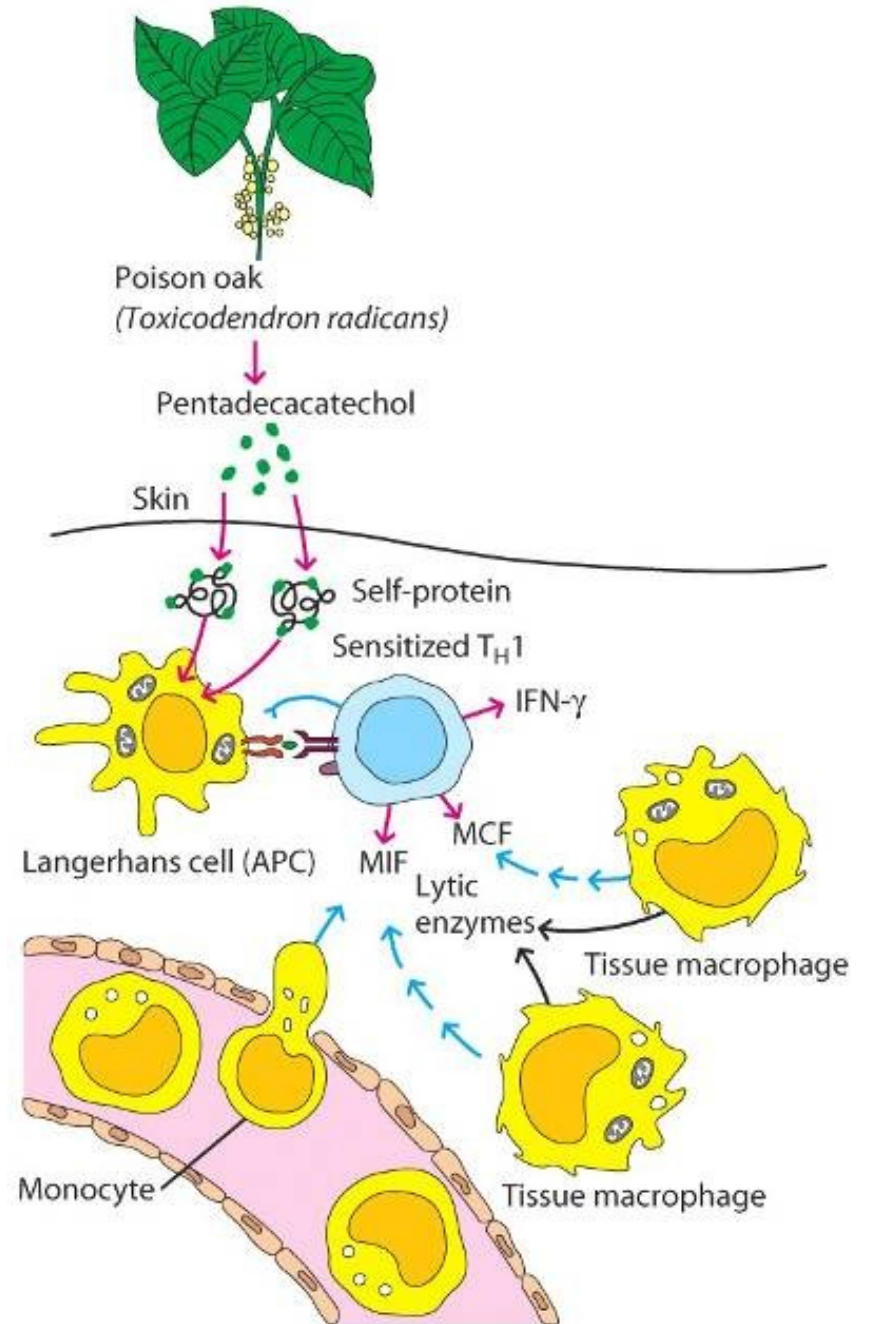
**Nu înseamnă că în prezent persoana are tuberculoză!!!**



# Dermatită de contact

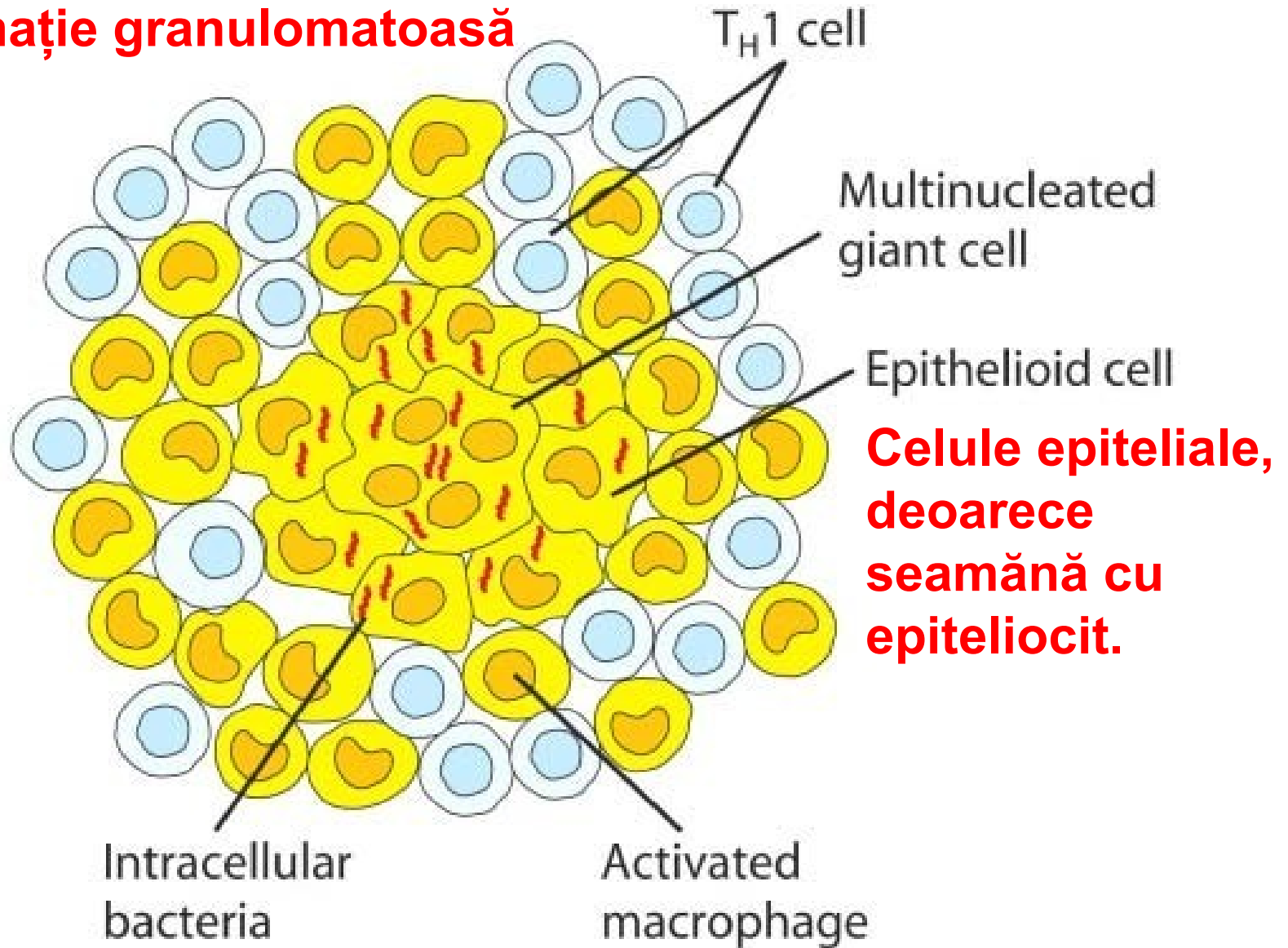


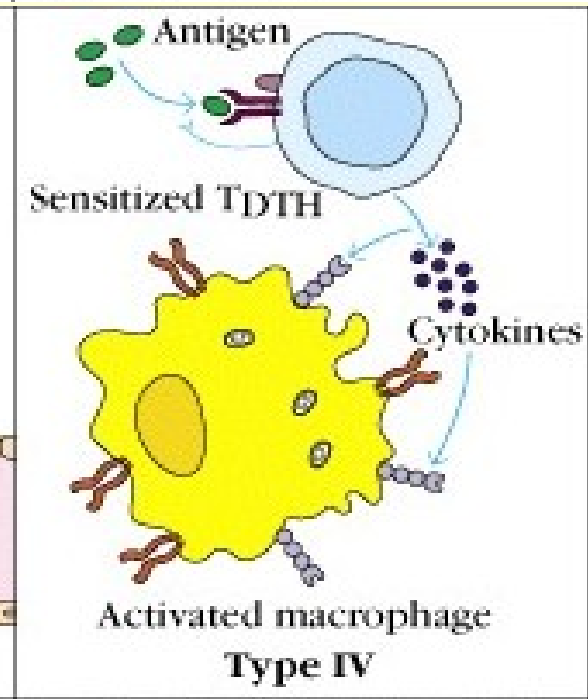
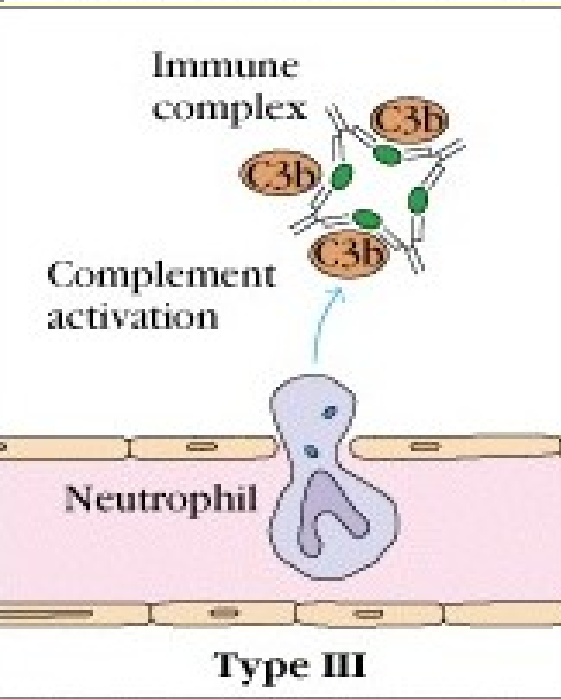
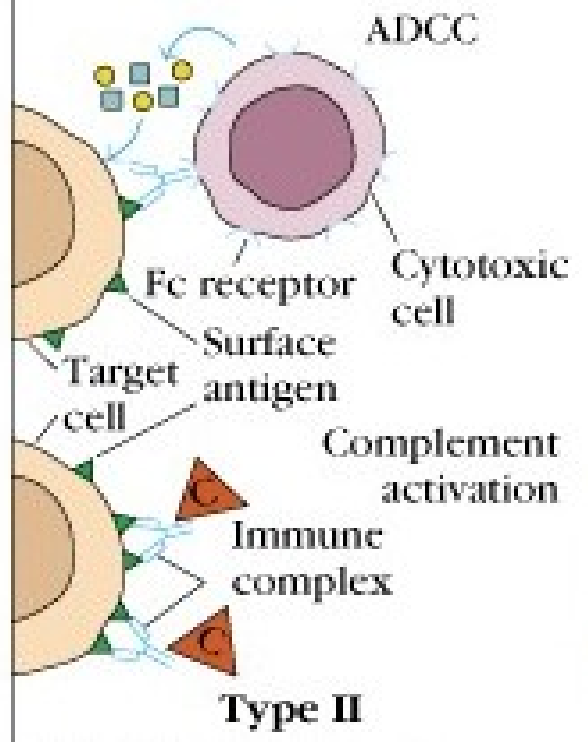
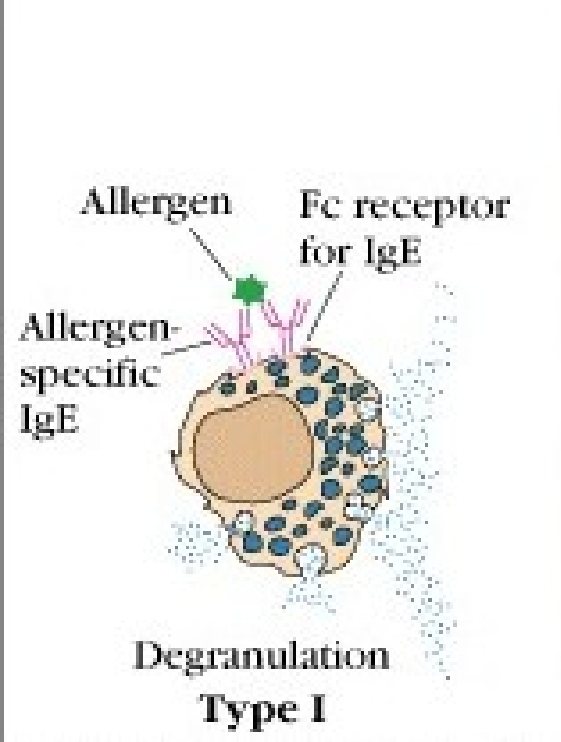
Figure 12-28 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005



# Granuloma. Enzimele eliberate de macrofage extinde injuria.

## Inflamație granulomatoasă





# REAȚII ALERGICE NESPECIFICE (PSEUDOALERGICE)

1. ALERGENUL – lipsește
2. ANTICORPII ȘI LIMFOCITELE – nu participă
3. REACȚIA IMUNOLOGICĂ - lipsește
4. PROCESUL ÎNȚIAZĂ CU STADIUL PATOCHIMIC – eliberarea, activarea sau formarea de mediatori inflamatori
5. STADIUL FIZIOPATOLOGIC – reacțiile tipice la mediatorii inflamatori (imitarea alergiei)



# PATOGENIA

**I variantă: activarea nespecifică a mastocitelor**

**(factori mecanici, fizici, chimici) → creșterea influxului de Ca**

- **eliberarea** mediatorilor mastocitari
- **reacțiile** la mediatorii mastocitari:  
**inflamație locală + efecte sistemice**

**II variantă: activarea nespecifică a complementului (defecte ereditare)**

**formarea factorilor activi C3a, C4a, C5a →  
degranularea mastocitelor:**

**hiperemie,**

**hiperpermeabilitate,**

**chemotactism,**

**emigrarea celulelor inflamatoare**

**▶▶▶▶▶ INFLAMAȚIE**

**A III-ea variantă: dezechilibrul** căilor metabolismului acidului arahidonic - **predominarea** căii lipooxigenazice (LyOX-5) – **formarea excesivă** de leucotriene.

### **Reacțiile la leucotriene:**

- ▶ urticarii pe piele,
- ▶ hiperpermeabilitate vasculară cu edem,
- ▶ bronhospasm și șoc anafilactoid.

# Bolile autoimune

\*Anticorpri și limfocitele T nu recunosc celulele proprii

\*\*Anticorpri și limfocitele T atacă celulele proprii

●**antigenele endogene self (inclusiv intracelulare → nucleoproteinele) devin non-self**

\*\*\*Limfocitele T sunt nu numai activate, dar se impun și prin creșterea clonului T-helper

**Au la bază reacții alergice tip II, III și IV**

**Scleroza multiplă**

**Boala Graves**

**Miastenia gravis**

**Lupus eritemus**

**Tireoidita Hashimoto**

**Diabet tip I**

**Sclerodermia**

**Artrita reumatoidă**

**Preeclampsia (anti-AT1 Anticorpi)**

**Anemia pernicioasă (B12deficitară)**

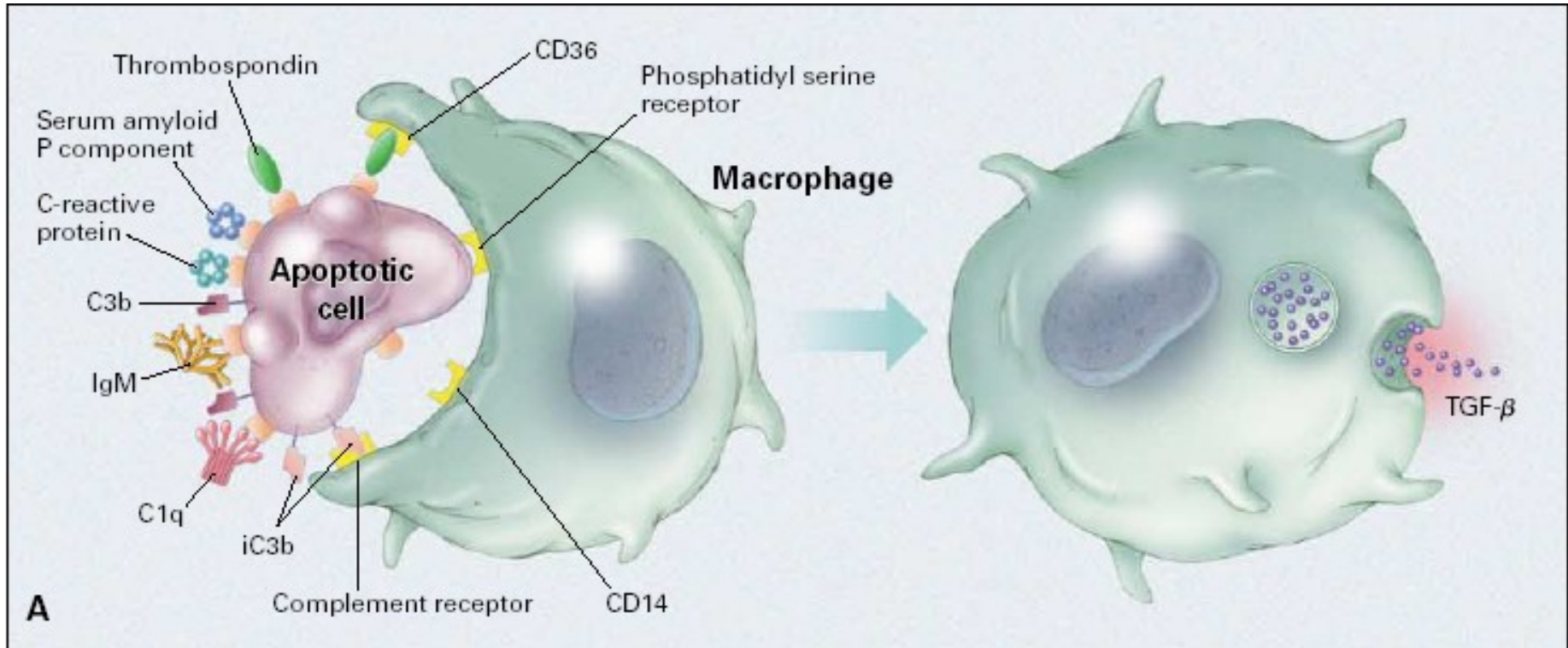
**Patogenia – transformarea antigenelor self  
în antigene non-self**

- 1. *Lipsa toleranței imunologice* față de antigenele organelor “izolate” – **ochiul, tiroida, testiculele, ovarele** – **privilegiul imun****
- 2. *Imunodeficiență* - afectarea microbiană a barierelor - demascarea antigenelor izolate.**
- 2. *Apariția clonurilor mutante de limfocite cu receptori specifici pentru antigenele proprii.***

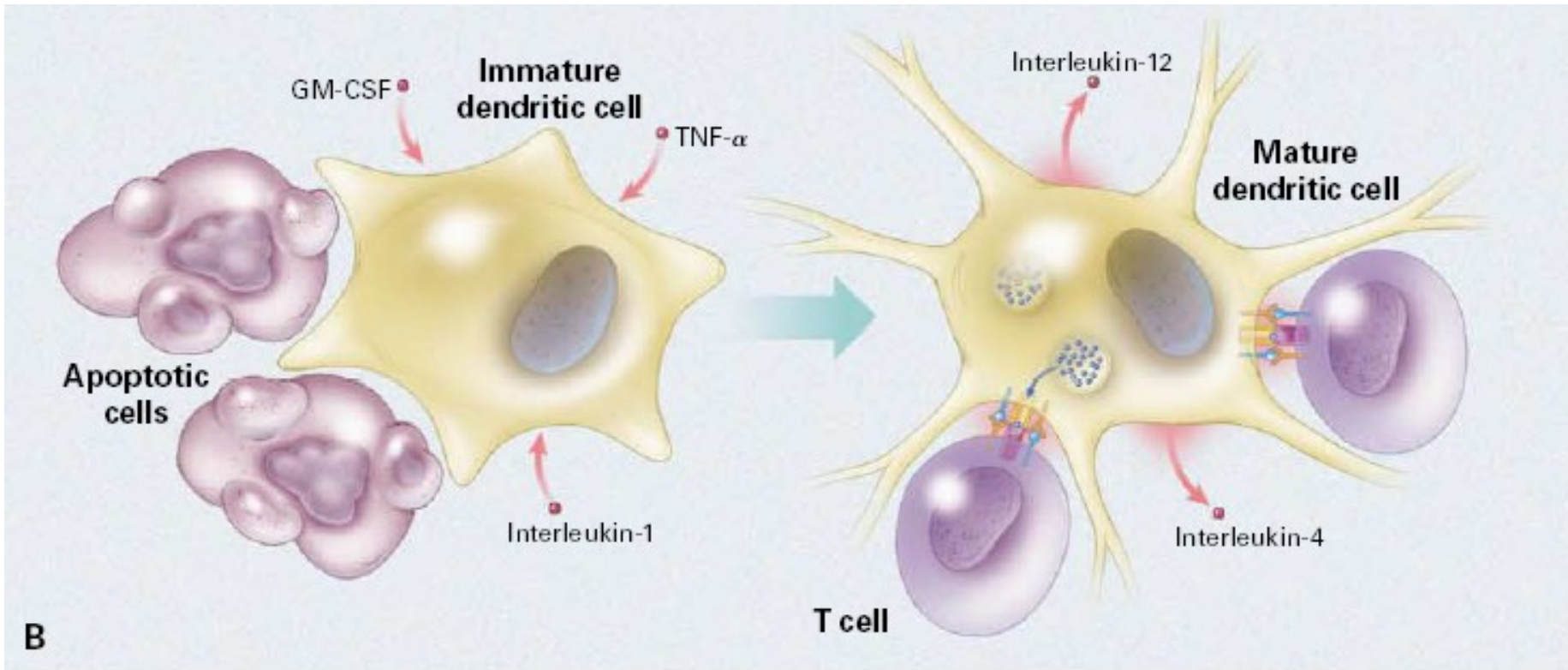
**Patogenia – transformarea antigenelor self  
în antigene non-self**

- 4. Dereglarea procesului de recunoaștere a autoantigenelor proprii**
- 5. Reacția imună încrucișată: a antigenelor microbiene similare cu antigenele macroorganismului.**
- 6. Modificarea structurii autoantigenelor (razele ionizante, temperatura ridicată, microbi) și acapararea proprietăților antigenice noi.**

# Alterarea fagocitozei autoantigenelor expresate de celulele apoptotice prin: incompetența sistemului complementului, CD36, CD14

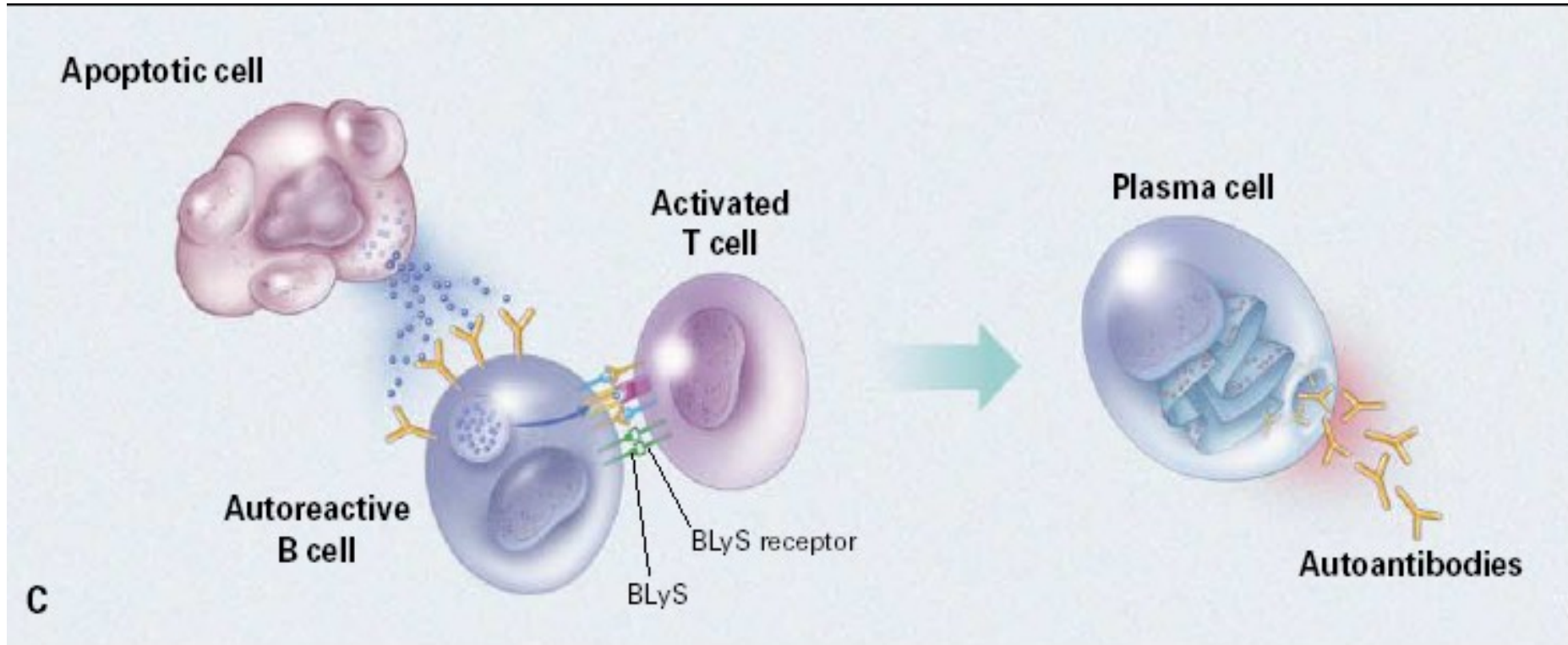


# Celula dendritică imatură sub acțiunea antigenului și IL-1 se transformă în celulă dendritică matură, care va prezenta MHC II pentru limfocitele T





# Eliberarea autoanticorpilor la stimularea limfocitelor B sub acțiunea CD4-Th2 și SD40L-SD40R

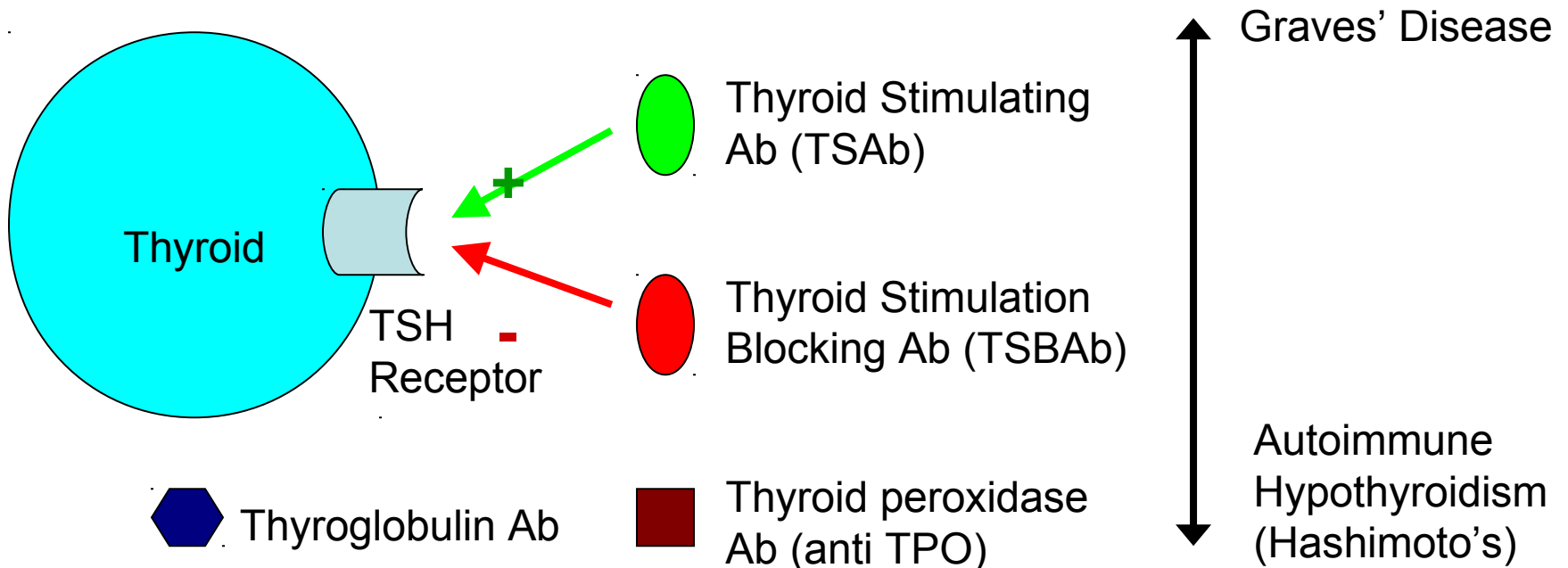


## **Tipul V. REACȚII AUTOIMUNE: de stimulare sau lezare sau de blocare**

- 1) Reprezintă de regulă o reacție alergică tip II  
fără efect citolitic**
- 2) antigenul – receptorii celulari pentru hormoni**
- 3) anticorpilor – IgM**
- 4) Entități clinice –  
boala Graves (tireotxicoza) - stimulare  
boala Hashimoto (hipotireoidism) - lezare  
miastenia gravis – blocare**

# Patogenie

receptorii pentru TSH de pe tirocite devin **autoantigene**  
contra receptorilor sunt elaborați **autoanticorpi**  
efectul interacțiunii – **activarea receptorului pentru TSH**  
efectul final - sinteza excesivă necontrolată de hormoni - **hipertiroidism**



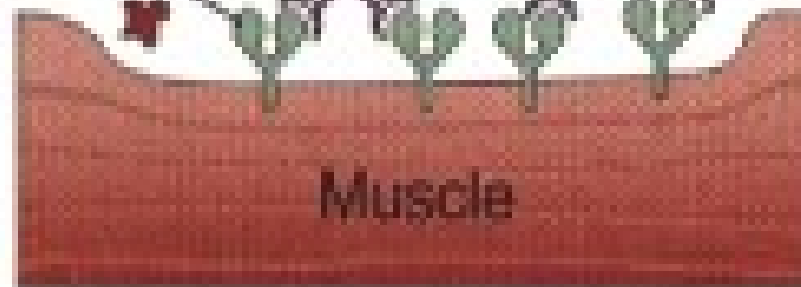
Myasthenia gravis  
: Muscle weakness

Antibody to  
ACh receptor

ACh  
receptor

Nerve ending

Acetylcholine  
(ACh)



**Antibody inhibits binding  
of ligand to receptor**

**Reacție autoimună de blocare. Miastenia Gravis.**

# **Boli autoimune după tipul II de hipersensibilitate**

- 1. Anemia hemolitică.**
- 2. Trombocitopenia purpură (IIbIIIa).**
- 3. Sindromul Goodpasture (membrana bazală, colagenul IV – glomerul renal, alveola pulmonară).**
- 4. Pemphigus vulgaris (caderina epidermală, anticorpi către keratinocite).**

## **– ARTITA REUMATOIDĂ (HS tip III)**

- **Mimicrie bacteriană.**
- **Anticorpi IgM (factorul reumatoid) către IgG formează complexe în articulații, conducând la inflamație și injuriile cartilagiului (deformarea articulațiilor).**
- **Limfocitele T pot interacționa cu autoantigenele.**

# **Boli Autoimune (HS de tip III)**

- **Systemic Lupus Erythematosus:**
  - **Autoanticorpii reacționează cu structurile ADN, celulele sanguine, neuroni, etc.**
  - **Complexele imune se depozitează sub piele, în vase, rinichi, articulații sau neuroni.**

# Reacții autoimune mediate prin paternul tipului IV

## -Diabetul zaharat juvenil (tipul I)

→ Se întâlnește la vârsta 10-15 ani

→ Destrucția celulelor beta de către limfocitele T

→ Infiltrații de limfocite CD4+ și CD8+ (activate)

→ Eliberări de citokine pro-inflamatoare

→ **Rota virus, Coxsackie virus**



# REAȚII AUTOIMUNE (AUTOALERGICE)

## AUTOANTIGENELE

antigenele spermatozoizilor (sterilitate),  
antigenele celulelor pancreatice beta (DZ tip I)  
receptorii către insulină (sindrom insulinorezistență)  
mielina (scleroza multiplă),  
celulele spinoase ale pielii,  
antigenele ochiului,  
antigenele eritrocitare, trombocitare, leucocitare  
acidul dezoxiribonucleic,  
receptorii acetilcolinei mușchilor striați.

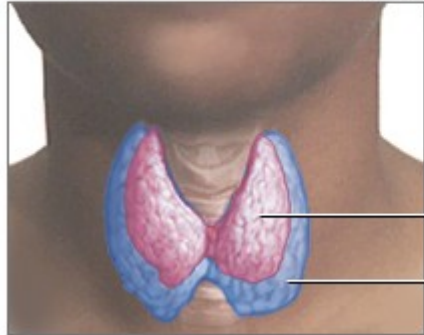
# REAȚII AUTOIMUNE (AUTOALERGICE)

- **80 de afecțiuni autoimune**
- **Autoimunitatea (autoalergia)** - reacție imună de tip umoral sau celular, declanșată contra **antigenelor proprii** ale organismului.
- **Autoantigenele:**  
tireoglobulina, receptorii pentru tireotropină,  
factorul antianemic intrinsec Castle,  
antigenele celulelor suprarenalelor,  
antigenele celulelor secretoare de steroizi,<sup>130</sup>



Exophthalmos (bulging eyes)

Graves' disease is a common cause of hyperthyroidism, an over-production of thyroid hormone, which causes enlargement of the thyroid and other symptoms such as exophthalmos, heat intolerance and anxiety



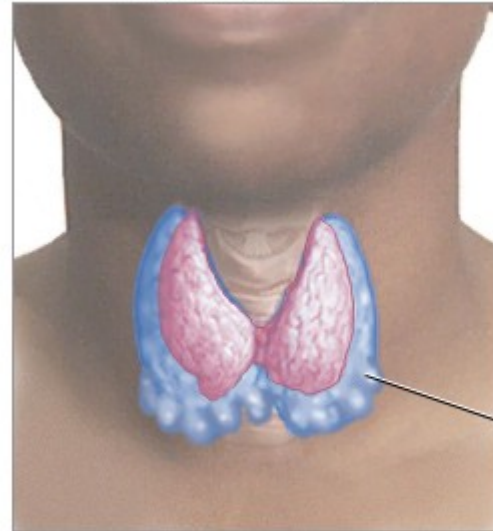
Normal thyroid

Enlarged thyroid

Diffuse goiter



### Hashimoto's disease

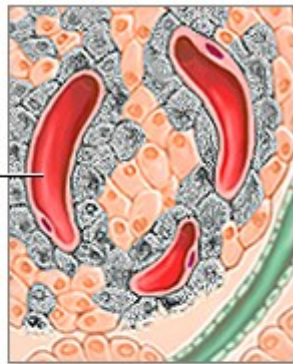


Enlarged, inflamed underactive thyroid (goiter)



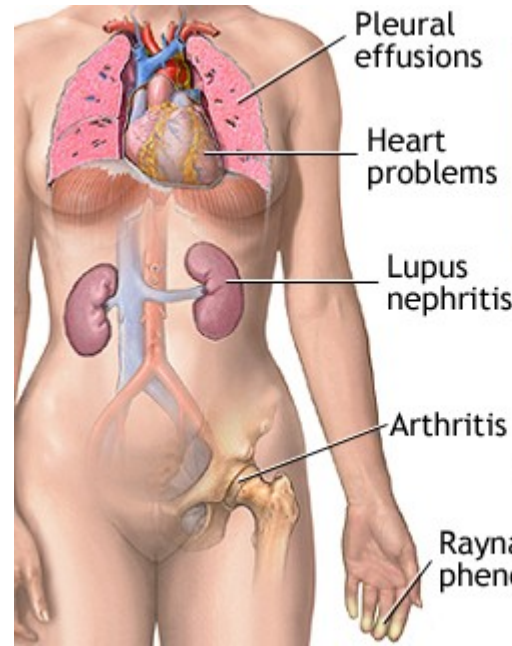
Insulin secreted into bloodstream

Blood capillary



Insulin-producing cells destroyed

Insulin-producing cells



Pleural effusions

Heart problems

Lupus nephritis

Arthritis

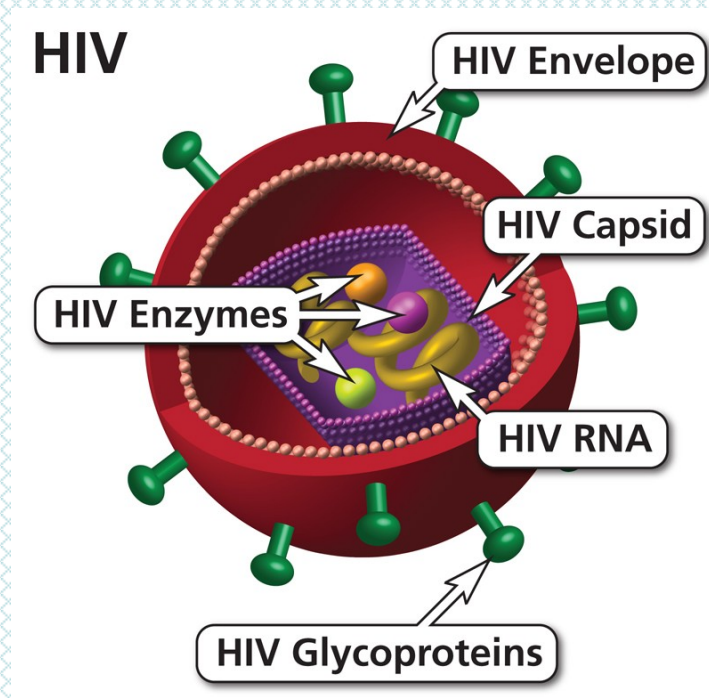
Raynaud's phenomenon

### Butterfly rash



Symptoms of systemic lupus erythematosus may vary widely with the individual





# Stări imunodeficitare

## Disfuncția sistemului imun determinată de incompetența:

- **imunității adaptive** sau **imunității specializate** (limfocitele B, limfocitele T, anticorpi)
- **imunității înnăscute** (celulele NK, celulele dendritice, neutrofilele, euzinofilele, macrofagele, Toll-like receptorii, complementul, MHC sau HLA, selectinele, epiderma, mucoasele, proteinele antimicrobiene, etc.)

Poate fi:

◆ **Ereditară, congenitală (primară)**

◆ **Achiziționată sau dobândită (secundară)**

# IMUNODEFICIENȚĂ

## Ereditară, congenitală (primară)

^ Deficiența limfocitelor T

^ Deficiența limfocitelor B

^ Deficiența combinată a limfocitelor T și limfocitelor B

^ Deficiența complementului

^ Deficiența fagocitozei

# IMUNODEFICIENȚĂ

## Ereditară, congenitală (primară)

### Deficiența limfocitelor T

**Cele mai importante paterne patologice:**

- **Sindromul DiGeorge (aplazia congenitală a timusului)**
- **Deficiența receptorului IL-12**
- ▶ **Candidoza cronică mucocutanată**
- **Sindromul hiper-IgM**

# IMUNODEFICIENȚĂ

Ereditară, congenitală (primară)

## Deficiența limfocitelor B

Cele mai importante paterne patologice:

- Agamaglobulinemia Burton sau Agamaglobulinemia legată de cromozomul X
- Deficiența selectivă a imunoglobulinei A
- Deficiența imunoglobulinelor M, G, D, A, E



# IMUNODEFICIENȚĂ

## Ereditară, congenitală (primară)

### Deficiența limfocitelor T și limfocitelor B

- ◆ Boala imunodeficienței combinate
- ◆ Sindromul **Wiskott-Aldrich**
- ◆ Imunodeficiența cu ataxie-telangiectazie
- ◆ Deficiența MHC-HLA (**sindromul Bare**)
- ◆ Deficiența complementului
- ◆ Deficiența fagocitozei

# **IMUNODEFICIENȚA ACHIZIȚIONATĂ SAU DOBÂNDITĂ (SECUNDARĂ)**

## **Cele mai importante paterne patologice:**

- ▣ **Paternal steroid (administrarea glucocorticoizilor)**
- ▣ **Malnutriția (inaniția)**
- ▣ **Obezitatea și diabetul zaharat**
- ▣ **Sindromul deficienței imune dobândite (virusul HIV)**

# **Deficiența primară a limfocitelor T**

## **Sindromul DiGeorge (aplazia congenitală a timusului)**

O tulburare cauzată de lipsa (deleție) unui mic segment (30-40 de gene) al cromozomului 22 – sindromul deleției 22q11.

- În afară de tulburări în dezvoltarea timusului, deja de la naștere se pot constata defecte cardiace, defect al palatului, afecțiuni ale cogniției (eg, autism).

-Afectarea maturării limfocitelor T predispune organismul nou-născut la diferite infecții.

-Deces prematur.

-Dar, sunt cazuri, când pe fondul infecțiilor frecvente (virotice, fungale) copiii supraviețuiesc o perioadă îndelungată.

### **TRATAMENT**

**Transplant de timus**

# **Ereditară, congenitală (primară)**

## **Deficiența limfocitelor T**

### **Candidoza cronică mucocutanată**

- O formă de afectare selectivă a limfocitelor T prin incompetența defensivei antifungală.**
- Astfel, limfocitele T dispun de o acțiune distrugătoare neschimbată asupra altor micro-organisme.**
- Limfocitele B nu sunt afectate, precum și rata de producție a Ig nu este depreciată.**
- Frecvent este asociată disfuncția glandelor paratiroide.**

# Ereditară, congenitală (primară)

## Deficiența limfocitelor T

### Sindromul hiper-IgM

- Numeric limfocitele T și B nu sunt afectate.
- Nivelul IgM este ridicat.
- Defectul genetic conduce la afectarea expresiei ligandului CD-40 de pe suprafața limfocitelor T (CD4), fapt ce compromite cooperarea lor cu receptorul CD-40 de pe limfocitele B în procesul de asigurare a formării celulelor plasmaticice.
- Sinteza IgM este exagerată.
- Sinteza altor Ig este micșorată.

## Deficiența limfocitelor T primară - deficiența receptorului IL-12 (imunodeficiență primară autosomal recesivă)

- Micșorarea expresiei receptorului IL-12 conduce la riscul de infectare cu micobacterii.
- IL-12 (activ secretată de macrofage și celulele dendritice) este importantă în atacul limfocitelor T CD8 asupra patogenilor intracelulari, asigurând de asemenea diferențierea limfocitelor T-naive în T helper 1 (Th1). Are efect stimulator asupra celulelor NK. Stimulează expresia interferonului gamma.
- În deficitul receptorului IL-12 se atestă reducerea sintezei INF- $\gamma$  de către celulele T și NK natural killer și supraviețuirea virusurilor și bacteriilor intracelulare (micobacteriile, salmonela).
- Numărul limfocitelor T și B în majoritatea cazurilor este normal.
- Frecvent se estimează niveluri crescute de IgE.

**IMUNODEFICIENȚĂ ereditară, congenitală (primară)**  
**Deficiența limfocitelor B**  
**Agamaglobulinemia Burton sau**  
**Agamaglobulinemia legată de cromozomul X**

► **Mutația genei ce codifică tirozin kinaza.**

- **Sunt reduse nivelurile circulante ale tuturor Ig.**
- **Nou născuții (genderul masculin) demonstrează semne clinice deja după 5-6 luni de la naștere, când titrul IgG materne scade.**
- **Infecții bacteriene durabile sunt cauza morții premature.**

**IMUNODEFICIENȚĂ**  
**Ereditară, congenitală (primară)**  
**Deficiența limfocitelor B**  
**Deficiența selectivă a imunoglobulinei A**

- Notabil este redus nivelul IgA în sânge și alte lichide biologice.**
- Celelalte Ig sunt de regulă cantitativ normale.**
- Pacienții sunt în deosebi predispuși la infecții pulmonare, ale urechilor, sinusite.**
- Destul de frecvent (25-30%) se întâlnesc procese autoimune, eg – astmul bronșic.**



# IMUNODEFICIENȚĂ

## Ereditară, congenitală (primară)

### Deficiența limfocitelor T și limfocitelor B

#### Boala imunodeficienței combinate

- ▣ Afectarea incipientă a celulelor stem privind diferențierea lor în precursorii limfocitelor T și B.
- ▣ Se moștenește prin paternul autosomal recesiv (copiile de la mamă și tată sunt defecte).
- ▣ Mutațiile genelor (circa 12-15) în cromozomul X alterează genderul masculin. Băieții au limfocite T și B numeric diminuate și funcțional compromise. Frecvent sunt reduse și Natural Killer Cells.
- ▣ Mecanism important – deficitul de **adenosine deaminase** care asigură supraviețuirea limfocitelor T (excesul de adenzină este citotoxic).
- Predomină deficiența receptorului IL-2.
- Infanții au infecții virale, fungale și bacteriene periculoase.
- Transplantul de celulele stem poate asigura supraviețuirea.

# IMUNODEFICIENȚĂ ereditară, congenitală, primară

## Deficiența limfocitelor T și limfocitelor B

### Sindromul **Wiskott-Aldrich**

**Alfred Wiskott – 1937 (Germania) Robert Aldrich – 1954 (SUA)**

- Moștenire link-ată de cromozomul X – genele brațului scurt (mutații în circa 300 de gene) – este afectată expresia proteinei care asigură în celulele hematopoietice funcționalitatea citoscheletului.
- Celulele T și B sunt numeric normale, dar funcțional compromise.
- Nivelul Ig M este redus, dar al IgG – normal.
- Nivelurile IgA și IgE sunt crescute.
- Caracteristic este **microtrombocitopenia și neutropenia**.
- Este iminent riscul față de bacterii, fungi și virusuri.
- De asemenea este înalt riscul privind cancerul și patologia autoimună (eg, artrita reumatoidă).
- Hemoragia și infecțiile sunt cauzele morții foarte premature (1-2 ani de viață).

# IMUNODEFICIENȚĂ PRIMARĂ

## Deficiența limfocitelor T și B (imunodeficiență mixtă)

### Imunodeficiența cu ataxie-telangiectazie (Sindromul **Louis-Bar**)

- Mutațiile genei AT (Ataxia-Telangiectasia) din cromozomul 11 (q22-23), care codifică fosfatidil-3-kinaza (PI3K) implicată în răspunsul celular la leziunile ADN-ului.
- Moștenire autozomal-recesivă.
- Ataxia limfocitelor T și prezența telangiectaziilor faciale (dilatarea vaselor de calibru mic).
- Pe fondalul disfuncției limfocitelor T, nivelul limfocitelor B și al IgM este în 50% de cazuri normal sau moderat redus.
- Nivelul IgA este considerabil micșorat, iar IgG are un declin moderat.
- Frecvent se atestă leucemiile, limfoamele (de exemplu limfomul non-Hodgkin) și infecțiile sino-pulmonare.
- În 100% are loc ataxia cerebeloasă (defectul se decelează la vârsta când copilul începe să meargă).

# IMUNODEFICIENȚĂ primară

## Deficiența MHC-HLA (**sindromul Bare**)

► Complexul major de histocompatibilitate II (MHC II) este într-un deficit concludent, iar complexul major de histocompatibilitate I (MHC I) –este redus moderat: sindromul Bare de tip I și, respectiv, tip II.

► Ambele familii de leucocite T (CD4 și CD8) sunt cantitativ diminuate.

■ Diminuarea T-CD4 afectează cooperarea cu limfocitele B, determinând declinul producției de Ig.

■ Diminuarea T-CD8 compromite alterarea celulelor infectate cu virus și/sau a celulelor canceroase.

► Producția anticorpilor este diminuată.

► Predispoziție la infecții curențe.

• În examenul de fluometrie celulară se constată absența MCH II (HLA-DR, HLA-DP și HLA-DQ) pe limfocitele T și B.

# **IMUNODEFICIENȚĂ**

## **Ereditară, congenitală (primară)**

### **Deficiența complementului**

- 1. Deficiența inhibitorului de C3 -angioedema ereditară (edem generalizat)**
- 2. Deficiența de C3 – predispoziție la infecții prin bacterii extracelulare.**
- 3. Deficiența de C5 – predispoziție la infecții virotice.**
- 4. Deficiența de C5b6789, complexul membranar de atac – predispoziție la infecții bacteriene (eg, Nessleria).**
- 5. Deficiența de C2 și C4 – procese autoimune (eg, vasculite, lupusul eritematos).**

# IMUNODEFICIENȚĂ

## Ereditară, congenitală (primară)

### Deficiența fagocitozei

1. Moștenire autosomal-recesivă.

2. Deficitul de NADPH-oxidază ce conduce la deprecierea funcției de fagocitoză a neutrofilelor din cauza reducerii producției radicalilor liberi de oxigen.

3. Deficitul de integrine și selectine, care determină o migrare slabă a neutrofilelor și monocitelor în focarul inflamator.

4. Este iminent riscul de infecții piogene.

# **IMUNODEFICIENȚA ACHIZIȚIONATĂ SAU DOBÂNDITĂ (SECUNDARĂ)**

## **▣ Paternul steroid (administrarea glucocorticoizilor)**

- 1. Limfocitopenie (reducerea celulelor T este mai considerabilă decât celulelor B) prin apoptoza limfocitelor indusă de cortizol.**
- 2. Prin inhibiția NF-kappaB se diminuează expresia citokinelor și mediatorilor inflamației.**
- 3. Este micșorată migrația leucocitelor din cauza afectării expresiei moleculelor de adeziune (ICAM, selectine, inegrine).**
- 4. Este redusă permeabilitatea peretelui vascular.**

# **IMUNODEFICIENȚA ACHIZIȚIONATĂ SAU DOBÂNDITĂ (SECUNDARĂ)**

## **▣ Malnutriția (inaniția)**

**Afectarea funcției plastice afectează toate fațetele  
răspunsului imun celular și umoral.**



# **IMUNODEFICIENȚA ACHIZIȚIONATĂ SAU DOBÂNDITĂ (SECUNDARĂ)**

## **▣ Obezitatea și diabetul zaharat**

- 1. Diminuarea transportului de glucoză prin GLUT-4 în celulele imune.**
- 2. Alterarea funcției celulelor Natural Killer – riscul infecțiilor virale.**
- 3. Afectarea fagocitozei.**

# IMUNODEFICIENȚA ACHIZIȚIONATĂ SAU DOBÂNDITĂ (SECUNDARĂ)

## ▣ Sindromul deficienței imune dobândite (virusul HIV)

1. Retrovirusul HIV (conține enzima revers-transcriptaza de convertire a ARN în ADN) alterează limfocitele T.
2. Limfocitele T infectate cu virusul HIV vor pieri pe măsură ce replicarea virusului progresează.
3. Limfocitele T infectate cu virusul HIV expresează ligandul Fas pentru receptorul Fas de pe alte limfocite T normale, inducând astfel , apoptoza celor din urmă prin calea extrinsecă.
4. Se reduce considerabil numărul celulelor CD4 și CD8. Nivelul CD4 este  $<200$  celule/mm<sup>3</sup>. Este diminuat nivelul circulant al IL-2.
5. Riscul infecțiilor oportuniste este înalt și acestea sunt cauza principală a decesului.

# IMUNODEFICIENȚA ACHIZIȚIONATĂ SAU DOBÂNDITĂ (SECUNDARĂ)

## ■ Sindromul deficienței imune dobândite (virusul HIV)

6. Remarcabil, că rata de infectare a limfocitelor T este direct proporțională cu rata expresiei CD4, deoarece intrarea HIV în limfocit este mediată de această glicoproteină (poarta de intrare a virusului, analogie cu ACE2 pentru SARS-cov-2).

7. Alte celule care expresează CD4 (eg, monocitele, macrofagele, celulele dendritice) de asemenea pot deveni gazdă pentru HIV cu riscul iminent de moarte.

8. Nivelul scăzut de INF- $\gamma$  (interferonul de tip II) conduce la creșterea expresia enzimei revers-transcriptazei, determinând astfel accelerarea replicării virusului HIV.

# **World Allergy Organization (WAO)**

[www.worldallergy.org](http://www.worldallergy.org)

**WAO Secretariat**

**555 East Wells Street, Suite 1100**

**Milwaukee, WI 53202**

**United States**

**Tel: +1 414 276 1791**

**Fax: +1 414 276 3349**