

Stările de hipersensibilitate

Starea patologică particulară a sistemului imun în cadrul căreia se produce un răspuns exagerat față de anumite categorii de antigene este numită *hipersensibilitate*.

-sunt consecința unui răspuns de intensitate prea mare sau a unui răspuns imun neadecvat, care stă la originea leziunilor tisulare. Echivalentul termenului de *hipersensibilitate*, folosit în mod curent, este cel de *alergie* (*allos*, *ergon* = altă energie).

Gell și Coombs au definit 4 tipuri de reacții de hipersensibilitate:

- reacții de tip I:** *reacțiile de anafilaxie* (anafilaxia generalizată, reacțiile de anafilaxie locală,
- **reacții de tip II:** *reacții de citotoxicitate* mediate de anticorpi
- **reacții de tip III:** *reacțiile de hipersensibilitate induse de complexe imune*
- reacții de tip IV:** *reacțiile de hipersensibilitate întârziată*, mediate de limfocitele T (reacția la tuberculină, brucelină, lepromină etc; dermatitele de contact, reacția de respingere a grefei).

Reacțiile de tip I, II și III sunt mediate de anticorpi, iar cele de tip IV sunt mediate de celule

Reacțiile de hipersensibilitate imediată de tip I-

Reprezintă o stare imunopatologica de sensibilitate particulară fata de un antigen care se manifestă clinic in cateva minute.

reacții anafilactice au cea mai mare frecvență și se manifestă foarte diferit, atât în ceea ce privește intensitatea, cât și a organului țintă al reactivității. *Reacțiile anafilactice* (*ana* = opus; *phylaxis* = protecție).

Declanșatorii :antigenele care induc manifestările reacțiilor anafilactice se numesc **alergene**

Substanțe care induc anafilaxia mediată IgE

- extracte alergene polen, praf, mucegai
- enzime papaină, streptokinază, L-asparaginază
- alimente ouă, legume, lapte, nuci,telină, pește
- substanțe adăugate în *procesul industrial* al prelucrării alimentelor
- seruri: anatoxina tetanică, globuline,antilinfocitar,
- venin de sarpe
- hormoni insulina, ACTH, TSH, progesteron,calcitonina
- vaccinuri- gripal
- veninuri albine
- alte substante: heparină, latex, thiobarbiturice, lichid seminal
- haptene antibiotice - lactamine, etambutol,nitrofurantoin, sulfamide, vancomicină
- dezinfectante – etilenglicol
- anestezice locale- xilină

Frecvent, haptenele alergice sunt substanțe de uz farmaceutic-după legarea covalentă ireversibilă cu proteinele serice, rezultă un *conjugat haptенă-proteină*, cu specificitate antigenică modificată și adeseori alergic.

în funcție de *calea de pătrundere* în organism:

-alergene inhalate- glicoproteine din polen, din sporii unor fungi, din praful animalelor de casă.

-alergene ingerate se găsesc în compoziția unor alimente: în ou, ciocolată, căpșuni,, laptele de vacă și soia sunt cauzele majore ale reacțiilor alergice la copii

-alergene inoculate sunt proteine din veninul de insecte-*Hymenoptere* (albină, viespe), care conține 7-10 antigene. *Veninul de albină conține fosfatază acidă, hialuronidază, dopamină și norepinefrină și un peptid care produce degranularea mastocitelor.*

Agenții farmacologici, administrați în scop terapeutic sau diagnostic, pot cauza o varietate de dezordini imunitare

Celulele țintă pentru reacțiile anafilactice sunt localizate mai ales în: pulmoni, endoteliul vascular, tractul gastrointestinal.

Efactorii reacției de hipersensibilitate imediată de tip I

Din punct de vedere funcțional, anticorpii sunt:

convenționali (Ig A, IgG, IgM)-produc in vitro r. de aglutinare, precipitare

citofili (Ig E)- au proprietatea de a se fixa pe suprafața unor celule care au receptori pentru regiunea Fc și mai ales pe mastocite, dar și pe bazofile, eozinofile, macrofage; au fost denumiți *reagine*, deoarece produc modificări ale reactivității tisulare-măresc permeabilitatea vasculară

1.Sinteza IgE :

-alergenul vine în contact cu mucoasele (respiratorie sau digestivă), penetrează pelicula de mucus și celulele epiteliale,

-este fagocitat de macrofage, prelucrat și prezentat în asociație cu moleculele CMH II, limfocitelor Th1.

-limfocitele Th1 sintetizează IL-2, IFN γ care produc expansiunea clonală a limfocitelor B(normal sintetizează IgG1sub acțiunea doze de atg crescute de germeni infectiosi)

- Th2 sub acțiunea unor doze mici alergen secreta IL-5 și IL-4 cu act pe eozinofile și Ly B limfocitele B -se transformă în plasmocite ce sintetizează IgElocal, în structurile limfoide, la poarta de intrare a antigenului, **în plasmocitele din corionul mucoasei.** (se exprima genele codificatoare de IgE)

2.Excesul de IgE trece în circulație și se leaga de receptorii de mare afinitate ai bazofilelor, neutrofilelor, pe receptorii pentru Fc ai celulelor endoteliului vascular, ai celulelor epiteliale alveolare pulmonare.

Celulele mediatore ale reacțiilor de hipersensibilitate imediată I

- ***mastocitele*** din țesuturile conjunctive și de la nivelul mucoaselor și ***bazofilele***;
- mai intervin limfocitele T, eozinofilele, macrofagele și trombocitele.

Reacțiile de hipersensibilitate imediată de tip 1 se desfășoară în mai multe stadii.

Faza I -a este *legarea anticorpilor citofili IgE*, care s-au sintetizat după contactul primar cu antigenul), de receptori pentru Fc ϵ ai mastocitelor locale.

Alți factori (afara de IgE) activatori ai mastocitelor sunt:

- alergenul specific sau unul înrudit cu cel inductor al sintezei IgE;
- diferite lectine
- anticorpi anti-IgE, anticorpi anti-idiotipici, anticorpi anti-receptor Fc ϵ ;
- anafilatoxinele C3a și C5a
- peptidele bacteriene ce conțin formil-metionină
- agenți fizici (de exemplu, temperatura scăzută)
- diferite medicamente. codeina, morfina, ACTH sintetic-activ direct

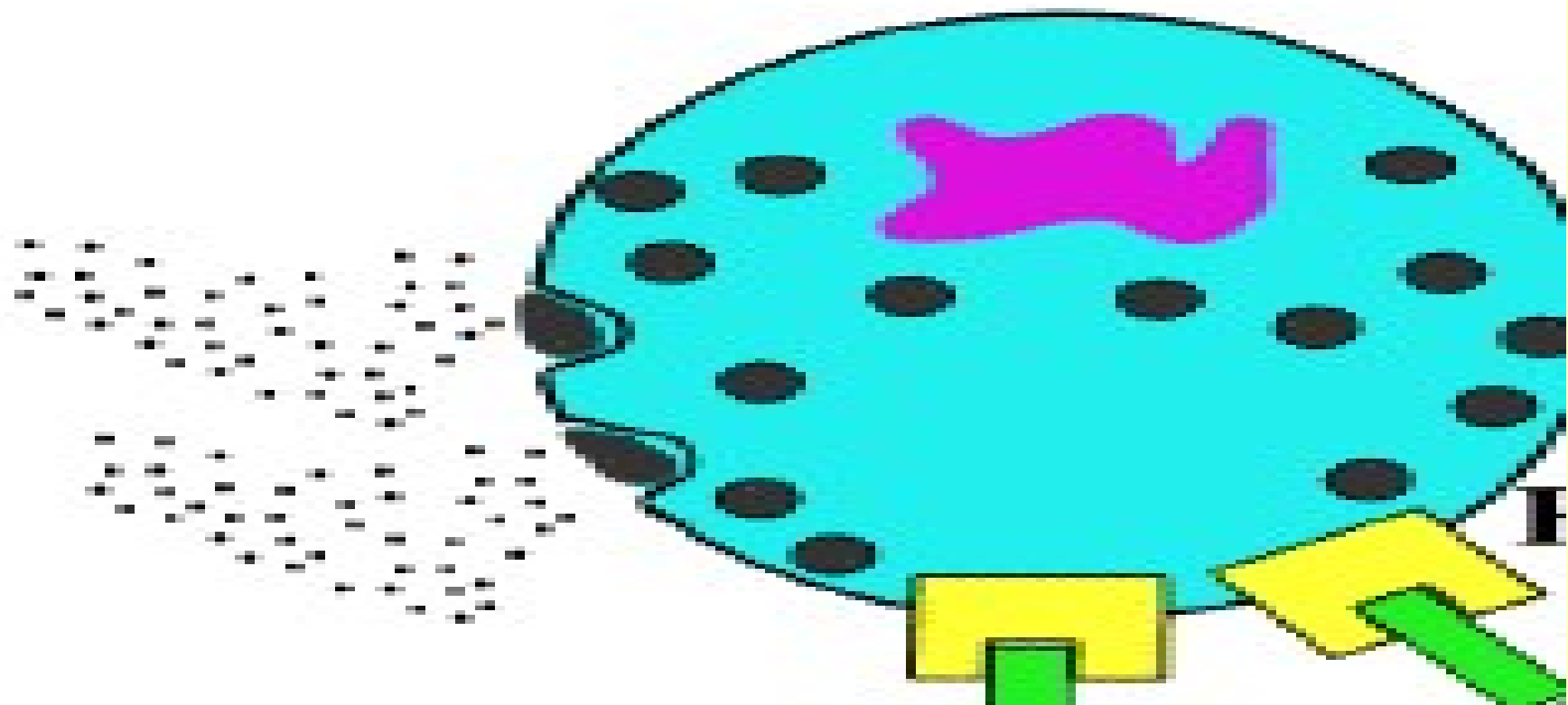
În faza a II-a se produce activarea mastocitelor și degranularea lor.

Alergenul declanșator trebuie să fie multivalent pentru a lega încrucișat două molecule de IgE fixate pe celula efectoră. După legarea încrucișată a receptorilor pentru Fc ϵ , se eliberează conținutul granulelor.

Acești agenți induc pătrunderea Ca^{2+} în mastocit, factor declanșator a fenomenelor biochimice care duc la degranularea și eliberarea mediatorilor

Type I hypersensitivity

Mast cell



Eliberarea mediatorilor preformați

Degranularea mastocitelor este precedată de influxul masiv de Ca^{2+} .

Granulele pline cu mediatori preformați, migrează la periferia celulei, fuzionează cu membrana externă și **eliberează** conținutul:

histamina,

proteaze neutre (triptază-activeaza C3, chimază, carboxipeptidază),

proteoglicani (heparina, condroitin-sulfatul), ce determină simptome alergice

Efectele mediatorilor mastocitari

faza timpurie, *reacțiile anafilactice* se caracterizează printr-o dinamică explozivă a manifestărilor, în decurs de 3-4 minute -datorită eliberării mediatorilor preformați

faza tardivă se produce la 3-4 ore după expunerea la alergen, datorită infiltratului celular, ca răspuns la mediatorii fazei timpurii.

Activarea mastocitelor a condus la producția a 2 categorii de mediatori:

mediatori primari

Histamina, **serotonina**-constricția celulelor endoteliale –crește permeabilitate vasculară-edem tisular, contractia muschi netezi ai tract digestiv, respirator, etapa II-vasodilatatie vase periferice-hipotensiune brutală

Proteaze-secretia de mucus, degradarea tesut conjunctiv

mediatori secundari

Leukotriene--Permeabilitate vasculara, contractia muschi netezi

Prostaglandine--Vasodilatatie, contractia muschi netezi, activarea plachetelor

Bradikinine--Permeabilitate vasculara, contractia muschi netezi

Citokine--efecte numeroase exprimarea molec adeziune pe endoteliul vascular, recrutarea si activarea eozinofile

ECF (eozinofil-chemotactic factor) determină afluxul de eozinofile

NCF (neutrofil-chemotactic factor)

PAF (factorul activator al plachetelor).

Aspecte clinice

Dacă alergenul este injectat în *piele*, reacția este limitată la locul injecției și se numește **anafilaxie (locală) cutanată**, însoțită de eritem (urticarie), angioedem, edem laringian, bronhoconstricție, hipotensiune, aritmie cardiacă.

Anafilaxia generalizată (sistemică) (socul anafilactic) este forma cea mai gravă a hipersensibilității imediate.

se manifestă în primul rând față de **alimente** și se exteriorizează prin *urticarie generalizată* și fata de alți factori: **penicilină, aloseruri, heteroseruri, veninul insectelor** (albină, viespe) și se manifestă prin urticarie generalizată, spasmul mușchilor bronșici, edem laringian, dispnee severă, cianoză, șoc hipotensiv.

Decesul survine în astfel de cazuri datorită **eliberării sistemice de mediatori vasoactivi** care conduce la vasodilatația și contractia mușchilor netezi generalizată determinând o scădere a presiunii sanguine, edem masiv și constricție bronsică.

Reacțiile de hipersensibilitate imediată de tip 1, **induse de medicamente**, se manifestă variat: anafilaxie, urticarie, angioedem.

Reacțiile de hipersensibilitate apar, de cele mai multe ori, în țesuturile bogate în mastocite: tegument, mucoase, mucoasa linguală, plămân, tractul gastrointestinal.

Dacă reacția de hipersensibilitate imediată este localizată în **mucoasa nazală** și în conjunctiva oculară, simptomele includ rinoree, lăcrimare, strănut, congestie nazală, creșterea numărului eozinofilelor în sânge.

Dacă reacția de hipersensibilitate imediată este localizată în **bronhii**, manifestarea clinică este astmul alergic

Dacă reacția de hipersensibilitate imediată este localizată în **tractul gastrointestinal** se constată urticarie, edem Quincke, astm, diaree, vomismente).

Testare: teste cutanate, dozare IgE-RIA

HIPERSENSIBILITATE IMEDIATA TIP II

Cauzată de **anticorpi specifici** care se leaga de **antigenele matricei extracelulare sau față de antigene fixate pe suprafața unei celule sau a unui țesut.**

Mecanismele de instalare sunt: fie dependente de Fc (citotoxicitatea celulară mediată prin anticorpi), fie direct prin recrutarea complementului, pe calea clasică

Celulele implicate la realizarea citotoxicității mediate de anticorpi sunt macrofagele, celulele NK

Anticorprii efectori sunt din clasele IgG sau IgM -cauzeaza distructia tisulară

Celule tinta *majoritatea celulelor din sânge* (elemente figurate: eritrocite, granulocite, trombocite) și *celulele endotelului vascular.*

Antigenul este strain pentru gazda cu exceptia cand reactia este autoimuna

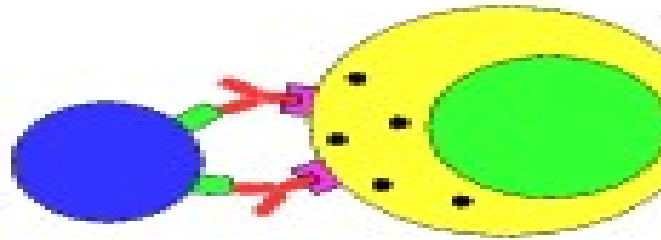
Mecanisme de instalare

Activarea complementului pe calea clasică, prin **anticorprii** fixați pe antigenele de pe suprafața celulelor țintă, conduce la formarea **complexului de atac al** membranei (C5b - C9) care perforează membrana plasmatică și produce citoliza-Eritrocitele sunt cele mai sensibile la acest tip de reacții, fapt demonstrat clinic prin **hemoliza intravasculară.**

Dacă celula țintă, purtătoare de antigen, are pe suprafață anumite subfracțiuni de complement sau anticorpi specifici (rol de opsonine), va avea loc **fagocitarea** sa de către **macrofage** sau alte celule fagocitare prin legarea celulelor fagocitare la țintele lor via C3b sau Fc.

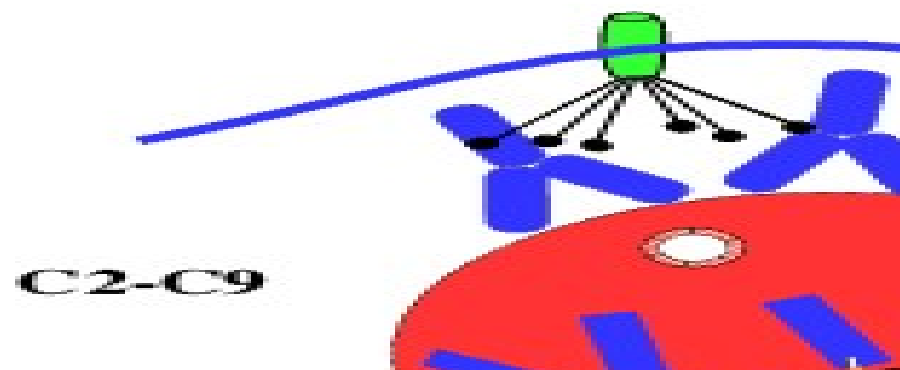
Celulele țintă acoperite cu anticorpi IgG pot fi distruse **nespecific** și printr-un mecanism non-fagocitar: macrofagele și celulele NK prin receptorii lor(R Fc_ε pentru Fc al IgG leagă ținta realizând liza acesteia. Acest proces poartă denumirea de **citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi (ADCC).**

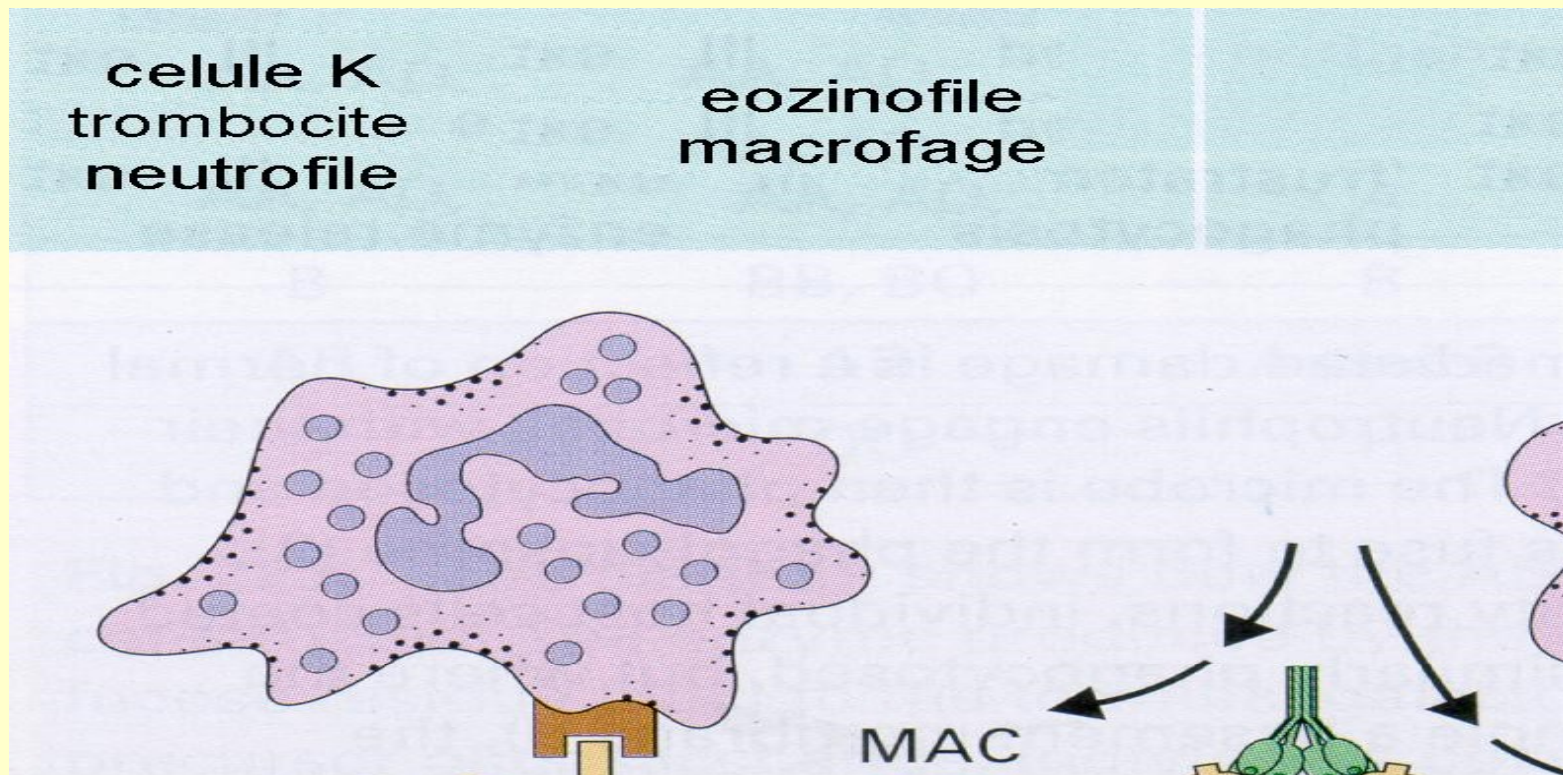
Type II Hypersens



Antibody dependent cell c

classical pathway complem





in **practica** reactii tip II sunt decelate la pacientii cu transfuzii sau la cei cu anumite boli autoimune.

ASPECTE CLINICE

Anemii hemolitice prin alloanticorpi

- *hemoliza posttransfuzială* - subiecții care primesc hematii străine și au anticorpi față de acestea în ser (existenți în mod natural) manifestă anemie hemolitică (anticorpii se fixează pe hematii producând hemoliza dependentă de complement); acești anticorpi denumiți izoaglutinine sunt IgM.
- *anemia hemolitică a nou-născutului* - prin incompatibilitate de Rh: o mamă Rh negativ (RhD⁻) poate fi sensibilizată în prezența eritrocitelor fătului său (RhD⁺) prin intermediul placentei; anticorpii anti-D, formați la mamă pot străbate și ei placentă și vor intra în reacție cu antigenul D de pe globulele roșii ale fătului conducând la distrucția lor (prin aderență opsonică).
- *anemia hemolitică autoimună* - când pacientul este sensibilizat la propriile eritrocite; se caracterizează prin distrucție eritocitară accentuată, mediată de autoanticorpi IgG sau IgM anti-antigene eritrocitare Rh, I, P care produc liza mediată de complement sau aglutinarea hematiilor în anumite condiții de temperatură (aglutinine la cald, aglutinine la rece). Anemiile hemolitice autoimune pot fi idiopatice sau secundare unor infecții, boli autoimune sau unor imunoproliferări.

Boli imunhemolitice cu origine medicamentoasă

- *trombocitopenii* cauzate de anumite medicamente (purpura trombocitopenică instalată după administrarea de sedative);
- *agranulocitoze induse de medicamente* - distrugerea leucocitelor proprii poate fi cauzată de anticorpii sintetizați față de chimioterapicele care aderă la leucocite și funcționează ca haptene; sulfapiridina și aminopirina.
- - *purpura trombocitopenică idiopatică acută* - este mai frecventă la copii decât la adulți; distrugerea trombocitelor poate fi datorată anticorpilor față de agenții infecțioși (ex: virusul ruzeolei) care aderă la trombocite.

Reacția secundară de respingere a grefelor de țesuturi sau organe - în procesul de reject al grefelor, în afară de reacția mediată-celular, (fagocite NK)

HIPERSENSIBILITATEA TIP III

Reacțiile de hipersensibilitate imediată tip III pot fi declanșate de antigene solubile

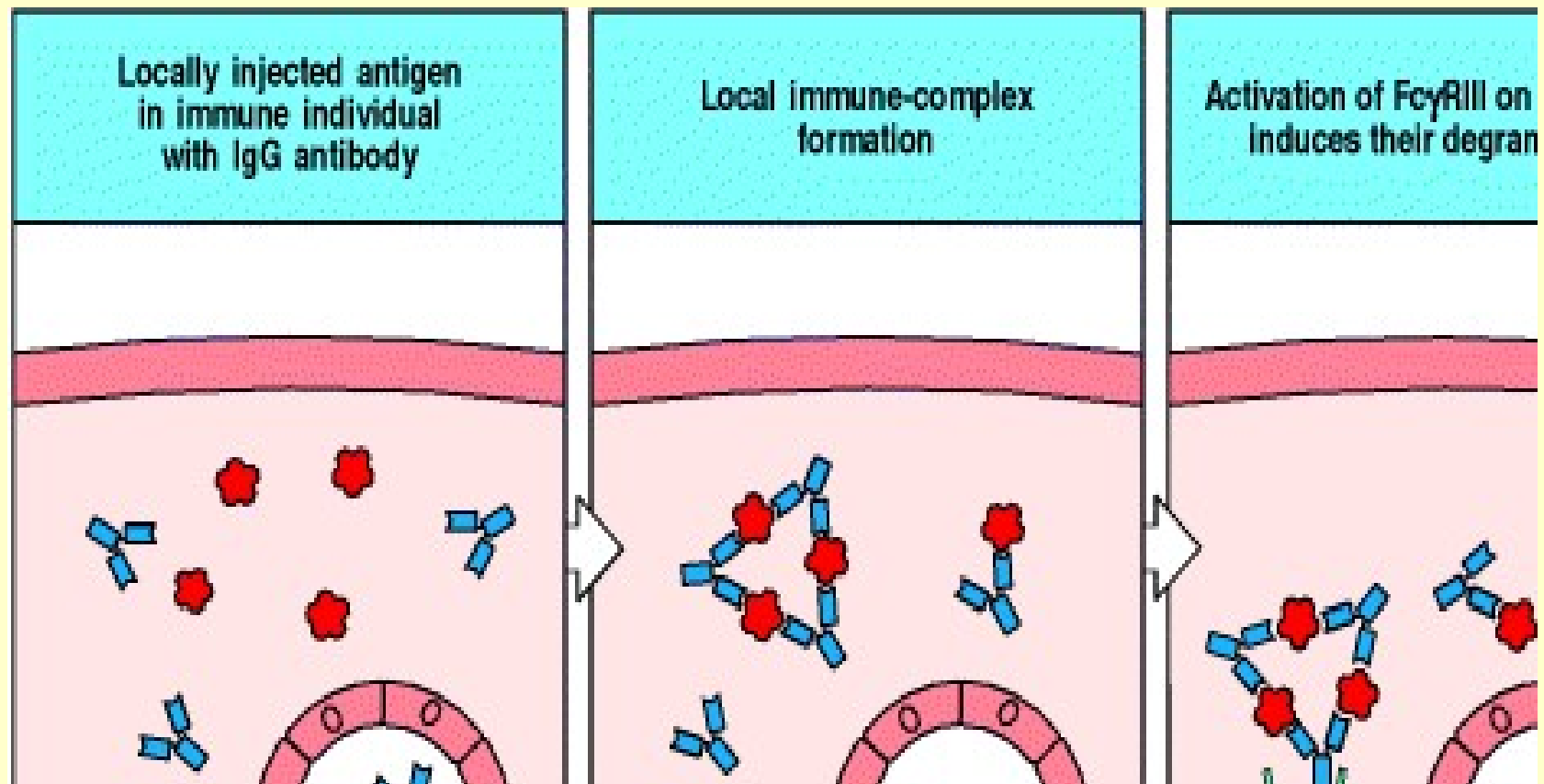
Patologia este cauzată prin depozitarea de agregate antigen-anticorp(CI) în anumite situsuri celulare

Agregatele **mari** fixează complementul și sunt rapid îndepărtate din circulație de către sistemul mononuclear fagocitar.

Complexele circulante mici formate în exces de antigen tind să se depună în peretii vaselor sanguine. Ele se pot lega la receptori Fc de pe leucocite, conducând la injurii tisulare.

Hipersensibilitatea tip III –locală (reactia Arthus)- apare la nivel cutanat la indivizii sensibilizați care posedă **anticorpi IgG** față de antigenul sensibilizant. Când **antigenul** este injectat în piele anticorpii circulanti difuzează în piele formând complexe imune locale.

Aceste **complexe**(prin exces de **atc**)**leaga receptori Fc** de pe **mastocite** și alte leucocite care creează un răspuns local inflamator cu **creșterea permeabilității**, permitând trecerea fluidelor și celulelor, în special leucocite polimorfonucleare să intre în țesuturi din vasele locale. De asemenea **CI activează complementul**, eliberând **C5a** care contribuie la reacția inflamatorie prin legarea la R pt C5a de pe leucocite urmata de activarea și atracția lor chemotactică la locul inflamației. Sunt activate mastocitele purtătoare de RFcy, celulele inflamatorii invadează locul și cresc permeabilitatea vaselor și fluxul sanguin. Acumularea plachetelor în vasele locale, conduce la ocluzia vaselor.



Reactia Arthus

Unele **alergene inhalate** provoaca raspunsuri mai ales in IgG decat IgE, poate pt ca sunt prezente la titruri relativ inalte în aerul inhalat.

Cand persoana este expusa la doze inalte antigen inhalat, se formeaza complexe imune, in peretii alveolelor pulmonare. Aceasta conduce la acumularea de fluid, proteine si celule in acesti pereti, incetinind schimburile gazoase si compromitand functia plamanilor-de ex. expunerile repetate a fermierilor la sporii din fan-determina boala „**plamanul de fermier**„

Reacția de hipersensibilitate tip III sistemică (boala serului)

- ✓ poate lua naștere prin injectarea unor cantități mari dintr-un antigen străin care se catabolizează greu,
- ✓ frecvent descrisă după administrarea unui **anti-ser** obținut pe cal (antitoxina difterică, tetanică). Boala serului apare la 7–10 zile după injectare, timp necesar răspunsului primar în care are loc comutarea sintezei anticorpilor IgM spre IgG specifici antigenelor străine din serul de cal.
- ✓ apare și după utilizarea **serului antilinfocitar** (folosit ca agent imunosupresiv la recipientii de transplant, și rar
- ✓ în administrarea **streptokinazei** folosite ca agent trombolitic la tratarea bolnavilor cu infarct miocardic sau atac de cord.

Trasaturile clinice: frison, febra, rash, urticarie, artrite și uneori glomerulonefrite. Urticaria-rolul histaminei în cadrul **degranularii mastocitare** (produse aici prin fixarea IgG din complexe imune prin intermediul RFc γ III, de mastocit)

Raspunsuri similare in 2 situatii in care antigenul persista:

endocardita bacteriana subacută sau hepatita virala cronică -cand un raspuns adaptativ in anticorpi, de eliminare a unui agent infectios, nu este eficient— cand se genereaza continuu multiple antigene bacteriene si virale prin multiplicarea agentilor infectiosi, in prezenta unui persistent raspuns in anticorpi care incearca sa elimine agresorii. CI determina linjurii in vasele sanguine mici din multe organe si tesuturi, cum sunt rinichii, pielea, sistemul nervos.

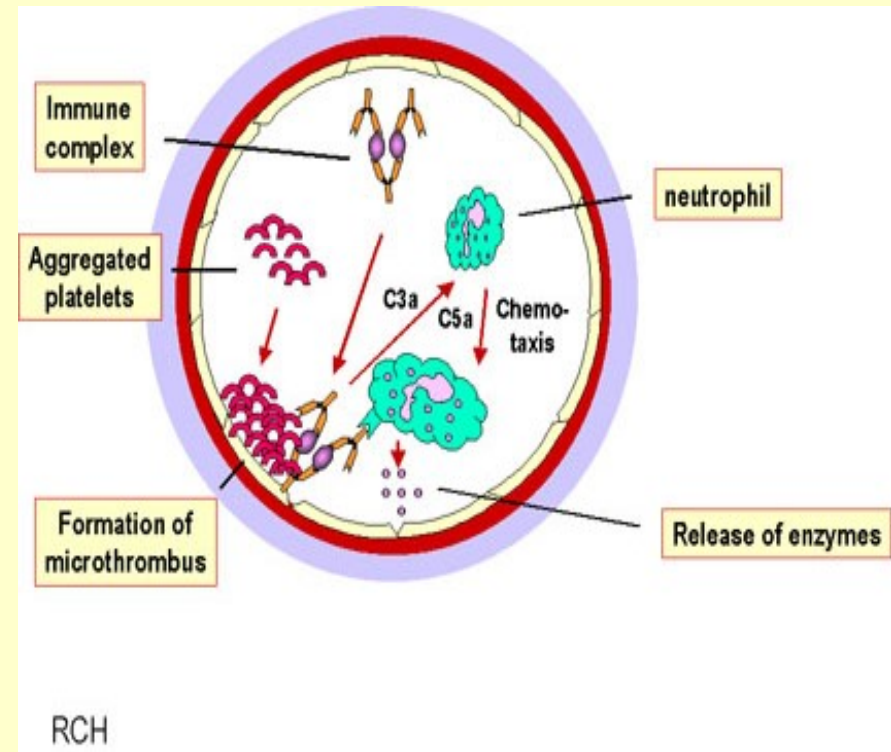
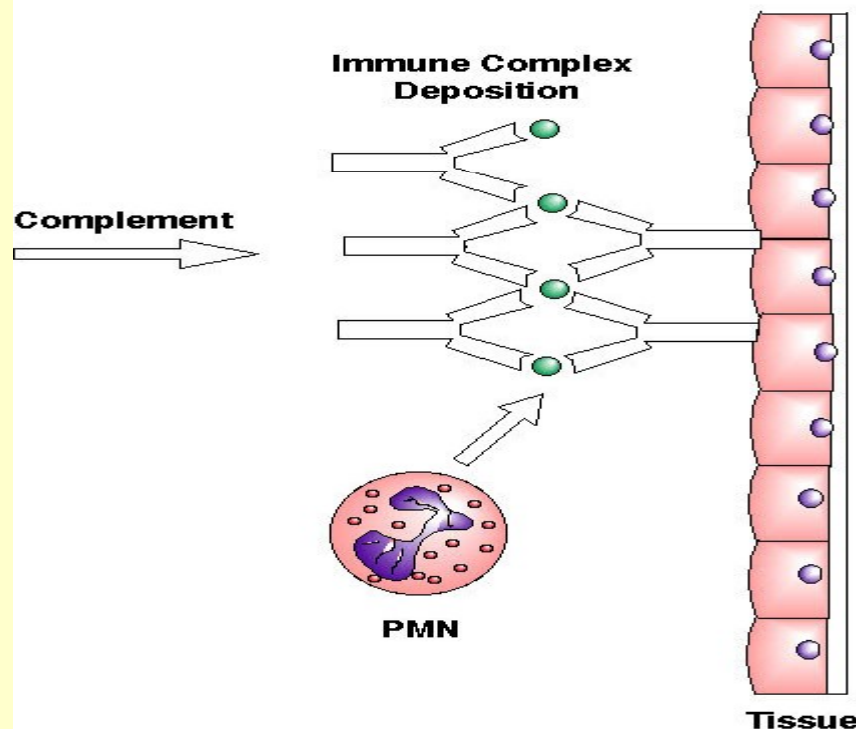
-complexele imune se pot forma in boli autoimune (lupus sistemic eritematos-cand (auto)antigenul persistă, depunerea complexelor imune continuă si apar leziuni serioase.

Mecanisme.

Complexele antigen-anticorp declanșează o varietate de procese inflamatorii:

- interacționează direct cu bazofilele și trombocitele (via receptorii Fc) și induc eliberarea de amine vaso-active;
- stimulează macrofagele în eliberarea de TNF și IL-1, importanți factori pe parcursul inflamației;
- fixează complementul cu inițierea activității anafilactice și chemotactice a componentelor C4a, C3a și C5a

Type III Hypersensitivity



Formarea complexelor imune determina eliminarea antigenului așa că boala serului este o boala care se autolimitează

HIPERSENSIBILITATEA TIP IV (INTÂRZIATĂ)

mediată celular prin – celule T efectorii antigen-specific (T_H1 si CD8 Tcitotoxice).

Mecanisme de instalare:

APC, celula dendritică din tesut fixeaza antigenul, il proceseaza si il expune ca fragmente peptidice legate la molecule MHC II adecvate unui limfocit T_H1 (T_{DTH}) - antigen specifice care patruleaza acest tesut.

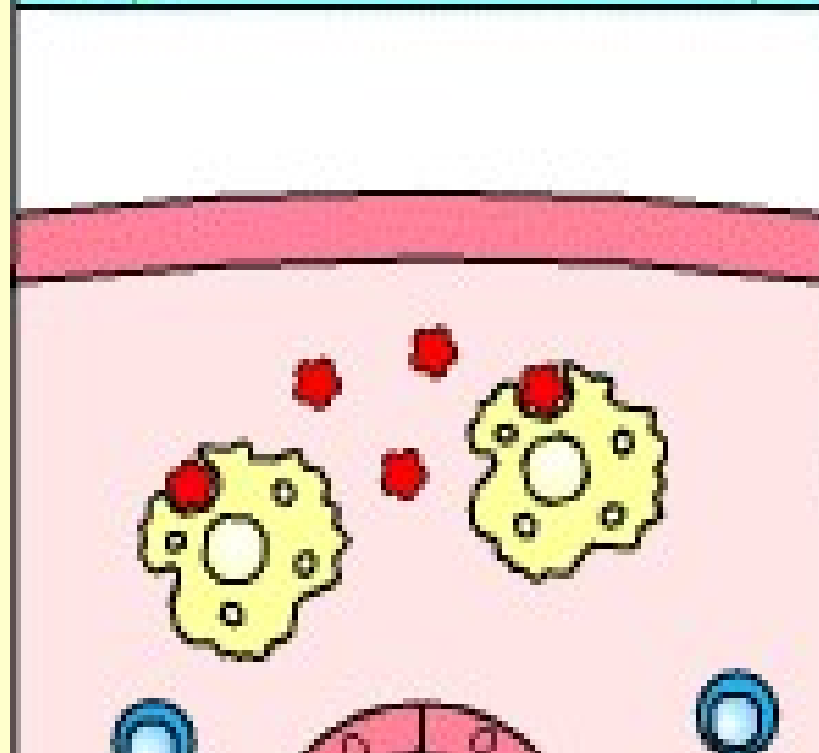
are loc activarea celulelor T cu

productia de **citokine** cum sunt: chemochine (pt macrofage, alte celule T, neutrofile), **TNF β beta** si **IFN γ** .

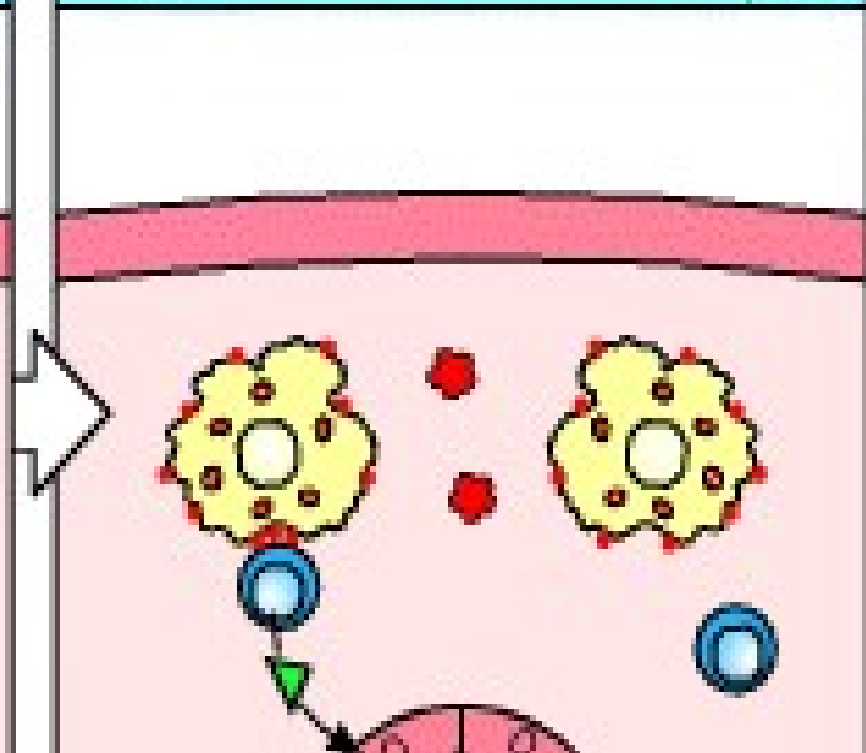
Eliberarea acestor mediatori **activeaza celulele endoteliale locale**, recruteaza celule dintre care domina **macrofagele** si **cauzeaza acumularea de fluide si proteine**;din acest moment leziunea devine aparentă.

Se produce **un infiltrat celular cu celule mononucleare** (in care predomina limfocite T si macrofage) care atinge un maxim la 48-72 ore.

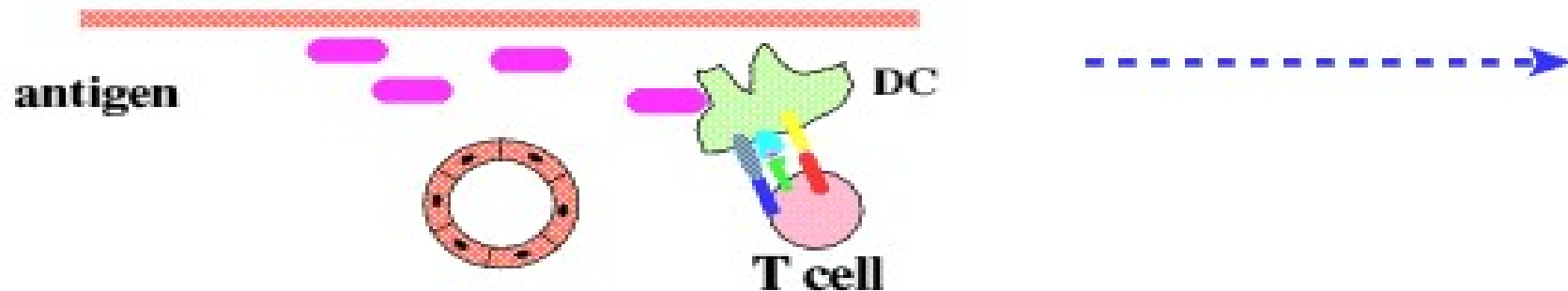
Antigen is injected into subcutaneous tissue and processed by local antigen-presenting cells



A T_H1 effector cell recognizes antigen and releases cytokines which act on vascular endothelium



Type IV Hypersensitivity



observatii recente- datorita naturii si kineticii reactiei, se crede ca activarea celulelor T_H1 de memorie este principalul responsabil pentru propagarea raspunsului dar unele reactii tip IV cer prezenta anticorpilor 'naturali' IgM si a complementului pentru initiere

deci in declansarea r tip IV pe langa implicarea limfocitelor T si mf, un rol important il au si anticorpii si complementul

Exemple stari hipersensibilitate IV:-ex clasic tuberculoza, expunerea la saruri ale metalelor, si la alte s.chimice reactive - cand antigenul trebuie sa fie un complex din haptena si peptide self si sa se izoleze celule T specifice pentru reactivii respectivi(de ex. Ni^{++} sau dinitrofluorobenzen).

- 1.-leziunea tisulară este cauzată de activarea macrofagelor de celulele T_H1 -determinand un raspuns inflamator
- 2.- leziunea tisulară este cauzată de activarea macrofagelor de celulele T_H2 -ale raspunsului inflamator, in care predomină eozinofilele
- 3.-leziunea este cauzată direct de celulele T citolitice

se pot incadra in 3 sindroame **conform cu ruta prin care antigenul** intra in corp.In tipul de

- **hipersensibilitate intarziat** antigenul este injectat in piele,
- **in hipersensibilitatea de contact** antigenul este absorbit prin piele,
- iar in enteropatia glutenica este absorbit prin intestin.

Type IV hypersensitivity reactions are mediated by antigen	
Syndrome	Antigen
Delayed-type hypersensitivity	Proteins: Insect venom Mycobacterial proteins (tuberculin, lepromin)
Contact	Haptens: Pentadecacatechol (poison ivy) DNFB

Prototipul r de **hipersensib intarziata** - Testul la tuberculina-reactie inflamatorie locală mediată celular declansata la 24-72 ore. Raspunsul este mediat de T_H1 care intra la sediul injectarii antigenului , recunosc complexe MHC-peptide de pe APC si elibereaza citokine proinflamatorii $IFN-\gamma$ si $TNF-\beta$, care stimuleaza exprimarea moleculelor de adeziune pe endotelium , cresterea permeabilitatii vaselor locale, permitand plasmei si celulelor accesorii sa intre in sediul conflict; apare edemul. Raspunsul amplu apare dupa 24-48 ore dupa provocare. Interpretare

Hipersensibilitatea de contact (*dermatite de contact*)

Hipersensibilitatea de contact este caracterizată printr-o reacție eczematoasă la locul de contact cu un alergen.

Se manifestă ca o reacție exagerată a pielii la contactul cu unele metale (Ni, Hg, Cr), unele cosmetice, substanțe de origine vegetală (semințe de bumbac, citrice, tomate), medicamente (neomicină, penicilină), ierbicide, insecticide, coloranți.

Complexul dintre haptena (constituentul imunologic activ al antigenului) și **proteine cu rol de purtători** (din epiderm) este internalizat de celulele **Langerhans** din epidermă care apoi migrează în ganglionii limfatici regionali; aici aceste celule prezintă complexul procesat în asociere cu moleculele MHC II limfocitelor **$CD4^+$ Th1 cu memorie**, care activate (și în prezența IL-1 eliberată de celulele Langerhans) eliberează **$IFN-\gamma$ și IL-17, IL-2** prin intermediul cărora vor fi activate **keratinocitele**. La rândul lor acestea vor secreta citokine proinflamatorii (**IL-1, IL-6 și GM-CSF**) care vor perpetua proliferarea și activarea limfocitelor **$CD4^+$** . Sunt apoi cooptate și macrofagele prin IL-2 și $IFN-\gamma$, care sunt atrase spre piele. Citokinele eliberate intensifică procesul inflamator prin inducerea migrării Monocite-mf, limfocite.

Hipersensibilitatea granulomatoasă

Boala Crohn

Lepa

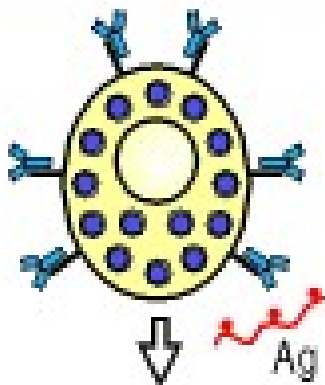
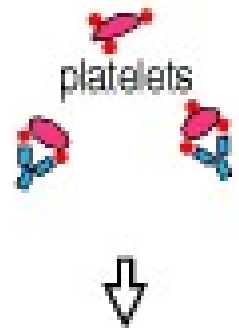
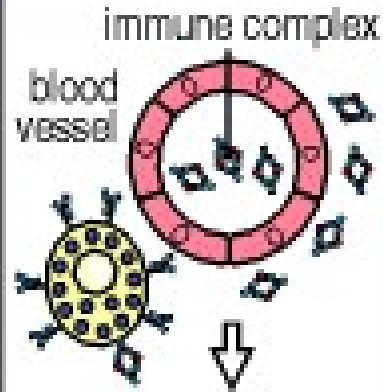
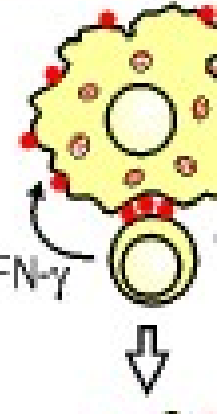
Tuberculoza

Sarcoidoza

Schistosomiatoza

bruceloza

Atg-mf-IL-12-Th1-citokine-Mf ;incap de a fagocita-celule epiteloidesecreta cant mari de TNFalfa

	Type I	Type II	Type III	
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	T_H1 cells
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Soluble antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	FcR^+ cells (phagocytes, NK cells)	FcR^+ cells Complement	Macrophage activation
				

Tipurile I-III de hipersensibilitate, mediate de anticorpi, se disting prin

- recunoașterea unor categorii diferite de antigene si
- prin implicarea unor clase diferite de anticorpi.

Raspunsurile din H.Tipul I- sunt mediate prin IgE, care induc activarea mastocitelor

Raspunsurile din H.Tipul II, III- sunt mediate prin IgG, care angajeaza mecanisme mediate Fc-receptor si prin complement sau mecanisme de grade variate, depinzand de subclasa de IgG si de natura antigenului implicat.

Raspunsurile din Tipul II sunt directionate impotriva antigenelor de suprafata sau din matrixul celular in timp ce

in tipul III raspunsurile sunt orientate fata de antigene solubile; leziunile tisulare implicate sunt cauzate de raspunsurile declansate prin complexe imune.

Timpul de initiere

Tip I	2-30 min
Tip II	5-8 hrs
Tip III	2-8 hrs
Tip IV	24-72 hrs

Trasaturi fundamentale ale reacțiilor de hipersensibilitate:

reacțiile de hipersensibilitate necesită stimularea prealabilă (sensibilizarea) organismului uman sau animal cu antigenul inductor (alergenul);

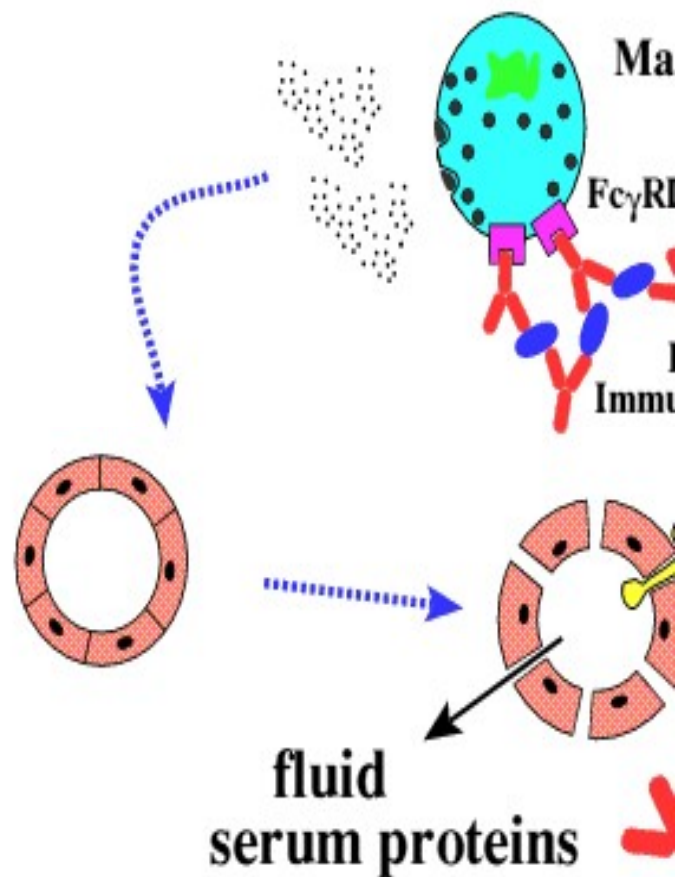
-între momentul contactului cu doza sensibilizantă și momentul administrării este necesară o perioadă de timp variabilă pentru sinteza efectorilor reacției (anticorpi) sau pentru expansiunea clonelor de limfocite.

-organismele sensibilizate prezintă un răspuns imun de tip umoral sau celular ;starea de hipersensibilitate este mediată de efectorii răspunsului imun;

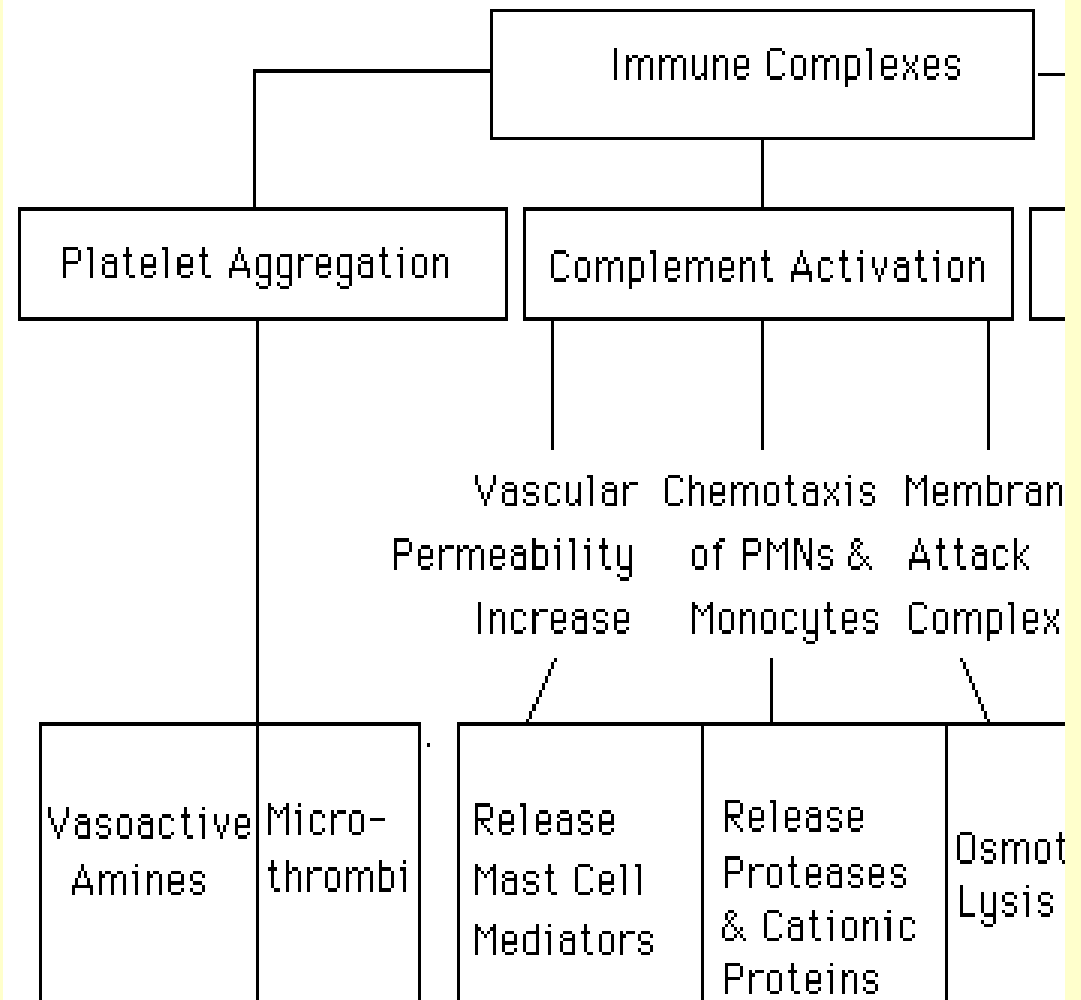
-reacțiile de hipersensibilitate imediată se transferă prin ser de la un organism hipersensibil la unul sănătos. Pentru ca reacția de hipersensibilitate să se manifeste, serul trebuie să se injecteze într-un țesut vascularizat.

-Reacțiile de hipersensibilitate întârziată se transferă prin intermediul *limfocitelor* viabile.

Type III Hypersensitivity



Immune Complex-Mediated (Type III) Hypersensitivity



Debutul bolii coincide cu **dezvoltarea anticorpilor fata de proteinele solubile** abundente din serul strain cu care formeaza **complexe imune**

Complexele imune **fixeaza complementul** si poate lega **leucocitele** activate purtatoare de receptori pt Fc and complement; aceasta cauzeaza raspandirea injuriilor tisulare.

În continuare are loc **acumularea de PMN** care în cursul fagocitării complexelor imune eliberează **enzime lizozomale**; aceste enzime conduc la **distrugerea tunicii elastice** a arterelor (boala serului), **membranei bazale a glomerulilor** rinichiului (glomerulonefrita), pereților vaselor mici (reacții Arthus), **cartilagului articular** (artrita reumatismală) sau membrana bazală a pielii (pemfigus).

C4a, C3a și C5a pot induce contracții ale endoteliului sau deschiderea joncțiunilor celulare permțând complexelor solubile să se depună pe membrana bazală și celulelor inflamatorii să intre în țesuturi.

Studii experimentale recente —exista similitudini între hipersensibilitatile tip I si III, se deosebesc prin tipul de anticorpi efectori IgE si respectiv IgM ,sintetizati in raport cu categoria de antigen declansator.

Formarea complexelor imune determina eliminarea antigenului asa ca boala serului este o boala care se autolimiteaza.