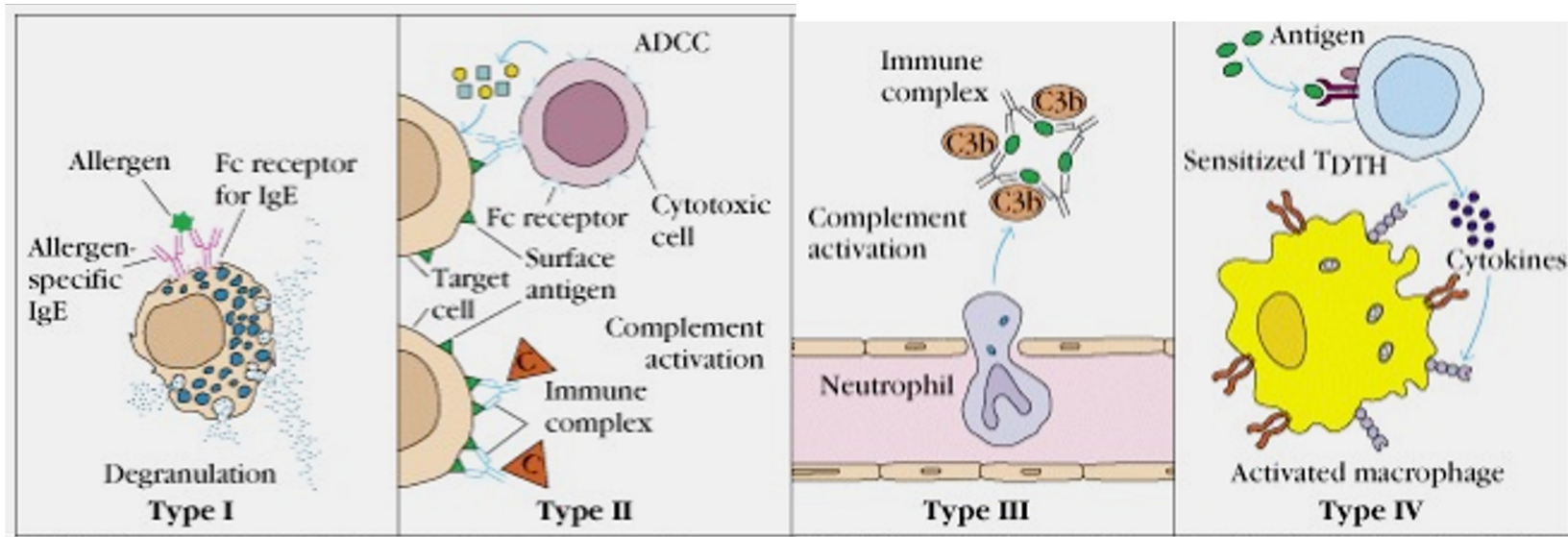


Le reazioni di ipersensibilità

Ipersensibilità: risposta inappropriata del sistema immunitario

	Tipo I	Tipo II		Tipo III	Tipo IV	
Risposta immune	IgE	IgM IgG		IgG	Cellule T _H 1	CTL
Antigene	Antigene solubile	Antigene cellula o matrice-associato	Recettore cellulare di superficie	Antigene solubile	Antigene solubile	Antigene cellula-associato
Meccanismo effettore	Attivazione dei mastociti	Complemento, cellule FcR ⁺ (fagocitosi,	Anticorpi alteranti la segnalazione	Fagocitosi complemento-mediata	Attivazione macrofagica	Citotossicità



tempi: 2-30 min

5-8 ore

2-8 ore

24-72 ore

IPERSENSIBILITÀ

Una risposta immunitaria:

INAPPROPRIATA → antigene = patogeno

PERSISTENTE → manifestazioni patologiche

Una caratteristica comune alle reazioni di ipersensibilità:

l'organismo deve venire a contatto con l'antigene almeno due volte!

L'ipersensibilità di I tipo

- Definita anche reazione allergica o atopica
- Esiste una predisposizione genetica, ma sono fattori ambientali a scatenare la reazione
- La reazione è innescata nel giro di pochi minuti dal contatto con allergeni quali il polline, la polvere, alcuni alimenti
- E' caratterizzata da una produzione preferenziale di anticorpi IgE che attivano i mastociti e i granulociti basofili.

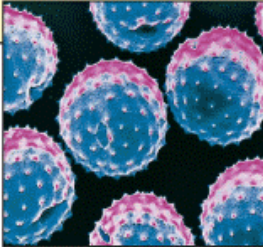




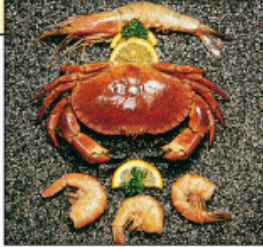


Comuni fonti di allergeni	
<p>Sostanze inalate</p> <p>Pollini Forfora di animali domestici Muffe Feci di piccoli animali (es. acaro della polvere)</p>	 <p>polline</p>  <p>acaro delle polvere</p>
<p>Sostanze inoculate</p> <p>Veleni di insetti Vaccini Farmaci Proteine somministrate a scopo terapeutico</p>	 <p>vespe</p>  <p>farmaci</p>
<p>Sostanze ingerite</p> <p>Cibo Farmaci somministrati per via orale</p>	 <p>arachidi</p>  <p>crostacei</p>
<p>Sostanze cui si è esposti per contatto</p> <p>Foglie Prodotti industriali di origine vegetale Prodotti industriali sintetici Metalli</p>	 <p>edera velenosa</p>  <p> nichel</p>

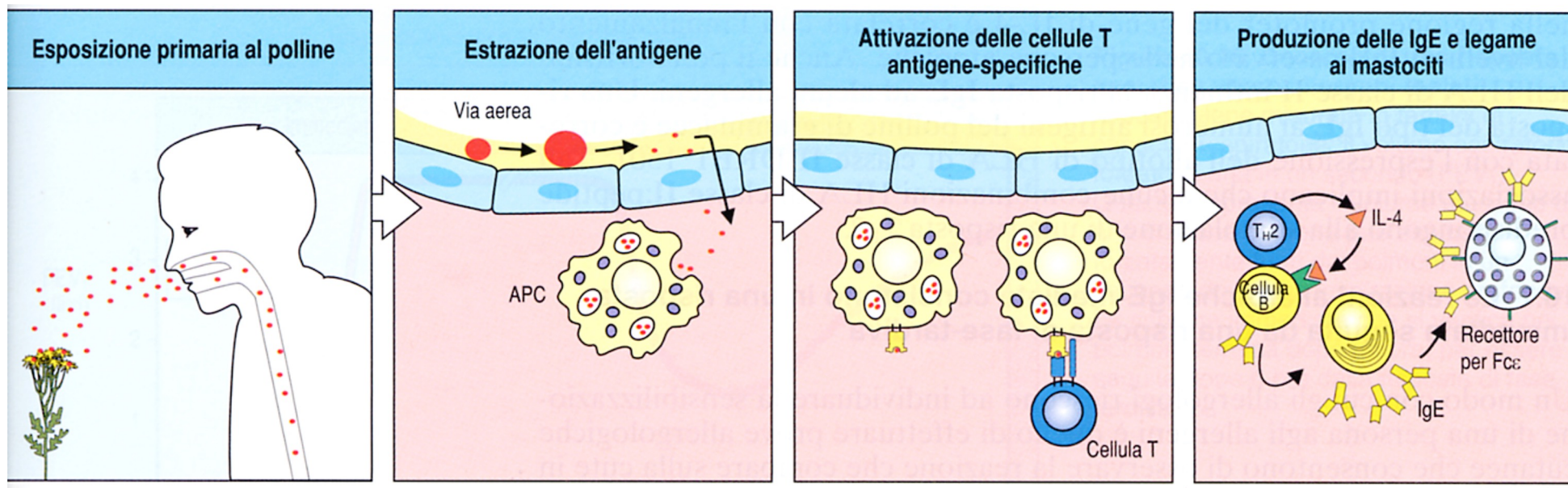
Figura 12.1 Alcune sostanze che sono causa di reazioni di ipersensibilità.



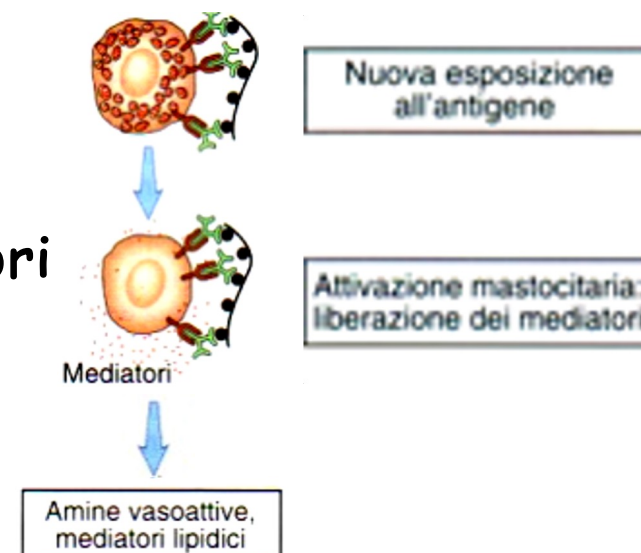
Peter Parham
Il Sistema Immunitario
EdiSES

Ipersensibilità di I tipo:

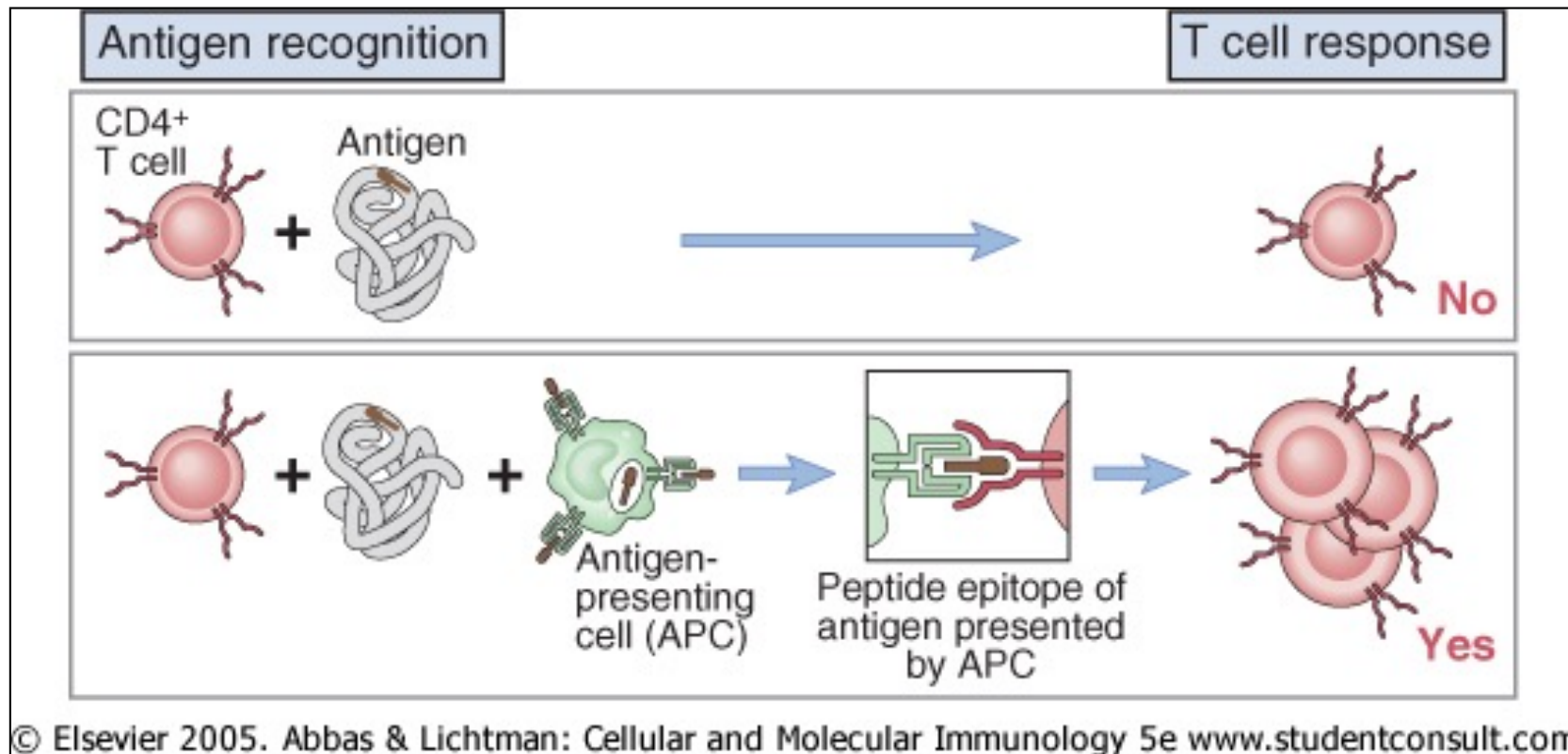
fase di sensibilizzazione ad un allergene assunto per inalazione



La seconda esposizione allo stesso allergene induce l'attivazione dei mastociti e il conseguente rilascio dei mediatori infiammatori



Il linfocita T non è in grado di riconoscere l'antigene nella sua conformazione nativa.....



....ma ha bisogno dell'intervento di cellule accessorie!

Antigen Presenting Cells

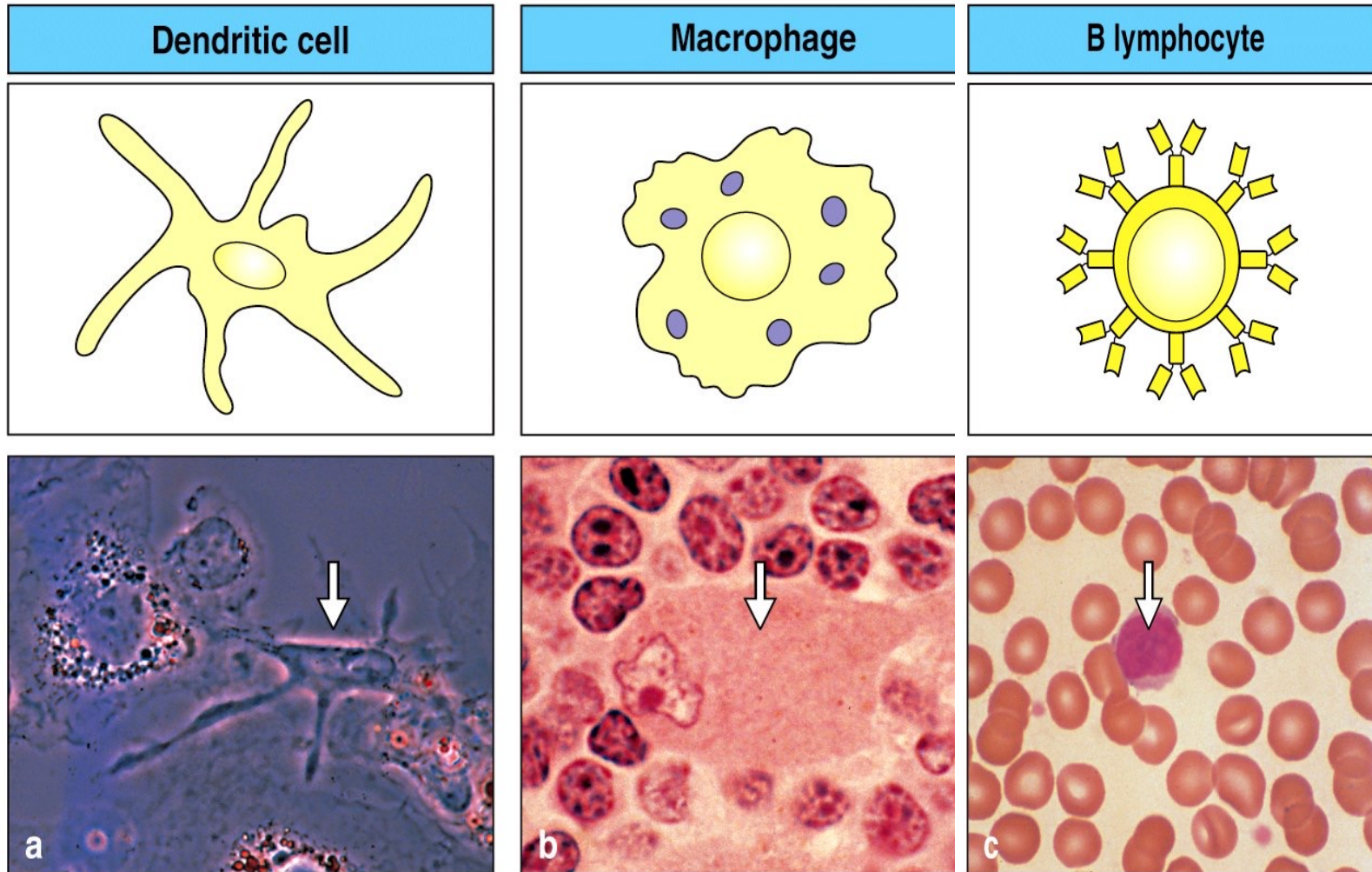
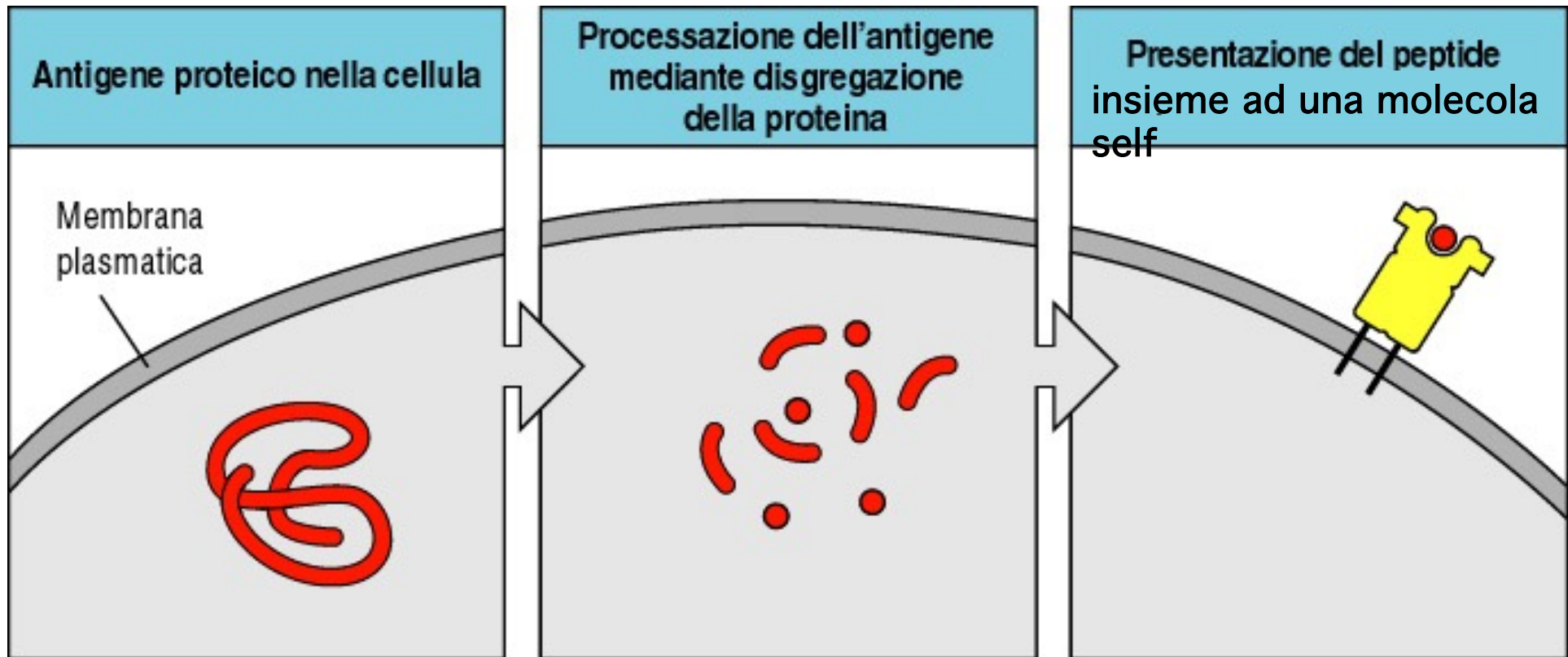


Figure 1-22 part 1 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

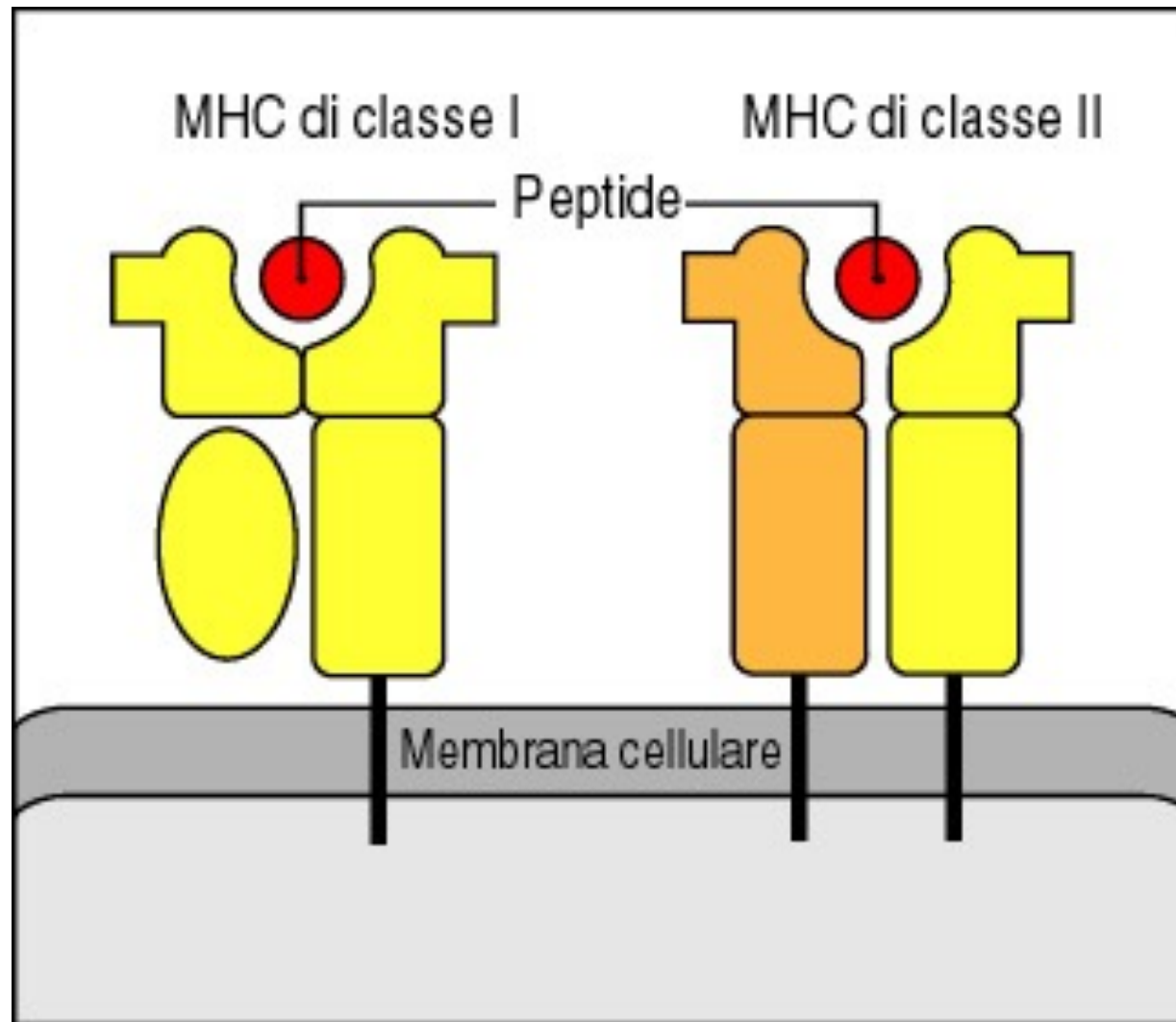
Cellule dendritiche, macrofagi e linfociti B sono **APC professionali**, ossia sono cellule specializzate nel presentare gli antigeni ai linfociti T

Le cellule accessorie processano e presentano l'antigene estraneo.....

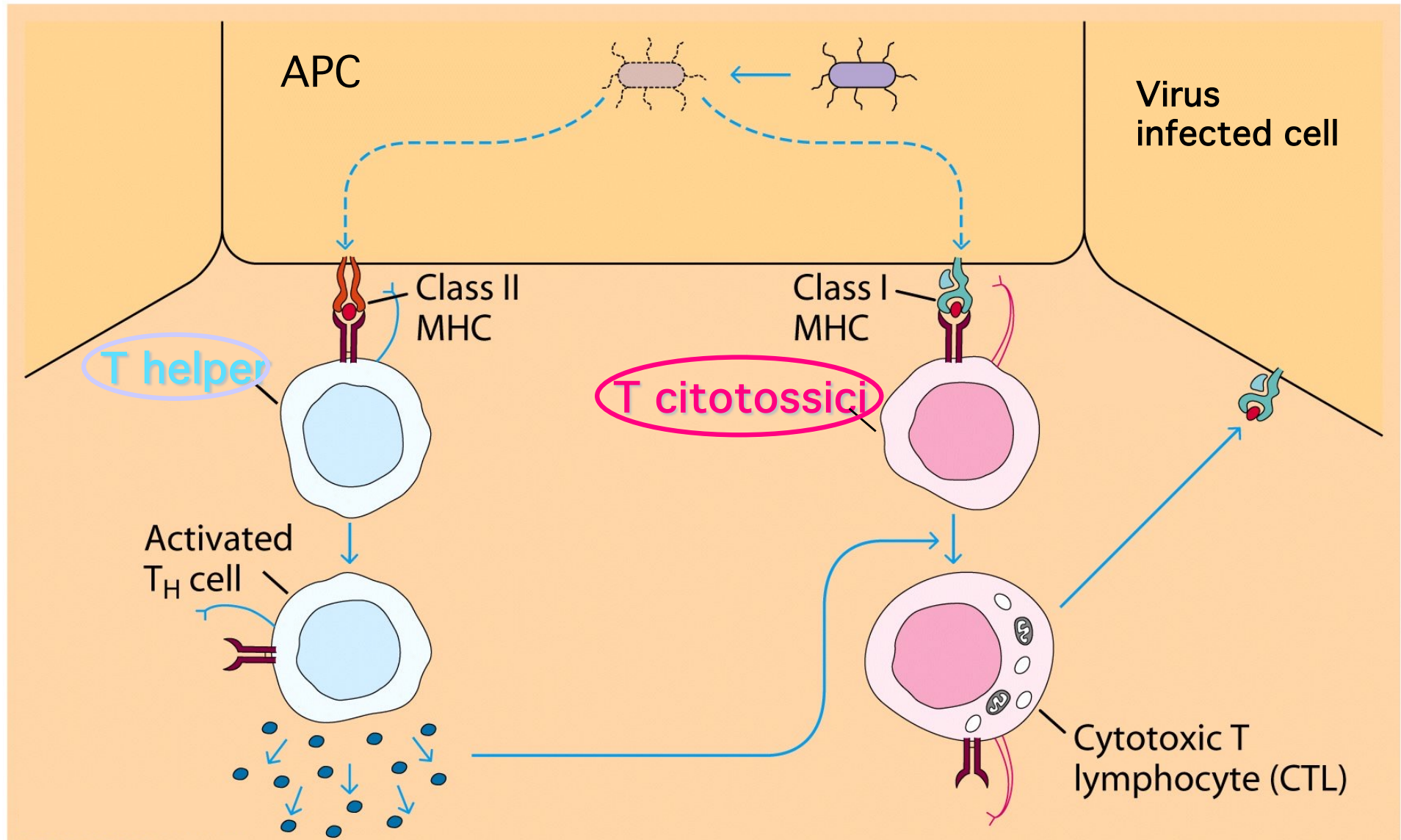


.....associato ad una molecola self =
la molecola del complesso maggiore di istocompatibilita'

Esistono due classi di molecole MHC



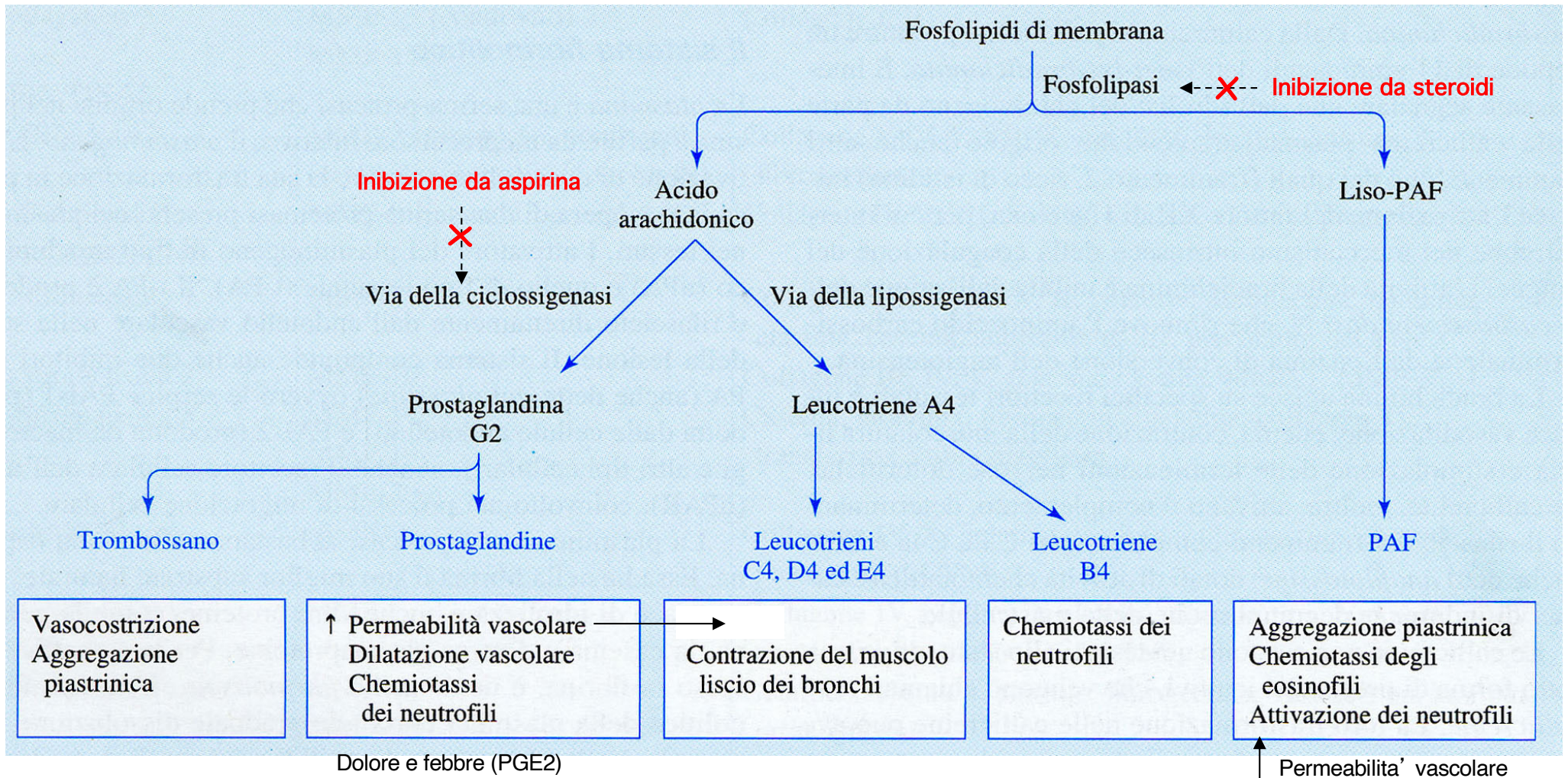
IL PEPTIDE ASSOCIATO A MOLECOLE MHC DI CLASSE I E II E' PRESENTATO DALLE APC A LINFOCITI T DIVERSI



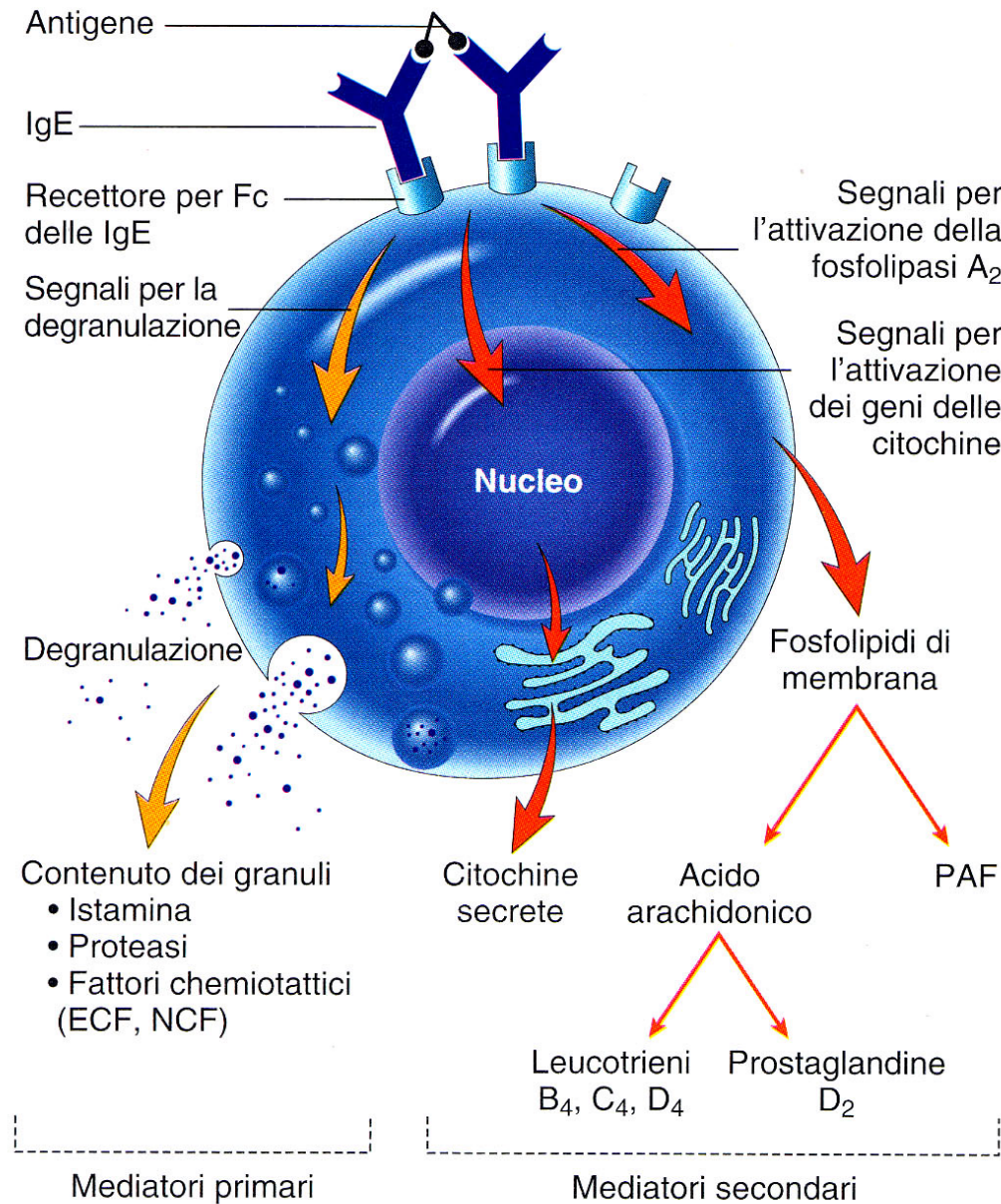
Mediatori di nuova sintesi:

METABOLITI DELL' ACIDO ARACHIDONICO

L'acido arachidonico è presente a livello dei lipidi di membrana in particolare di mastociti, piastrine e macrofagi



I MASTOCITI: mediatori cellulari della reazione allergica



Classe di prodotti	Prodotto	Effetti biologici
Enzimi	Triptasi, chimasi, catepsina G, carbossipeptidasi	Rimodellamento della matrice del tessuto connettivo
Mediatori tossici	Istamina, eparina	Tossicità per i parassiti, aumento della permeabilità vascolare, contrazione della muscolatura liscia
Citochine	TNF- α (in parte preformato e immagazzinato nei granuli)	Promozione dell'infiammazione, stimolazione della produzione di citochine da parte di numerosi tipi cellulari, attivazione endoteliale
	IL-4, IL-13	Stimolazione e amplificazione della risposta delle cellule T _{H2}
	IL-3, IL-5, GM-CSF	Promozione di produzione e attivazione degli eosinofili
Chemochine	CCL3	Chemiotassi per monociti, macrofagi e neutrofilii
Mediatori lipidici	Leucotrieni C ₄ , D ₄ ed E ₄	Contrazione della muscolatura liscia, aumento della permeabilità vascolare, secrezione di muco
	Fattore di attivazione piastrinica	Chemiotassi per i leucociti, amplificazione della produzione di mediatori lipidici, attivazione di neutrofilii, eosinofili e piastrine



Peter Parham
Il Sistema Immunitario
 Edises

Figura 12.5 Molecole rilasciate dai mastociti in seguito a stimolazione da parte del legame dell'antigene alle IgE. Nelle celle in rosso sono mostrate le molecole preformate (proteasi, istamina, eparina e TNF- α) contenute in granuli e rilasciate in seguito all'attivazione dei mastociti. Il TNF- α è anche prodotto successivamente all'attivazione dei mastociti. Nelle celle in bianco sono illustrate le molecole sintetizzate e rilasciate solo in seguito all'attivazione dei mastociti.

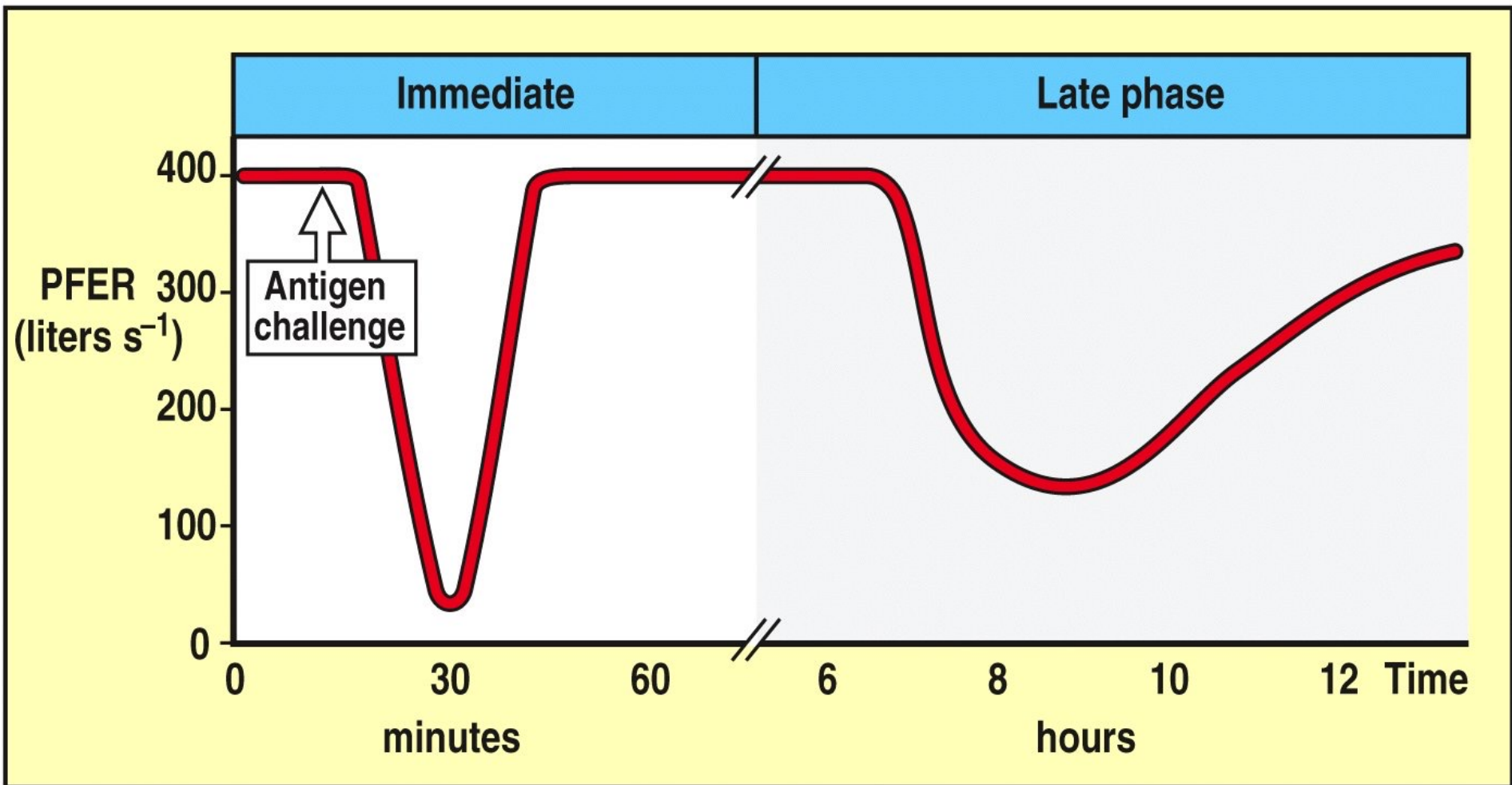
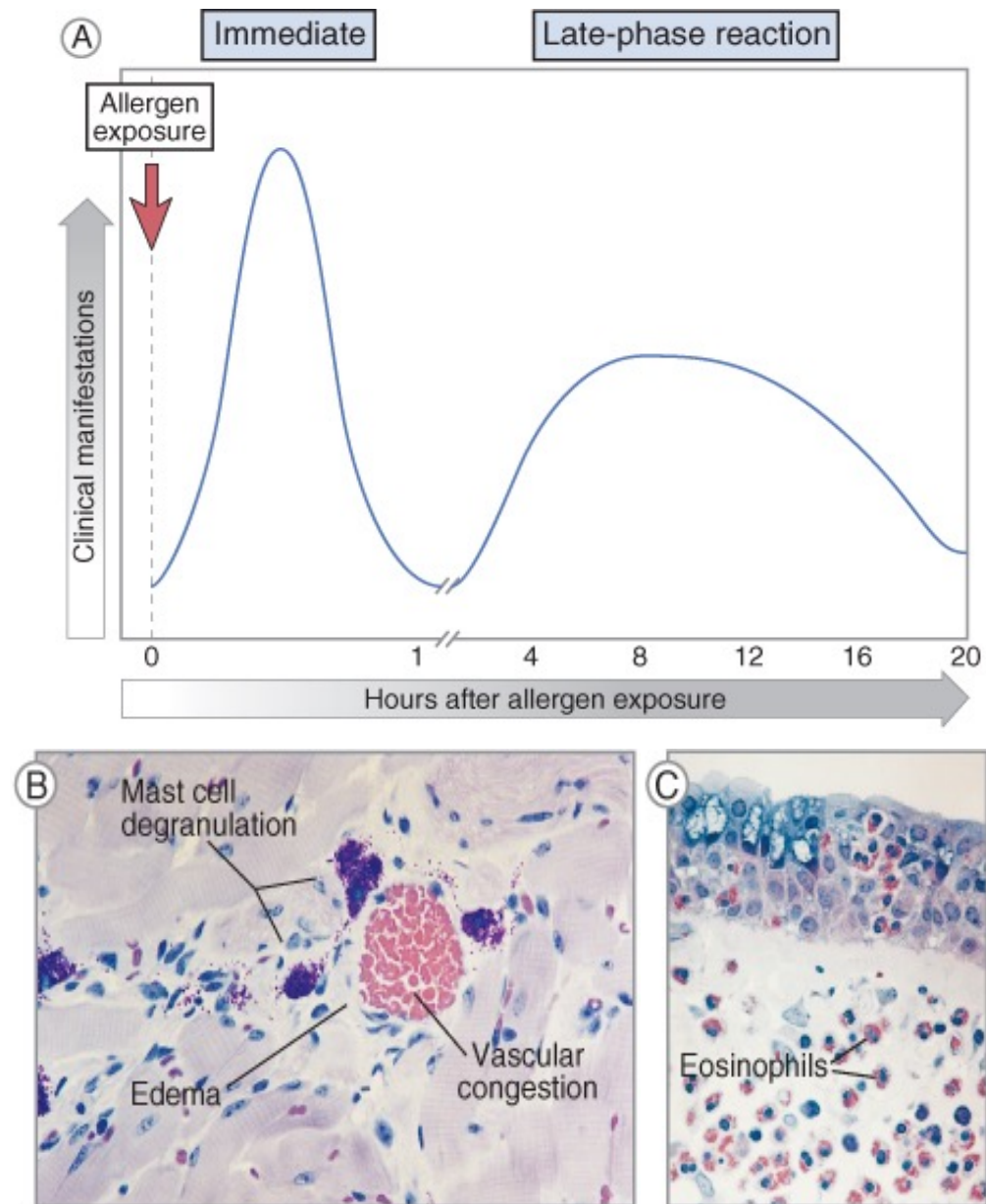


Figure 12-16 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Ipersensibilità di tipo I: Fasi immediata e tardiva



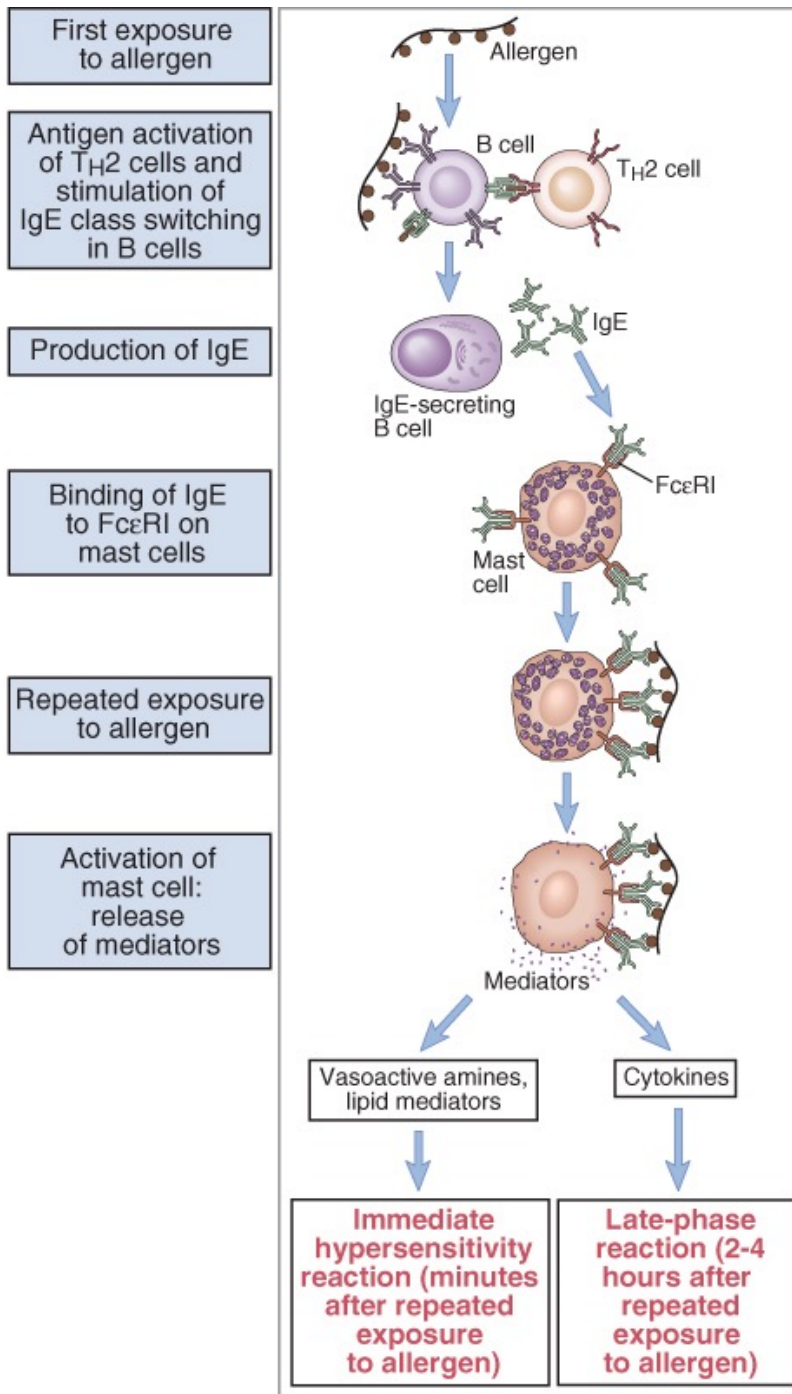




Figura 12.16 Le reazioni allergiche consistono in una reazione immediata seguita da una fase tardiva. La fotografia mostra un paziente che ha ricevuto un inoculo intradermico di estratto di un polline in ciascun braccio. Il braccio sinistro è stato trattato 15 minuti prima che fosse fatta la fotografia ed è possibile vedere la classica reazione di gonfiore e arrossamento tipica della reazione immediata. Al centro dell'area rigonfia si trova il sito di inoculo, mentre l'eritema è nella parte circostante l'area. Il braccio destro è stato trattato 6 ore prima che fosse fatta la fotografia ed è evidente una reazione di fase tardiva. Il gonfiore si è diffuso nei tessuti circostanti al di là del sito di inoculo. Foto per gentile concessione di S. R. Durham.



Figure 12-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Features of inhaled allergens that may promote the priming of T_H2 cells that drive IgE responses	
Protein	Only proteins induce T-cell responses
Enzymatically active	Allergens are often proteases
Low dose	Favors activation of IL-4-producing CD4 T cells
Low molecular weight	Allergen can diffuse out of particle into mucus
Highly soluble	Allergen can be readily eluted from particle
Stable	Allergen can survive in desiccated particle
Contains peptides that bind host MHC class II	Required for T-cell priming

Figure 12-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

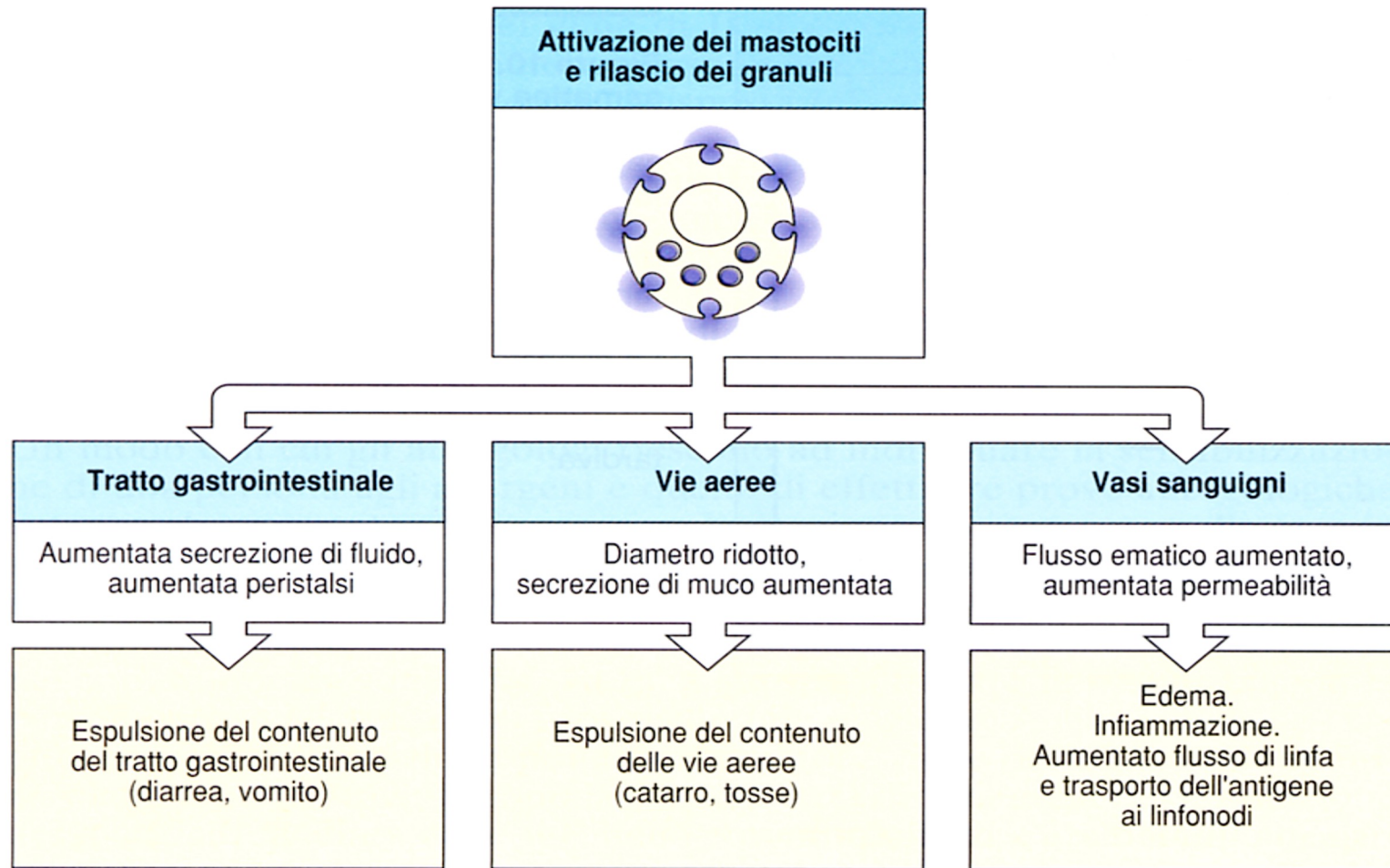
IgE-mediated allergic reactions			
Syndrome	Common allergens	Route of entry	Response
Systemic anaphylaxis	Drugs Serum Venoms Peanuts	Intravenous (either directly or following oral absorption into the blood)	Edema Increased vascular permeability Tracheal occlusion Circulatory collapse Death
Acute urticaria (wheal-and-flare)	Animal hair Insect bites Allergy testing	Through skin	Local increase in blood flow and vascular permeability
Allergic rhinitis (hay fever)	Pollens (ragweed, timothy, birch) Dust-mite feces	Inhalation	Edema of nasal mucosa Irritation of nasal mucosa
Asthma	Danders (cat) Pollens Dust-mite feces	Inhalation	Bronchial constriction Increased mucus production Airway inflammation
Food allergy	Tree nuts Peanuts Shellfish Milk Eggs Fish	Oral	Vomiting Diarrhea Pruritis (itching) Urticaria (hives) Anaphylaxis (rarely)

Figure 12-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Manifestazioni cliniche

Sindrome clinica	Manifestazioni clinico-patologiche
Rinite allergica, congiuntivite (raffreddore da fieno)	Aumento della secrezione mucosa; infiammazione delle prime vie respiratorie
Allergie alimentari	Aumento della peristalsi dovuta a contrazione della muscolatura liscia intestinale
Asma bronchiale	Esaltata responsività bronchiale con broncocostrizione; fenomeni infiammatori e danno tissutale causato dalla fase tardiva della reazione
Anafilassi (provocata da farmaci, punture di insetti, alimenti)	Caduta della pressione sanguigna (shock) causata da dilatazione vascolare e perdita di fluidi dal letto capillare; ostruzione delle vie aeree da edema della laringe

Gli effetti della degranolazione dei mastociti sono diversi a seconda del tessuto colpito



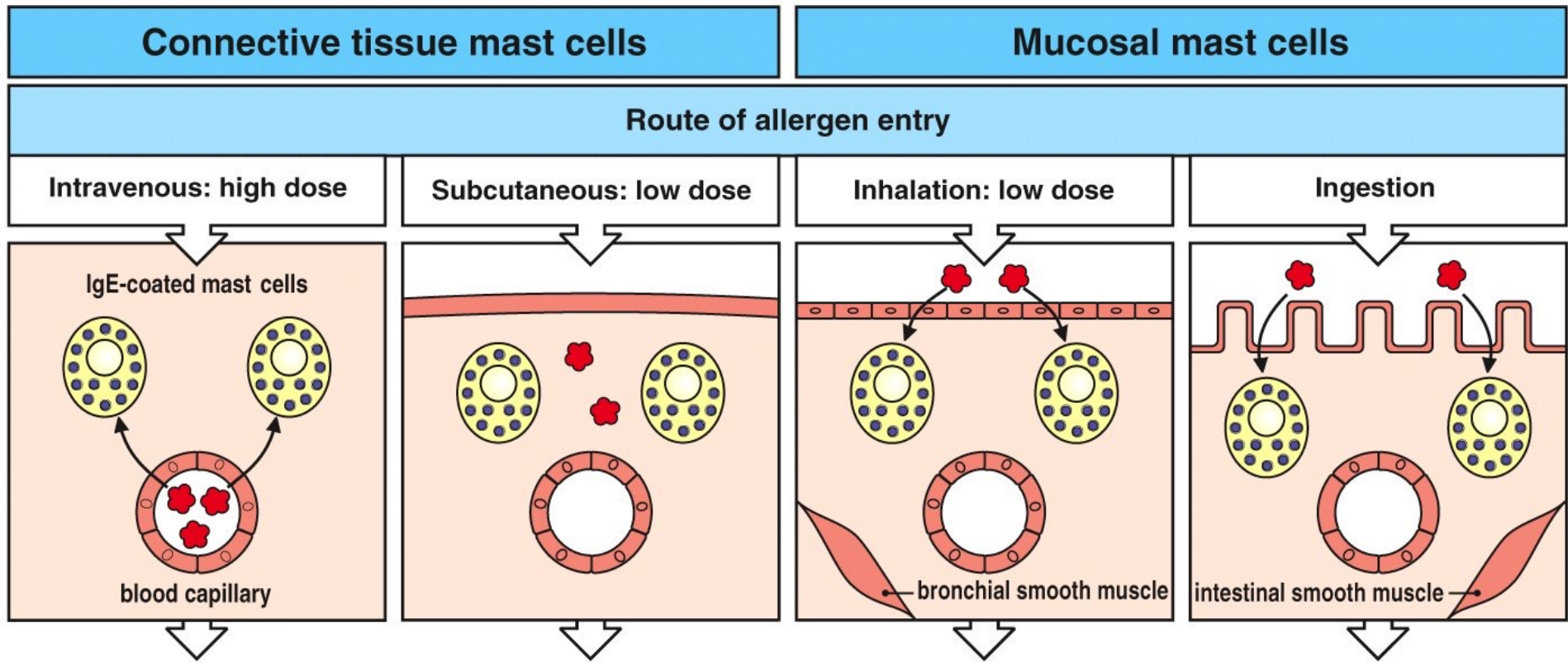


Figure 12-17 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

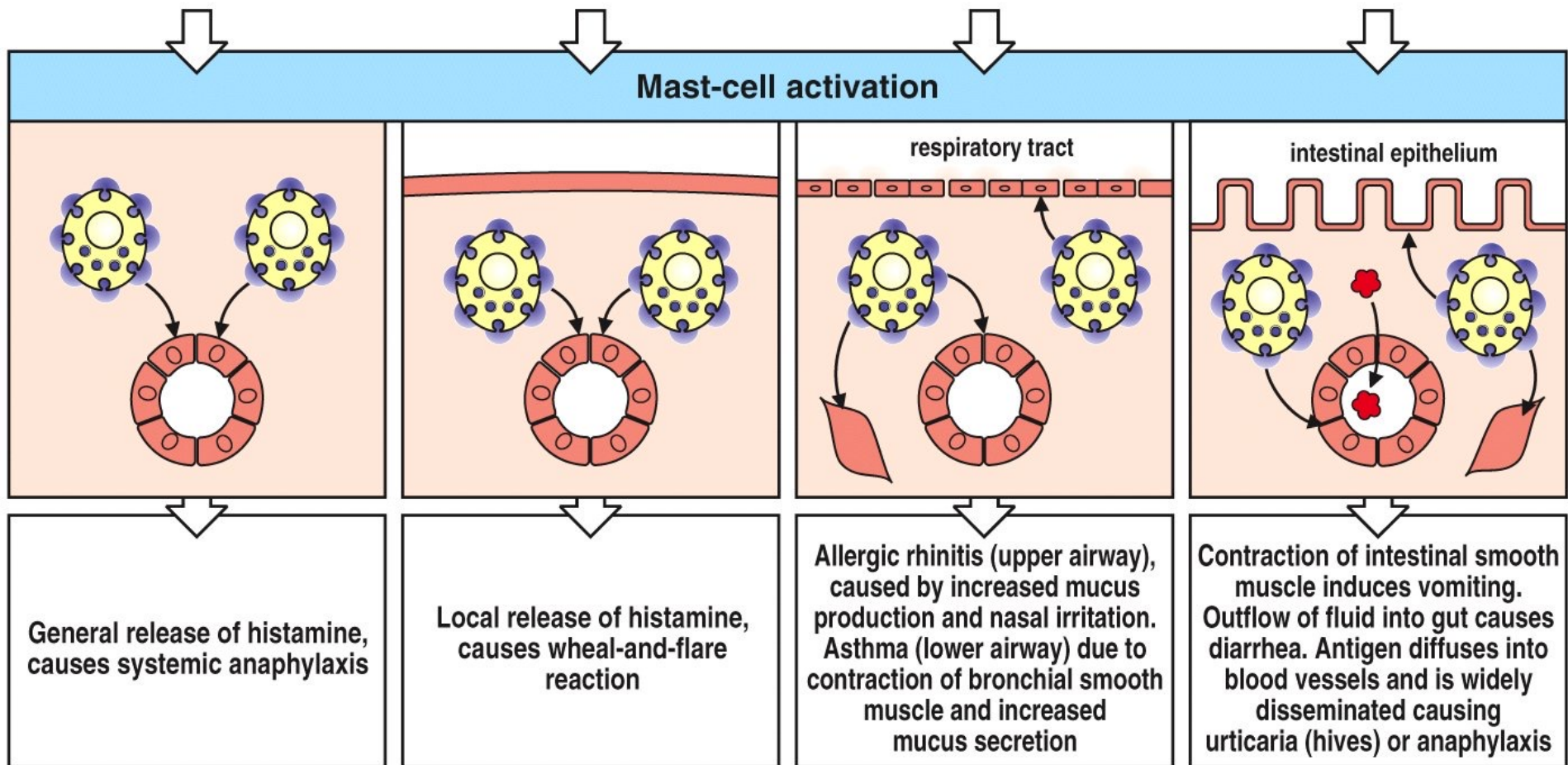
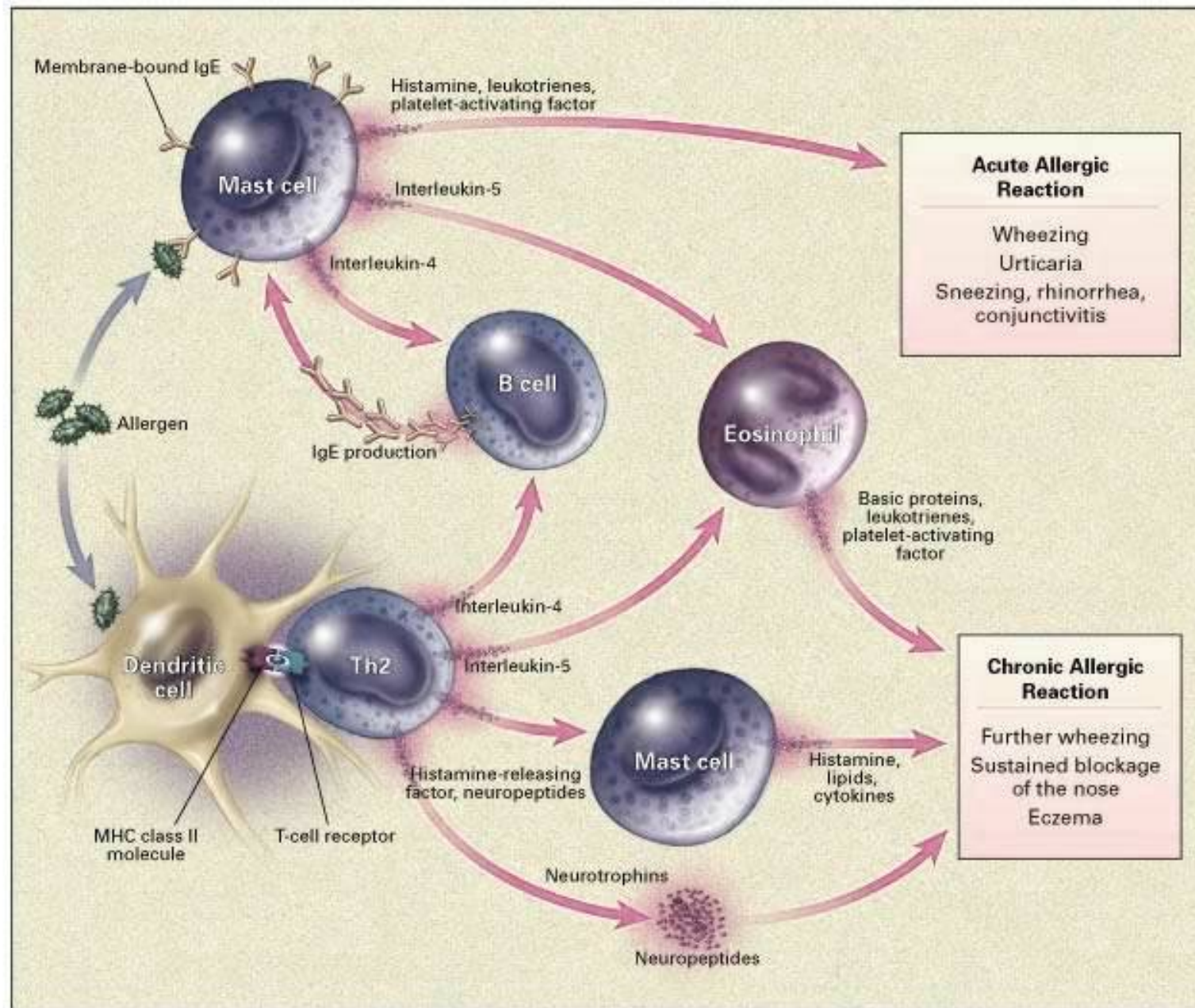
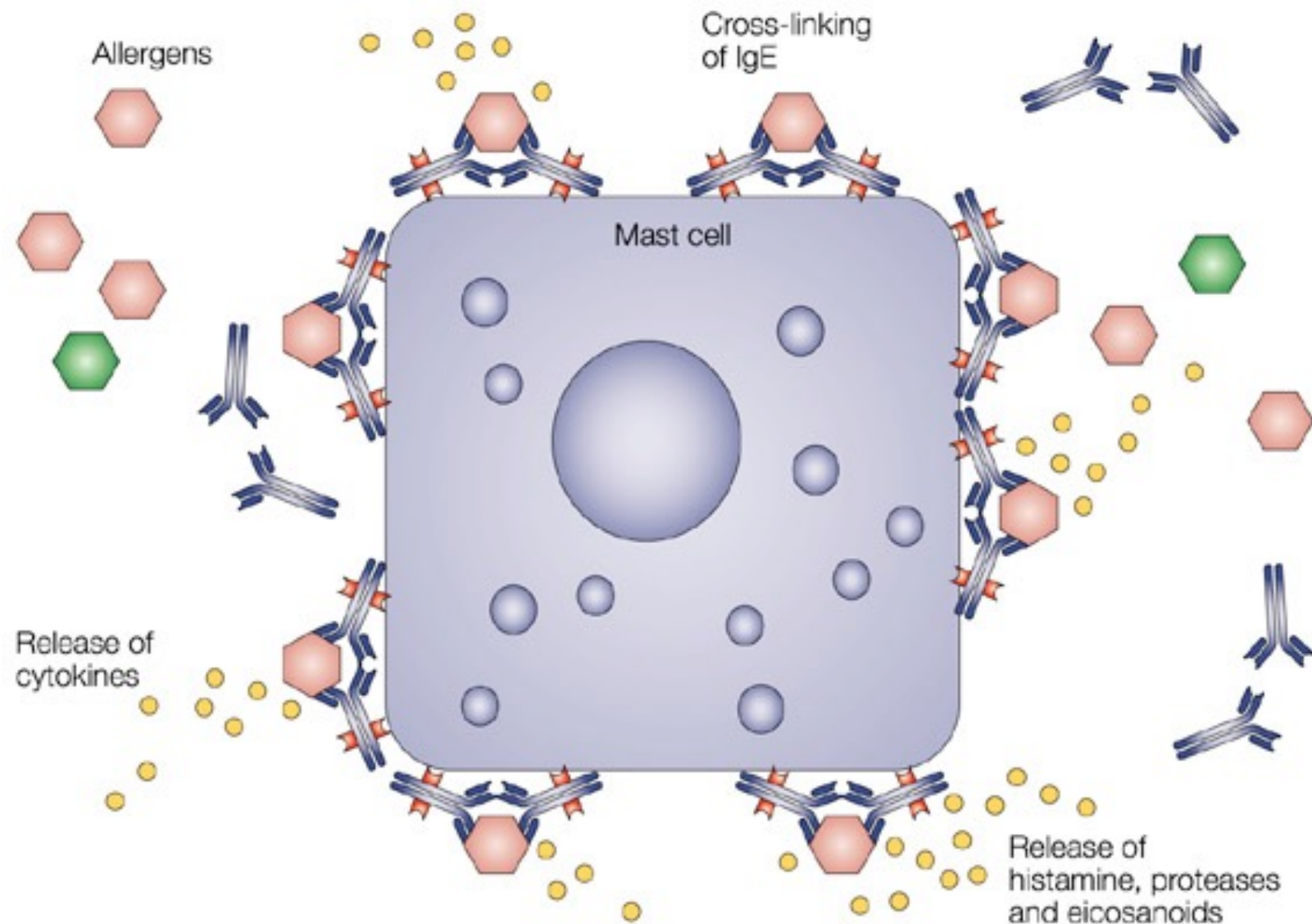


Figure 12-17 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

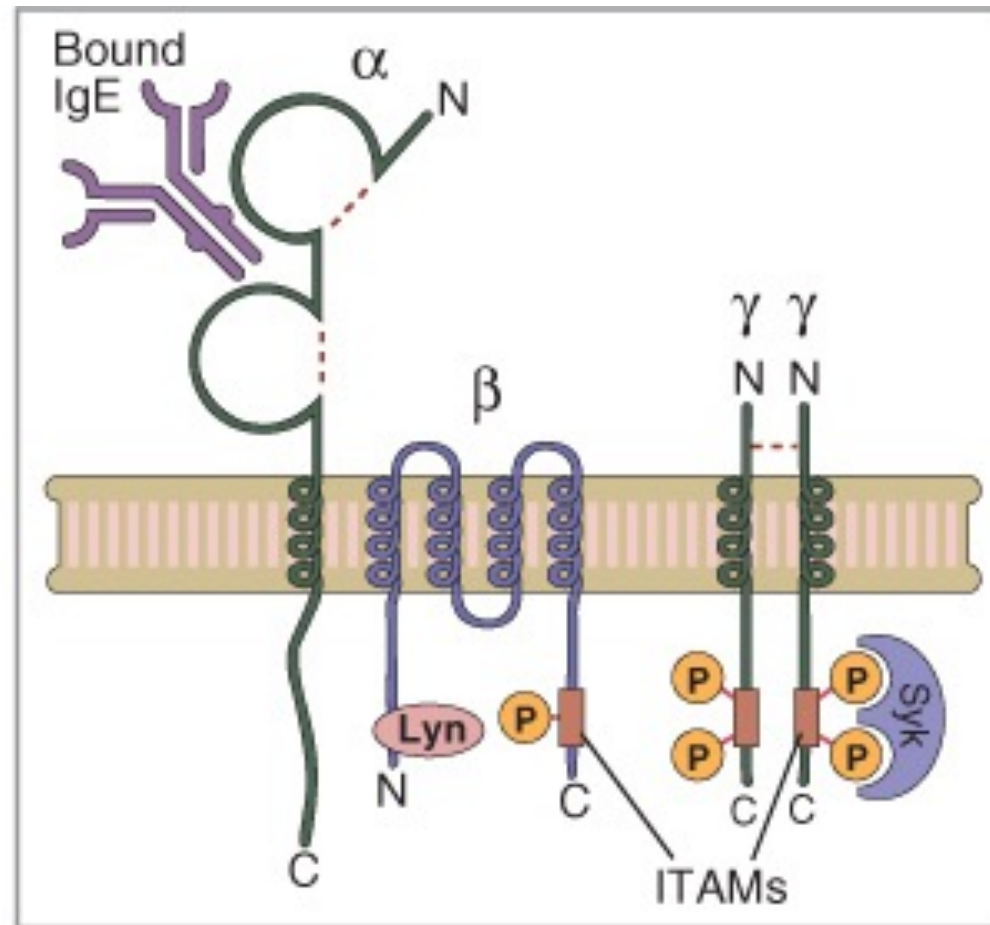
Pathways Leading to Acute and Chronic Allergic Reactions

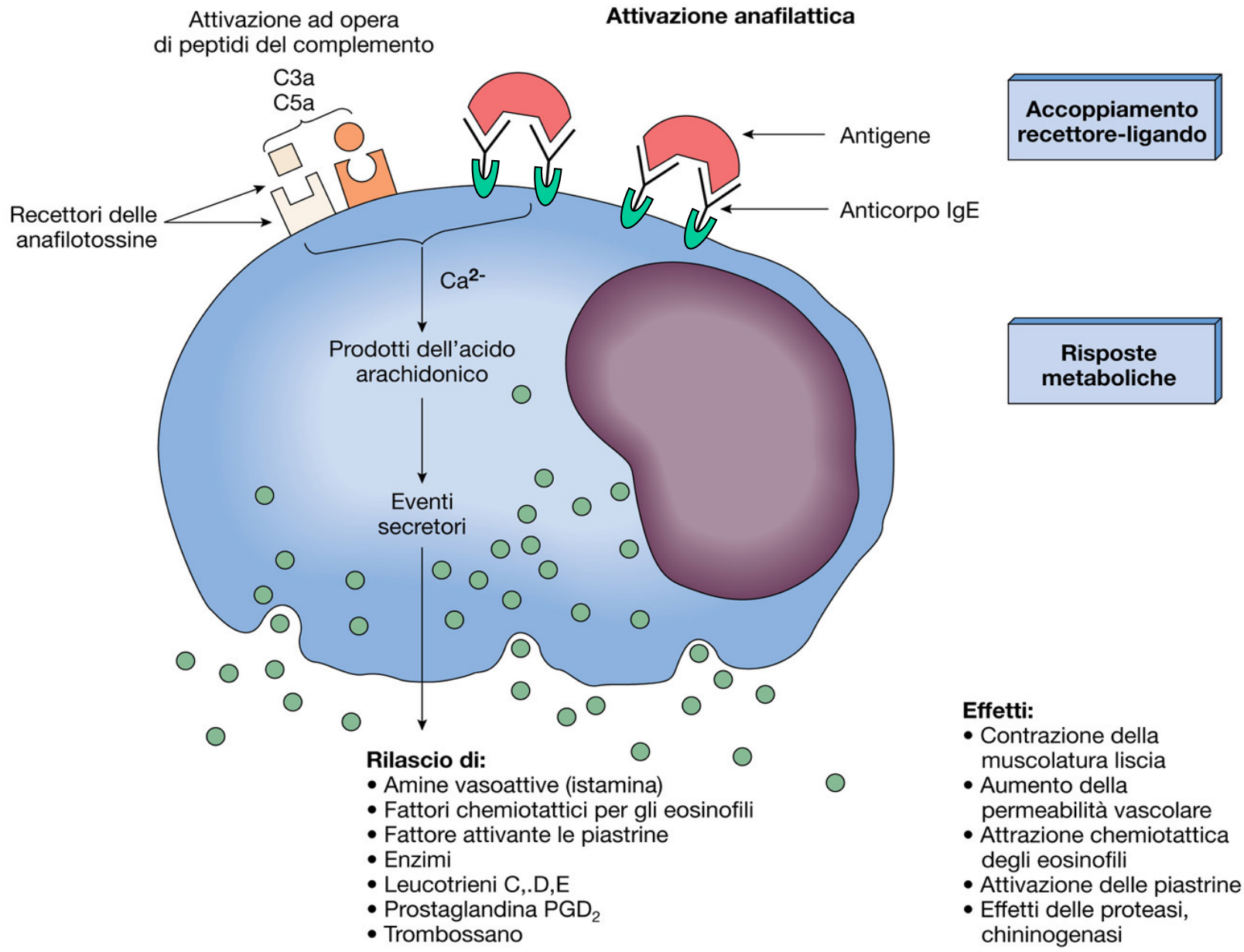


MAST CELL ACTIVATION

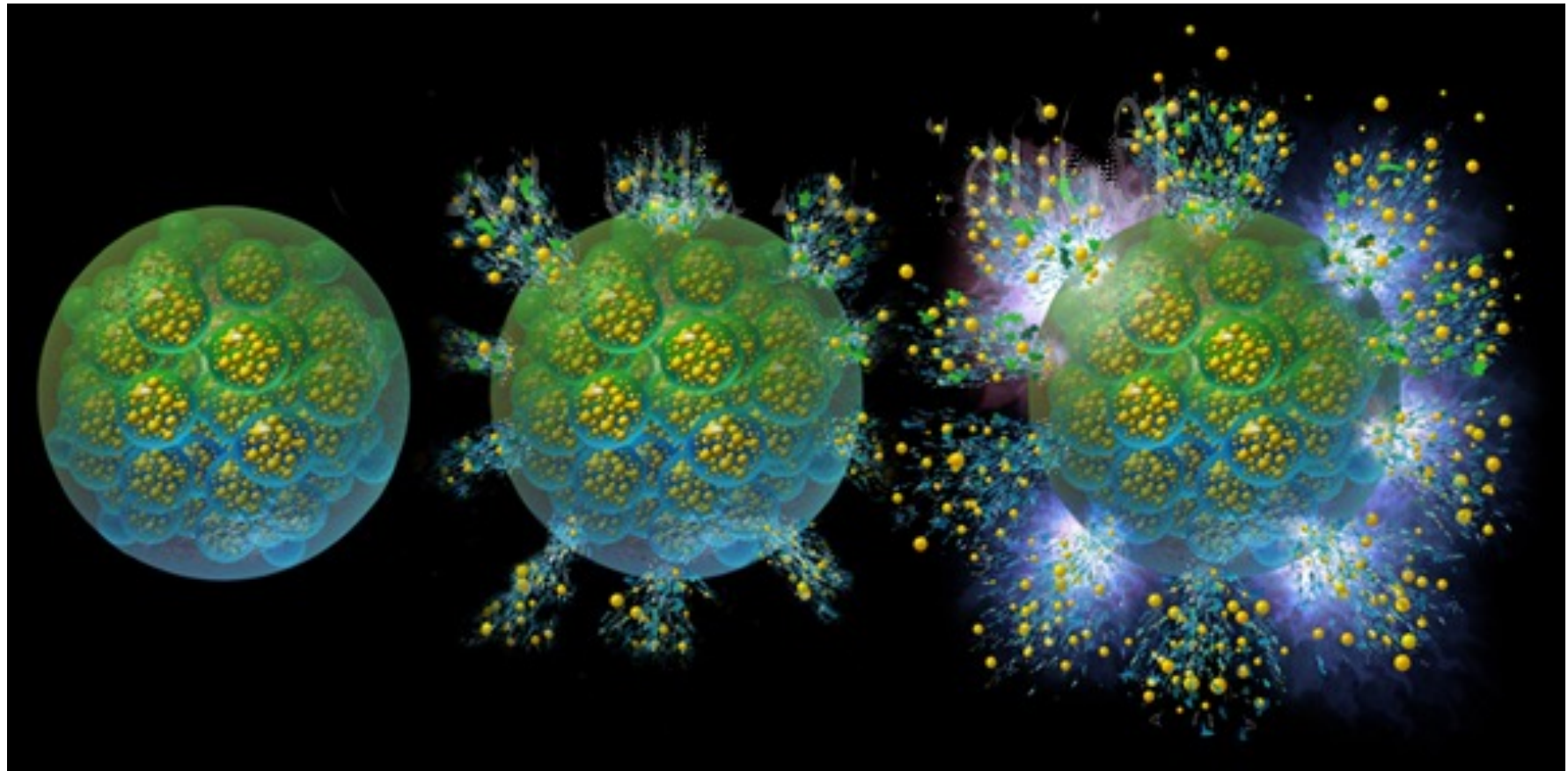


Il recettore ad alta affinità delle IgE (Fc ϵ RI)

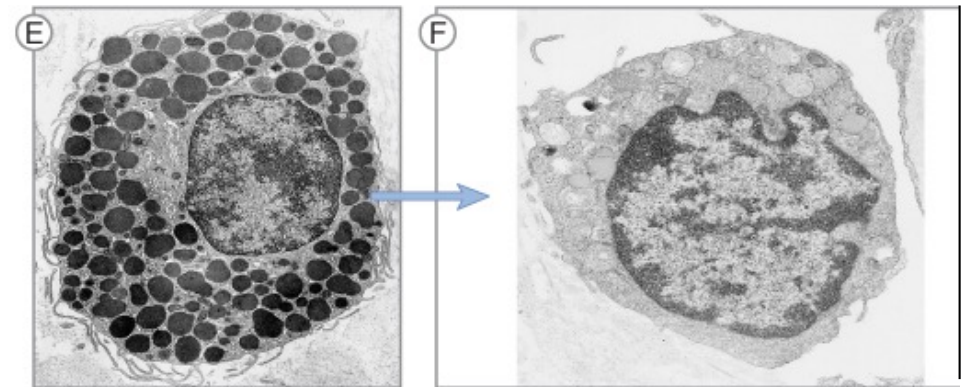
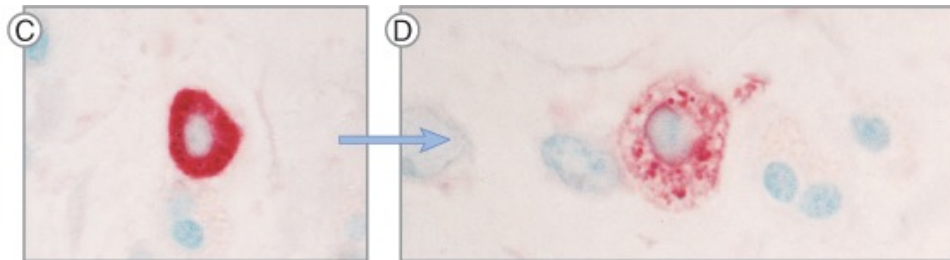
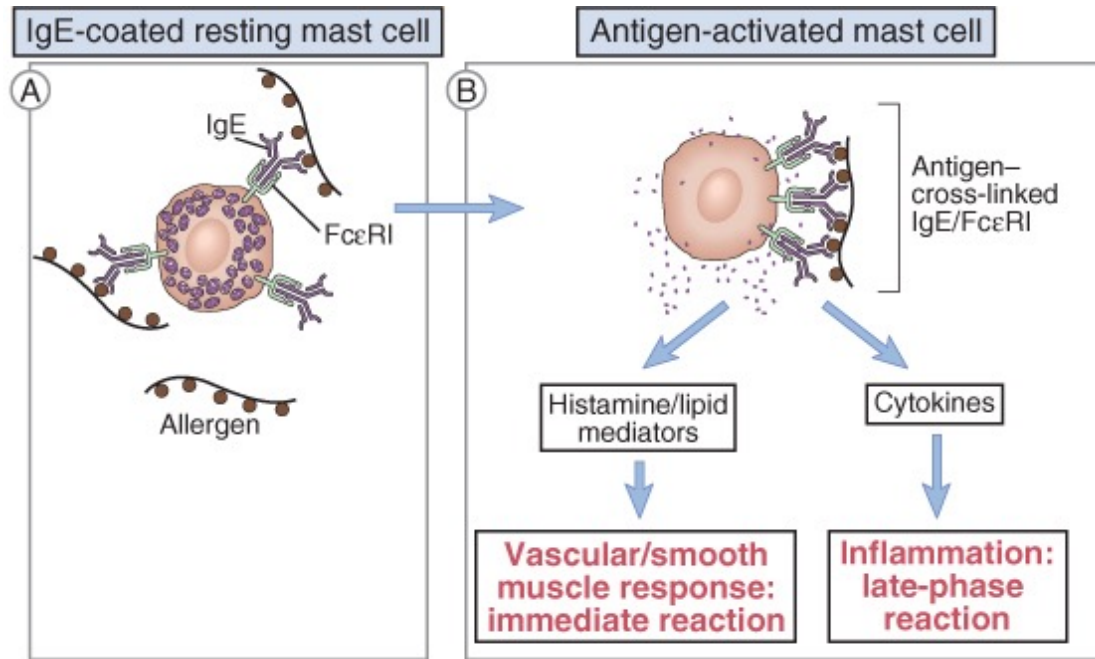




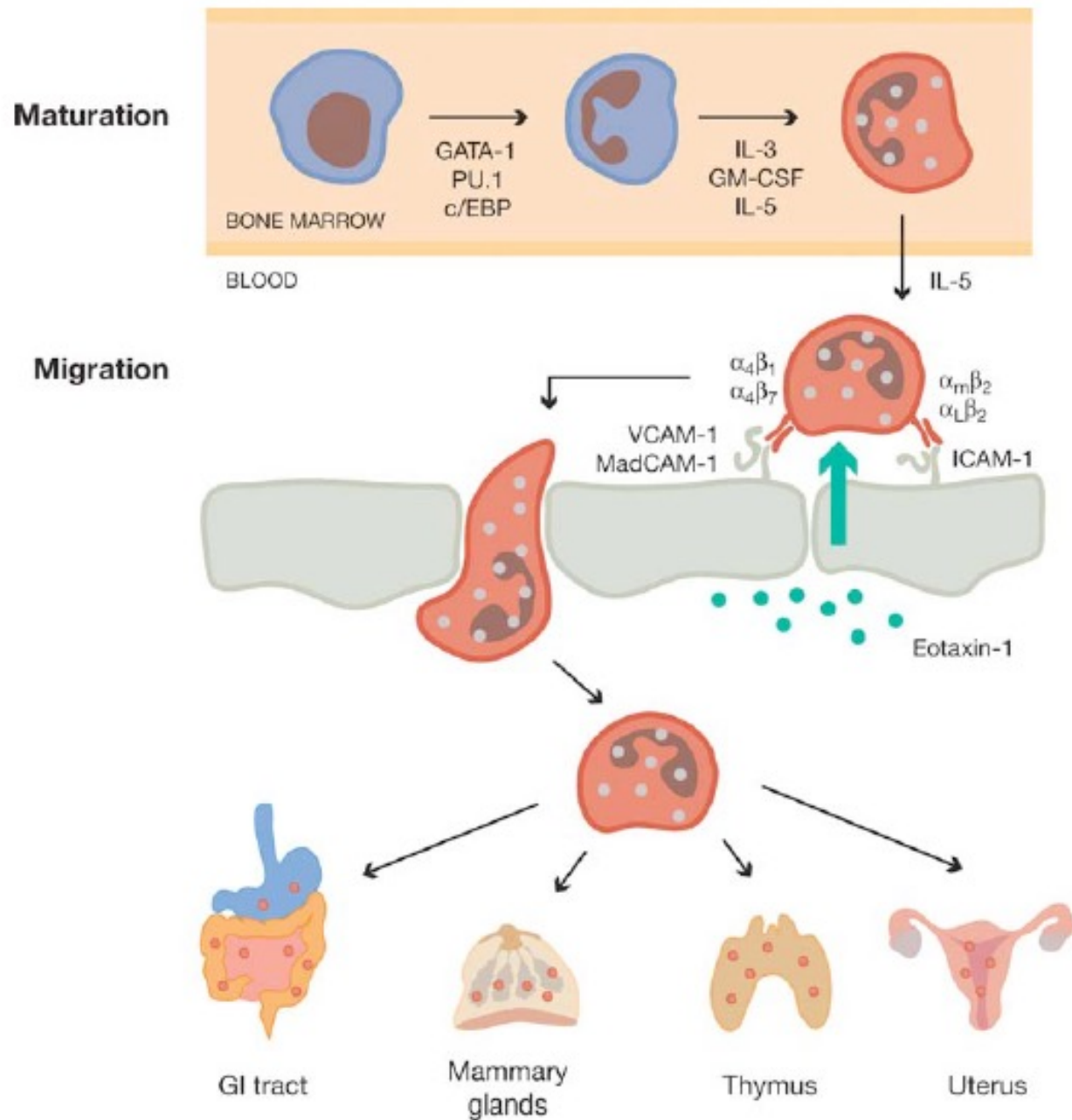
Degranulazione dei mastociti



L' ATTIVAZIONE DEI MASTOCITI



THE EOSINOPHIL TRAFFICKING



Classe di prodotti	Prodotto	Effetti biologici
Enzimi	Perossidasi degli eosinofili	Tossicità per i parassiti e per le cellule di mammifero mediante catalisi dell'alogeneazione, induzione del rilascio di istamina da parte dei mastociti
	Collagenasi degli eosinofili	Rimodellamento della matrice del tessuto connettivo
Proteine tossiche	Proteina basica maggiore	Tossicità per i parassiti e le cellule di mammifero, induzione del rilascio di istamina da parte dei mastociti
	Proteina cationica degli eosinofili	Tossicità per i parassiti, neurotossicità
	Neurotossina derivata dagli eosinofili	Neurotossicità
Citochine	IL-3, IL-5, GM-CSF	Amplificazione della produzione di eosinofili da parte del midollo osseo, attivazione degli eosinofili
Chemochine	CXCL8	Promozione dell'afflusso di leucociti
Mediatori lipidici	Leucotrieni C ₄ , D ₄ ed E ₄	Contrazione della muscolatura liscia, aumento della permeabilità vascolare, secrezione di muco
	Fattore di attivazione piastrinica	Chemiotassi per i leucociti, amplificazione della produzione di mediatori lipidici, attivazione di neutrofili, eosinofili e piastrine

Figura 12.9 Gli eosinofili attivati secercono le proteine tossiche contenute nei loro granuli e producono citochine e mediatori flogistici. Le celle in rosso indicano enzimi e proteine tossiche preformati nei granuli e rilasciati in seguito ad attivazione degli eosinofili. Citochine, chemochine e mediatori lipidici (celle bianche) sono sintetizzati in seguito all'attivazione. Per alogeneazione delle molecole si intende l'aggiunta di alogeni, come cloro e bromo.

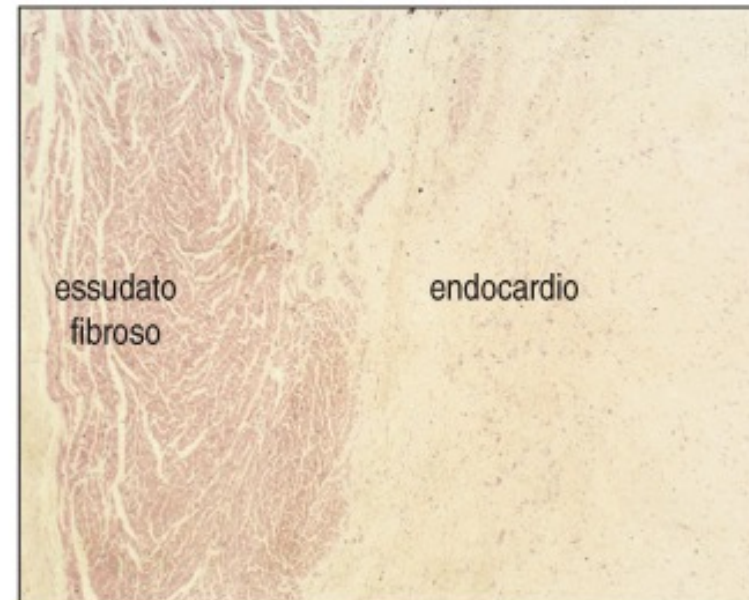


Peter Parham
Il Sistema Immunitario
 EdiSES

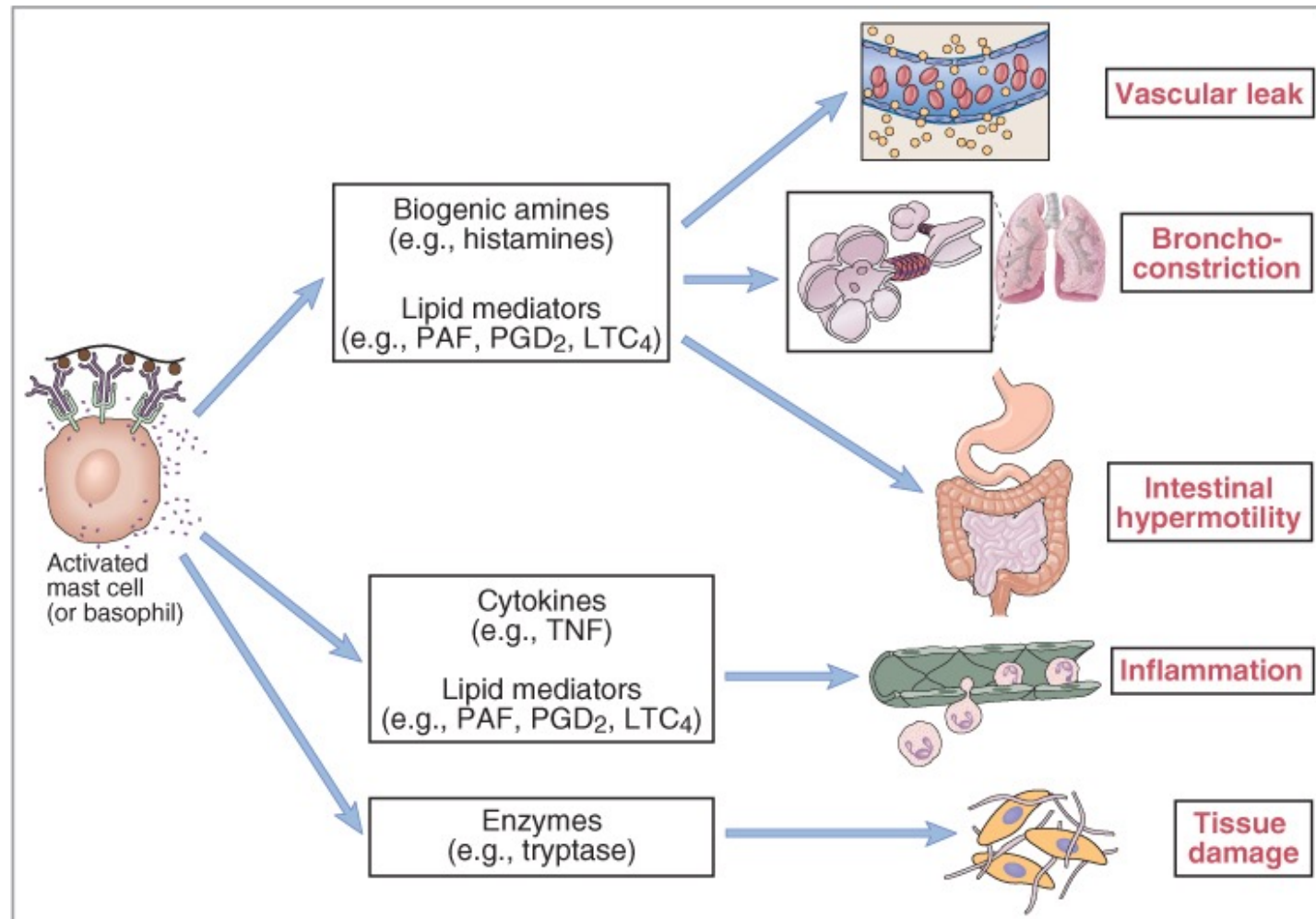
Figura 12.10 Un eccesso di eosinofili circolanti può provocare danni cardiaci. Sezione di endocardio di paziente con sindrome ipereosinofila. Il tessuto colpito è caratterizzato dalla presenza di essudato fibroso organizzato e di un endocardio ispessito da tessuto fibroso. Non si osservano eosinofili e si ritiene che il danno sia provocato dal contenuto dei granuli rilasciato dagli eosinofili circolanti. Foto per gentile concessione di D. Swirsky e T. Krausz.



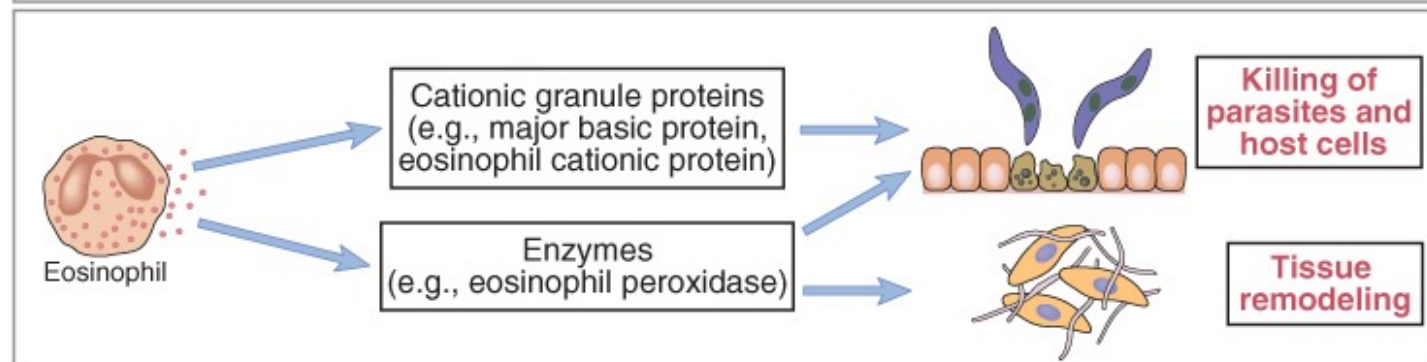
Peter Parham
Il Sistema Immunitario
EdiSES



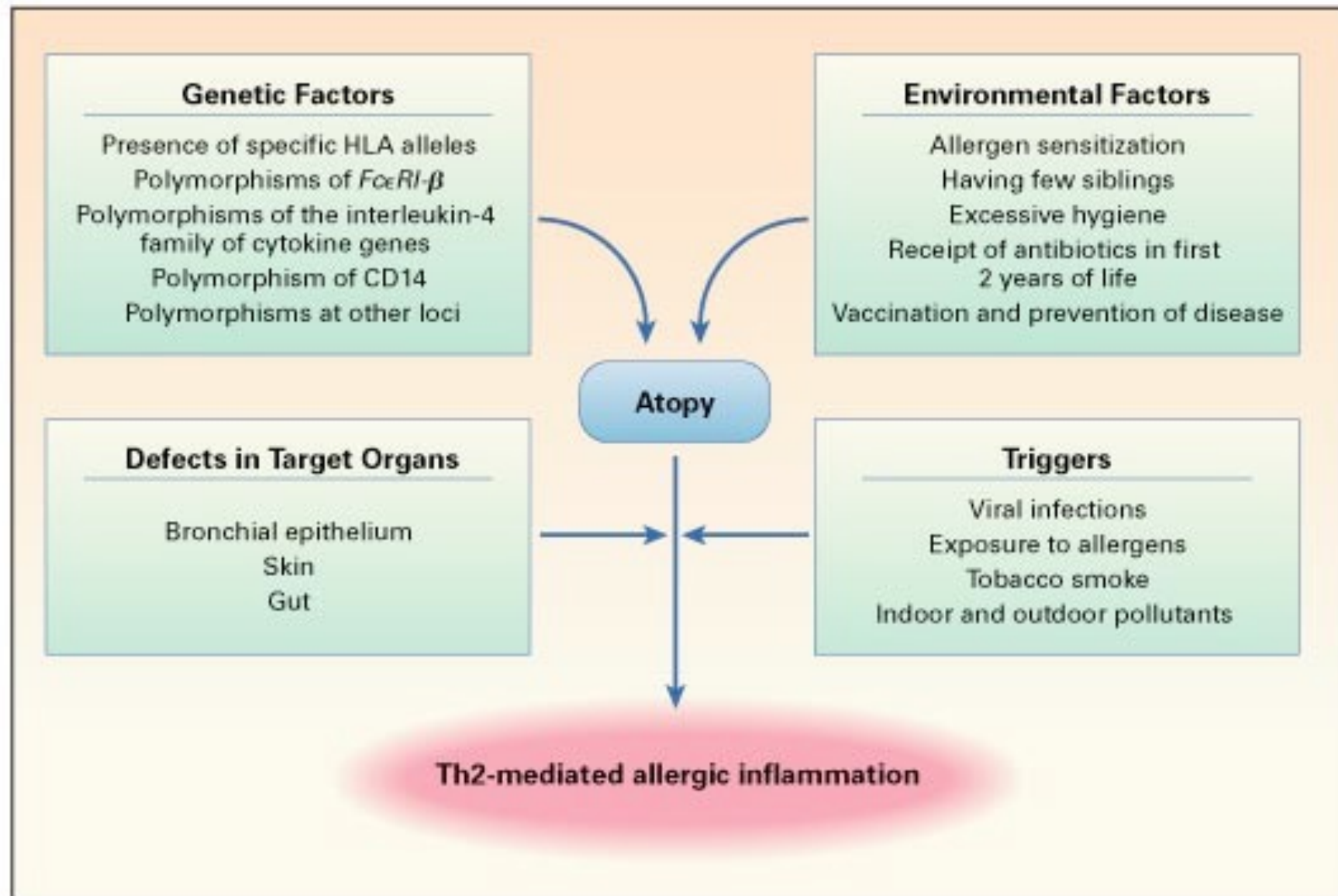
I mastociti e basofili



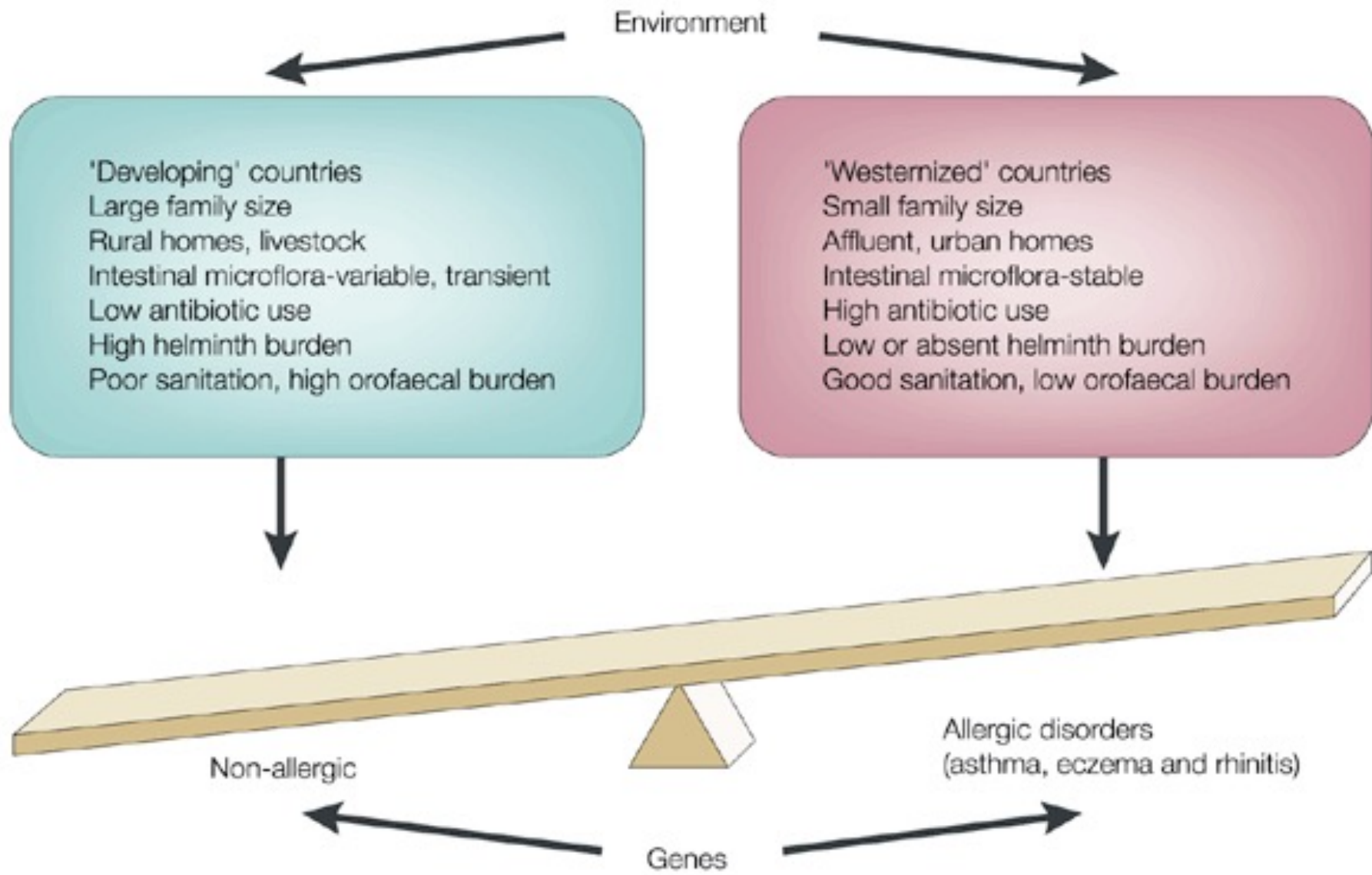
Gli eosinofili



Factors Influencing the Development of Atopy and Allergic Inflammation Mediated by Th2 Cells



ALLERGY: GENES AND ENVIRONMENT





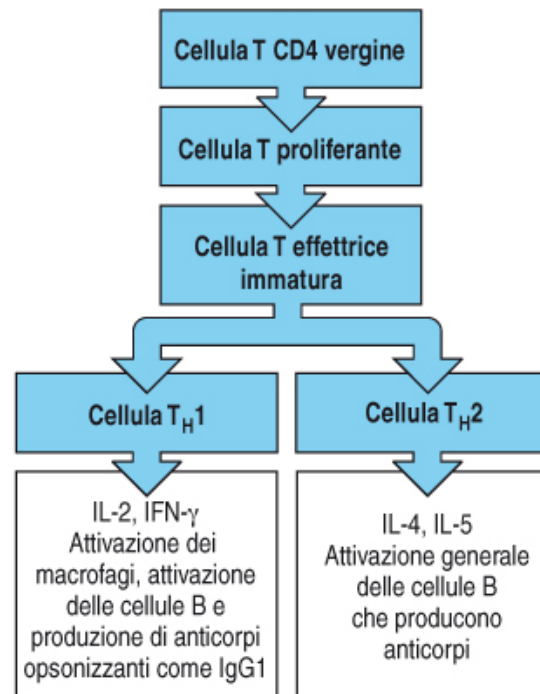
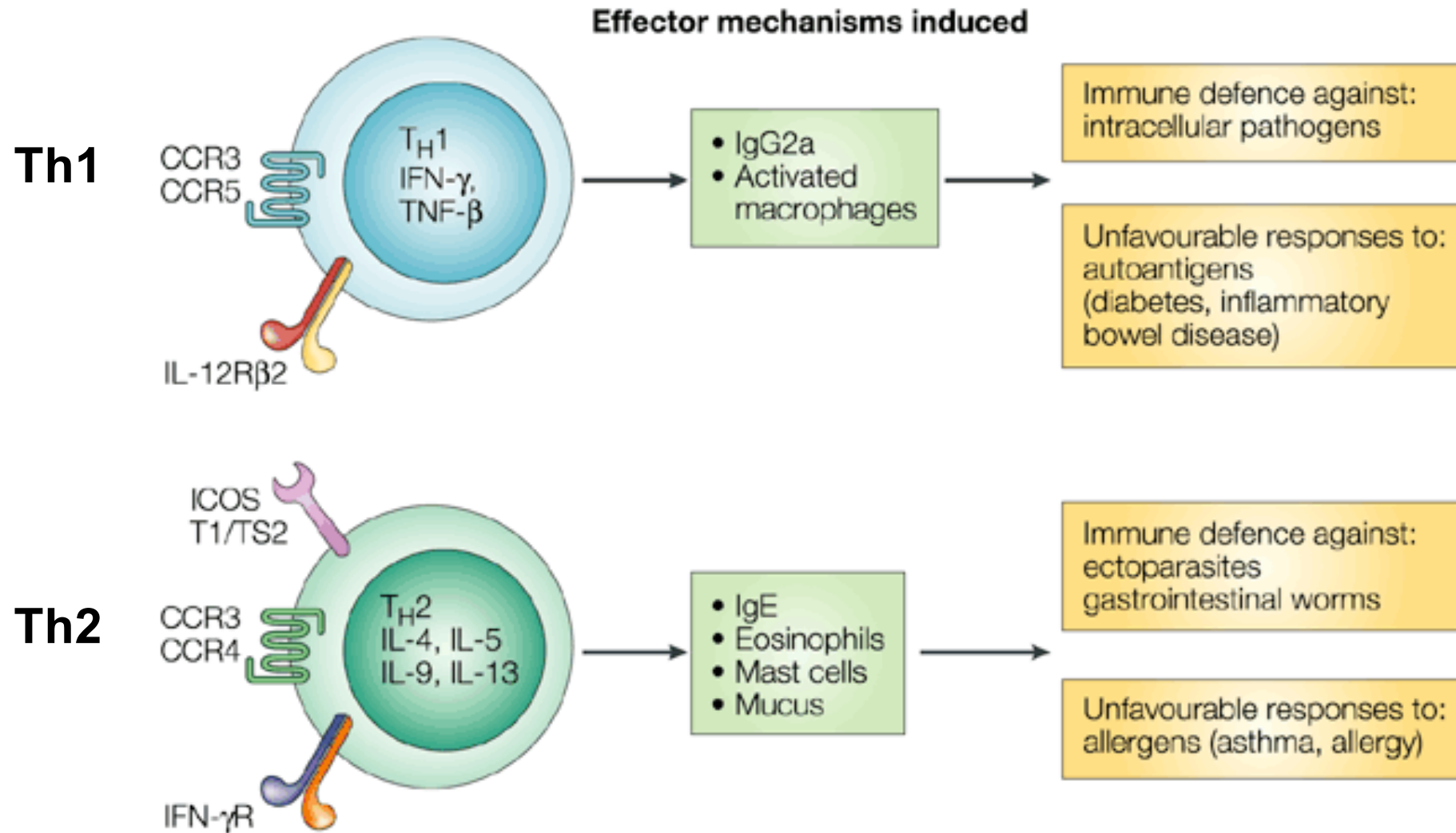
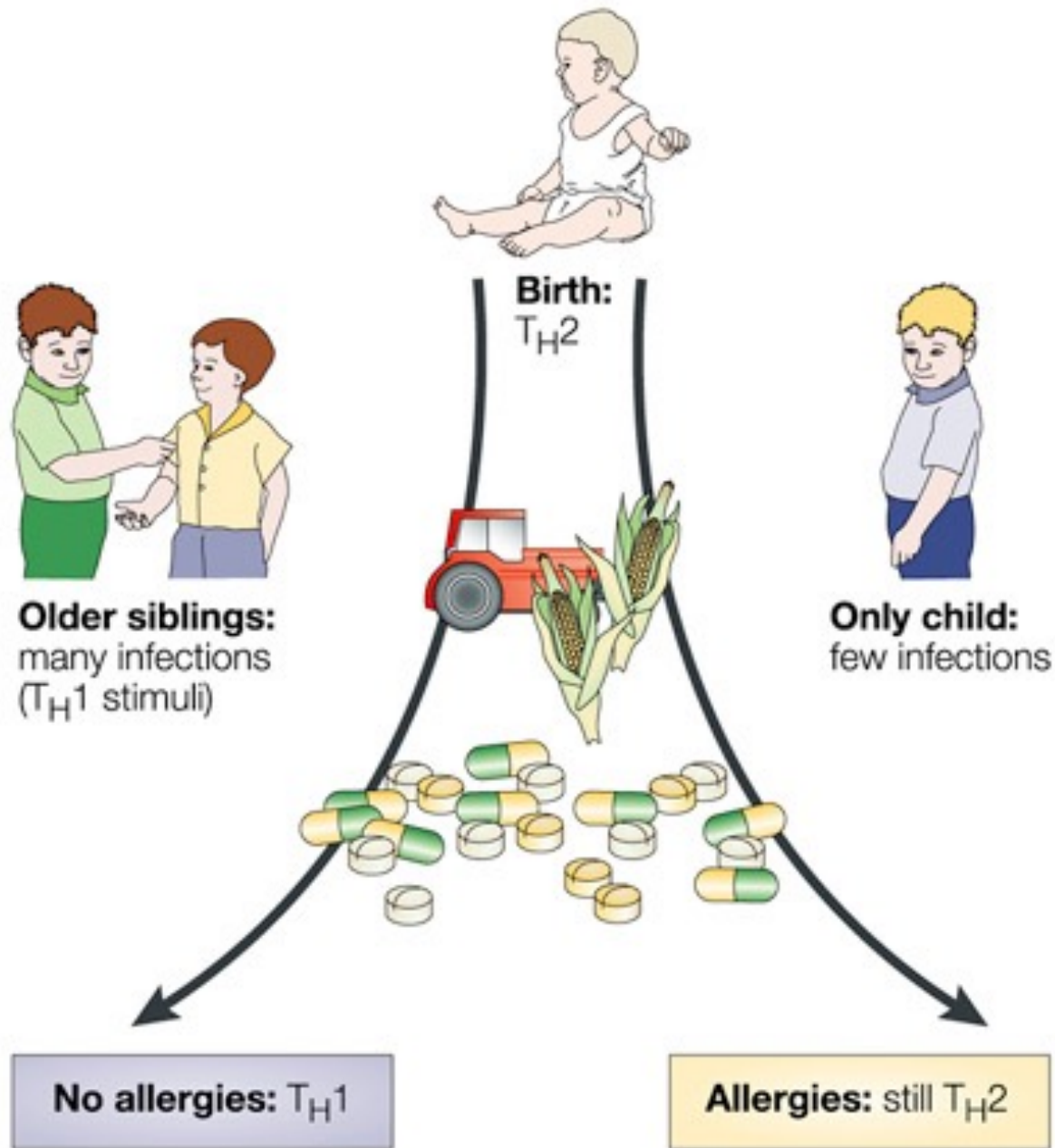


Figura 8.19 Fasi dell'attivazione delle cellule T CD4. Le cellule T CD4 vergini rispondono per prime ai complessi peptide:MHC di classe II attraverso la sintesi di IL-2 e la proliferazione. Le cellule che ne discendono possiedono la potenzialità di diventare cellule T_H1 o T_H2.

Le sottopopolazioni dei Linfociti T helper



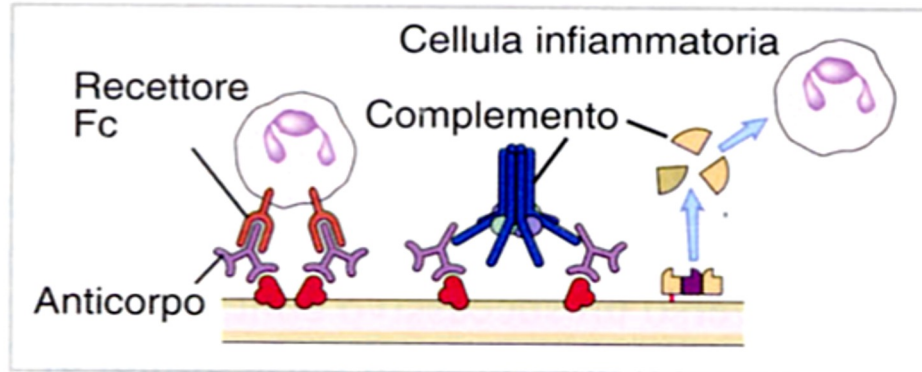
THE HYGIENE HYPOTHESIS



Ipersensibilità di II tipo

Malattie mediate da anticorpi (Tipo II)

Anticorpi IgM e IgG contro antigeni di membrana o della matrice extracellulare



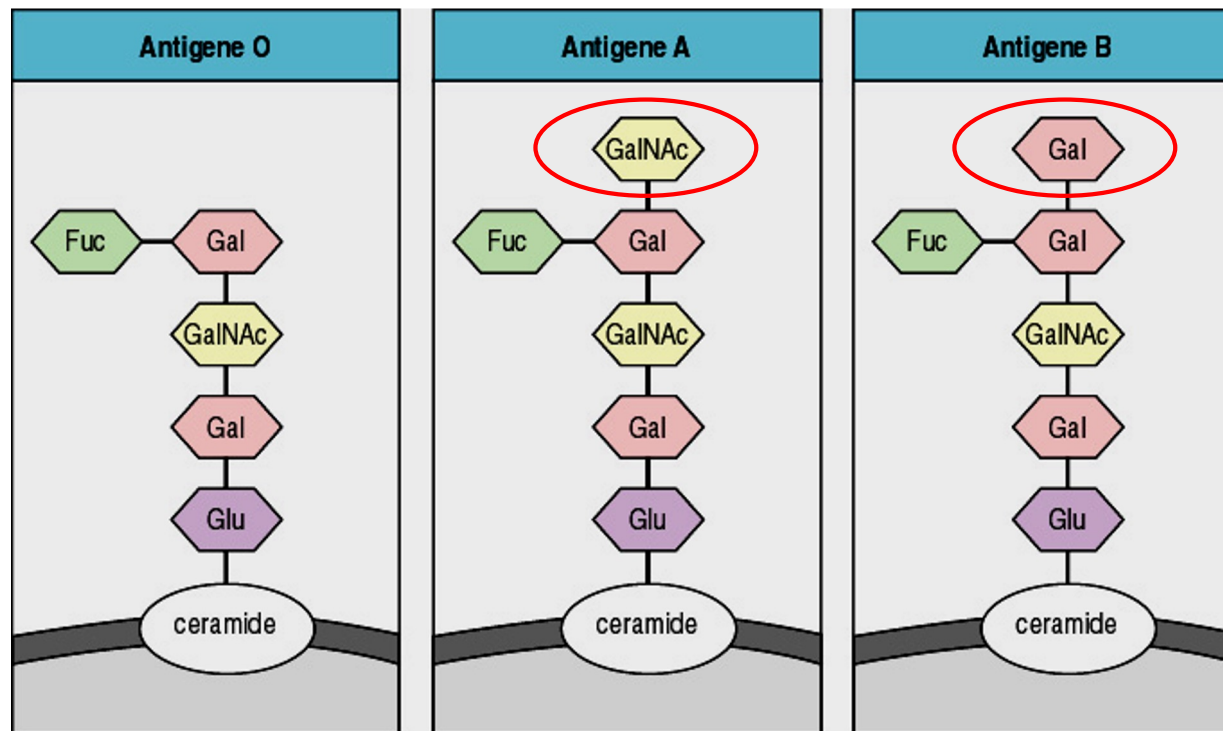
Reclutamento e attivazione di leucociti (neutrofili, macrofagi) da parte del complemento e di recettori Fc

Opsonizzazione e fagocitosi di cellule

Il principale bersaglio cellulare è rappresentato dalle emazie:

- reazione trasfusionale
- eritroblastosi fetale (malattia emolitica del neonato)
- anemie emolitiche farmaco-indotte
- **anemie emolitiche autoimmuni**

Caratteristiche degli antigeni del sistema ABO



Gruppo	Antigeni	Anticorpi naturali	Frequenza
A	A	anti-B	45%
B	B	anti-A	9%
AB	A e B	—	3%
O	—	anti-A, B	43%





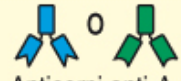


















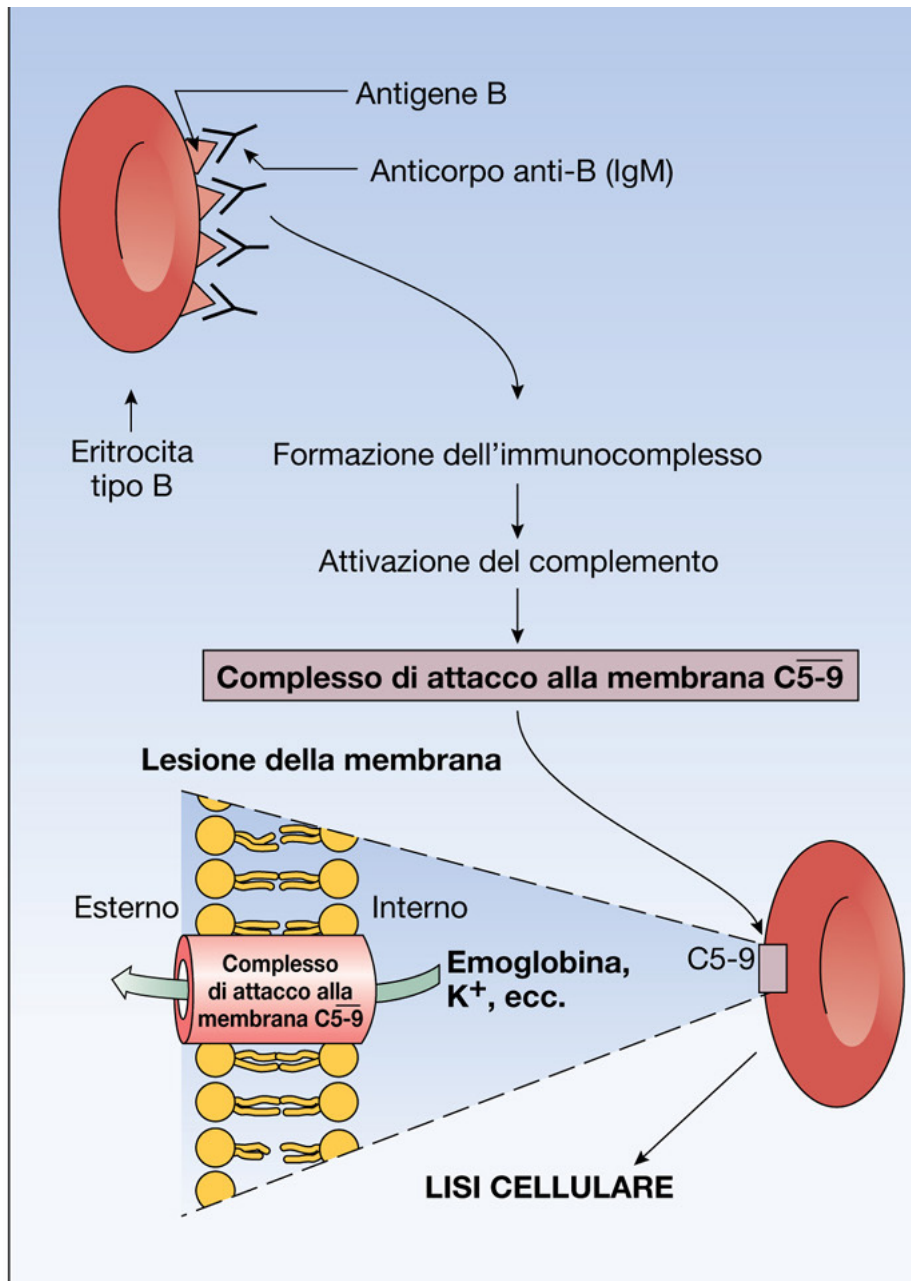
		Potenziale donatore			
					
Ricevente					
 Anticorpi anti-A e anti-B					
 Anticorpi anti-B					
 Anticorpi anti-A					
AB Nessun anticorpo anti-A o anti-B					

Figura 12.30 Donatori e riceventi di trasfusioni sanguigne devono essere selezionati in base al sistema ABO. I batteri comunemente presenti nell'intestino presentano antigeni simili o identici a quelli dei gruppi sanguigni, i quali stimolano la produzione di anticorpi contro gli antigeni corrispondenti che non sono presenti sulle cellule (colonna a sinistra); così, i soggetti di gruppo O, che non presentano gli antigeni A e B, producono anticorpi anti-A e anti-B, mentre gli individui AB non producono né anticorpi anti-A né anti-B. Le combinazioni donatori-riceventi che consentono le trasfusioni sono indicate nelle caselle in verde; le combinazioni che inducono una risposta immunitaria, e che devono quindi essere evitate, sono indicate nelle caselle in rosso.

La reazione trasfusionale è dovuta ad incompatibilità degli antigeni del sistema ABO



Febbre con brivido
Ipotensione
Coagulazione intravascolare disseminata
Emoglobinuria
Insufficienza renale
Ittero

Il danno è causato da attivazione del complemento!

DEFINIZIONE DI ANTIGENE Rh

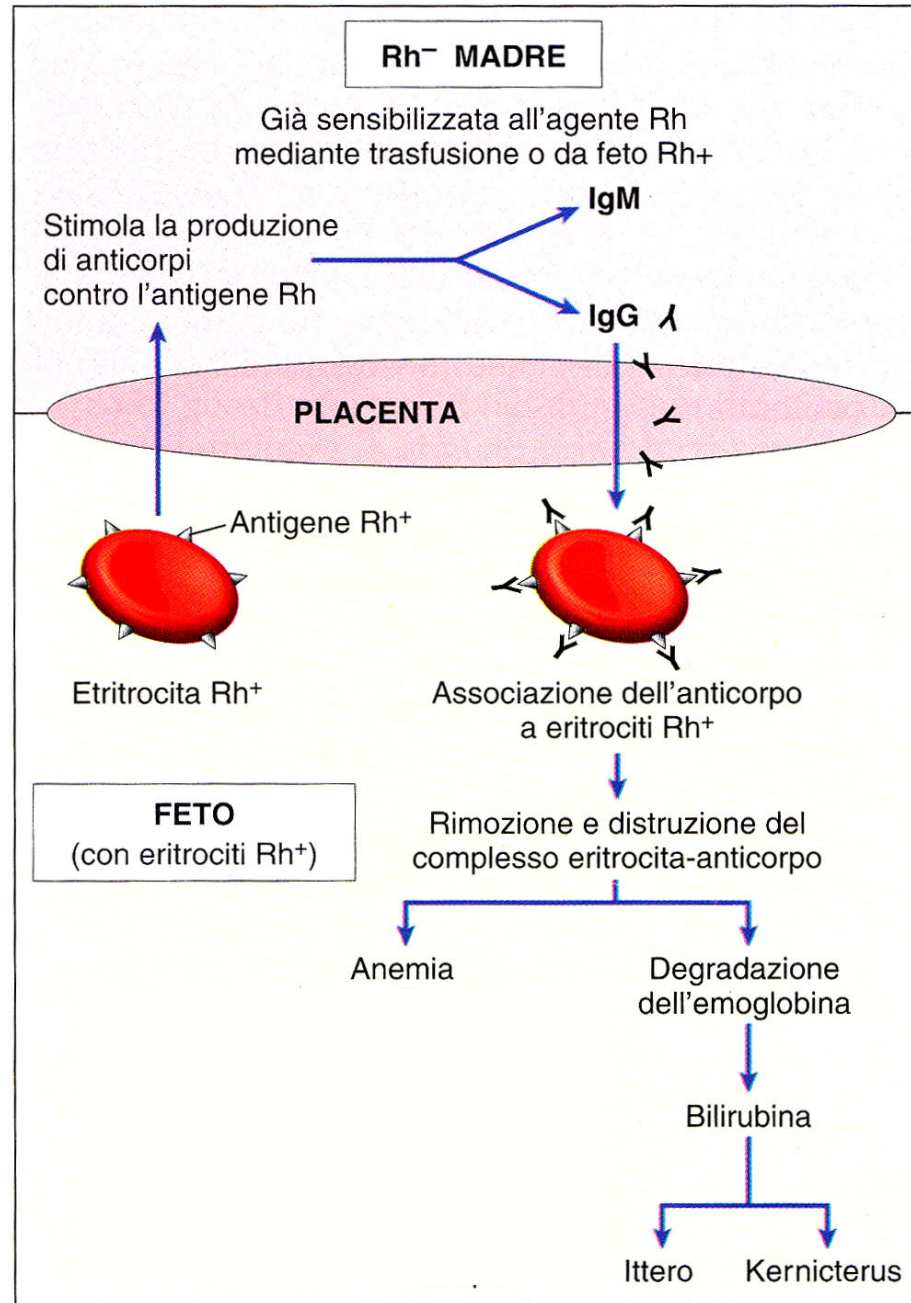
Il fenotipo eritrocitario Rh comprende un sistema di più antigeni (CcDEe).

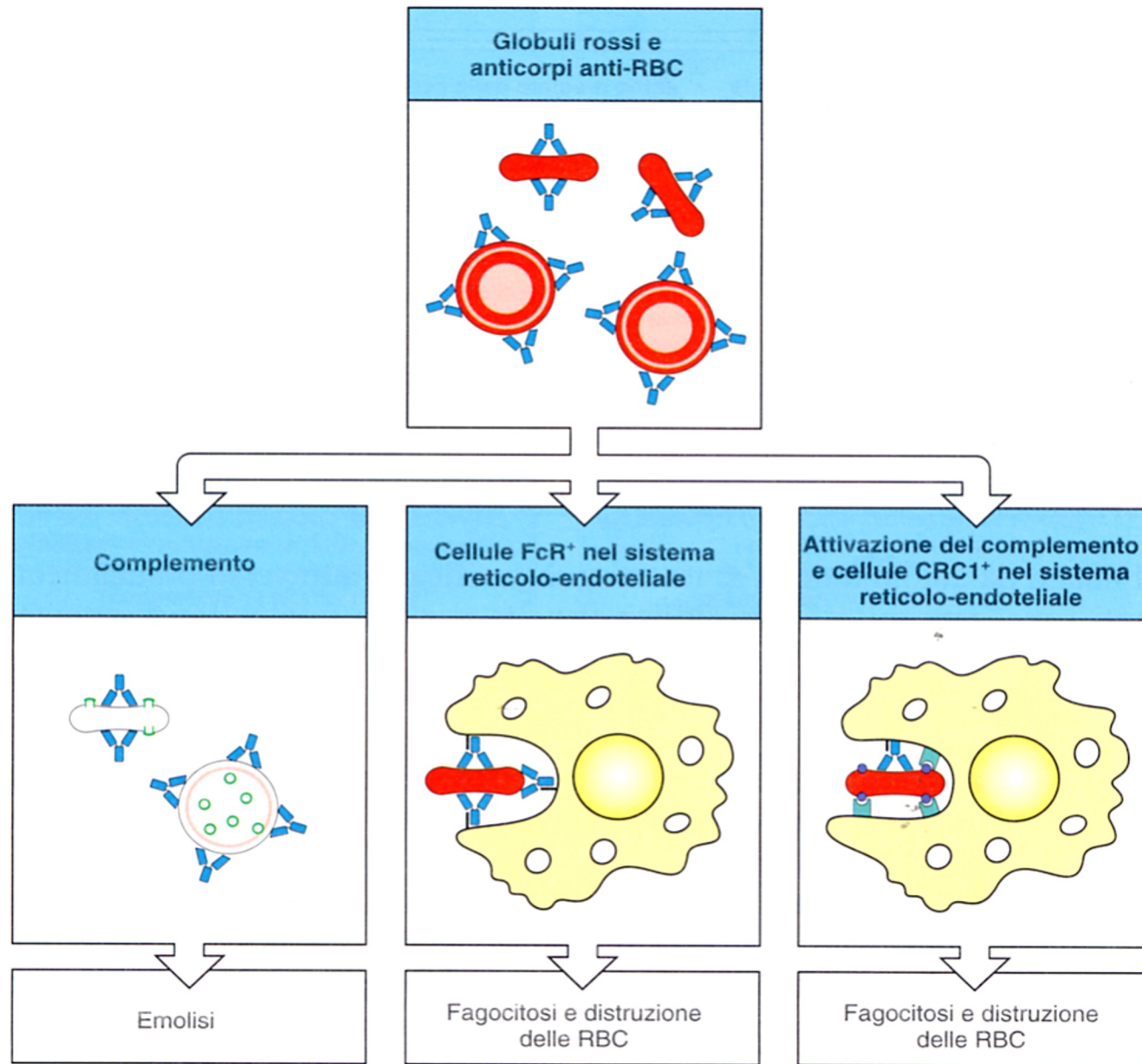
L' **antigene D** è stato il primo ad essere scoperto ed è quello dotato di maggiore potere immunogeno (è in grado di stimolare una risposta immunitaria specifica).

Per convenzione quindi con Rh⁺ o Rh⁻ intendiamo riferirci al solo antigene D.

Gli anticorpi anti-D non sono presenti come anticorpi naturali, ma la loro produzione può essere stimolata in un individuo Rh⁻ dal contatto con eritrociti Rh⁺

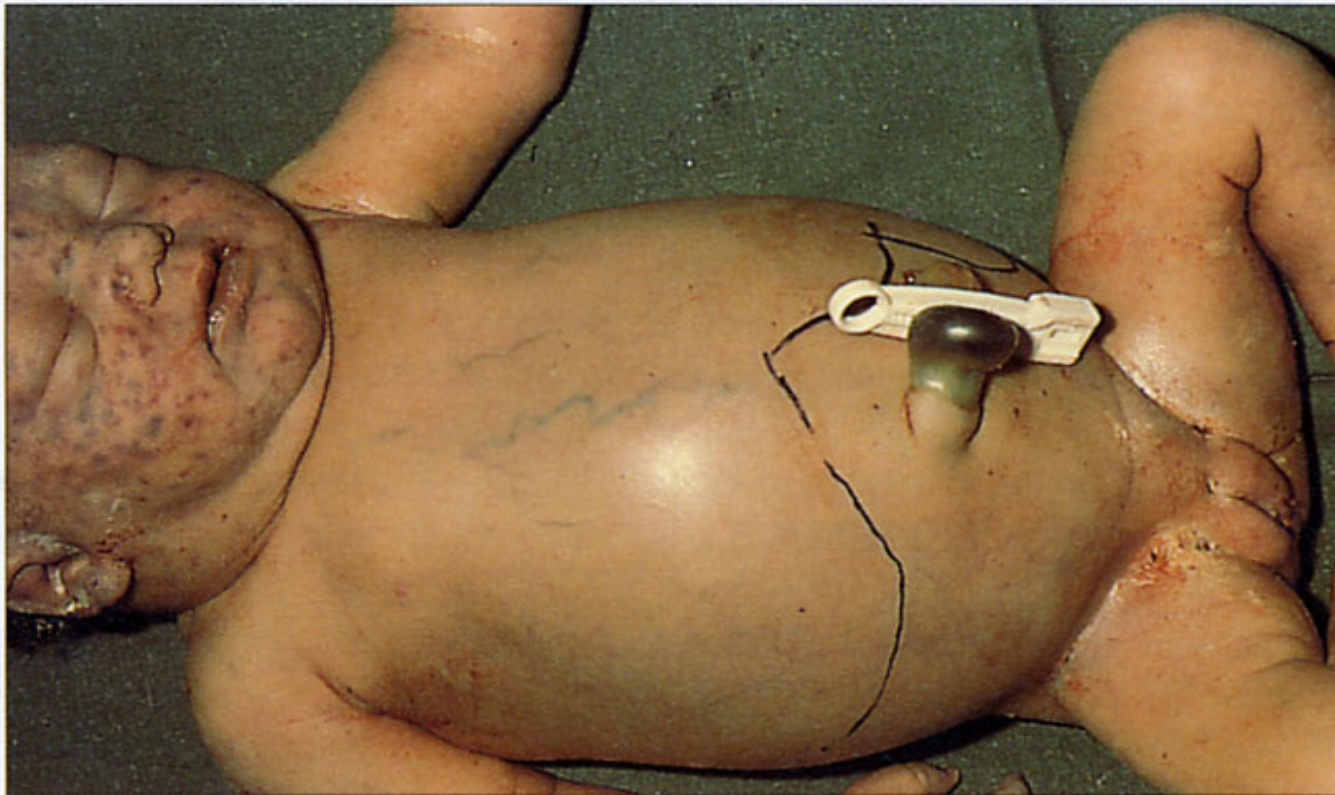
Patogenesi della malattia emolitica del neonato





Il danno è causato da attivazione del complemento e dall'intervento dei fagociti!

MALATTIA EMOLITICA DEL NEONATO



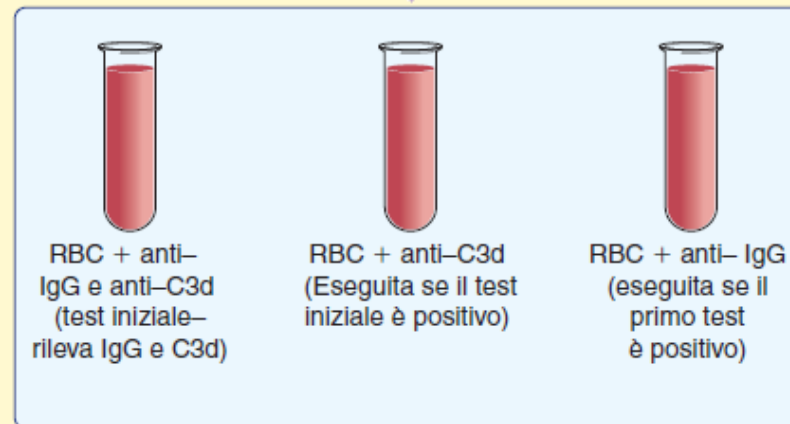
Test dell'antiglobulina (di Coombs) diretto (DAT)

Spesa: Moderata

Metodo largamente manuale


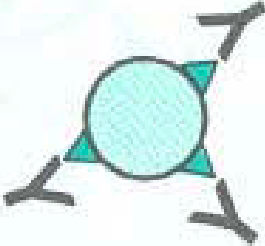

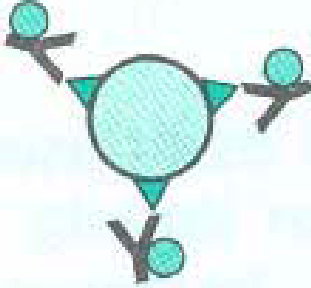
Obiettivo del test è determinare se immunoglobuline IgG o il complemento C3d sono legati alla superficie dei globuli rossi del paziente

Sospensione di RBC del paziente
posta in 3 provette separate



Se IgG o C3d è presente su RBC, si lega l'anticorpo di RBC, con conseguente agglutinazione e/o emolisi dei globuli rossi

FIGURA 2-25

Emazie testate	Anti IgG	Anti C3	Test di Coombs diretto
	-	-	Negativo
	+	-	Positivo, IgG isolate
	-	+	Positivo, C3 isolato
	+	+	Positivo, IgG e C3

Test dell'antiglobulina (di Coombs) indiretto (IAT)

Spesa: Moderata

Metodo largamente manuale

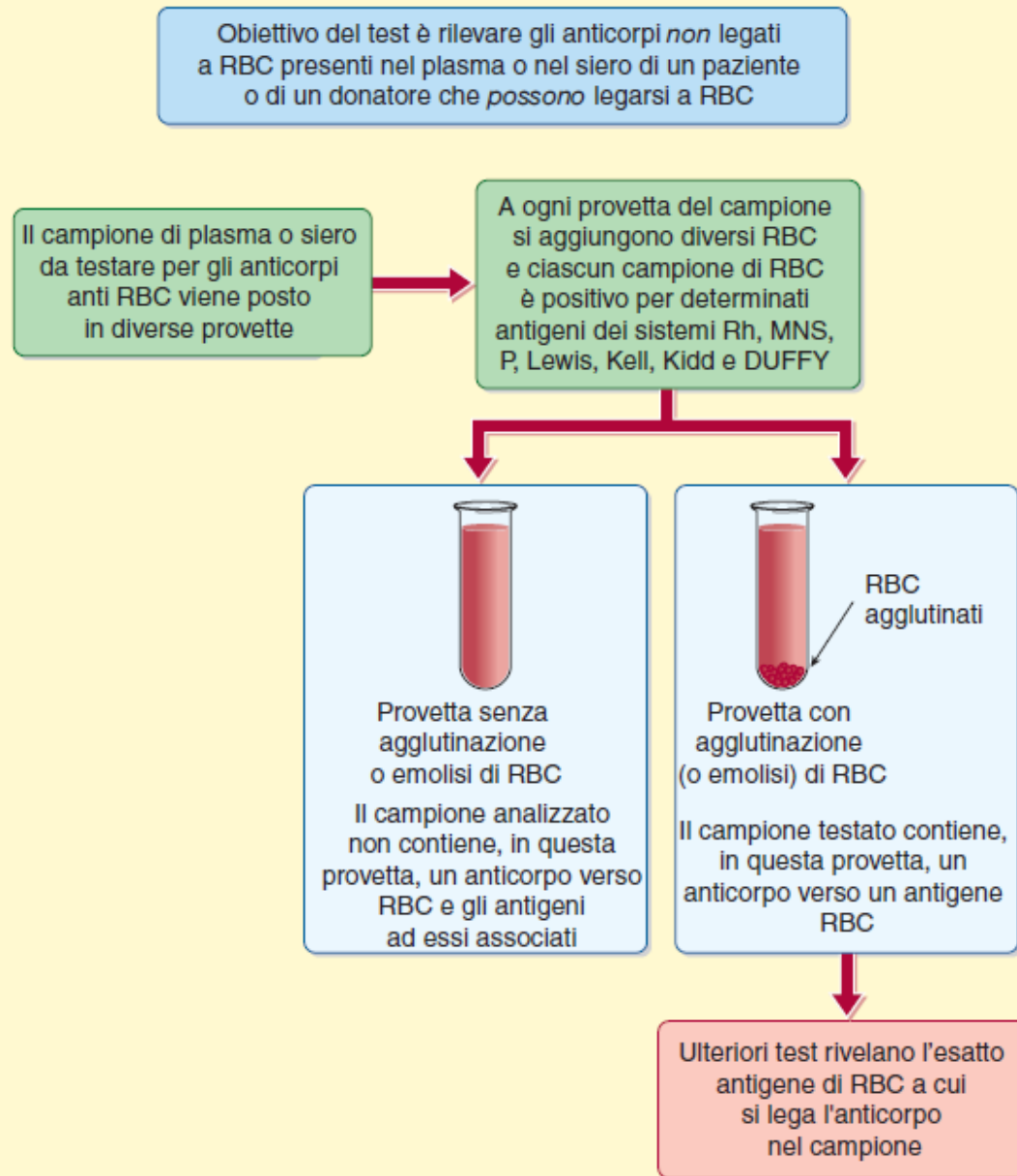


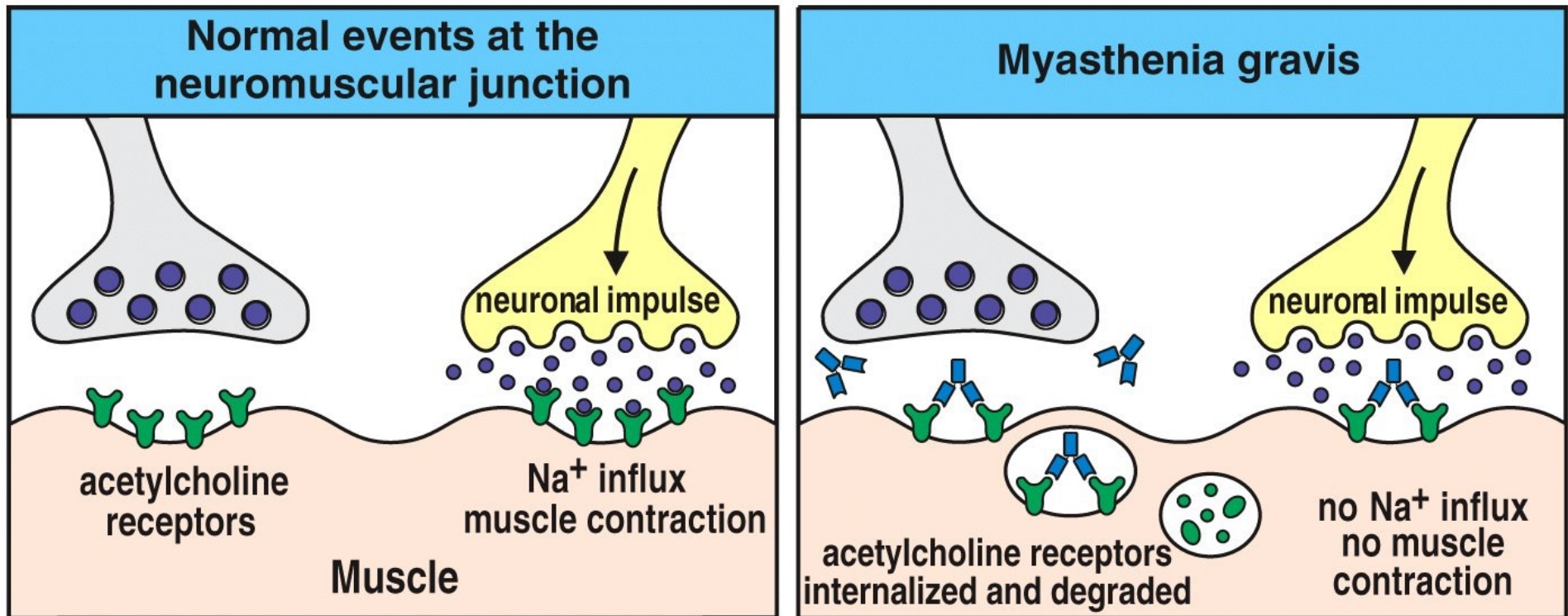
FIGURA 2-26

Ipersensibilità di tipo II e **malattie autoimmuni**

Diseases mediated by autoantibodies against cell-surface receptors		
Syndrome	Antigen	Consequence
Graves' disease	Thyroid-stimulating hormone receptor	Hyperthyroidism
Myasthenia gravis	Recettore dell' acetilcolina	Debolezza muscolare, paralisi
Insulin-resistant diabetes	Insulin receptor (antagonist)	Hyperglycemia, ketoacidosis
Hypoglycemia	Insulin receptor (agonist)	Hypoglycemia

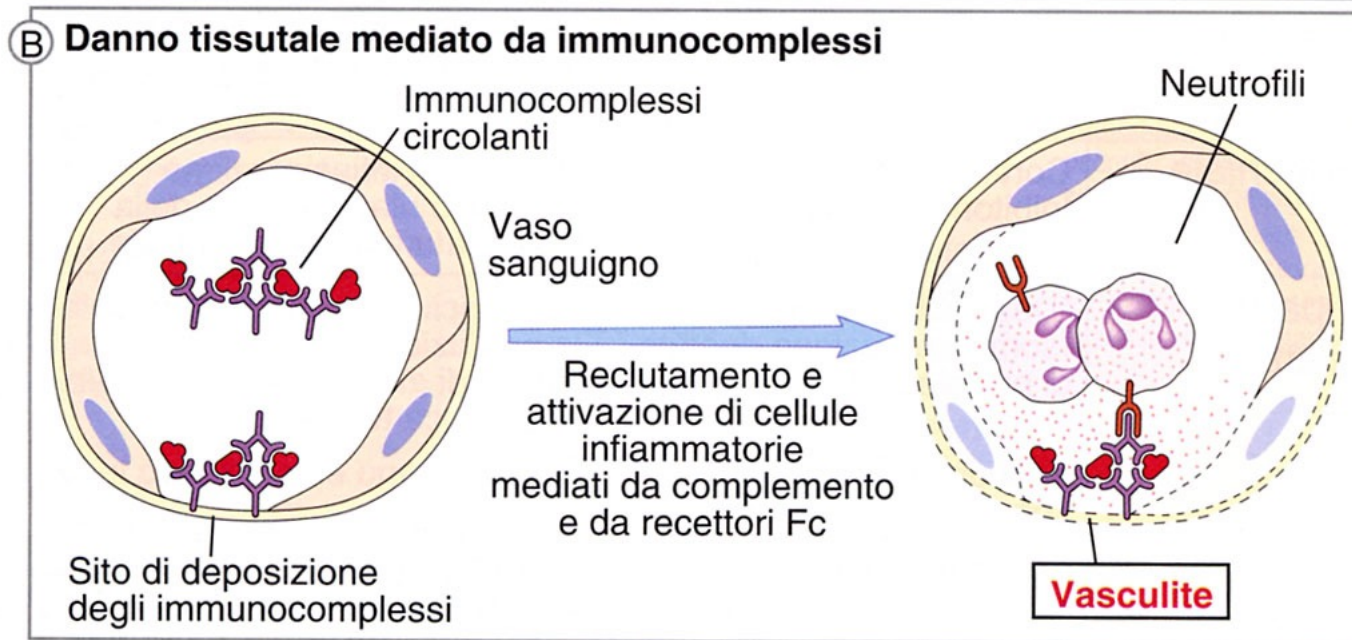
Figure 13-31 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

LA MIASTENIA GRAVIS: autoanticorpi anti-recettore dell' acetilcolina con effetto antagonista



IPERSENSIBILITA' DI III TIPO:

è dovuta alla formazione di immunocomplessi circolanti e alla loro deposizione **patologia da immunocomplessi**

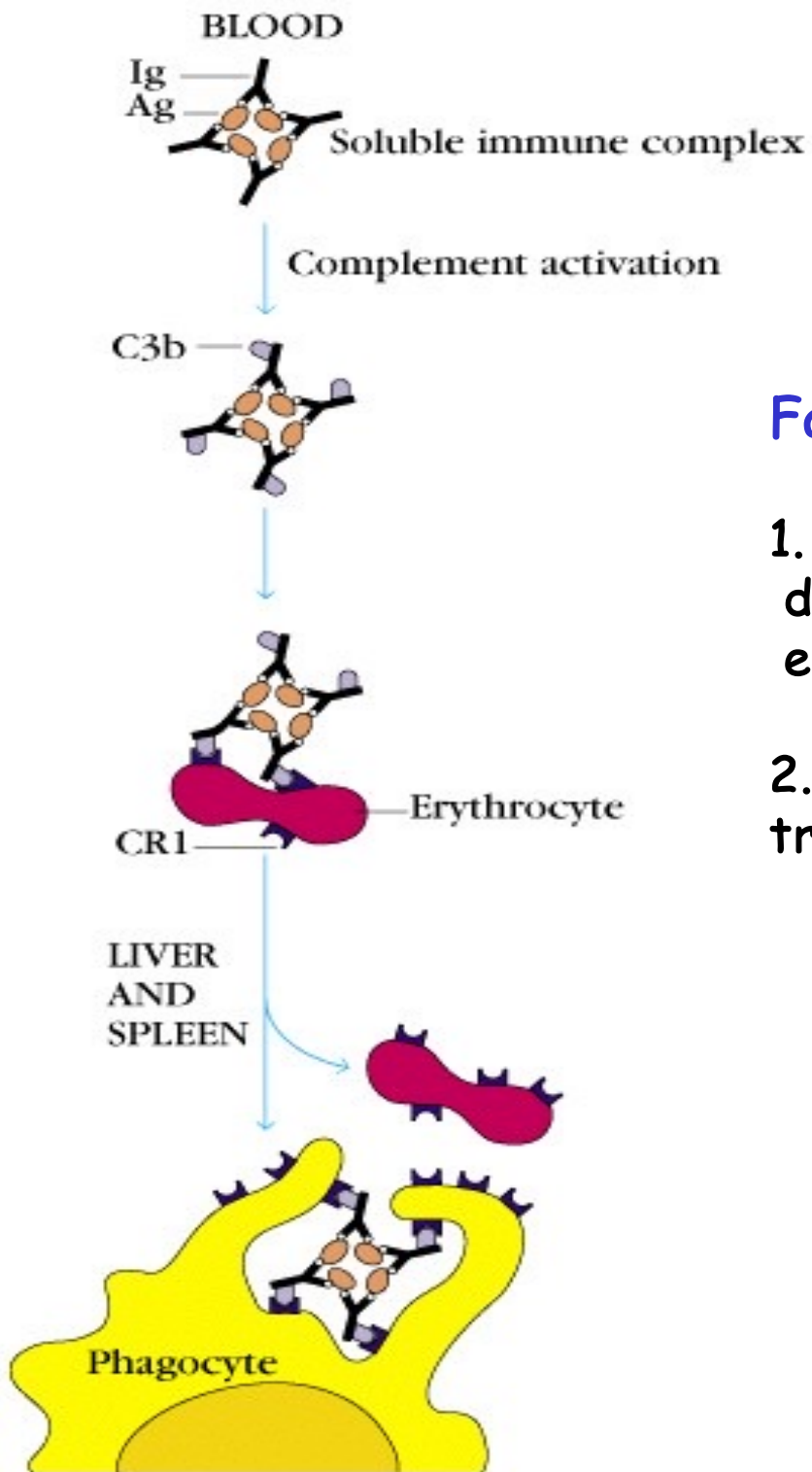


La gravità della reazione dipende dal numero e dalla localizzazione degli immunocomplessi (anche sistemica se entrano in circolo)

QUANDO SI FORMANO GLI IMMUNOCOMPLESSI?

Gli immunocomplessi (IC) circolanti si formano e si depositano:

- quando sono presenti antigeni persistenti sia di origine esogena che endogena
- quando è alterato il meccanismo di rimozione degli stessi.



Come vengono rimossi gli IC?
 Il complemento ha un ruolo centrale
 insieme agli eritrociti e ai fagociti

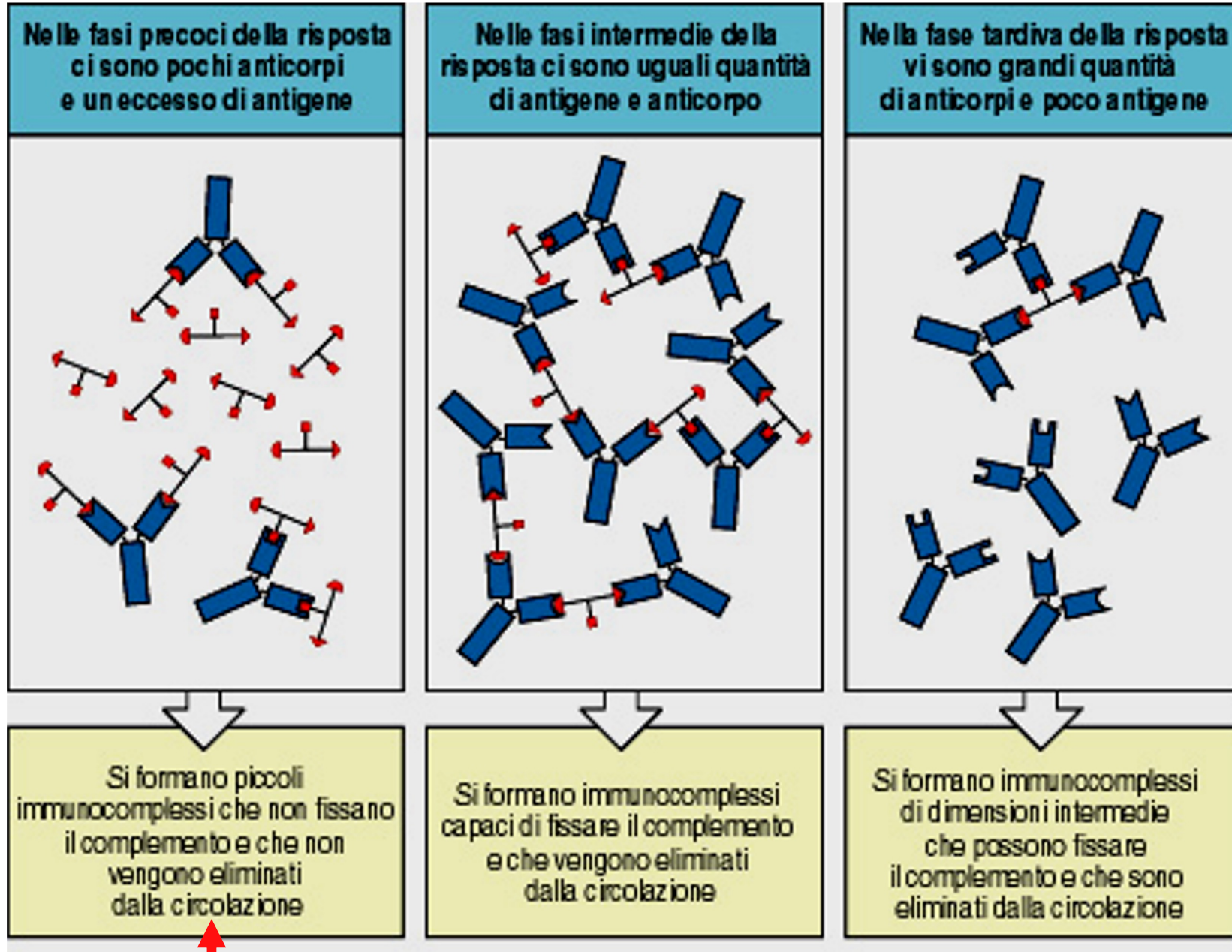
Fattori predisponenti alle malattie da IC

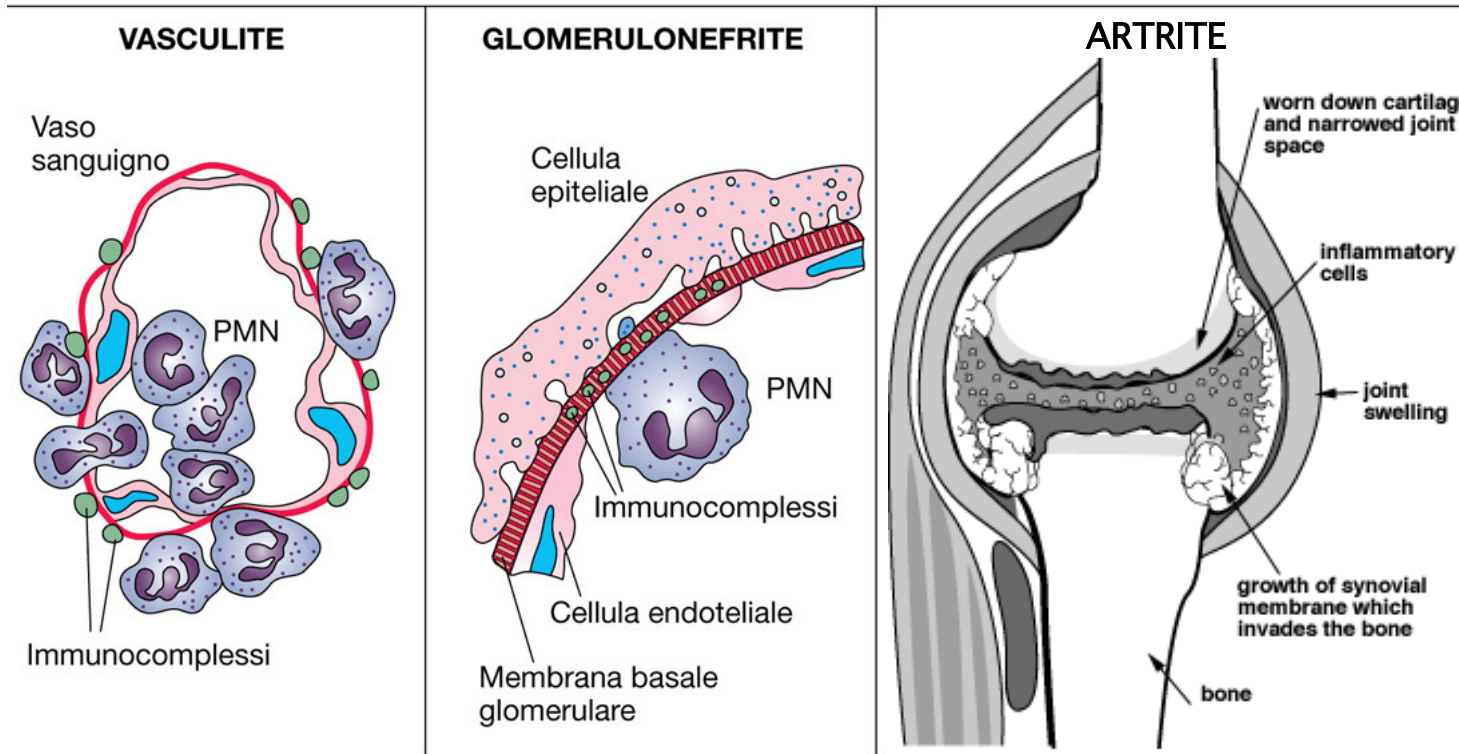
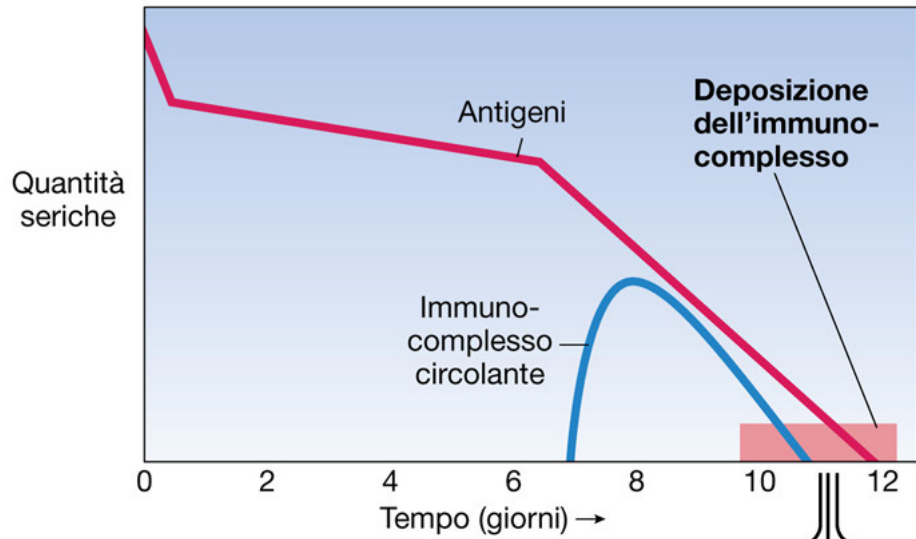
1. difetti ereditari delle prime componenti del complemento (C1q, C1r, C1s, C4, C2, C3) e del recettore CR1 per il complemento
2. Saturazione/inefficienza dei sistemi di trasporto e di rimozione



*Precipitazione degli IC circolanti
 nelle pareti vascolari*

Gli IC che si depositano sono quelli di piccole dimensioni





I vasi cutanei sono sede frequente di deposizione di IC:
vasculiti cutanee



Vasculite leucocitoclastica: interessa i piccoli vasi del derma.

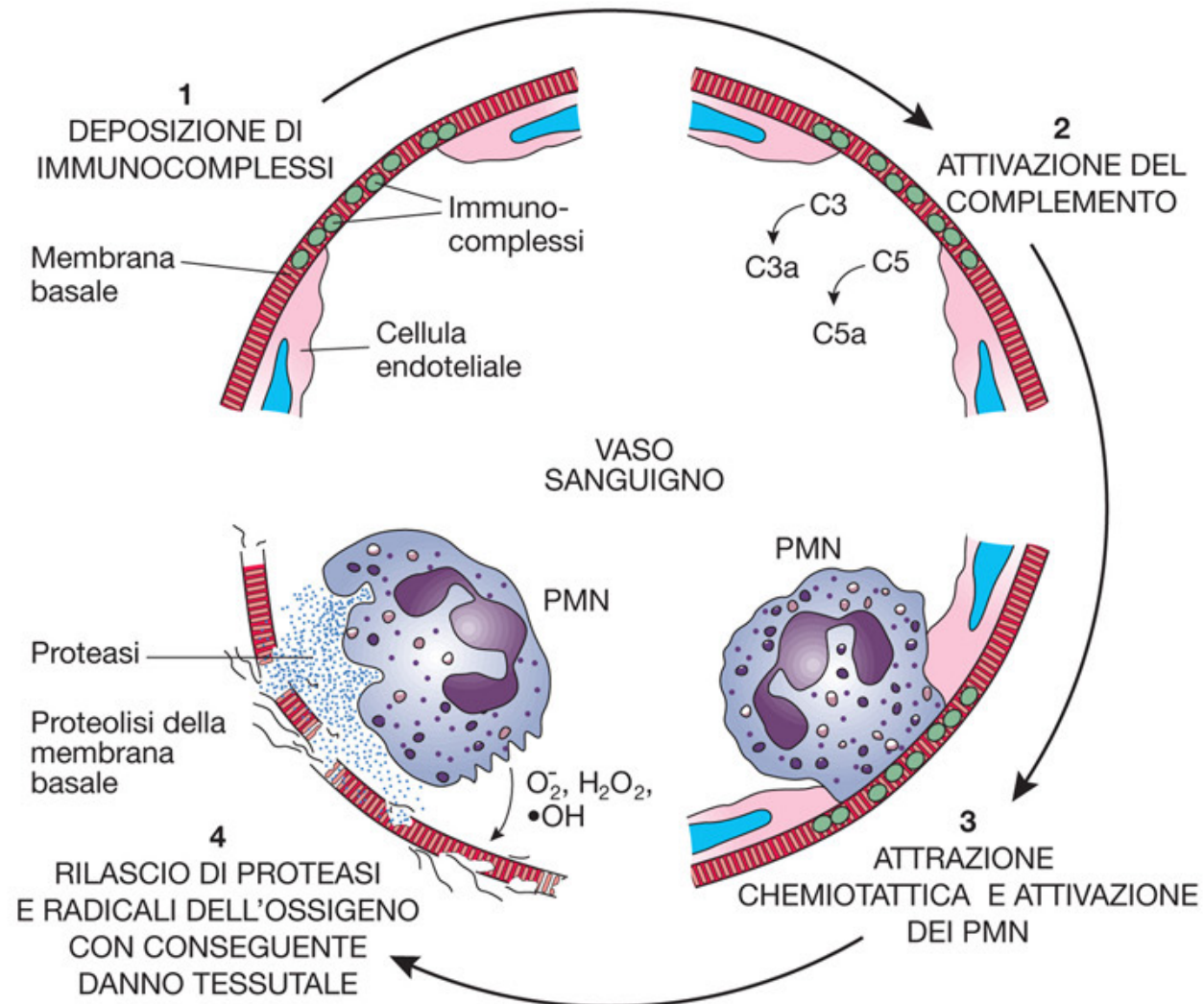
Via di accesso	Patologia risultante	Sito di deposizione degli immunocomplessi
Endovenosa (alta dose)	Vasculite	Pareti dei vasi sanguigni
	Nefrite	Glomeruli renali
	Artrite	Spazi articolari
Sottocutanea	Reazione di Arthus	Area perivascolare
Inalatoria	Polmone del contadino	Interfaccia alveoli/capillari



Figura 12.33 Le manifestazioni patologiche delle reazioni di ipersensibilità di tipo III dipendono dal sito in cui si depositano gli immunocomplessi.

La tavola mostra i tipi di reazioni che si manifestano in relazione alla via di penetrazione dell'antigene. La malattia da siero si manifesta in seguito alla somministrazione endovenosa di grandi quantità di antigene. Le fotografie mostrano emorragia cutanea (foto a) e orticaria (foto b) conseguenti alla malattia da siero. Foto per gentile concessione di R. Gehr.

Il danno è causato dall'intervento dei neutrofili richiamati e attivati dai fattori del complemento!



Malattie umane mediate da immunocomplessi

Malattia	Antigene bersaglio	Meccanismo	Manifestazioni
Lupus eritematoso sistemico	DNA, nucleoproteine, altri	Infiammazione mediata da complemento e recettori Fc	Nefrite, artrite, vasculite
Poliarterite nodosa	Antigene di superficie del virus dell'epatite B	Infiammazione mediata da complemento e recettori Fc	Vasculite
Glomerulonefrite post-streptococcica	Antigeni della parete cellulare degli streptococchi	Infiammazione mediata da complemento e recettori Fc	Nefrite

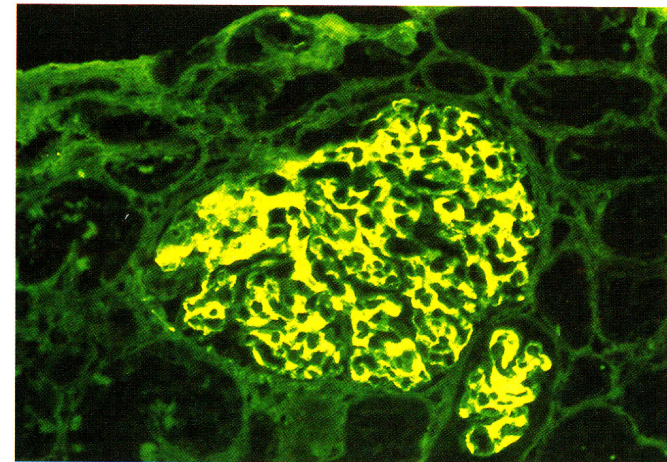
Il lupus eritematoso sistemico (LES)

- **Malattia infiammatoria cronica sistemica, ad eziologia multifattoriale e patogenesi autoimmune.**
- **Caratterizzato dalla produzione di anticorpi anti-nucleo rivolti verso diverse specificità antigeniche.**
- **Prototipo delle malattie da immunocomplessi.**



© 2000 Garland Publishing/Elsevier Science

Eritema a farfalla

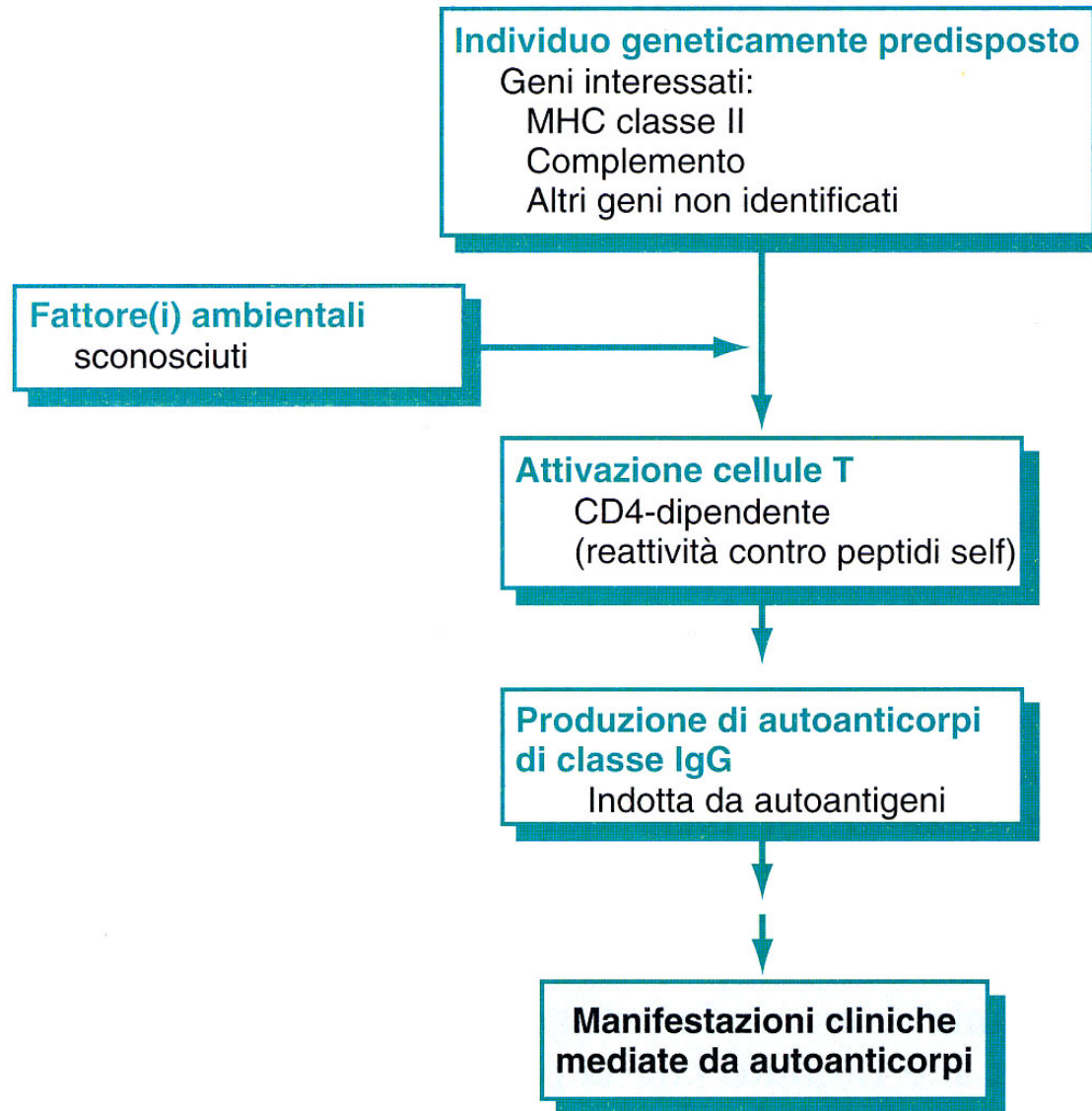


Deposizione di IC a livello della membrana basale dei glomeruli renali

Lupus cutaneo acuto generalizzato



Modello di patogenesi del LES

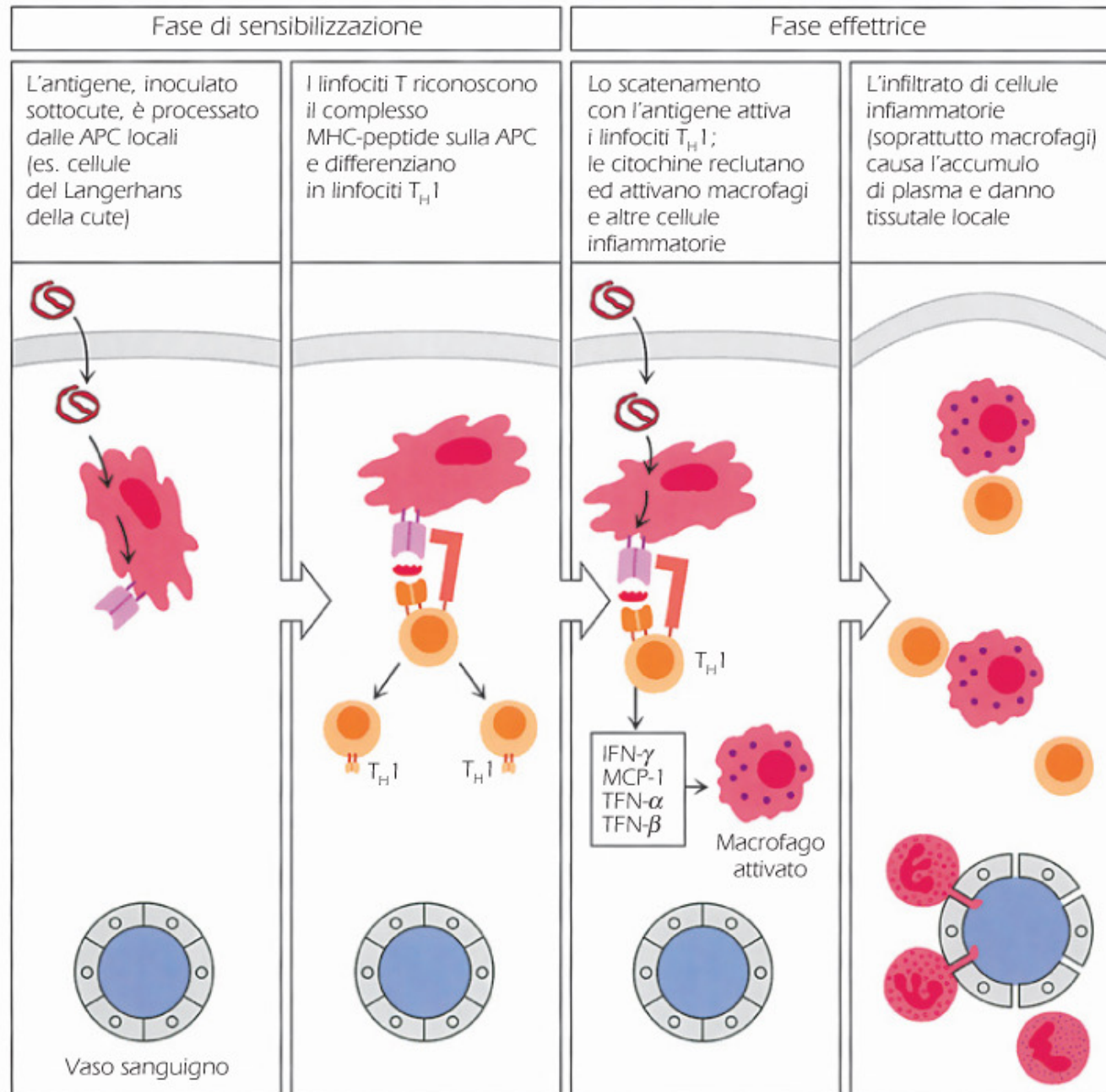


Diagnosi di laboratorio delle malattie autoimmuni

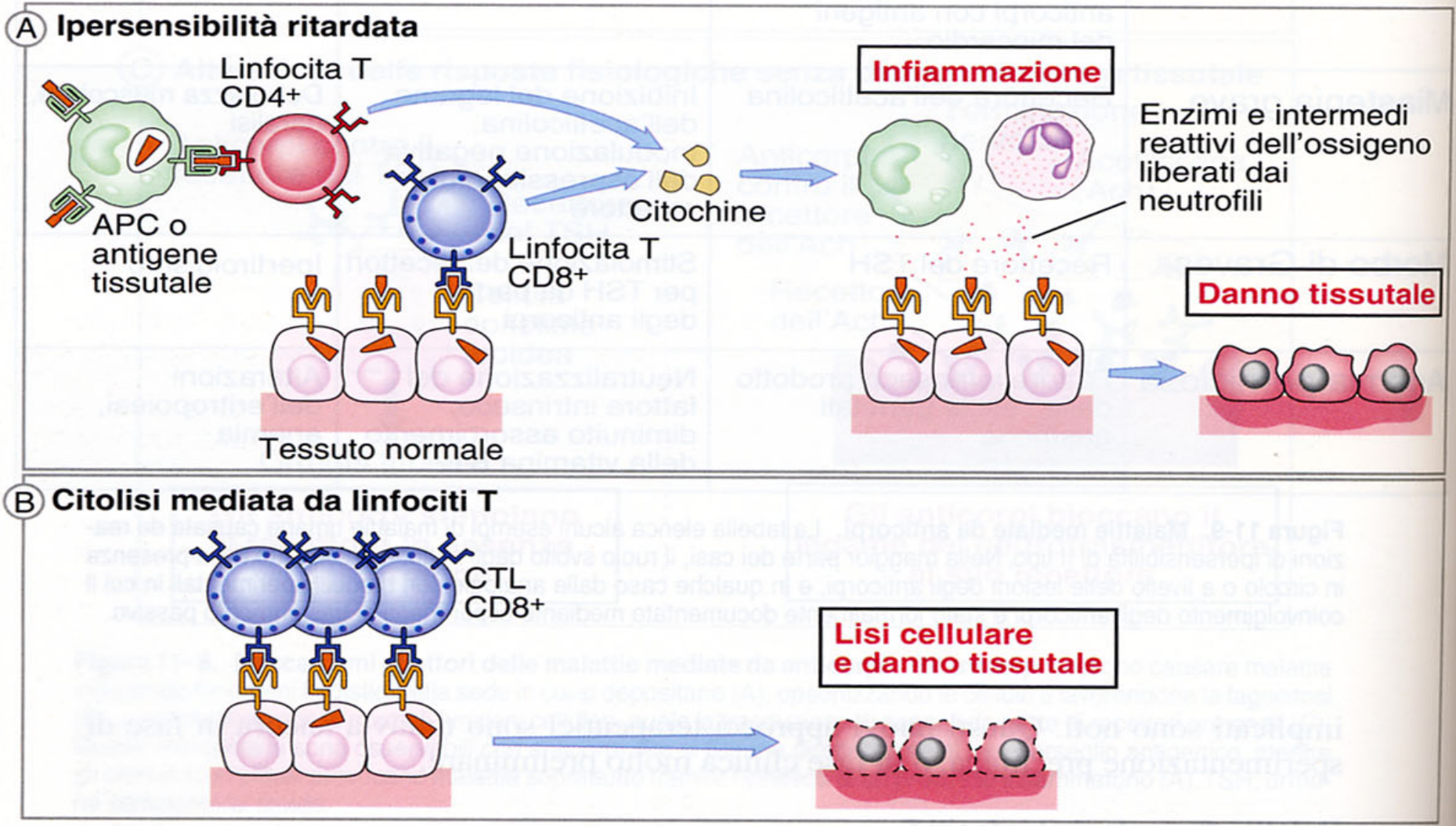
***La diagnosi di laboratorio delle malattie autoimmuni si basa sul fatto che esse sono caratterizzate dalla presenza di autoanticorpi diretti contro antigeni presenti in vari tessuti dell'organismo (**componenti del nucleo, elementi del citoscheletro, antigeni mitocondriali e ribosomiali, ecc.**).**

***Ciascuna patologia è associata ad un gruppo particolare di anticorpi, che se ricercati nel siero dei pazienti possono essere utilizzati come marcatori ed aiutare il clinico nella diagnosi differenziale.**

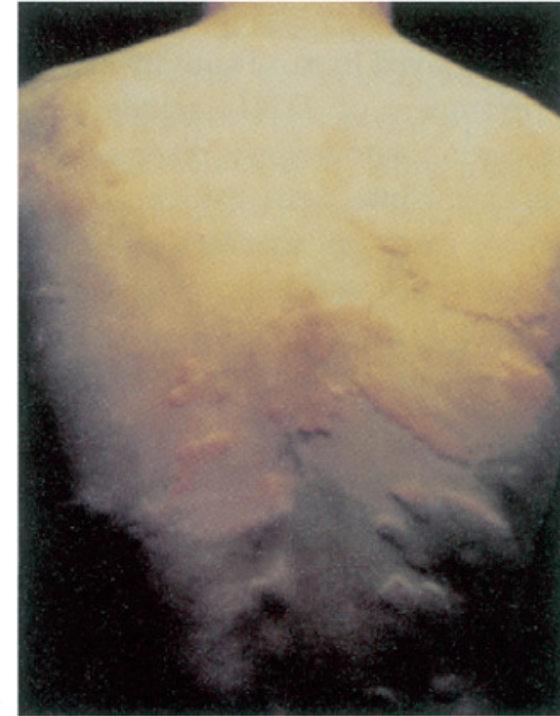
L'IPERSENSIBILITA' di IV tipo (DTH)



Meccanismi di danno tissutale

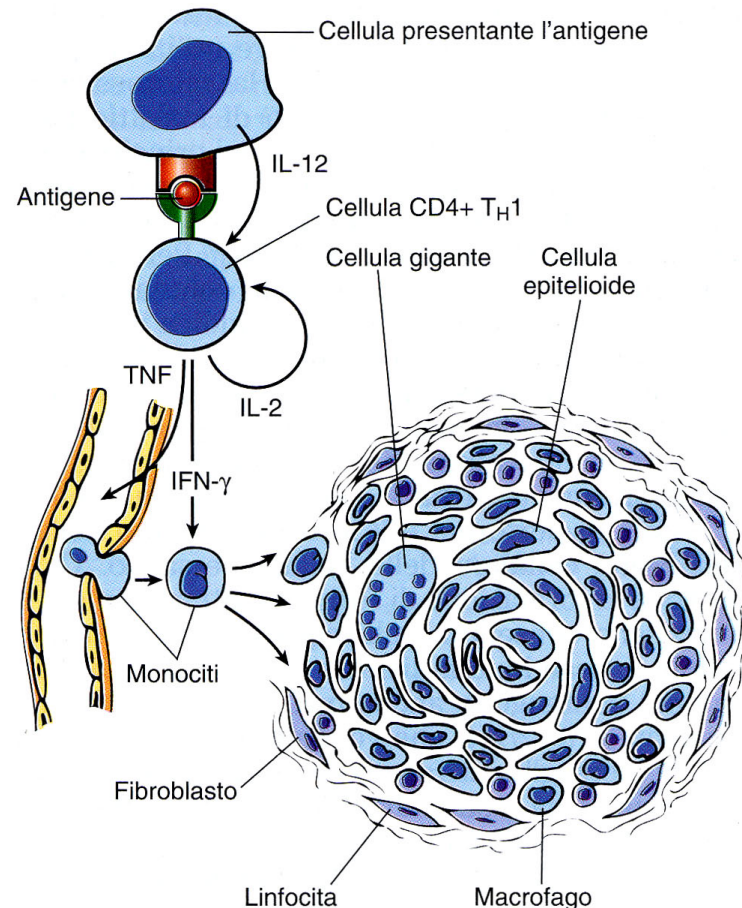


Pazienti con TBC o vaccinati verso la TBC risultano positivi alla tubercolina



L' eritema si manifesta dopo circa 48 ore dall' inizio del test.

L'ipersensibilità di IV tipo è un meccanismo di difesa contro numerosi patogeni intracellulari, tra cui micobatteri, funghi e alcuni parassiti.



Inoltre è coinvolta nel rigetto dei trapianti e nell'immunità contro i tumori.

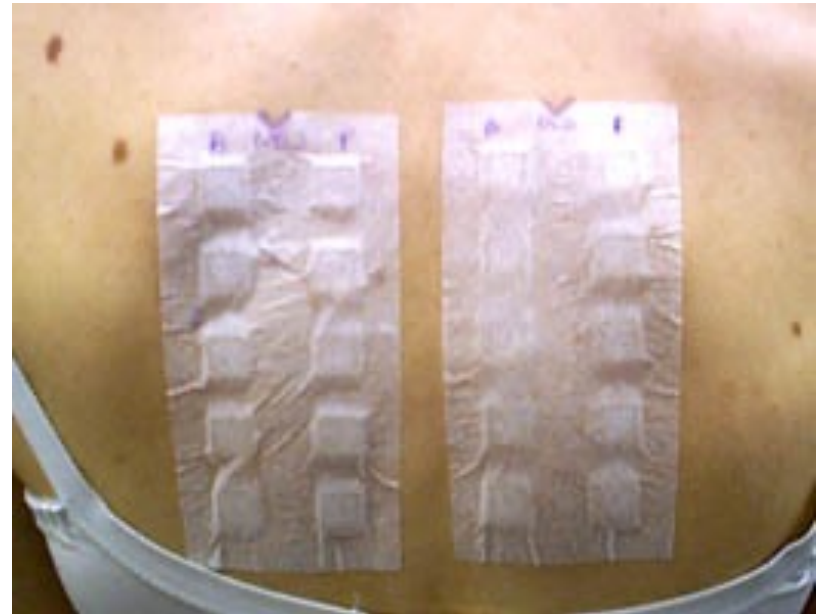
La Dermatite da contatto

L'ipersensibilità può essere causata dal contatto con agenti sensibilizzanti quali metalli o additivi della gomma



IL PATCH TEST

Questo test serve a diagnosticare malattie quali la dermatite da contatto causate da reazioni di ipersensibilità ritardata. Si utilizzano speciali dischi di alluminio che contengono tracce di potenziali agenti sensibilizzanti che vengono mantenuti per 48 ore a contatto con la cute del paziente. E' possibile valutare l'allergia verso metalli quali il nickel e il rame, la lanolina, coloranti e cosmetici.

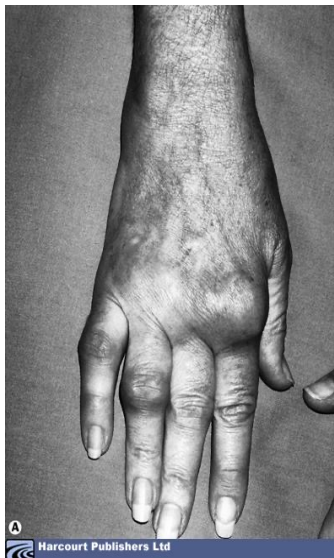


Malattie mediate dai linfociti T

Malattia	Specificità dei linfociti T patogeni	Malattia umana
Diabete mellito insulino-dipendente (di tipo I)	Antigeni delle cellule β delle isolette del pancreas (insulina, decarbossilasi dell'acido glutammico, altri)	Specificità dei linfociti T non definita
Artrite reumatoide	Antigeni della sinovia articolare (non identificati)	Specificità dei linfociti T e ruolo degli anticorpi non definiti
Encefalomielite allergica sperimentale	Proteina basica della mielina, proteina proteolipidica	Sclerosi multipla (postulata)

L' Artrite reumatoide

- Malattia autoimmune, cronica e sistemica il cui bersaglio principale è costituito dalle articolazioni
 - nel 70 % dei pazienti si riscontra la presenza di anticorpi che reagiscono contro la regione costante di altri anticorpi (**fattore reumatoide**)
- Le donne (terza-quinta decade) sono 5 volte più a rischio degli uomini.
- I sintomi includono malessere, stanchezza e dolori muscoloscheletrici generalizzati e successivamente localizzati a livello delle articolazioni.



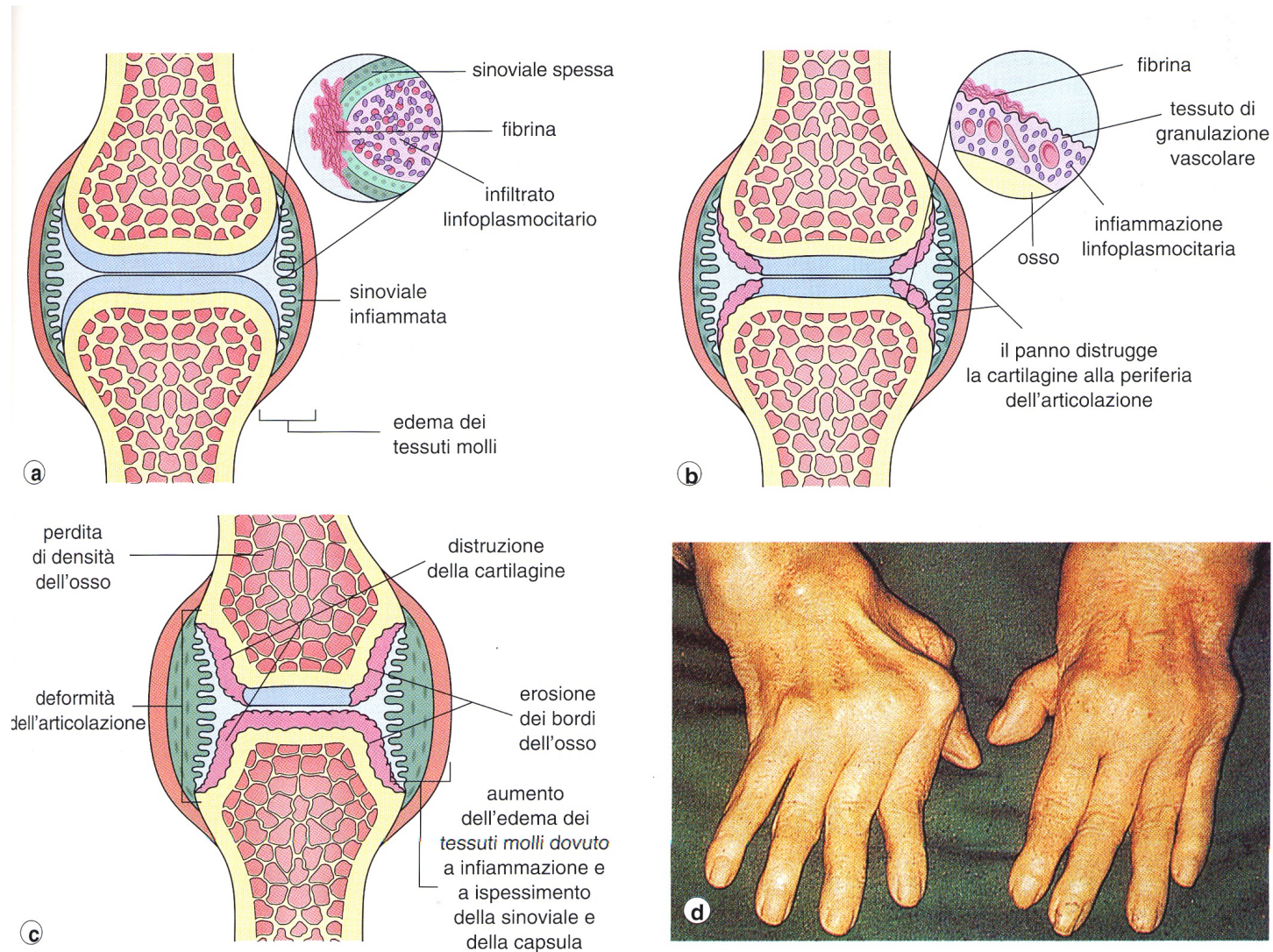
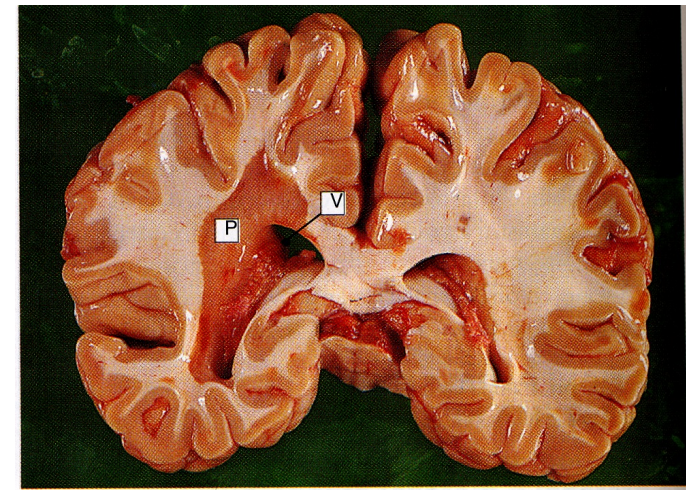
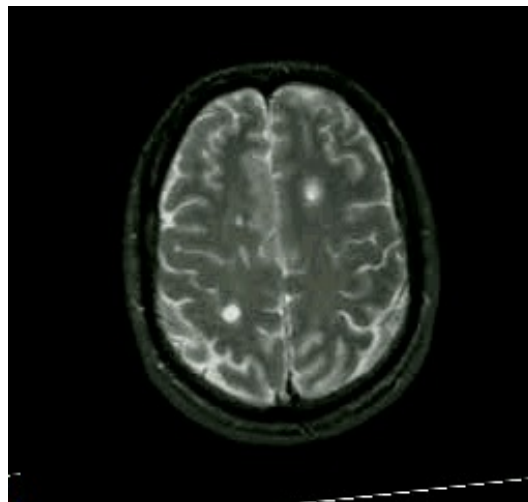


Figura 24.13 Artrite reumatoide. (a) L'alterazione patologica più precoce dell'artrite reumatoide è la **sinovite reumatoide**. La sinovite è rigonfia con andamento villosa. C'è un forte aumento delle cellule infiammatorie croniche (principalmente linfociti e plasmacellule) nello stroma della sinovia, spesso con un essudato di **fluido**, che si raccoglie nel cavo articolare, e di **fibrina**, che si deposita sulla superficie della sinoviale. L'edema dei tessuti molli provocato dalla infiammazione della sinovia può essere cospicuo. (b) Con il tempo c'è una **distruzione della cartilagine articolare**; il tessuto di granulazione vascolare cresce attraverso la superficie della cartilagine (**panno**) dai bordi della articolazione, e la superficie articolare mostra perdita di cartilagine al di sotto del panno, che si estende. Il fenomeno è più evidente ai margini dell'articolazione. (c) Il panno infiammatorio causa **distruzione focale dell'osso**. Al bordo dell'articolazione c'è una distruzione osteolitica dell'osso, responsabile delle «erosioni» visibili sulla radiografia. Questa fase è associata con deformazioni della articolazione. (d) La caratteristica deformità e l'edema dei tessuti molli che accompagna la malattia reumatoide di lunga durata delle mani.

La sclerosi multipla (MS)

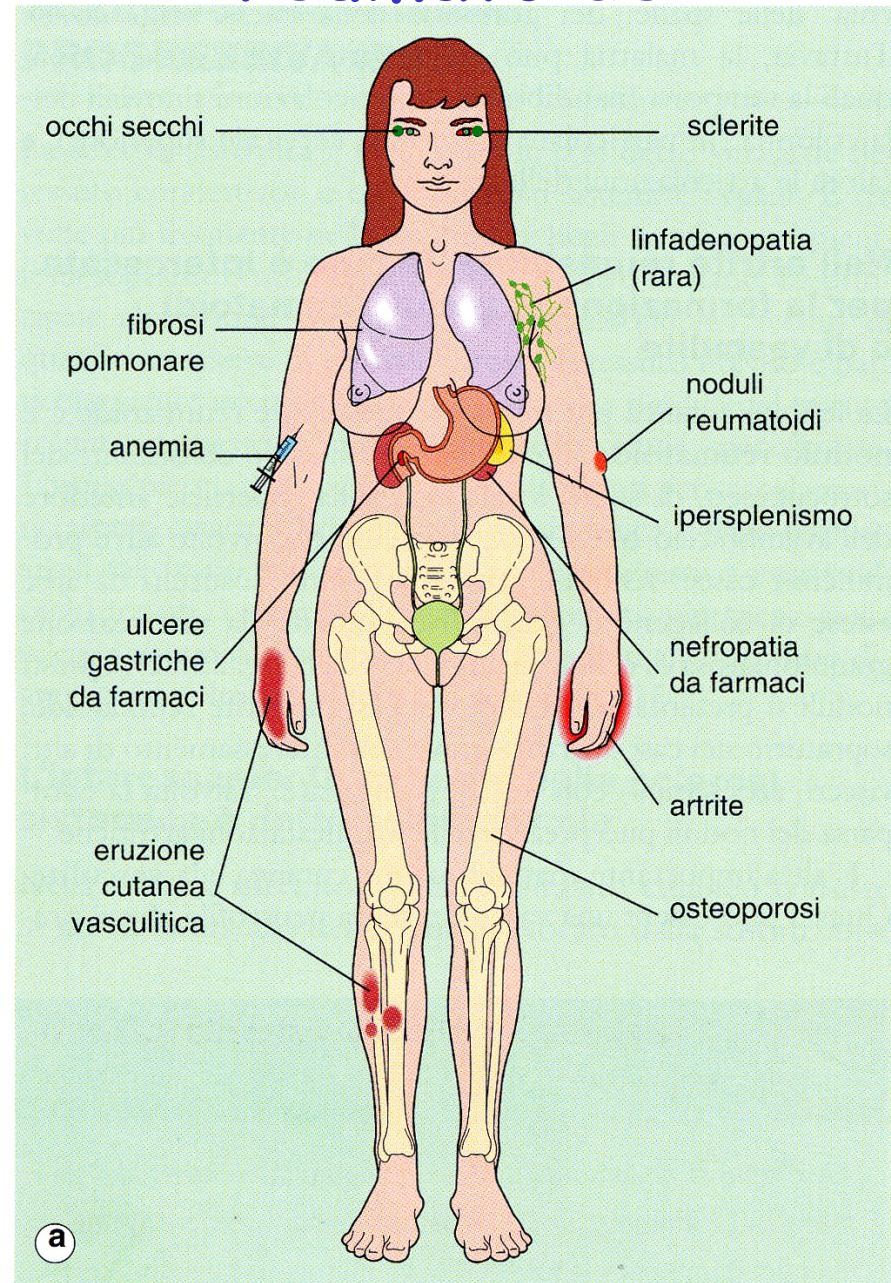
- **Malattia cronica organo-specifica**
 - È una malattia demielinizzante del SNC caratterizzata da episodi di deficit neurologici, separati nel tempo, dovuti a lesioni della sostanza bianca.
- È la più comune malattia demielinizzante con una prevalenza di ~ 1 individuo su 1000
 - il sesso femminile presenta una maggiore incidenza (60% dei casi, seconda-quarta decade)
- I sintomi includono malessere, tremori, deficit motori e sensoriali del tronco e degli arti, riduzione della memoria e dell'attenzione.

Immagine ottenuta dopo risonanza magnetica del cervello di un paziente affetto da sclerosi multipla. Le lesioni appaiono come placche multiple a margini definiti di aspetto grigiastro.



Anche malattie autoimmuni quali l'artrite reumatoide e la sclerosi multipla vengono classificate tra le reazioni di ipersensibilità di IV tipo.

Manifestazioni sistemiche dell'artrite reumatoide



Manifestazioni sistemiche del LES

