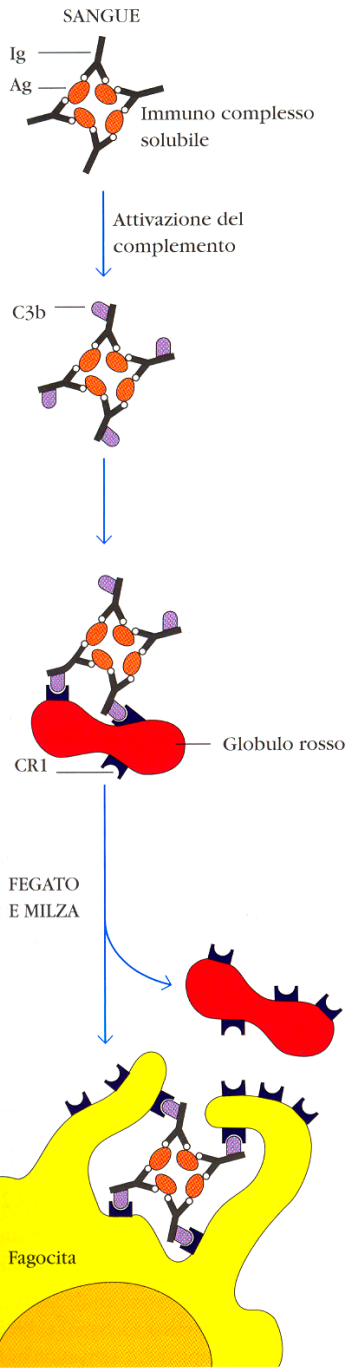


# Ipersensibilità di III tipo

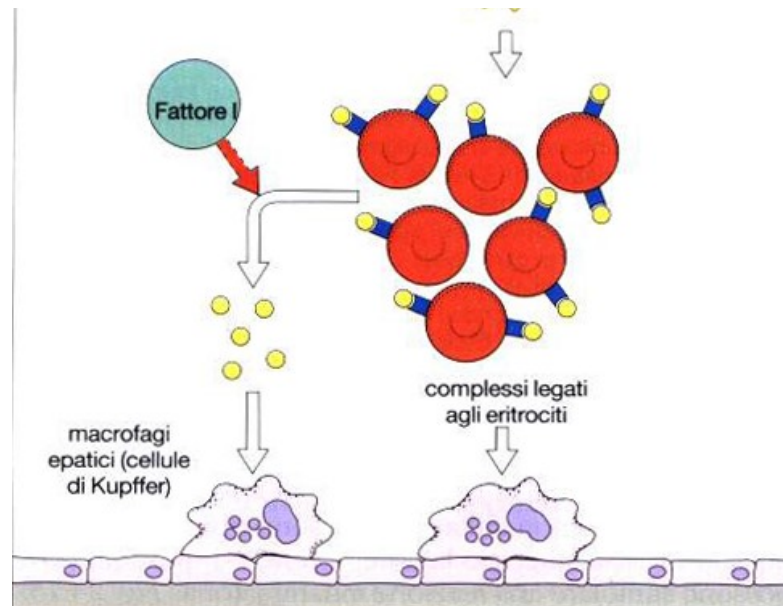
- Reazioni provocate da immunocomplessi (IC) formati da anticorpi IgG o IgM e antigeni solubili
- Malattie sistemiche: deposizioni degli IC a livello dei vasi sanguigni, dei glomeruli renali e delle articolazioni
- Patologie: vasculiti, nefriti, artriti  
    reazione di Arthus  
    Malattia da siero

# Rimozione degli IC



I complessi solubilizzati dal C sono legati al recettore CR1 sugli eritrociti.

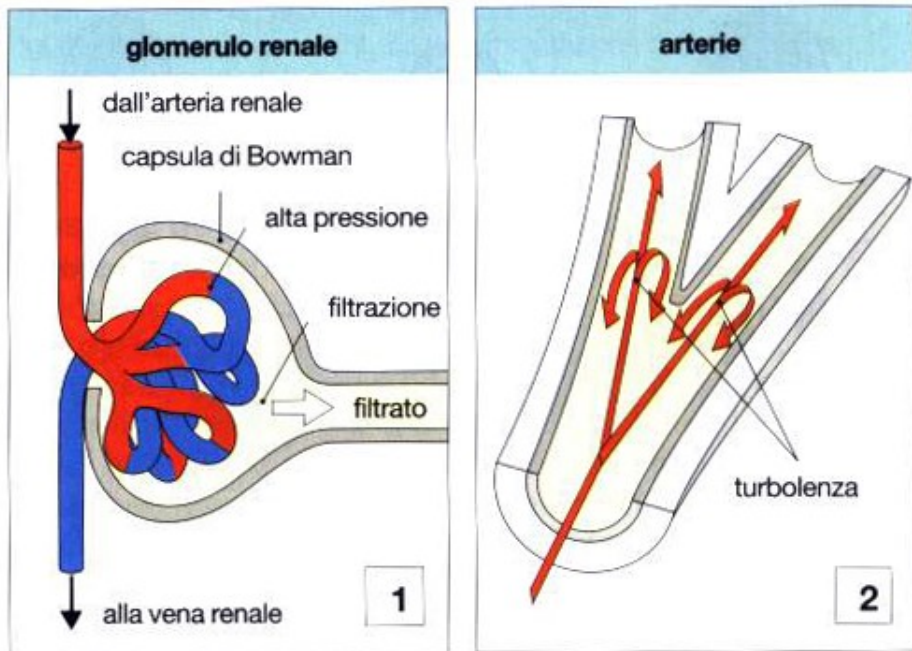
I complessi liberati dagli eritrociti per azione del fattore I sono catturati dalle cellule che presentano FcRs e CRs



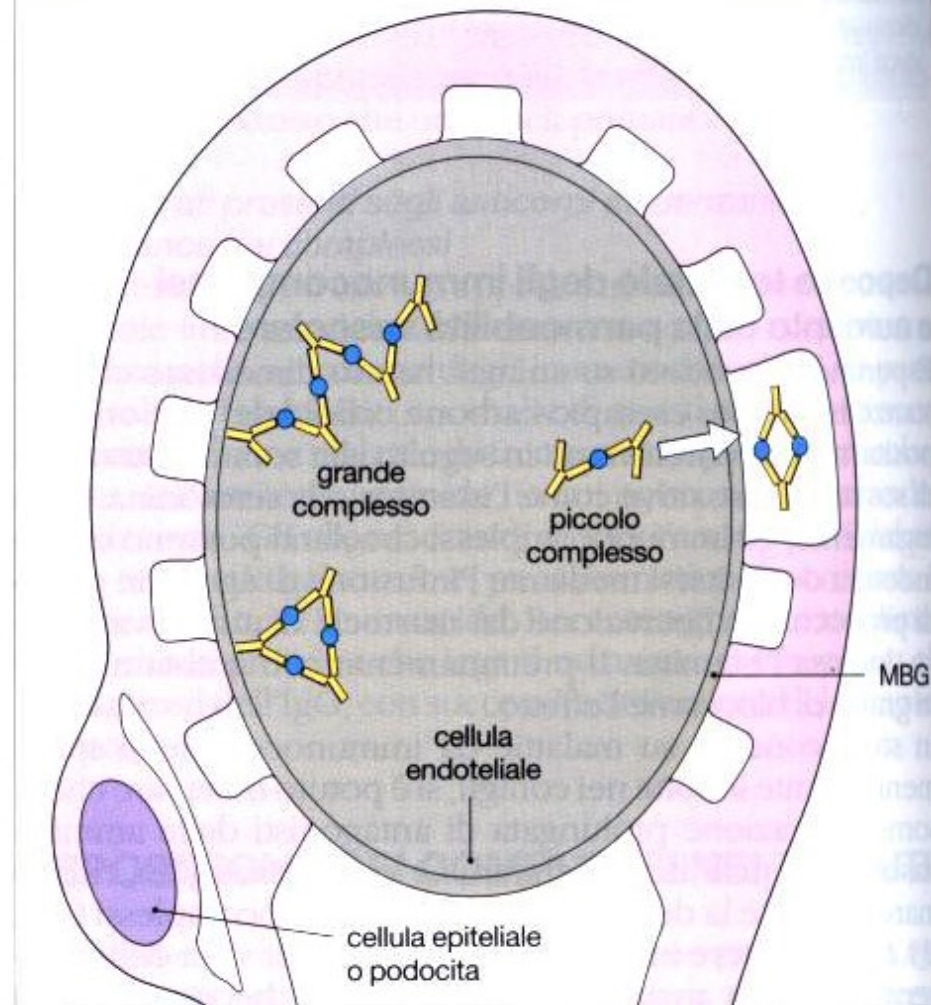
CR3,  
CR4

**I complessi antigene-anticorpo assumono rilevanza clinica quando sono prodotti in quantità eccessive o non vengono eliminati efficientemente**

## Fattori emodinamici che influiscono sulla deposizione dei complessi



**Fig. 23.19** I fattori che influiscono sulla deposizione dei complessi includono la filtrazione e la pressione sanguigna elevata che si verificano ambedue nella formazione dell'ultrafiltrato a livello glomerulare (1). Anche la turbolenza che si verifica a livello delle curve o delle biforcazioni delle arterie (2) è un altro fattore che favorisce la deposizione degli immunocomplessi.



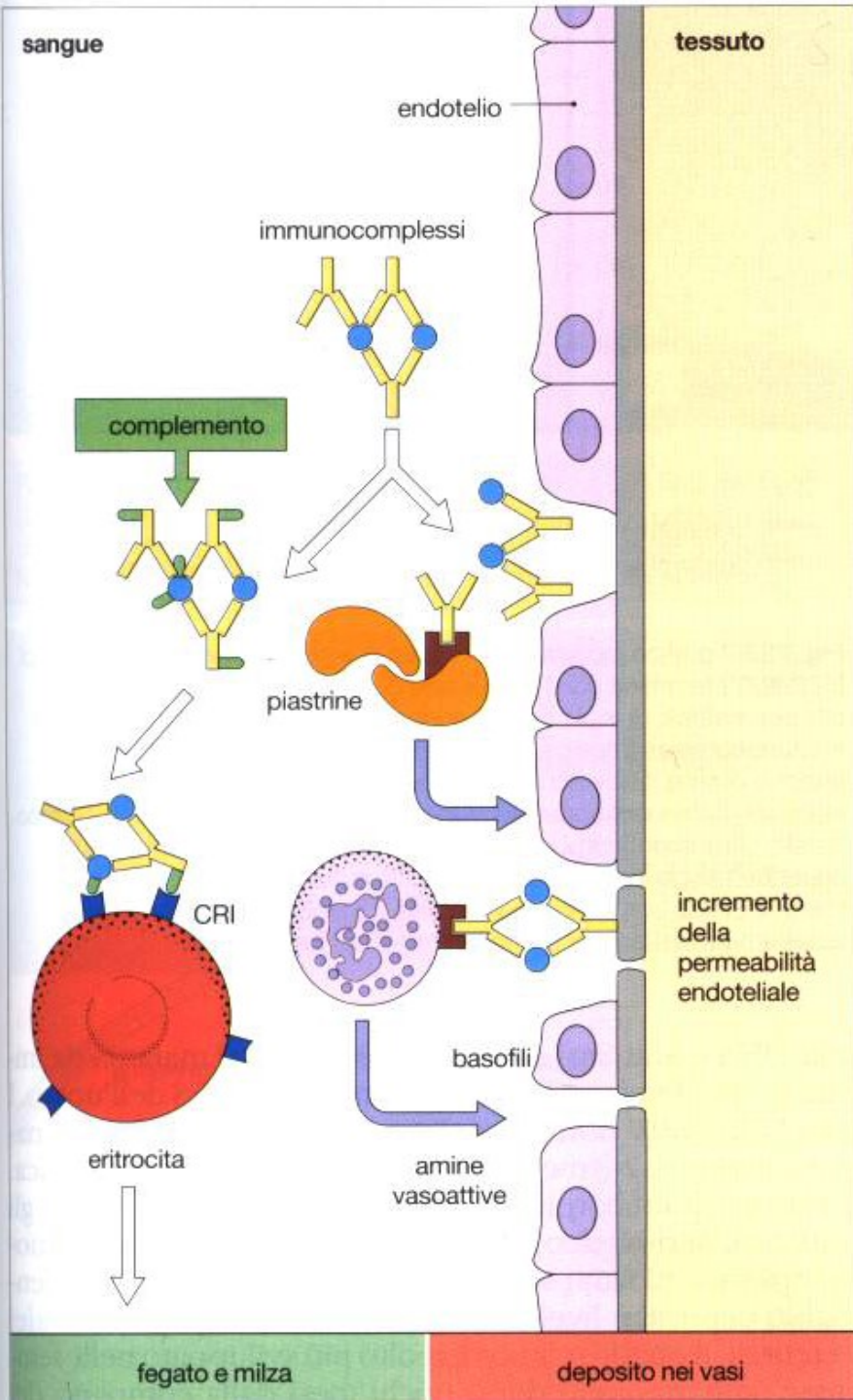
**Fig. 23.21** La sede di deposizione dei complessi a livello renale dipende dalle dimensioni dei complessi circolanti. I complessi di grandi dimensioni si depositano sulla membrana basale glomerulare, mentre i complessi più piccoli attraversano la membrana basale e sono evidenziali sul lato epiteliale del glomerulo.

IC circolanti si depositano generalmente dove c'è filtrazione di plasma (glomerulonefriti, vasculiti, artriti)

# MECCANISMI PATOGENETICI

1) Gli IC si legano a **basofili e piastrine** provocando il rilascio di amine vasoattive (istamina) con conseguente aumento della permeabilità endoteliale

2) Con l'aumento della permeabilità vasale inizia il deposito degli IC nella parete dei vasi sanguigni.

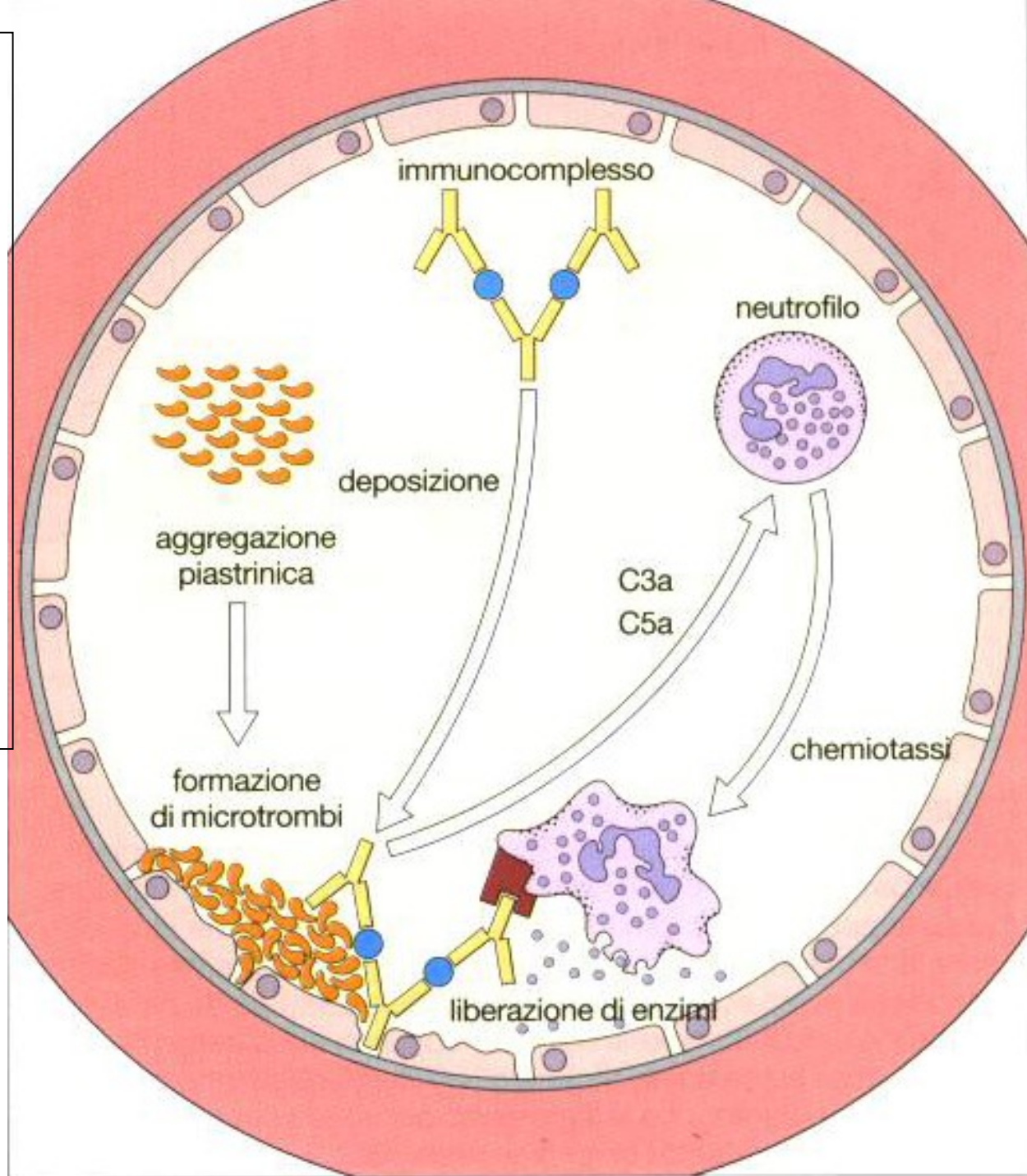


Gli IC stimolano l'**aggregazione piastrinica** con formazione di microtrombi sul collagene esposto della MB dell'endotelio

Gli IC inducono l'attivazione del sistema del complemento

- C3a e C5a reclutano i neutrofilo

I N non sono in grado di fagocitare i complessi legati e pertanto liberano i loro enzimi lisosomiali provocando danno alla parete vasale



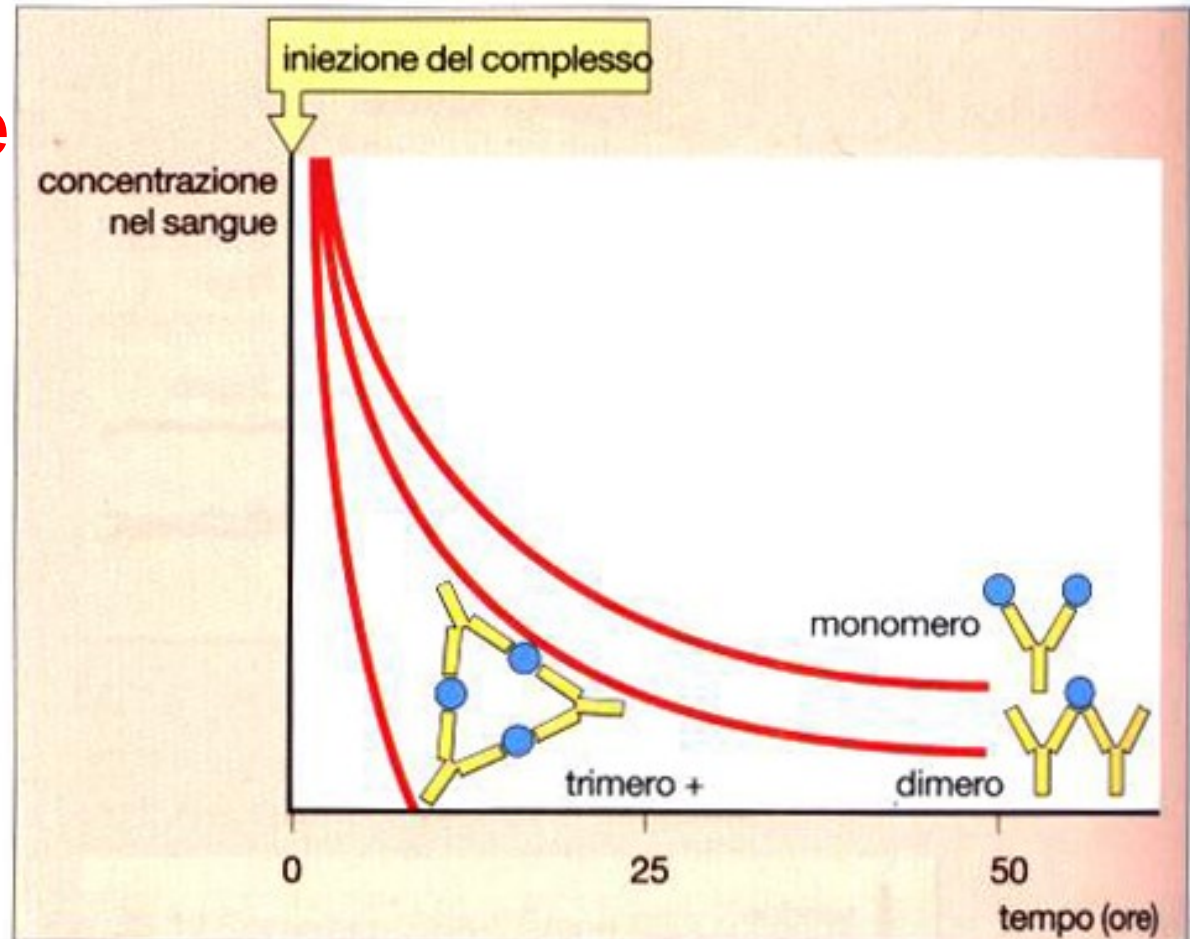
# Persistenza dei complessi

- **Deficit di complemento**
- **Classe delle Ig**
- **Numero dei fagociti**
- **Dimensione dei complessi**

IC di dimensioni maggiori sono rapidamente rimossi a livello epatico in pochi minuti, IC più piccoli rimangono in circolo più a lungo

(IC grandi si legano meglio a FcRs e fissano meglio il C e pertanto si legano meglio a GR)

La clearance degli IC dipende dalla loro dimensione



**Fig. 23.16** Gli immunocomplessi di grandi dimensioni sono eliminati molto più rapidamente perché presentano ai fagociti mononucleati con recettore per l'Fc un reticolo IgG-Fc, che permette di instaurare con queste cellule un legame a maggiore avidità. Inoltre essi fissano il complemento in modo migliore che i complessi di piccole dimensioni.



## Tre modelli di malattie da immunocomplessi

<b>causa</b>	<b>antigene</b>	<b>sede di deposizione dei complessi</b>
infezione persistente	antigeni microbici	organo(i) infetto(i), reni
autoimmunità	auto-antigeni	reni, articolazioni, arterie, cute
antigeni inalati	antigeni da spore fungine, animali, vegetali	polmoni

# INFEZIONI MODERATE E PERSISTENTI CON DEBOLE RISPOSTA ANTICORPALE

(lebbra, malaria, febbre emorragica dengue, epatite virale,  
endocardite batterica da stafilococco)

Ag in eccesso: IC di piccole dimensioni

(difficilmente rimossi dai fagociti quindi persistono in circolo)

Formazione cronica di IC e deposizione nei  
tessuti

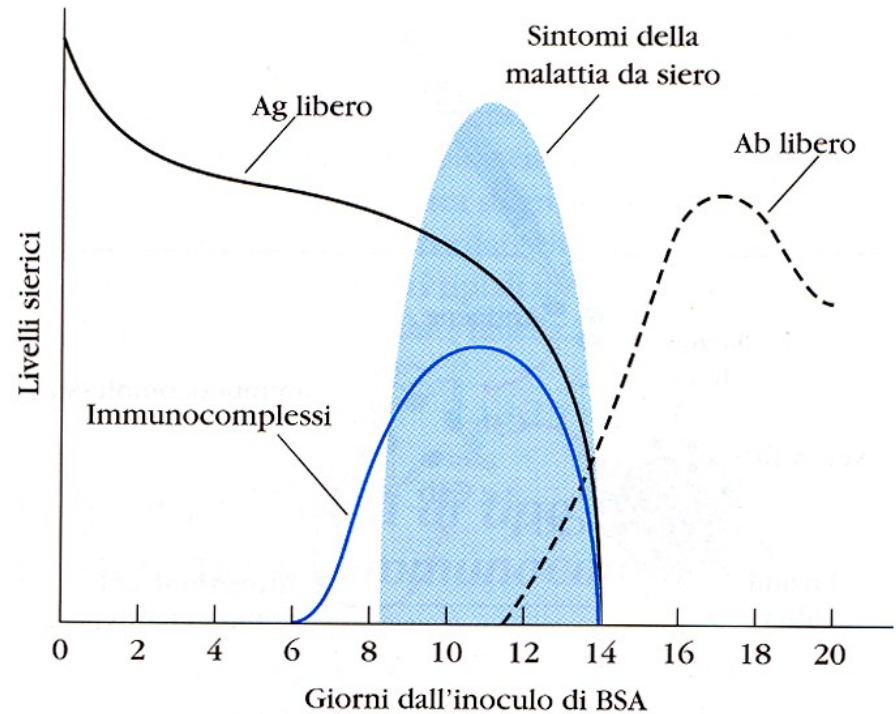
# Reazioni di III tipo sistemiche: Malattia da siero

Malattia da siero riproduce l'effetto di una infezione persistente



## Modello sperimentale:

*iniezione di proteine eterologhe  
BSA endovena in coniglio*



Artrite e nefrite

# **Malattia da siero nell'uomo**

**iniezione con siero di cavallo contro  
tossoidi tetanici e tossina difterica**

# **MALATTIE AUTOIMMUNI**

Continua produzione di autoanticorpi verso autoantigeni con prolungata formazione di IC

**Ab in eccesso: IC di piccole dimensioni**

I sistemi responsabili della loro eliminazione  
(Fagociti, eritrociti e Complemento)  
diventano sovraccarichi.

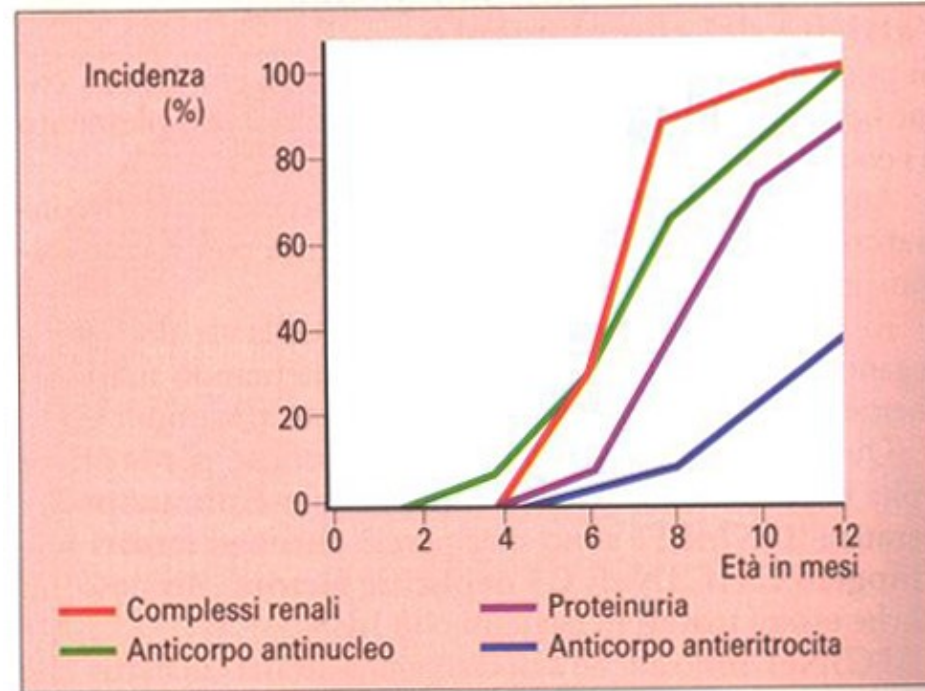
(artrite reumatoide, LES, poliomiosite)

# Modello sperimentale: Topi NZB/NZW esemplifica l'autoimmunità



- L'autoimmunità causa una malattia da immunocomplessi nel topo NZB/NZW.
- I topi ibridi producono una gamma di autoanticorpi (antieritrociti, antinucleo, anti-DNA, etc) e soffrono di una malattia da immunocomplessi simile al LES umano

Malattia autoimmune in topi NZB/NZW



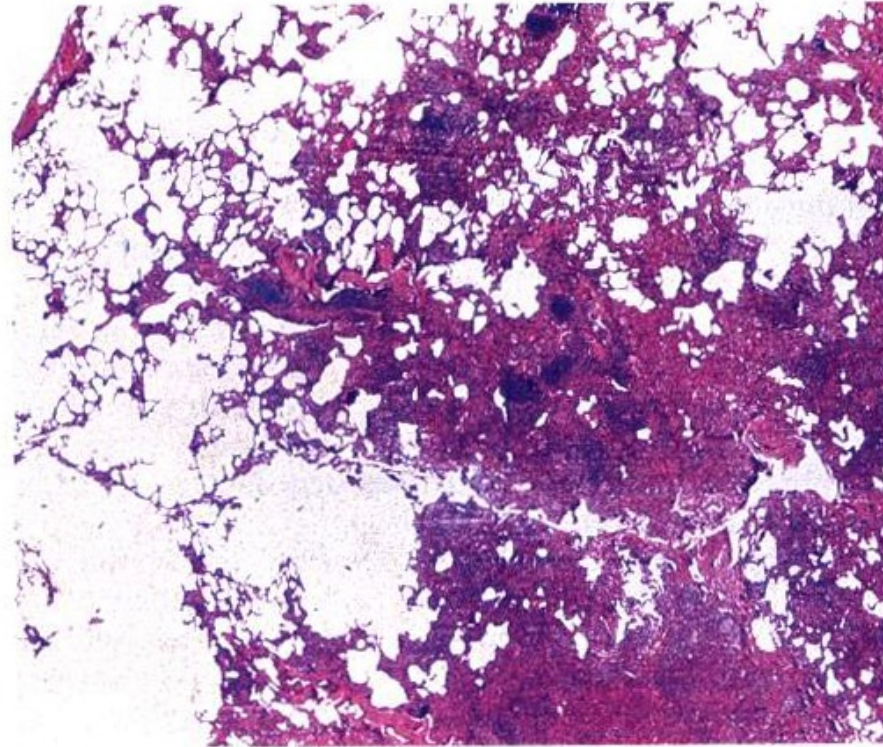
**Fig. 25.8** Il grafico mostra l'esordio della malattia autoimmune in femmine di topi NZB/NZW con l'aumentare dell'età. L'incidenza si riferisce alla percentuale di topi con le caratteristiche identificate. Gli immunocomplessi sono stati individuati tramite colorazione immunofluorescente di una sezione di rene. Gli anticorpi antinucleo sono stati rilevati nel siero tramite immunofluorescenza indiretta. La proteinuria riflette il danno renale. Gli autoanticorpi contro gli eritrociti si sviluppano successivamente nel corso della malattia e quindi è meno probabile che siano collegati alla patologia renale. L'insorgenza della malattia autoimmune è ritardata, nei topi maschi, di circa 3 mesi.

## Tre modelli di malattie da immunocomplessi

<b>causa</b>	<b>antigene</b>	<b>sede di deposizione dei complessi</b>
infezione persistente	antigeni microbici	organo(i) infetto(i), reni
autoimmunità	auto-antigeni	reni, articolazioni, arterie, cute
antigeni inalati	antigeni da spore fungine, animali, vegetali	polmoni

# INALAZIONE DI MATERIALE ANTIGENICO

- Ex polmone del contadino = inalazione di un actinomicete del fieno ammuffito
- Ex malattia dell'allevatore di piccioni
- (IgG)



**Fig. 21.4** Aspetto istologico del polmone nell'alveolite allergica estrinseca (malattia dell'allevatore di piccioni). Si osserva una considerevole distruzione degli alveoli, con aree consolidate di infiammazione e fibrosi (colorate in scuro). Colorazione all'ematossilina ed eosina, x150. Per cortesia del Dr. G. Boyd.



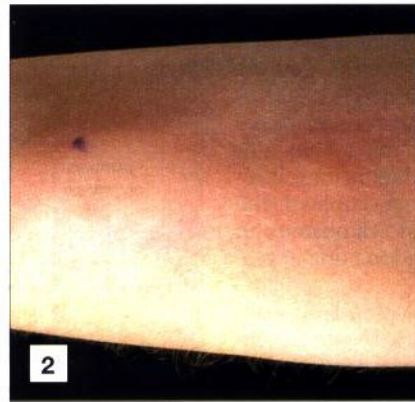
# Reazioni di III tipo localizzate (Reazione di Arthus 4-8 ore)

La reazione di Arthus è esempio di danno locale indotto da antigeni estrinseci

La reazione di Arthus può essere osservata in pazienti con Ab precipitanti come quelli con **alveolite allergica estrinseca** associata alla malattia del polmone del contadino



**Pomfo I tipo:**  
diametro 5-7mm  
dopo 15', margini  
ben definiti



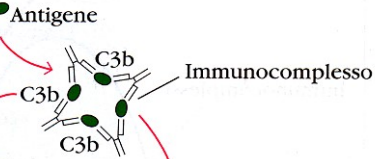
**Reazione di Arthus:**  
Reazione di maggiori  
dimensioni, margini meno  
definiti

# Reazioni di III tipo localizzate (Reazione di Arthus 4-8 ore)

La reazione di Arthus è esempio di danno locale indotto da antigeni estrinseci

Iniezione subcutanea o intradermica

Cute



C importante ma non indispensabile

Enzimi litici

Neutrofilo

CR1

Attivazione del complemento

②  
C3a  
C5a  
C5b67

C3a C4a C5a

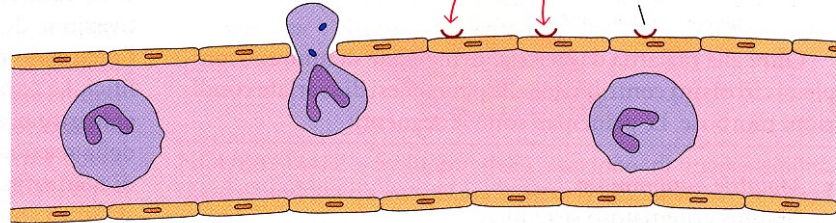
①

Infiltrazione N

Neutrofilo

Mastcellula

Recettore per l'istamina



## modello sperimentale:

si immunizza ripetutamente un animale fino a che produce apprezzabili livelli di Abs precipitanti IgG

Eccesso di Ab

aggregazione piastrinica che può portare all'occlusione vascolare e anche alla necrosi.