

# Ipersensibilità di tipo ritardato (DTH Delayed Type Hypersensitivity)



- Si possono sviluppare reazioni di ipersensibilità di IV tipo in seguito ad infezioni di origine microbica o per sensibilizzazione da contatto con sostanze chimiche e Ag ambientali.
- Comprende reazioni il cui sviluppo richiede più di 12 ore e che implicano risposte immunitarie verso gli antigeni cellulo-mediate
- Le cellule T responsabili dell'induzione della risposta di ipersensibilità ritardata sono cellule specificamente sensibilizzate da un precedente incontro con l'antigene e agiscono reclutando macrofagi e altri tipi cellulari nella sede della reazione.

Ipersensibilità mediata da cellule

Linfociti  $T_{DTH}$  sensibilizzati rilasciano le citochine che attivano macrofagi o  $T_C$  che mediano direttamente il danno cellulare

Le manifestazioni cliniche sono la dermatite da contatto, le lesioni tubercolari e il rigetto di trapianto

# Esistono tre forme di ipersensibilità di IV tipo

tipo	tempo di reazione	aspetto clinico	aspetto istopatologico	antigene
da contatto	48-72 ore	eczema	linfociti e, in seguito, macrofagi, edema dell'epidermide	in sede epidermica, per es. nichel, gomma, edera velenosa
tubercolinica	48-72 ore	indurimento locale	linfociti, monociti e macrofagi	intradermico per es. tubercolina
granulomatosa	21-28 giorni	indurimento per es. a livello cutaneo o polmonare	macrofagi, cellule epitelioidi, cellule giganti, fibrosi	persistenza di Ag e di complessi Ag-Ac Ag-Ac nei macrofagi stimoli "non immunologici", ad es. polvere di talco

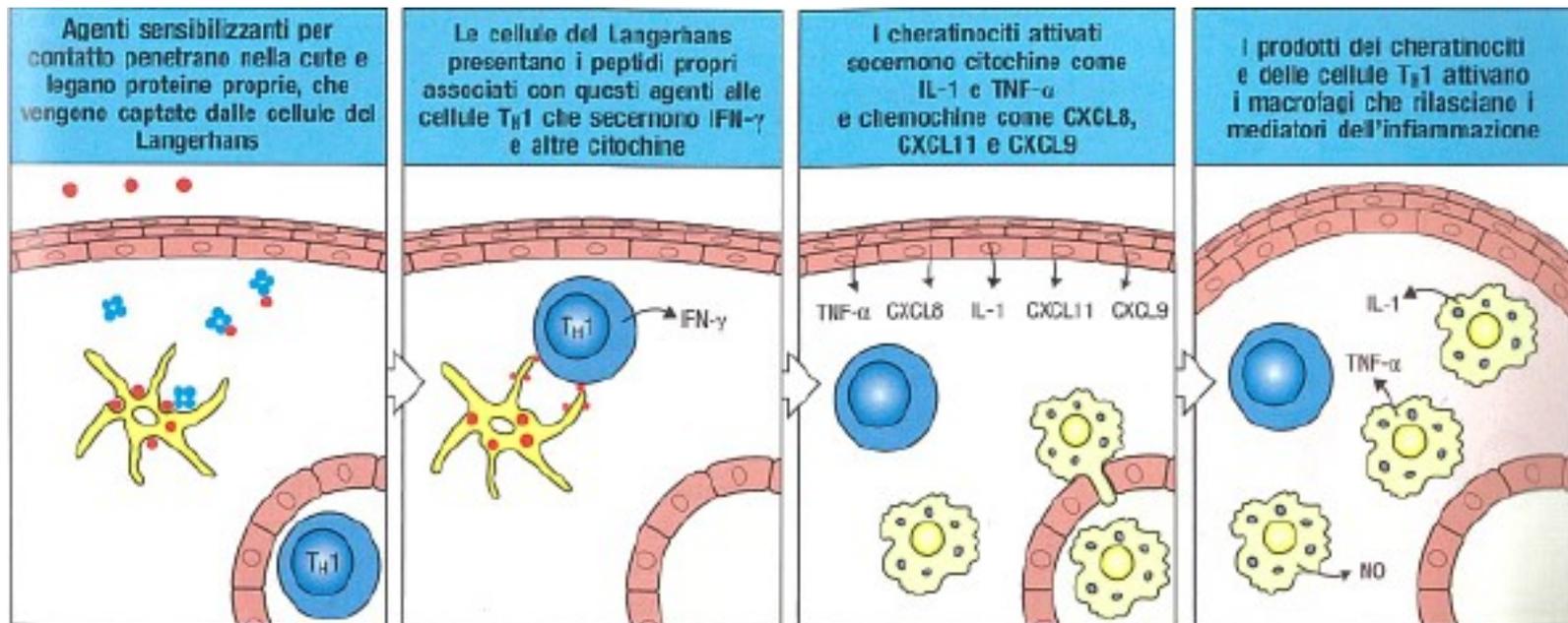
**Fig. 24.13** Caratteristiche delle reazioni di ipersensibilità di Tipo IV mettendo a confronto le reazioni da contatto, tubercolinica e granulomatosa.

# Ipersensibilità da contatto



- **Reazione eczematosa** della pelle nella zona di contatto con l'allergene
- Nichel, cromato, sostanze chimiche presenti nella gomma, pentadecacatecolo contenuto nell'edera velenosa del Canada etc (apteni)

# Ipersensibilità da contatto

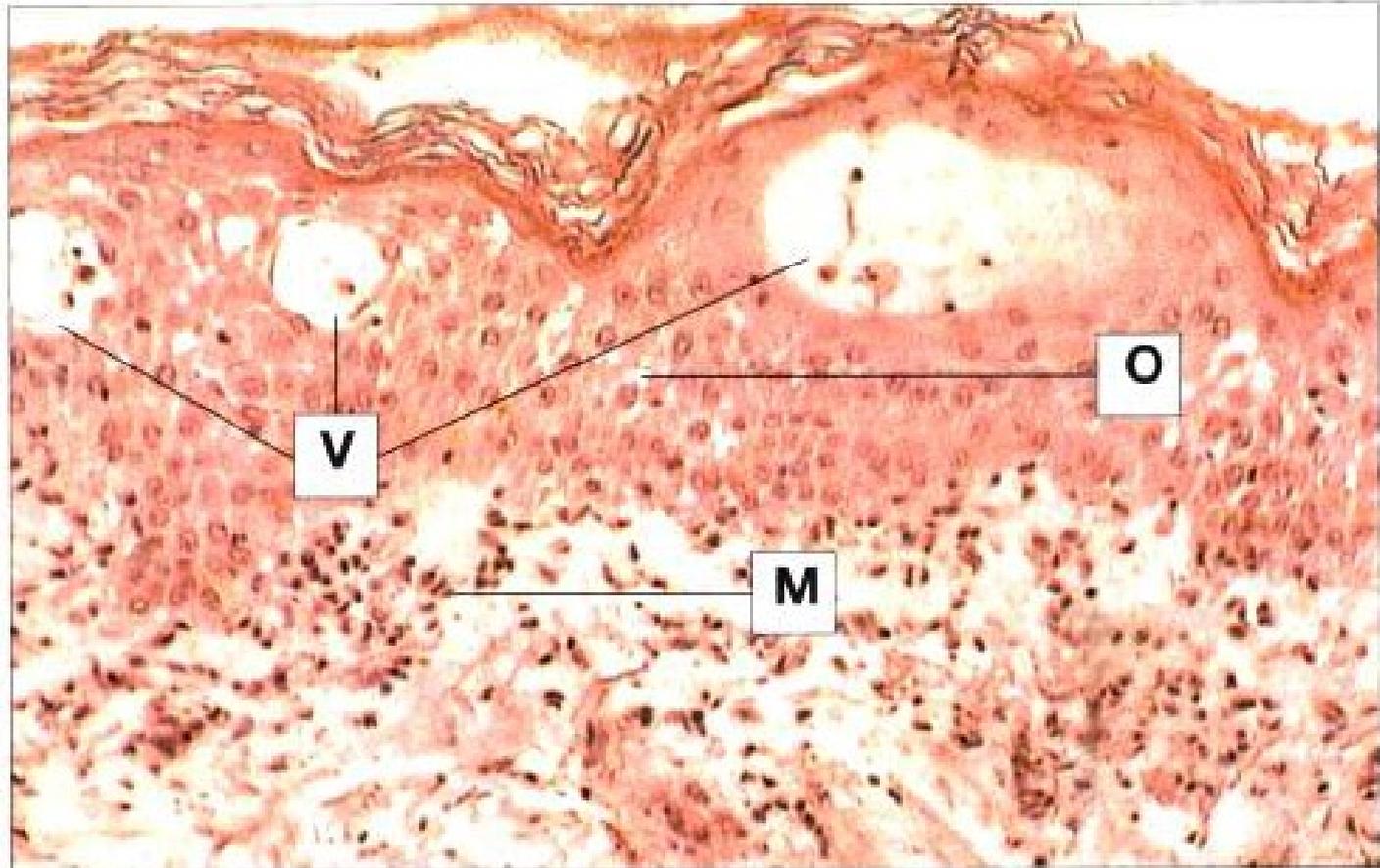


**Fig. 14.22** Scatenamento di una reazione d'ipersensibilità ritardata da contatto con una sostanza sensibilizzante.

Le sostanze che inducono reazioni da contatto sono piccole molecole molto reattive che possono facilmente penetrare attraverso la cute sana. Si comportano come apteni legandosi covalentemente con una serie di proteine endogene, che sono poi captate e processate dalle cellule di Langerhans, le cellule presentanti l'antigene più rappresentate nella cute. Queste presentano i peptidi, che hanno legato l'aptene, alle

cellule  $T_H1$  effettrici (che devono essere state precedentemente sensibilizzate nei linfonodi per poi migrare a livello cutaneo). Queste secernono citochine, come  $IFN-\gamma$ , che stimolano i cheratinociti a secernere altre citochine e chemochine. Queste ultime richiamano a loro volta i monociti promuovendone la maturazione in macrofagi tissutali attivati, che contribuiscono allo sviluppo delle reazioni infiammatorie descritte nella Fig. 14.26. NO, ossido nitrico.

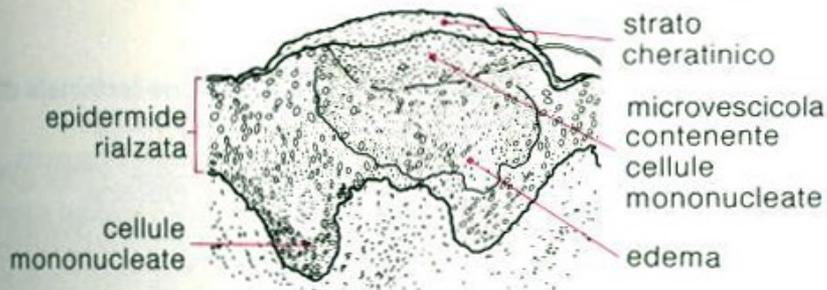
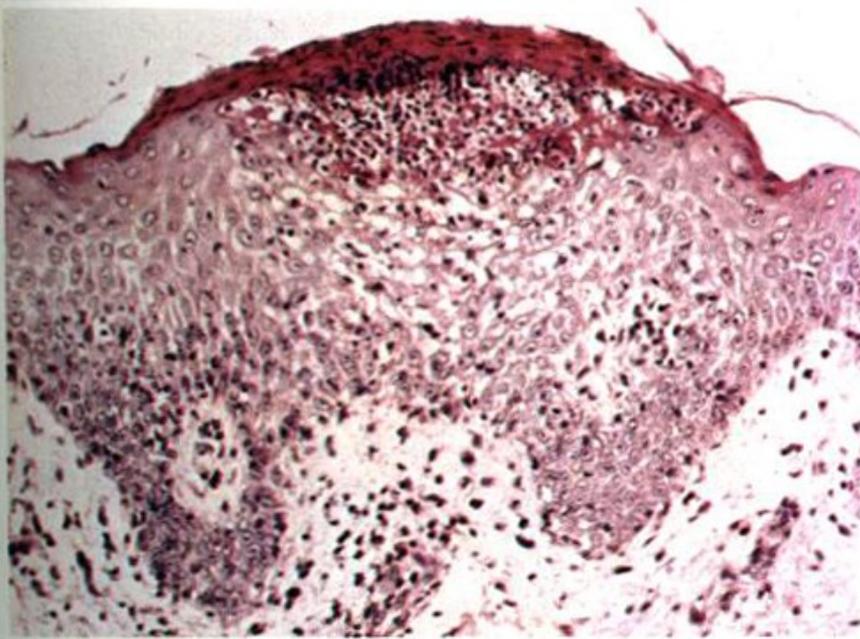
# Ipersensibilità da contatto



**Fig. 24.6** Aspetto istopatologico della lesione caratteristica dell'ipersensibilità da contatto. Cellule mononucleate (M) infiltrano sia il derma che l'epidermide. L'epidermide appare sollevata e la presenza di edema (O) determina la formazione al suo interno di microvescicole (V). Colorazione EE,  $\times 130$ .

# Patch test

- Applicazione di allergeni in concentrazioni e veicoli adeguati sulla cute del dorso del paziente.
- La reazione positiva determina la comparsa di un'area eczematosa nella sede di applicazione dopo 2-4 gg



**Fig. 22.6 Aspetto istologico della lesione nell'ipersensibilità da contatto.** Si osservano infiltrazione dell'epidermide (che è spinta all'infuori) da parte di cellule mononucleate, e formazione di microvescicole, con edema dell'epidermide. Il derma è tipicamente infiltrato da un aumentato numero di leucociti. Colorazione alla ematoxilina ed eosina.  $\times 130$



**ISTOLOGIA:**  
dopo 4-8ore comparsa di cellule mononucleate intorno ai vasi sanguigni  
Mf invadono il derma e l'epidermide dopo 48 ore  
Picco massimo del numero di cellule infiltranti a 72h con prevalenza di CD4+ e alcuni CD8+. 1% sono specifici.

# **Rientrano nell'ipersensibilità di IV tipo anche patologie IgE mediate**

- Rinite cronica
- Asma cronica
- Eczema atopico

# TEST CUTANEO PER LA IDENTIFICAZIONE DELLE REAZIONI DI IPERSENSIBILITA' DI TIPO I

## (Patch test per l'atopia)



**Fig. 19.27** Test di applicazione cutanea in un paziente con eczema atopico usando antigene purificato dall'acaro della polvere di casa (*Dermatophagoides pteronyssinus*). La cheratina di superficie di un'area non affetta viene rimossa mediante lieve abrasione (a sinistra) e l'estratto viene posto sulla cute e occluso per 48 ore, tempo al quale l'area viene esaminata (a destra). Le lesioni sono macroscopicamente eczematose e microscopicamente contengono infiltrati di eosinofili e basofili. Per cortesia del Dr. E.B. Mitchell.



**Fig. 12.4** Fotografia al microscopio elettronico del *D. pteronyssinus* con le feci dell'acaro. Fotografia gentilmente concessa da E.R. Tovey.

E, B, TH2

tipo	tempo di reazione	aspetto clinico	aspetto istopatologico	antigene
da contatto	48-72 ore	eczema	linfociti e, in seguito, macrofagi, edema dell'epidermide	in sede epidermica, per es. nichel, gomma, edera velenosa
tubercolinica	48-72 ore	indurimento locale	linfociti, monociti e macrofagi	intradermico per es. tubercolina
granulomatosa	21-28 giorni	indurimento per es. a livello cutaneo o polmonare	macrofagi, cellule epitelioidi, cellule giganti, fibrosi	persistenza di Ag e di complessi Ag-Ac nei macrofagi stimoli "non immunologici", ad es. polvere di talco

**Fig. 24.13** Caratteristiche delle reazioni di ipersensibilità di Tipo IV mettendo a confronto le reazioni da contatto, tubercolinica e granulomatosa.

# Ipersensibilità di tipo tubercolinico

Originariamente descritta da Koch



**PPD,**  
Purified  
Protein  
Derivative

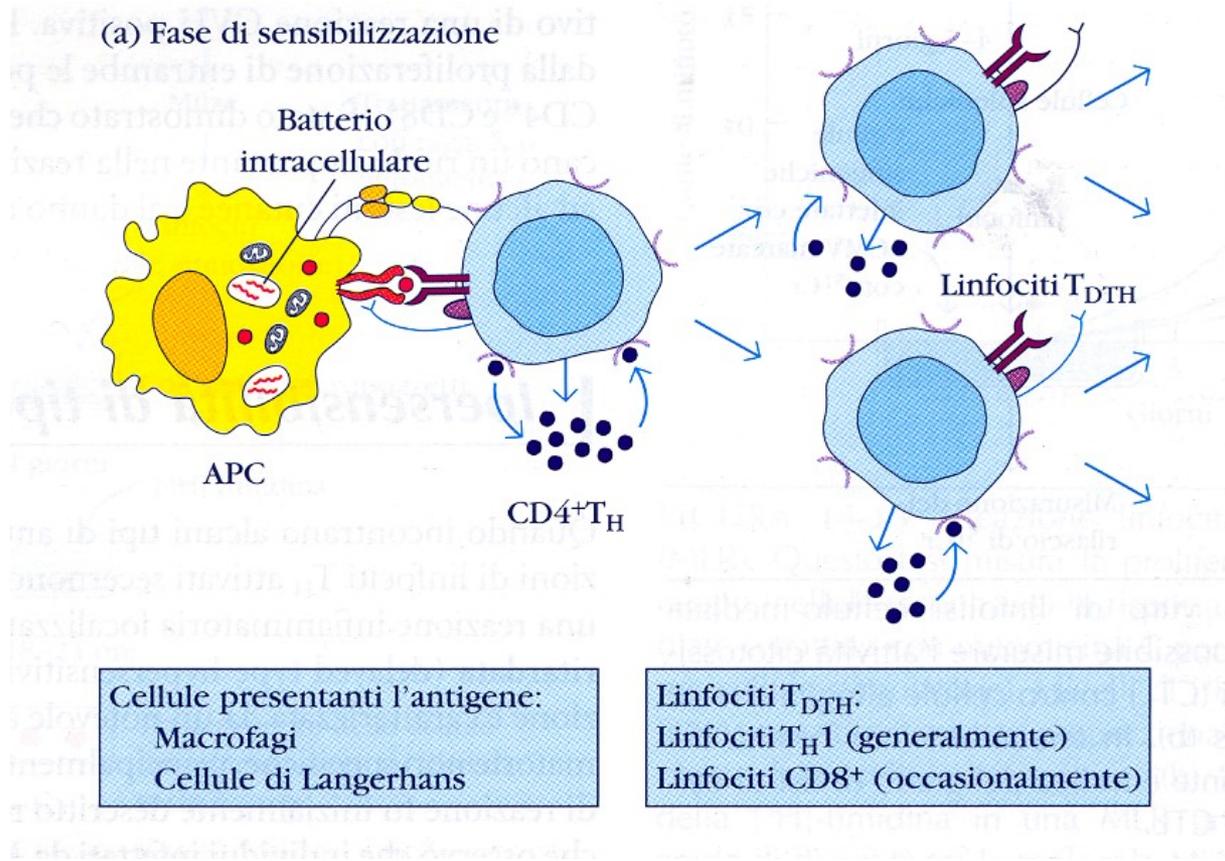
(reazione alla tuberculina= filtrato derivato da colture di micobatteri= Ag PPD)

Area di indurimento e tumefazione nel sito di inoculo

Febbre e sintomi generalizzati

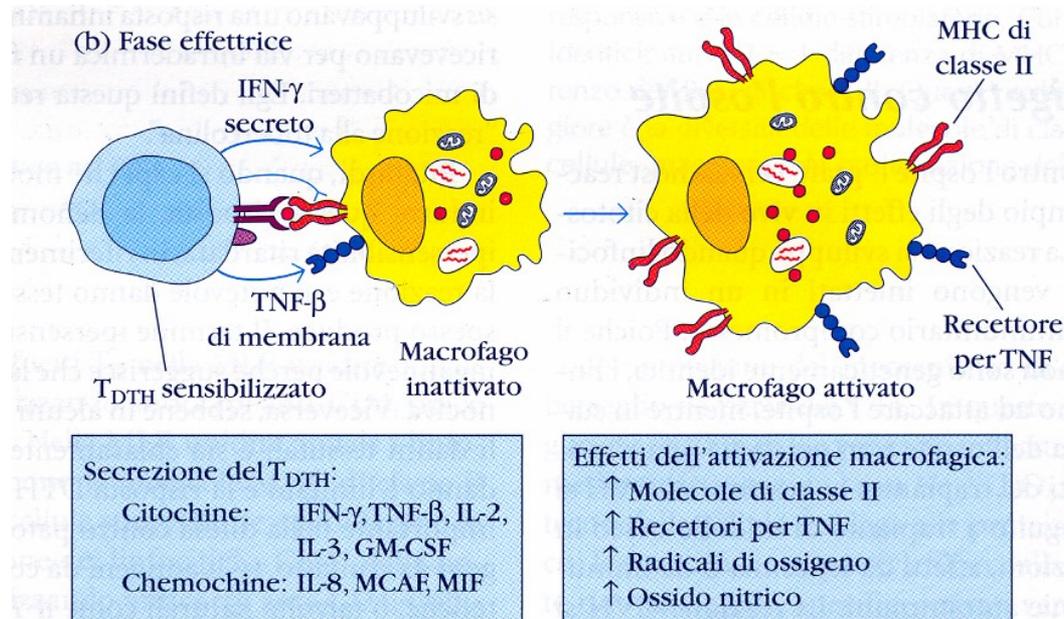
Patogeni intracellulari

# Ipersensibilità di tipo tubercolinico



1-2 settimane

# Ipersensibilità di tipo tubercolinico



- Le cellule T antigene specifiche vengono attivate a fare  $IFN-\gamma$
  - $IFN-\gamma$  attiva i macrofagi a produrre  $TNF-\alpha$  e IL-1
- Attivazione dell'endotelio e reclutamento di N sostituiti dopo 12h dai M (85%) e T (CD4/CD8 2:1)**

# Antigeni microbici dell'ipersensibilità ritardata

- **Batteri intracellulari**

Mycobacterium tuberculosis

Mycobacterium leprae

Listeria monocytogenes

Brucella abortus

- **Funghi intracellulari**

Pneumocystis carinii

Candida albicans

Histoplasma capsulatum

Cryptococcus neoformans

- **Parassiti intracellulari**

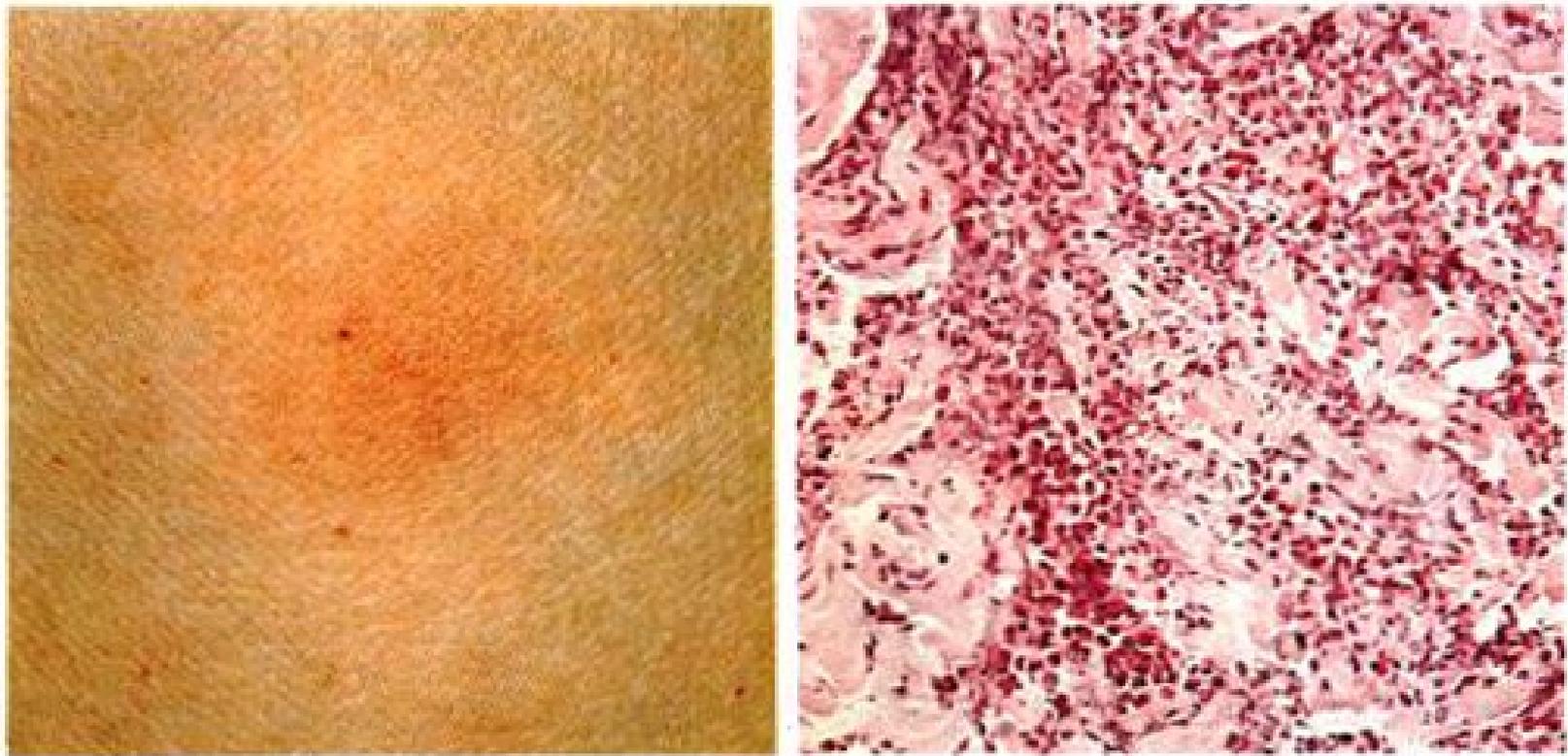
Leishmania sp.

- **Virus**

- Herpes simplex virus

- Virus del vaiolo

- Virus del morbillo



**Fig. 22.7 Aspetto clinico ed istologico della sensibilità di tipo tubercolinico.** Viene qui mostrata la reazione dermica ad antigeni del bacillo della lebbra in un soggetto sensibilizzato (reazione di Fernandez). La risposta è caratterizzata clinicamente da indurimento rosso della cute massimale 48-72 ore dopo lo stimolo (a sinistra) e istologicamente (a destra) da un denso infiltrato dermico di linfociti e macrofagi. Colorazione alla ematossilina ed eosina, x80.

# Ipersensibilità di tipo tubercolinico

- La positività al test non dimostra una malattia attiva:
  - la reattività alla tubercolina conferma un'infezione pregressa o latente con *M.tuberculosis* ma non necessariamente una malattia attiva.
  - Soggetti con infezione tubercolare latente hanno durante la vita un rischio aumentato del 7-10% di sviluppare tubercolosi attiva
- Il test può essere usato per valutare l'attività dell'immunità cellulo-mediata usando antigeni ubiquitari come la *Candida albicans*

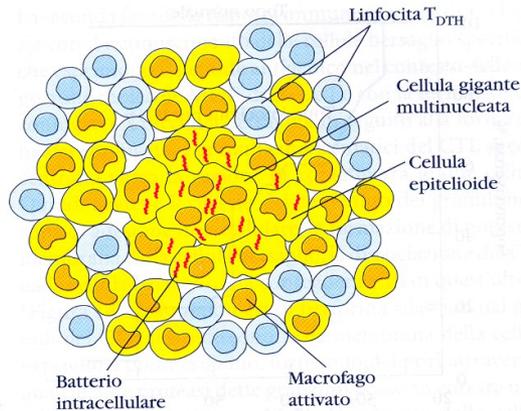
**La persistenza dell'antigene può trasformare la lesione in granulomatosa.**

tipo	tempo di reazione	aspetto clinico	aspetto istopatologico	antigene
da contatto	48-72 ore	eczema	linfociti e, in seguito, macrofagi, edema dell'epidermide	in sede epidermica, per es. nichel, gomma, edera velenosa
tubercolinica	48-72 ore	indurimento locale	linfociti, monociti e macrofagi	intradermico per es. tubercolina
granulomatosa	21-28 giorni	indurimento per es. a livello cutaneo o polmonare	macrofagi, cellule epitelioidi, cellule giganti, fibrosi	persistenza di Ag e di complessi Ag-Ac nei macrofagi stimoli "non immunologici", ad es. polvere di talco

**Fig. 24.13** Caratteristiche delle reazioni di ipersensibilità di Tipo IV mettendo a confronto le reazioni da contatto, tubercolinica e granulomatosa.

# Ipersensibilità di tipo granulomatoso

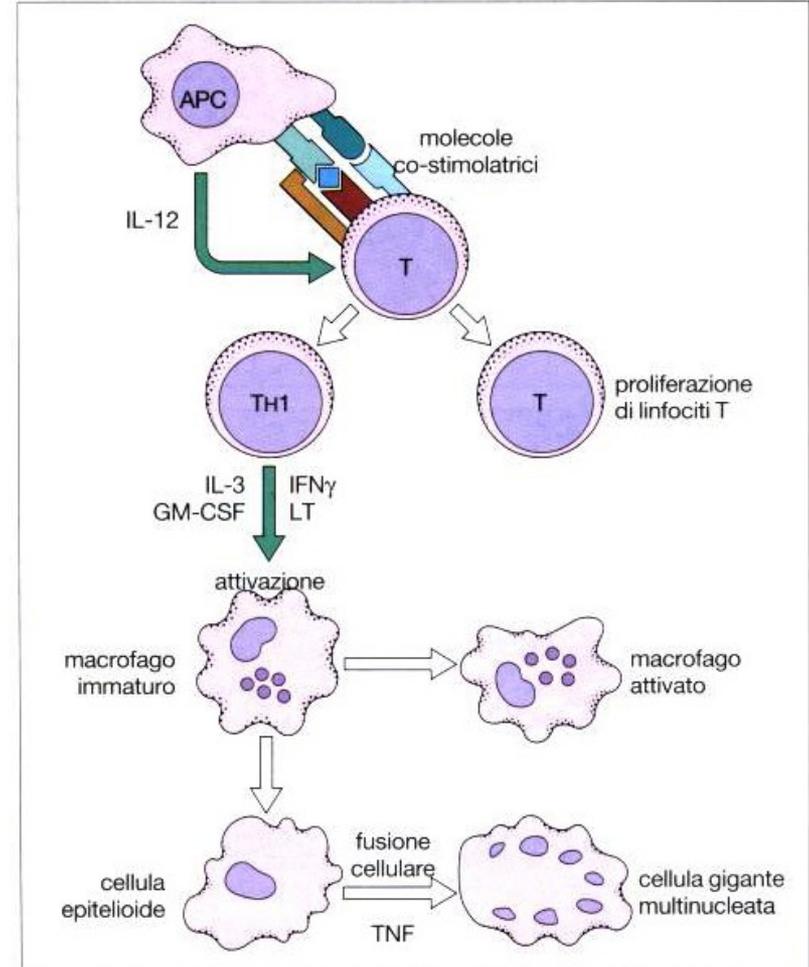
Differenziazione dei macrofagi



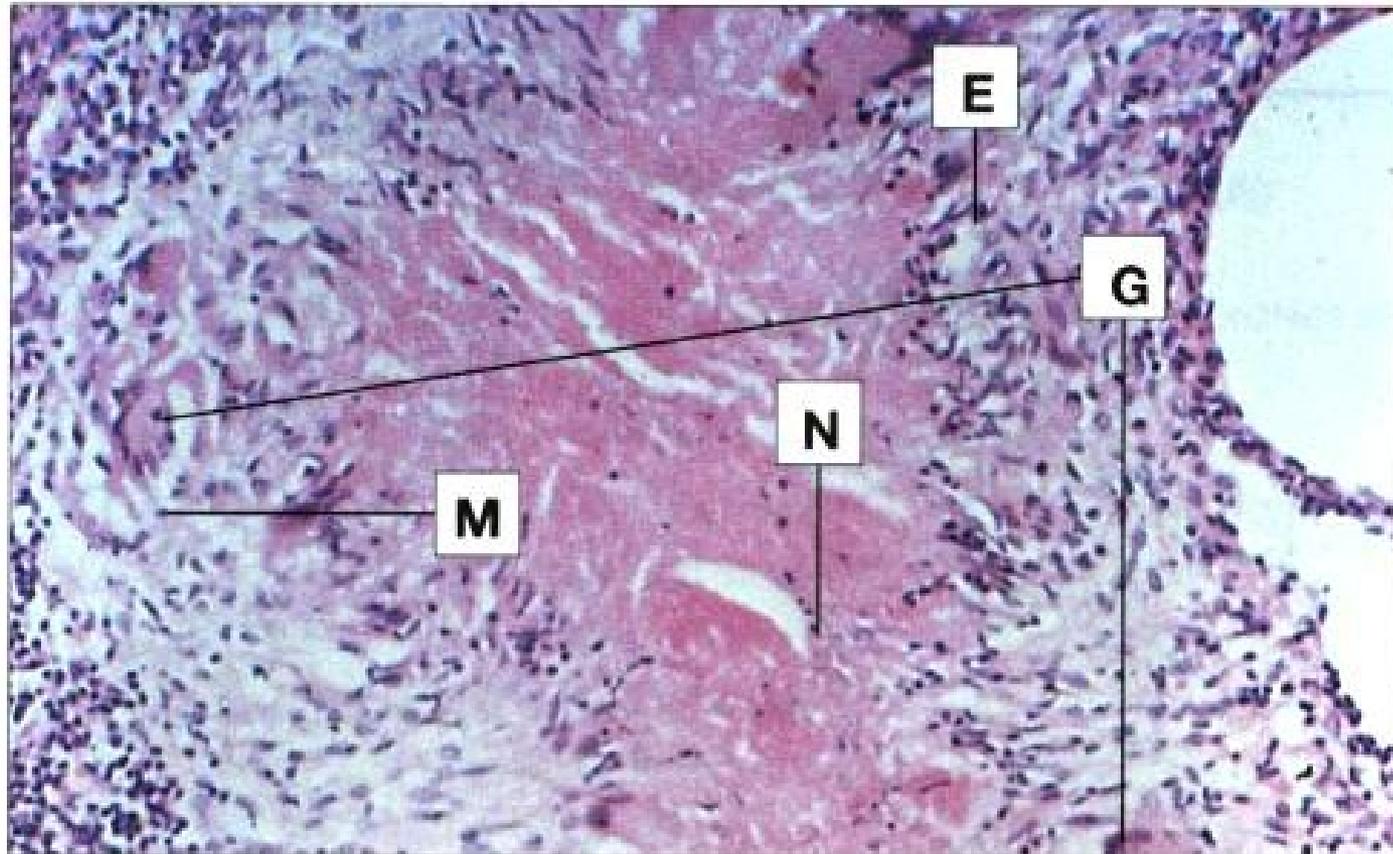
- Persistenza del microrganismo nei macrofagi perchè non è in grado di distruggere. (Anche sensibilizzazione allo zirconio, berillio, sarcoidosi)

L'area centrale può presentare necrosi.

Aree di fibrosi esterne



**Fig. 24.16** I prodotti batterici stimolano i macrofagi a secernere la IL-12. L'attivazione delle cellule T in presenza della IL-12 porta alla liberazione dell'IFN $\gamma$  e di altre citochine, della linfotossina (LT), di IL-3, e GM-CSF. Queste citochine attivano i macrofagi a distruggere i parassiti intracellulari. L'incapacità di eliminare lo stimolo antigenico causa una persistente liberazione di citochine e promuove la differenziazione dei macrofagi in cellule epitelioide che secernono grandi quantità di TNF $\alpha$ ; alcune si fondono per formare cellule giganti



**Fig. 24.23** Aspetto istopatologico di una sezione di parenchima polmonare colpito da tubercolosi. L'immagine mostra un granuloma a cellule epitelioidei (E) con cellule giganti (G); è osservabile anche un infiltrato di cellule mononucleate (M). È presente inoltre una marcata necrosi caseosa (N) all'interno del granuloma. Colorazione con EE,  $\times 75$ .

# **Molte affezioni croniche mostrano un'ipersensibilità granulomatosa di IV tipo**

Lebbra

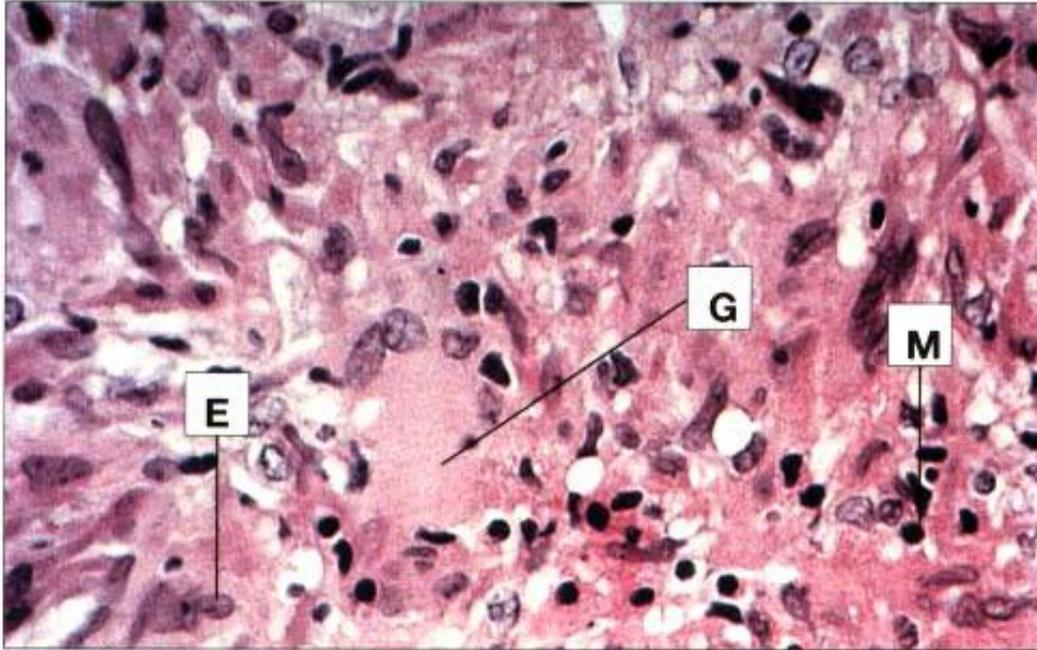
Tubercolosi

Schistosomiasi

Sarcoidosi

La malattia di Crohn

# Sarcoidosi



**Fig. 24.25 Aspetto istopatologico della sarcoidosi in una biopsia linfonodale.** Il granuloma della sarcoidosi è tipicamente costituito da cellule epitelioidi (E) e cellule giganti multinucleate (G), mentre è assente la necrosi caseosa. È presente solo un infiltrato sparso di cellule mononucleate (M), più evidente alla periferia del granuloma. Colorazione con EE, × 240.

Paradosso:

Questa patologia è associata a depressione della DTH.

I pazienti con sarcoidosi sono anergici al test con la tubercolina.

Quando il cortisone è iniettato con l'Ag tubercolinico il test cutaneo diventa positivo, suggerendo che le cellule responsabili dell'anergia sono cellule Treg

- Malattia cronica ad etiologia ignota
- Interessamento del sistema linfatico
- Granulomi in linfonodi, polmoni, ossa, tessuto nervoso, cute

# Esempi di malattie immunologiche mediate dai linfociti T

Malattia	Specificità dei T
Diabete mellito insulino-dipendente	Antigeni delle isole pancreatiche (insulina, decarbossilasi dell'acido glutammico, altri)
Artrite reumatoide	Ag della sinovia articolare sconosciuti
Sclerosi multipla	Proteina basica della mielina
Malattia infiammatoria intestinale (malattia di Crohn, colite ulcerosa)	sconosciuta
Neurite periferica	Proteina P2 della guaina mielinica dei nervi periferici
Miocardite autoimmune	Proteine del miocardio

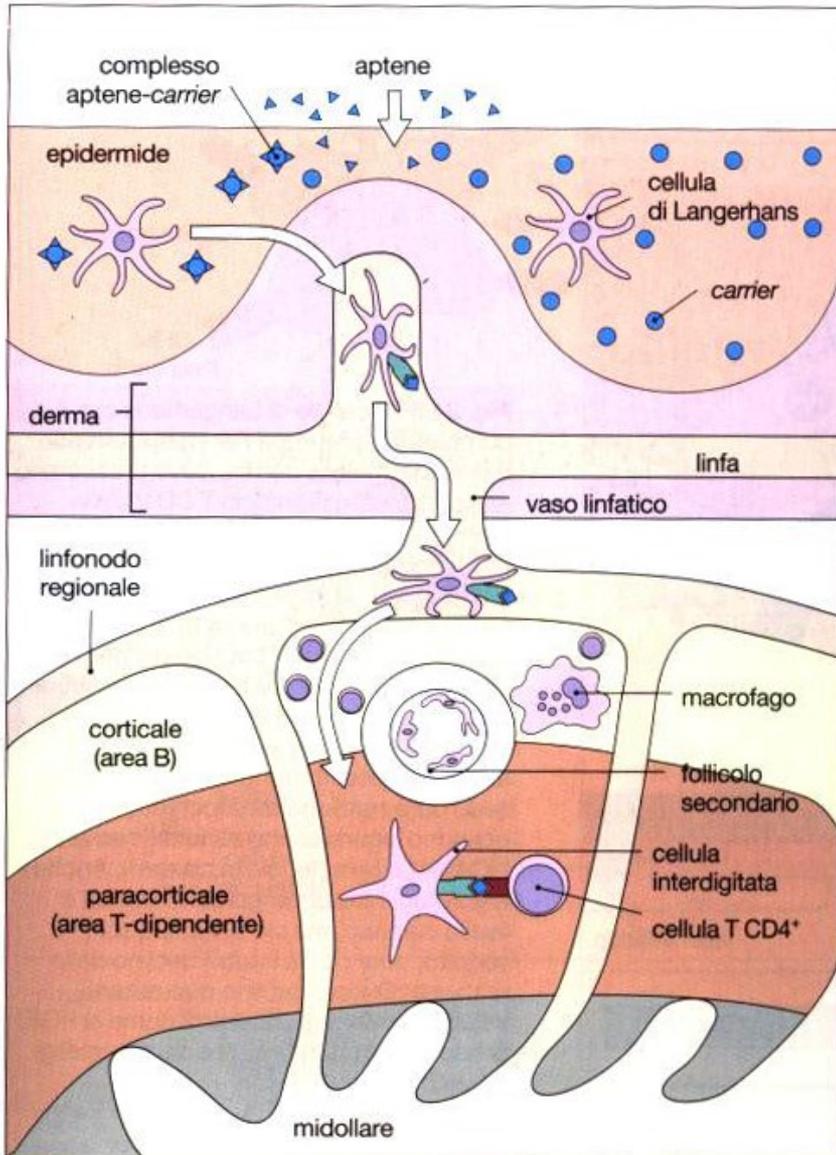
# Malattia di Crohn

- Malattia infiammatoria cronica dell'ileo e del colon.
- L e M $\phi$  si accumulano nello spessore della mucosa intestinale
- Ag sconosciuto



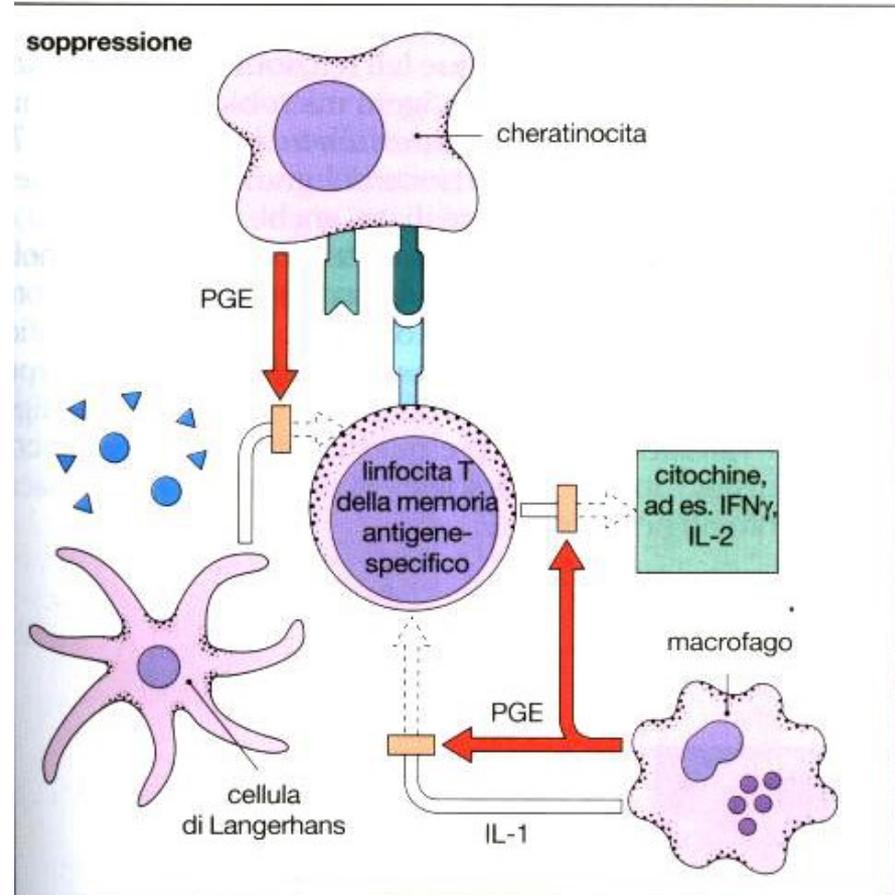
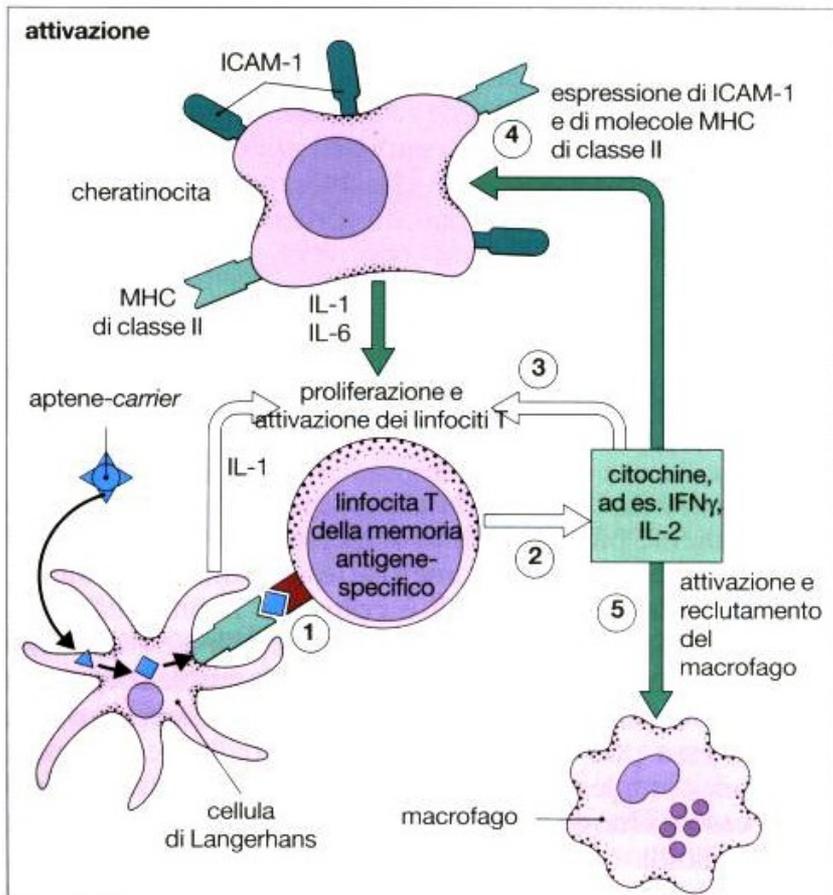
# Fase di sensibilizzazione (10-14gg)

La fase della sensibilizzazione nell'ipersensibilità da contatto



- L'aptene forma un complesso aptene-carrier nell'epidermide.
- Le cellule di langherans internalizzano l'antigene maturano e migrano ai linfonodi regionali e presentano l'Ag ai CD4+

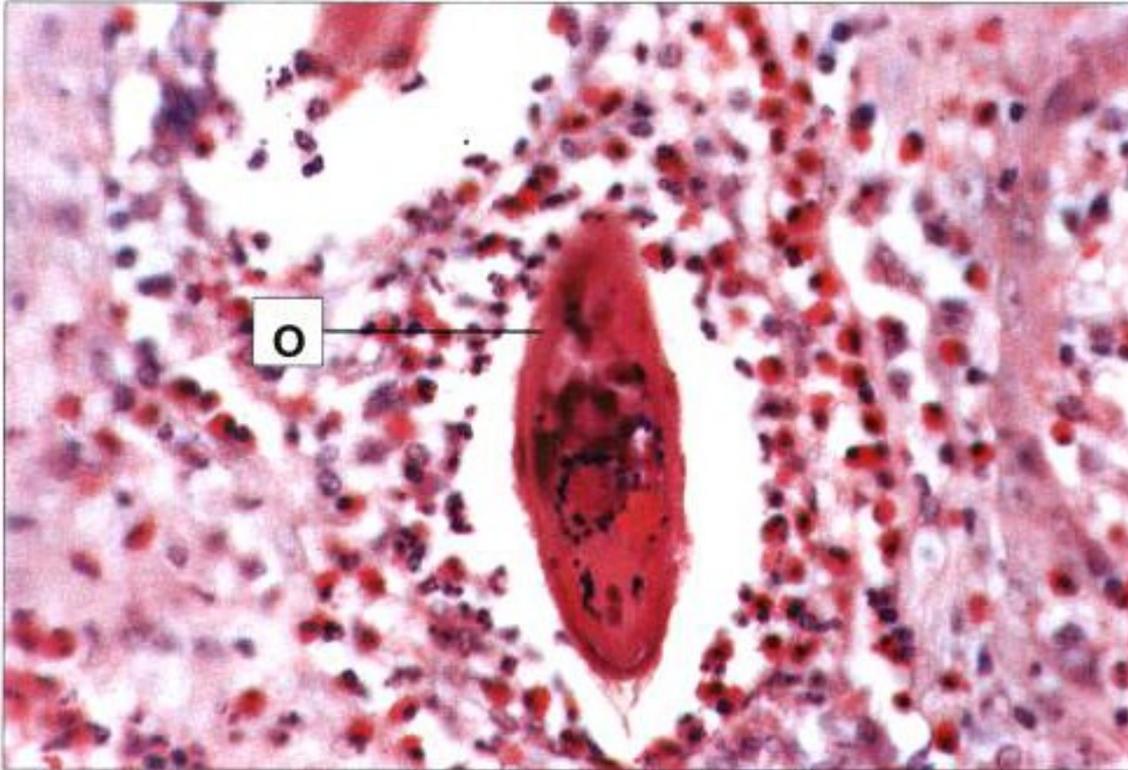
# Ipersensibilità da contatto



Dopo 48-72h

# Schistosomiasi

Vermi  
trematodi



**Fig. 24.24** Aspetto istopatologico del fegato nella schistosomiasi. Il granuloma a cellule epitelioidi circonda le uova (O) dello schistosoma. Colorazione con EE,  $\times 300$ . (Per gentile concessione del Dr. Philip McKee.)