

9. Procese patologice alergice

Alergia (hipersensibilitatea) este sensibilitatea și reactivitatea exagerată și calitativ modificată a organismului la substanțele de natură antigenică și haptenică, care au la bază reacții imunologice asociate de leziuni celulare, inflamație, necroză. Astfel, reacțiile alergice, deși au la bază mecanisme imunologice fiziologice, reprezintă procese patologice cu manifestări și consecințe nefaste pentru organism.

Reacțiile alergice conțin în patogenia lor două tipuri de procese imunologice – umorale și celulare. Reacțiile alergice, care au la bază reacții imune umorale fac parte din *hipersensibilitatea de tip imediat*; reacțiile alergice, care au la bază reacții imune celulare, fac parte din *hipersensibilitatea de tip întârziat*.

Etiologia alergiei. Caracteristica alergenelor

Substanțele de natură antigenică și haptenică, care declanșează reacții alergice, se numesc alergene. Alergenele prezintă aceleași antigene, care, însă, provoacă nu reacții fiziologice imune, ci reacții patologice alergice. În acest context toate caracteristicile antigenelor se referă în mare măsură și la alergene.

Clasificarea alergenelor

În funcție de origine: a) alergene exogene – rezidă în mediul ambiant, de unde pătrund în organism; b) alergene endogene – substanțe din compoziția organismului; alergenele endogene se mai numesc autoalergene.

Alergenele exogene se divizează în:

- 1) alergene de menaj;
- 2) alergene industriale;
- 3) alergene medicamentoase;
- 4) alergene vegetale;
- 5) alergene infecțioase;
- 6) alergene parazitare.

Alergenele endogene se divid în:

- 1) alergene naturale native – componenți normali ai organismului, față de care organismul nu a elaborat toleranța imunologică în ontogeneză;
- 2) alergene achiziționate – neinfecțioase (antigene naturale, componenții organismului denaturați sub acțiunea factorilor fizici, chimici sau conjugați cu alte substanțe exogene);
- 3) alergene infecțioase – antigenele naturale proprii organismului în asociație cu microorganisme, toxine microbiene ș.a.

În funcție de compoziția chimică alergenele pot fi: a) proteine simple; b) nucleoproteide; c) polizaharide; d) lipopolizaharide; f) substanțe organice simple; g) substanțe anorganice; h) elemente chimice.

Din alergenele enumerate unele sunt complete, care pot provoca reacții alergice de sine stătător, în timp ce altele sunt incomplete (haptene), care provoacă reacții alergice doar fiind asociate cu proteinele organismului, formând antigene conjugate, complexe.

În funcție de porțile de intrare în organism:

- a) alergene inhalate, respiratorii (aerosoluri solide, prafuri ș.a.) – pătrund pe cale aerogenă și provoacă, în special, boli alergice ale aparatului respirator (rinita, astmul bronșic ș.a.);
- b) alergene alimentare – componenți ai alimentelor, pătrund pe cale perorală (enterală), provoacă în primul rând reacții alergice în aparatul digestiv, însă, străbătând barierele naturale, pătrund în mediul intern și pot afecta și alte organe;
- c) alergene de contact – pătrund în tegumente – piele și mucoase, unde provoacă reacții alergice locale;
- d) alergene injectate, parenterale, iatrogene – substanțele administrate direct în mediul intern pe cale subcutană, intramusculară, intravenoasă cu scop terapeutic sau profilactic.

Patogenia reacțiilor alergice

Pornind de la similaritatea mecanismelor imunității și alergiei, ambele categorii de fenomene au multe puncte principale comune. Diferența principală constă în faptul că reacțiile alergice de tip imediat au la bază reactivitatea imunologică umorală, iar reacțiile alergice de tip întârziat au la bază reactivitatea imunologică de tip celular.

Coomb's și Gell au clasificat reacțiile alergice în câteva tipuri.

Tipul I – *reacții anafilactice* – (schema: alergen liber + anticorpi fixați) – anticorpii de clasa IgE (parțial IgG4) fixați pe membrana bazofililor și mastocitelor interacționează cu antigenul în liberă circulație în umorile organismului (sânge, limfă, lichid interstițial); interacțiunea are loc pe membrana mastocitului cu degranularea acestuia, iar fenomenele patologice sunt condiționate de substanțele biologice active eliberate de mastocite. Manifestarea acută, cu caracter sistemic a reacției alergice tip I este șocul anafilactic. Acesta poate fi declanșat prin administrarea antigenului pe cale parenterală, deși este posibil pentru orice altă cale de administrare. Medicamentele cu riscul cel mai mare sunt penicilinele. Simptomele se dezvoltă în câteva minute și constau în dispnee, hipotensiune arterială până la colaps. Alte manifestări ale reacțiilor alergice tip I mai puțin grave și mai frecvente sunt urticaria, rinita seroasă, astmul bronșic, semnalate mai ales pentru peniciline și aspirină.

Tipul II – *reacții citotoxice (citolitice)* (schema: alergen fixat + anticorpi liberi) – antigenul este parte componentă a membranei celulare (de ex., izoantigenele eritrocitare) sau reprezintă substanțe medicamentoase asociate de membrana eritrocitului, leucocitului, trombocitului, iar anticorpii (IgG sau IgM) circulă liber în umorile organismului; interacțiunea are loc pe suprafața membranei celulelor proprii purtătoare de antigen, iar efectul patologic constă în distrucția celulelor proprii. Așa se explică unele citopenii sanguine- anemii hemolitice imune, trombocitopenii- produse de exemplu de chinină, sulfamide, sau granulocitopenia produsă de aminofenazonă, antitiroidiene, sulfamide.

Tipul III – *reacții de tipul Arthus (imunocomplecși circulanți)* – (schema: alergen liber + anticorpi liberi) – atât antigenul, cât și anticorpii (IgG și IgM) se află suspendați în umorile organismului; interacțiunea are loc în umori cu formarea de complexe imune, care de asemenea circulă liber, îmbibând și alterând endoteliul și membrana bazală a microvaselor din diferite organe. Dintre manifestările clinice sunt mai frecvente boala serului, urticaria și edemul Quinke. Penicilinele, sulfamidele pot provoca unul sau altul din aceste sindroame.

Tipul IV – *reacții alergice de tip întârziat* (schema: alergen + limfocite T sensibilizate) – de tipul reacției tuberculice, rejecției transplantului de organ; la baza patogeniei stă reacția imunologică de tip celular – interacțiunea directă dintre limfocitele T sensibilizate de alergenii din componenta micobacteriei sau a transplantului; eliminarea alergenului se efectuează nemijlocit de limfocitele T efectoare. Manifestările sunt de obicei cutanate, cea mai caracteristică fiind dermatita de contact, provocată de anumite antibiotice de uz local- neomicina, gentamicina

La cele patru tipuri de reacții alergice s-a mai adăugat al cincilea – tipul V – *reacție de tip stimulator* – (schema: receptori celulari + anticorpi liberi) – autosensibilizarea condiționată de anticorpi; antigenii sunt receptorii membranari ai celulelor proprii (de ex., receptorii pentru tireotropină de pe membrana tireocitelor), iar anticorpii față de acești receptori circulă liber în lichidele organismului; interacțiunea are loc pe membrana celulelor purtătoare de receptori, iar efectul patologic constă în activarea receptorilor și, ulterior, prin sistemul de mesageri secunzi intracelulari, în activarea funcției specifice a celulei (de ex., secreția hormonilor tiroidieni).

Patogenia generală a reacțiilor alergice de tip imediat.

În conformitate cu mecanismele patogenetice principale reacțiile alergice parcurg în evoluția lor câteva stadii (A.Д. Адо, 1970): stadiul imunologic (sau sensibilizarea), stadiul patochimic (formarea mediatorilor alergiei) și stadiul fiziopatologic (manifestările clinice). În unele reacții alergice (de ex., anafilactice este posibilă desensibilizarea (hiposensibilizarea) de scurtă durată, după care urmează reinstalarea hipersensibilității.

I. Stadiul imunologic

Sensibilizarea survine la administrarea alergenului se numește *sensibilizare activă*. Sensibilizarea obținută prin transferul de imunoglobuline de la animalul sensibilizat activ animalului nesensibilizat (care nu a contactat cu alergenul în cauză) se numește *sensibilizare pasivă*. Sensibilizarea pasivă diferă de cea activă: survine deja peste 2–4 ore după transferul Ig (timpul necesar pentru fixarea acestora pe mastocite), se menține maxim 2–4 luni (timpul catabolizării IgE transferate), nu reapare (lipsa celulelor memoriei imunologice).

După instalarea stării de hipersensibilizare (sinteza de imunoglobuline) stadiul imunologic al reacțiilor hipersensibilității imediate va fi reluat doar la administrarea repetată a aceluiași antigen; până atunci va dura starea de latență. De menționat că dacă în decursul vieții contactul repetat al organismului cu antigenul specific nu va avea loc, nici reacțiile alergice nu se vor manifesta clinic.

La această etapă se încheie stadiul imunologic al reacțiilor alergice imediate.

II. *Stadiul patochimic* – eliberarea, activarea sau sinteza de mediatori chimici din celulele alterate sau excitate în urma interacțiunii antigen + anticorp.

III. *Stadiul fiziopatologic* sau stadiul manifestărilor clinice –efecte fiziopatologice declanșate de acțiunea mediatorilor formați în stadiul patochimic asupra structurilor specifice reactive.

Principiile terapiei patogenetice a reacțiilor alergice anafilactice include:

- 1) evitarea contactului repetat cu alergenul sensibilizant, ceea ce menține reacția alergică în faza latentă;
- 2) hiposensibilizarea specifică prin administrarea abundentă a alergenului specific, ceea ce stimulează sinteza de imunoglobuline G (anticorpi blocanți), care fixează antigenul din circulație, îl blochează încă până la contactul acestuia cu imunoglobulinele fixate pe celule, preîntâmpinând astfel interacțiunea cu IgE;
- 3) inhibiția sintezei de IgE prin imunosupresie (de ex., terapia cu glucocorticoizi);
- 4) stabilizarea mastocitelor prin blocarea receptorilor membranari, ceea ce preîntâmpină activația și degranularea acestora (de ex., cu cromoglicat de potasiu);
- 5) inhibiția sintezei de mediatori chimici ai anafilaxiei (de ex., prin administrarea antiinflamatoarelor nesteroidice, care inhibă calea ciclooxigenazică de sinteză a prostaglandinelor);
- 6) blocada structurilor reactive sensibile la acțiunea mediatorilor anafilaxiei (antihistaminice, antiserotoninice, antagoniști ai leucotrienelor);
- 7) micșorarea tonusului structurilor reactive la acțiunea mediatorilor anafilaxiei (colinoblocante, adrenomimetice);
- 8) tratament simptomatic – menținerea presiunii arteriale, stabilizarea permeabilității vaselor, lichidarea hipoxiei.

După cum se vede toate măsurile terapeutice (în afară de p.1 și 2) pot fi calificate ca hiposensibilizare nespecifică, care diminuează hipersensibilitatea față de toți alergenii.

Hipersensibilitate nespecifică

Reacțiile de hipersensibilitate nespecifică sau *pseudoalergice* sunt aparent asemănătoare cu cele alergice adevărate, însă nu au specificitate de alergen, fiind provocate de mai mulți factori patogeni. Astfel, spre deosebire de cele adevărate, care decurg după patogenia descrisă mai sus (cu stadiile imunologic, patochimic, fiziopatologic), în reacțiile pseudoalergice lipsește stadiul imunopatologic – imediat după alterația provocată de factorul etiologic urmează stadiul patochimic și dereglările funcționale provocate de mediatorii eliberați. Reacțiile pseudoalergice se împart în trei grupe.

Prima grupă include reacțiile, a căror patogenie are la bază eliberarea de mediatori alergici (predominant histamina) din mastocite sub acțiunea nespecifică a temperaturii înalte, razelor ultraviolete, razelor ionizante, antibioticelor, polizaharidelor, enzimelor, proteinelor cationice, uneori substanțelor toxice de proveniență intestinală, substanțelor chimice exogene ș.a. Efectele fiziopatologice sunt mediate de acțiunea histaminei asupra structurilor sensibile cu efecte specifice – urticaria pe piele, bronhospasmul, vasodilatația, hiperpermeabilitatea vasculară ș.a.

A doua grupă de reacții include activarea complementului pe cale alternativă nespecifică sau defecte ale complementului, care conduc la activarea spontană, nesancționată (de ex., insuficiența inhibitorului factorului C₁). Deficitul inhibitorului factorului C₁ conduce la activarea nesancționată a complementului pe cale clasică și toate efectele succesive – formarea de fragmente active C_{3a}, C_{4a}, C_{5a} cu acțiune anafilatoxină.

A treia grupă de reacții este condiționată de dezechilibrul a celor două căi ale metabolismului acidului arahidonic (calea ciclooxigenazică și calea lipooxigenazică) cu predominarea căii lipooxigenazice și formarea excesivă de leucotriene, ceea ce se manifestă prin urticarii pe piele, hiperpermeabilitate vasculară cu edem, bronhospasm, șoc anafilactoid. Reacțiile pseudoalergice de acest tip pot fi suscitade de salicilați, analgetice din grupul pirazolonului, antiinflamatoare nesteroidice. După un atare scenariu decurge așa-numitul astm bronșic aspirinic.