



**Bolile autoimune.**

***I. Micropreparate:***

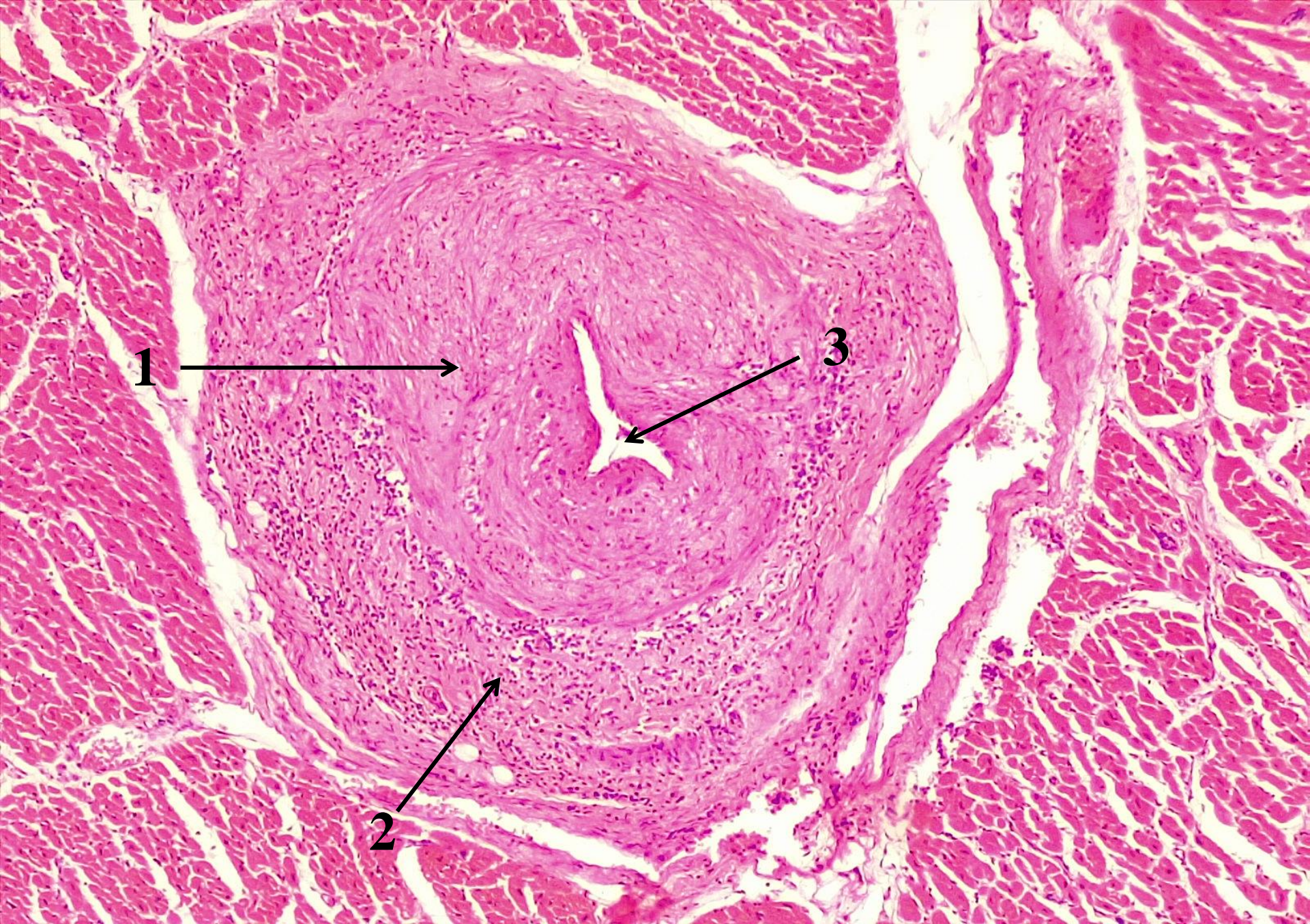
**№ 125. Periarterită (poliarterita) nodoasă (colorație H-E.).**

**Indicații:**

1. Peretele arterial îngroșat.
2. Infiltrația limfo-macrofagală difuză localizată preponderent în adventiție.
3. Lumenul stenozat al arterei.

În micropreparat sunt ramuri ale arterelor coronariene cu pereții îngroșați, lumenul stenozat. Pereții arteriali sunt edemațiați, infiltrați difuz cu limfocite, plasmocite și macrofage. Procesul inflamator nu este difuz, are caracter focal, nodular și este mai pronunțat în adventiție. În cardiomiocitele adiacente distrofie granulară și hialină.

*Poliarterita nodoasă este o vasculită sistemică, generalizată, cu afectarea arterelor de calibru mic și mediu, fiind implicate mai frecvent arterele renale (90-100%), coronariene (88-90%), mezenteriale (57-60%), cerebrale (45%) și a. Morfologic se manifestă prin modificări predominant alterativ-exsudative în media vaselor și predominant proliferative – în adventiție. Poate fi acută, subacută și cronică. În perioadele de exacerbare acută poate să fie necroza fibrinoidă a pereților arterelor, tromboze și infarcte. Se soldează cu scleroza nodulară și stenoza neuniformă a arterelor cu ischemia cronică a zonelor respective, atrofia parenchimului și scleroză. Este o boală imună, mediată de complexe imune circulante sau formate in situ. În 1/3 de cazuri pacienții au hepatită B, iar în artere se depistează complexe imune, constituite din antigenul de suprafață al virusului hepatitei B - HBsAg și anticorpul anti-HBsAg.*



**№ 125. Periarterită nodoasă. (Colorație H-E.).**

## № 148. Tiroidita Hashimoto (colorație H-E.).

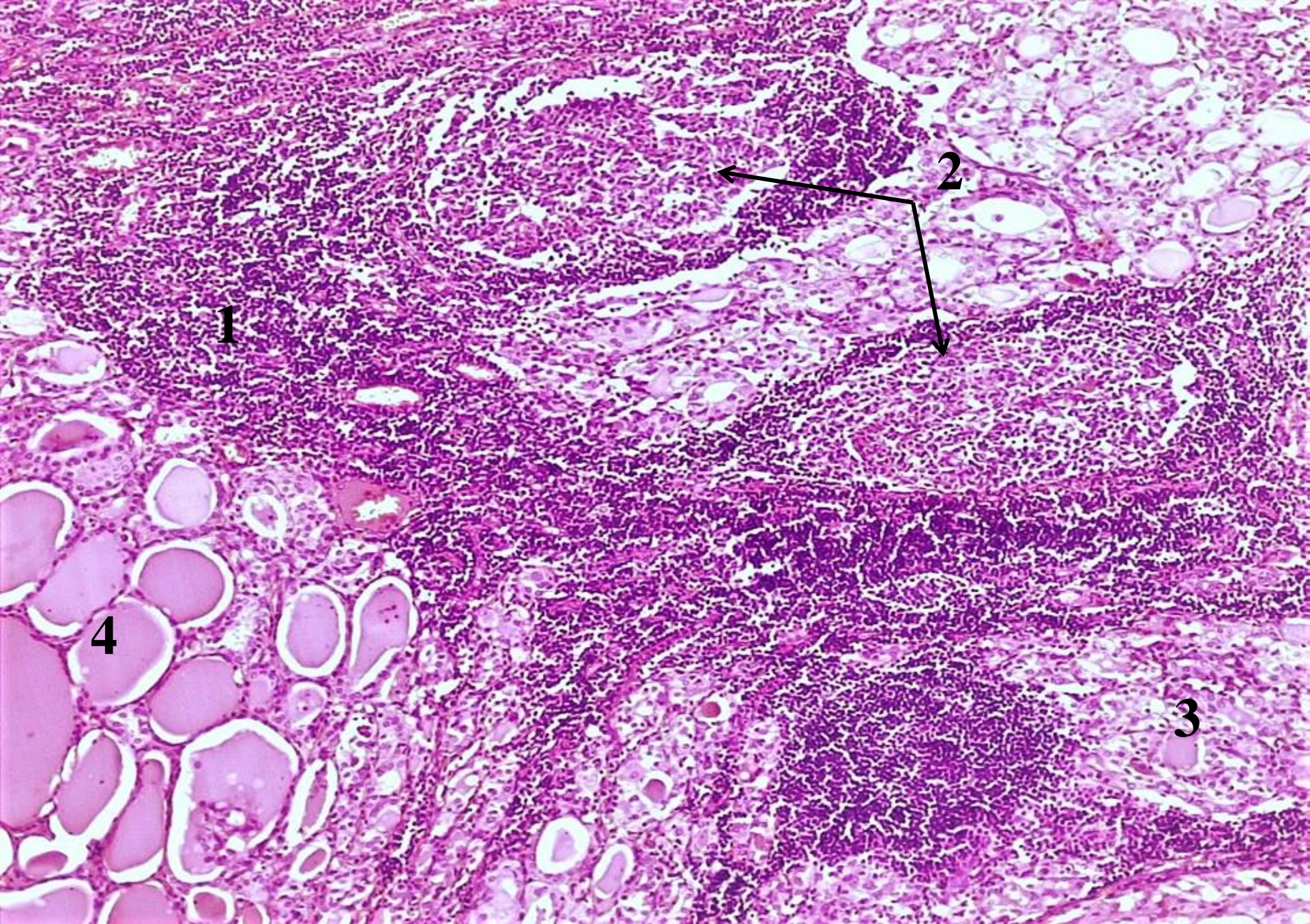
### Indicații:

1. Infiltrația limfocitară a țesutului glandei tiroide.
2. Foliculi limfatici.
3. Foliculi tiroidieni atrofiați cu coloid palid.
4. Foliculi tiroidieni nemodificați.

În glanda tiroidă se constată infiltrația difuză a stromei cu limfocite și plasmocite, pe alocuri cu formarea de foliculi limfoizi cu centri germinativi clari. Aceste infiltrate substituie parenchimul glandular, foliculii tiroidieni sunt atrofiați, conțin coloid slab colorat sau vacuolizat, unii din ei fără lumen, sunt focare de fibroză. În unii foliculi celulele epiteliale devin intens eozinofile, cu citoplasma granulară, transformându-se în celule Hurthle sau oncocite, care este o metaplazia oncocitară reactivă a epitelului folicular.

*Macroscopic la etapa inițială glanda tiroidă este mărită difuz în dimensiuni, iar cu timpul se atrofiază progresiv, se densifică, parenchimul fiind înlocuit cu țesut conjunctiv. Clinic se manifestă prin hipotiroidism și evoluează spre mixedem. Se întâlnește aproape exclusiv la femei în perioada de vârstă 40-50 ani.*

*Tiroidita autoimună Hashimoto sau tiroidita cronică limfocitară este o boală autoimună veritabilă organospecifică (cu specificitate de organ). Este prima boală autoimună descrisă de medicul japonez Hashimoto în a. 1912. Este cea mai frecventă cauză a hipotireozei în regiunile neendemice, în care conținutul de iod este suficient. Mecanismul patogenetic constă în dereglarea toleranței imunologice față de antigenele tiroidiene. În organism apar autoanticorpi contra tiroglobulinei, contra peroxidazei tiroidiene, anti-receptori TSH (hormonul tireostimulator) și a., care reacționează cu componentele autoantigenice ale foliculilor tiroidieni, provocând inflamație autoimună, distrugerea treptată a tireocitelor prin apoptoză, substituirea parenchimului glandular cu infiltrate limfoide și țesut fibroconjunctiv. Factorii etiopatogenetici principali sunt infecția virotică, radiația și predispoziția genetică (anumite subtipuri ale antigenelor de histocompatibilitate – HLA-DR3 și HLA-DR5).*



**№ 148. Tiroidita Hashimoto. (Colorație H-E.).**

## № 21. Amiloidoza nodulară a splinei (*splină sago*) (colorație roșu de Congo și hematoxină).

### Indicații:

1. Depozite focale de amiloid în centrul foliculilor limfoizi.
2. Pulpa roșie adiacentă intactă.

În splină se observă depozite focale de amiloid, colorate omogen în roșu cu roșu de Congo, localizate în centrul foliculilor limfatici; depunerea maselor de amiloid debutează în pereții arterelor centrofoliculare, iar ulterior se extind pe întreg foliculul, ceea ce-i redă splinei macroscopic un aspect pestriț de „splină sago” (incluziunile amiloidice amintesc boabele de sago).

*Amiloidoza splinei este o manifestare a amiloidozei generalizate, fiind mai frecvent întâlnită în amiloidoza secundară, reactivă (variante biochimică -AA). Se întâlnește în tuberculoză, bronșiectazii, osteomielite cronică, artrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic. În această formă de amiloidoză în afară de splină se afectează și alte organe ale cavității abdominale, de ex., rinichii, ficatul, suprarenalele, intestinul. În unele cazuri în splină depozitele amiloidice pot fi difuze, extinzându-se pe toată pulpa roșie, iar macroscopic ea capătă aspect slăninosis. Consecințele amiloidozei splinei pot fi progresarea depozitelor amiloidice și atrofia ireversibilă a parenchimului organului cu insuficiență funcțională.*



**No 21. Amiloidoza nodulară a splinei (splină sago). (Colorație roșu de Congo și hematoxină).**

## **№ 19. Amiloidoza rinichiului (colorație roșu de Congo și hematoxină).**

### **Indicații:**

1. Depozite de amiloid:
  - a. în capilarele glomerulare;
  - b. în peretele arterelor;
  - c. pe membrana bazală a tubilor renali.
2. Cilindri proteici în lumenul tubilor.

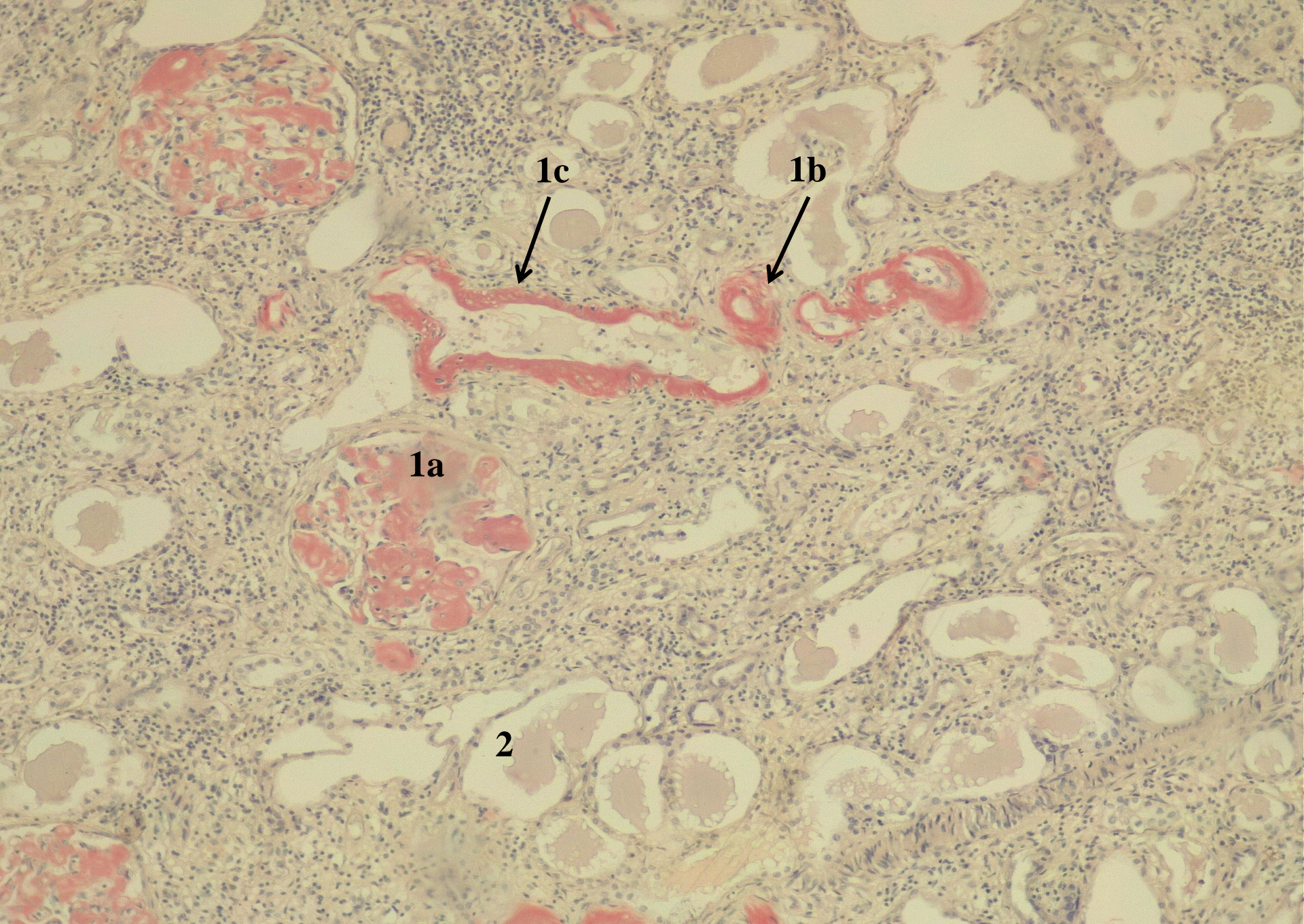
În rinichi se observă depunerea selectivă a unor mase omogene, colorate în roșu, în capilarele glomerulare, sub endoteliu, la fel în pereții arteriolelor și arterelor mici, în tubii contorți pe membrana bazală, sub epiteliu și pe traiectul fibrelor reticulare ale stromei. În celulele epiteliale ale tubilor contorți distrofie granulară, în lumenul unor tubi - cilindri hialini.

*Amiloidoza rinichilor este o manifestare a amiloidozei generalizate. Tabloul macroscopic – macropreparatul № 82. Indiferent de organ depozitele de amiloid se depistează histologic în: a) pereții vaselor sanguine și limfatice (în intimă sau adventiție), b) în structurile glandulare (tubi, ducturi, canale) și c) în stromă, de-a lungul fibrelor reticulare și colagenice (amiloidoza perireticulară și pericolagenică).*

*Principalele metode de identificare a substanței amiloide în preparatele histologice sunt roșu de Congo (se colorează în roșu) și microscopia polarizantă (se colorează în galben-verzui). Macroscopic amiloidul poate fi identificat cu ajutorul reacției specifice Virchow: depunerile de amiloid se colorează cu iod (soluție Lugol) în roșu-brun, care virează după tratarea secțiunii cu o soluție 10% de acid sulfuric de la albastru-violet până la verde închis.*

*Amiloidoza este un proces ireversibil, în rinichi evoluează progresiv spre înlocuirea completă a glomerulilor și piramidelor cu mase amiloidice, iar ulterior proliferarea difuză a țesutului conjunctiv și ratatinarea amiloidică a rinichilor cu dezvoltarea insuficienței renale și a uremiei azotemice.*





**№ 19. Amiloidoza rinichiului. (Colorație roșu de Congo și hematoxină).**

## **№ 82. Amiloidoză renală.**

Rinichiul este mărit în dimensiuni, suprafața ușor ondulată, consistența densă, pe secțiuni straturile prost delimitate, culoarea cenușie-gălbuie, aspect slăninosis sau de ceară - „rinichi mare alb amiloidic”.

*Amiloidoza renală (nefropatia amiloidică) se întâlnește atât în amiloidoza primară, de ex., în mielomul multiplu (amiloidoza AL), cât și în amiloidoza secundară, de ex., în osteomielita purulentă, tuberculoză, boala bronșiectatică, artrita reumatoidă (amiloidoza AA). Clinic se manifestă prin sindrom nefrotic: proteinurie masivă (mai mult de 3,5 g în 24 ore, hipoalbuminemie, edeme generalizate, hiperlipidemie și lipidurie, azotemie, hipertensiune arterială (în 50% de cazuri).*

*Complicații: insuficiența renală, asocierea infecțiilor datorită scăderii imunității, insuficiență cardiovasculară, predispoziție la tromboza vaselor din cauza pierderii cu urina a imunoglobulinelor și proteinelor sistemului anticoagulant.*



**№ 82. Amiloidoză renală.**

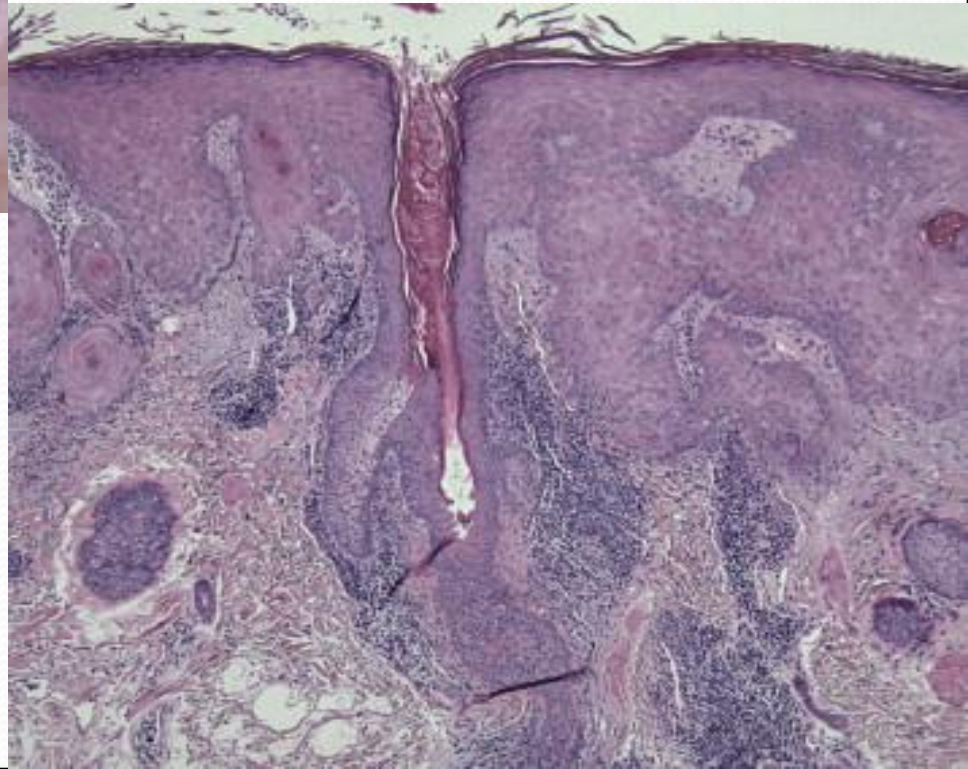


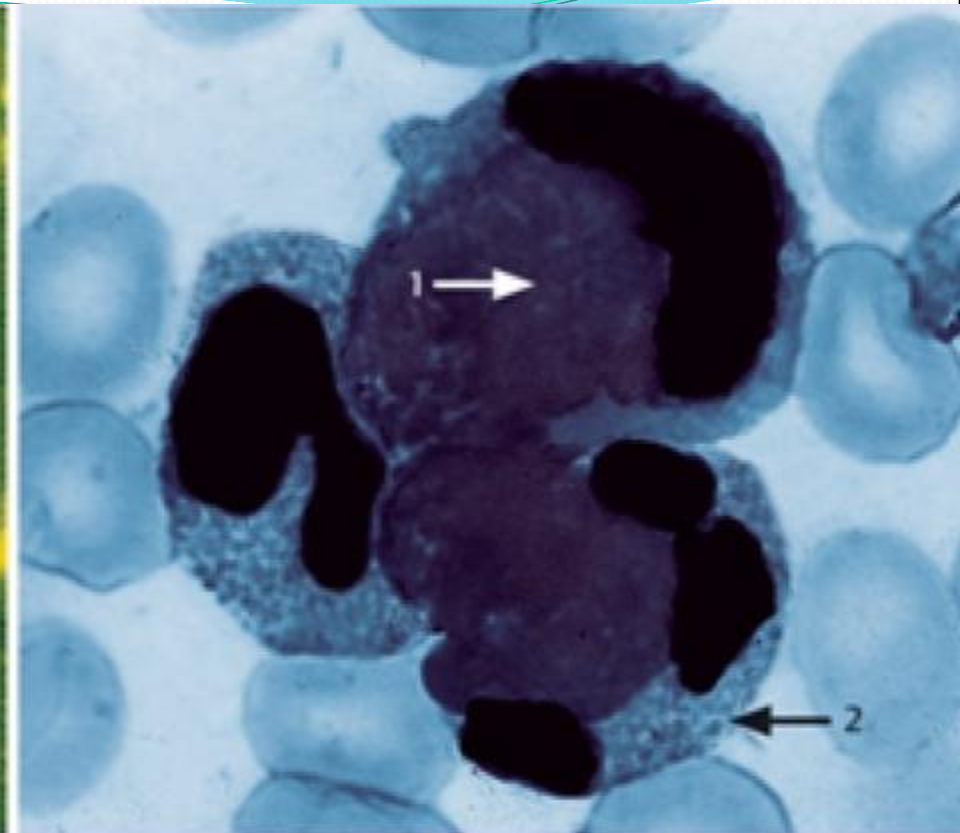
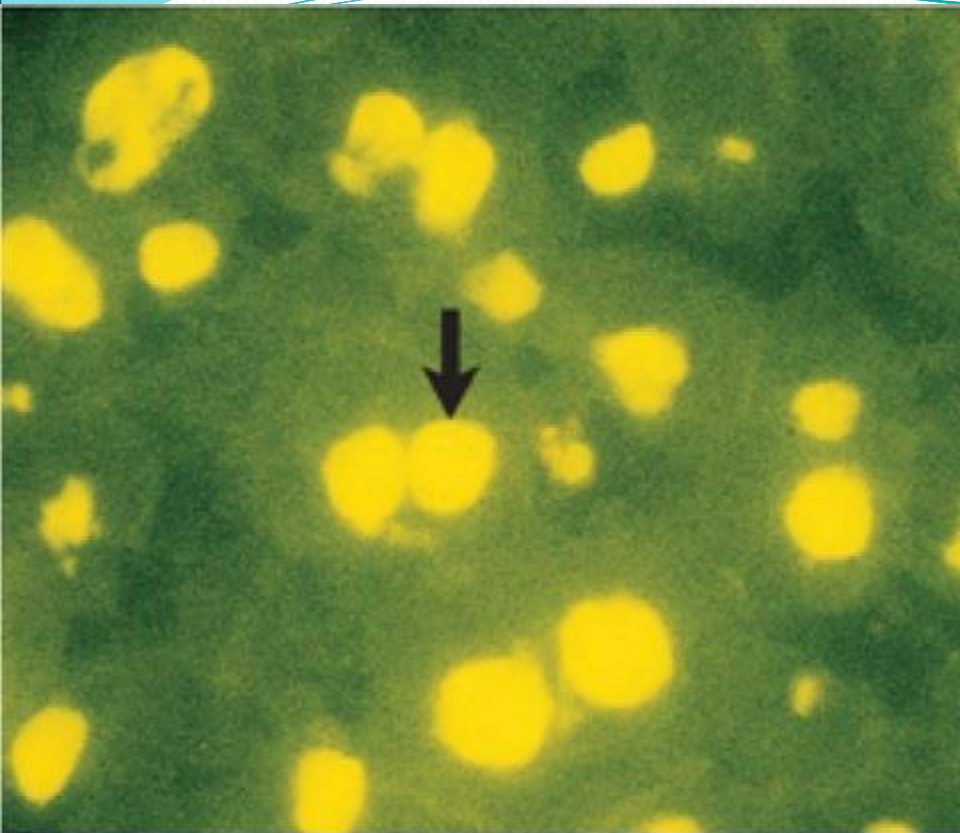
**Lupus eritematos sistemic**  
*(“figură de fluture”)*



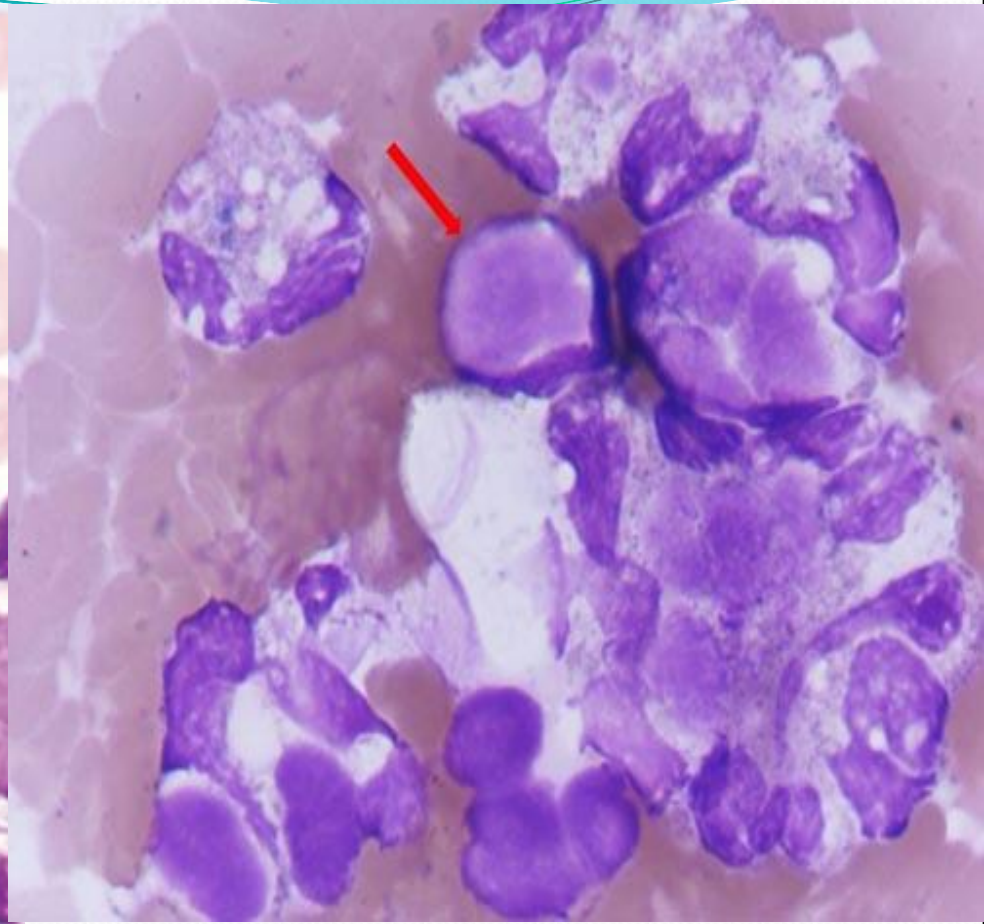
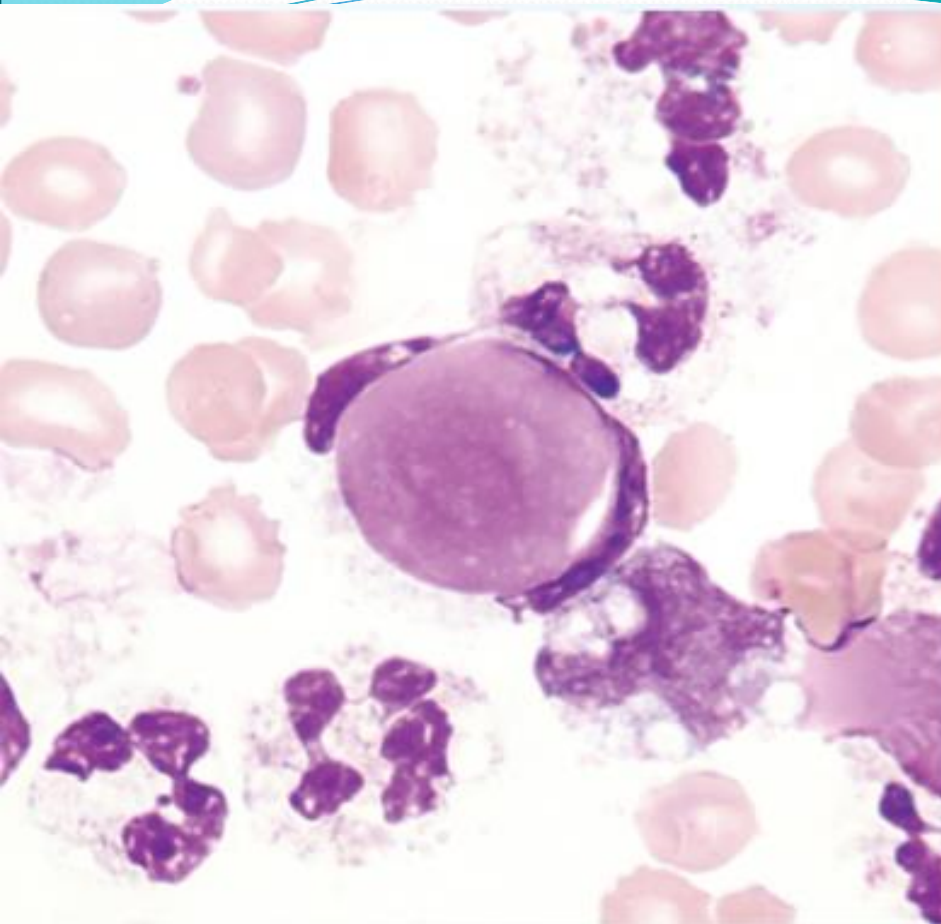


**Lupus eritematosus discoid.**





**Autoanticorpi antinucleari și  
corpi hematoxilini.**

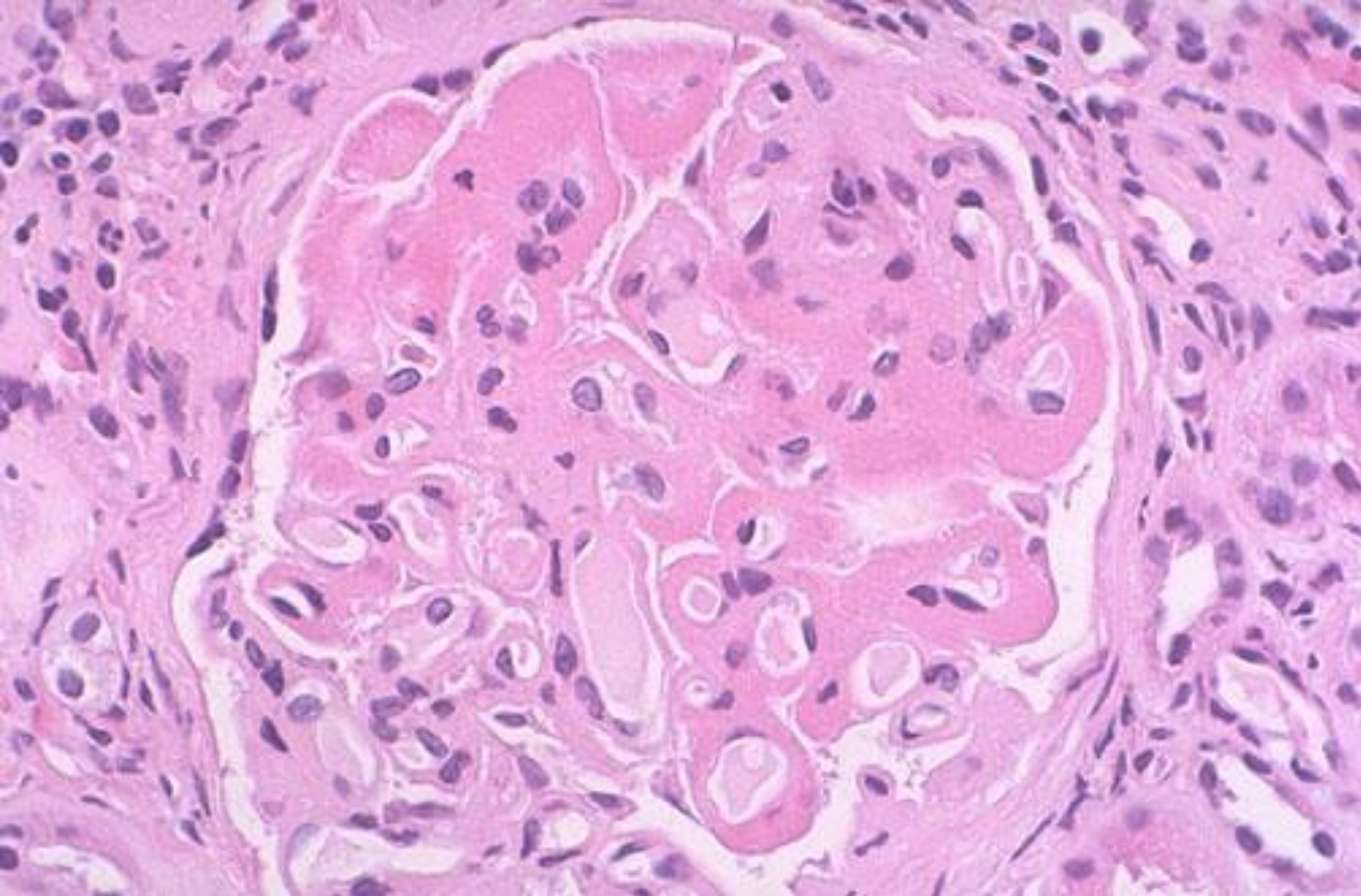


**Celulă lupică**  
*(leucocit neutrofil, care a fagocitat  
un nucleu denaturat).*



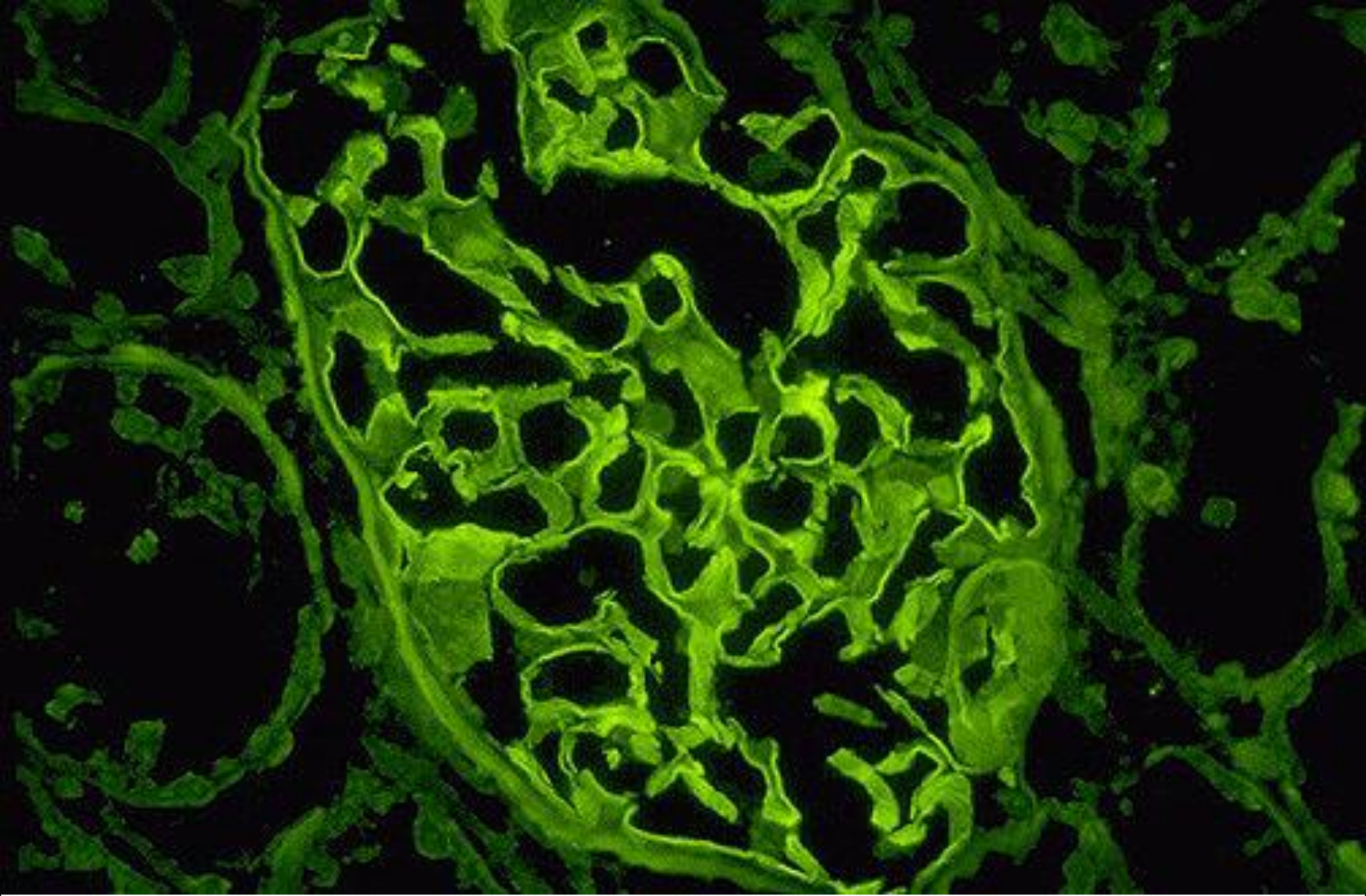
**Glomerulonefrită lupică.**



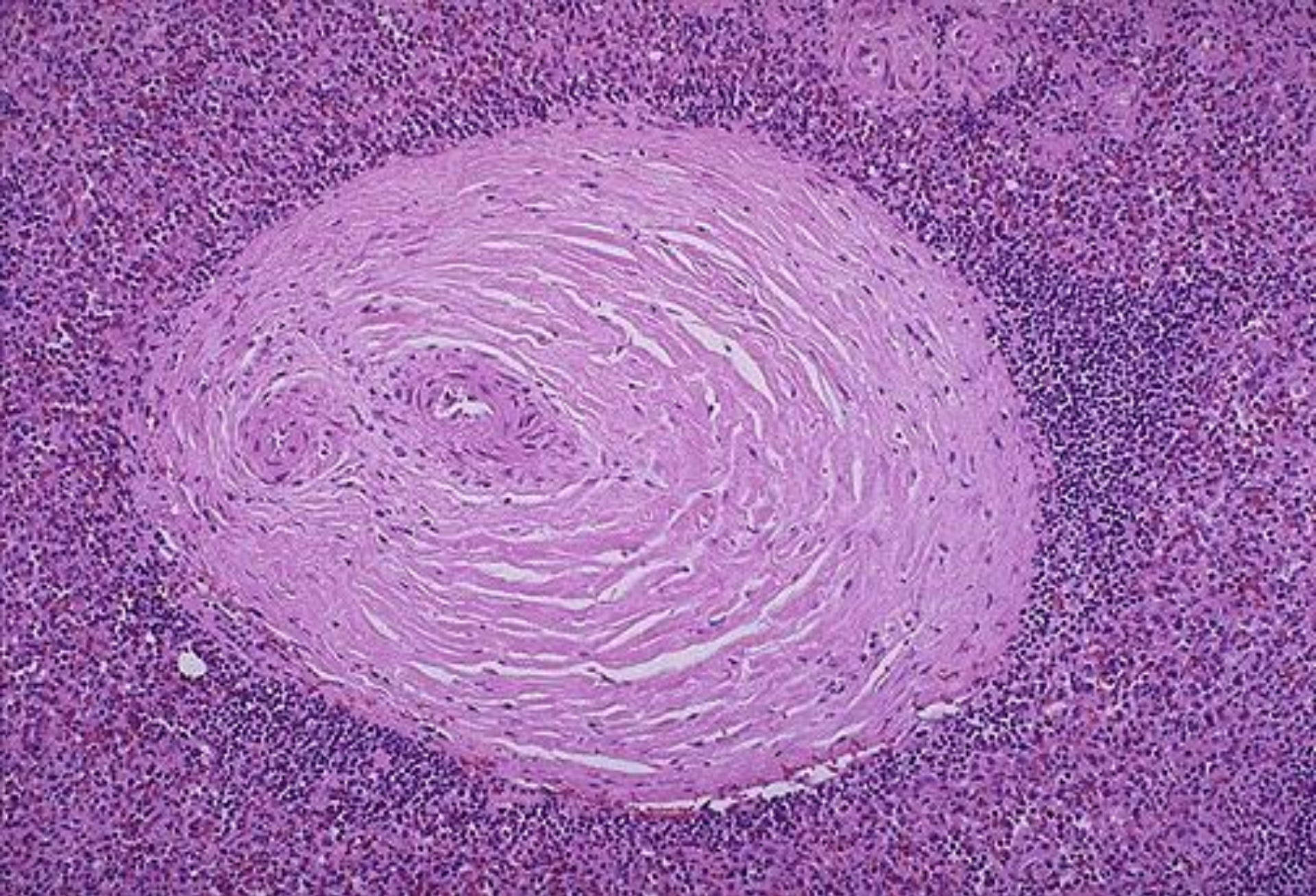


## **Glomerulonefrită lupică**

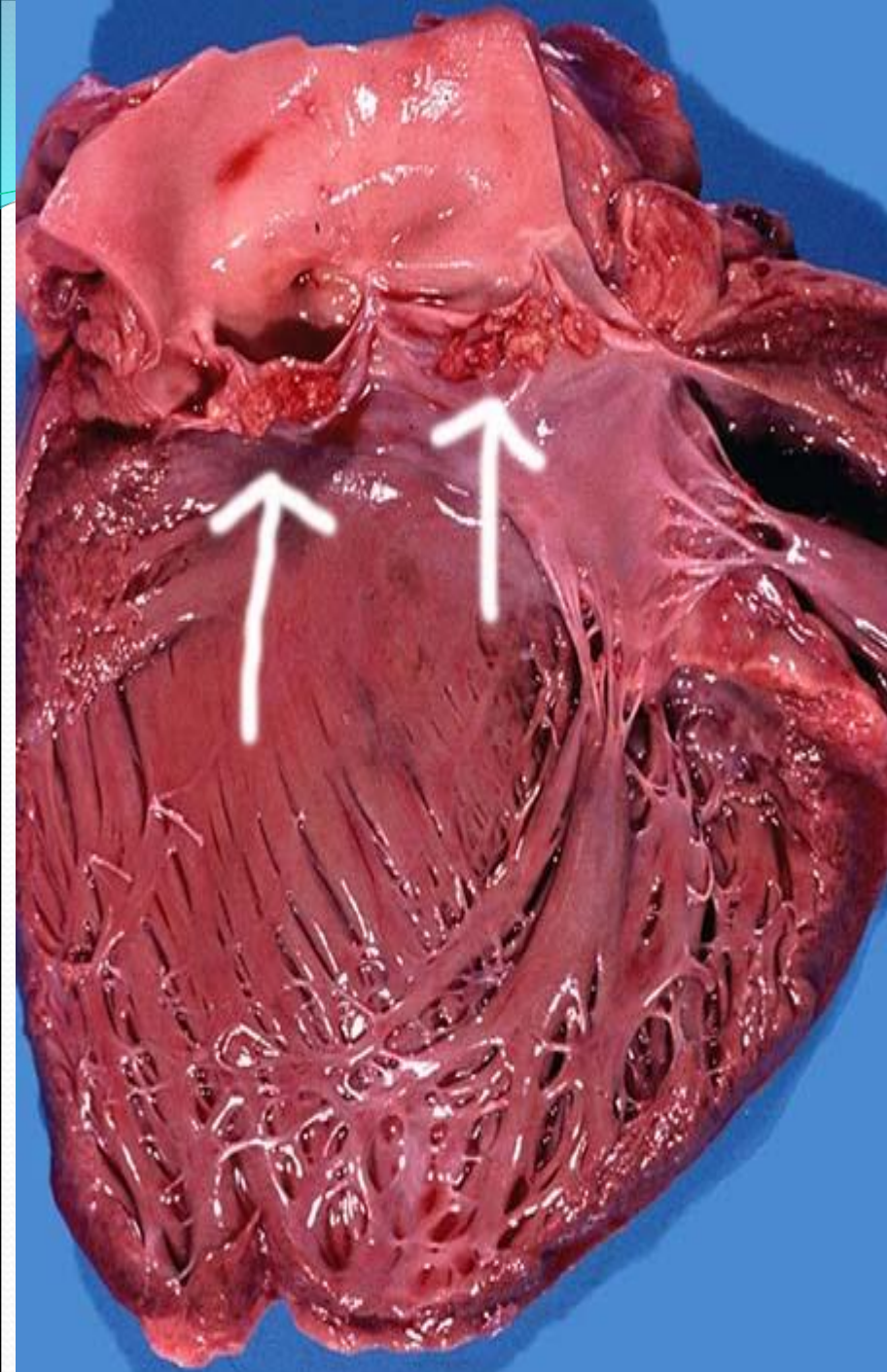
*(capilare glomerulare cu aspect de ansă de sârmă).*



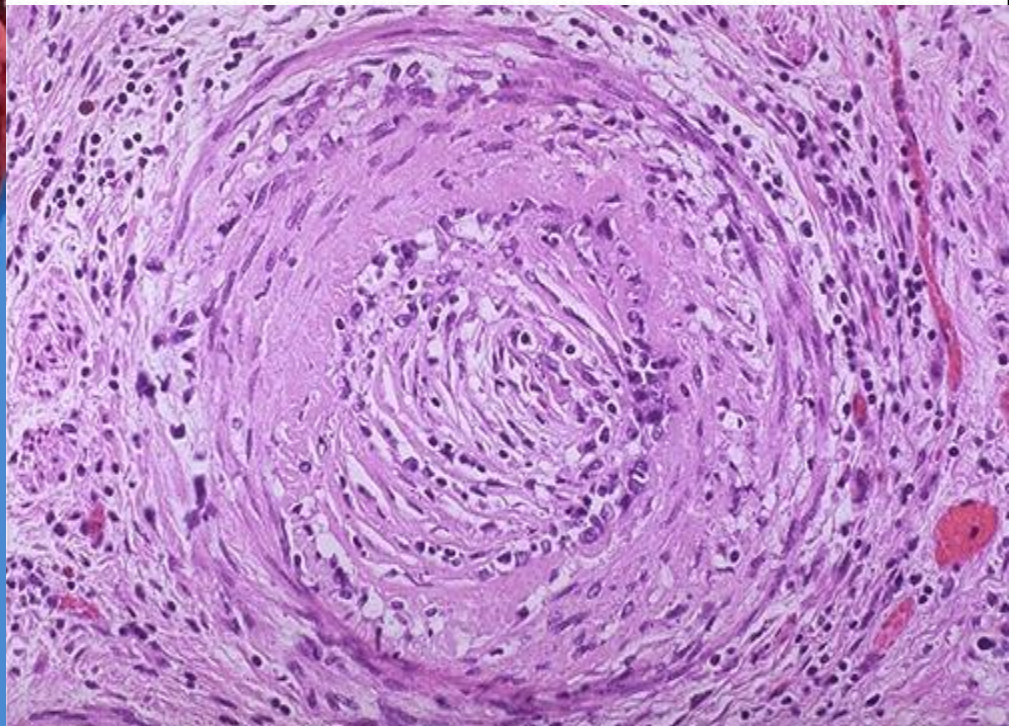
**Glomerulonefrită lupică, microscopie fluorescentă cu anticorpi contra IgG (*aspect liniar al depozitelor de complexe imune*).**

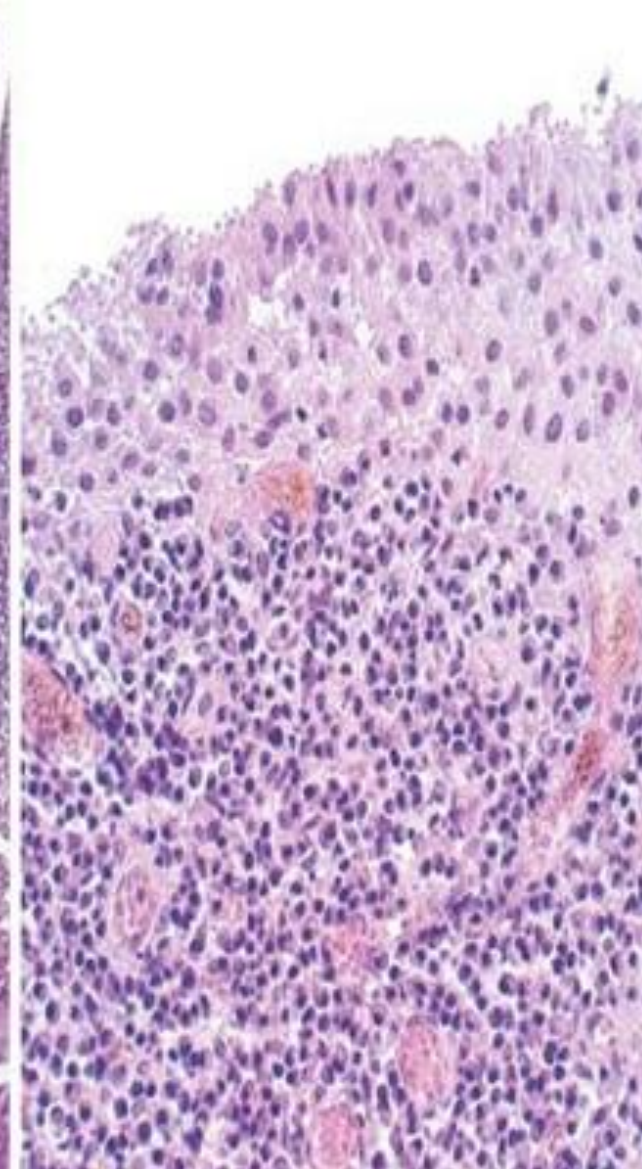
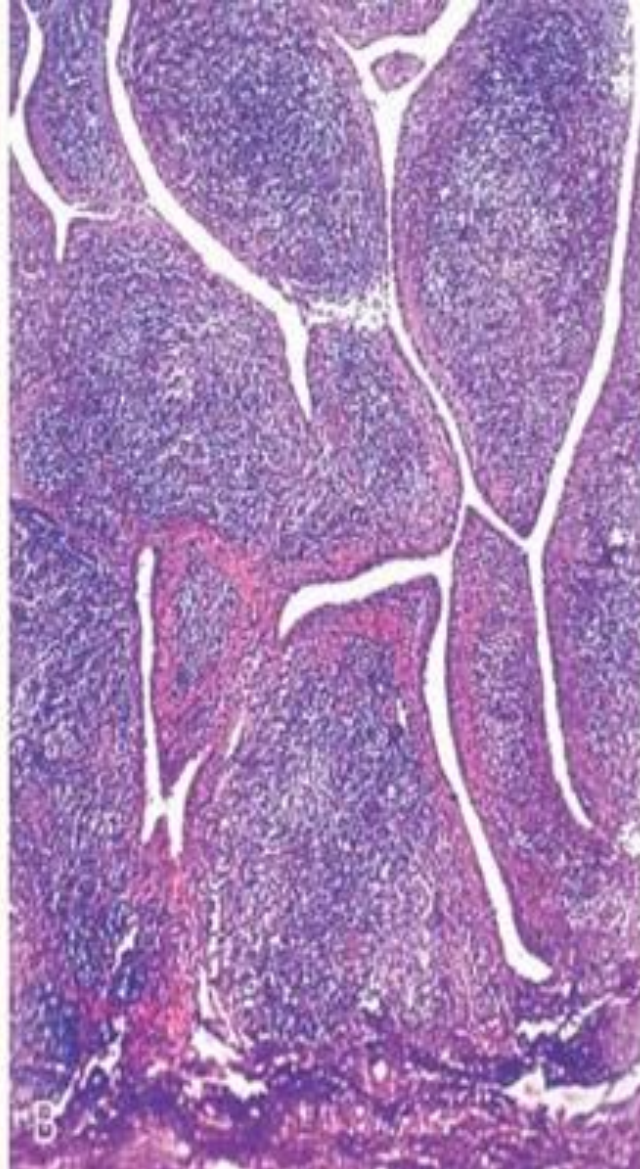
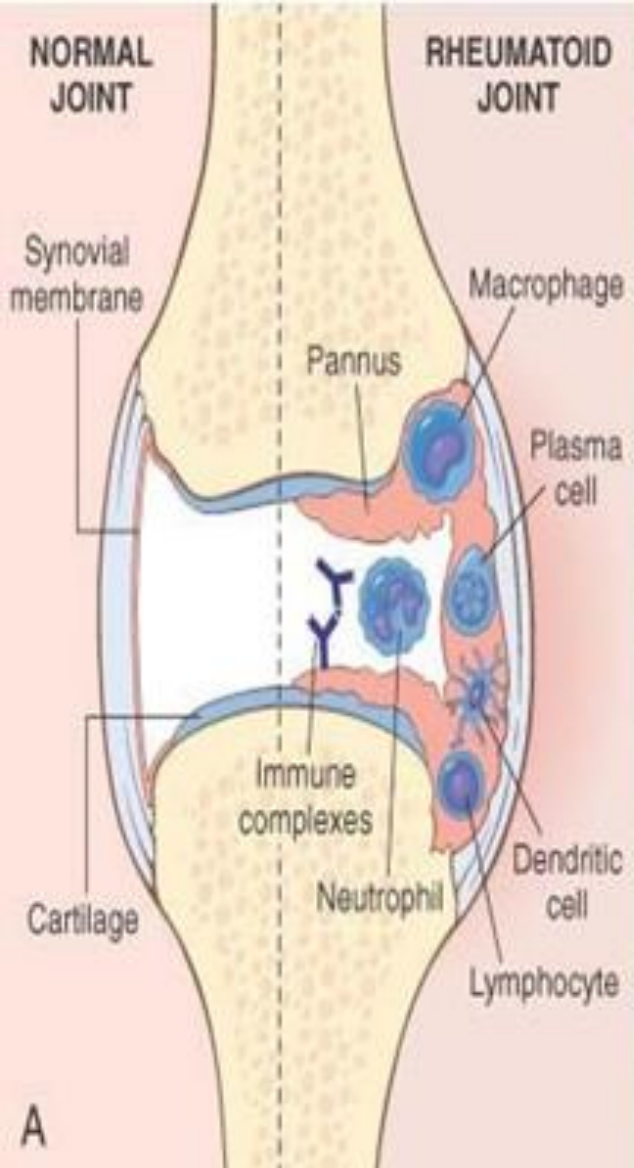


**Scleroză “bulbară” periarterială în splină în LES.**



**LES: endocardită Libman-Sacks, vasculită.**



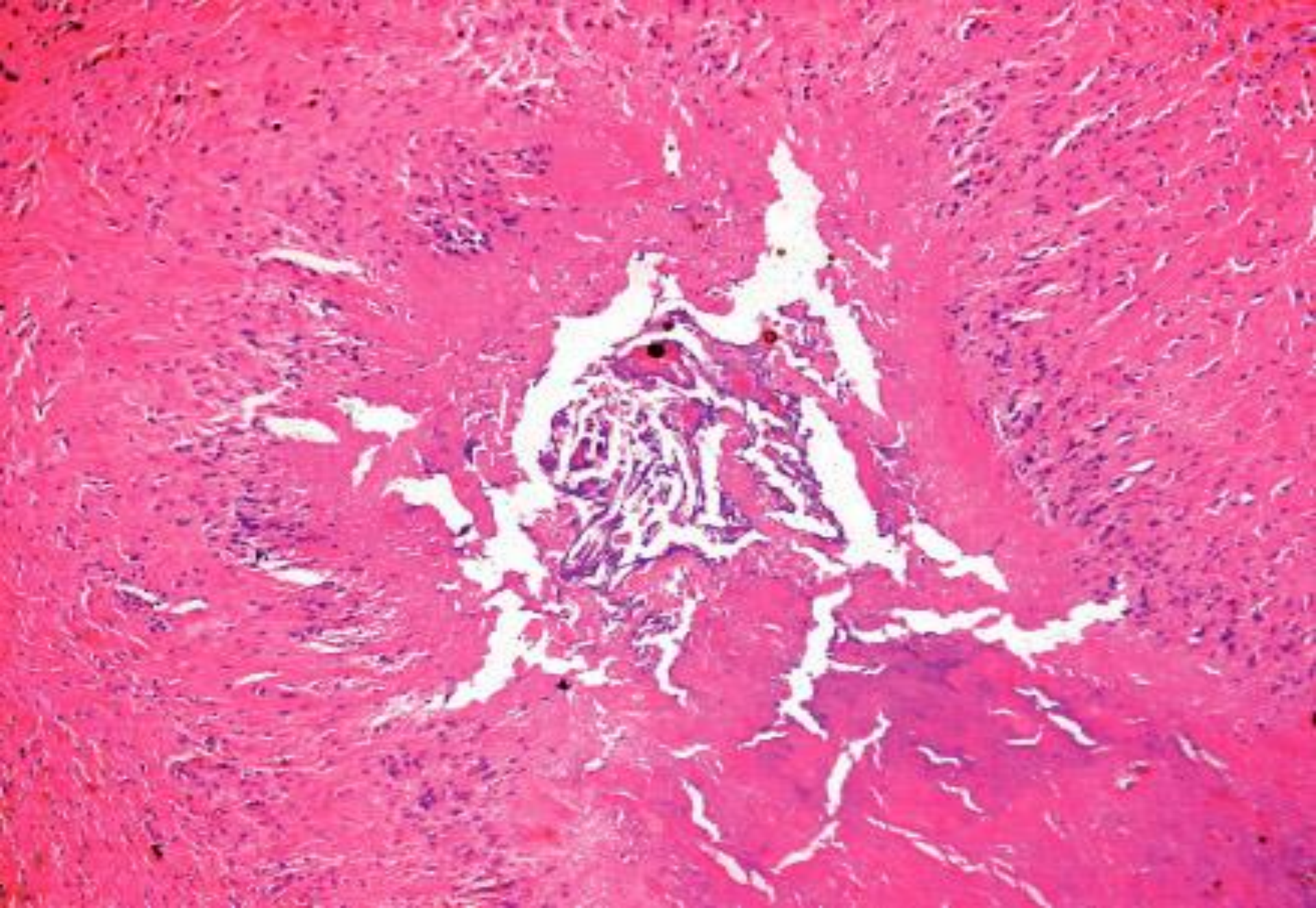


## Artrită reumatoidă.

**Mecanismul apariției panusului (țesutului de granulație) pe membrana sinovială.**



**Artrită reumatoidă.**

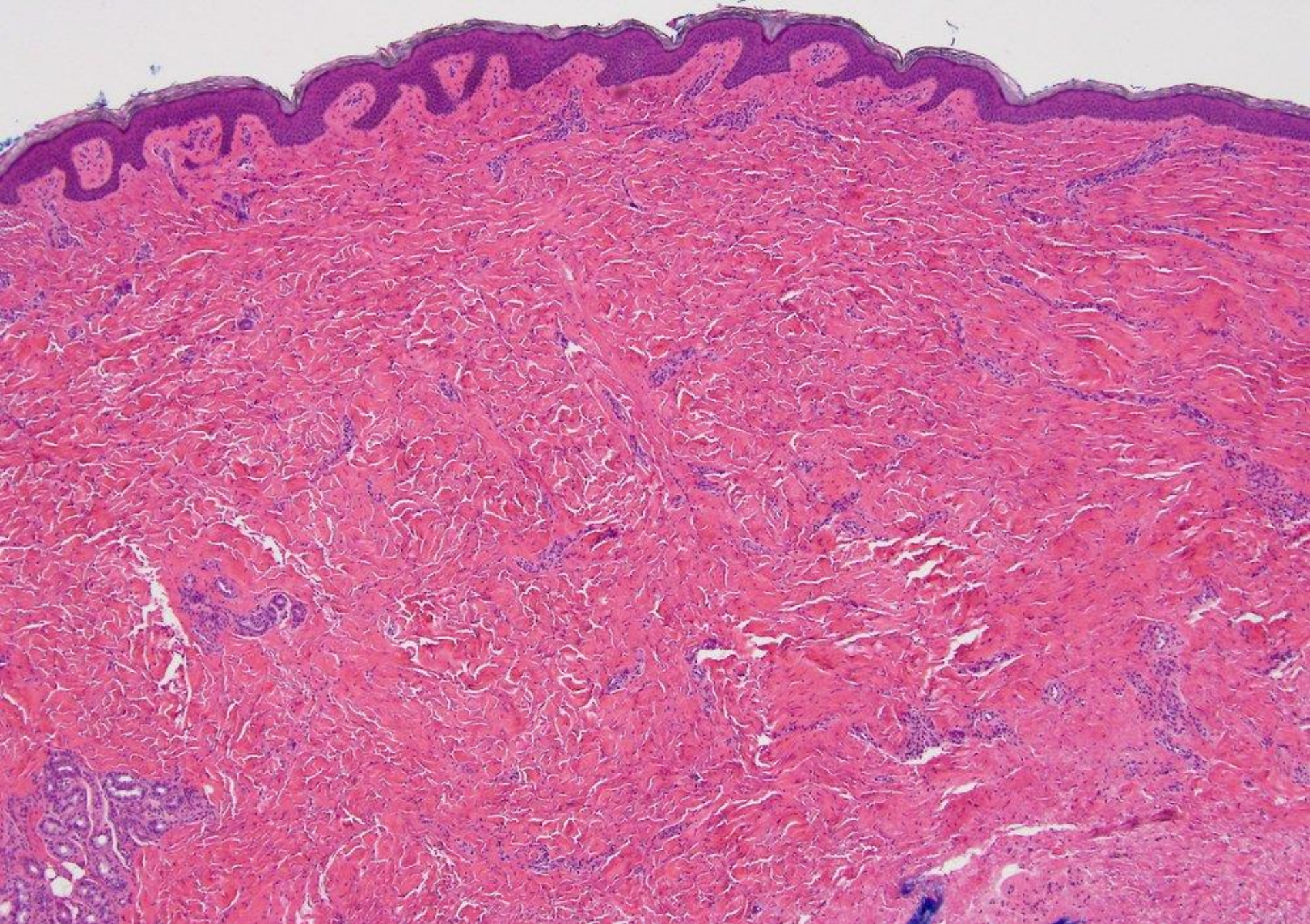


**Nodul reumatoid. (H-E).**



***Sclerodermie sistemică (îngroșarea pielii, reducerea elasticității și  
mobilității, față amimică).***



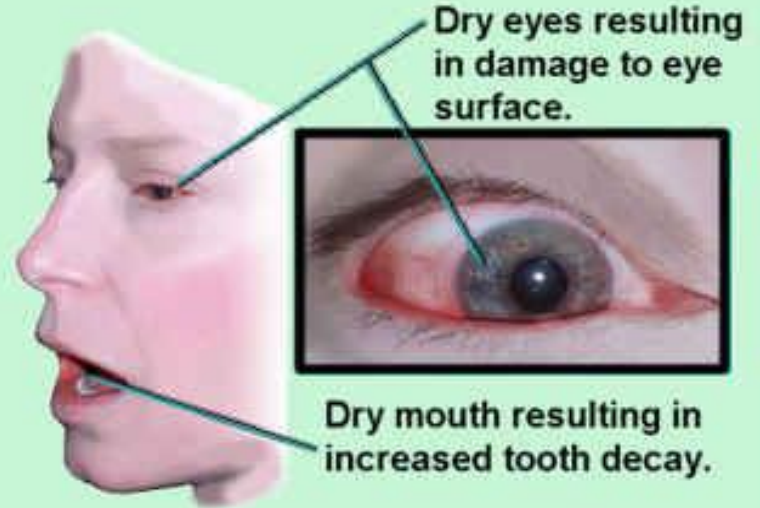


**Sclerodermie sistemică (*hialinoza țesutului conjunctiv al dermului*). (H-E).**



**Tiroidita Hashimoto.**

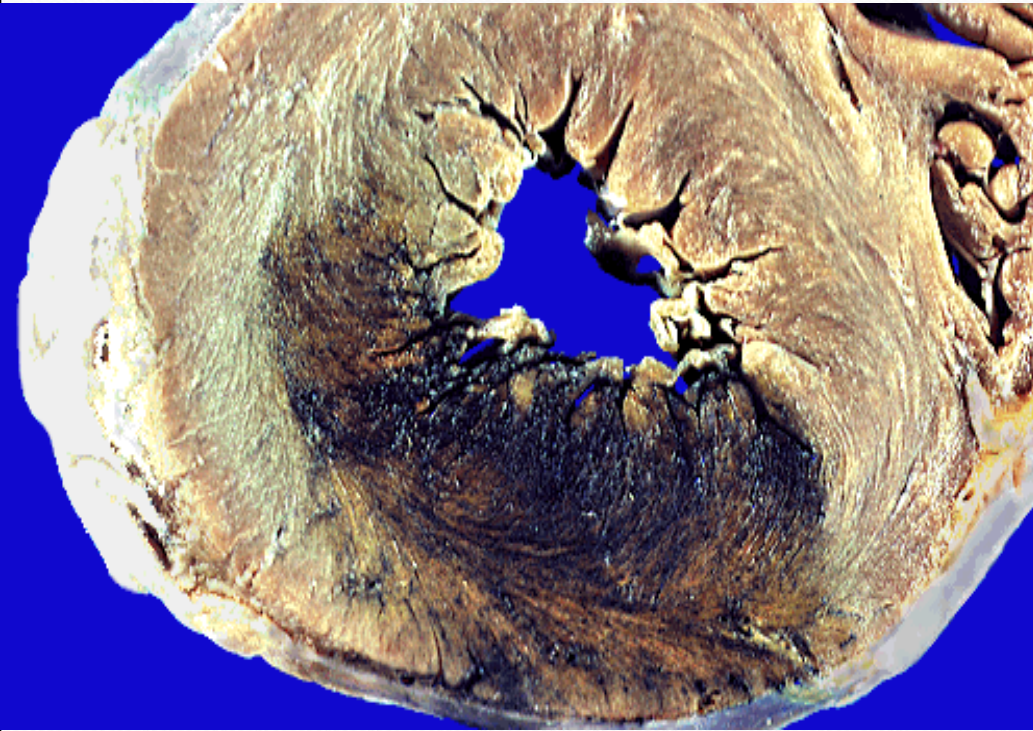
## Sjögren's Syndrome Symptoms



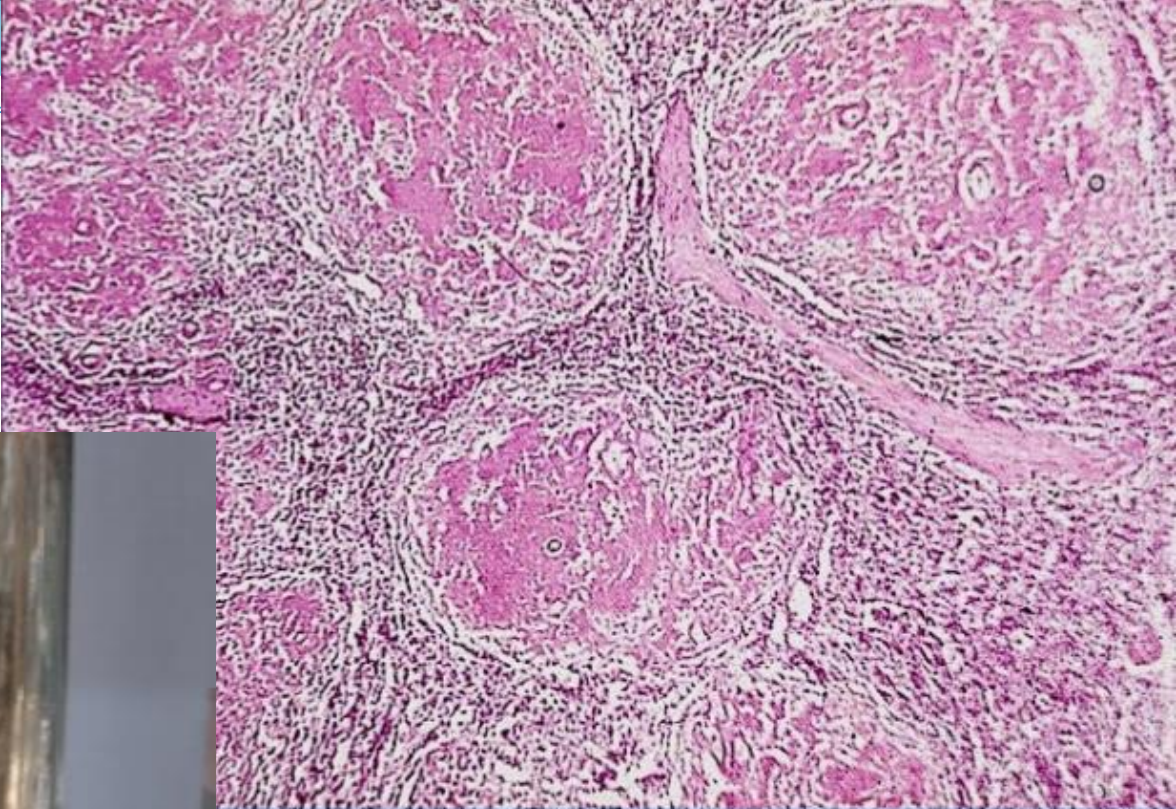
Patients with Sjögren's syndrome often exhibit inflammatory dry eye, as seen here.

# Amiloidoza miocardului

## Identificarea macroscopică.



**Reacția macroscopică Virchow:** la aplicarea succesivă pe suprafața de secțiune a iodului sau a sol. Lugol și a acidului sulfuric (10%) amiloidul se colorează în albastru-violet sau verde-închis .



**Amiloidoza nodulară a splinei (*splină sago*).**



**Amiloidoza difuză a splinei (*splină "slăninoasă"*).**  
*Imaginea de jos norma.*



# Patologia sistemului imunitar

Imunitatea se referă la protecția împotriva infecțiilor, iar sistemul imunitar este alcătuit din celule și molecule care asigură apărarea organismului împotriva agenților patogeni numeroși din mediul înconjurător. Orice deficiență în mecanismele apărării imunitare determină creșterea susceptibilității la infecții, care pot fi amenințătoare de viață dacă deficiențele nu sunt corectate.

- Pe de altă parte, sistemul imunitar este capabil de a produce el însuși efecte nocive substanțiale și stă la baza unora dintre cele mai supărătoare și dificil de tratat boli ale lumii moderne. În concluzie, afecțiunile imunitare variază de la boli determinate de activitate imună “insuficientă” până la boli cauzate de activitate imună “in exces sau inadecvată”.



- Apărarea antimicrobiană se realizează prin două tipuri de reacții:

**Imunitatea înnăscută** (numită și imunitate naturală sau nativă, nespecifică) este mediată de celulele și proteinele care sunt întotdeauna prezente și luptă împotriva microbilor, fiind activate imediat ca răspuns la infecție.

- Componentele principale ale imunității înnăscute sunt barierele epiteliale ale tegumentului, tractului gastrointestinal și respirator, ce împiedică pătrunderea microorganismelor; leucocitele cu rol fagocitar (neutrofilele și macrofagele); un tip de celule specializate numite natural killer (NK); și diverse proteine plasmatiche circulante, dintre care cele mai importante aparțin sistemului complementului.

- Răspunsul imunității înnăscute poate preveni și controla multe infecții.
- Totuși, mulți agenți patogeni au evoluat, depășind aceste mecanisme de apărare, iar pentru protecția împotriva acestor infecții sunt necesare mecanisme mai specializate și mai puternice care aparțin **imunității dobândite** (numită și imunitate specifică, sau adaptativă).

- În mod normal imunitatea dobândită este silențioasă și răspunde sau se “adaptează” la prezența microorganismelor infecțioase prin activare, extindere și generarea de mecanisme potente pentru neutralizarea și eliminarea agenților patogeni. Componentele sistemului imunitar dobândit sunt limfocitele și produșii lor. Prin convenție, termenii “sistemul imun” și “răspunsul imun” se referă la imunitatea dobândită.

# Reacțiile de hipersensibilitate: mecanismele afecțiunilor mediate imun

- În mod normal răspunsurile imune protejează, dar în anumite condiții pot produce distrugerii tisulare. Reacțiile imune nocive sunt grupate sub denumirea de hipersensibilitate, iar afecțiunile produse astfel se numesc boli cu mecanism de hipersensibilitate.

# Mecanismele reacțiilor de hipersensibilitate

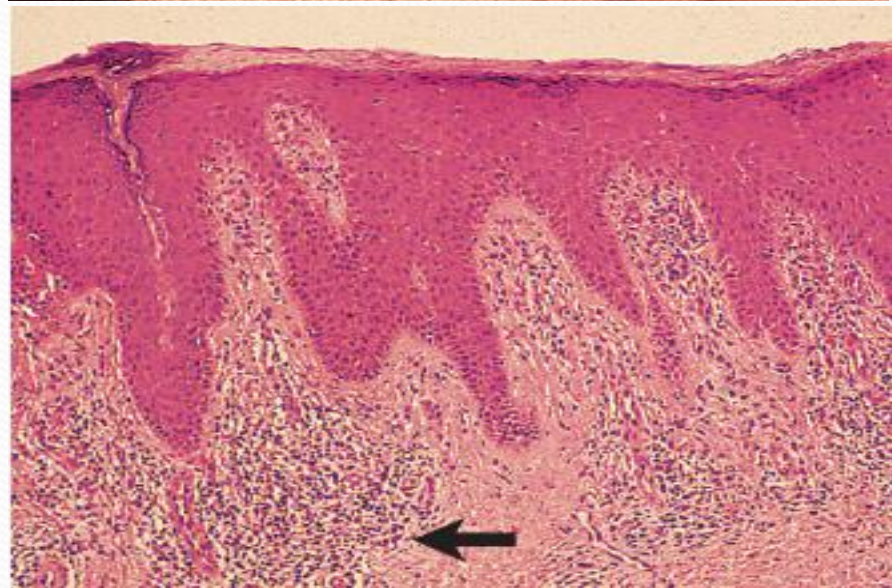
- **Hipersensibilitatea imediată (tipul I)**
- **Mecanism imun:** producția de anticorpi IgE – eliberarea imediată de amine vasoactive și alți mediatori din mastocite; recrutarea ulterioară a celulelor inflamatorii.
- **Leziuni histopatologice:** vasodilatație, edem, contracția musculaturii netede, producție de mucus, leziuni tisulare, inflamația.
- **Afecțiuni:** anafilaxia; alergiile; astmul bronșic (formele atopice).

- Hipersensibilitatea mediată prin anticorpi (tip II).
- **Mecanism imun:** producția de IgG, IgM – se leagă de antigenul de pe celule sau țesuturile țintă – fagocitoza sau liza celulelor țintă de către complementul activat sau receptorii Fc ai fagocitelor; recrutarea de leucocite.
- **Leziuni histopatologice:** fagocitoza și liza celulelor; inflamație; în unele boli, modificări funcționale fără leziuni celulare sau tisulare.
- **Afecțiuni:** anemia hemolitică autoimună; sindromul Goodpasture.

- Hipersensibilitatea mediată prin complexe imune (tip III).
- **Mecanism imun:** depunerea de complexe antigen-anticorp – activarea complementului – recrutarea de leucocite prin produșii complementului și receptorii Fc ai fagocitelor – eliberarea de enzime și alte molecule toxice.
- **Leziuni histopatologice:** inflamație, vasculită necrotizantă (necroză fibrinoidă).
- **Afecțiuni:** lupusul eritematos sistemic; unele forme de glomerulonefrită; boala serului; reacția Arthus.



- **Hipersensibilitatea mediată celular (tipul IV).**
- **Mecanism imun:** limfocitele T activate – (1) eliberarea de citokine, inflamație și activarea macrofagelor; (2) citotoxicitate mediată de celule T.
- **Leziuni citopatologice:** infiltrate celulare perivasculare; edem; formare de granuloame; distrugere tisulară.
- **Afecțiuni:** dermatita de contact; scleroza multiplă; diabetul zaharat tip I; tuberculoza.



***Dermatită de contact***

## Hipersensibilitatea imediată (tipul I)

- Hipersensibilitatea imediată este o reacție tisulară ce apare rapid (de obicei în câteva minute) după interacțiunea unui antigen cu anticorpii IgE legați de suprafața mastocitelor la o gazdă sensibilizată. Reacția este inițiată de pătrunderea unui antigen, numit alergen deoarece declanșază alergia. Mulți alergeni sunt substanțe prezente în mediu, care sunt inofensive pentru majoritatea indivizilor.

Însă unii indivizi prezintă susceptibilitate genetică pentru alergii. Aceasta predispoziție se manifestă prin răspunsuri intense ale Th<sub>2</sub> urmate de producția de anticorpi IgE împotriva alergenilor. IgE sunt esențiale pentru activarea mastocitelor și eliberarea de mediatori responsabili pentru manifestările clinice și patologice ale reacției. Hipersensibilitatea imediată se poate manifesta ca o reacție locală supărătoare (rinită alergică sezonieră, sau febra fânului), sever invalidantă (astmul bronșic), sau chiar fatală (anafilaxia).

## Manifestările clinice și patologice

- O reacție de hipersensibilitate imediată poate apărea ca o afecțiune sistemică sau ca un fenomen local. Natura ei este dese ori determinată de calea de contact cu antigenul. Expunerea pe cale generală la antigene proteice (veninul de albine) sau la medicamente (penicilina) poate determina anafilaxie sistemică.

- În câteva minute de la contactul cu antigenul, la o gazdă sensibilizată apar prurit, urticarie (papule urticariene) și eritem cutanat, urmate în timp scurt de insuficiența respiratorie marcată cauzată de bronhoconstricția pulmonară și accentuată de hipersecreția de mucus.

- Tabloul clinic poate fi agravat de edemul laringian prin obstrucția căilor aeriene superioare. În plus, musculatura întregului tract gastrointestinal poate fi afectată, cu apariția de vărsături, crampe abdominale și diaree. În absența intervenției imediate, se produce vasodilatație sistemică cu scăderea presiunii arteriale (șocul anafilactic), iar starea pacientului poate evolua către colaps circulator și moarte în câteva minute.



***Dermatită alergică (atopică)***



# Afecțiunile mediate prin anticorpi(hipersensibilitatea tipII)

- Afecțiunile mediate prin anticorpi(hipersensibilitatea tipII) sunt cauzate de anticorpi îndreptați împotriva antigenelor țintă de pe suprafața celulelor sau a altor componente tisulare. Antigenele pot fi molecule normale intrinseci ale membranelor celulare sau din matricea extracelulară, sau pot fi substanțe exogene adsorbite (un metabolit al unui medicament). Anomaliile mediate de anticorpi sunt cauza primară a multor afecțiuni ale omului.

- Anticorpul determină apariția bolilor prin legarea de celule care astfel devin ținta fagocitozei, prin activarea sistemului complementului, și prin interferența cu funcțiile celulare normale. În mod tipic sunt implicați anticorpii care au afinitate înaltă și sunt capabili să activeze complementul și să lege receptorii Fc ai fagocitelor.

- Atunci când celulele circulante, cum sunt eritrocitele sau trombocitele, sunt acoperite (opsonizate) cu autoanticorpi, cu sau fără proteine ale complementului, ele devin ținte pentru a fi fagocitate de către neutrofile și macrofage. Aceste fagocite exprimă receptorii pentru porțiunile Fc ale anticorpilor IgG și pentru produșii de scindare ai proteinei G3 a complementului, și folosesc acești receptori pentru a se lega și a ingera particulele opsonizate.

- Celulele opsonizate sunt de obicei eliminate în splină, acesta fiind motivul pentru care splenectomia este un tratament benefic în trombocitopenia autoimună și în unele forme de anemie hemolitică autoimună.

## Bolile cu complexe imune(hipersensibilitatea tipIII)

- Complexele imune antigen-anticorp ce se formează în circulație se pot depune la nivelul vaselor sanguine, ceea ce duce la activarea complementului și inflamație acută. Antigenele din aceste complexe pot fi exogene, cum sunt proteinele microbiene, sau endogene, ca nucleoproteinele.

- Simpla formare a complexelor imune nu echivalează unei boli prin hipersensibilitate, niveluri mici de complexe antigen-anticorp se pot forma în cadrul răspunsurilor imune normale, dar de obicei sunt fagocitate și distruse. Numai atunci când aceste complexe sunt produse în cantități mari, persistă și se depun în țesuturi, ele au semnificație patologică.

- Complexele imune se pot forma în circulație și se depun ulterior în vasele de sânge, sau se formează la locul de pătrundere al antigenului (complexe imune in situ). Afectarea produsă de complexe imune este sistemică atunci când acestea se formează în circulație și se depun în mai multe organe, sau este localizată într-o anumită zonă (rinich, articulații, sau tegument) dacă ele se depozitează într-un loc specific.

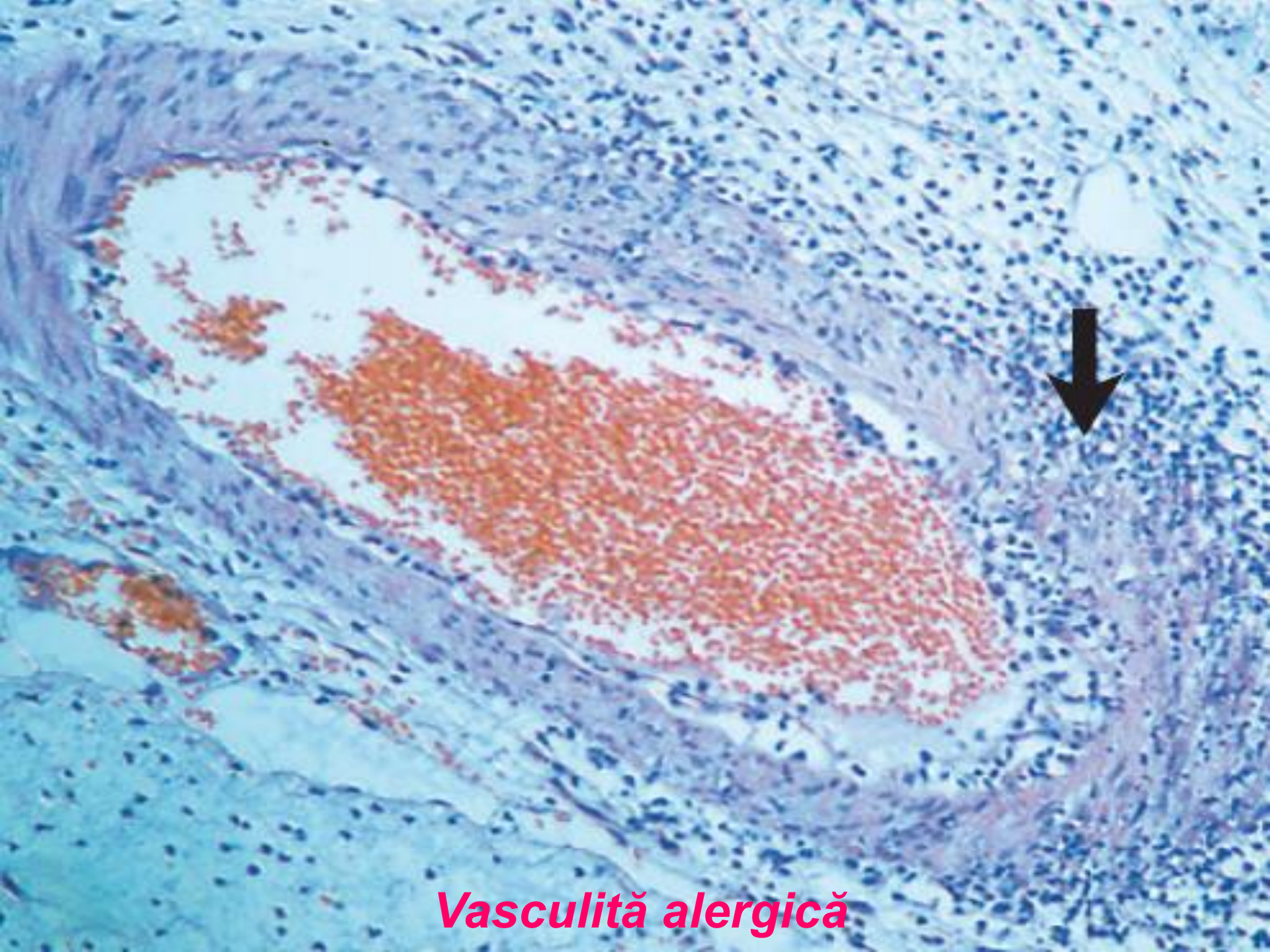
- Patogeneza afectării sistemice prin complexe imune poate fi împărțită în trei faze:
  - 1. Formarea complexelor antigen-anticorp în circulație
  - 2. Depunerea complexelor imune în diverse țesuturi
  - 3. Inițierea reacției inflamatorii cu diverse localizări în tot corpul



- Aspectul morfologic al lezării prin complexe imune este dominat de vasculită necrotizantă acută, microtrombi și necroza ischemică supraadaugată însoțită de inflamația acută a organelor lezate.
- Peretele vasului necrozat capătă un aspect șters cu eozinofile numit **necroză fibrinoidă**, cauzată de depunerea de proteine.

- Complexele imune pot fi vizualizate în țesuturi, de obicei în peretele vascular (exzemple de astfel de depozite în țesutul renal în lupus disiminat sistemic). În timp, leziunile au tendința la vindecare spontană, în special dacă au apărut ca urmare a unei singure expuneri la antigen.

- Însă, dacă antigenemia este persistentă, sau dacă expunerea la antigen este repetată, se dezvoltă boala cronică prin complexe imune. Un astfel de exemplu este lupusul eritematos sistemic (LES). Adesea, deși modificările morfologice și alte elemente sugerează ferm o afectare prin complexe imune, antigenele care au declanșat boala nu sunt cunoscute.



***Vasculită alergică***

## Hipersensibilitatea mediată de celule T (tipul IV)

- Este cunoscut faptul că mai multe afecțiuni autoimune, ca și reacții patologice la substanțele chimice din mediu și la agenți microbieni persistenți, sunt produse de celulele T. Îmbunătățirea metodelor pentru detectarea și purificarea celulelor T din circulație și din leziuni a favorizat identificarea și studiul leziunilor tisulare mediate de limfocite T.

- Acest grup de boli are importanță clinică majoră deoarece multe dintre terapiile biologice noi, destinate în special afecțiunelor inflamatorii mediate imun au fost create pentru a ținti reacțiile anormale ale celulelor T.

- Există două tipuri de astfel de reacții capabile se producă afectare tisulară și boală: (1) inflamația mediată de de citochine, când citochinele sunt produse în principal de celulele T CD4+, și (2) citotoxicitatea celulară directă, mediată de limfocitele T CD8+.

- Reacția de hipersensibilitate de tip întârziat, este un model ilustrativ al inflamației mediate de celule T și a lezării tisulare. Aceleași reacții se află la baza multor boli.



- Hipersensibilitatea întârziată este o reacție mediată de celule T, apărută ca răspuns la un antigen la o persoană sensibilizată anterior (expusă anterior la antigenul respectiv). În contrast cu hipersensibilitatea imediată, cea întârziată apare după un interval de la 12 până la 48 de ore, acesta fiind timpul necesar pentru recrutarea celulelor T efectoare la locul expunerii la antigen și activarea lor pentru a secreta citochine.

- Exempul clasic de reacție de hipersensibilitate întârziată este reacția la tuberculină produsă la expunerea la un extract proteic al *M.tuberculosis* (tuberculina) la o persoană care a fost expusă anterior la bacilul tuberculos.

- La 8 până la 12 ore de la injectarea intradermică a tuberculinei, la locul injecției apare o zonă eritematoasă și indurată, ce atinje un vârf (cu diametrul cuprins între 1 și 2 cm) la 24 până la 72 de ore, după care se remite treptat.

- La examenul histologic, reacția de hipersensibilitate întârziată este caracterizată prin acumularea perivasculară (infiltrate) de celule T helper CD4+ și macrofage. Aceste celule secretă local citochine, care duc la creșterea permeabilității microvasculare, urmată de edem dermic și depunere de fibrină, depunerile de fibrină sunt cauza indurației țesutului.

- Reacțiile prelungite de hipersensibilitate întârziată împotriva antigenelor microbiene persistente sau a altor stimuli pot produce o afectare morfologică numită inflamație granulomatoasă. Infiltratul perivascular inițial cu celule T CD4+ este înlocuit progresiv de macrofage pe o perioadă de 2 până la 3 săptămâni.

- Aceste macrofage prezintă semne de activare, adică devin mari, plate, și eozinofile, și sunt numite celule epitelioid. Ocazional, celulele epitelioid se unesc sub influența citochinelor și formează celule gigante multinucleate. Un agregat microscopic de celule epitelioid, înconjurat în mod caracteristic la periferie de limfocite, se numește granulom.

# Toleranța imunologică și autoimunitatea

- Toleranța imunologică reprezintă lipsa de răspuns la un antigen care este indusă de expunerea limfocitelor specifice la acest antigen. Toleranța la self se referă la absența unei reacții imune la propriile antigene tisulare.

- Miliardele de receptori antigenici diferiți sunt generați aleator în timpul procesului de maturare a limfocitelor T și B, iar în această perioadă sunt produși receptori care pot recunoaște propriile antigene.



- 
- Deoarece aceste antigene nu pot fi ascunse de sistemul imunitar, trebuie să existe mijloace pentru eliminarea sau controlul limfocitelor sensibilizate la structurile proprii.

- Exzistă mai multe mecanisme care funcționează în asociere pentru a controla reactivitatea la self și pentru a preveni reacțiile imune împotriva antigenelor proprii ale corpului. Aceste mecanisme sunt împărțite în două grupe: toleranța centrală și toleranța periferică.

- Toleranța (lipsa de răspuns) la antigenele proprii (self) este o proprietate fundamentală a sistemului imunitar, și dispariția toleranței stă la baza instalării bolilor autoimune.

- Toleranța centrală: limfocitele imature ce recunosc antigenele proprii în organele limfoide centrale (generatoare) sunt distruse prin apoptoză, în linia celulară B, unele dintre limfocitele auto-reactive își schimbă receptorii pentru noi antigene care nu sunt auto-reactive.

- Toleranța periferică: limfocitele mature ce recunosc antigenele proprii în țesuturile periferice devin inactive funcțional (anergice) sau sunt suprimate de limfocitele T reglatori sau mor prin apoptoză.

## *I -Organele centrale ale sistemului imun:*

- a) timusul;
- b) măduva osoasă;

## II - organele periferice:

- a) ganglionii limfatici,
- b) splina,
- c) țesutul limfoid asociat cu mucoasele tractului digestiv: inelul faringian, foliculii limfoizi din mucoasa stomacului, plăcile Peyer, apendicele vermicular, foliculii solitari ai intestinului gros (*MALT – mucosa associated lymphoid tissue*),
- d) țesutul limfoid asociat cu bronhiile și cu pielea (*BALT și SALT – bronchi- și skin-associated lymphoid tissue*),
- e) țesutul limfoid din glandele exocrine (*glandele salivare, pancreasul*) și glanda mamară.

## Reacția imună de tip umoral –

distrugerea antigenului de către anticorpul specific elaborat de plasmocite, precursorul cărora este limfocitul B.

Complexul antigen – anticorp este fagocitat de macrofage și eliminat din organism →

*fagocitoza imună.*

Celula efectoră în reacția imună umorală este plasmocitul



## Reacția imună de tip celular –

distrugerea antigenului de către limfocitul T sensibilizat (killer) cu ajutorul macrofagului, fără participarea anticorpilor → *citoliza imună* (*acțiunea citolitică și citopatică a limfocitelor*).

Celulele efectoare în reacția imună celulară sunt limfocitele T- killer și macrofagele

## Zone B-dependente:

- a) straturile cortical și medular ale ganglionilor limfatici;
- b) zonele periferice ale foliculilor limfatici lienali;

## Zone T-dependente:

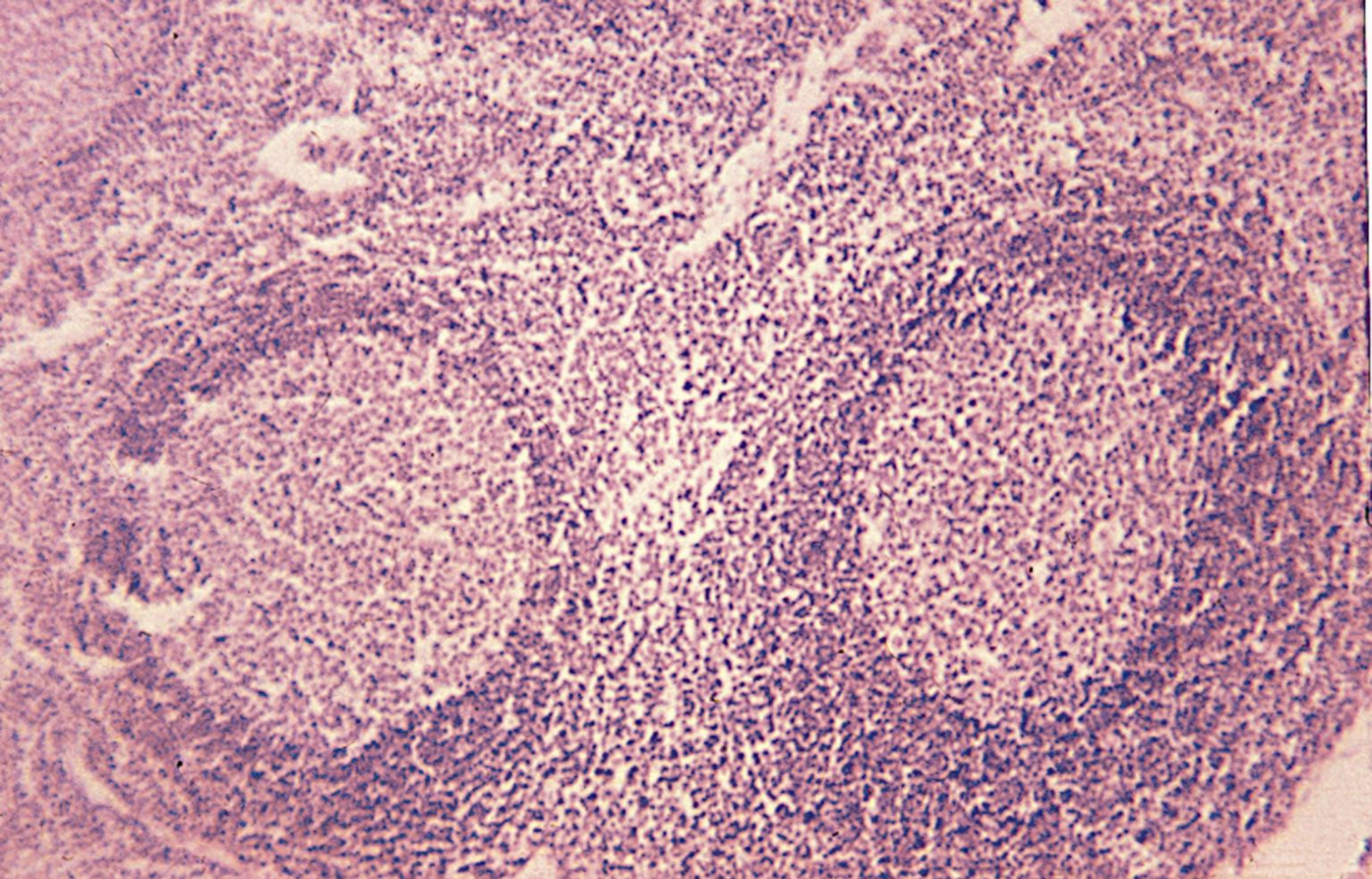
- a) stratul paracortical al ganglionilor limfatici;
- b) zona paraarterială (în jurul arterei centrofoliculare)

Modificările morfologice ale ganglionilor limfatici și splinei la stimularea antigenică sunt nespecifice, stereotipe:

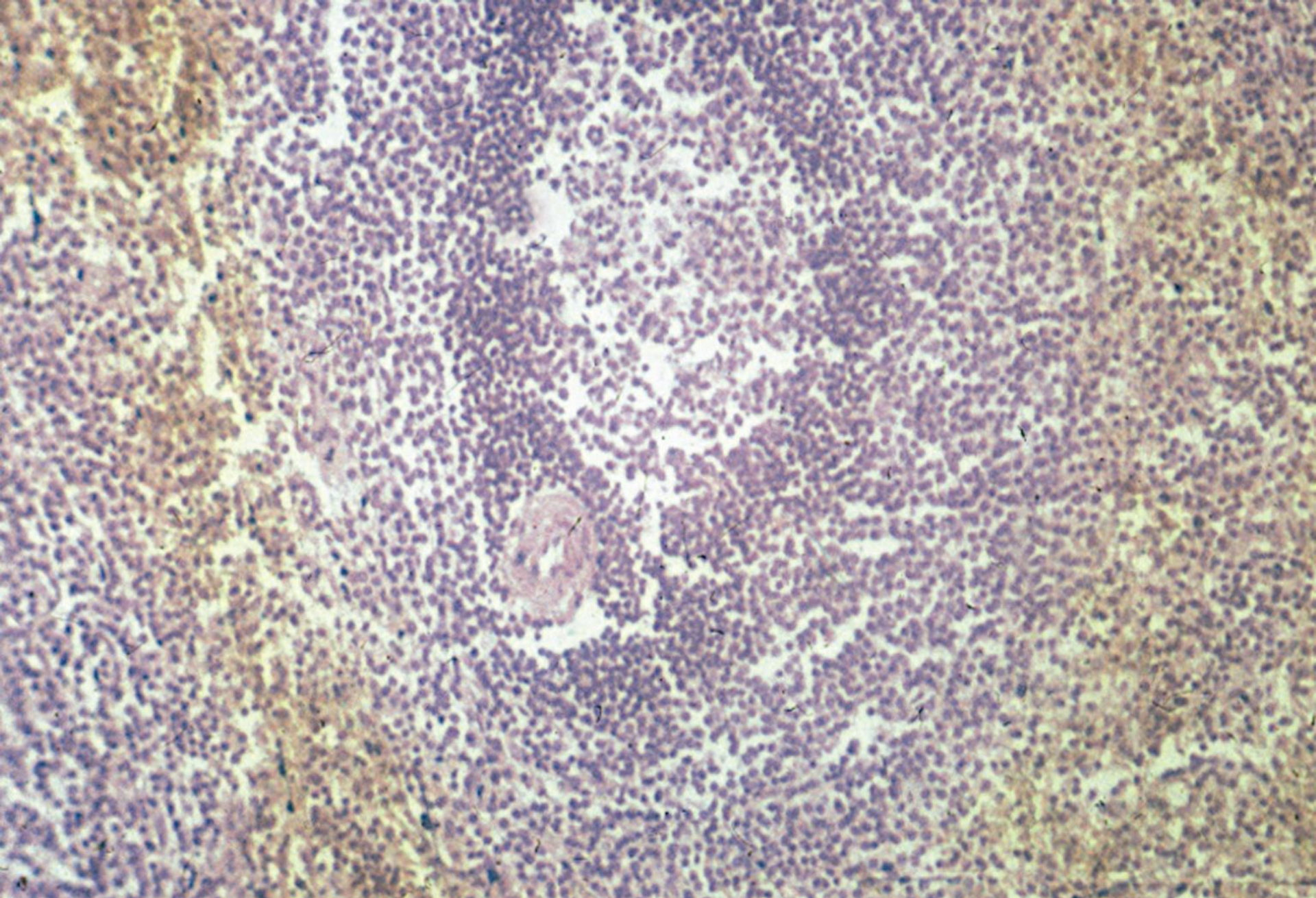
**macroscopic** - mărirea în volum, edem, hiperemie;

**microscopic** - hiperplazia celulelor imunocompetente, în primul rând transformarea limfocitelor mici în celule blastice.

Aceste procese hiperplastice sunt mai evidente în ganglionii limfatici regionali față de locul pătrunderii antigenului.



***Hiperplazia foliculilor ganglionului limfatic în stimularea antigenică***



***Hiperplazia foliculilor limfatici lienali în stimularea antigenică***

## Imunopatiile se divizează în 4 grupuri:

- 1) *leziunile timusului;*
- 2) *bolile de hipersensibilitate (hipersensitivitate);*
- 3) *bolile autoimune;*
- 4) *sindroamele de imunodeficiență*

# Leziunile timusului

în unele cazuri sunt consecința, iar în altele - cauza tulburării homeostaziei imunologice.

Patologia timusului se observă în:

- a) sindroame imunodeficitare,
- b) boli autoimune,
- c) unele tulburări endocrine.

# Involuția accidentală sau de stress a timusului

**Macroscopic - micșorarea rapidă a masei și volumului timusului (de 8-10 ori) în câteva zile.**

**Microscopic - distrucția progresivă a limfocitelor stratului cortical al lobulilor timici, cariorexisul lor, fagocitoza activă de către macrofage, calcinoza distrofică și apariția unor cavități chistice în corpusculii Hassal.**

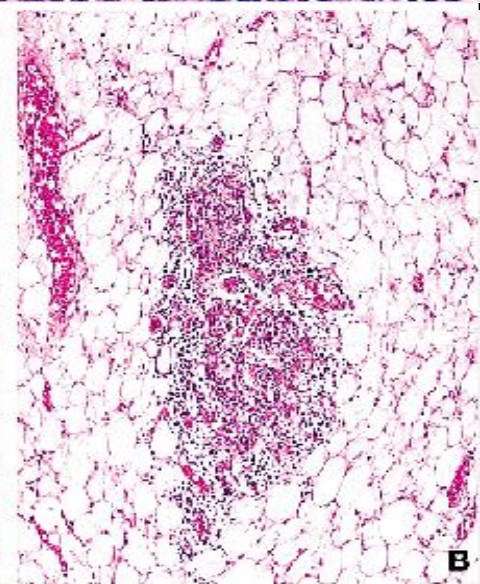
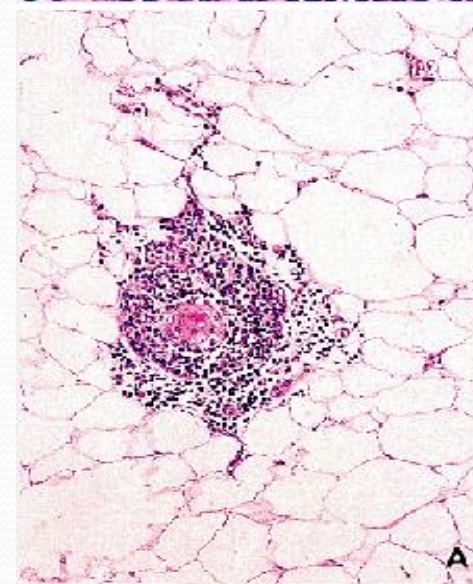
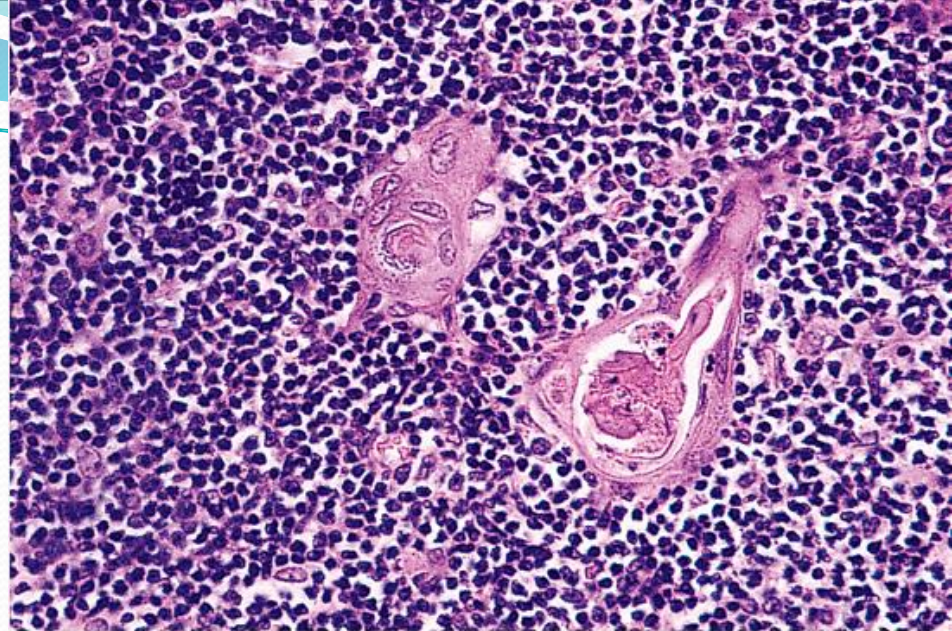
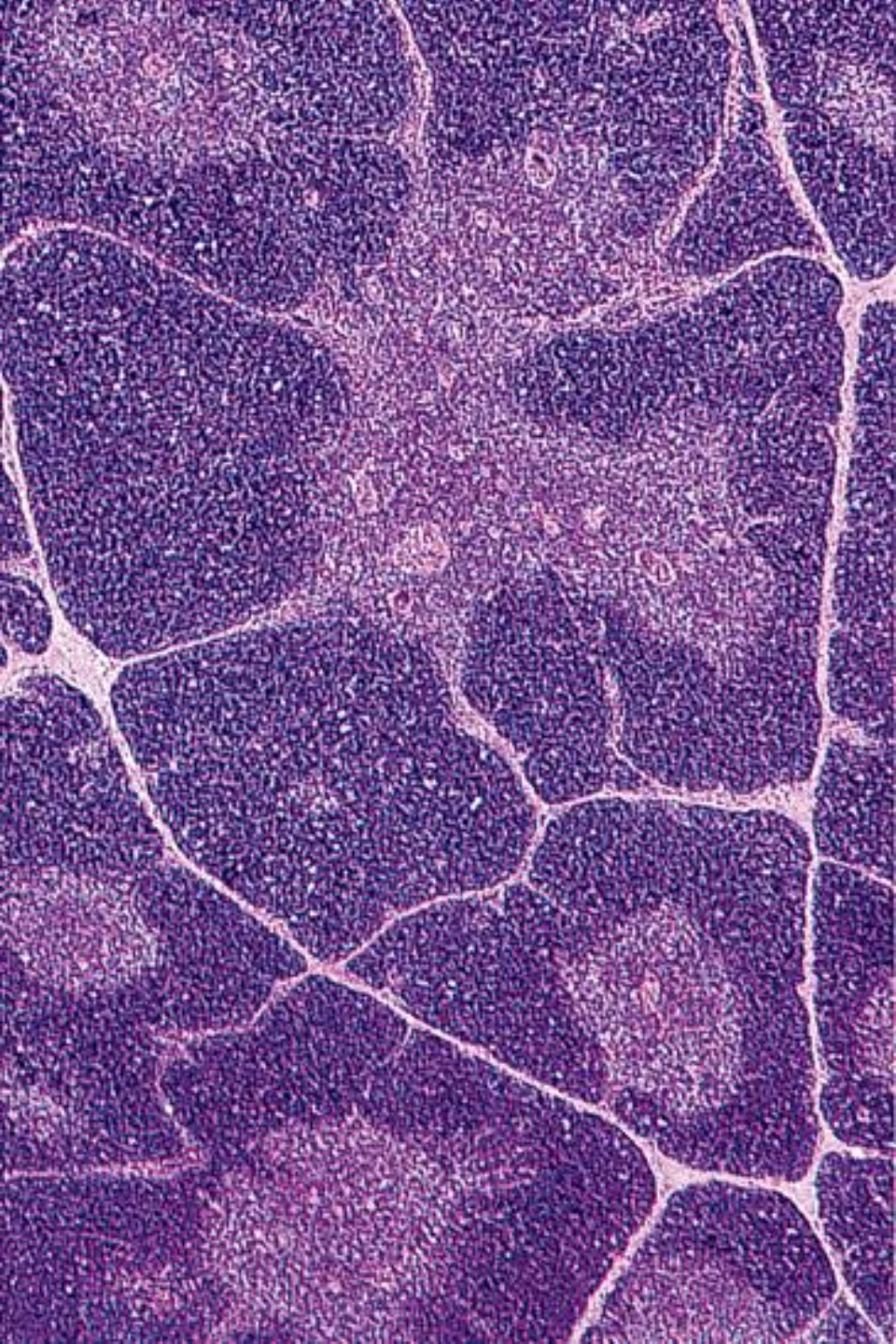


Semnul caracteristic – egalarea sau chiar inversarea straturilor lobulilor timici după conținutul de limfocite, dispariția contrastului dintre ele datorită depleției limfocitelor T corticale; conținutul de limfocite în stratul medular poate deveni mai mare decât în cel cortical.

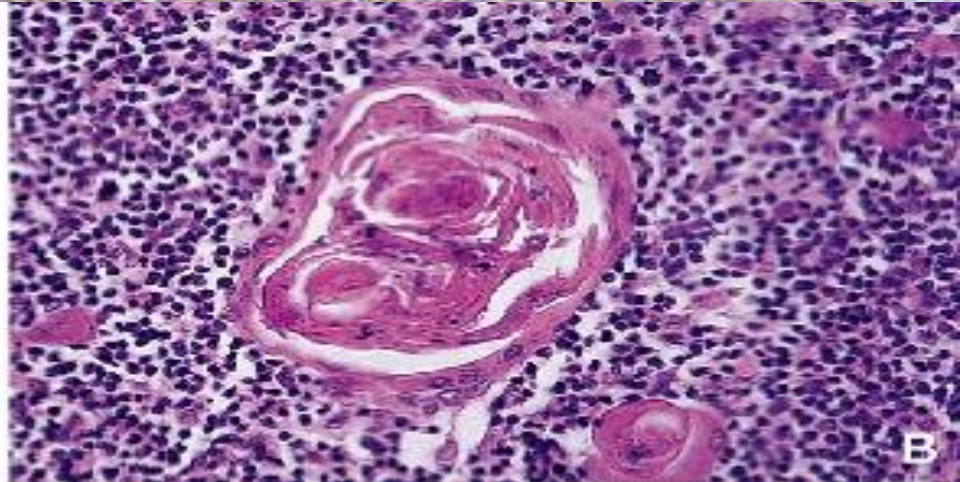
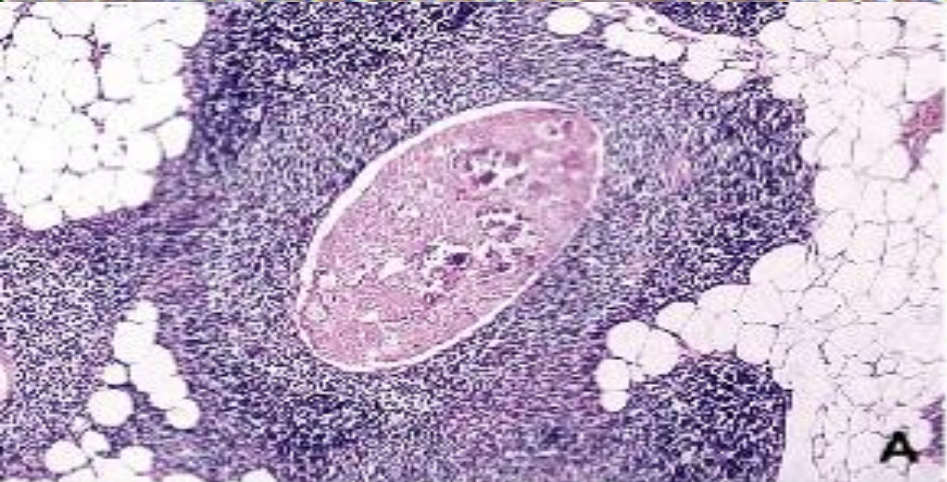
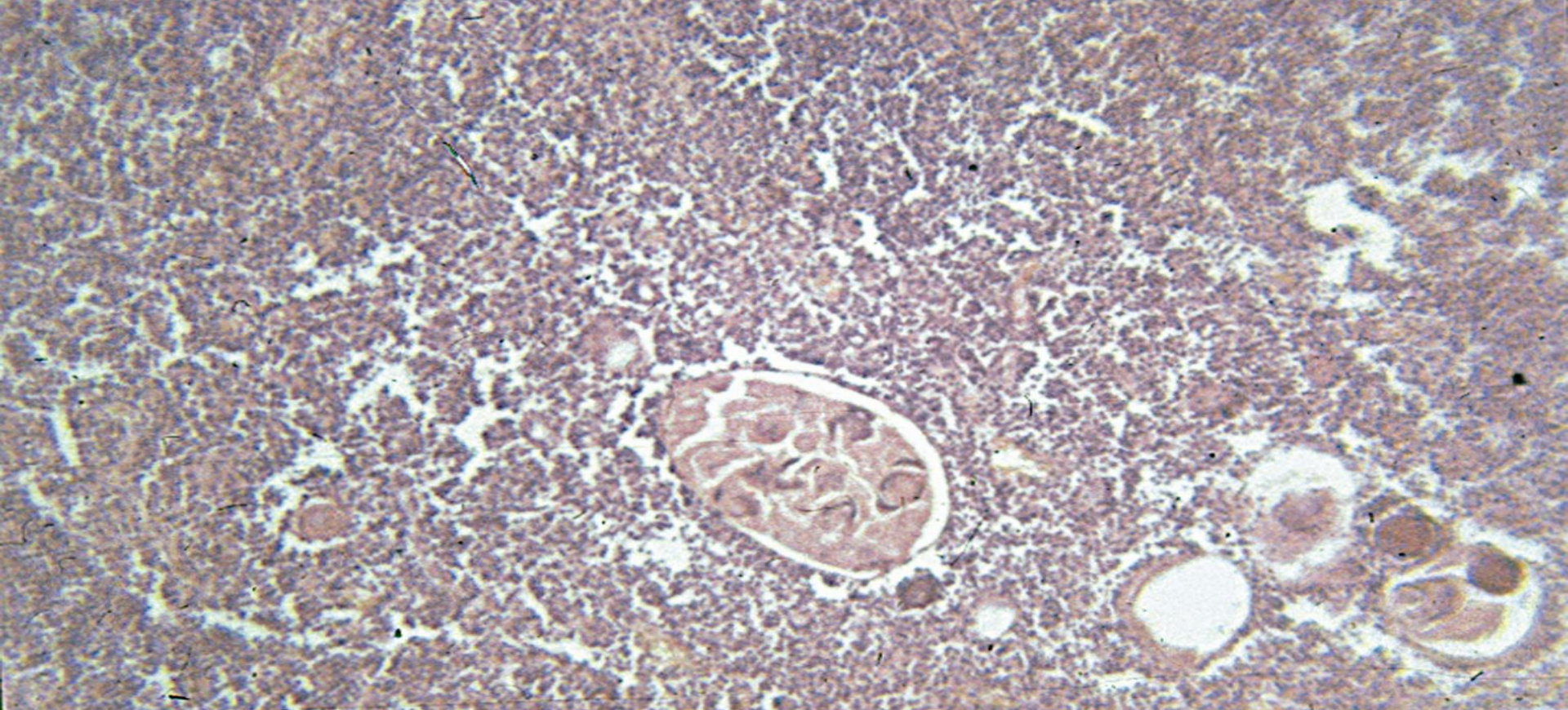
**Etiologia:** boli infecțioase grave, tumori maligne cu metastaze, leucoze, traumatisme și diferite stări de stress sever, când are loc eliberarea rapidă a corticosteroizilor de către suprarenale și stimularea antigenică masivă a sistemului imun.

## Consecințele posibile:

- a) regenerarea și restabilirea completă a timusului;
- b) atrofia timusului



**Structura normală a timusului,  
A, B - involuția fiziologică**



***Involuția accidentală a timusului***

**Atrofia timusului** - micșorarea timusului în volum și masă. Este o consecință a involuției accidentale și duce la imunodeficiență dobândită.

**Hiperplazia timusului** - mărirea în dimensiuni a timusului datorită unor procese hiperplastice. Se observă ca complicație a chimioterapiei limfomului Hodgkin, în arsuri termice masive, după stoparea tratamentului cu corticosteroizi la copii.

Structura timusului este păstrată.  
Duce la scăderea imunității la copii.

Agenezia (aplazia) timusului - timusul lipsește sau persistă în stare de rudiment embrionar.

Hipoplazia - dezvoltarea incompletă a timusului.

Displazia - structura timusului este alterată, conținutul de limfocite este redus.

Aceste procese patologice reprezintă vicii de dezvoltare, care adeseori se asociază cu alte malformații congenitale și se manifestă clinic prin imunodeficiență congenitală celulară sau combinată.