19. LE REAZIONI DI IPERSENSIBILITA'

L'IPERSENSIBILITA': Reazione eccessive
Coomb e Gell: 4 prototipi di danno

Danno fatto dagli anticorpi

Tipo I, IgE, ipersensibilità immediata (minuti)

Tipo II, IgG , danni litici (5-8 ore)

Tipo III, IgG, danni da immunocomplessi (giorni)

Danno fatto dai linfociti T

Tipo IV, ipersensibilità ritardata (48-72 ore)

In alcuni casi, il sistema immunitario di un individuo reagisce verso un ***antigene*** in modo eccessivo e causa danno. Queste reazioni eccessive, definite ***reazioni di ipersensibilità,*** sono mediate dagli anticorpi o dai linfociti T. E proprio sulla base di meccanismi messi in atto sono stati identificati quattro prototipi di reazioni immunologiche che creano danno. Tre di queste reazioni sono mediate dagli anticorpi (le reazioni di ipersensibilità di ***tipo I***, di ***tipo II***, di ***tipo III***) ed una dai linfociti T (le reazioni di ipersensibilità di ***tipo IV***).

TIPO I: L'IPERSENSIBILITA' IMMEDIATA (allergia o atopia)

40% della popolazione

Un'antigene innocuo (l'allergene) che diventa causa di malattia ALLERGIA

Trasferimento adottivo tramite le IgE

Le reazioni di ipersensibilità di ***tipo I*** sono quelle di ***ipersensibilità immediata***, comunemente indicate come ***allergie*** o ***atopie***. Queste reazioni si manifestano pochi minuti dall'arrivo dell'***antigene*** scatenante. Esse sono molto comuni in quanto colpiscono circa il 40% delle persone. Le reazioni di ipersensibilità di tipo I si verificano quando l'individuo viene a contatto con antigeni, generalmente innocui chiamati ***allergeni*** verso cui l'individuo si è precedentemente sensibilizzato.

Tipo I: L'ipersensibilità immediata

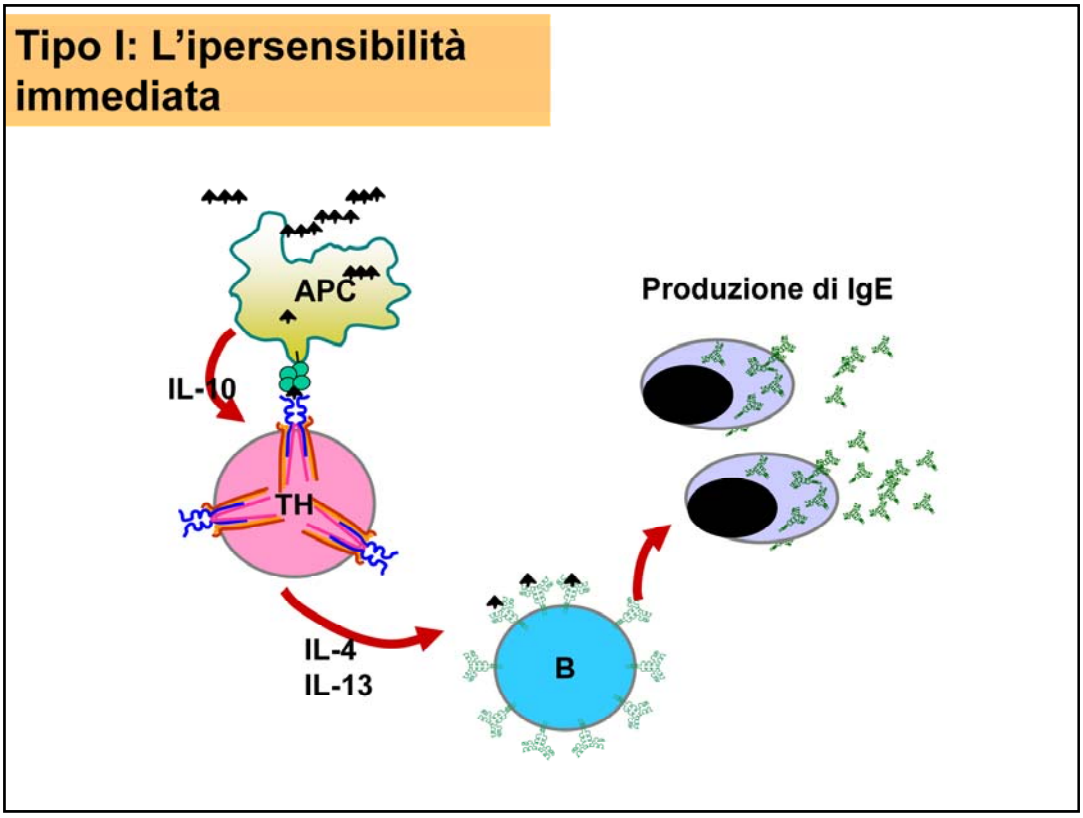
Veniamo a contatto, inaliamo e mangiamo molte proteine.
Alcune di queste possono essere allergeni

Allergeni( ): proteine (risposta T)
a basso peso molecolare (diffuse)
alta solubilità
dose molto bassa (1 microgrammo/anno)
stabili (disseccate) che arrivano in tessuti
ricchi di cellule dendritiche

Allergeni: non solo polline, feci di acari... o veleno d'insetti,
ma anche farmaci (penicillina)

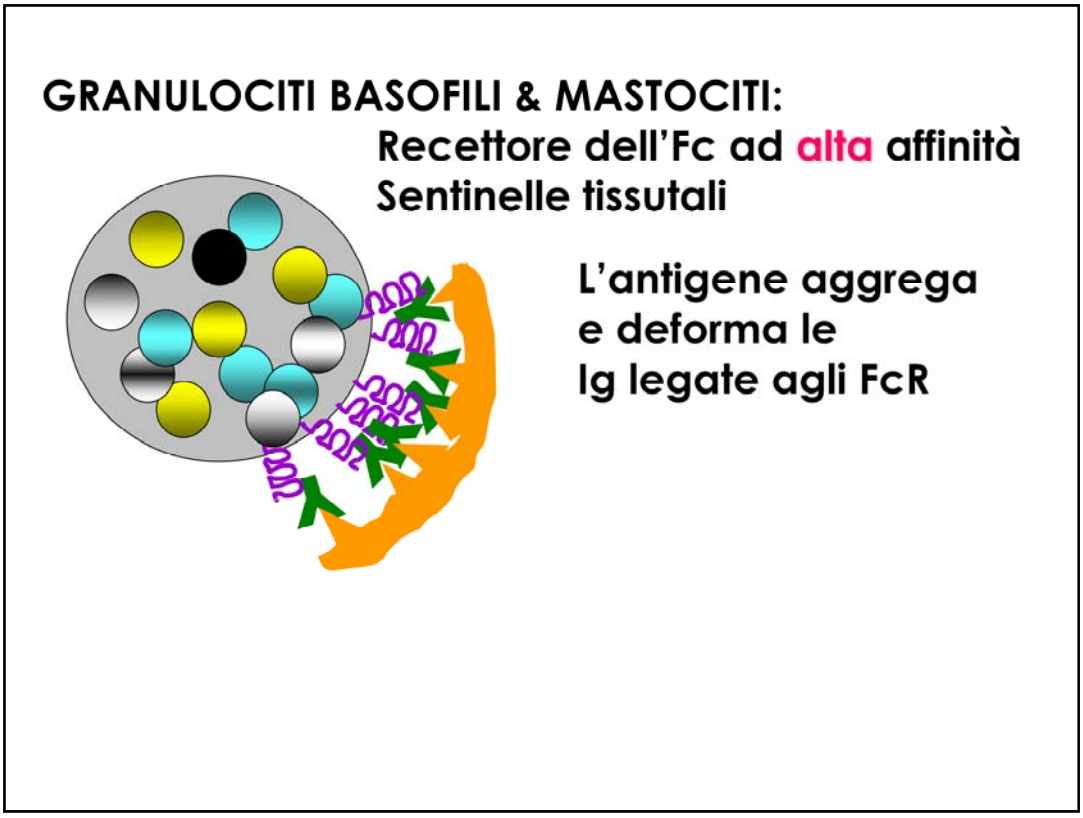
Gli ***allergeni*** sono ***proteine*** che entrano nell'organismo tramite inalazione, tramite ingestione o in seguito ad in inoculo. Generalmente gli allergeni sono proteine piccole, a basso peso molecolare, molto diffuse nell'ambiente, molto stabili e anche molto solubili.

Sono sufficienti dosi molto basse (1 milionesimo di grammo) per poter scatenare le reazioni di ***ipersensibilità immediata*** o ***di tipo I*** . Tra i più comuni allergeni ricordiamo proteine presenti nel polline, in alcuni cibi, nei veleni di alcuni insetti, nel pelo di alcuni animali o in alcune farmaci.



La reazione di ***ipersensibilità di tipo I*** prende origine con l'attivazione di linfociti ***T helper*** specifici verso peptidi dell' allergene presentati dalle ***molecole HLA***.

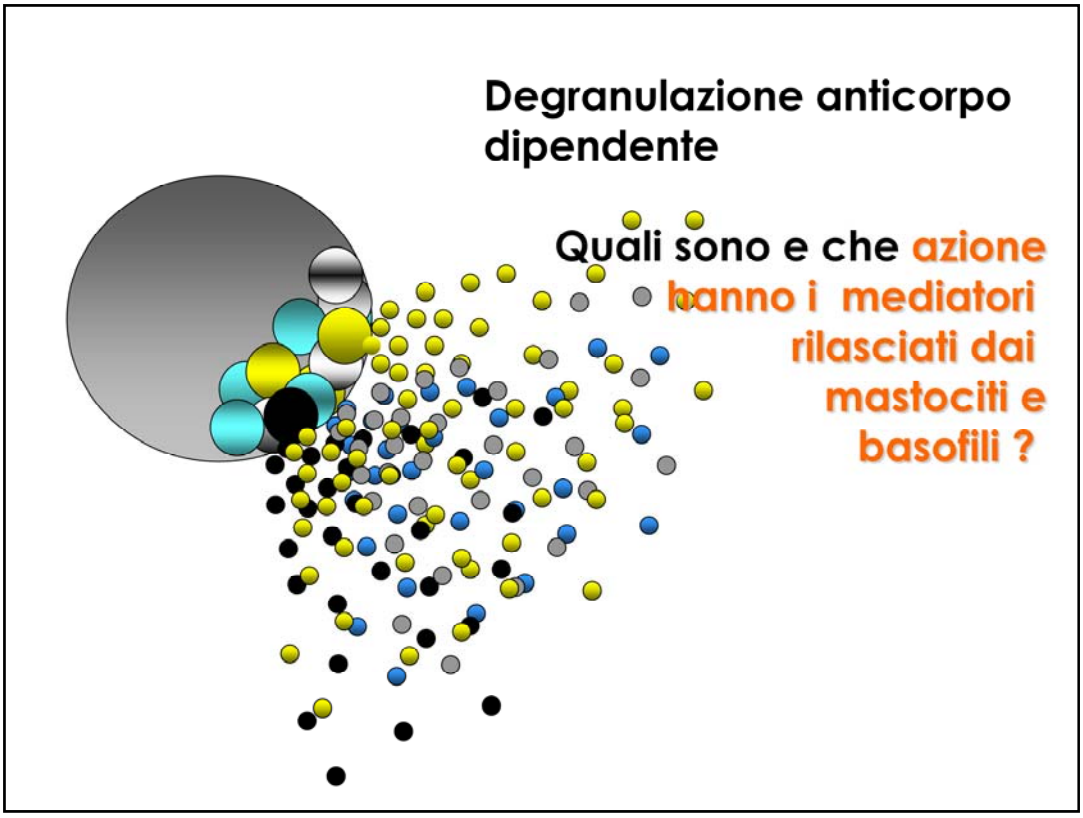
I linfociti T helper attivati rilasciano ***IL-4*** e ***IL13***, citochine che favoriscono l'attivazione dei ***linfociti B*** il cui BCR ha legato l'allergene in forma nativa e ne guidano il differenziamento verso cellule che producono IgE.



Gli ***individui allergici*** sono persone che producono grandi quantità di ***IgE*** specifiche verso l'***allergene***. Le IgE si legano al ***recettore della parte costante*** delle catene pesanti delle ***IgE*** . Questo recettore è presente sui ***granulociti basofili*** e sui ***mastociti***.

I mastociti ed i basofili degli individui allergici sono ricoperti di IgE specifiche verso l'allergene allergeni legate ai vari FcR. Sia i mastociti che i basofili, funzionano come sentinelle tissutali e sono localizzate in tutti i tessuti connettivi. Quando l'allergene penetra nell'organismo tramite inalazione verranno attivati i mastociti o i basofili residenti nei tessuti ***sottomucosali*** dei bronchi, mentre se l'allergene è ingerito, si attiveranno i mastociti ed i basofili della parete intestinale.

In tutti i casi, il legame dell'allergene con le IgE ancorate alla membrana plasmatica dei mastociti e dei basofili porta alla deformazione dei recettori dell'Fc delle IgE , alla susseguente attivazione della cellula ed alla sua ***degranulazione***.



Degranulandosi i ***basofili*** e i ***mastociti*** rilasciano il contenuto dei loro granuli che contengono tre tipi di sostanze differenti: ***amine vasoattive*** (***istamina*** e ***proteasi***), ***metaboliti dell'acido arachidonico*** (***prostaglandine***) e citochine (***TNF e IL4***).

L'Istamina

L'istamina viene prodotta principlamente dai mastociti e dai basofili

Gli effetti biologici dell'istamina sono mediati da recettori con funzioni diverse. Il legame dell'istamina ai recettori provoca:

-A) aumento del calibro e della permembilità dei vasi

-B) reazioni allergiche, contrazione della muscolatura liscia, vasodilatazione

-C) un'aumento della secrezione acida gastrica

-D) la secrezione di altra istamina e di neurtrasmettitori nei neuroni

-E) l'attivazione dei mastociti, degli eosinofili e dei basofili

L'istamina agisce principalmente sulle pareti dei ***vasi sanguigni*** legandosi a recettori specifici presenti sulle ***cellule endoteliali***. Questo legame determina l'aumento della ***permeabilità vasale*** (formazione dell'***edema***) e ***vasodilatazione***.

L'aumento della permeabilità vasale facilita la fuoriuscita dai capillari di varie cellule presenti nel sangue. Inoltre, la fuoriuscita dai vasi degli enzimi della ***coagulazione del sangue*** porta alla deposizione di ***filamenti di fibrina*** (***coagulo***) che delimitano il ***processo infiammatorio*** impediscono la diffusione dell'infezione.

Sia l'istamina che i metaboliti dell'acido arachidonico, rilasciati dai basofili e dai mastociti, agiscono anche sulla ***muscolatura liscia*** dei bronchi e dell'intestino, portando nei casi più gravi a ***broncocostrizione*** (***asma***) e ***ipermotilità intestinale***.

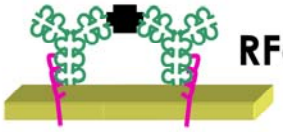
Le proteasi possono invece danneggiare i tessuti dell'organismo portando alla formazione di vere e proprie lesioni (***eczema***).

Le ***citochine*** rilasciate sono responsabili del richiamo, nel sito infiammatorio, di ***eosinofili*** e ***neutrofili*** che sono responsabili del danno a cui vanno incontro i tessuti dove la reazione ha luogo.e.

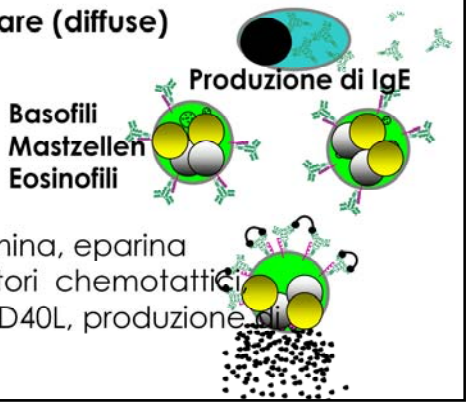
Tipo I: L'ipersensibilità immediata

Veniamo a contatto, inaliamo e mangiamo molte proteine. Perché in qualche persona gli ALLERGENI inducono l'allergia?

Allergeni(■): proteine (risposta T)
a basso peso molecolare (diffuse)
alta solubilità
dose moltobassa
stabili (disseccate)



RFcεI



Rilascio di istamina, eparina leucotrieni, fattori chemotattici
Espression di CD40L, produzione di IL4...

Tipo I: L'ipersensibilità immediata

La sindrome clinica dipende da:

1) quantità delle IgE presenti
2) via d'introduzione dell'antigene
3) dose

Antigene sistemico > anafilassi sistemica (Portier & Richet, 1902) ana = contro
filassi = protezione

Antigene locale > Allergia, atopia: rinite, asma, edemi, orticaria…

Le patologie causate dalle ***reazioni di ipersensibilità immediata*** sono di tipo e di gravità diversa a seconda della quantità di ***IgE*** presenti nell'individuo, della via di introduzione dell'***allergene*** e della dose di allergene con cui è venuto in contatto l'individuo.

La più grave forma di ipersensibilità immediata è ***l'anafilassi sistemica***, una reazione che si attua in tutto il corpo, caratterizzata dalla formazione di ***edemi*** in molti tessuti tra cui la ***laringe*** e nel crollo della ***pressione sanguigna***.

L'anafilassi è causata dalla ***degranulazione*** massiccia dei ***mastociti*** e ***basofili*** di tutti o quasi i tessuti dell'individuo in seguito all'introduzione dell'allergene per ***via sitemica***.

Queste reazioni possono portare a morte l'individuo per l'ostruzione delle vie respiratorie (edema della laringe) e per il crollo della pressione sanguigna.

Invece, quando l'allergene è introdotto per via locale le reazioni di ipersensibilità immediata sono di più lieve entità e portano a sintomi quali ***riniti*** (***febbre da fieno***), ***sinusiti***, ***asma*** e ***eczema***.

Tipo I: L'ipersensibilità immediata

Effetti:

Apparato digerente	Vomito, peristalsi secrezione gastrica	Eliminazione del contenuto Orticaria
Apparato respiratorio	Secrezioni, diminuzione del diametro dei bronchioli tosse	Asma, rinite

Diagnosi: Test cutanei (20'), titolazione delle IgE

Le ***riniti*** si manifestano quando l'***allergene*** inalato attiva i ***mastociti*** e ***basofili*** presenti nella ***mucosa nasale*** a degranulare rilasciando ***istamina*** che determina la iper produzione di ***muco***. Quando l'allergene invece è ingerito (cibo) l'attivazione e la degranulazione dei mastociti e dei basofili porta all'aumento della ***peristalsi intestinale*** con conseguente ***diarrea***. Quando invece, l'allergene viene inalato, l'istamina e i metaboliti dell'***acido arachidonicol*** rilasciati dai mastociti e dai basofili portano alla contrazione della ***muscolatura liscia*** dei ***bronchi*** con conseguente ostruzione delle vie aeree.

La diagnosi di ***allergia*** verso un allergene viene fatta sottoponendo l'individuo a test cutanei (***skin Prick test***) o mediante la titolazione delle ***IgE*** specifiche presenti nel ***sangue*** (***Rast test***).

Nello ***skin Prick test***, una piccola dose di allergene viene inoculato ***sottocute***, generalmente nel braccio. Il test è positivo e l'individuo è considerato allergico all'antigene quando nella zona dell'inoculo si manifesta edema o arrossamento.

Tipo I: L'ipersensibilità immediata

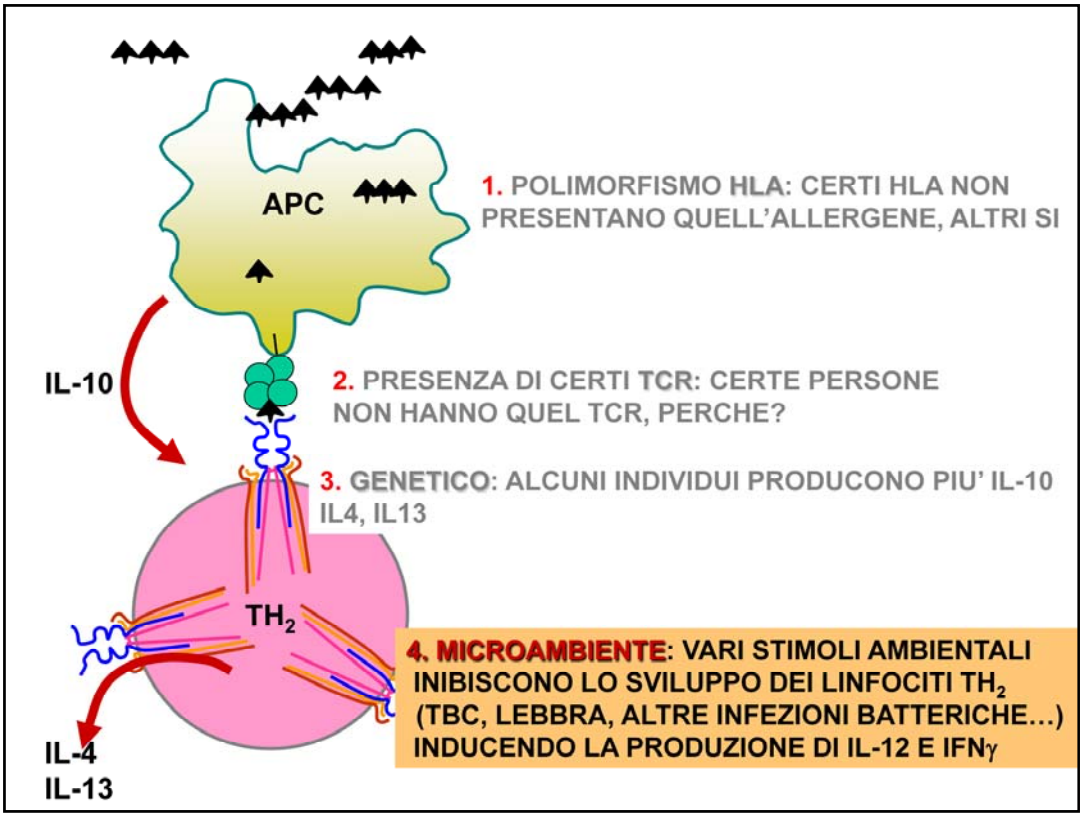
Terapia: Abolire l'esposizione,
Desensibilizzazione con alte dosi di allergene
Peptidi che inibiscono il legame delle IgE con RFceRI
IFNγ, Th1
Omalizumab anti-IgE

Terapia sintomatica:
Antitistaminici: bloccano il legame dell'istamina al suo recettore
Di sodio cromoglicano: blocco dell'influsso di Ca++nella mastcellula, blocco della degranulazone
Epinefrina: Blocca la contrazione dei muscoli lisci
Cortisone

La ***terapia sintomatica*** delle reazioni di ***ipersensibilità immediata*** sono mirate all'inibizione della ***degranulazione*** dei ***mastociti*** e dei ***basofili*** (***di-sodio cromoglicano***), alla inibizione degli effetti delle sostanze rilasciate da essi (***anti istaminici***) e alla riduzione dell'***infiammazione*** (***cortisone***).

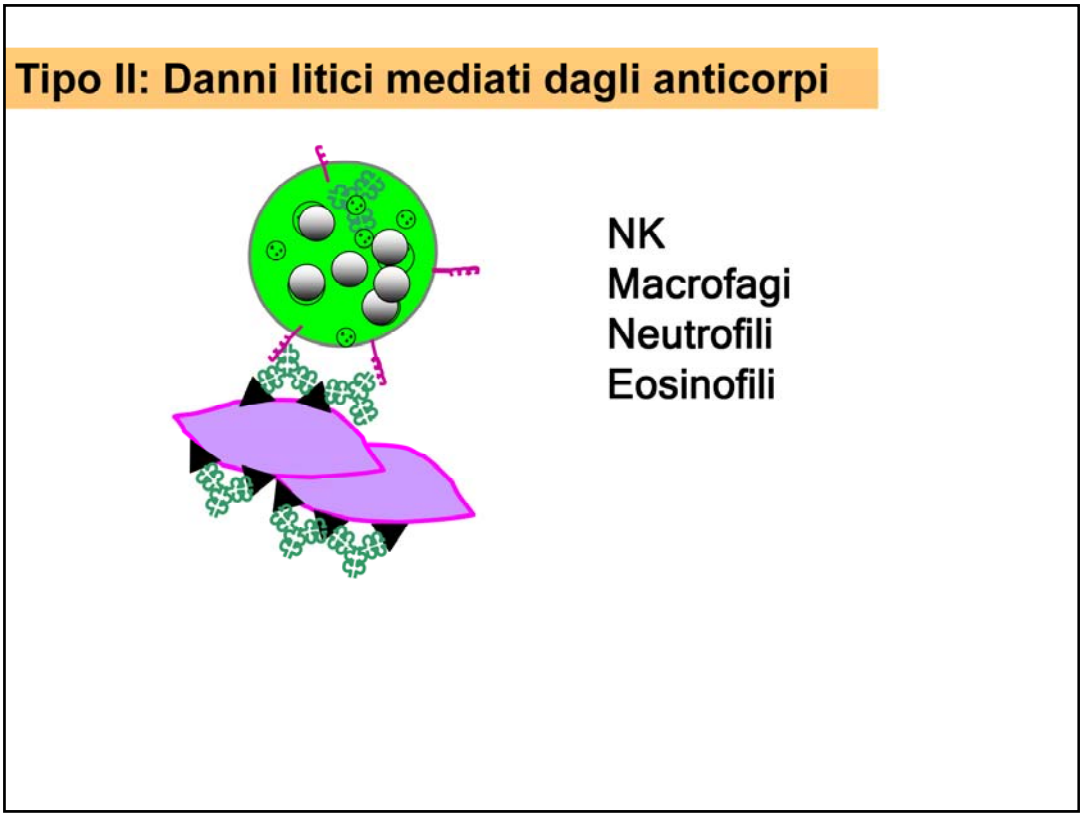
Sicuramente la prevenzione è un'arma efficace ma non sempre è possibile abolire l'esposizione all'***antigene***. In vari casi si ricorre alla ***desensibilizzazione*** che consiste nell'inoculo controllato di alte dosi di antigene. Esistono anche in commercio peptidi e anticorpi monoclonali che impediscono il legame delle ***IgE*** con il recettore dell'***Fc*** presente sui ***mastociti*** e dei ***basofili***, oppure anticorpi monoclonali anti IgE.

Nei casi di ***shock anafilattico*** viene somministrata ***epinefrina***, un farmaco che blocca la contrazione della ***muscolatura liscia*** indotta dal rilascio massiccio di ***istamina*** e ***metaboliti dell'acido arachidonico***.



Alcune persone hanno una ***predisposzione genetica*** all'allergia in quanto hanno molecole ***HLA*** che presentano bene i peptidi di un allergene e hanno ***TCR*** che riconoscono con forte affinità il complesso HLA-peptide.

In altre persone la predisposizione genetica deriva dalla produzione di quantità maggiori di ***IL-4*** e ***IL-13***. Queste persone stimolano meglio i ***linfociti B*** a produrre ***IgE*** specifiche.



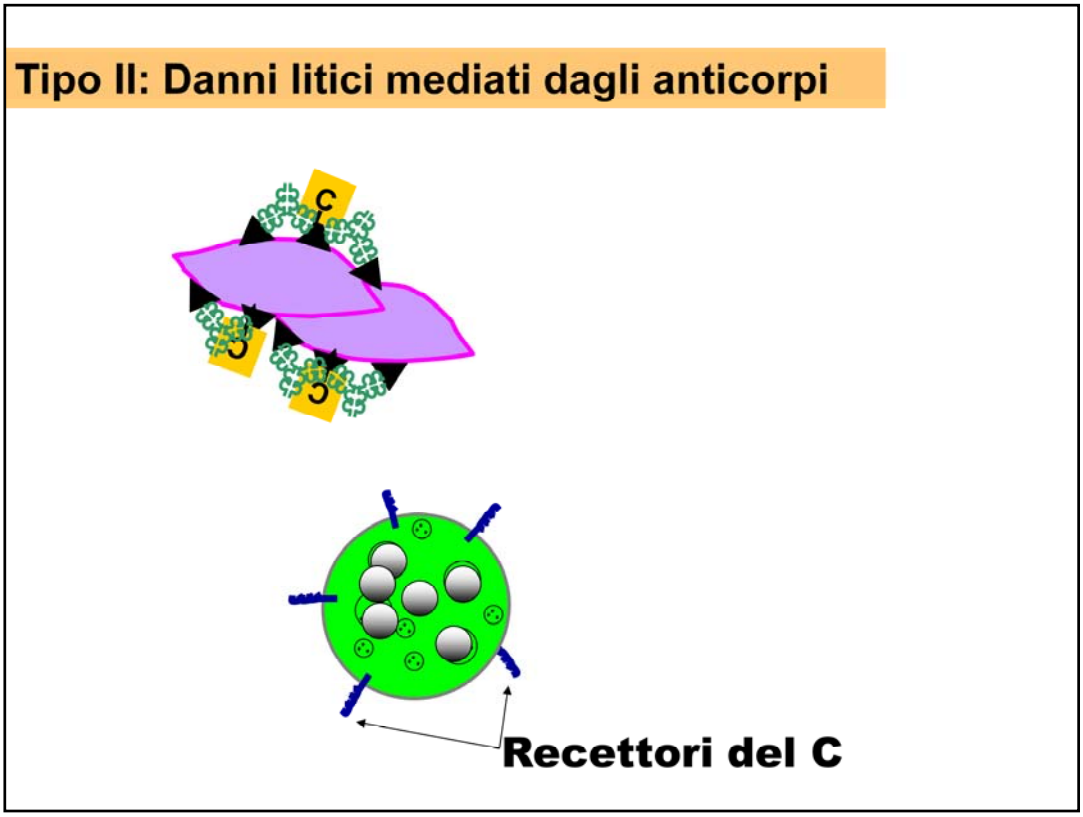
Nelle reazioni di ***ipersensibilità di tipo II***, il danno è causato dal legame degli anticorpi alle cellule.

Generalmente le malattie causate dalle reazioni di ipersensibilità di secondo tipo sono dovute alla produzione ***di auto-anticorpi***, ovvero di ***Ig*** che legano ***antigeni*** dell'individuo (***antigeni "self"***) presenti sulle cellule o nelle componenti della ***matrice extracellulare***.

Più raramente si tratta di anticorpi verso antigeni dei microbi che sono anche in grado di legare antigeni presenti nei tessuti della persona ammalata.

Quando gli auto-anticorpi si legano all'antigene presente sulle cellule si attivano differenti ***meccanismi patogenetici***, cioè meccanismi che portano a malattia.

Le Ig della sottoclasse ***IgG*** legate all'antigene sono riconosciuti e legati dal recettore per il ***frammento Fc*** delle Ig. In alcuni casi questo legame attiva la ***fagocitosi*** , principalmente ad opera dei ***macrofagi***. In altri casi, le cellule dei tessuti vengono uccise dalle ***cellule NK***, dai ***neutrofili*** e dagli ***eosinofili*** con il meccanismo dell'***ADCC*** (antibody dependent cytotoxicity).



In altri casi, invece, il legame degli anticorpi agli antigeni tissutali porta alla ***lisi*** (morte) delle cellule ad opera del ***complemento***. L'attivazione della cascata del complemento porta anche all'attivazione dei leucociti che hanno i ***recettori per i fattori del complemento***. I leucociti attivati (neutrofili, monociti-macrofagi, …) rilasciano sostanze come i ***radicali reattivi dell'ossigeno*** e enzimi ***proteolitici*** che provocano danno nei tessuti dove avviene la reazione.

Inoltre, le ***anafilotossine*** rilasciate dall'attivazione del complemento hanno un'azione chemiotattica e ad aumentano il numero di cellule coinvolte nella reazione.

Molti leucociti hanno anche sulla membrana, oltre al recettore per il ***frammento Fc*** degli anticorpi anche il recettore per il ***C3b***, una proteina che prende origine nella cascata di attivazione del complemento.

Tipo II: Danni litici mediati dagli anticorpi

- Malattie autoimmuni da anticorpi verso antigeni dei tessuti
- Sindrome di Goodpasture (glomerulo nefrite)
- Febbre reumatica (Anticorpi verso il cell-wall degli streptococchi che reagiscono con il muscolo cardiaco)
- Trombocitopenia
- Reazioni verso trasfusioni di sangue
- Reazione verso gli antigeni Rh (eritroblasosi fetale), malattie emolitiche
- Rigetto iper acuto dei trapianti

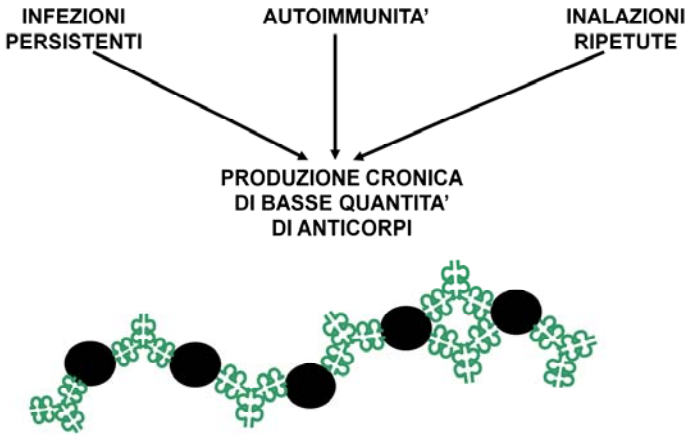
Le malattie causate da reazioni di ***ipersensibilità di tipo II*** sono numerose e vengono definite ***malattie autoimmuni*** in quanto il sistema immunitario combatte contro le cellule dell'organismo di cui è parte. In alcuni casi le malattie (come la ***sindrome di Goodpasture*** e le ***febbri reumatiche***) sono dovute alla produzione di anticorpi contro un antigene presente sulla parete degli ***streptococchi***. Alcuni degli anticorpi verso gli streptococchi si legano anche (***reazione crociata*** o ***cross-reazione***) ad antigeni presenti nei ***glomeruli*** del ***rene*** o sulle valvole del ***cuore***. Questi anticorpi portano a gravi ***glomerulonefriti*** e ***febbri reumatiche***.

La ***trombocitopenia*** è una malattia dovuta al legame degli auto-anticorpi alle piastrine. Ciò porta all'eliminazione delle piastrine ad opera dei ***monocito-macrofagi***.

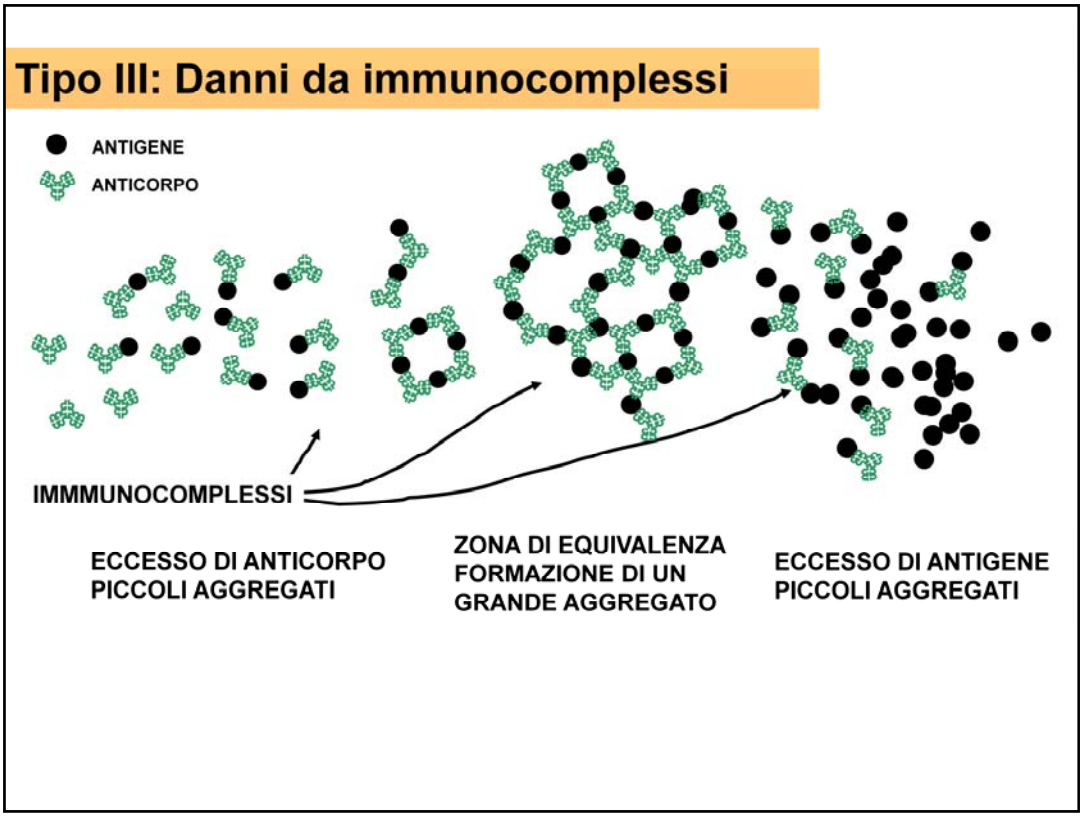
Quando invece gli auto-anticorpi sono diretti verso antigeni presenti sui ***globuli rossi***, si sviluppano le ***malattie emolitiche***, come l'***eritroblastosi fetale*** e le reazioni alle ***trasfusioni di sangue***.

Le reazioni di ipersensibilità di tipo II sono anche responsabili dei ***rigetto iperacuto dei trapianti***. Questi casi dipendono dalla produzione di grandi quantità di anticorpi verso il tessuto trapiantato che viene riconosciuto come estraneo.

Tipo III: Danni da immunocomplessi



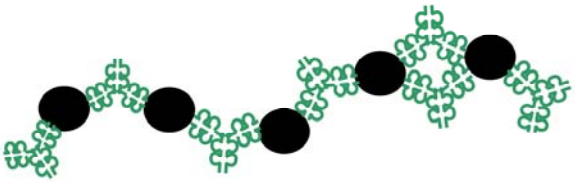
Le reazioni di ***ipersensibilità di tipo III*** sono dovute alla formazione di grandi quantità di ***immunocomplessi***, grandi aggregati molecolari formati da varie molecole di ***antigene*** aggregate dagli anticorpi. Gli immunocomplessi quando vengono prodotti in grandi quantità non possono più essere smaltiti, come normalmente avviene, dai ***globuli rossi*** e dalle cellule con ***attività fagocitica***.



Gli ***imunocomplessi*** si formano e si dissolvono in relazione alla quantità di ***anticorpo*** presente e la quantità di ***antigene***. I grandi immunocomplessi che prendono origine quando la quantità di anticorpo è in equivalenza con la quantità di antigene possono solubilizzarsi col variare delle concentrazioni di uno dei due componenti.

In condizioni fisiologiche, la presenza di grandi quantità di anticorpi generati dalla risposta immunitaria verso un ***antigene microbico*** non da origine a immunocomplessi.

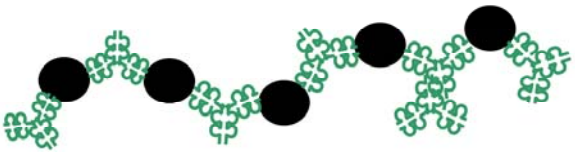
Tipo III: Danni da immunocomplessi



Gli immunocomplessi sono fisiologicamente eliminati dai globuli rossi (recettori del complemento) e dai fagocti (recettori del complemento e recettori del Fcγ (FcγR)

Piccole quantità di ***immunocomplessi*** si formano continuamente. Questi immunocomplessi vengono fisiologicamente eliminati dai ***globuli rossi*** che possiedono ***recettori per le proteine del complemento*** e dai ***leucociti*** che oltre a possedere i recettori per le proteine del complemento, possiedono anche il ***recettore del frammento Fc*** delle ***IgG***.

Tipo III: Danni da immunocomplessi



DEPOSITO DI IMMUNOCOMPLESSI

Grandi quantità di antigene

Infezioni persistenti con produzione di alti titoli di anticorpi

Grandi produzioni di immunocomplessi poco eliminati (Lupus eritematoso)

Quando però, in seguito all'introduzione di grandi quantità d'***antigene*** o in seguito ad ***infezioni croniche*** si formano continuamente grandi quantità di ***immunocomplessi***, questi non riescono più ad essere eliminati.

Tipo III: Danni da immunocomplessi

Immunocomplessi + C > Danno tissutale
C3a, C5a..chemotassi
Infiammazione
Linfochine
Piastrine >> Microtrombi
Macrofagi e granulociti: fagocitosi frustrata degli immunocomplessi
Degranulazione
Danno tissutale
Aumento delle vascolarizzazione
Maggior arrivo di Ig
Deposizione di immunocomplessi

Gravissime e diffuse glomerulonefriti e alterazioni delle articolazioni (artrosi)

Gli immunocomplessi che si depositano nei tessuti attivano il complemento e vengono riconosciuti dai leucociti che esprimono il87 ***recettore dell'Fc*** delle ***Ig*** e i ***recettori per i fattori del complemento***l. Ciò innesca un ***processo infiammatorio cronico***.

Gli immunocomplessi si depositano anche nei ***vasi sanguigni*** nele zone in cui vi è una forte turbolenza (ramificazioni dei vasi) o in quelli in cui vi è una alta pressione sanguigna (i ***glomeruli*** del ***rene***). Per questo motivo, le malattie causate dagli immunocomplessi tendono ad essere sistemiche e a manifestarsi come ***vasculiti***, ***artriti*** e ***nefriti***.

La formazione di grandi quantità di immunocomplessi dipende dalla presenza cronica nell'individuo di basse dosi di ***anticorpi auto-reattivi***. La produzione di questi anticorpi dipende da ***infezioni croniche,*** da esposizioni ripetute all'antigene, ed dalla presenza di ***linfociti B*** auto-reattivi che producono auto-anticorpi.

Tipo IV: Ipersensibilità ritardata (DTH)

Trasferimento adottivo tramite linfociti

Ipersensibilità da contatto, all tubercolina, reazione granulomatosa
Nichel, cromature, additivi della gomma…

Pazienti con TBC o vaccinati verso la TBC: DTH alla tubercolina

Malattie caratterizzate da un forte infiltrato linfocitario

Le ***reazioni di ipersensibilità di tipo IV*** sono conosciute anche col nome di ***ipersensibilità ritardata***, in quanto sono reazioni che si manifestano solo due o tre giorni dopo l'introduzione dell'***antigene*** che scatena la reazione. Questo ritardo le differenzia nettamente dalle reazioni di ***ipersensibilità immediata*** o di ***tipo I***, che si manifestano pochi minuti dall'arrivo dell'antigene. Il ritardo nasce dal fatto che le reazioni di ipersensibilità ritardata sono mediate dai ***linfociti T***, e non dagli ***anticorpi***, come invece quelle di tipo I.

Le ***reazioni di ipersensibilità d ritardata*** si manifestano verso numerosi antigeni capaci di attivare i linfociti T ***CD4 +*** o ***CD8+***. La reazione è dovuta ad un forte ***infiltrato linfocitario*** e ad ***edema*** nella zona in cui è arrivato l'antigene scatenante. Molte reazioni di ipersensibilità ritardata dipendeono dalla presenza in circolo di linfociti T autoreattivi. I meccanismi che portano al danno tissutale sono gli stessi utilizzati dai linfociti T per eliminare i microbi che si localizzano dentro le cellule.

L'attivazione dei linfociti CD4+ porta al rilascio di citochine che attivano un'infiammazione locale e attivano i macrofagi che, insieme agli altri leucociti richiamati nel sito infiammatorio, causano il danno dei tessuti. Nel caso in cui si attivino anche i linfociti CD8+, il danno tissutale diventa più marcato perche all'azione dei linfociti CD4+ si associa l'attività litica dei linfociti CD8+.

In numerose malattie in cui vengono attivate reazioni di ipersensibilità ritardata sono attivati contemporaneamente sia i linfociti T CD4+ sia i linfociti CD8+.

Tipo IV: Ipersensibilitàritardata (DTH)

Trasferimento adottivo tramite linfociti

Ipersensibilità da contatto

Malattie caratterizzate da un forte infiltrato linfocitario

Guarigione dalle malattie virali

Controllo delle mutazioni ed invecchiamento cellulare

Immunità verso i tumori

Le reazioni di ***ipersensibilità ritardata*** possono essere passate da un individuo all'altro trasferendo i ***linfociti T*** .

Le ***dermatiti da contatto*** sono tipiche manifestazione delle reazioni di ipersensibilità di ritardata: in questo caso, in seguito al contatto della cute con sostanze chimiche contenute in farmaci, tinture, cosmetici, insetticidi ecc. si osserva la formazione di una zona indurita ed arrossata.

In altri casi, la reazione di ipersensibilità ritardata è una manifestazione dell'attività dei linfociti T verso i prodotti dei microbi. Per esempio, durante una infezione ad opera del ***micobatterio della tubercolosi*** la stimolazione dei linfociti T diventa cronica e porta alla formazione di una infiammazione caratterizzata dalla presenza di numerosi granulomi che sono i responsabili del danno tissutale.

Nel ***fegato***, in seguito ad ***infezioni virali***, l'attivazione dei linfociti T porta alla distruzione delle cellule epatiche infette con conseguente grave danno per il tessuto epatico.

Le reazioni di ipersensibilità ritardata sono anche responsabili del ***rigetto dei tessuti trapiantati***, dell'eliminazione delle ***cellule che invecchiano***, delle ***cellule mutate*** e delle ***cellule tumorali***.

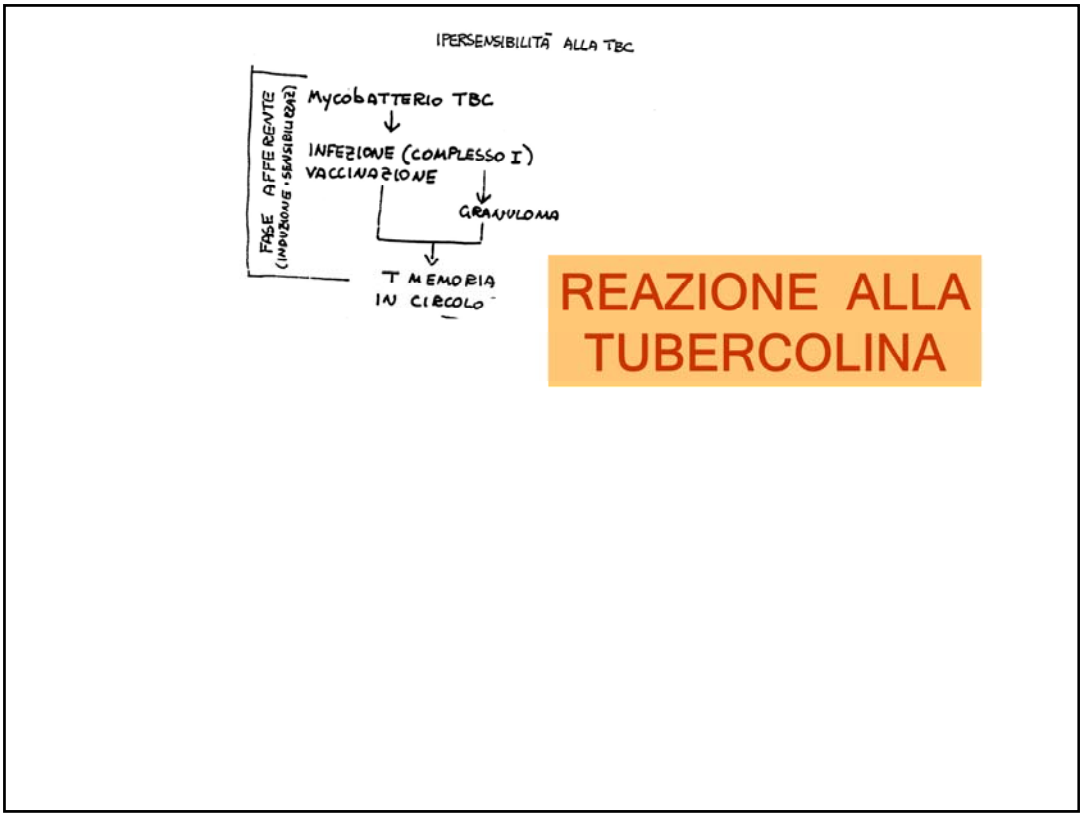
Tipo IV: Ipersensibilitàritardata (DTH)

Ipersensibilità da contatto, all tubercolina, reazione granulomatosa
Nichel, cromature, additivi della gomma…

Pazienti con TBC o vaccinati verso la TBC: DTH alla tubercolina

Malattie caratterizzate da un forte infiltrato linfocitario:

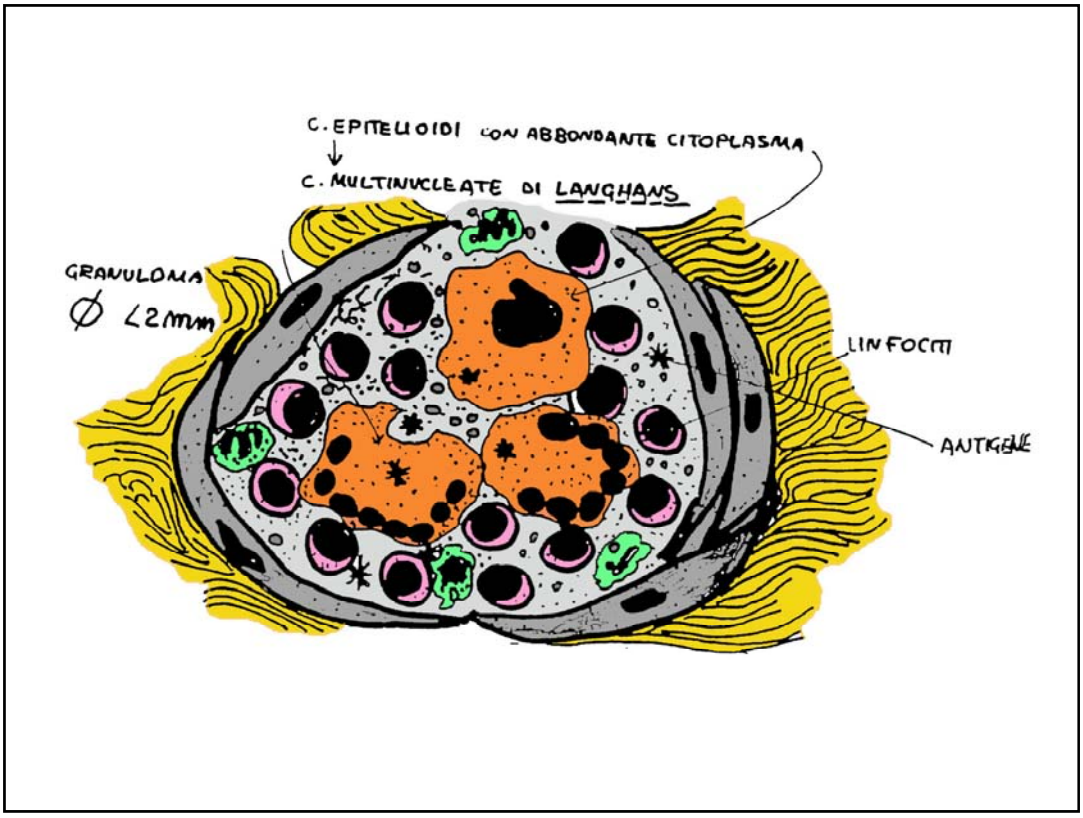
- Tubercolosi, Lebbra, Listeriosi, Leishmaniosi…
- Malattie da funghi, micosi profonde, e malattie da vermi
- DTH alla penicillina
- Rigetto dei trapianti
- Malattie autoimmuni (Diabete mellito di tipo I)
- Encefalite allergica



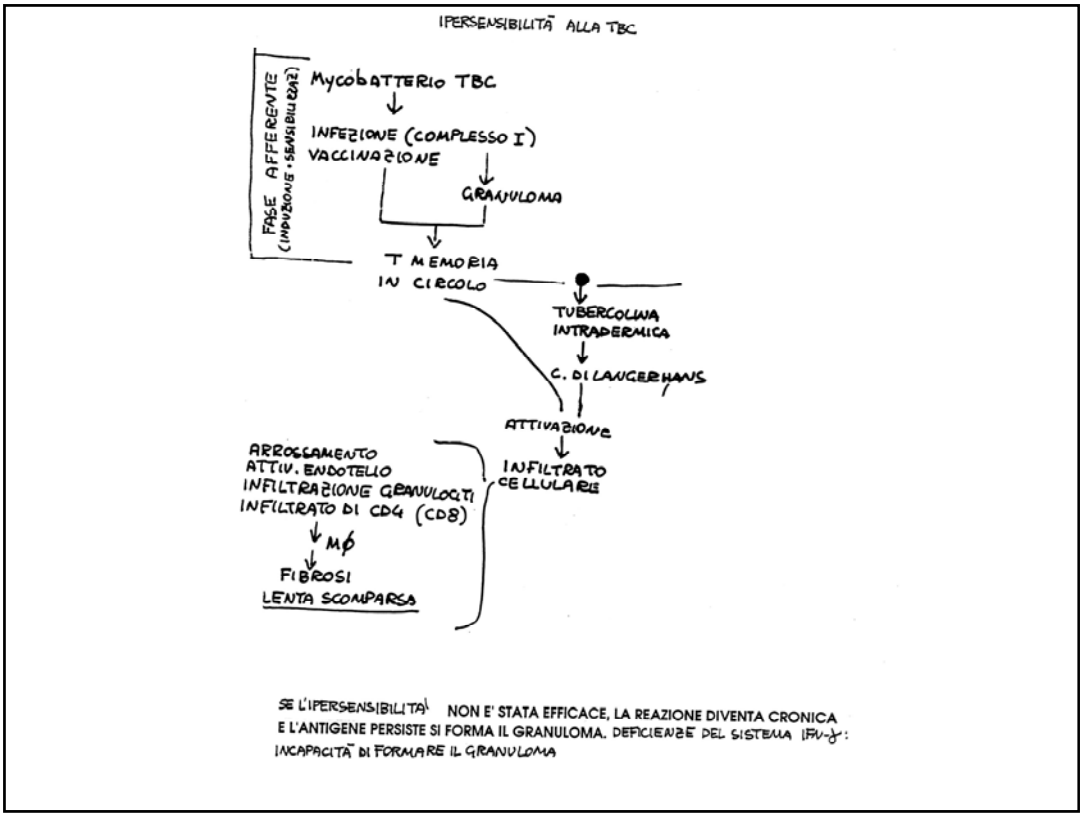
Un esempio tipico di reazione di ***ipersensibilità ritardata*** è la reazione alla ***tubercolina (***un estratto del micobatterio della tubercosi) che permette di identificare le persone che hanno sviluppato una risposta mediata da ***linfociti T memoria*** verso il ***micobatterio della tubercolosi*** sia perchè sono stati contagiati dal micobatterio sia perché sono stati vaccinati contro la ***tubercolosi***.

Se la tubercolina viene inoculato sottocute, le persone che hanno in circolo linfociti T memoria specifici per le proteine del micobatterio si attivano e danno origine ad una ***reazione di ipersensibilità ritardata***. Al contrario, le persone che non hanno linfociti T memoria specifici per il micobatterio non presentano nulla.

La reazione si manifesta come una zona arrossata, indurita per l'infiltrato cellulare, di varie dimensioni. L'infiltrato da origine ad un ***granuloma*** che persiste a lungo.



In particolare, sia l'infezione sia la vaccinazione portano alla formazione di un granuloma, dovuto all'attivazione cronica dei linfociti T verso il microrganismo intracellulare.



La tubercolina infatti viene captata dalle cellule del Langherans presenti nel derma e attiva i linfociti T memoria specifici. Questo porta alla formazione di un forte infiltrato cellulare responsabile dell'arrossamento che poi scompare.