

Ipersensibilità

Reazione immunitaria verso un agente innocuo che provoca danno cellulare e tessutale.

Esistono 4 tipi di ipersensibilità:

Tipo I: Ipersensibilità Immediata, mediata da IgE (allergie e anafilassi)

Tipo II: Ipersensibilità mediata da anticorpi citotossici

Tipo III: Ipersensibilità mediata da immunocomplessi (IC)

Tipo IV: Ipersensibilità di tipo ritardato o cellulomediata

LA BILANCIA IMMUNITARIA

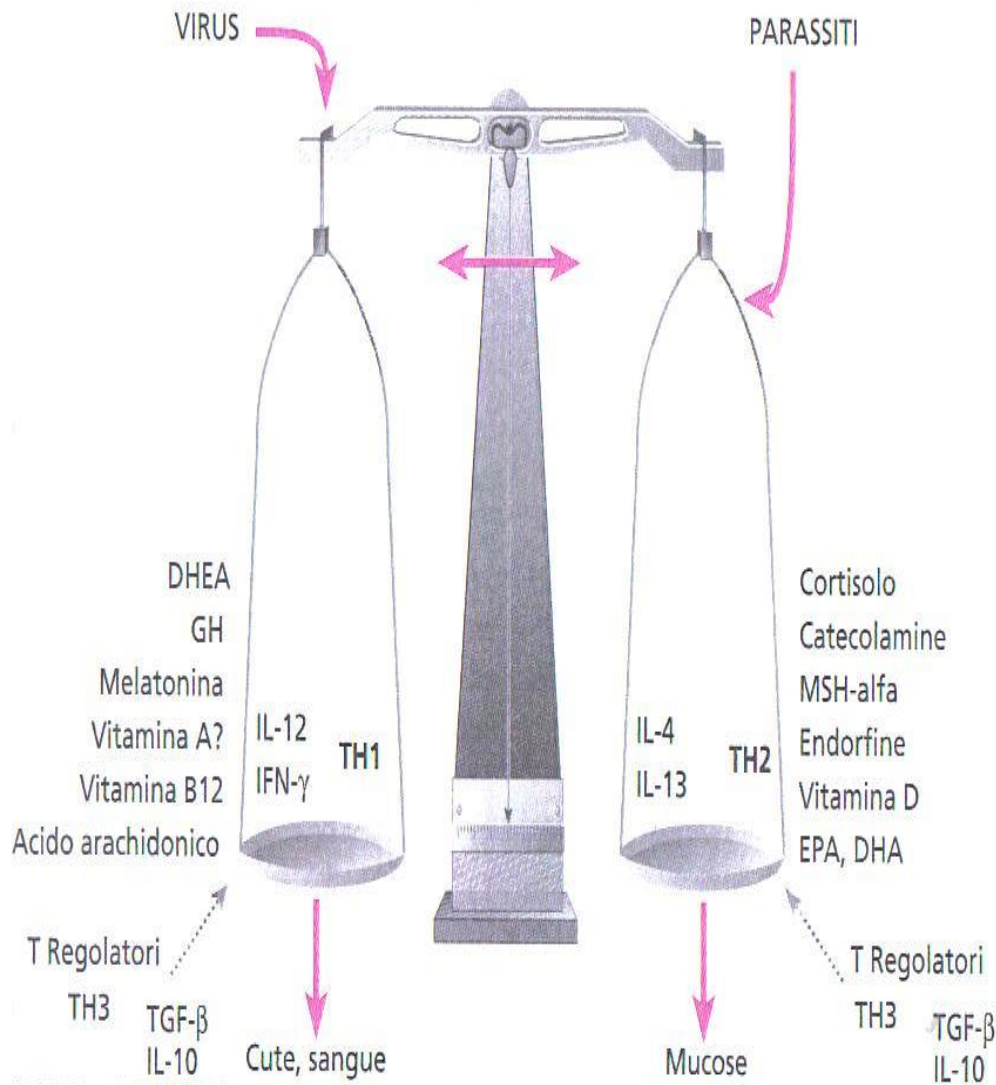


Fig. IV-7. Il sistema immunitario attiva due diverse modalità di risposta, a seconda se deve fronteggiare un'infezione virale o una batterica e parassitaria. La bilancia è condizionata

da fattori alimentari e ormonali. Il punto interrogativo sulla Vitamina A indica una incertezza sugli affetti della sostanza. Per ulteriori spiegazioni si veda il testo.

I **linfociti Th1** attivano una risposta **cellulo-mediata**, sostenuta dalla produzione di IL-2, IL-12 e **INF-γ**, che stimolano **macrofagi e linfociti T citotossici (CD8+)**

I **linfociti Th2** attivano prevalentemente una risposta **umorale anticorpo-mediata** producendo IL-3, **IL-4**, **IL-5** che stimolano **linfociti B ed eosinofili**

Ipersensibilità di tipo I: Reazioni allergiche e anafilattiche

Sindrome	Allergeni	Via di entrata	Risposta
Orticaria	Punture di insetti Test allergici (prick test)	Sottocutanea	Vasodilatazione e aumento di permeabilità vascolare localizzati
Rinite allergica (febbre da fieno)	Pollini (betulla, parietaria) Escrementi degli acari	Inalatoria	Irritazione ed edema della mucosa nasale
Asma	Forfora animale Pollini Escrementi degli acari	Inalatoria	Bronco costrizione Aumentata produzione di muco
Allergie alimentari	Noccioline, crostacei, molluschi, latte, uova, pesce	Orale	Vomito, diarrea, orticaria Anafilassi (rara)
Anafilassi sistemica	Farmaci, siero, veleni, noccioline	Intravenosa (direttamente o dopo assorbimento intestinale)	Aumentata permeabilità vascolare Edemi Collasso circolatorio Morte

Principali allergeni

POLLINI

Urticacee

Parietaria officinalis, Parietaria judaica

Ortica

Graminacee

Loglio, Coda di topo, Erba canina

Erba fierasta, Erba mazzolina

Paleo dei prati

Piante arboree

Olivo, Betulla, Quercia

Salice, Platano, Faggio, Olmo

Composite

Assenzio, Ambrosia

Dente di leone, Girasole

Margherita dei prati

Plantaginacee

Lanciuole

Chemopodiacee

Spinaico selvatico

ALIMENTI

Bianco d'uovo, Latte

Merluzzo, Frumento

Segale, orzo

Avena, Mais

Riso, Pisello

Arachide, Soia

Fagiolo, Noce

Nocciola, Castagna

Mandorla, Granchio

Pomodoro, Carne maiale

Carne bue, Banana

Carota, Limone

Aranci, Patata

Mitili, Tonno

Salmone, Fragola

Lievito ac. naturale

Aglione, Mela

Cacao, Caffè, Rosso d'uovo

Lattoalbumina, Lattoglobulina

Caseina, Glutine

Aragosta, Carne di pollo

Kiwi, Sedano, Prezzemolo

Melone, C. agnello

Senape, Pepe nero

Noce moscata, Lattuga

Cipolla, The, Spinacio

Cavolo, Pera, Pesca

Albicocca, Ciliegia, Lenticchia

Fava, Peperone, Melanzana

Carciofo, Uva, Mandarino

Basilico, Salvia, Cannella

Origano, Camomilla

Carne di coniglio

ARTROPODI

Dermatophagoides pter.

Dermatophagoides farinae

Acarus siro

EPITELI

ANIMALI

Epitelio di gatto

Epitelio di cane

Forfora di cane

Forfore di cavallo

Epitelio di topo

Urina di topo

Epitelio di capra

Epitelio di pecora

Epitelio di coniglio

Epitelio di criceto

Piume di pappagallo

Forfore di gatto

Piume di colombo

VELENI DI

IMENOTTERI

Api

Vespe

Calabroni

PARASSITI

Echinococco

Ascaridi

FARMACI

Penicillina G

Penicillina V

Insulina porcina

Insulina bovina

Insulina umana

Penicilline

Cefalosporina

Ampicillina

Amoxicillina

Acido Acetilsalicilico

MUFFE

Cladosporium

Aspergillus fumigatus

Alternaria tenuis

VARIE

Seta cruda

Ficus benjamin

Latex

Cotone

Riso (polvere)

Polvere di mulino

Alcalase

Fieno

Juta

Kapok

Lino

Paglia

Polvere di tabacco

Polvere di legno Acero, Faggio,

Quercia, Mogano, Noce, Obece,

Ramin, Abete, Teak

I 14 allergeni alimentari da dichiarare negli alimenti confezionati

- Oltre 120 alimenti sono stati descritti come responsabili di allergie alimentari, ma è solo un numero ristretto di alimenti a causare la maggior parte delle reazioni allergiche.
- Soltanto 14 sostanze o prodotti necessitano dell'etichettatura obbligatoria degli allergeni in base alla legislazione dell'UE.

I 14 allergeni da dichiarare negli alimenti confezionati

Cereali contenenti glutine (Grano, segale, orzo, avena, farro e prodotti derivati.)

Crostacei e prodotti a base di crostacei

Uova e prodotti a base di uova

Pesce e prodotti a base di pesce

Arachidi e prodotti a base di arachidi

Soia e prodotti a base di soia

Latte e prodotti a base di latte

Frutta a guscio (mandorle, nocciole, noci, noci di pecan, noci del Brasile, pistacchi, noci macadamia)

Sedano e prodotti a base di sedano

Senape e prodotti a base di senape

Semi di sesamo e prodotti a base di semi di sesamo

Anidride solforosa e solfiti

Lupini e prodotti a base di lupini

Molluschi e prodotti a base di molluschi

Quali sono le caratteristiche degli allergeni?

Sono antigeni in grado di stimolare i linfociti Th2 con rilascio di **IL-4** che favorisce la produzione di **IgE**

Proteine	Solo le proteine inducono risposte da parte dei linfociti T
Enzimaticamente attivi	Gli allergeni sono spesso proteasi
Basso peso molecolare	Favorisce la diffusione degli allergeni
Elevata solubilità	Favorisce la diffusione degli allergeni
Stabili	Gli allergeni possono resistere alla dessicazione
A basse dosi	Favoriscono l'attivazione dei linfociti CD4 Th2
Contengono peptidi che si legano a molecole MHC II	Richiesto per l'attivazione dei linfociti T

Ipersensibilità di tipo I o immediata

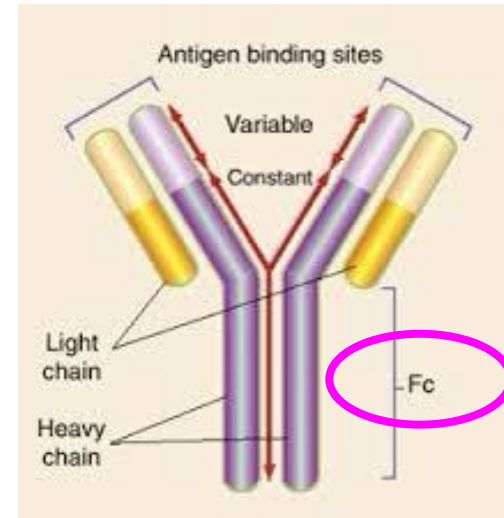
- Reazione immediata che avviene in soggetti geneticamente predisposti, pochi minuti dopo il secondo contatto con un antigene innocuo chiamato allergene (polline, veleno di insetti, alimento, ecc)

- Richiede almeno due contatti con l'allergene

1.Sensibilizzante

2.scatenante

- Sono coinvolti i mastociti, cellule che si trovano in prossimità dei vasi sanguigni e che contengono granuli ricchi di **ISTAMINA**, enzimi proteolitici, fattori chemiotattici e che producono **leucotrieni e prostaglandine**.

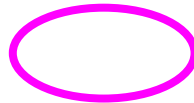
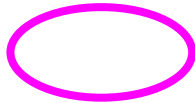


Ipersensibilità di tipo I o immediata

1

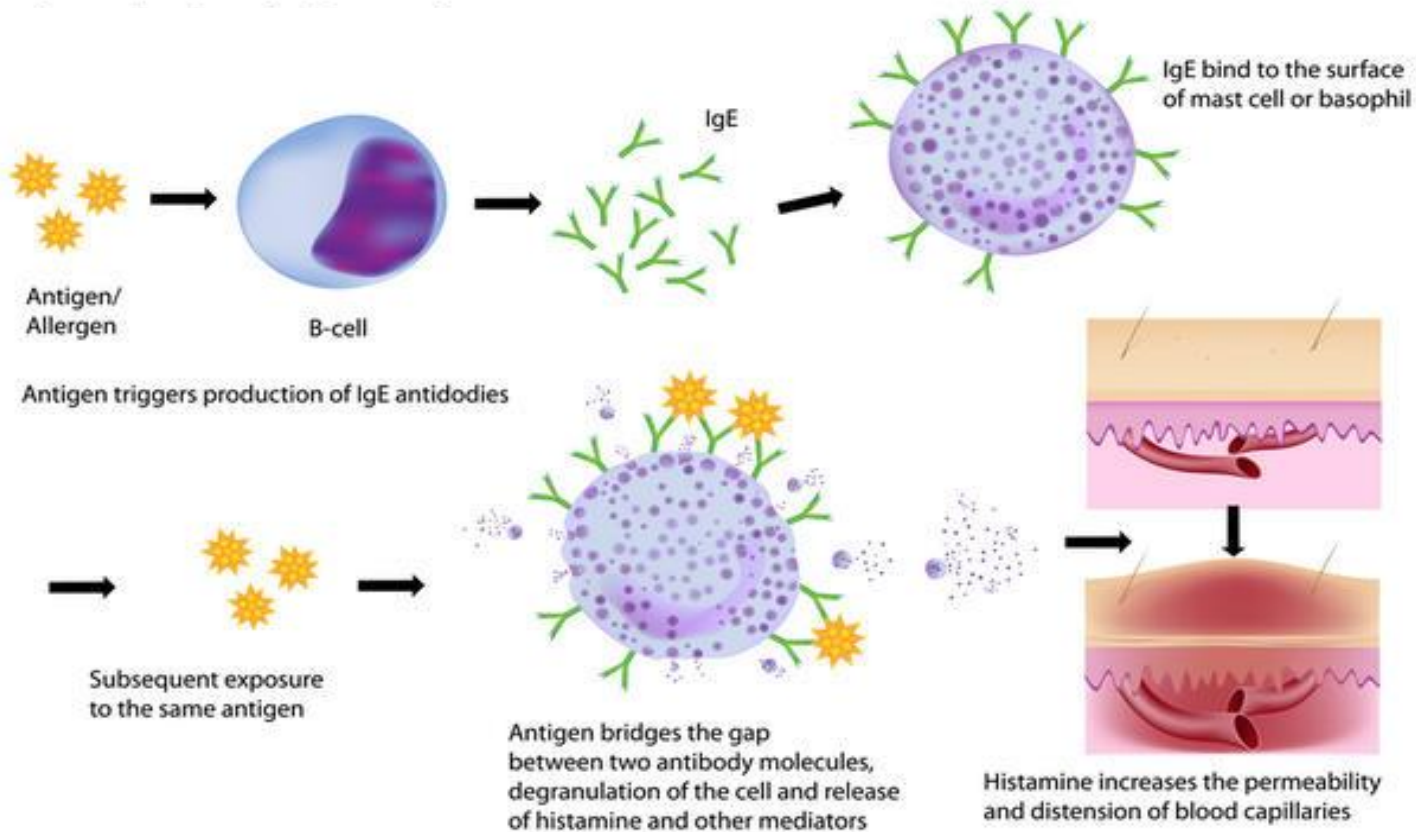
2

1. Un primo contatto con un **allergene** determina la produzione di **IgE** da parte dei linfociti B;
le IgE si legano ai mastociti tramite la loro porzione Fc.



2. Al secondo contatto **l'allergene si lega alle IgE, a loro volta legate ai mastociti,** provocando il **rilascio immediato dei mediatori** contenuti nei granuli.

Ipersensibilità di tipo I o immediata



Anche gli **eosinofili** hanno recettori per le IgE. Vengono perciò attivati rilasciando il contenuto dei granuli

Mediatori rilasciati da mastociti ed eosinofili

**Preformati
in granuli
responsabili
delle prime
fasi della
allergia**

**Sintetizzati
dopo
l'attivazione
cellulare,
responsabili
delle fasi
tardive**

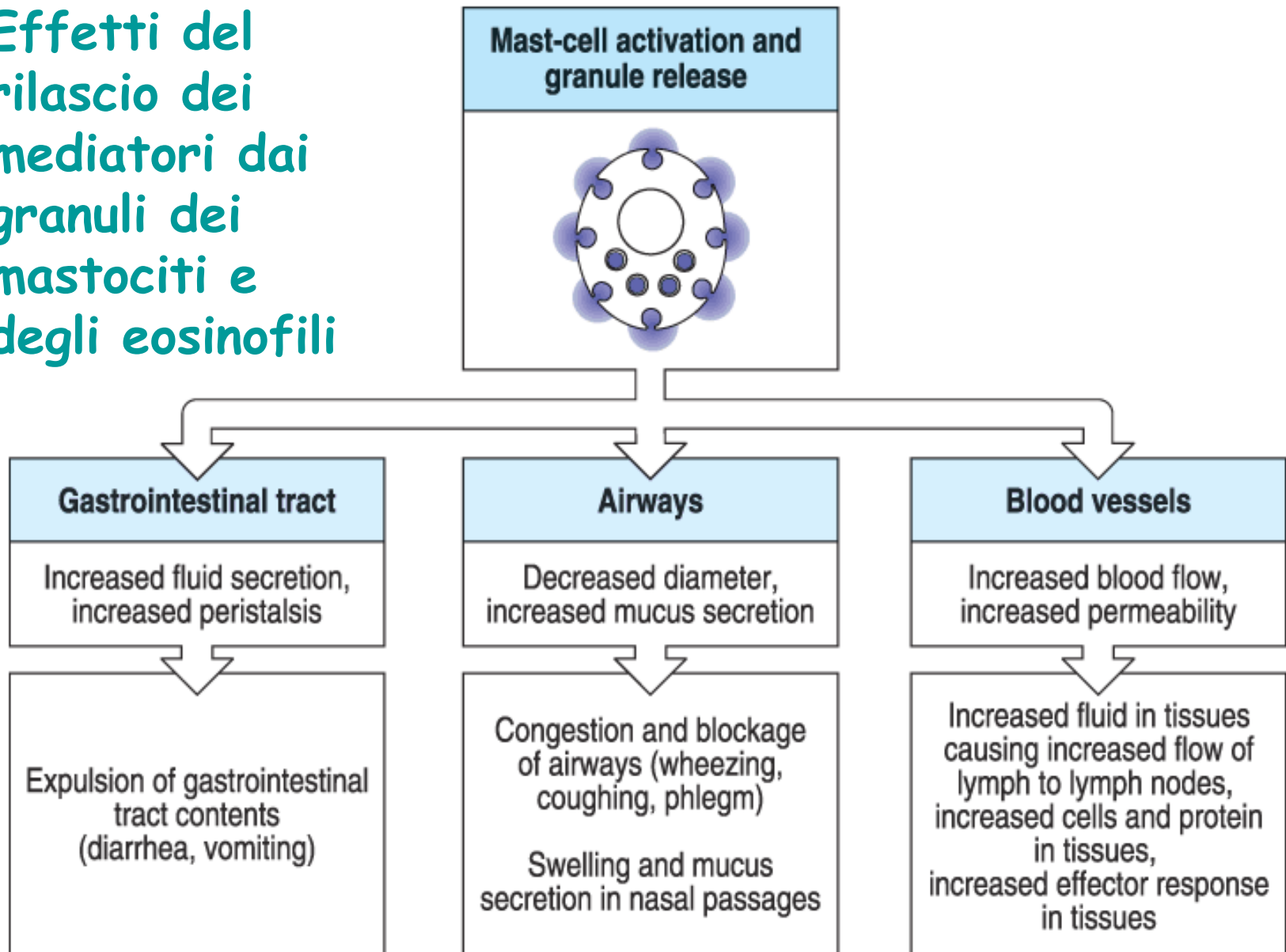
Enzimi (proteasi)	Rimodellamento della matrice
Istamina	Vasodilatazione e aumento di permeabilità
Citochine (IL-4, IL-5, TNF-a)	Stimolo delle risposte Th2 con produzione di IgE. Stimolo della infiammazione
Chemochine	Chemiotassi di leucociti
Mediatori lipidici (Leucotrieni (LT))	Broncocostrizione, edema
Mediatori lipidici	Attivazione risposta infiammatoria

L'ereditarietà è importante per lo sviluppo delle allergie

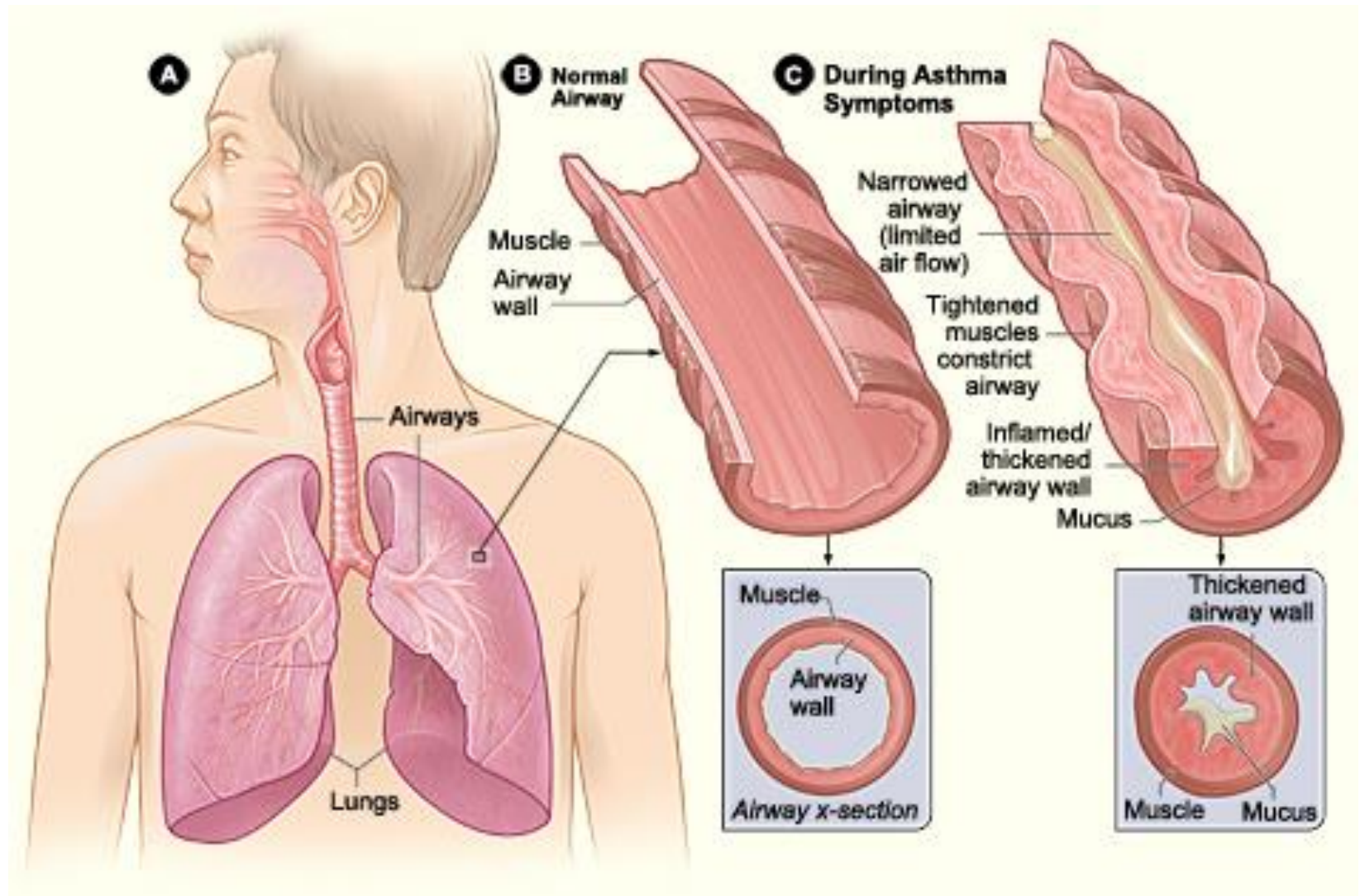
Varianti di questi geni aumentano la suscettibilità alle allergie

IL-4	Aumentata espressione
Recettore per IL-4	Aumentata segnalazione in risposta a IL-4
MHC di classe II	Aumentata presentazione dell'Ag
lipossigenasi	Aumentata produzione di leucotrieni

Effetti del rilascio dei mediatori dai granuli dei mastociti e degli eosinofili



Patogenesi dell'Asma



Allergia al lattice

- In un soggetto sensibilizzato a componenti del lattice il contatto con oggetti di lattice o l'inalazione di alcune sue proteine innesca una reazione di ipersensibilità immediata.
- In genere, l'allergia al lattice scatena sintomi cutanei, quali orticaria, edema, arrossamento, vescicole, eritemi, spesso associati a deficit respiratori, quali asma, rinite, dispnea.
- L'allergia al lattice può indurre shock anafilattico e morte.



Reazione anafilattica

- La reazione anafilattica è la forma più grave di reazione da ipersensibilità immediata
- È caratterizzata dalla **presenza dell'allergene in circolo con attivazione sistemica di mastociti ed eosinofili** che rilasciano una grande quantità di mediatori chimici responsabili di **edemi, broncospasmo, vasodilatazione generalizzata, collasso cardiocircolatorio** e, nei casi più gravi, morte (**shock anafilattico**)
- La terapia si basa sulla **somministrazione rapida di adrenalina**



Prick test



- Consiste nell'inoculo sotto cute della sostanza da testare
- L'eventuale reazione infiammatoria si evidenzia rapidamente

RAST

(Radio Allergo Sorbent test)



- Con questo esame vengono ricercati nel siero **anticorpi IgE** diretti verso possibili allergeni
- Es. polline, acari, vari alimenti ecc

Test da scatenamento

- Somministrazione di piccole quantità di un allergene per verificare la comparsa dei sintomi
- Si esegue in ambiente ospedaliero controllato per far fronte ad un eventuale shock anafilattico

Le intolleranze alimentari non corrispondono alle allergie

- L'intolleranza alimentare è conseguente ad un **disturbo della digestione (deficit enzimatico) o dell'assorbimento** di alcuni costituenti alimentari, senza il coinvolgimento di IgE e senza l'insorgenza di una reazione infiammatoria.
- Es. intolleranza al glutine o al lattosio
- I sintomi sono spesso simili a quelli delle allergie e la loro intensità dipende dalla quantità ingerita dell'alimento non tollerato.

Ipersensibilità di tipo II o citotossica

Reazione mediata da anticorpi (IgG o IgM) che legano antigeni presenti sulla superficie delle cellule

Esistono diversi tipi di antigeni:

- **Antigeni di membrana:** es. sistema ABO sugli eritrociti o antigeni piastrinici
- **Farmaci** (es. penicillina) che possono legarsi a componenti delle membrane di cellule circolanti nel sangue (RBC, piastrine) formando complessi che diventano bersaglio di anticorpi
- **Recettori di membrana**

Ipersensibilità di tipo II o citotossica

Gli anticorpi legano l'antigene ed attivano il sistema del complemento o stimolano la fagocitosi

- morte cellulare con diverse possibili conseguenze:
- **anemia emolitica:** distruzione di RBC (es. sistema ABO o Rh)
 - **Emorragia:** distruzione di piastrine (PLT).
 - **Miastenia grave:** distruzione del recettore per l'acetilcolina nella giunzione neuromuscolare

Patologie da ipersensibilità di tipo II

Reazioni trasfusionali tra individui della stessa specie: distruzione degli RBC per la presenza sulla loro superficie di antigeni riconosciuti da **alloanticorpi (anticorpi contro antigeni di individui della stessa specie)**.




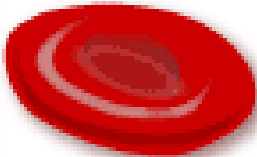
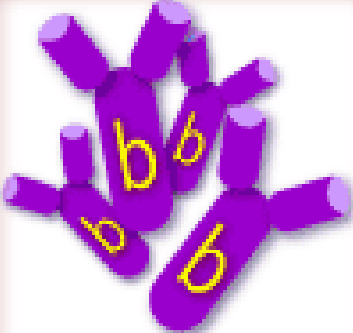

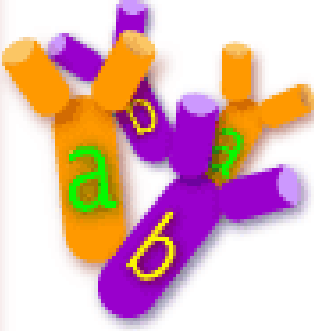
Sistema ABO, costituito da:

- **antigeni** presenti sugli RBC, sintetizzati da enzimi codificati dai geni co-dominanti A e B; il gene 0 recessivo non produce nessun enzima quindi nessun antigene eritrocitario viene sintetizzato
- **alloanticorpi naturali** plasmatici presenti alla nascita (agglutinine) che determinano lisi degli RBC appartenenti ad un diverso gruppo

Gruppo	Antigene eritrocitario	alloanticorpi	frequenza
O	nessuno	Anti A,B	45%
A	A	Anti B	40%
B	B	Anti A	10%
AB	A,B	Nessuno	5%

Sistema ABO

The ABO Blood System

Blood Type (genotype)	Type A (AA, AO)	Type B (BB, BO)	Type AB (AB)	Type O (OO)
Red Blood Cell Surface Proteins (phenotype)	 <p>A agglutinogens only</p>	 <p>B agglutinogens only</p>	 <p>A and B agglutinogens</p>	 <p>No agglutinogens</p>
Plasma Antibodies (phenotype)	 <p>b agglutinin only</p>	 <p>a agglutinin only</p>	<p>NONE.</p> <p>No agglutinin</p>	 <p>a and b agglutinin</p>

Sistema Rh

Rh+: fenotipo D (85% circa della popolazione)

Rh-: fenotipo d

D: Antigeni proteici presenti sulla membrana degli eritrociti.

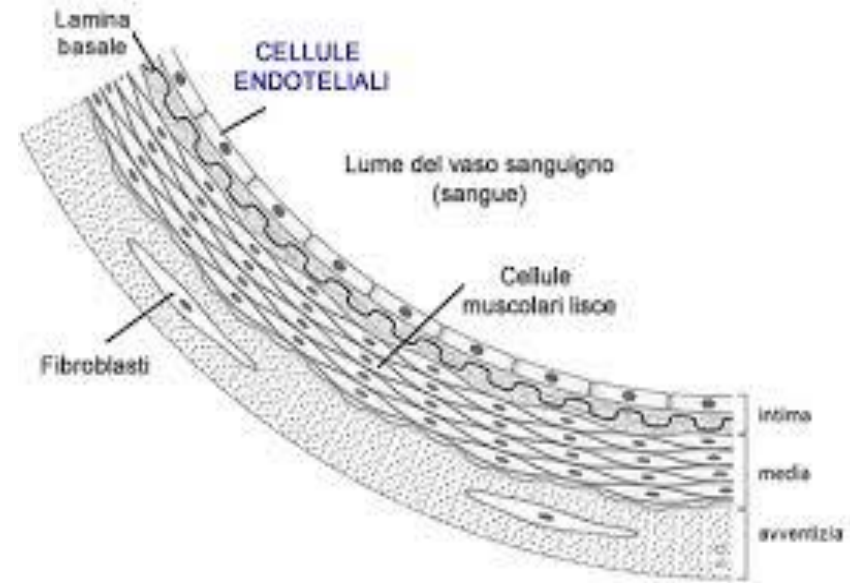
- Un soggetto Rh- che riceve sangue da un soggetto Rh+ al primo contatto produce alloanticorpi anti-Rh che al secondo contatto distruggono gli RBC del donatore (**reazioni emolitiche trasfusionali**)
- Gli **allonticorpi di classe IgG** attraversano la placenta e provocano reazioni emolitiche gravi nel neonato (**malattia emolitica del neonato, MEN**)

Incompatibilità tra madre Rh- e feto Rh+

- **Prima gravidanza:** RBC fetali possono passare nella circolazione materna (per discontinuità nella placenta o al parto) → la madre produce **IgM dirette contro l'antigene Rh del feto** che **non** attraversano la placenta
- **Seconda gravidanza:** l'entrata nel circolo materno di nuovi RBC fetali Rh+ provoca la produzione di **IgG che attraversano la placenta** → nel circolo fetale opsonizzano gli RBC → distruzione degli RBC → insorgenza di malattia emolitica del neonato (**MEN**) che può provocare ipossia del feto fino alla morte
- **Profilassi materna:** entro 72 ore dal parto, le madri Rh- con figlio Rh+ vengono trattate con **anticorpi anti-Rh** che neutralizzano gli RBC fetali presenti nel sangue materno per evitare la formazione di anticorpi anti-Rh

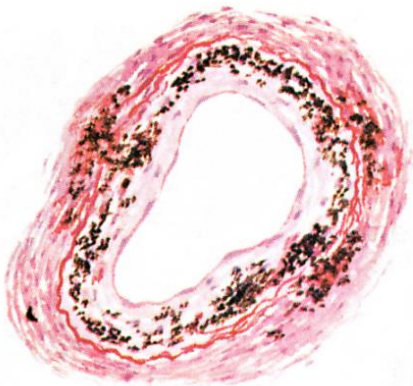
Ipersensibilità di tipo III o da immunocomplessi

- Caratterizzata da formazione di elevate quantità di **immunocomplessi (IC)** (antigeni e anticorpi IgG o IgM) presenti in circolo che si **depositano** a livello delle **membrane basali dei vasi**.
- In condizioni normali piccole quantità di IC sono **rimossi dal circolo ed eliminati a livello della milza**



In alcune **condizioni patologiche** vengono prodotti molti **IC** che non vengono adeguatamente rimossi

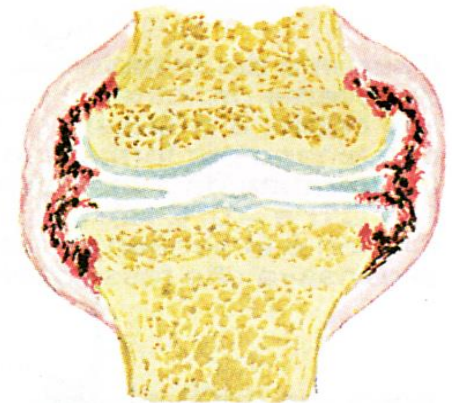
- **deposizione degli IC nelle membrane basali dei vasi dei glomeruli renali o delle membrane sinoviali articolari**
- **attivazione del complemento con produzione dei mediatori infiammatori tra cui il MAC**
- **sviluppo di una reazione infiammatoria con danno e insorgenza di vasculiti, glomerulonefriti o artriti.**



Vasculite
(Deposizione nei vasi sanguigni)



Glomerulite
(Deposizione nella membrana basale del glomerulo)



Artrite
(Deposizione nella sinovia articolare)

Lupus eritematoso sistemico: LES

- Patologia ad eziologia sconosciuta con componente autoimmune (**autoanticorpi**), prodotto di fattori genetici e fattori ambientali
- **Patogenesi: difettosa eliminazione delle cellule in apoptosi con comparsa nei tessuti di componenti cellulari (es. DNA) normalmente non presenti che funzionano da autoantigeni**
- attivazione del sistema immunitario e produzione di autoanticorpi contro questi autoantigeni
- **Gli IC, costituiti dagli autoanticorpi e dai loro autoantigeni, si depositano a livello di diversi tessuti provocandone il danno**
- Si verificano danni a livello di arterie, vene, reni, articolazioni, encefalo, ecc

Ipersensibilità di tipo IV cellulo-mediata o ritardata

Richiede un primo contatto di **linfociti Th1** con un antigene

Ciò provoca una **sensibilizzazione** dei linfociti Th1 specifici per l'antigene

Il secondo contatto dei **Linfociti Th1 sensibilizzati** con lo stesso antigene stimola la produzione di citochine (es. IFN- γ) che **richiamano e attivano monociti e macrofagi (cellulo-mediata)**

I macrofagi attivati, rilasciano enzimi lisosomiali e citochine che causano:

- infiammazione
- distruzione del tessuto,
- ulteriore richiamo di macrofagi

Si manifesta dopo 24-48 ore dalla stimolazione (**ritardata**).

Vantaggio potenziale: **I linfociti T sensibilizzati stimolano i macrofagi rendendoli più potenti ed efficaci nella eliminazione del patogeno.**

Ipersensibilità di tipo IV

Sindrome	Antigene	Manifestazione clinica
Ipersensibilità ritardata	Veleno di insetti Proteine dei Micobatteri (es. tuberculina)	Rigonfiamento locale della cute Eritema, indurimento Infiltrato cellulare
Ipersensibilità da contatto	Apteni: veleni da piante Ioni metallici: Nickel, cromo	Reazione epidermica locale: Eritema, infiltrato cellulare, vescicole.
Enteropatia glutine-dipendente	Gliadina	Atrofia dei villi intestinali con infiltrato infiammatorio Malassorbimento

REAZIONE ALLA TUBERCOLINA

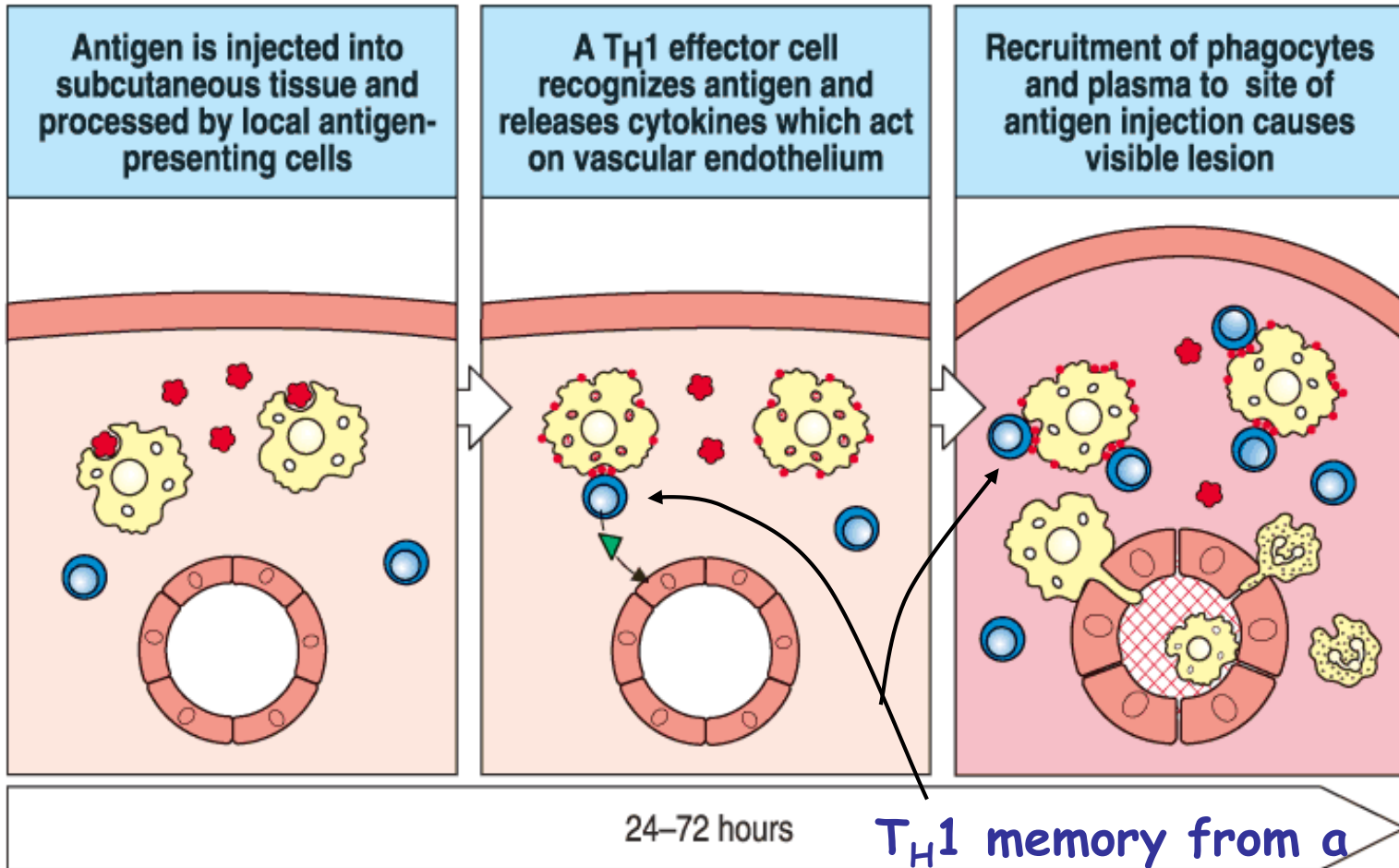
- Test clinico per individuare se una persona ha subito un'infezione da *Mycobacterium tuberculosis* (o anche per altri antigeni)
- Esempio di una risposta di "richiamo" ad antigeni solubili precedentemente incontrati durante un'infezione
- Inoculo sottocutaneo di una piccola quantità di proteine estratte da *M. tuberculosis*

REAZIONE ALLA TUBERCOLINA

- Se la persona ha già sviluppato immunità verso questo patogeno dopo **24-72 ore** si osserva una reazione infiammatoria nell'area circostante il sito di inoculazione
- Risposta mediata da **TH1** che riconoscono peptidi derivati da *M. tuberculosis*
- Produzione di citochine TNF- α e - β che inducono a livello di endotelio espressione di molecole di adesione



Reazione alla tuberculina



T_H1 memory from a previous immunization

Dermatite da contatto

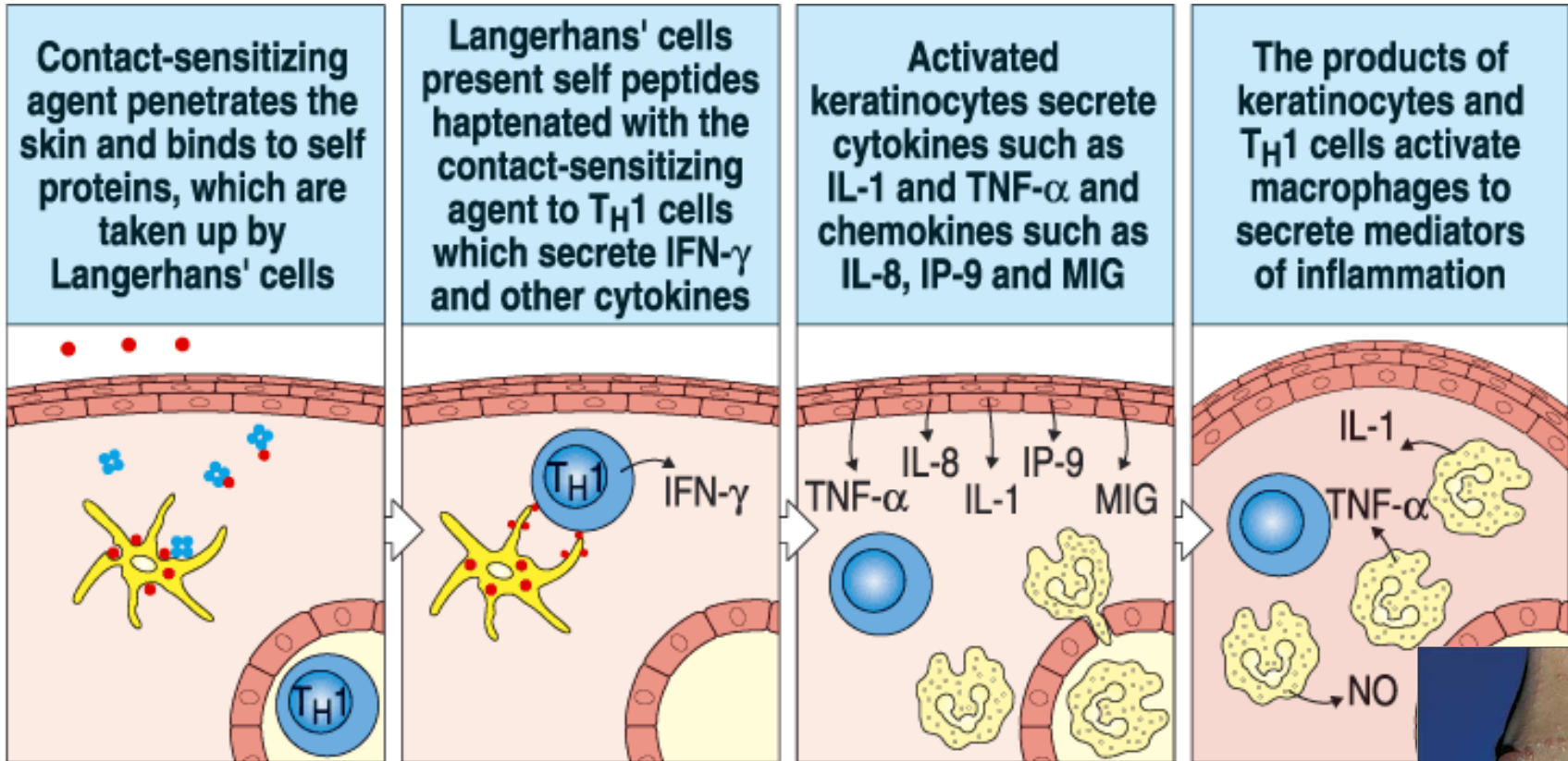
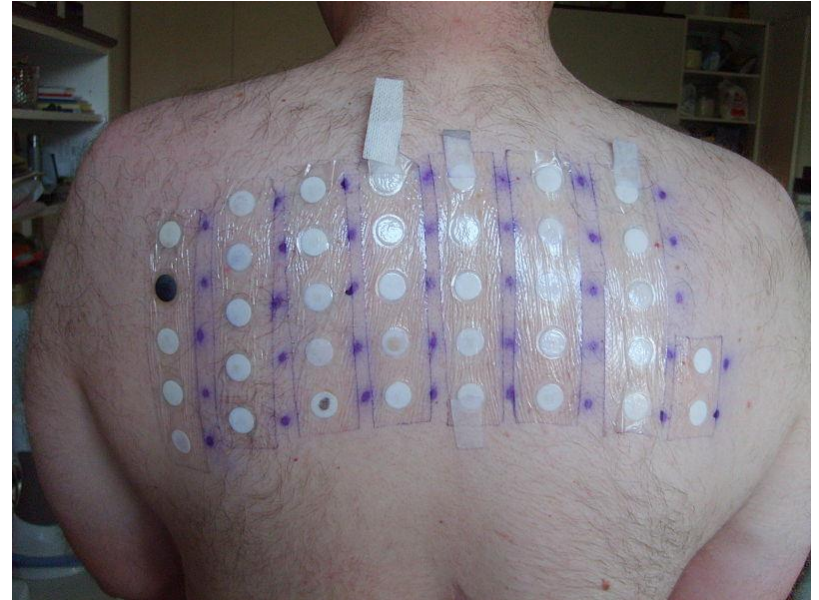


Fig 12.25 © 2001 Garland Science

Patch test

- Permette di evidenziare reazioni di ipersensibilità di IV tipo.
- Consiste nell'inoculo sotto cute della sostanza da testare
- Dopo 48 ore si controlla la eventuale formazione di un infiltrato infiammatorio



Tubercolosi primaria

- Inalazione del *Mycobacterium tuberculosis* (M) e localizzazione in una regione sub-pleurica del polmone
- Fagocitosi da parte dei macrofagi tessutali → resistenza alla fagocitosi → il M persiste all'interno dei macrofagi
- Trasporto del M. da parte dei macrofagi ai linfonodi satelliti ai quali si estende l'infezione
- Dopo tre settimane si sviluppa una **risposta immunitaria cellulo-mediata (linfociti T)**:
 - **linfociti CD4+ Th1**: produzione di IFN- γ → attivazione dei macrofagi → **formazione del granuloma** (tubercolo)
 - **linfociti CD8+** uccidono i macrofagi infetti → **necrosi caseosa** del granuloma che ha la funzione di controllare l'infezione: i M. crescono difficilmente nell'ambiente acido, povero di cellule e di O₂.

Tubercolosi primaria

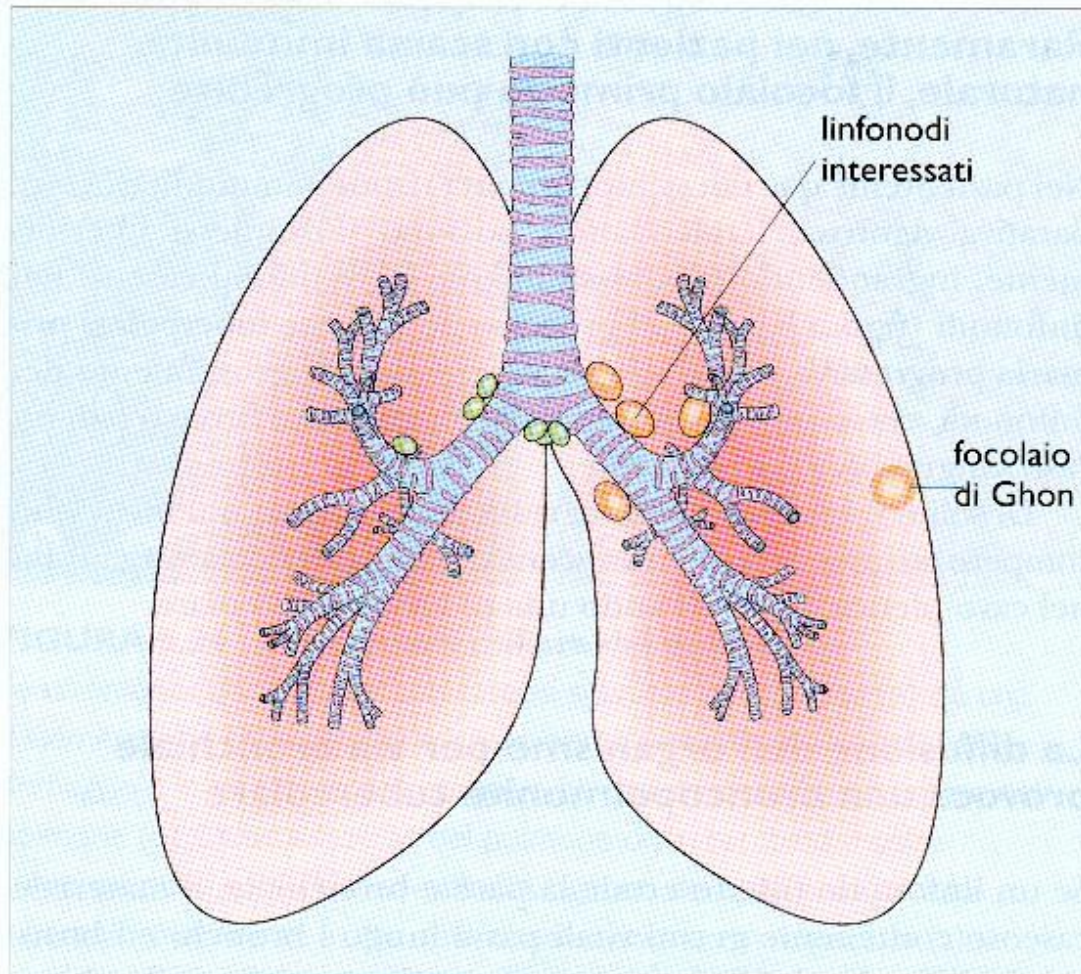


FIGURA 5.20 Evoluzione primaria della TBC polmonare.

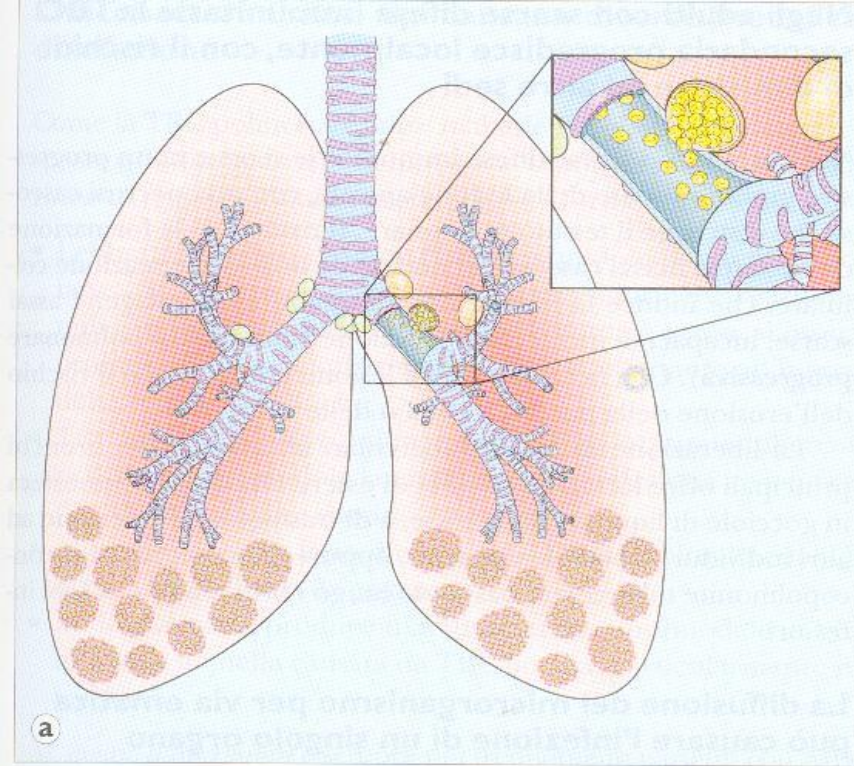
Il focolaio periferico di Ghon e i linfonodi peribronchiali ingranditi costituiscono il **complesso primario**. L'esito abituale è la guarigione per fibrosi progressiva che circonda la necrosi caseosa.

Complesso primario

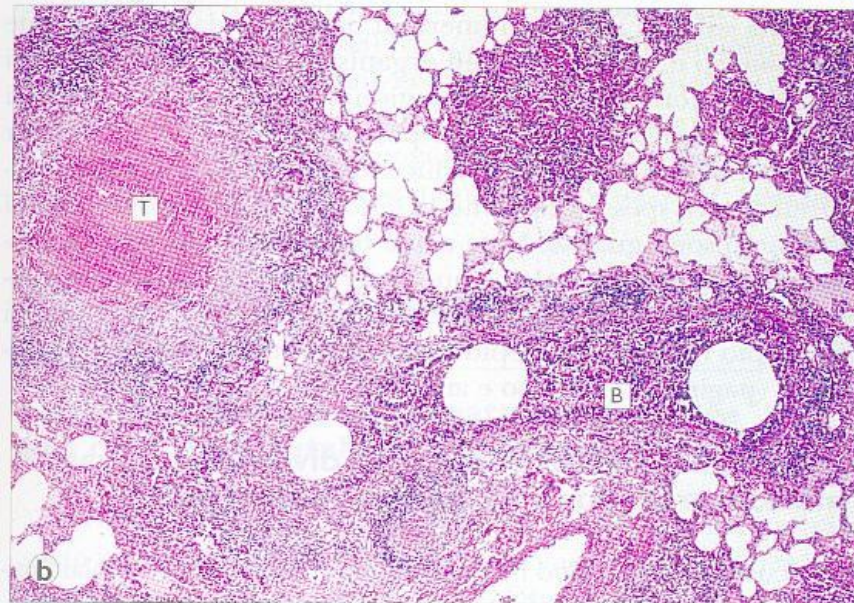
- Localizzazione del M. nel focolaio periferico di Ghon e nei linfonodi peri-bronchiali → formazione di granulomi con necrosi caseosa.

Nei soggetti in buona salute:

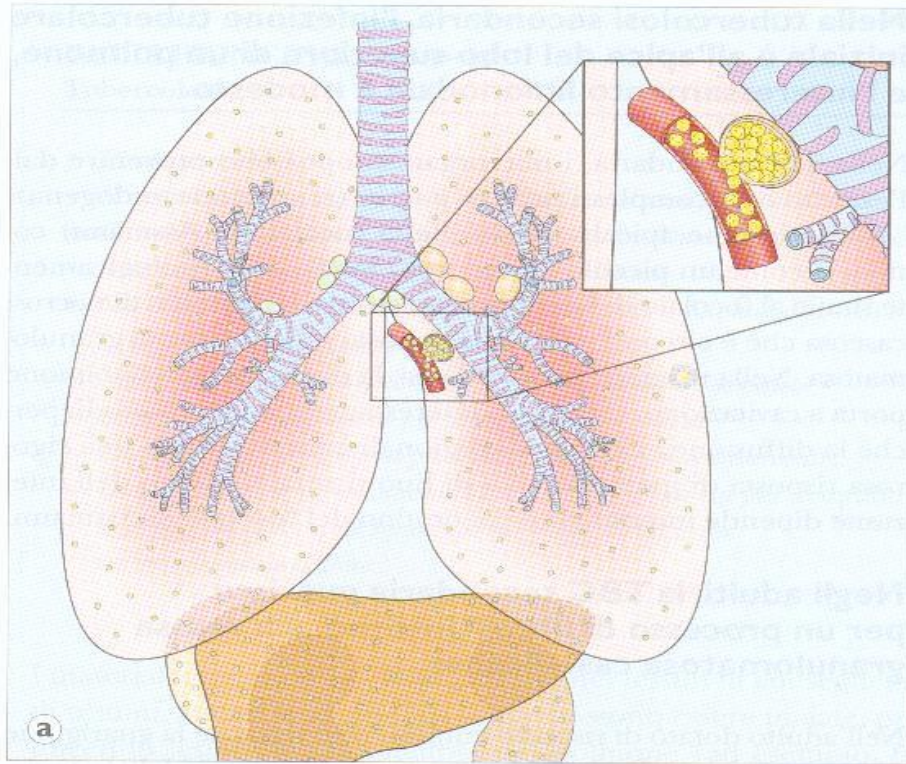
- il M. viene eliminato → guarigione con fibrosi e calcificazione del granuloma (cicatrice fibrocalcifica).
- Batteri vivi quiescenti possono però rimanere all'interno del focolaio primario guarito (*tubercolosi latente*).



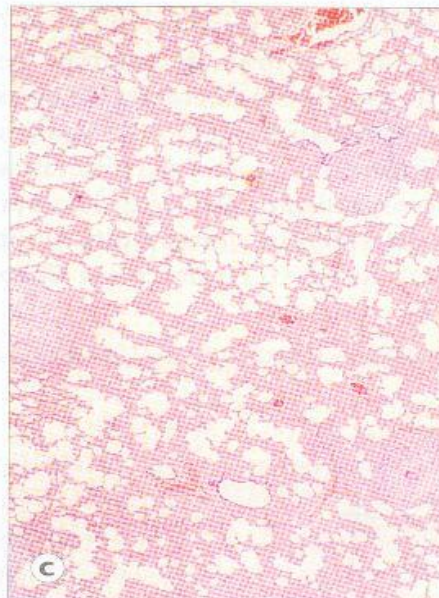
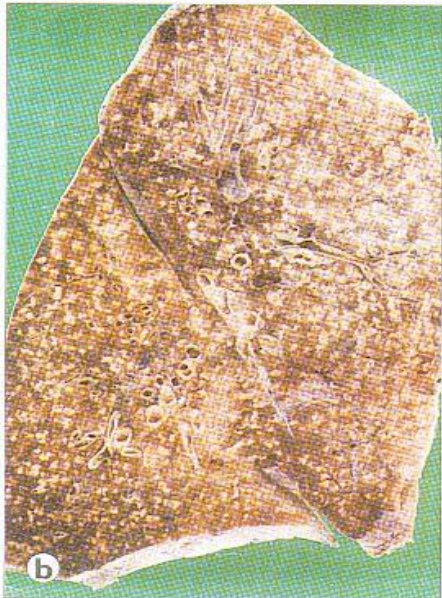
- Nei neonati, nei bambini e nei **soggetti immunodepressi** si può verificare la progressiva diffusione dell'infezione.
- I granulomi caseosi dei linfonodi possono ingrandirsi provocando:
 - erosione della parete di un bronco (**disseminazione per via bronchiale**)
 - Erosione di un vaso sanguigno (**disseminazione per via ematica**)



1. la **disseminazione per via bronchiale** provoca **broncopolmonite tubercolare** (tisi galoppante)



2. **la disseminazione per via ematica** provoca **tubercolosi miliare** (formazione di numerose lesioni ben circoscritte di colore bianco-giallastro con necrosi caseosa centrale e danno esteso ai tessuti)



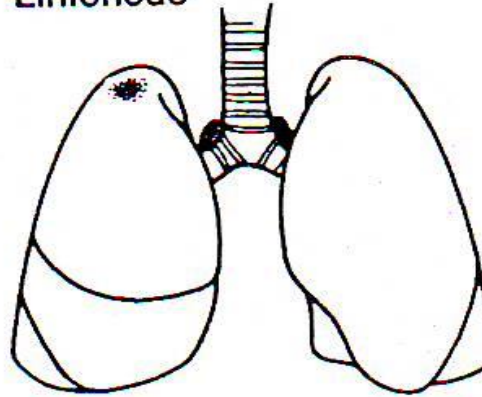
Tubercolosi secondaria

- In un soggetto guarito dalla TBC primaria si può verificare:
 - **reinfezione esogena** dall'esterno
 - **reinfezione endogena** dai complessi primari calcificati, in seguito a immunodepressione
- I M. si localizzano agli apici polmonari formando il complesso di Assmann, simile al focolaio di Ghon;
- A causa del precedente contatto con il M. (**sensibilizzazione**) i fenomeni sono più intensi rispetto alla tubercolosi primaria (**reazione di ipersensibilità di IV tipo**). Compare perciò necrosi caseosa-colliquativa che può provocare rottura del granuloma (**cavitazione**)
- Nell'adulto con risposta immunitaria adeguata il focolaio di Assmann può guarire con la stessa modalità del focolaio di Ghon.
- **Nei soggetti con risposta immunitaria ridotta** il focolaio di Assmann si ingrandisce con distruzione del parenchima polmonare (cavitazione) (*tubercolosi polmonare progressiva*), con rischio di erosione della parete dei bronchi o dei vasi.

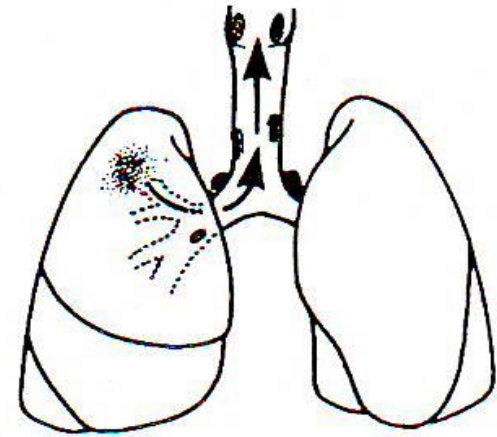
Tubercolosi secondaria

La diffusione dei M.
per via bronchiale
permette la
disseminazione ad altre
sedi del polmone o alle
vie aeree superiori
(**tubercolosi
endobronchiale e
endotracheale**) ed il
rilascio così del M in
gocce di aerosol
(**tubercolosi aperta**)

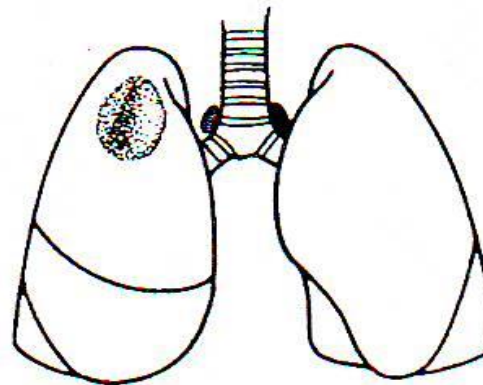
Linfonodo



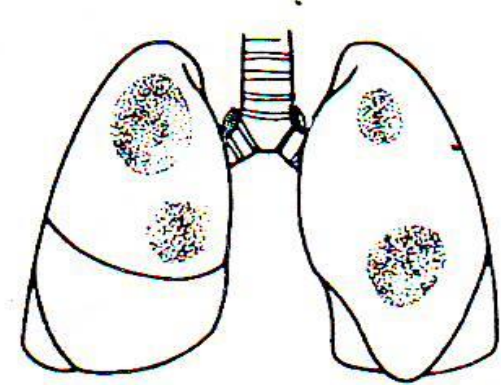
Apicale localizzata



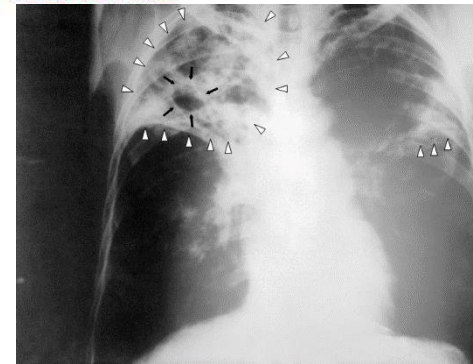
Endobronchiale,
endotracheale



Cavitaria



Avanzata



Tubercolosi secondaria

La diffusione dei M.
per via ematica può
provocare

- **tubercolosi
miliare**
- localizzazione in
alcuni organi
(rene, ghiandole
surrenali,
encefalo,
meningi, ossa)
**(tubercolosi
d'organo isolato).**