

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

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

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

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

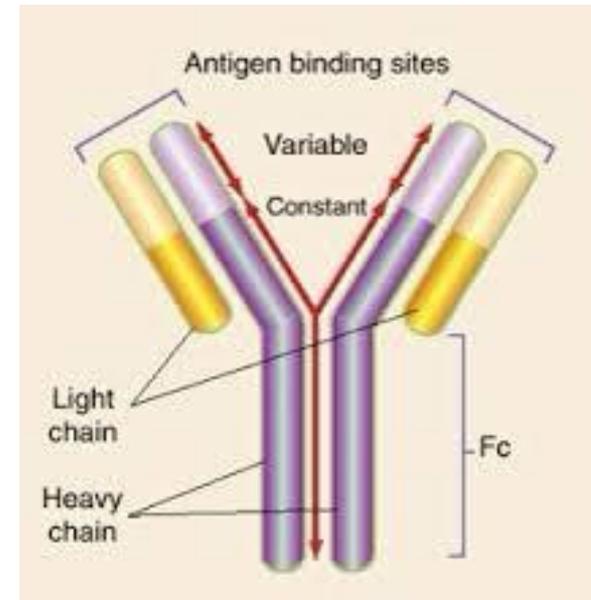
Ipersensibilità di tipo I o immediata

- 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

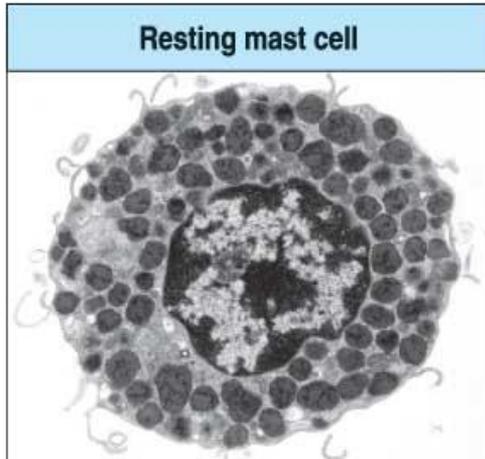
1.Sensibilizzante

2.scatenante

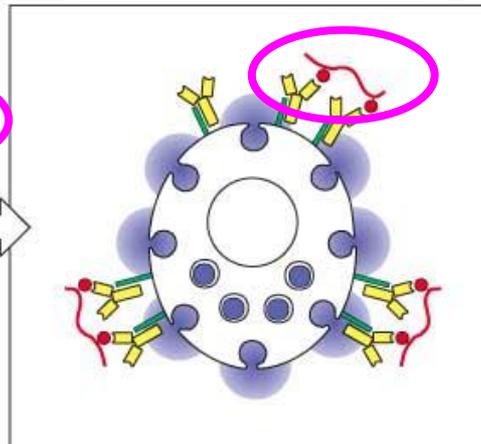
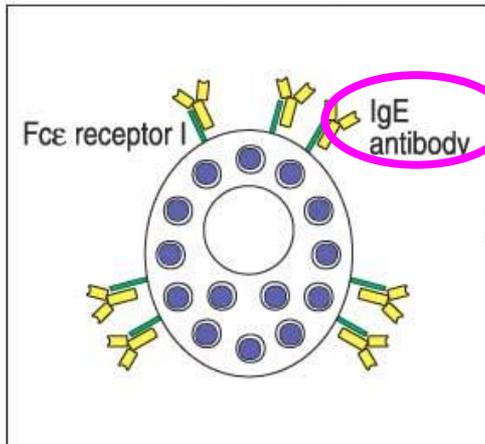
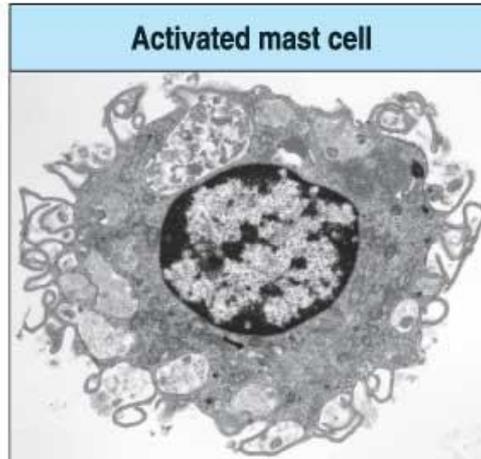


Ipersensibilità di tipo I o immediata

1



2



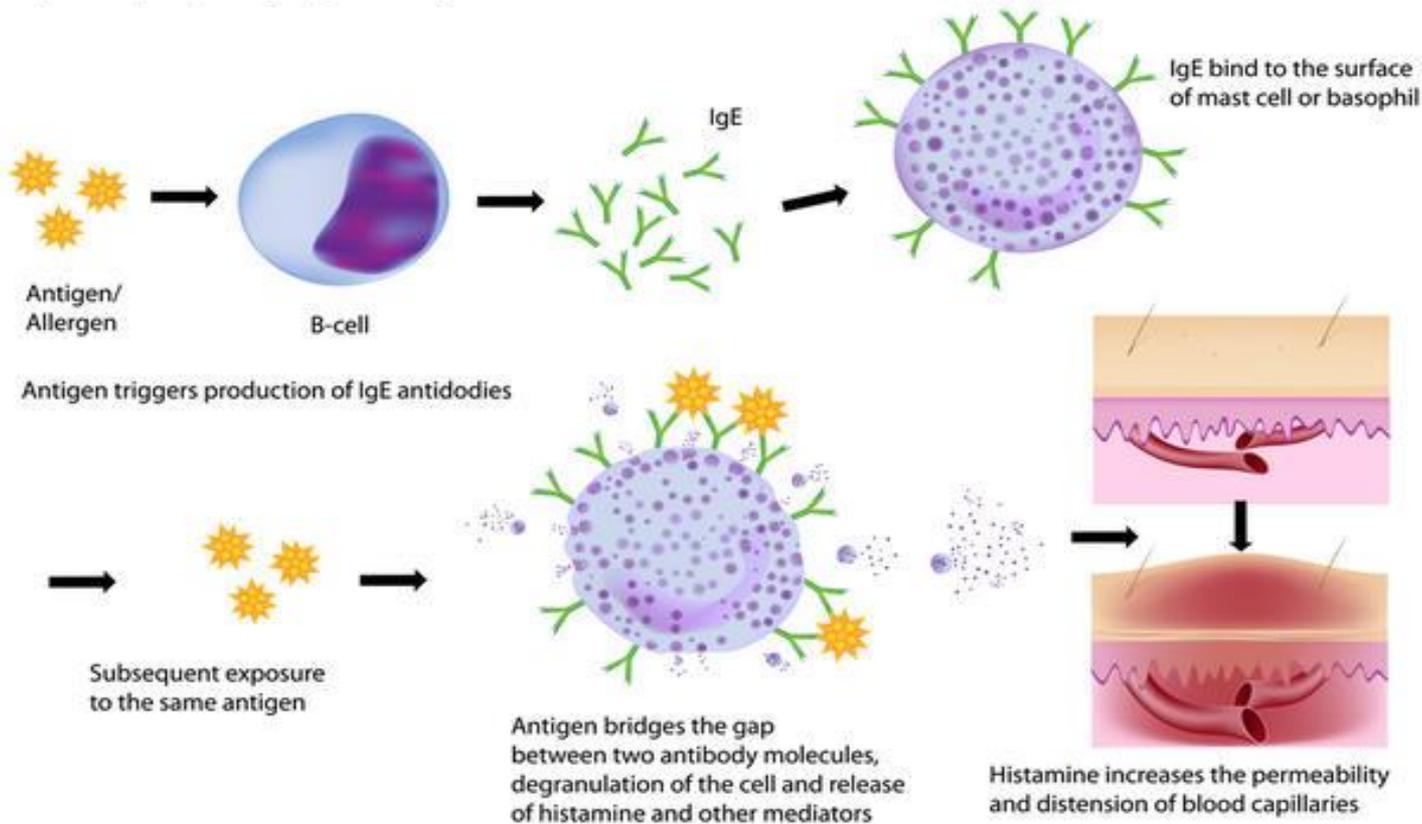
Resting mast cell contains granules containing histamine and other inflammatory mediators

Multivalent antigen cross-links bound IgE antibody, causing release of granule contents

1. Un primo contatto con un allergene (sensibilizzante) determina la produzione da parte dei linfociti B di IgE che si legano alle mast cellule (mastociti)

2. Al secondo contatto (scatenante) l'allergene viene riconosciuto dalle IgE legate ai mastociti, provocando il rilascio immediato dell'istamina contenuta nei granuli

Ipersensibilità di tipo I o immediata



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

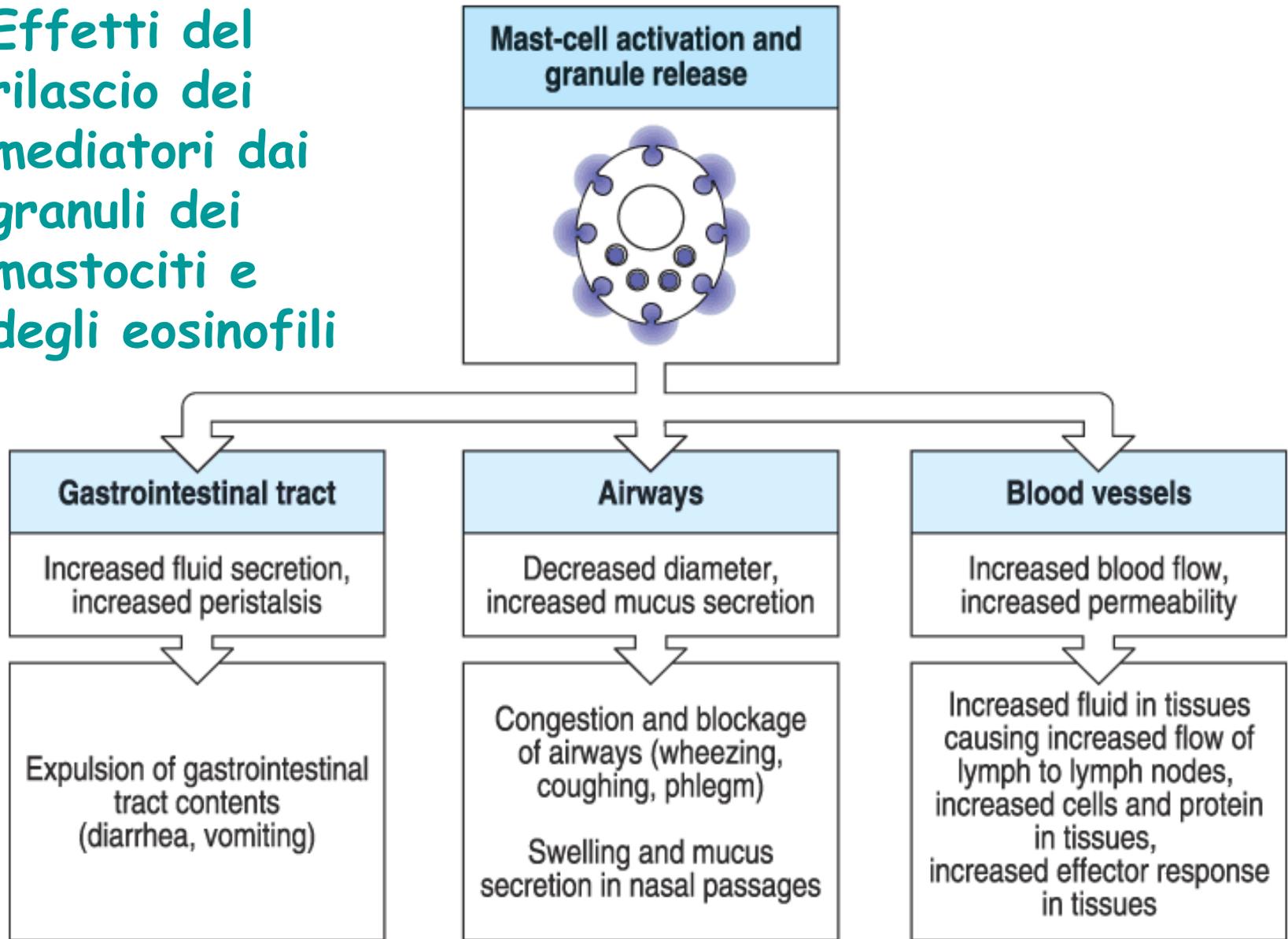
Mediatori rilasciati da mastociti ed eosinofili

Preformati
in granuli
responsabili
delle prime
fasi della
allergia

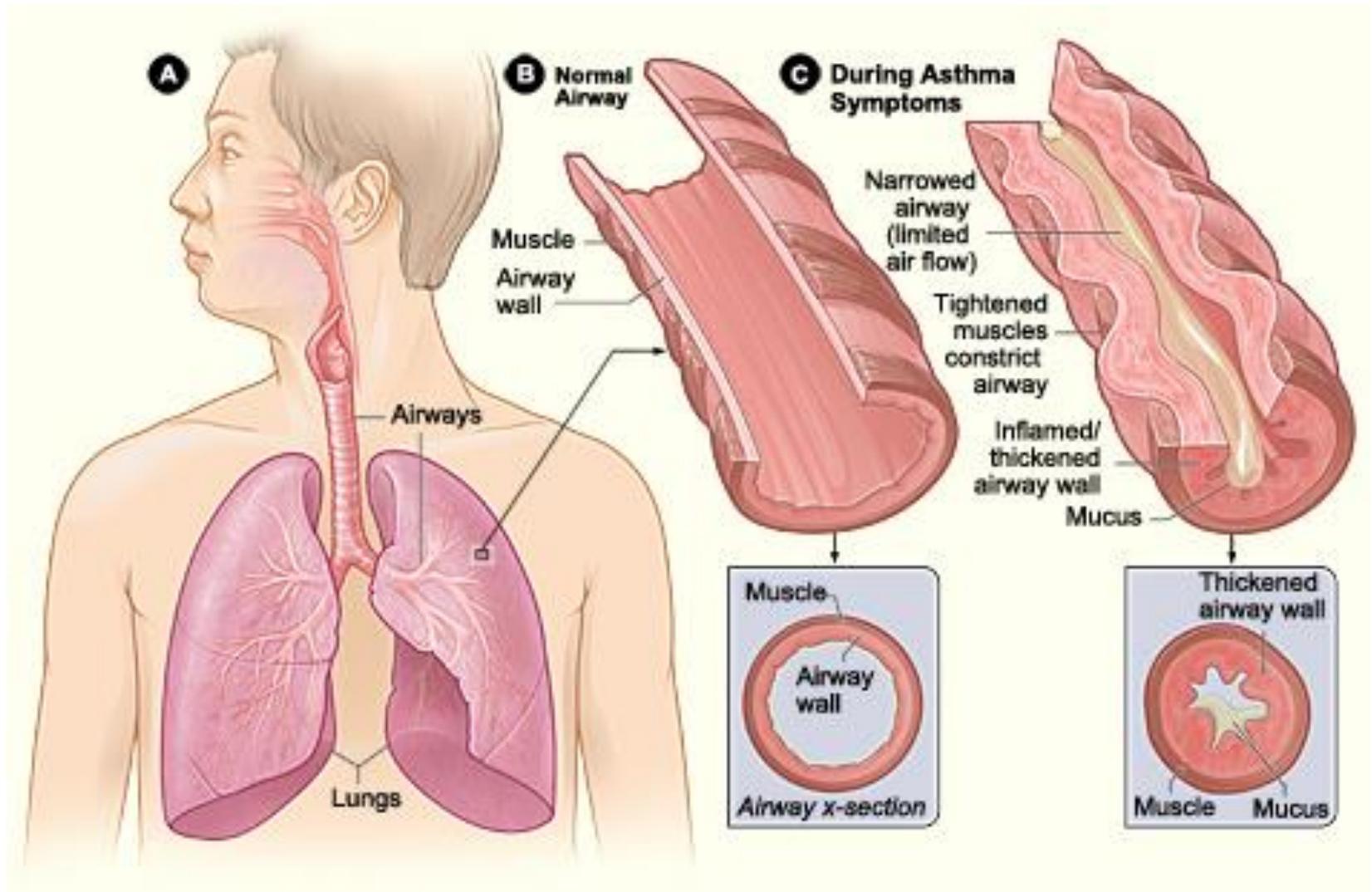
Sintetizzati
dopo
l'attivazione
cellulare,
responsabili
delle fasi
tardive

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

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 componenti proteiche 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 circolatorio** 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)



- ricerca nel siero di **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

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:

- **Recettori di membrana** (es. recettore per acetilcolina alla giunzione neuromuscolare)
- **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 (eritrociti, piastrine) formando complessi che diventano bersaglio di anticorpi

Ipersensibilità di tipo II o citotossica

Gli anticorpi legano l'antigene

→ **Attivazione del sistema del complemento o della fagocitosi**

→ **morte delle cellule che esprimono l'antigene con diverse possibili conseguenze:**

- **distruzione del recettore per l'acetilcolina nella giunzione neuromuscolare → **Myastenia grave****
- **distruzione di eritrociti (es. sistema ABO o Rh) → **anemia emolitica****
- **distruzione di piastrine → **Emorragia****

Patologie da ipersensibilità di tipo II

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

Sistema AB0, costituito da:

- **antigeni** presenti sugli eritrociti, sintetizzati da enzimi codificati dai geni co-dominanti A e B; il gene 0 recessivo non produce nessun enzima quindi gli eritrociti non presentano antigeni del sistema AB0
- **alloanticorpi naturali** plasmatici presenti alla nascita (agglutinine) che determinano lisi degli eritrociti 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 Rh

D: Antigeni proteici che possono essere presenti o assenti sulla membrana degli eritrociti.

Rh+: fenotipo D (genotipi possibili: DD, Dd) (85% circa della popolazione)

Rh-: fenotipo d (genotipo dd)

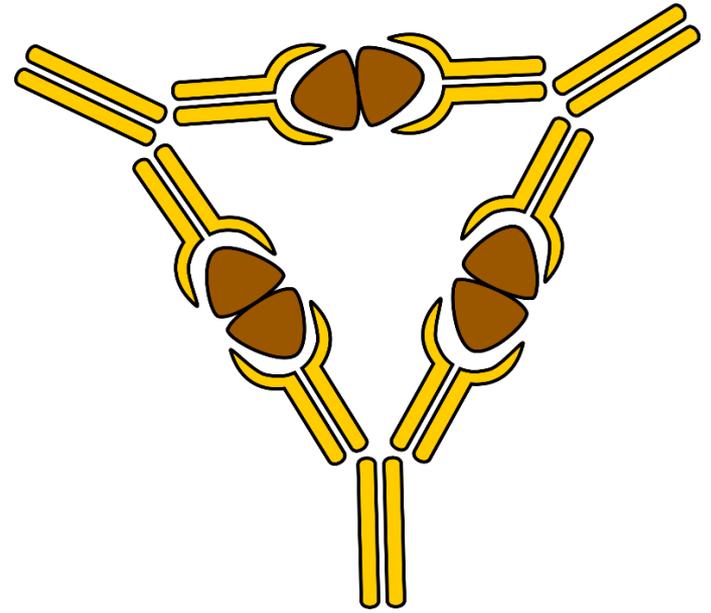
- Un soggetto Rh- al **primo contatto** con eritrociti da un soggetto Rh+ (es. trasfusione di sangue incompatibile) produce **alloanticorpi anti-D**
- ad un **secondo contatto** con eritrociti di un soggetto Rh+ **gli alloanticorpi anti-D** distruggono gli eritrociti del donatore (**reazioni emolitiche trasfusionali**)

Incompatibilità tra madre Rh- e feto Rh+

- **Prima gravidanza:** eritrociti fetali possono passare nella circolazione materna (per discontinuità nella placenta o al parto) → la madre produce **IgM anti-antigene D del feto** che **non** attraversano la placenta
- **Seconda gravidanza:** l'entrata nel circolo materno di nuovi eritrociti fetali Rh+ provoca la produzione di **IgG che attraversano la placenta** → nel circolo fetale opsonizzano gli eritrociti → distruzione degli eritrociti → 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 eritrociti fetali presenti nel sangue materno per evitare la formazione di anticorpi anti-Rh

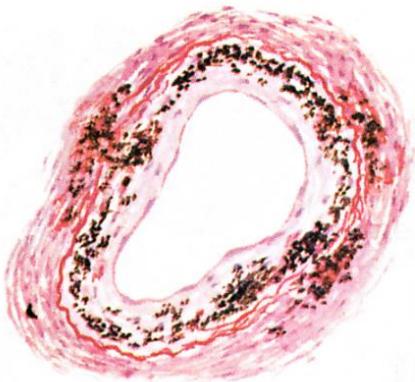
Ipersensibilità di tipo III o da immunocomplessi

- Caratterizzata dalla formazione di elevate quantità di **immunocomplessi (IC)** (antigeni e anticorpi IgG o IgM) presenti in circolo
- In condizioni normali si formano piccole quantità di IC che sono **rimossi dal circolo ed eliminati a livello della milza**



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

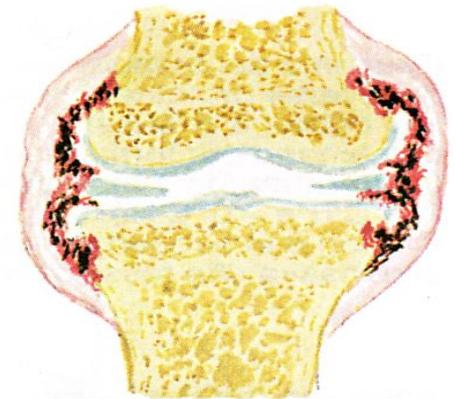
- gli IC si depositano nelle membrane basali dei vasi dei glomeruli renali o delle membrane sinoviali articolari
- attivazione del Sistema del complemento con produzione dei mediatori infiammatori tra cui il MAC
- sviluppo di una reazione infiammatoria con danno e insorgenza di vasculiti, glomerulonefriti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



Vasculite
(Deposizione nei vasi sanguigni)



Glomerulite
(Deposizione nella membrana basale del glomerulo)



Artrite
(Deposizione nella sinovia articolare)

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	Ioni metallici: Nickel, cromo Veleni da piante	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



Dermatite da contatto

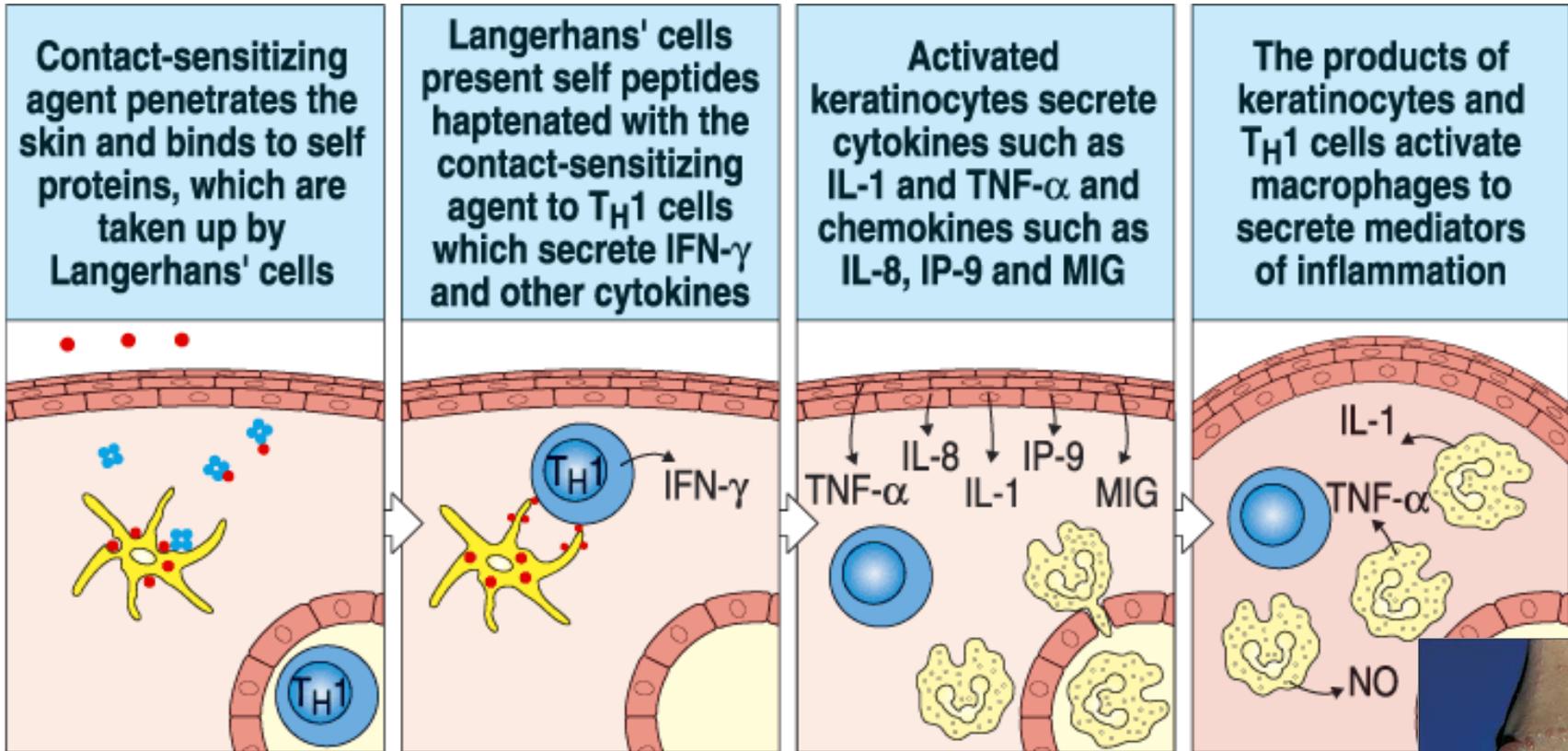


Fig 12.25 © 2001 Garland Science

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

