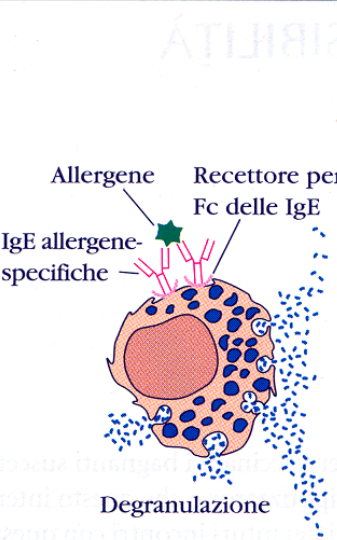
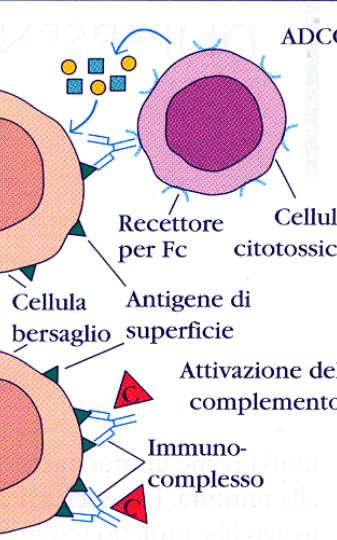
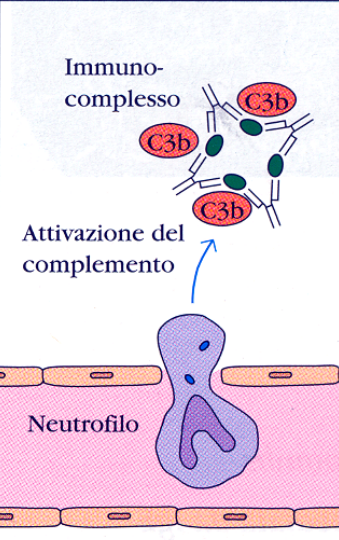
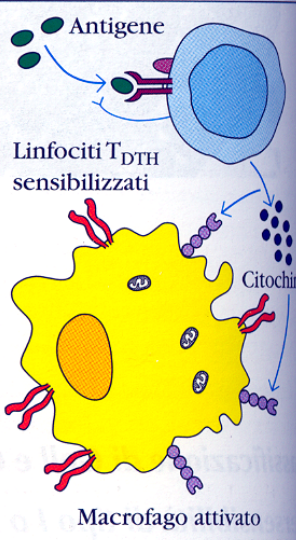


Reazioni di ipersensibilità


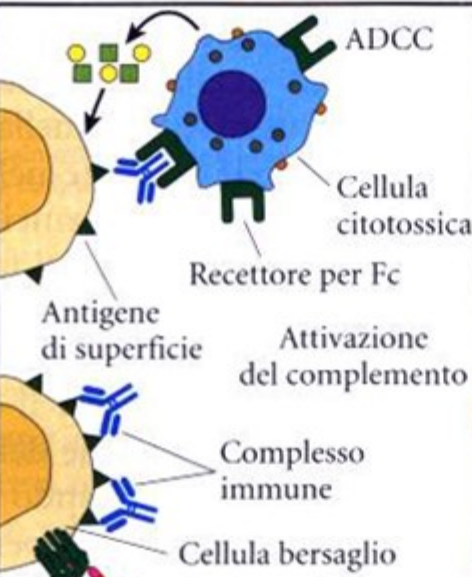
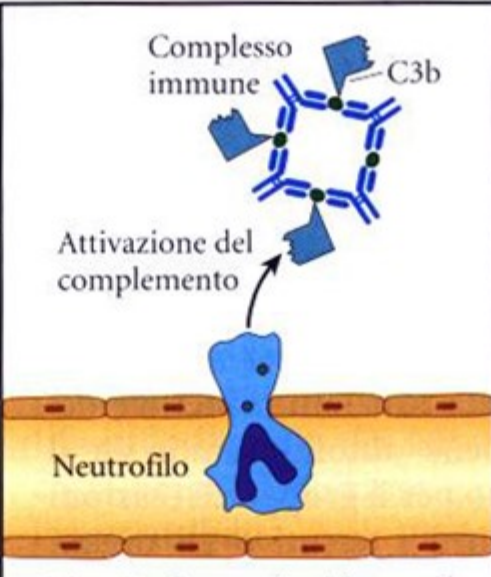
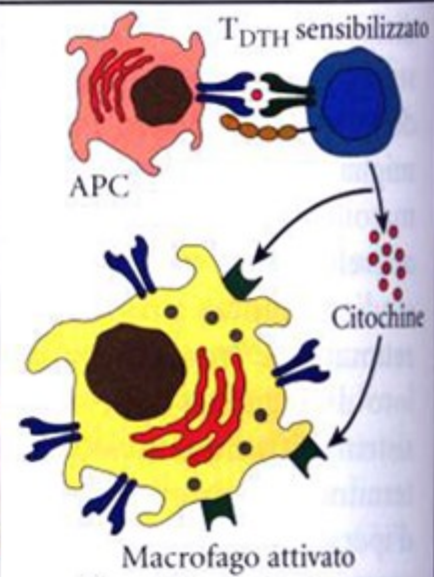
RI eccessiva o inappropriata ad un determinato Ag

- Risposta esagerata di una risposta appropriata
- Risposta ad un antigene privo di alcun potenziale citotossico (Ag self o Ag ambientale)

Classificazione di Gell e Coombs

 <p>Allergene Recettore per Fc delle IgE IgE allergene-specifiche Degranulazione</p> <p>Tipo I</p>	 <p>ADCC Cellula citotossica Recettore per Fc Cellula bersaglio Antigene di superficie Attivazione del complemento Immuno-complesso</p> <p>Tipo II</p>	 <p>Immuno-complesso C3b Attivazione del complemento Neutrofilo</p> <p>Tipo III</p>	 <p>Antigene Linfociti T_{DTH} sensibilizzati Citochine Macrofago attivato</p> <p>Tipo IV</p>
<p>Ipersensibilità mediata dalle IgE</p>	<p>Ipersensibilità mediata da IgG citotossiche</p>	<p>Ipersensibilità mediata da immunocomplessi</p>	<p>Ipersensibilità mediata da cellule</p>
<p>L'antigene induce il cross-legame delle IgE legate alle mastcellule e ai basofili con conseguente rilascio di mediatori vasoattivi</p>	<p>Ab diretti contro antigeni di membrana sono responsabili della lisi cellulare via attivazione del complemento o ADCC</p>	<p>I complessi Ag-Ab si depositano in vari tessuti inducendo l'attivazione del complemento e una risposta infiammatoria mediata da una massiva infiltrazione di neutrofilo</p>	<p>Linfociti T_{DTH} sensibilizzati rilasciano le citochine che attivano macrofagi o T_C che mediano direttamente il danno cellulare</p>
<p>Le manifestazioni cliniche sono l'anafilassi sistemica e l'anafilassi localizzata ovvero febbre da fieno, asma, allergie alimentari ed eczema</p>	<p>Le manifestazioni cliniche sono le reazioni alle trasfusioni di sangue incompatibile, l'eritroblastosi fetale e l'anemia emolitica autoimmune</p>	<p>Le manifestazioni cliniche sono la reazione localizzata di Arthus e le reazioni sistemiche quali la malattia da siero, la vasculite necrotizzante, la glomerulonefrite, l'artrite reumatoide e il lupus eritematoso sistemico</p>	<p>Le manifestazioni cliniche sono la dermatite da contatto, le lesioni tubercolari e il rigetto di trapianto</p>

Classificazione in base al tempo di insorgenza della manifestazione clinica

Immediata	Intermedia	Ritardata	
<p>Inizio nel giro di secondi, risoluzione entro 2 ore.</p> <p>Il "cross-linking" delle IgE mediato dall'antigene sulla superficie delle mastcellule induce il rilascio di mediatori vasoattivi.</p>	<p>Inizio nel giro di ore, risoluzione anche entro 24 ore</p> <p>Entrambe riguardano la formazione di complessi immuni da IgG e danno cellulare mediante attivazione complementare e di natural killer (tipo II) o di neutrofili (tipo III).</p>	<p>Inizio circa 48 ore dall'esposizione all'antigene.</p> <p>I linfociti T rilasciano citochine che attivano i macrofagi con produzione di danno cellulare.</p>	
 <p style="text-align: center;">Degranulazione delle mastcellule</p> <p style="text-align: center;">Tipo I: anafilattica</p>	 <p style="text-align: center;">Tipo II: citotossica</p>	 <p style="text-align: center;">Tipo III: da complessi immuni</p>	 <p style="text-align: center;">Macrofago attivato Type IV: cellulo-mediata</p>
<p>Manifestazioni: anafilassi sistemica o localizzata, come febbre da fieno, asma, orticaria, allergie alimentari ed eczema.</p>	<p>Manifestazioni: reazioni trasfusionali, eritroblastosi fetale e anemia emolitica autoimmune.</p>	<p>Manifestazioni: reazioni di Arthus localizzate e reazioni generalizzate come malattia da siero, vasculite necrotizzante, glomerulonefrite, artrite reumatoide e lupus eritematoso sistemico.</p>	<p>Manifestazioni: dermatite da contatto, reazioni al Micobatterio tubercolare e reazioni ai trapianti.</p>

Ipersensibilità di tipo I



mediata dalle IgE

Inizia nel giro di minuti e si risolve in 2 ore

Allergene

L'allergene è un antigene che induce una risposta immunitaria con la produzione di IgE

Caratteristiche degli allergeni

Caratteristiche degli allergeni

sorgente	particelle aerogene	dimensioni delle particelle aerogene (μm)	allergene		
			nome	PM (kDa)	funzione/omologie
acari della polvere <i>D. pteronyssinus</i>	feci	10-40	Der p 1 Der p 2	25 13	cisteina proteinasi (proteina epididimale)
gatti <i>Felis domesticus</i>	derivati epidermici	2-15	Fel d 1	36	uteroglobina
scarafaggio <i>Blattella germanica</i>	saliva	≥ 5	Bla g 2 Bla g 4 Bla g 5	36 21 23	aspartico proteasi calicina glutathione-S- transferasi
ratto <i>Rattus norvegicus</i>	urine su coperte/ lenzuola?	2-20	Rat n 1	19	feromone legante la proteina
erba	polline	30	Lol p 1	29	sconosciuta
funghi: <i>Alternaria alternata</i> <i>Aspergillus fumigatus</i>	spore spore	14 x 10 2	Alt a 1 Asp f 1		sconosciuta mitogillina

Fig. 21.3 Quando un paziente diventa "allergico" a una delle sorgenti di allergeni, significa che è stata scatenata una risposta mediata dagli anticorpi IgE diretta contro una o più proteine prodotte da acari, piante, erba, gatti o funghi. Le proteine sono prevalentemente idrosolubili con peso molecolare (PM) che varia da 10 000 a 40 000 kDalton (kDa). In molti casi la funzione delle proteine è conosciuta, anche se ancora non è del tutto chiaro se una funzione come l'attività enzimatica alteri la

capacità di tali proteine a indurre una risposta allergica. Le particelle che trasportano questi allergeni sono estremamente importanti in quanto influenzano sia la quantità degli allergeni ispirati che il loro sito di deposizione nel tratto respiratorio. Le dimensioni delle particelle aerogene variano da $\leq 2 \mu\text{m}$ per le spore di *Aspergillus* o di *Penicillium* a $\geq 20 \mu\text{m}$ per le feci di acaro e per alcuni granuli di polline (le dimensioni sono per diametro in micrometri).

10.000-40000Dal, idrosolubili, 2-40 μm

Molti allergeni presentano omologia con enzimi noti

Allergeni

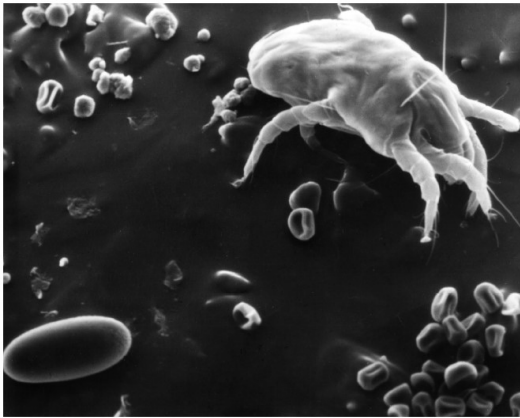


Fig. 12.4 Fotografia al microscopio elettronico del *D. pteronyssimus* con le feci dell'acaro. Fotografia gentilmente concessa da E.R. Tovey.

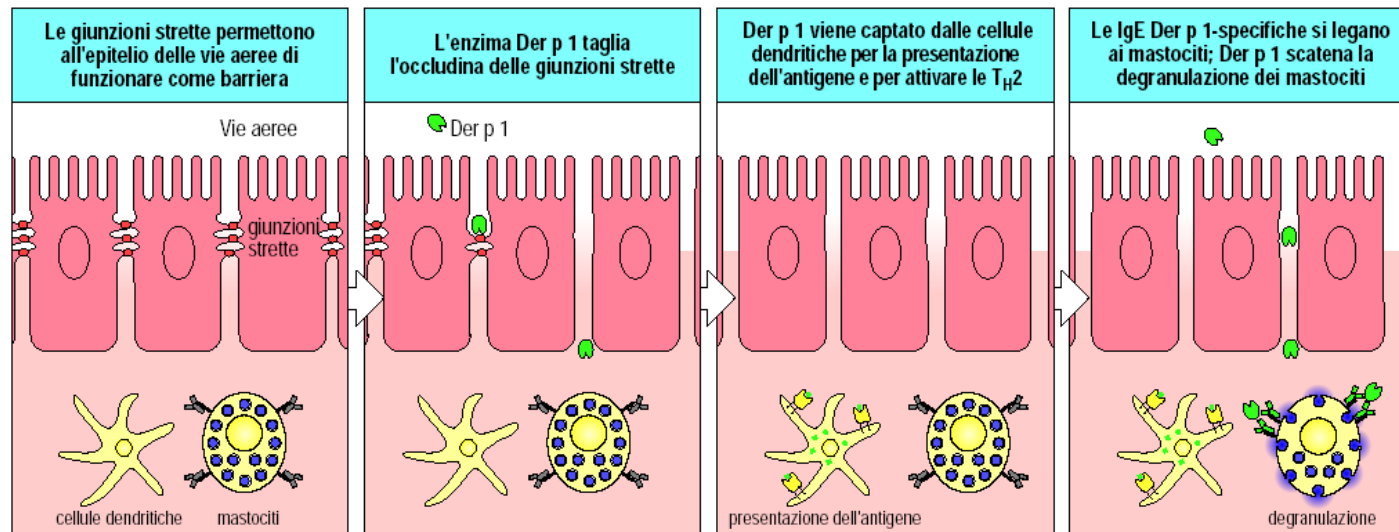


Fig. 12.5 L'attività enzimatica di alcuni allergeni permette a questi di oltrepassare le barriere epiteliali. La barriera epiteliale delle vie aeree è formata da giunzioni strette tra le cellule epiteliali. Le feci dell'acaro *D. pteronyssimus* contengono un enzima proteolitico, Der p 1, che ha le proprietà di un allergene. Questo enzima è capace di tagliare l'occludina, una proteina importante delle giunzioni strette, e quindi compromette le funzioni della barriera epiteliale. Gli antigeni fecali possono oltrepassare l'epitelio danneggiato e vengono cap-

tati dalle cellule dendritiche del tessuto subepiteliale. Der p 1 viene captato da queste cellule, che vengono attivate e migrano verso i linfonodi (non viene mostrato nella figura) dove si comportano come cellule che presentano l'antigene inducendo sia la formazione di cellule T_H2 specifiche per tale enzima che la produzione di IgE Der p 1 specifiche. Der p 1 si può quindi legare direttamente alle IgE specifiche presenti sui mastociti residenti, inducendone l'attivazione.

Allergeni

► Classificazione clinica:

Allergeni da inalazione:

di origine vegetale, animale, etc. causano patologie a carico delle vie respiratorie, soprattutto riniti, congiuntiviti ed asma bronchiale. Costituiscono i 2/3 delle sindromi allergiche.

Allergeni

Allergeni da inalazione:

Riniti allergiche (febbre da fieno)	Pollini (ambrosia, codolina, betulla) Feci degli acari	Inalazione	Edema o irritazione della mucosa nasale
Asma	Forfora (gatto) Pollini Feci degli acari	Inalazione	Costrizione bronchiale Aumento di produzione di muco Infiammazione delle vie aeree

Allergeni



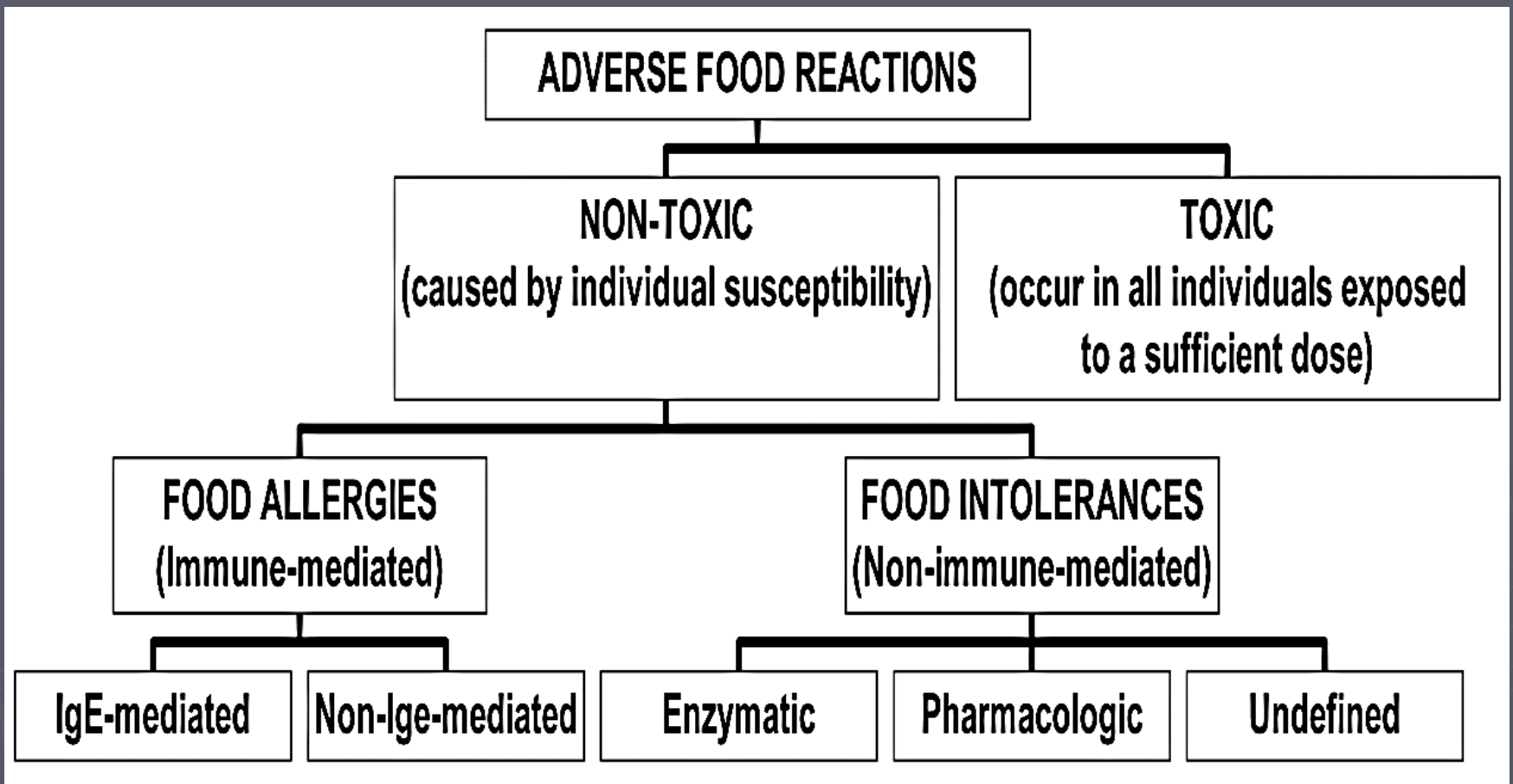
► Allergeni da ingestione:

- Alimentari (di tipo animale o vegetale)
causano manifestazioni a carico della cute,
delle mucose, e di altri apparati, di diversa
gravità.

- Sostanze chimiche diverse (aditivi)

- Farmaci

Allergia ai cibi	Noccioline americane Arachidi Crostacei Latte Uova Pesce	Orale	Vomito Diarrea Prurito (rossore) Orticaria Anafilassi (raramente)
------------------	---	-------	---



The difference between milk allergy and lactose intolerance is difficult to distinguish at first sight, as the symptoms are the same. However, if there are IgE-antibodies present in the blood, it's about milk allergy. But when the enzyme lactase is deficient or even absent, food intolerance can be assigned as disease form

Allergeni



► Allergeni da iniezione:

- Farmaci (antibiotici, miorilassanti)
- Veleno di insetti (imenotteri: ape, vespa, calabrone, etc..).

Possono causare disturbi di varia gravità, ma in individui sensibilizzati, possono essere responsabili di quadri gravissimi (shock anafilattico).

Shock anafilattico

- ▶ “Reazione grave, a rapida insorgenza che può portare a morte”.
- ▶ Si associa a ipotensione, sincope, dispnea, angioedema (ipersensibilità immediata-IgE).
- ▶ Cause diverse: farmaci, alimenti, latex, puntura d’insetti.

Allergia al lattice

Dermatite allergica da contatto o di tipo IV (da ipersensibilità ritardata)

- implica una reazione di sensibilità cellulo-mediata agli agenti chimici impiegati nella lavorazione del lattice
- insorgenza: tipicamente da 6 a 48 ore dopo il contatto
- **segni e sintomi:** eritema, vesciche, papule, croste, prurito

Ipersensibilità immediata o di tipo I

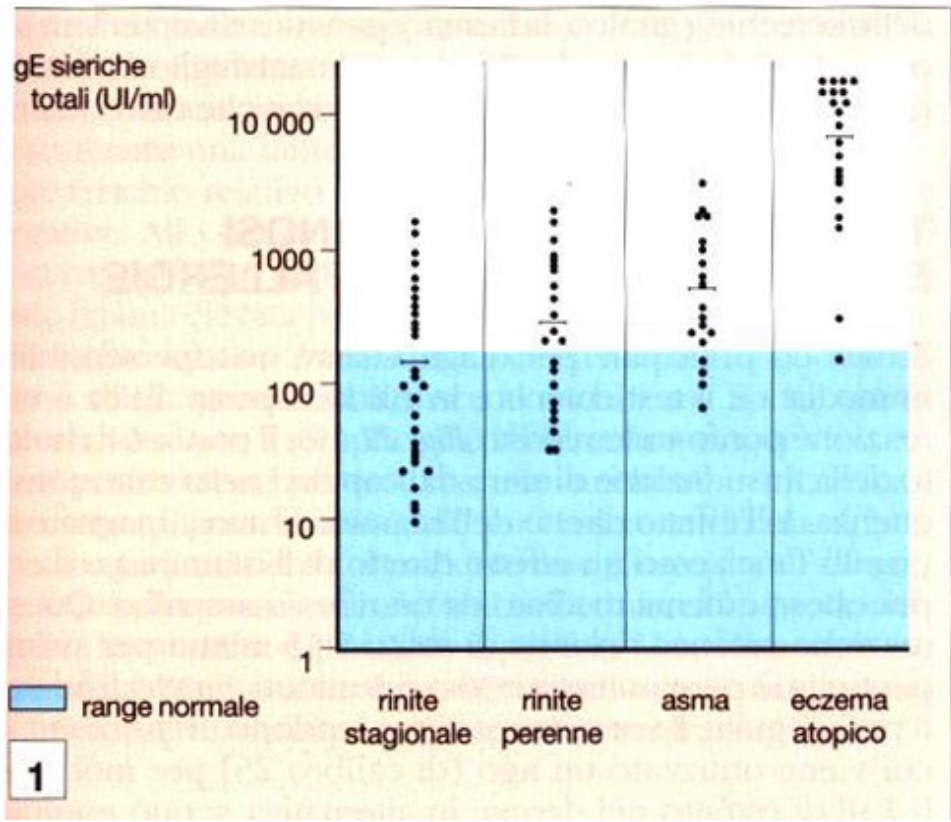
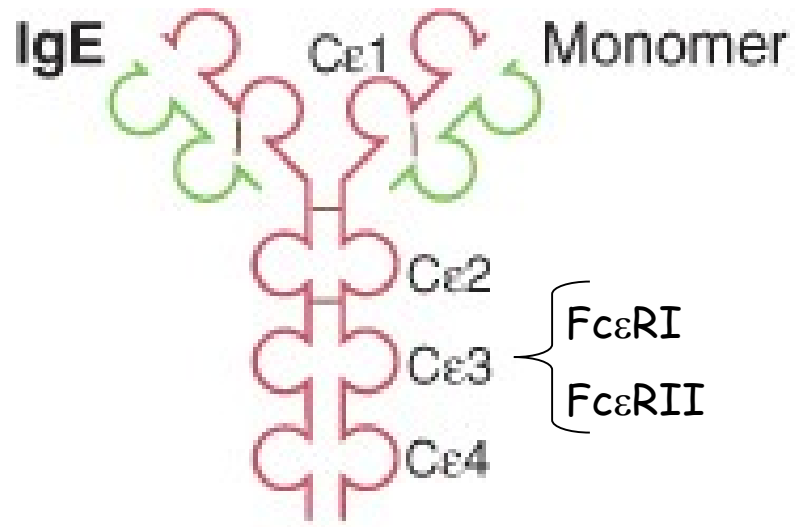
- è dovuta ad una sensibilizzazione mediata da anticorpi IgE specifici per le proteine contenute nel lattice
- insorgenza: in genere dopo pochi minuti dal contatto; più raramente, si può verificare dopo tempi più lunghi, comunque entro 2 ore dall'esposizione
- **segni e sintomi:** vanno dall'orticaria, localizzata o generalizzata, a quadri più complessi, caratterizzati da crampi addominali, nausea, vomito, angioedema, broncospasmo, rinocongiuntivite, fino allo shock anafilattico

La maggior parte degli individui che incontra questi antigeni produce anticorpi di classe IgM, IgG o IgA



Bambini che crescono in casa con un gatto possono sviluppare IgG4 senza diventare allergici. La risposta IgG4 è una caratteristica della immunità/tolleranza al veleno di insetti, Ag alimentari etc.

- L'ipersensibilità di tipo primo o ipersensibilità immediata è caratterizzata dalla produzione di anticorpi **IgE** diretti contro proteine eterologhe comunemente presenti nell'ambiente



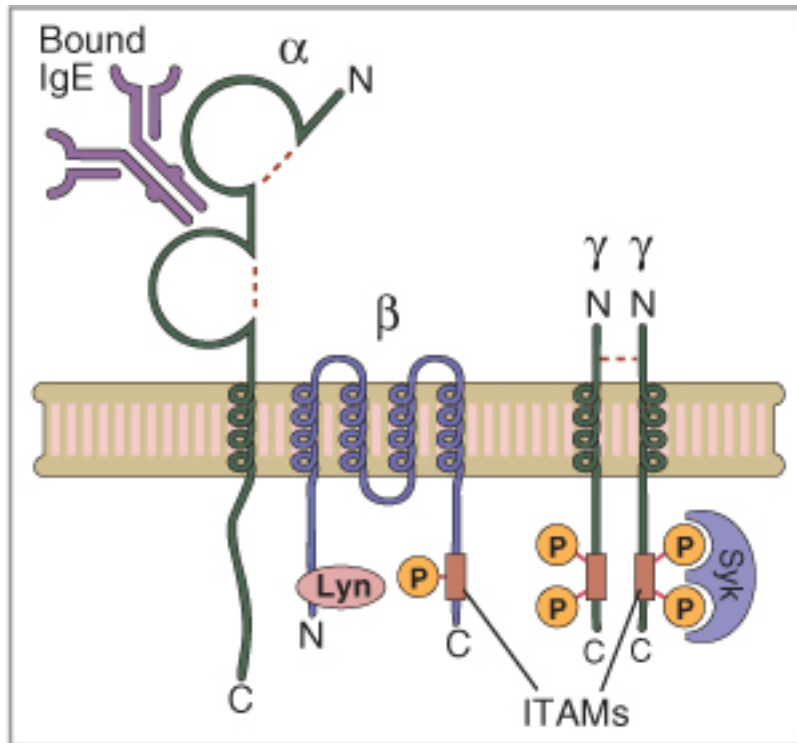
(1IU=2,4ng)

Sono sintetizzate in piccole quantità in risposta ad allergeni e parassiti

- emivita 2-3gg

IgE legate a R su MC e Ba stabilizzate per settimane

Recettore ad alta affinità per le IgE (Mastcellule, Basofili)

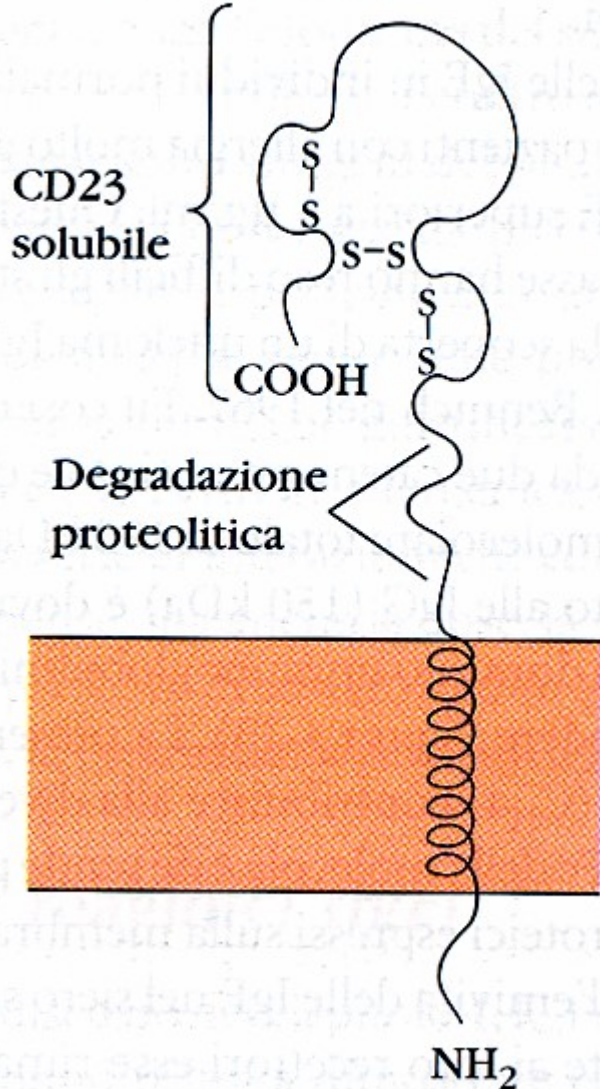


Il trattamento in vitro con IgE
provoca aumento del
recettore

Mastociti di topi KO per IgE
presentano livelli molto bassi
del recettore

Recettore a bassa affinità per le IgE

(b) FcεRII (CD23):
Recettore per le IgE a bassa affinità



M, B, DC follicolari

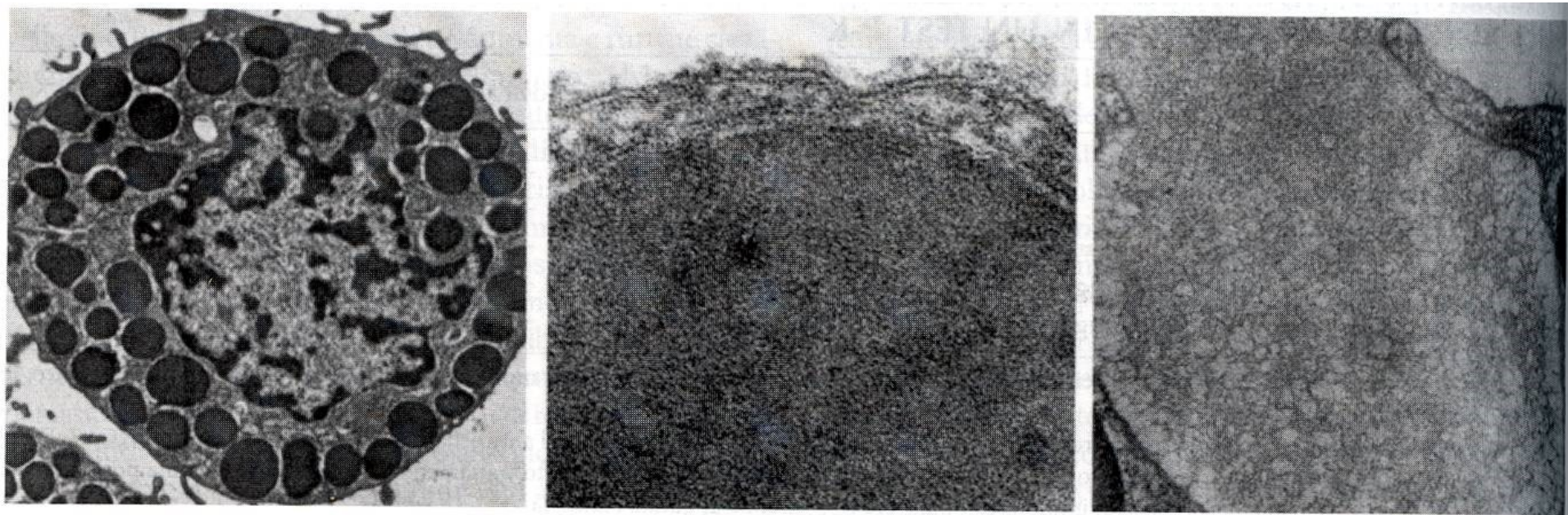
Struttura correlata alle lectine di tipo C dei mammiferi.

Ruolo biologico non ancora chiarito.

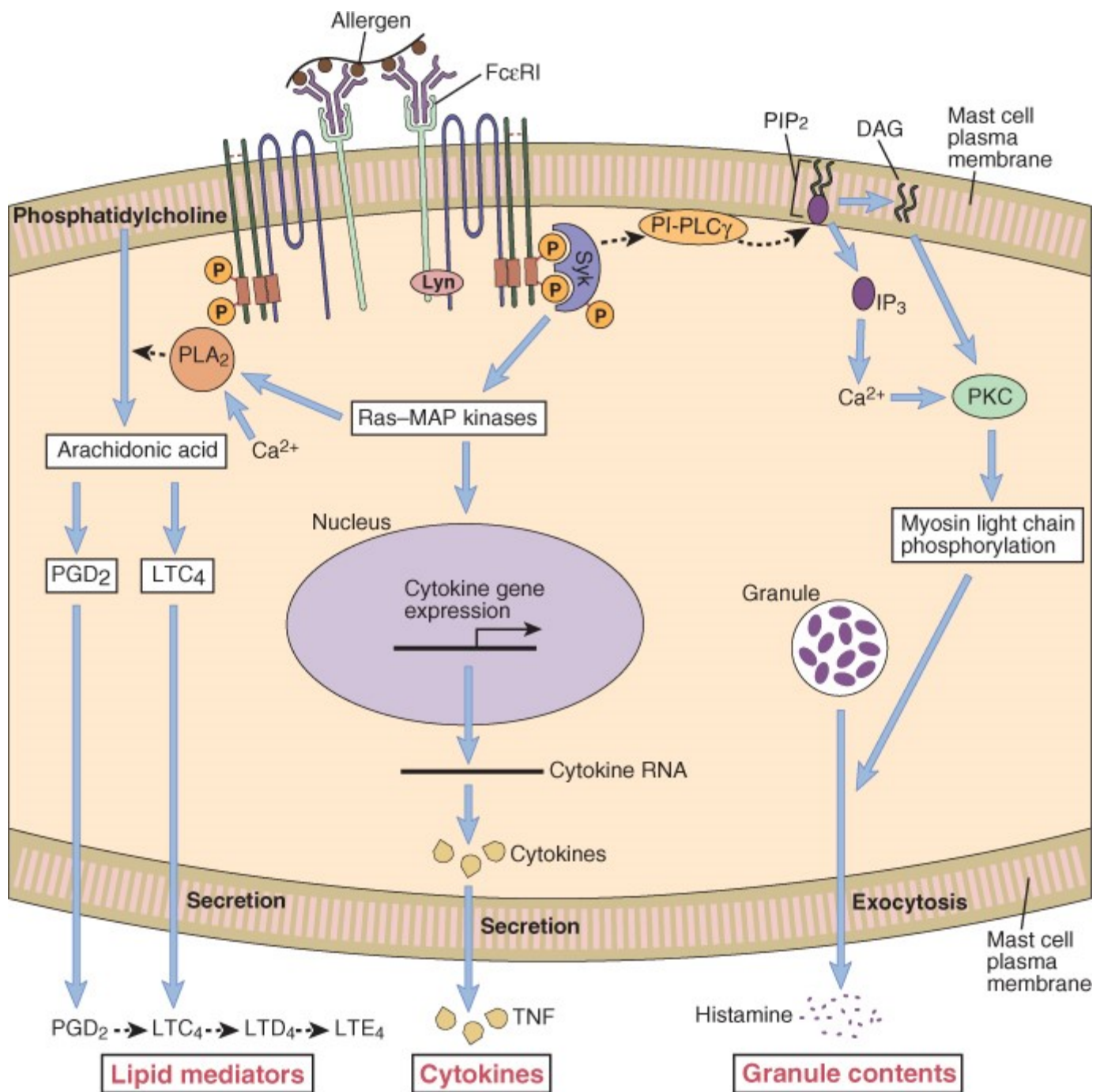
sCD23 induce un aumento della produzione di IgE da parte di B linfociti

**Individui atopici hanno +
CD23 sulla membrana e
sCD23**

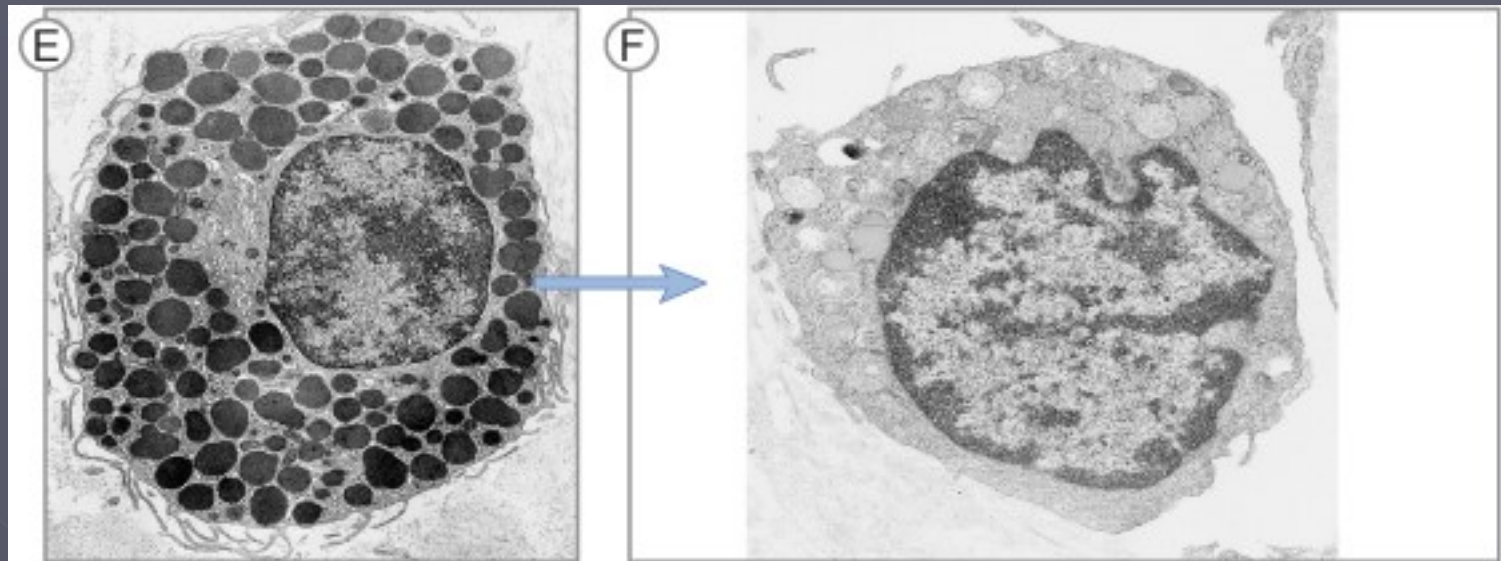
I mastociti negli individui allergici



- Aumentano di numero in risposta all'infiammazione
- **Individui allergici** reclutano mastcellule nella cute e nel naso in seguito a esposizione all'allergene dal **sottoepitelio all'epitelio**
- (polmone e intestino forse meccanismo analogo)



Degranulazione delle mastcellule



© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

Classe del prodotto	Esempi	Effetti biologici
Enzima	Triptasi, chimasi, catepsina G, carbosipeptidasi	Rimodellamento della matrice dei tessuti connettivi
Mediatore tossico	Istamina, eparina	Tossico per i parassiti Aumenta permeabilità vascolare Causa contrazione dei muscoli lisci

Istamina

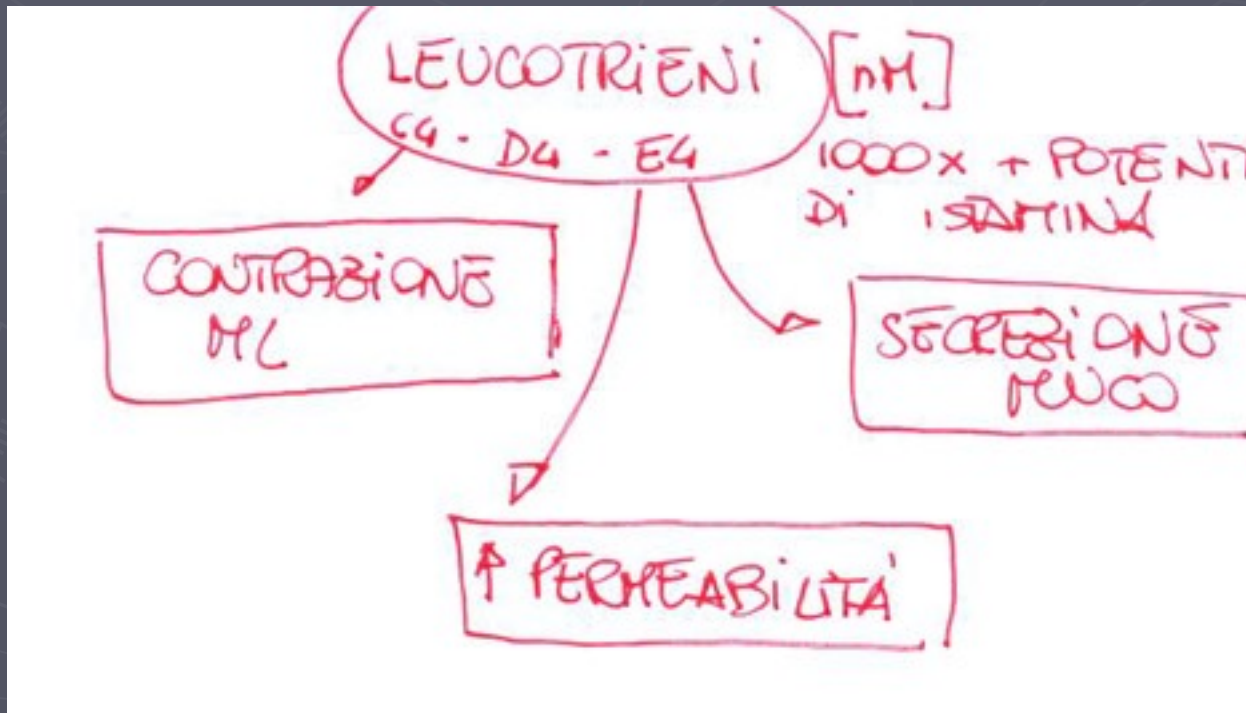
- ▶ Vasodilatazione
- ▶ Aumentata permeabilità vascolare
- ▶ Nervi: prurito, starnuto
- ▶ Aumentata secrezione di muco nei bronchioli
- ▶ Contrazione della muscolatura liscia



LTC₄, LTD₄, LTE₄ : SRS-A (sostanza lenta dell'anafilassi)

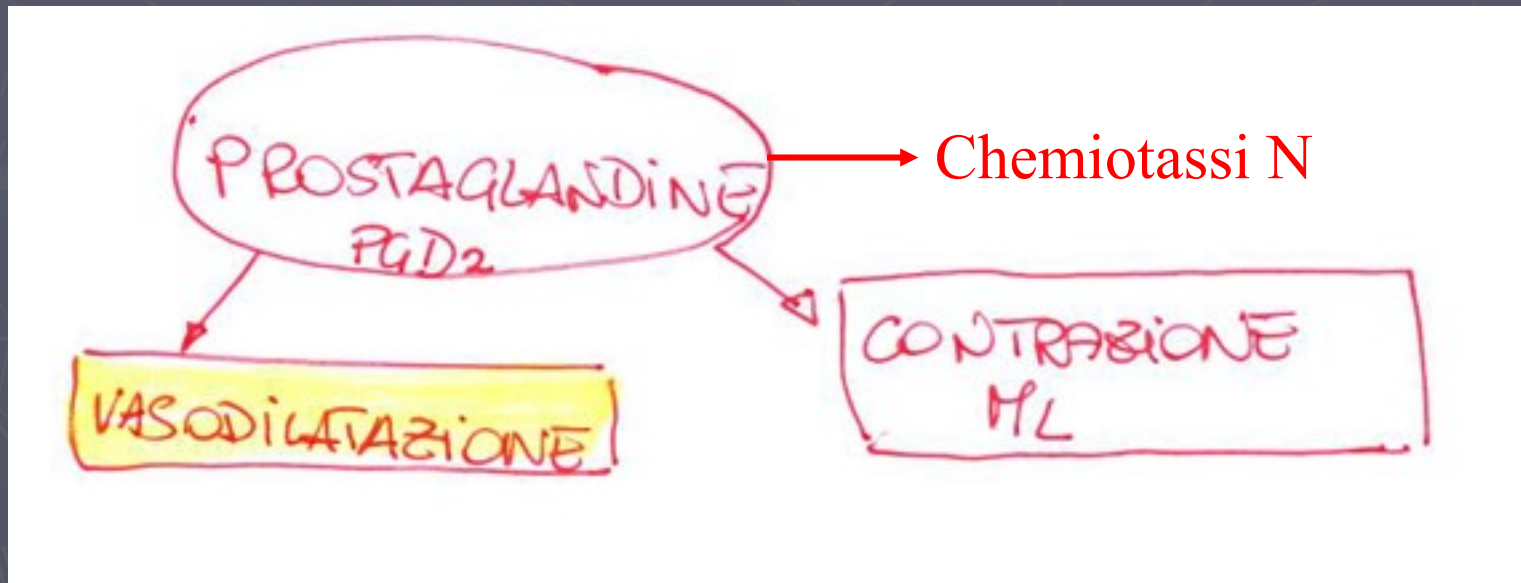
derivati dell'acido arachidonico generati dalla **lipossigenasi**

Principali mediatori della broncocostrizione dell'asma



PGD₂: principale derivato dell'acido arachidonico generato dalla cicloossigenasi

Sintesi inibita da inibitori della **ciclossigenasi** (aspirina e farmaci antiinfiammatori non steroidei)

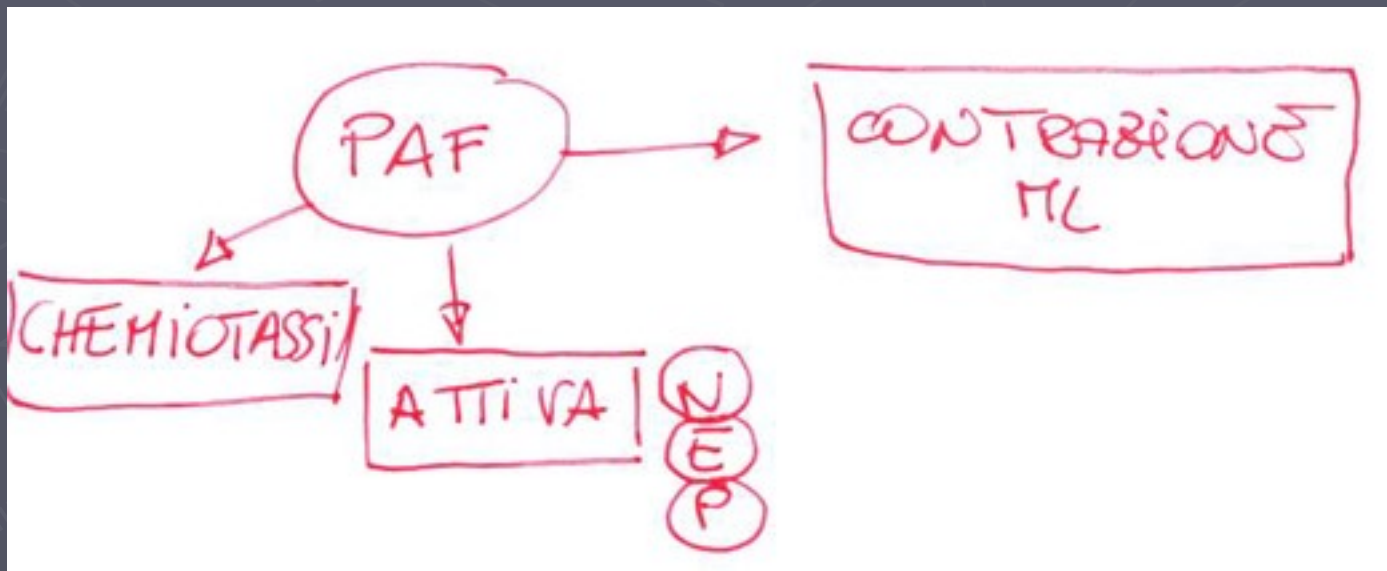


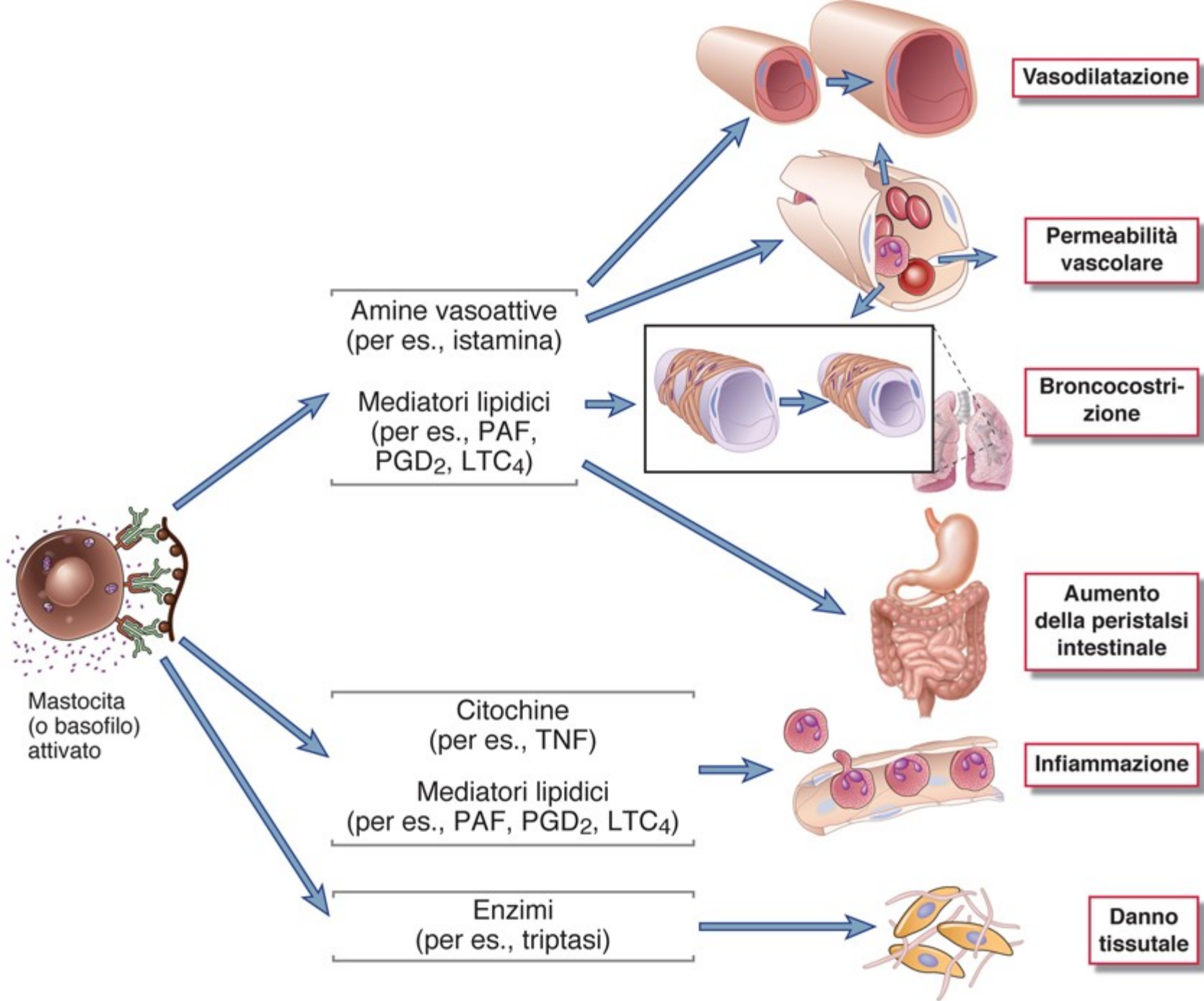
PAF: (fattore di attivazione piastrinica)

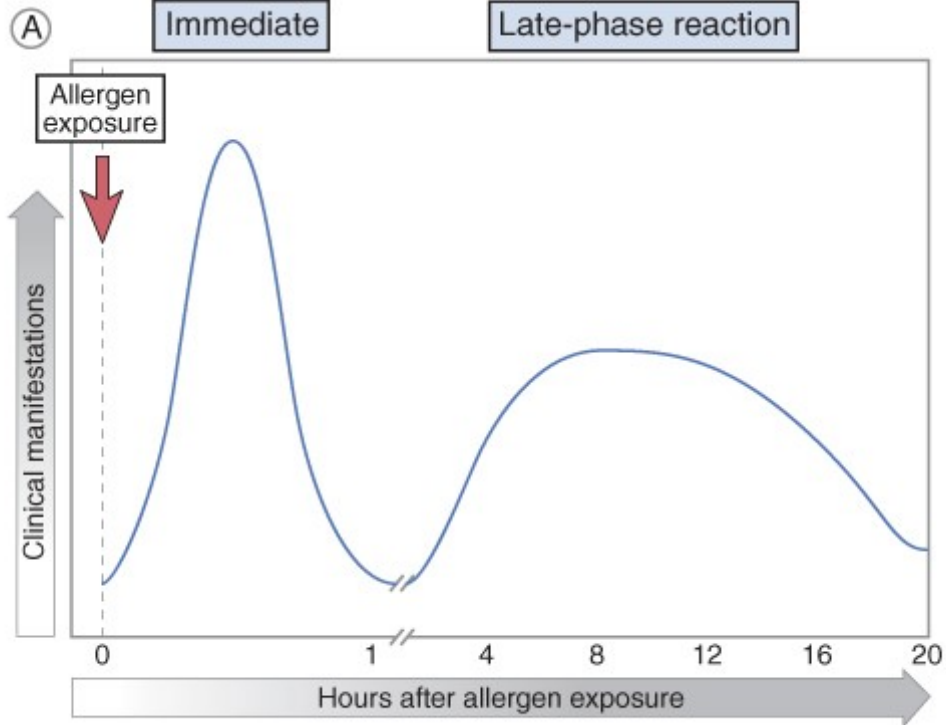
Attiva i leucociti

PAF idrolasi controlla sua azione biologica

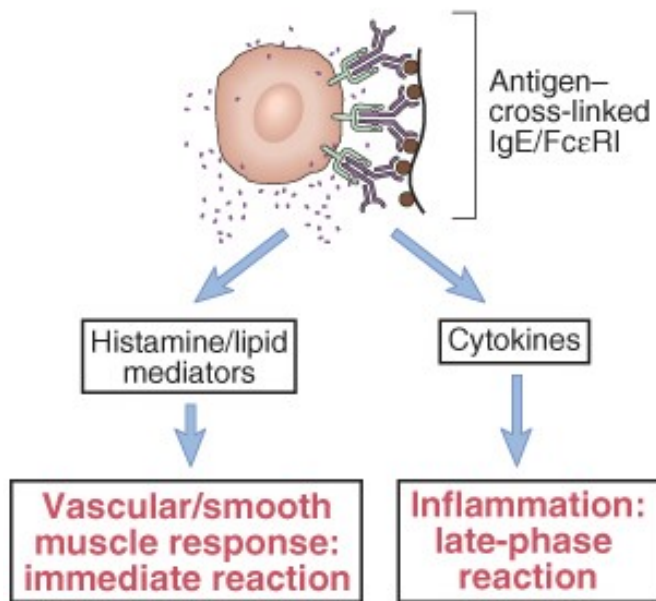
Deficit genetico di PAF-idrolasi in bambini con asma







© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com



La fase tardiva è caratterizzata dall'accumulo di N, E, Mφ e Th2

Il semplice rilascio di istamina non spiega l'infiammazione cronica che insorge nei polmoni di pazienti asmatici e nella cute dei soggetti con dermatite atopica

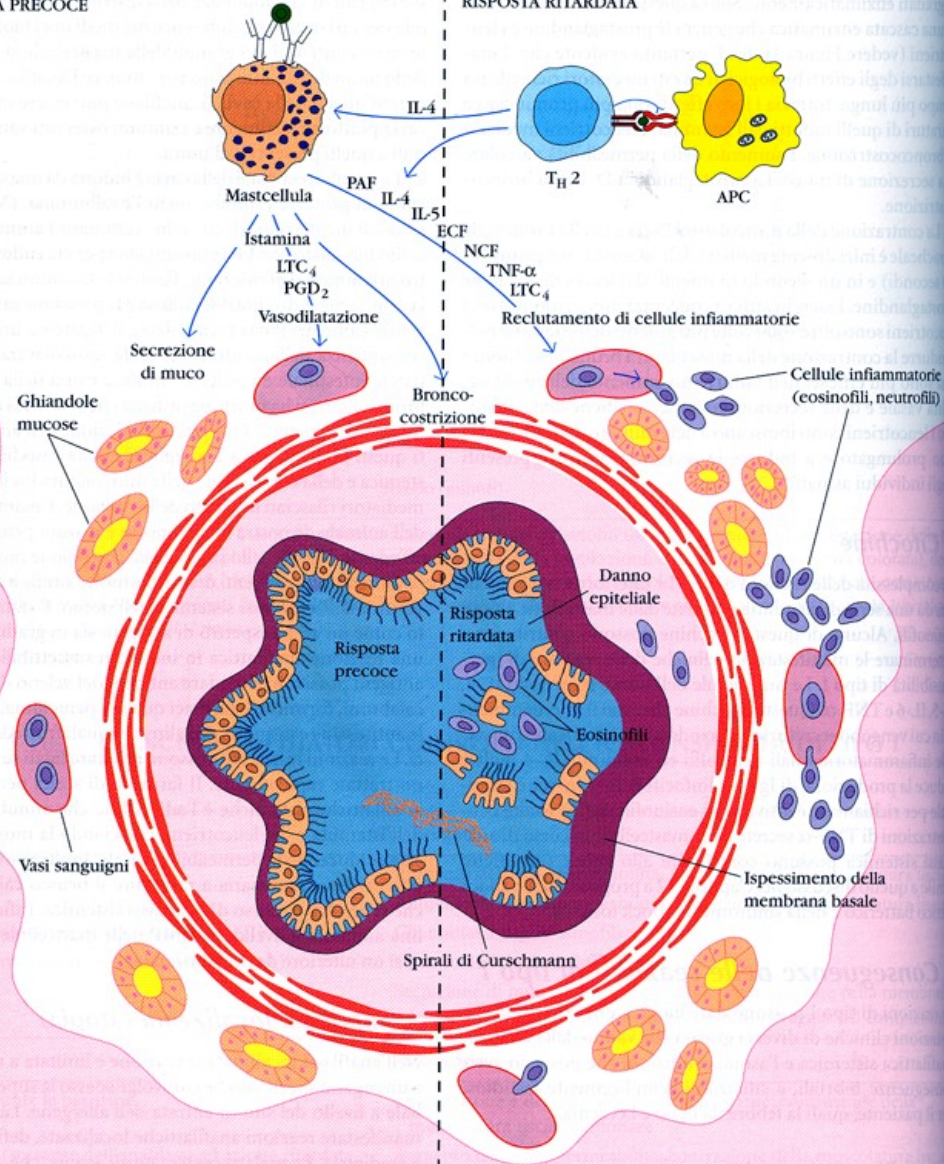


prurito, eritema,
desquamazione e croste

Fig. 19.26 Aspetto dell'eczema atopico nella fossa poplitea di un bambino allergico a riso e uova.

RISPOSTA PRECOCE

RISPOSTA RITARDATA



RISPOSTA PRECOCE (minuti)

Istamina
PGD₂
LTC₄

Vasodilatazione
Broncocostrizione
Secrezione di muco

RISPOSTA RITARDATA (ore)

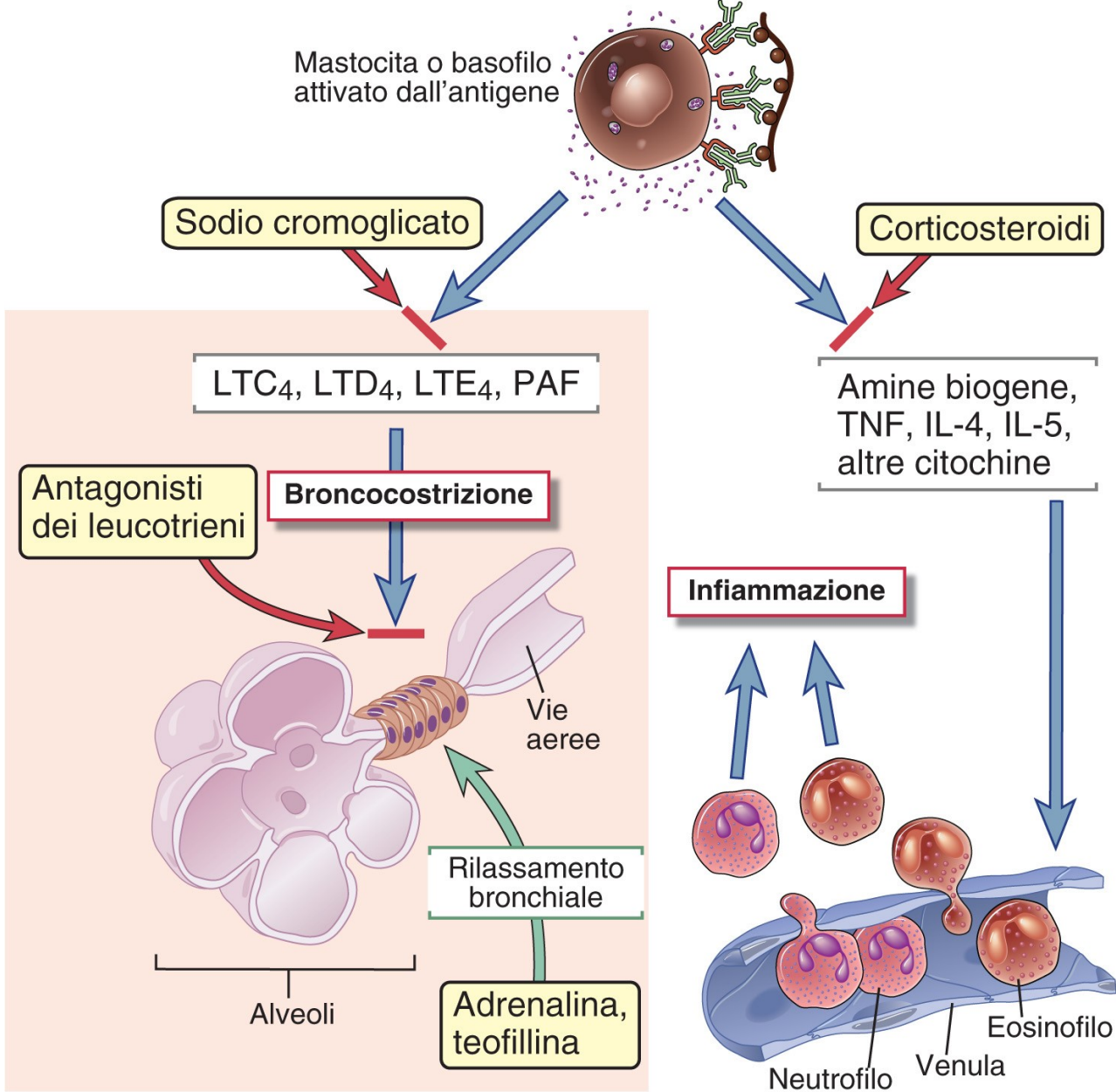
IL-4, TNF-α, LTC₄
PAF, IL-5, ECF
IL-4, IL-5

Aumentata adesione cellulare
Migrazione leucocitaria
Attivazione leucocitaria

Le cellule possono creare alterazioni croniche del parenchima polmonare con

- iperplasia delle cellule caliciformi,
- deposizione di collagene al di sotto della MB e
- iperplasia della muscolatura liscia

Queste cellule inoltre stimolano una iperreattività bronchiale aspecifica.



Antistaminici (H1-antagonisti)

Non sempre efficace

Non utili nel trattamento dell'asma perché istamina ruolo modesto

Adrenalina:
farmaco salvavita

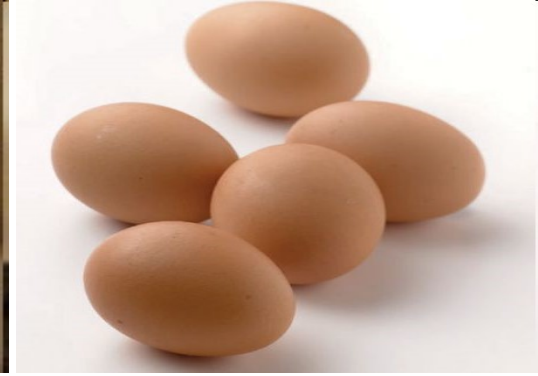
per via sistemica interrompe gli effetti broncocostrittori e vasodilatatori, migliora gittata cardiaca

Aumento della concentrazione di cAMP nelle cellule muscolari lisce

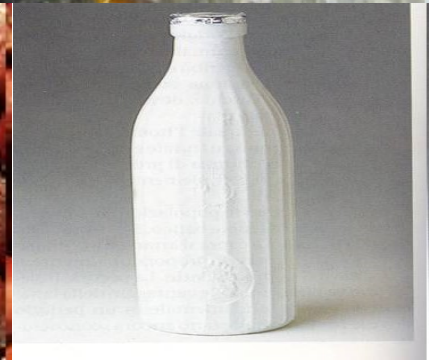
Immunoterapia

Somministrazione mAb anti IgE

Piccole dosi crescenti di antigene somministrate per via sottocutanea inducono riduzione IgE e aumento IgG



Diagnostica allergologica



Diagnostica allergologica

► Test in vivo: test di primo livello

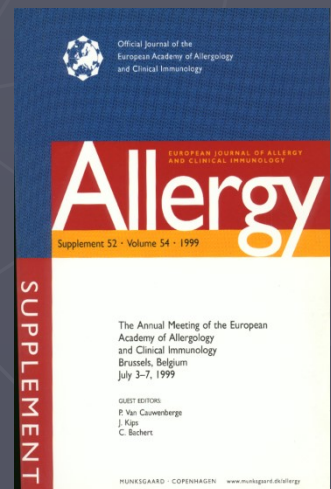
- prick test
- prick by prick
- test di scatenamento
- patch test

EAACI

European Academy of Allergy and Clinical Immunology



“il prick test rappresenta, se correttamente eseguito, il più conveniente, specifico ed economico test di screening per le allergopatie”



Prick test

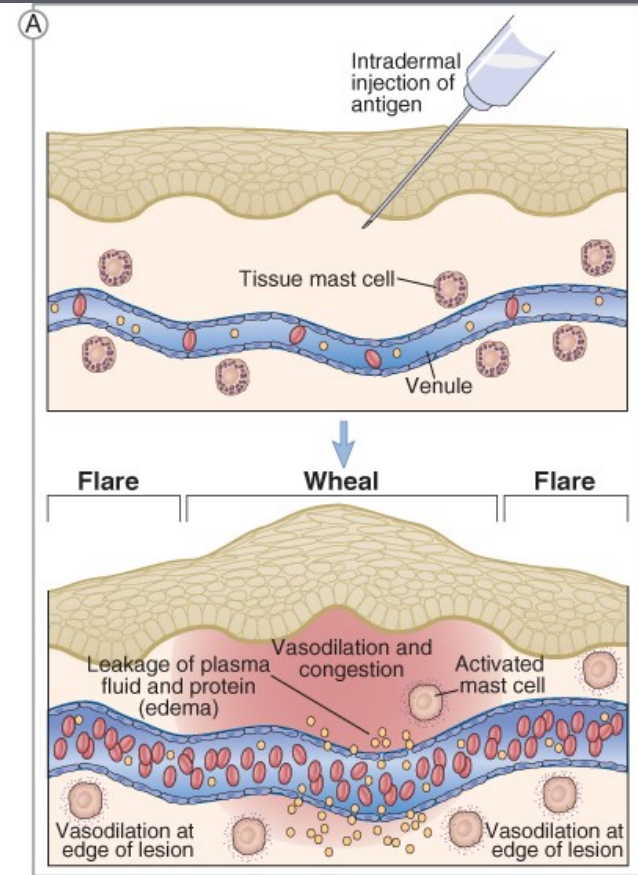


Acari	Latte
Gatto	Uovo
Alternaria	Frumento
Graminacee	Riso
Parietaria	Patata
Ambrosia	Pomodoro
Betulla	Arachidi
Olivo	Merluzzo
Cipresso	Olivo.
Nocciolo	

Prick test

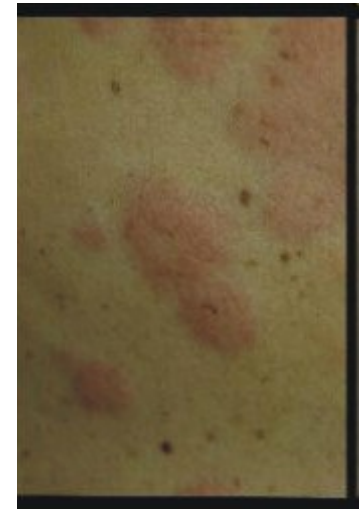
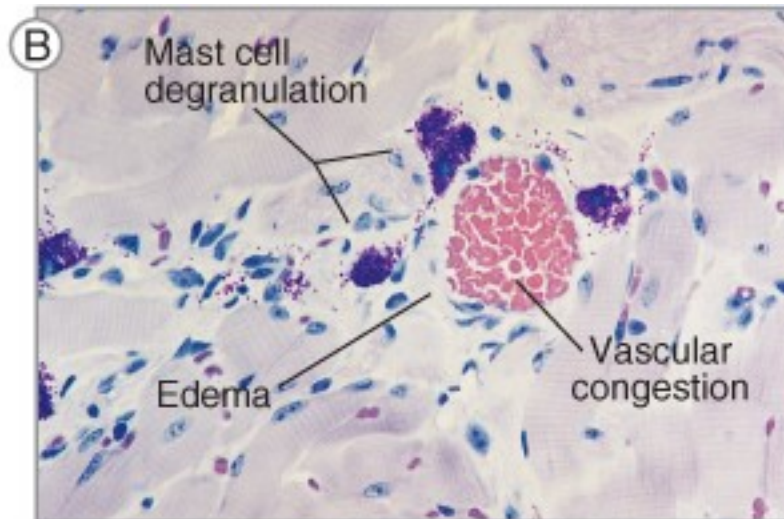
Iniezione intradermica degli allergeni

Formazione entro 5-15' di una reazione ponfo-eritematosa



Reazione ponfo-eritematosa

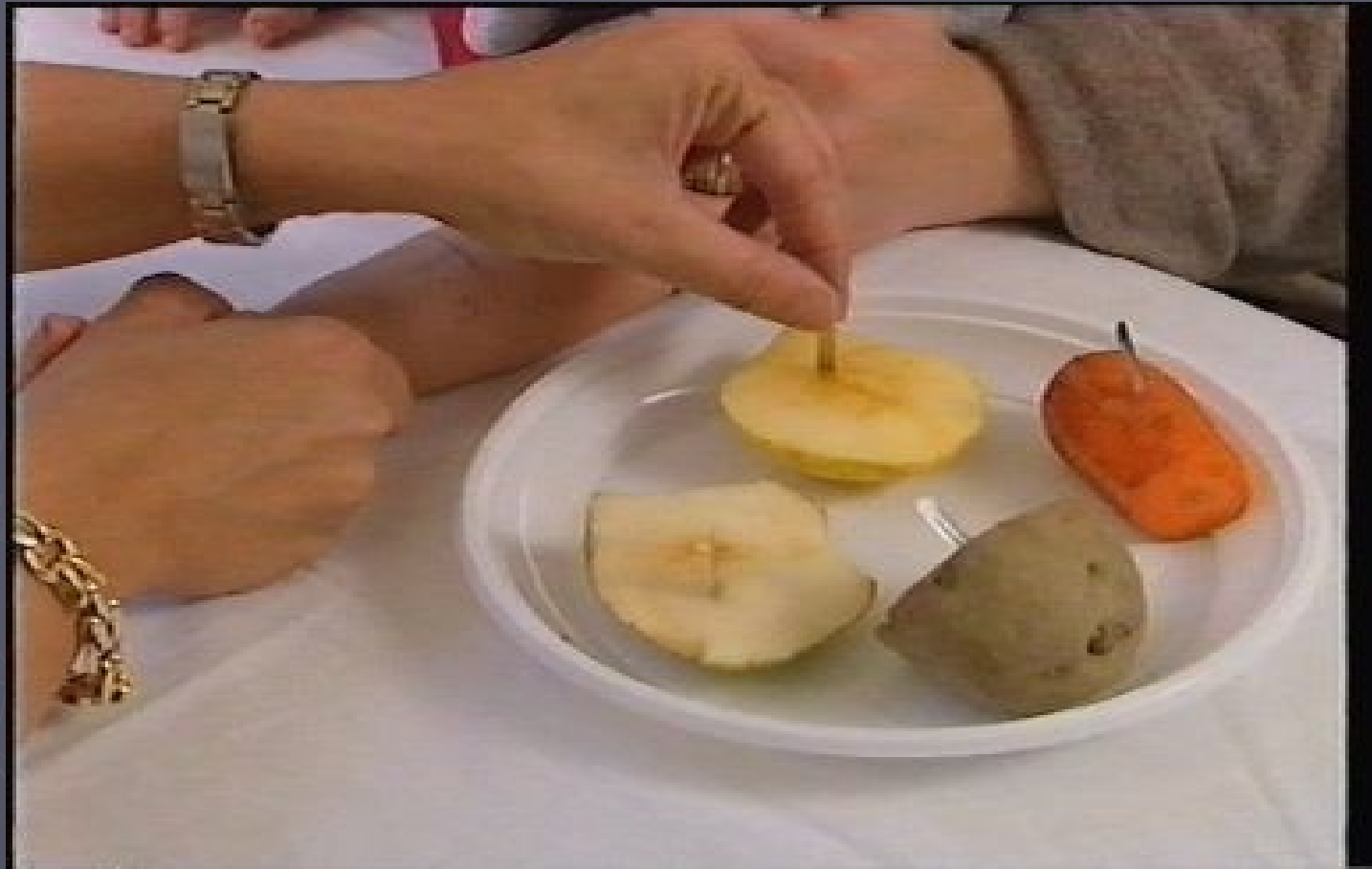
Arrossamento e rigonfiamento locale che si osserva nella cute sede di una reazione di ipersensibilità immediata. La reazione ponfoide è conseguenza **dell'aumento della permeabilità vascolare**, mentre l'eritema deriva dalla **vasodilatazione** che comporta aumento del flusso sanguigno. Entrambi questi fenomeni sono legati al rilascio di mediatori (quali l'istamina che si trova preformata in granuli mastocitari) da parte dei mastociti attivati presenti nel derma.



Prick by prick

- ▶ Può essere utile soprattutto per gli alimenti (eseguire i test cutanei con alimenti freschi).
- ▶ Si introduce la lancetta nell'alimento da testare e poi si procede con la tecnica del prick classico, e lettura dopo 15 minuti.

Prick by prick



Prick by prick



Prick e Prick by prick

- ▶ La lettura va fatta 15 minuti circa dopo la puntura con lancetta sterile.
- ▶ Per la quantificazione del ponfo, si considera positivo quando sia di diametro $>$ di 3 mm. Rispetto al controllo negativo.
- ▶ Fare attenzione all'alone che può formarsi attorno al ponfo.
- ▶ E' molto utile conservare in cartella la misura delle positività dei prick.

Prick e prick by prick

- ▶ Sono rare ma possibili le reazioni allergiche di tipo acuto e di tipo ritardato.
- ▶ Controllo positivo con istamina.
- ▶ Controllo negativo con fisiologica.

TEST CUTANEO PER LA IDENTIFICAZIONE DELLE REAZIONI DI IPERSENSIBILITA' DI TIPO I

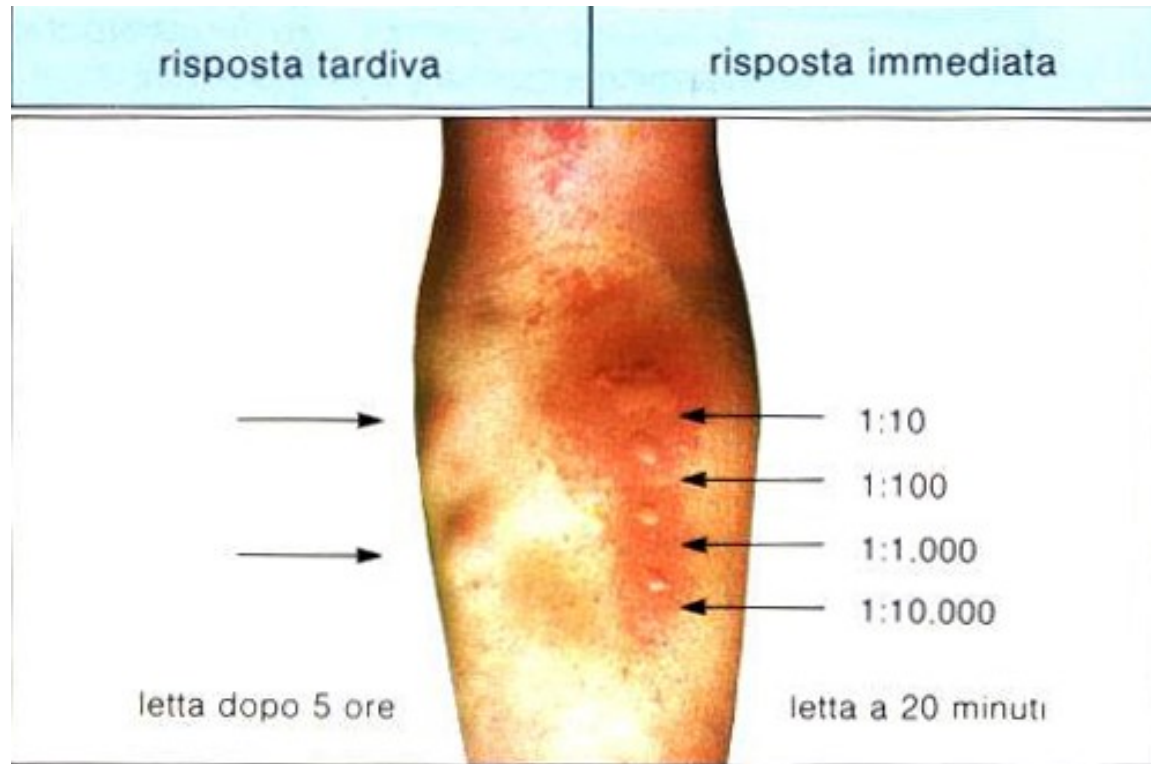
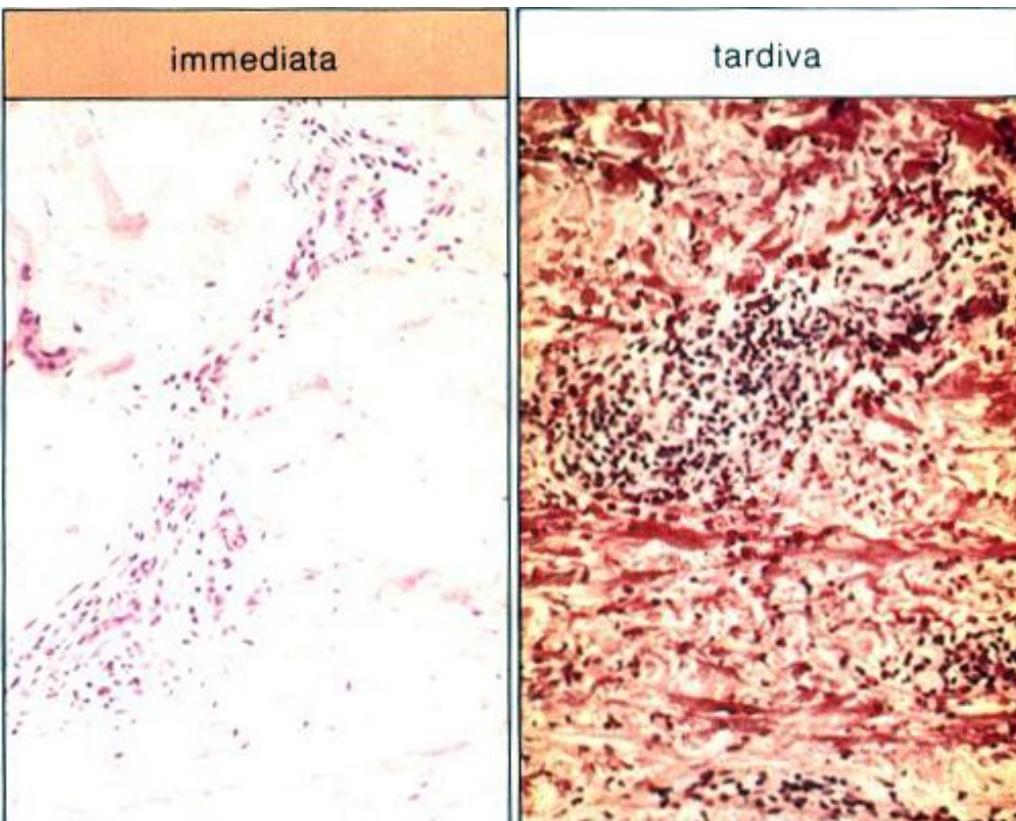


Fig. 19.24 Test cutanei (prick test) con allergene di polline d'erba in un paziente con tipica febbre da fieno estiva. I test cutanei vennero effettuati 5 ore (a sinistra) e 20 minuti (a destra) prima della fotografia. I test sulla destra mostrano una tipica titolazione di una reazione immediata pomfo-eritematosa di tipo I. La reazione cutanea di fase tardiva (a sinistra) può essere osservata chiaramente alla 5^a ora, specialmente se è stata preceduta da una notevole risposta immediata. Vengono forniti i dati della diluizione dell'allergene.

Reazioni cutanee immediate e tardive



- Usando il prick skin test o il metodo di test cutaneo intradermico una reazione immediata ponfo-eritematosa è spesso seguita da una reazione di fase tardiva che può durare 24h, la reazione è più estesa e generalmente più edematosa.
- Nella reazione tardiva l'infiltrato è denso con numerosi eosinofili e basofili.

TEST CUTANEO PER LA IDENTIFICAZIONE DELLE REAZIONI DI IPERSENSIBILITA' DI TIPO I

(Patch test per l'atopia)



Fig. 19.27 Test di applicazione cutanea in un paziente con eczema atopico usando antigeni purificati dall'acaro della polvere di casa (*Dermatophagoides pteronyssinus*). La cheratina di superficie di un'area non affetta viene rimossa mediante lieve abrasione (a sinistra) e l'estratto viene posto sulla cute e occluso per 48 ore, tempo al quale l'area viene esaminata (a destra). Le lesioni sono macroscopicamente eczematose e microscopicamente contengono infiltrati di eosinofili e basofili. Per cortesia del Dr. E.B. Mitchell.



Fig. 12.4 Fotografia al microscopio elettronico del *D. pteronyssinus* con le feci dell'acaro. Fotografia gentilmente concessa da E.R. Tovey.

E, B, TH2

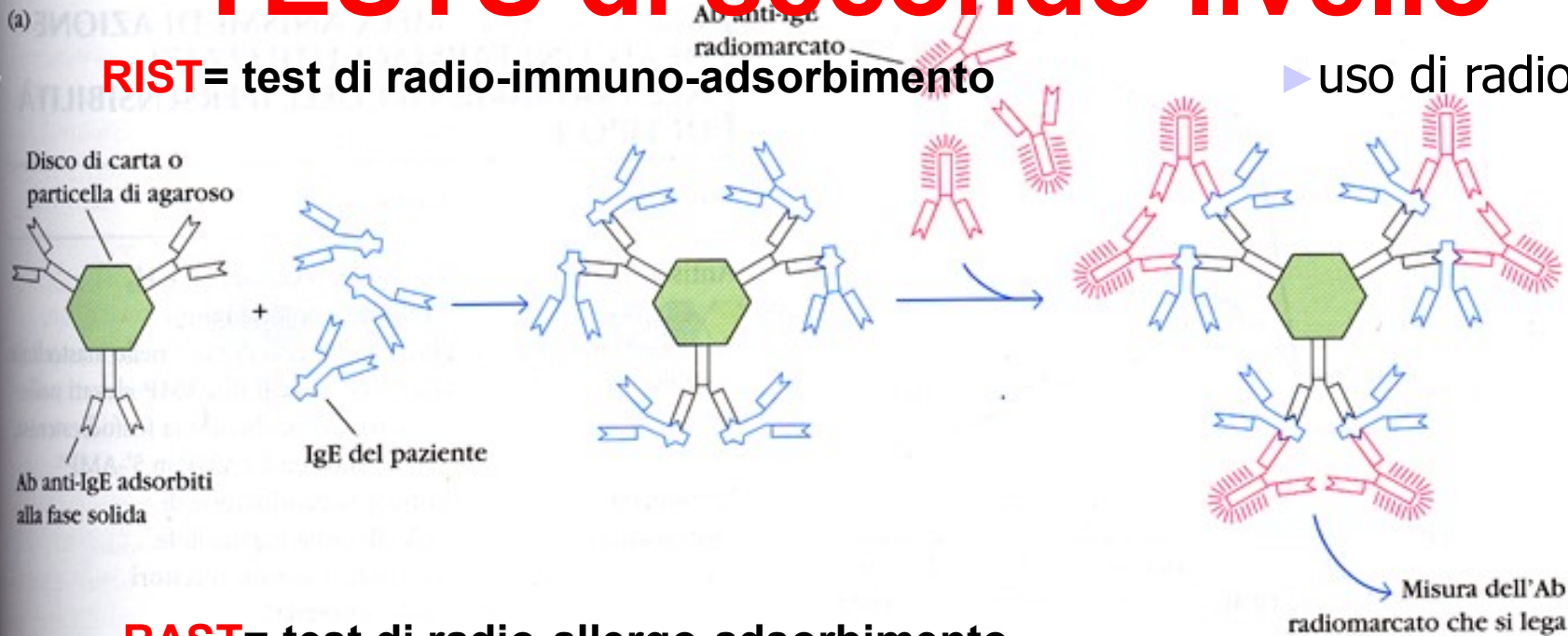
Test di scatenamento

- ▶ In ambiente ospedaliero controllato, con assistenza dell'allergologo.
- ▶ Si fa un test in doppio cieco valutando la comparsa di sintomi acuti alla somministrazione dell'alimento sospetto.
- ▶ E' un test non privo di rischi per il paziente.

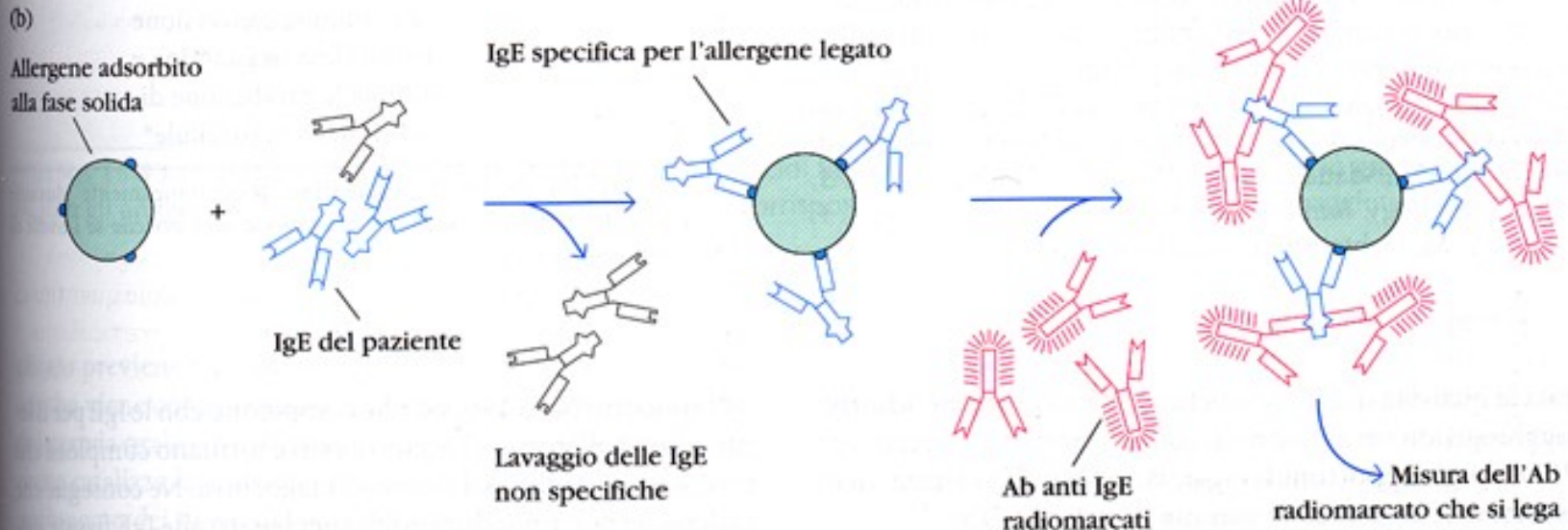
TESTS di secondo livello

RIST = test di radio-immuno-adsorbimento

▶ uso di radiosotopi.



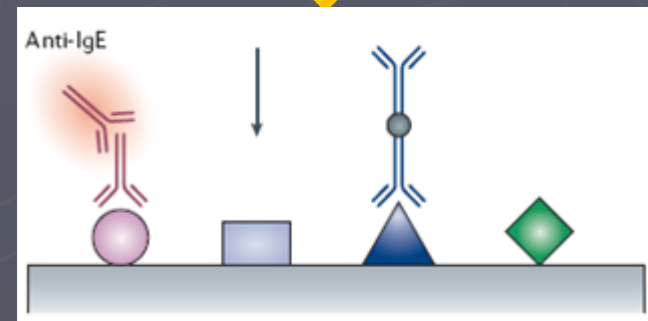
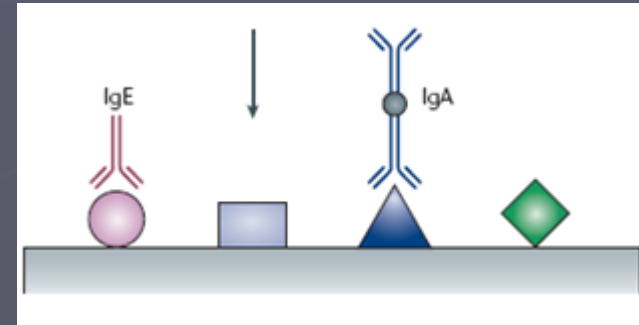
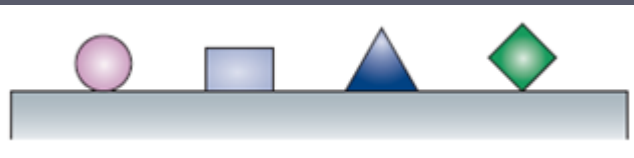
RAST = test di radio-allergo-adsorbimento



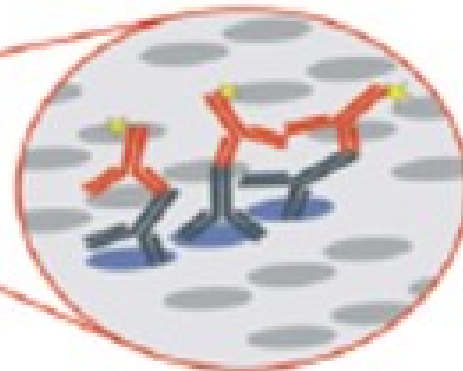
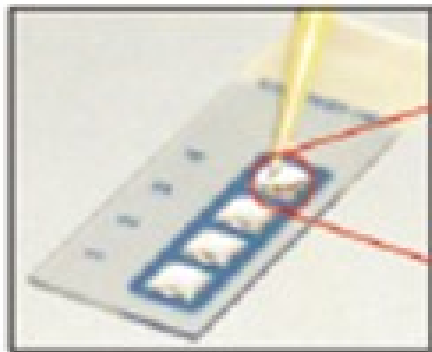
Proteomica per le IgE specifiche: **ISAC**

- ▶ ISAC è un test in vitro per la determinazione semiquantitativa delle IgE specifiche presenti nel siero.
- ▶ Gli allergeni impiegati sono in forma di proteine ricombinanti, immobilizzate su di un **microarray**
- ▶ Le IgE specifiche del paziente, si legano agli allergeni ricombinanti.

ISAC

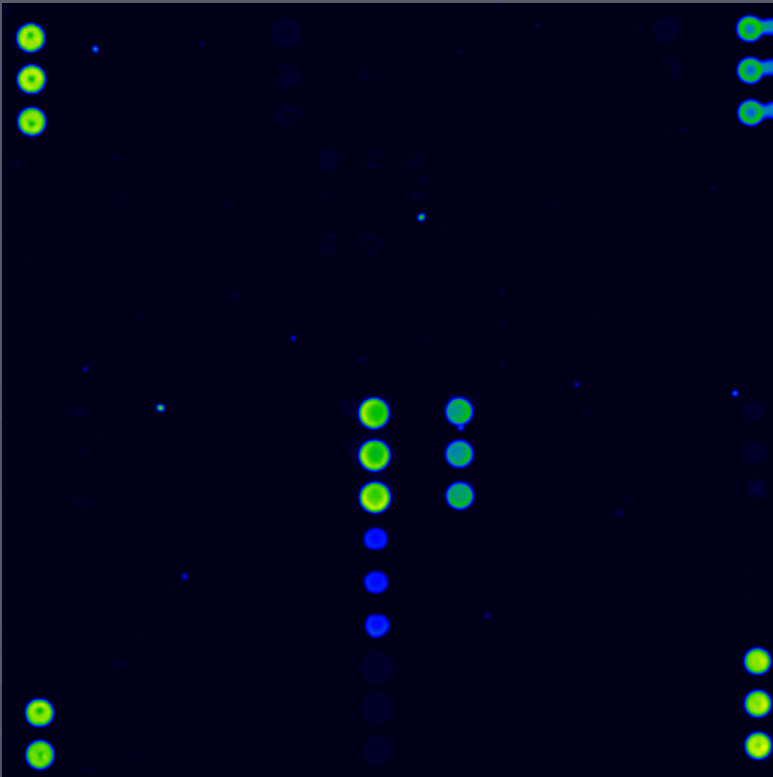


Una successiva reazione con un anticorpo marcato con un fluorocromo, diretto contro le IgE legate agli allergeni, e la scansione con un lettore laser, permette di evidenziarle.



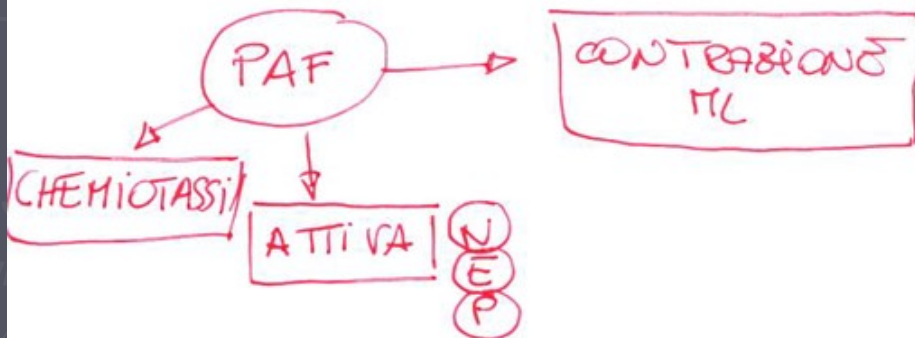
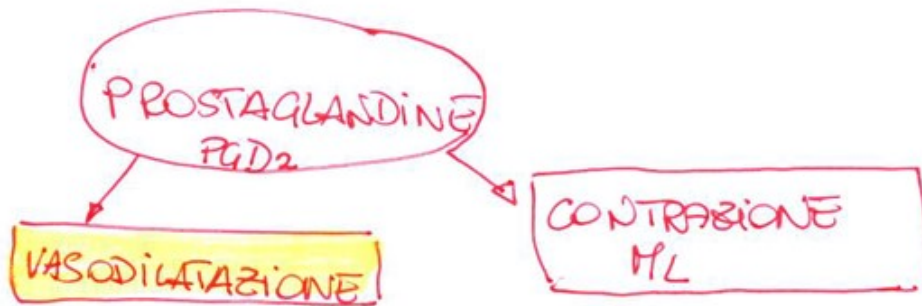
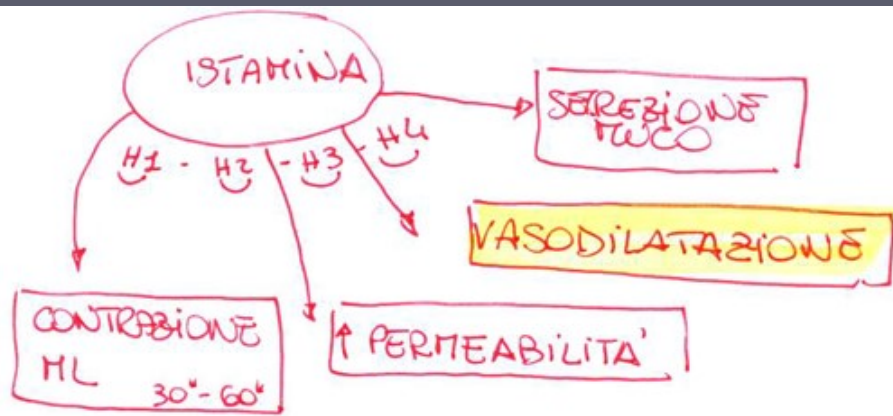
ISAC

- ▶ Paziente con sensibilità di diverso grado a tre allergeni (triplette).



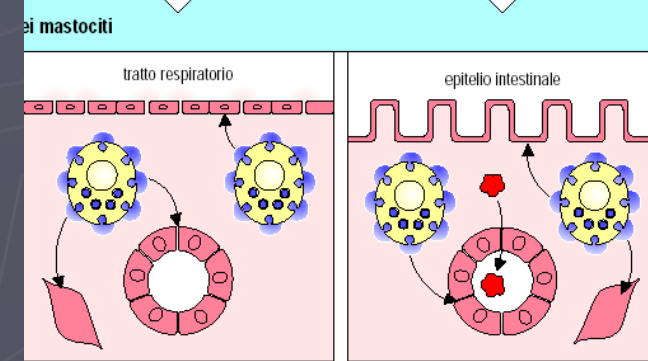
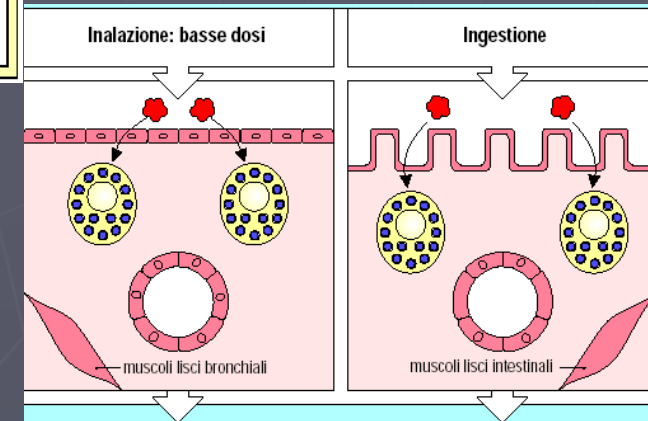
ISAC

- ▶ ISAC sfrutta come bersaglio delle IgE specifiche, gli **ALLERGENI MOLECOLARI**.
- ▶ **Perché allergeni molecolari??**



Riniti allergiche (febbre da fieno)	Pollini (ambrosia, codolina, betulla) Feci degli acari	Inalazione	Edema o irritazione della mucosa nasale
Asma	Forfora (gatto) Pollini Feci degli acari	Inalazione	Costrizione bronchiale Aumento di produzione di muco Infiammazione delle vie aeree
Allergia ai cibi	Noccioline americane Arachidi Crosta-cei Latte Uova Pesce	Orale	Vomito Diarrea Prurito (rossore) Orticaria Anafilassi (raramente)

Mastociti delle mucose



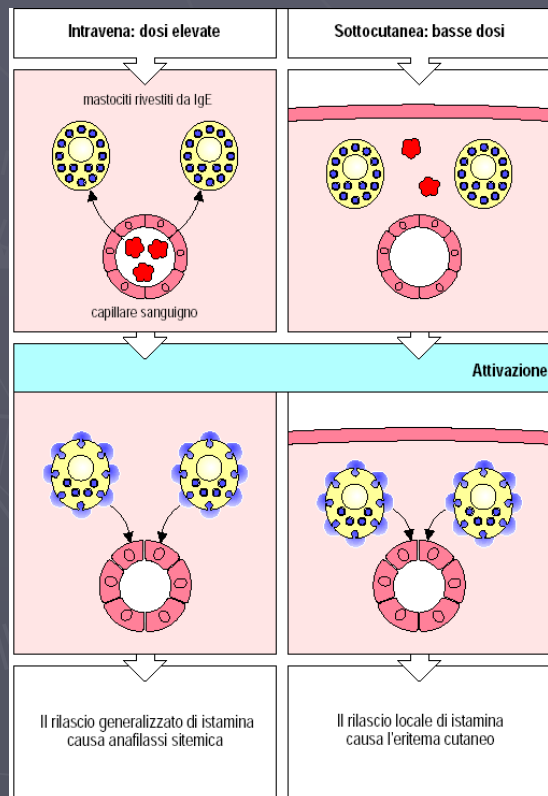
Riniti allergiche (vie aeree superiori), causate dall'aumentata produzione di muco e da irritazione nasale. Asma (vie aeree più basse) dovuta alla contrazione dei muscoli bronchiali lisci e all'aumento della secrezione di muco

La contrazione dei muscoli lisci intestinali induce vomito. L'aumento di fluidi nell'intestino causa diarrea. L'antigene si diffonde nella circolazione e la sua ampia disseminazione causa orticaria o anafilassi



Reazioni allergiche mediate da IgE

Sindrome	Allergeni comuni	Vie di entrata	Risposta
Anafilassi sistemica	Farmaci Siero Veleni Arachidi	Intravena (nel sangue sia direttamente che dopo ingestione orale)	Edema Aumentata permeabilità vascolare Occlusione tracheale Collasso circolatorio Morte
Orticaria acuta (eritema cutaneo allergico)	Punture di insetto Test allergologici	Sottocutanea	Aumento locale del flusso sanguigno e della permeabilità vascolare



Mastociti del tessuto connettivale

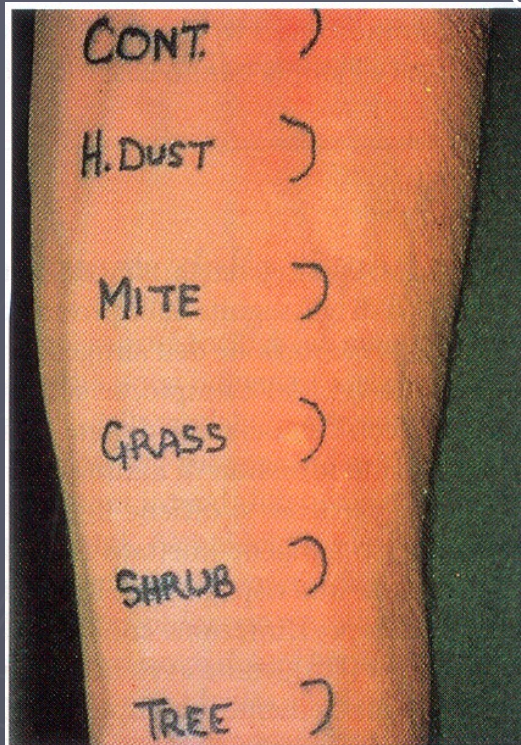


Shock anafilattico

- ▶ “Reazione grave, a rapida insorgenza che può portare a morte”.
- ▶ Da 50 a 2000 episodi per 100.000 persone (dato sottostimato). National Institute of Allergy and Infectious Disease 2005.
- ▶ Si associa a ipotensione, sincope, dispnea, angioedema (ipersensibilità immediata-IgE).
- ▶ Cause diverse: farmaci, alimenti, latex, puntura d’insetti.

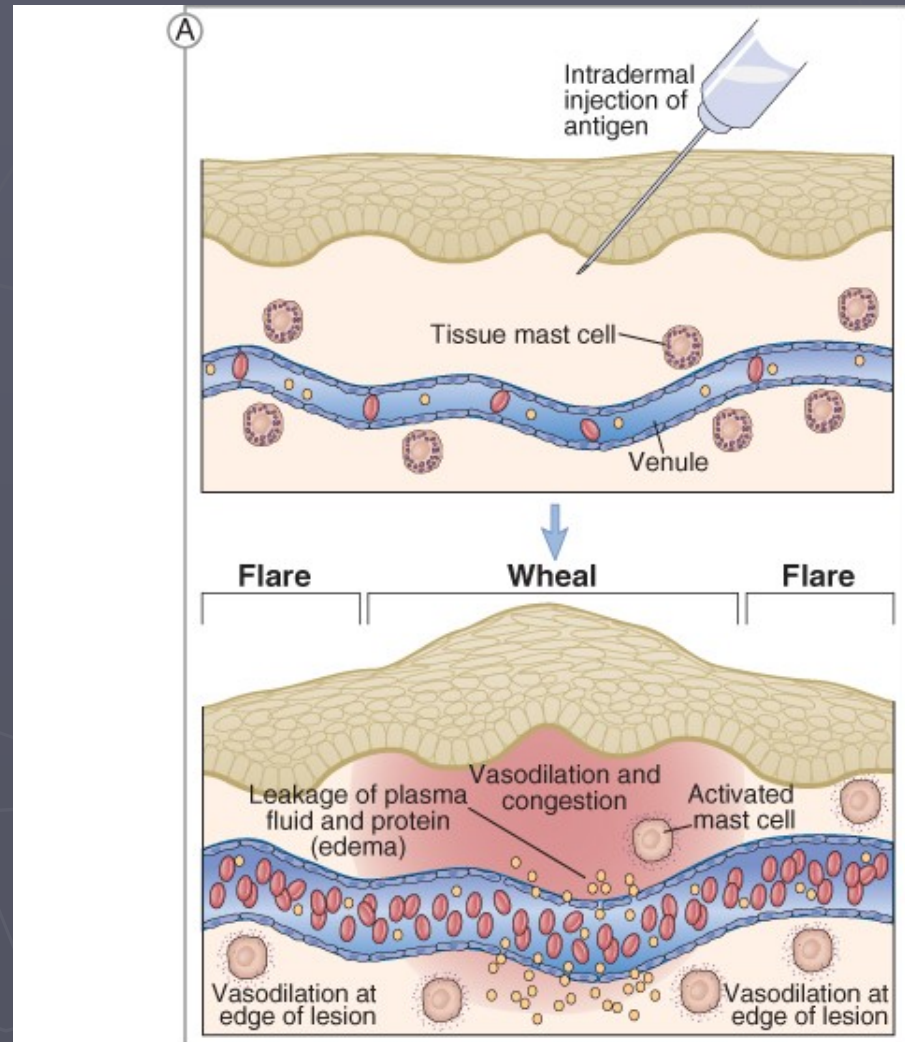
TEST CUTANEO PER LA IDENTIFICAZIONE DELLE REAZIONI DI IPERSENSIBILITA' DI TIPO I

(prick skin test)



Iniezione intradermica degli allergeni

Formazione entro 5-15' di una reazione ponfo-eritematosa



Eventi che contribuiscono alla cronicizzazione della sintomatologia e che possono modificare la gravità della malattia allergica

- ▶ Reclutamento locale di mastociti e basofili
- ▶ Rilascio di leucotrieni, chemochine e citochine da parte di mastcellule e basofili con conseguente effetto diretto sui vasi sanguigni e muscolatura liscia e reclutamento di cellule infiammatorie
- ▶ Effetto delle cellule T effettrici con rilascio di citochine con effetti infiammatori diretti

Classe del prodotto	Esempi	Effetti biologici
Enzima	Triptasi, chimasi, catepsina G, carbossipeptidasi	Rimodellamento della matrice dei tessuti connettivi
Mediatore tossico	Istamina, eparina	Tossico per i parassiti Aumenta permeabilità vascolare Causa contrazione dei muscoli lisci
Citochine	IL-4, IL-13	Stimola e amplifica la risposta delle T _H 2
	IL-3, IL-5, GM-CSF	Promuove la produzione e attivazione degli eosinofili
	TNF- α (talvolta contenuto in granuli preformati)	Promuove l'infiammazione, stimola la produzione di citochine in alcune cellule, attiva l'endotelio
Chemochine	MIP-1 α	Richiama monociti, macrofagi e neutrofili
Mediatore lipidico	Leucotrieni C4, D4, E4	Causa la contrazione dei muscoli lisci Aumenta la permeabilità vascolare Stimola la secrezione di muco
	Fattore di attivazione delle piastrine (PAF)	Richiama i leucociti Amplifica la produzione dei mediatori lipidici Attiva neutrofili, eosinofili e piastrine

Fig. 12.10 Molecole rilasciate dai mastociti attivati. I mastociti producono una elevata varietà di proteine biologicamente attive e molti altri mediatori. Gli enzimi e i mediatori tossici mostrati nelle prime due colonne vengono rilasciati dai granuli preformati. Le citochine, le chemochine, e i mediatori lipidici vengono sintetizzati invece dopo l'attivazione.

Condizioni patologiche associate alla ipersensibilità di tipo I

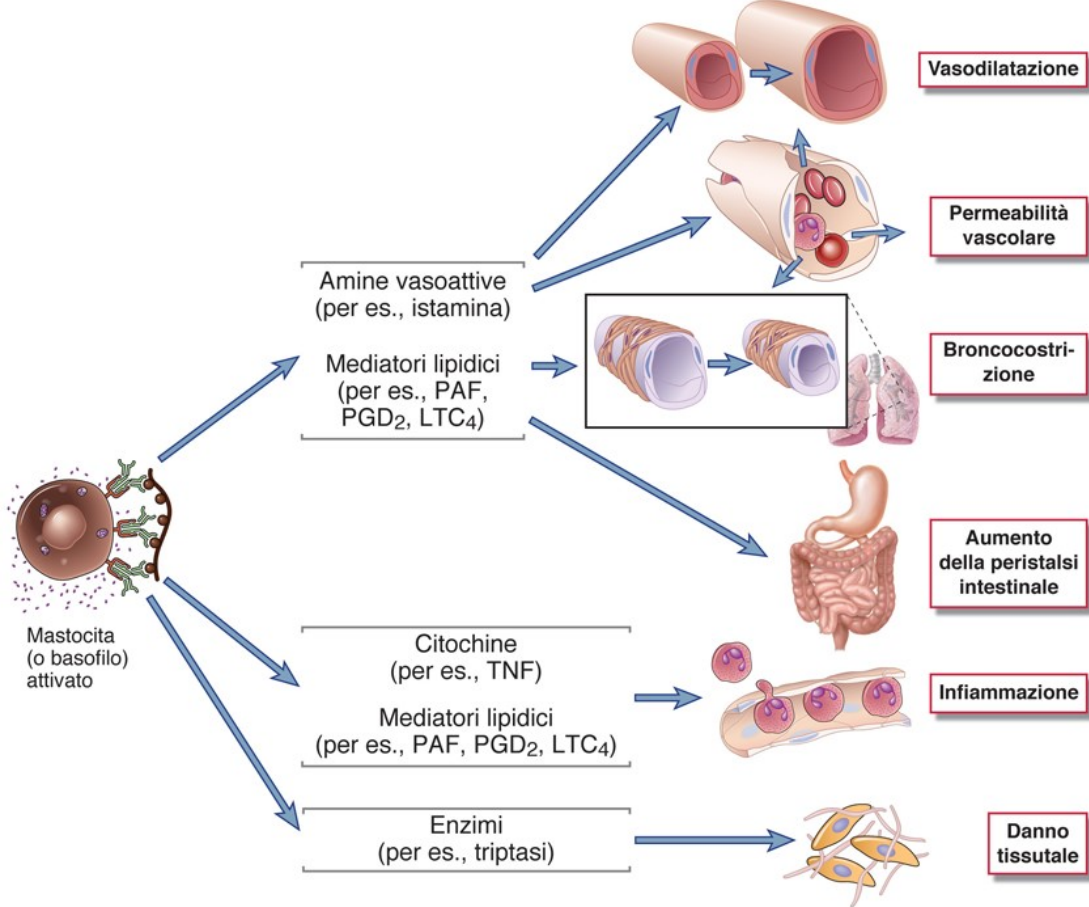


Reazioni allergiche mediate da IgE

Sindrome	Allergeni comuni	Vie di entrata	Risposta
Anafilassi sistemica	Farmaci Siero Veleni Arachidi	Intravena (nel sangue sia direttamente che dopo ingestione orale)	Edema Aumentata permeabilità vascolare Occlusione tracheale Collasso circolatorio Morte
Orticaria acuta (eritema cutaneo allergico)	Punture di insetto Test allergologici	Sottocutanea	Aumento locale del flusso sanguigno e della permeabilità vascolare
Riniti allergiche (febbre da fieno)	Pollini (ambrosia, codolina, betulla) Feci degli acari	Inalazione	Edema o irritazione della mucosa nasale
Asma	Forfora (gatto) Pollini Feci degli acari	Inalazione	Costrizione bronchiale Aumento di produzione di muco Infiammazione delle vie aeree
Allergia ai cibi	Noccioline americane Arachidi Crostacei Latte Uova Pesce	Orale	Vomito Diarrea Prurito (rossore) Orticaria Anafilassi (raramente)



Fig. 19.26 Aspetto dell'eczema atopico nella fossa poplitea di un bambino allergico a riso e uova.



PGD₂: principale derivato dell'acido arachidonico generato dalla cicloossigenasi

N chemiotassi

Sintesi inibita da inibitori della cicloossigenasi (aspirina e farmaci antiinfiammatori non steroidei)

PAF: (fattore di attivazione piastrinica)

Attiva i leucociti

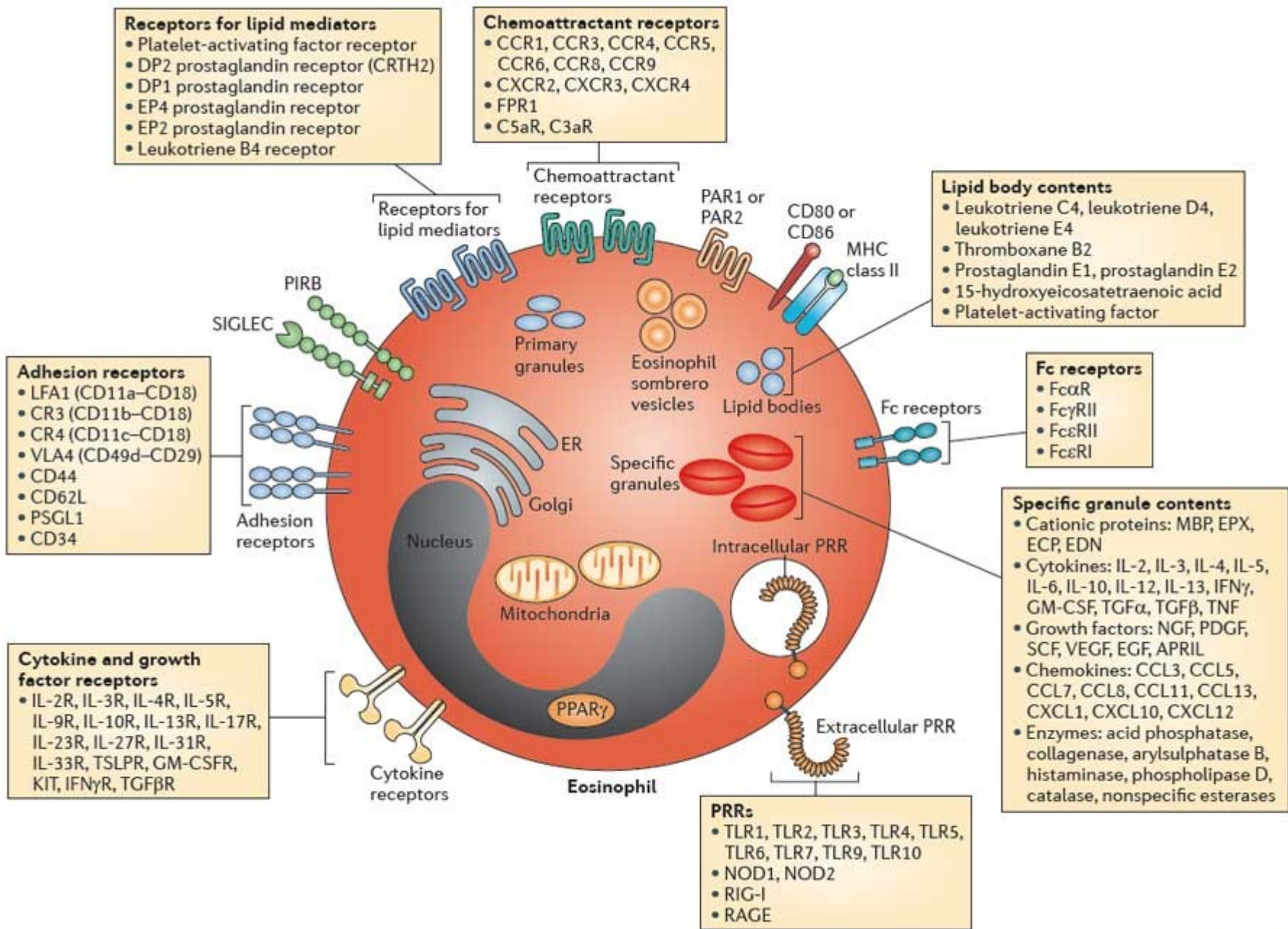
PAF idrolasi controlla sua azione biologica

Deficit genetico di PAF-idrolasi in bambini con asma

LTC₄, LTD₄, LTE₄, : SRS-A (sostanza lenta dell'anafilassi)

derivati dell'acido arachidonico generati dalla lipossigenasi

Principali mediatori della broncocostrizione dell'asma



► **Charles Blackley 1873:** dimostra che

- il polline a contatto con la mucosa nasale può scatenare rinite
- Estratti di polline possono scatenare reazione iperematomatosa in pazienti sofferenti di rinite allergica.



Porter e Richet 1903: dimostrano che

- L'immunizzazione delle cavie con una tossina della medusa *Physalia* poteva sensibilizzare tali animali. Una successiva iniezione di tale tossina causava improvvisa difficoltà respiratoria, presenza di liquidi nel polmone e morte. Coniano pertanto il termine anafilassi (*ana*=al contrario, *phylaxis*=protezione).



- **Clement Von Pirquet** utilizza per la prima volta il termine allergene per indicare tutte le sostanze esogene che possono scatenare una risposta immunitaria caratterizzata da alterata reattività.

Allergene: antigene che scatena una reazione di ipersensibilità immediata

Allergeni: lo strano caso dell'allergia al lattice.

- ▶ Esistono diversi modi di espressività clinica nella reazione allergica al lattice
 - A) **Dermatiti allergiche da contatto**, insorgono dopo 24-48 ore dal contatto con lesioni cutanee e edematose.
 - B) **Allergia al Lattice da ipersensibilità immediata.**
- ▶ Il 15% delle reazioni allergiche in anestesia sono causate dal Lattice. I primi sintomi sistemici si manifestano generalmente dopo 20-60 minuti dall'esposizione con la classica triade:
 1. Ipotensione
 2. Rash cutaneo
 3. Broncospasmo
- ▶ L'ipotensione è sempre presente. Il rash cutaneo non sempre.

Allergeni: lo strano caso dell'allergia al lattice.

- ▶ In ambiente sanitario la presenza del lattice è diffusa: guanti, lacci emostatici, cerotti, drenaggi, cateteri, ecc.
- ▶ Per la diagnosi, il prick test è più sensibile del RAST.
- ▶ Per la possibilità che questi pazienti sviluppino uno **shock anafilattico**, anche durante gli interventi, bisogna creare percorsi **LATEX-FREE**.

Shock anafilattico

- ▶ “Reazione grave, a rapida insorgenza che può portare a morte”.
- ▶ Da 50 a 2000 episodi per 100.000 persone (dato sottostimato). National Institute of Allergy and Infectious Disease 2005.
- ▶ Si associa a ipotensione, sincope, dispnea, angioedema (ipersensibilità immediata-IgE).
- ▶ Cause diverse: farmaci, alimenti, latex, puntura d’insetti.

Mastociti

- ▶ I progenitori migrano dal midollo osseo nei tessuti periferici come cellule mature e subiscono la differenziazione *in situ*
- ▶ Mastociti maturi sono presenti in tutti i distretti dell'organismo soprattutto in vicinanza di vasi sanguigni e nervi in **posizione subepiteliale**.
- ▶ Sono presenti anche negli organi linfoidei

Mastociti

- Mastociti del tessuto connettivo:
 - Cute, tessuti connettivali vascolarizzati
 - Proteasi neutre (triptasi, chimasi, carbossipeptidasi, catepsina G)
- Mastociti delle mucose:
 - Sottomucosa dell'intestino e del tratto respiratorio
 - Proteasi neutra maggiore (triptasi)

Le risposte croniche

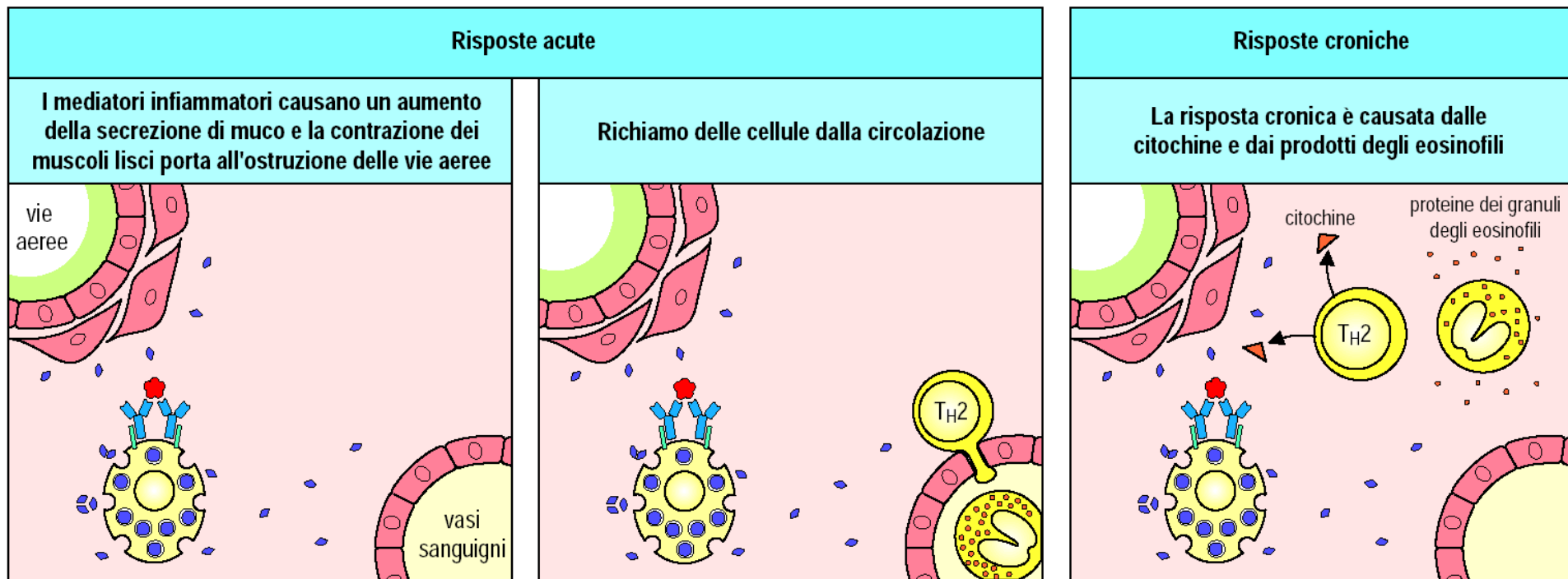


Fig. 12.16 La risposta acuta nell'asma allergica porta ad una infiammazione cronica delle vie aeree mediata dalle cellule T_H2 . In individui sensibilizzati, il legame crociato di specifiche IgE sulla superficie dei mastociti da parte di un antigene inalato scatena la secrezione di mediatori dell'infiammazione, causando un aumento della permeabilità vascolare, della contrazione di cellule muscolari lisce, e un aumento della

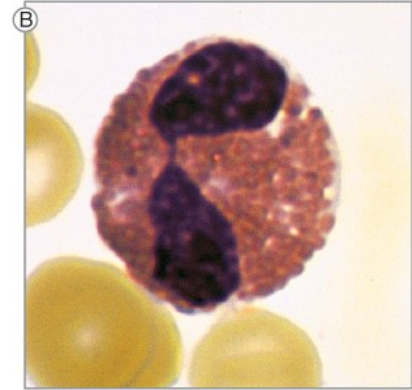
secrezione di muco. Si può vedere un aumento delle cellule infiammatorie, inclusi gli eosinofili e le cellule T_H2 che arrivano dal sangue. I mastociti e le cellule T_H2 attivate secernono citochine che aumentano l'attivazione e la degranolazione dei basofili, inducendo ulteriori danni ai tessuti e il reclutamento di altre cellule infiammatorie. Tutto questo comporta l'infiammazione cronica, che causa danni irreversibili alle vie aeree.

Citochine responsabili delle risposte croniche

Citochine	IL-4, IL-13	Stimola e amplifica la risposta delle T _H 2
	IL-3, IL-5, GM-CSF	Promuove la produzione e attivazione degli eosinofili
	TNF- α (talvolta contenuto in granuli preformati)	Promuove l'infiammazione, stimola la produzione di citochine in alcune cellule, attiva l'endotelio
Chemochine	MIP-1 α	Richiama monociti, macrofagi e neutrofili

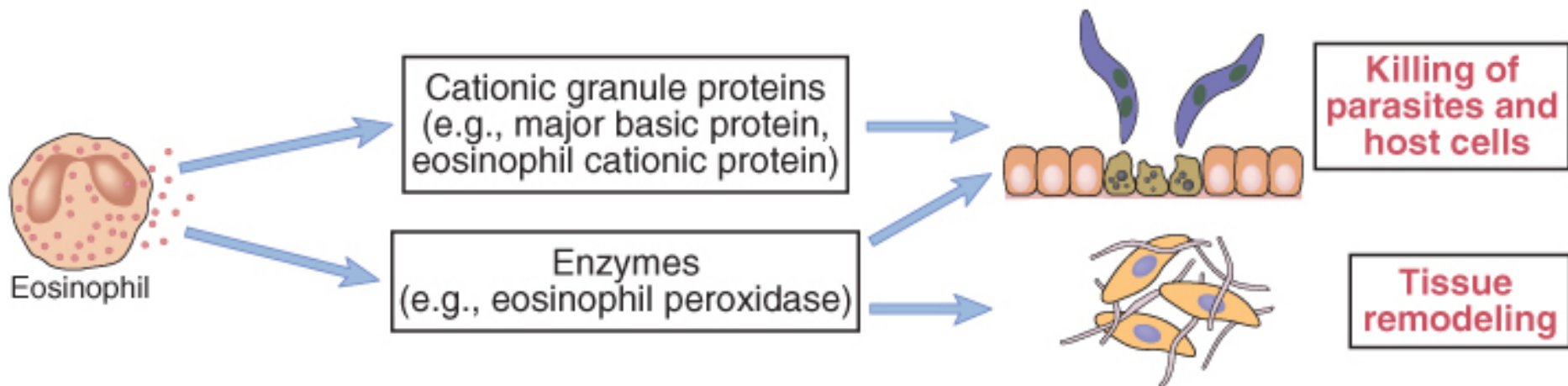
Eosinofili

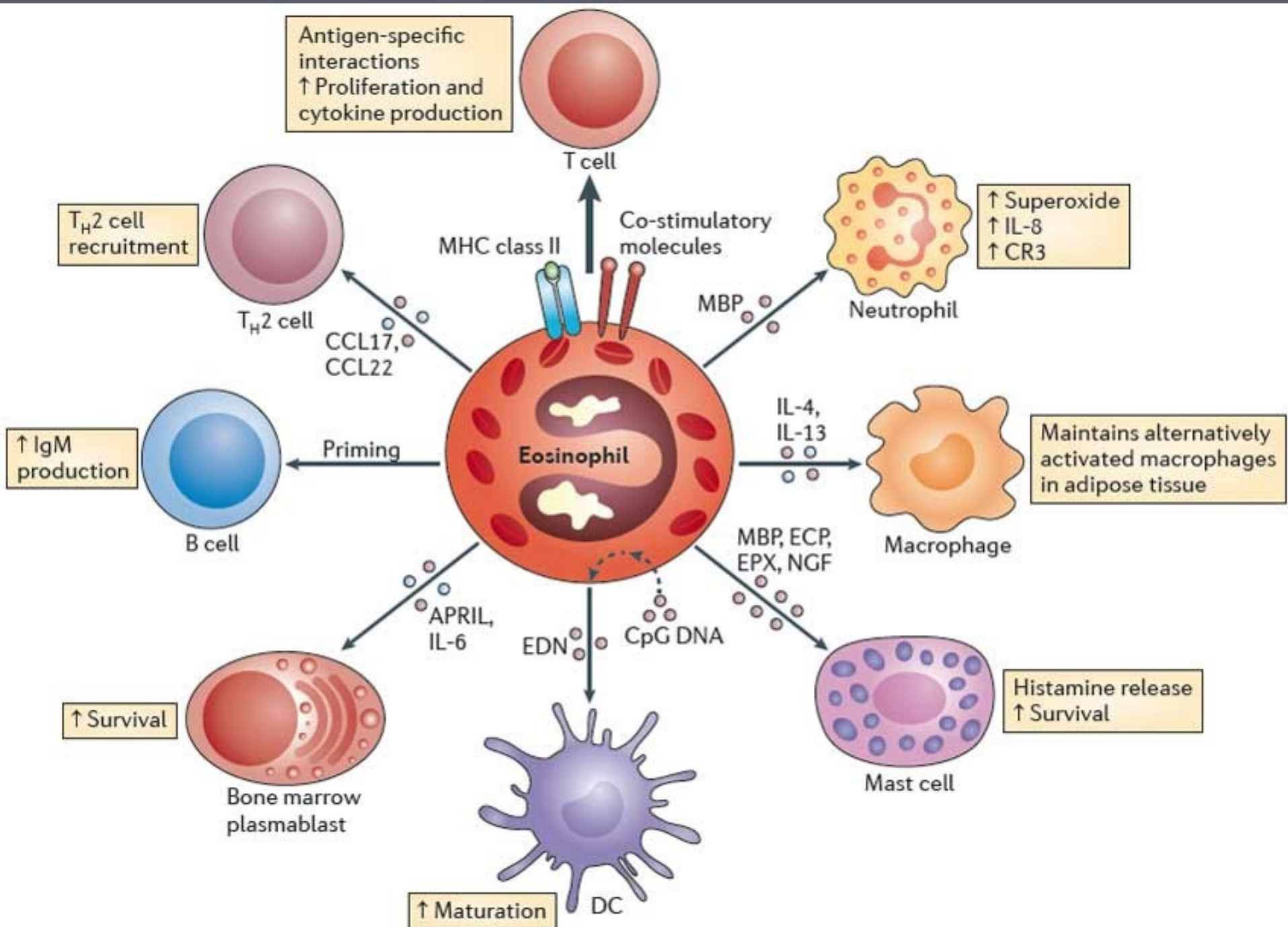
(Contengono proteine cationiche che legano l'eosina)



© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

- ▶ **GM-CSF, IL-3 e IL-5** promuovono la maturazione degli E dai precursori mieloidi
- ▶ **IL-5** promuove il rilascio dei granuli
- ▶ **Eotassina (CCL11), C5a, PAF, LTB₄** richiamano gli E nel sito infiammatorio





Allergeni e associazioni HLA

nome sistematico	nome precedente	peso molecolare (dalton)	associazione primaria	valore di p
<i>Ambrosia</i>				
<i>Amb a I</i>	AgE	37 800	nessuna	—
<i>Amb a III</i>	Ra3	12 300	A2	0,01
<i>Amb a VI</i>	Ra6	11 500	DR5	$<10^{-7}$
<i>Amb a V</i>	Ra5	5000	DR2/Dw2	$<10^{-9}$
<i>Amb t V</i>	Ra5G	4400	DR2/Dw2	$<10^{-3}$
<i>Lolium</i>				
<i>Lol p I</i>	Rye I	27 000	DR3/Dw3	$<10^{-3}$
<i>Lol p II</i>	Rye II	11 000	DR3/Dw3	$<10^{-3}$
<i>Lol p III</i>	Rye III	11 000	DR3/Dw3	$<10^{-4}$

Fig. 21.17 Relazione tra HLA e risposte IgE-mediate agli allergeni di ambrosia e loglio. (Per concessione del Dr. D. Marsh.)

Influenze genetiche sull'asma e altre malattie allergiche

Allergene specifico correlato all'HLA

IgE

produzione totale
FcεRI
FcεRII

Citochine

IL-4, promoter e recettore per
IL-5
IL-10
IFN γ
TGF β , promoter per
IL-11
IL-13 e recettore

Via del leucotriene

Cinque lipossigenasi attivanti la proteina (FLAP)
Lipossigenasi
LTC $_4$ sintasi
Recettori per il leucotriene
LTRI
LTRII

Recettore β_2 -adrenergico

polimorfismi

Chemochine

Recettore per CCR3

Fig. 21.18 Le malattie allergiche hanno carattere di familiarità, tuttavia la loro ereditarietà non è un meccanismo semplice. Studi condotti su popolazioni hanno dimostrato che l'ereditarietà delle allergie è influenzata da molteplici geni. Alcuni di essi, come il controllo, HLA-legato, della risposta agli antigeni del polline o i geni che controllano le IgE totali, sono correlati alla risposta immunitaria; mentre molti altri sono associati ai meccanismi dell'infiammazione, per esempio il polimorfismo dei geni per IL-4 e IL-5, o alla risposta al trattamento, per esempio i geni per il recettore del leucotriene o i polimorfismi del recettore β_2 -adrenergico.

Trasmissione autosomica dell'atopia, probabilmente su base multigenica.

In una stessa famiglia gli organi bersaglio possono variare

IPERSENSIBILITA' DI PRIMO TIPO: meccanismo patogenetico

