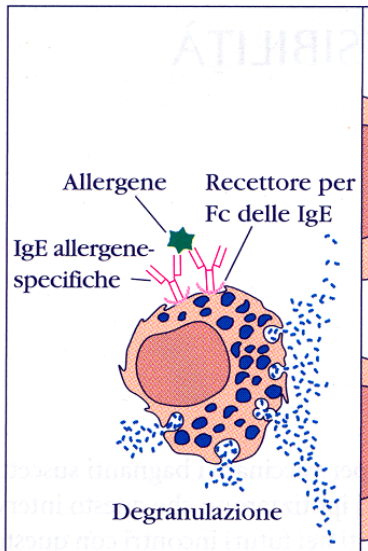
Reazioni di ipersensibilità

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

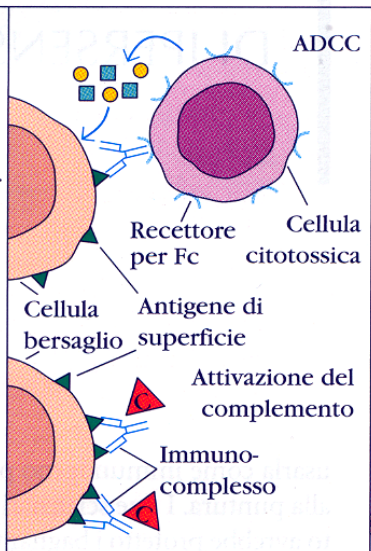


Tipo I

Ipersensibilità mediata dalle IgE

L'antigene induce il cross-legame delle IgE legate alle mastcellule e ai basofili con conseguente rilascio di mediatori vasoattivi

Le manifestazioni cliniche sono l'anafilassi sistemica e l'anafilassi localizzata ovvero febbre da fieno, asma, allergie alimentari ed eczema

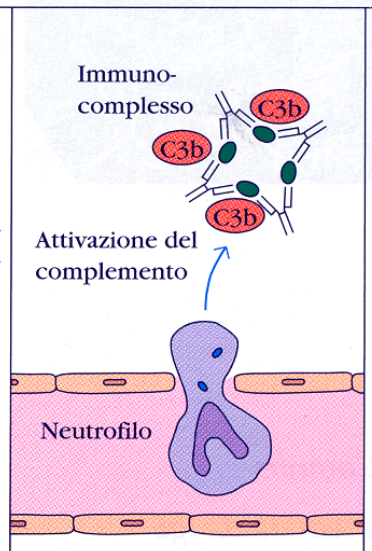


Tipo II

Ipersensibilità mediata da IgG citotossiche

Ab diretti contro antigeni di membrana sono responsabili della lisi cellulare via attivazione del complemento o ADCC

Le manifestazioni cliniche sono le reazioni alle trasfusioni di sangue incompatibile, l'eritroblastosi fetale e l'anemia emolitica autoimmune



Tipo III

Ipersensibilità mediata da immunocomplessi

I complessi Ag-Ab si depositano in vari tessuti inducendo l'attivazione del complemento e una risposta infiammatoria mediata da una massiva infiltrazione di neutrofili

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

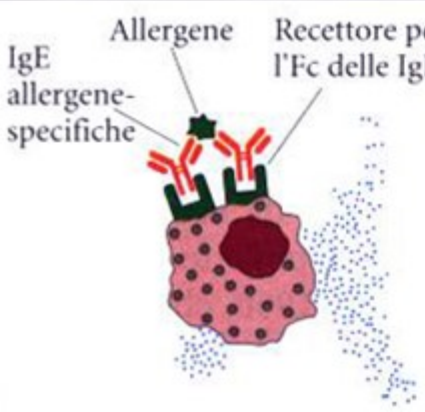
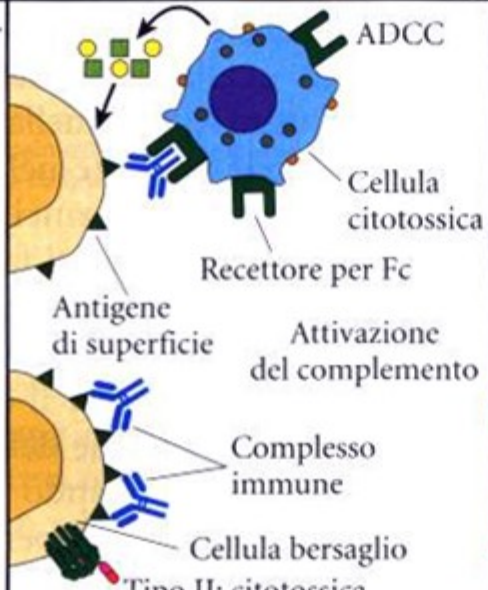
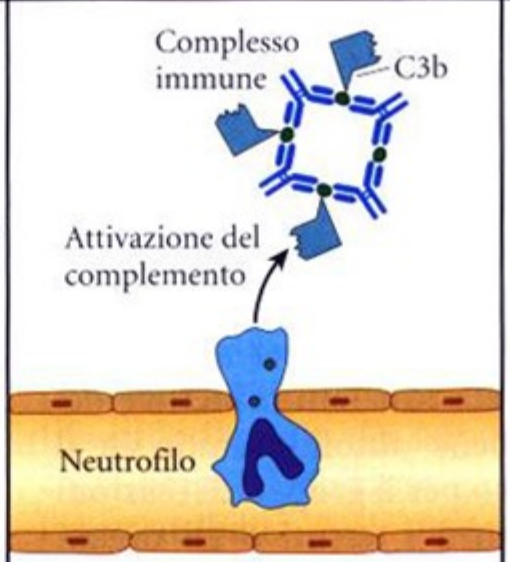
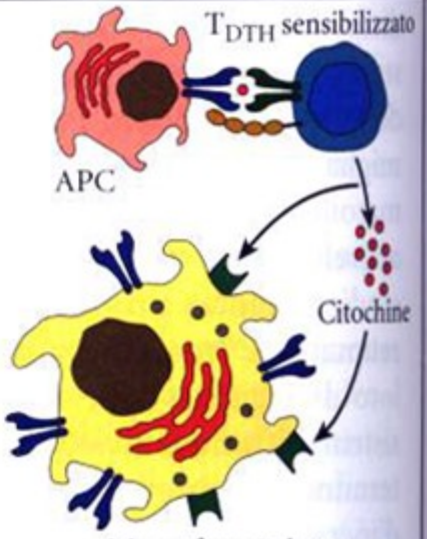
Tipo IV

Ipersensibilità mediata da cellule

Linfociti T_{DTH} sensibilizzati rilasciano le citochine che attivano macrofagi o T_C che mediano direttamente il danno cellulare

Le manifestazioni cliniche sono la dermatite da contatto, le lesioni tubercolari e il rigetto di trapianto

Classificazione in base al tempo di insorgenza della manifestazione clinica

Immediate	Intermedie		Ritardata
Inizio nel giro di secondi, risoluzione entro 2 ore. Il "cross-linking" delle IgE mediato dall'antigene sulla superficie delle mastcellule induce il rilascio di mediatori vasoattivi.	Inizio nel giro di ore, risoluzione anche entro 24 ore. 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).		Inizio circa 48 ore dall'esposizione all'antigene. I linfociti T rilasciano citochine che attivano i macrofagi con produzione di danno cellulare.
 Tipo I: anafilattica	 Tipo II: citotossica	 Tipo III: da complessi immuni	 Macrofago attivato Type IV: cellulo-mediata
Manifestazioni: anafilassi sistemica o localizzata, come febbre da fieno, asma, orticaria, allergie alimentari ed eczema.	Manifestazioni: reazioni trasfusionali, eritroblastosi fetale e anemia emolitica autoimmune.	Manifestazioni: reazioni di Arthus localizzate e reazioni generalizzate come malattia da siero, vasculite necrotizzante, glomerulonefrite, artrite reumatoide e lupus eritematoso sistemico.	Manifestazioni: dermatite da contatto, reazioni al Micobatterio tubercolare e reazioni ai trapianti.

Ipersensibilità di tipo I

mediata dalle IgE

Inizia nel giro di minuti e si risolve in 2 ore

Allergene

L’allergene è un antigene, ovvero una sostanza estranea all’organismo 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 *D. pteronyssinus*	feci	10–40	Der p 1 Der p 2	25 13	cisteina proteinasi (proteina epididimale)
gatti *Felis domesticus*	derivati epidermici	2–15	Fel d 1	36	uteroglobina
scarafaggio *Blattella germanica*	saliva	≥5	Bla g 2 Bla g 4 Bla g 5	36 21 23	aspartico proteasi calicina glutatione-S- transferasi
ratto *Rattus norvegicus*	urine su coperte/ lenzuola?	2–20	Rat n 1	19	feromone legante la proteina
erba	polline	30	Lol p 1	29	sconosciuta
funghi: *Alternaria alternata* *Aspergillus fumigatus*	 spore spore	 14 × 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 inspirati che il loro sito di deposizione nel tratto respiratorio. Le dimensioni delle particelle aerogene variano da ≤2 μm per le spore di *Aspergillus* o di *Penicillium* a ≥20 μm per le feci di acaro e per alcuni granuli di polline (le dimensioni sono per diametro in micrometri).

10.000-40000Dal, idrosolubili, 2-40μm

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.*

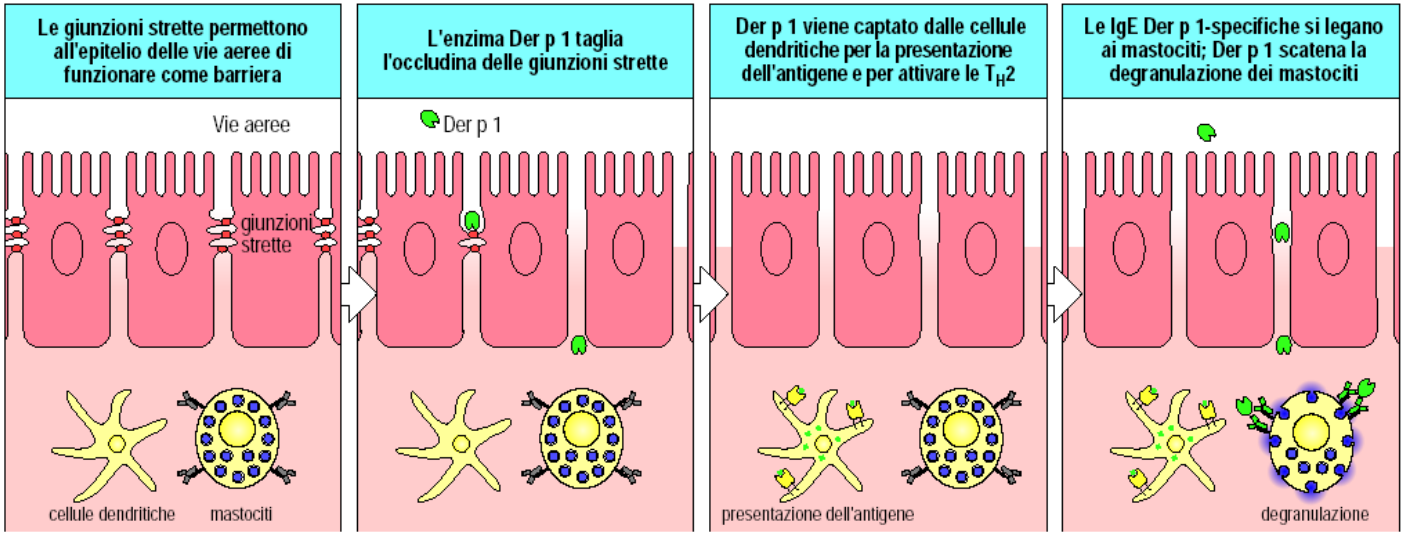


Fig. 12.5 L'attività enzimatica di alcuni allergeni permette a questi di oltrepassare le barriere epiteliali. La barriera epiteliale delle vie aeree è formata da giunzioni strette tra le cellule epiteliali. Le feci dell'acaro *D. pteronyssimus* contengono un enzima proteolitico, Der p 1, che ha le proprietà 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 captati 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, soprattuto 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 (adittivi)

  -Farmaci

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

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).

Anafilassi

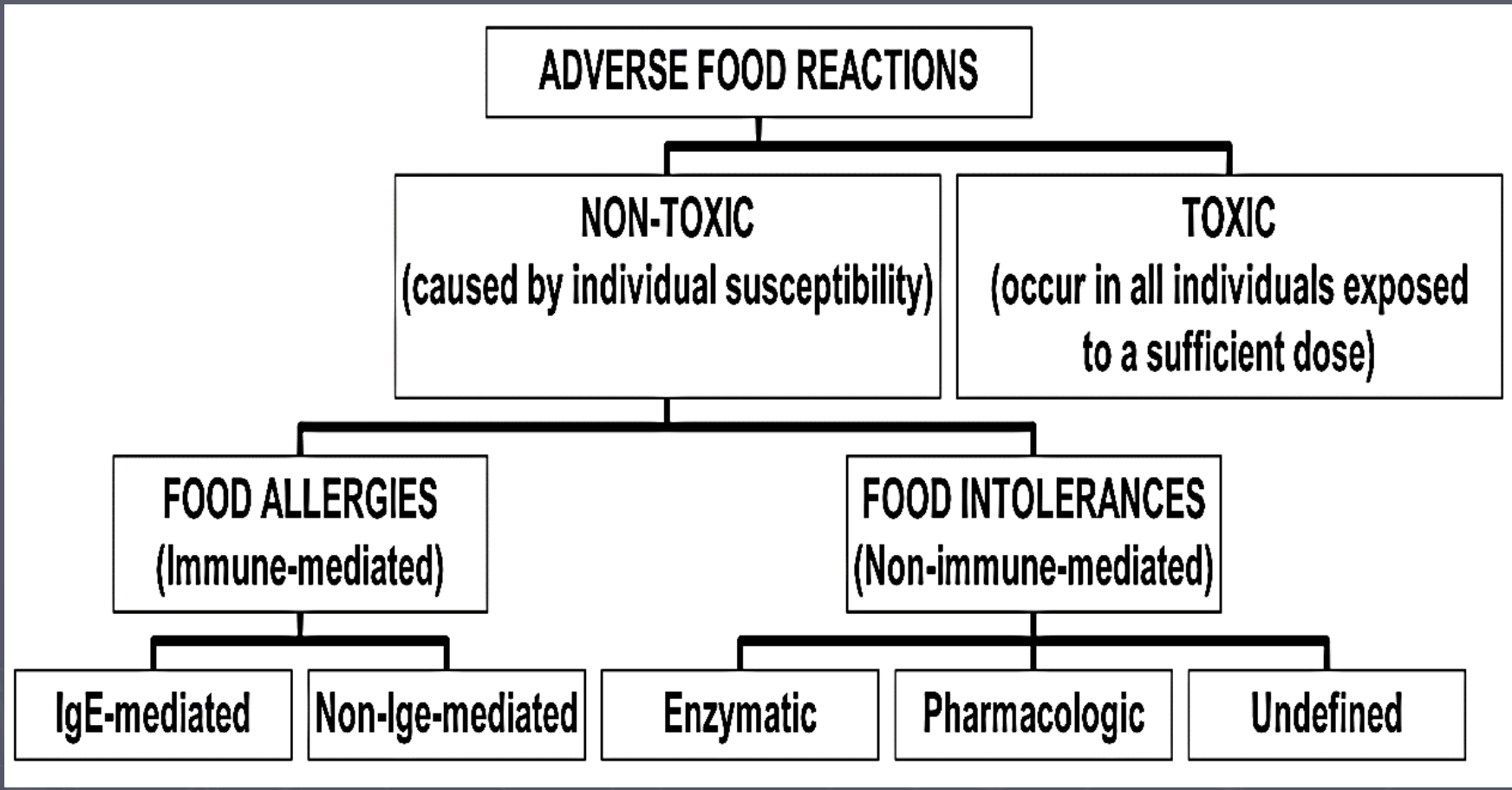
- (*ana*=al contrario, *phylaxis*=protezione)
- Porter e Richet 1903:
- dimostrano che
  - L'immunizzazione delle cavie con una tossina della medusa Physalia poteva sensibilizzare tali animali. Una successiva iniezione di tale tossina causava improvvisa difficoltà respiratoria, presenza di liquidi nel polmone e morte. Coniano pertanto il termine anafilassi (*ana*=al contrario, *phylaxis*=protezione).

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.

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

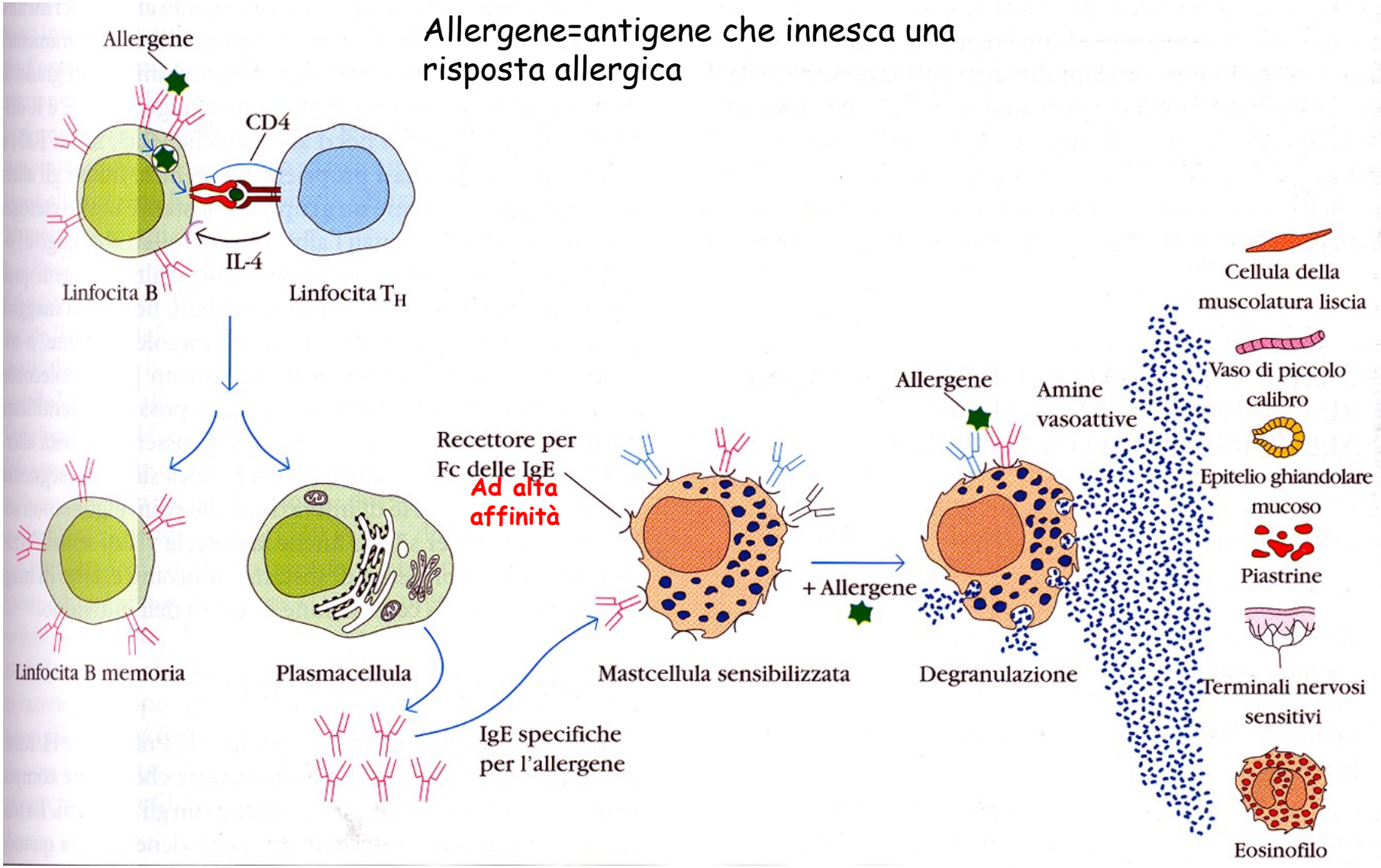
Bambini che crescono in casa con un gatto possono sviluppare IgG4 senza diventare allergici. La risposta IgG4 è una caratteristica della immunità/tolleranza al veleno di insetti, Ag alimentari etc.



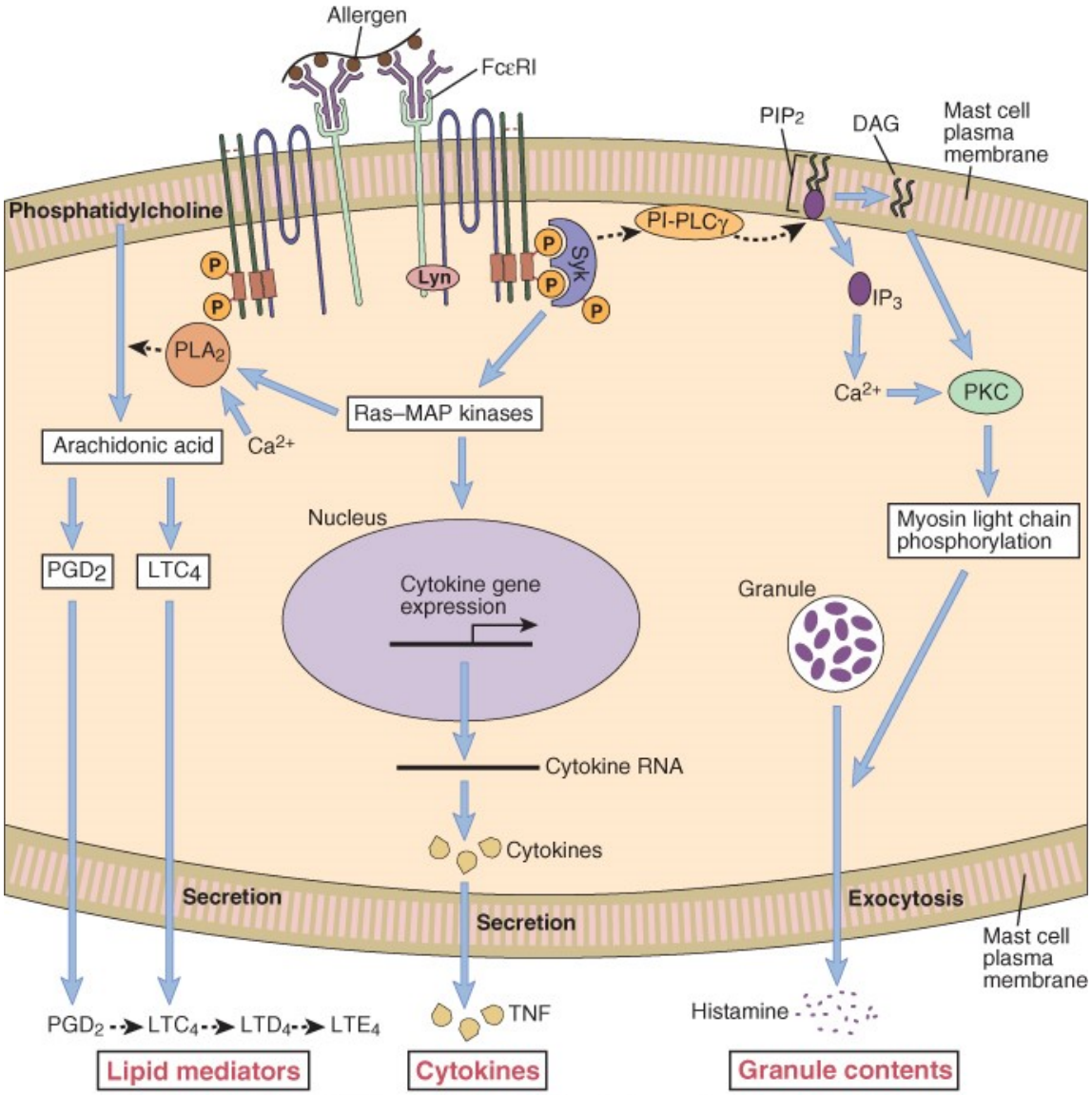
The difference between milk allergy and lactose intolerance is difficult to distinguish at first sight, as the symptoms are the same. However, if there are IgE-antibodies present in the blood, it's about milk allergy. But when the enzyme lactase is deficient or even absent, food intolerance can be assigned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

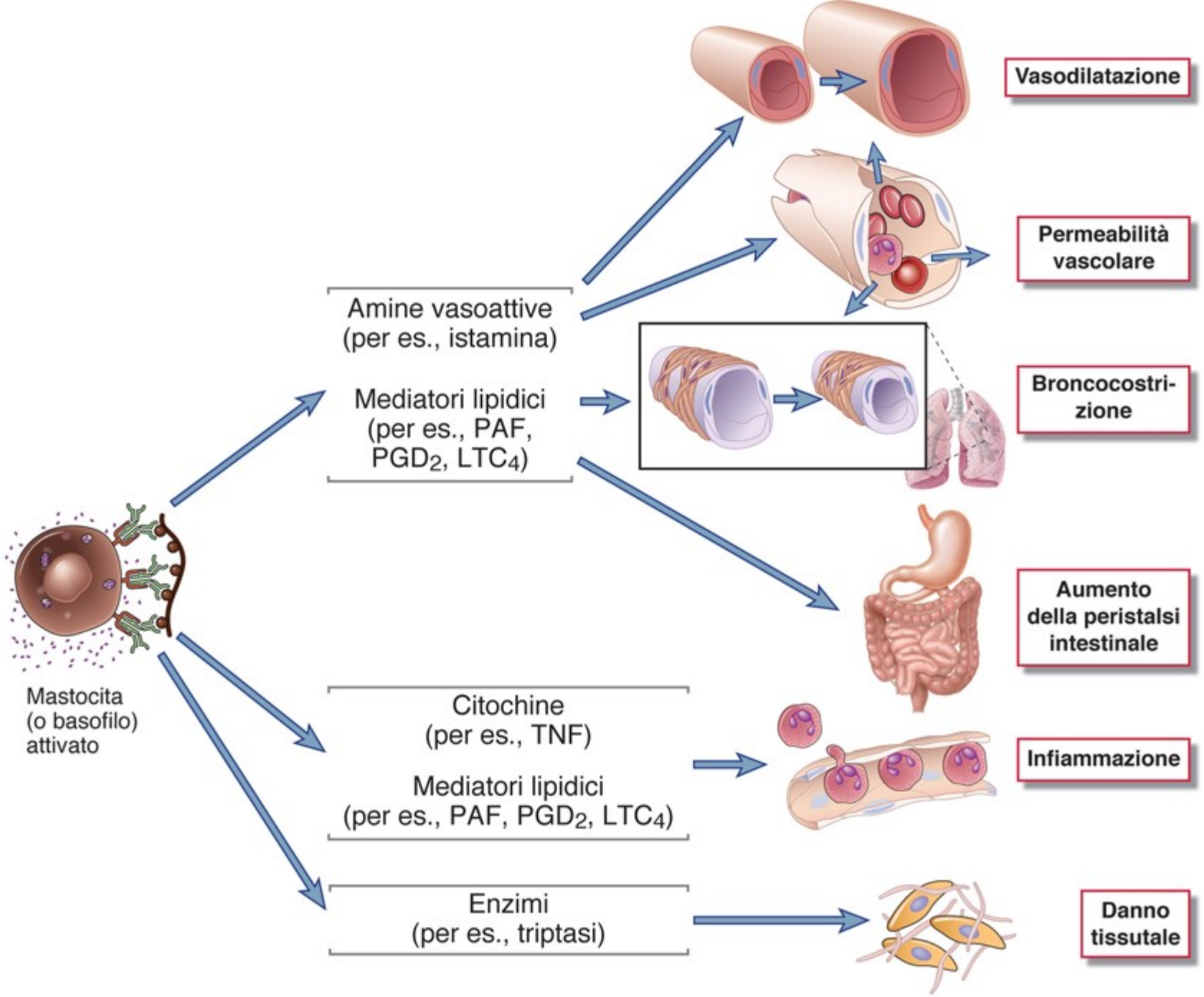
IPERSENSIBILITA' DI PRIMO TIPO: meccanismo patogenetico

Allergene=antigene che innesca una risposta allergica



Attivazione dei Mastociti




Vasodilatazione
Permeabilità vascolare
Amine vasoattive (per es., istamina)
Mediatori lipidici (per es., PAF, PGD_2, LTC_4)
Broncocostrizione
Aumento della peristalsi intestinale
Mastocita (o basofilo) attivato
Citochine (per es., TNF)
Mediatori lipidici (per es., PAF, PGD_2, LTC_4)
Infiammazione
Enzimi (per es., triptasi)
Danno tissutale

Le citochine prodotte dai mastociti sono responsabili delle risposte croniche

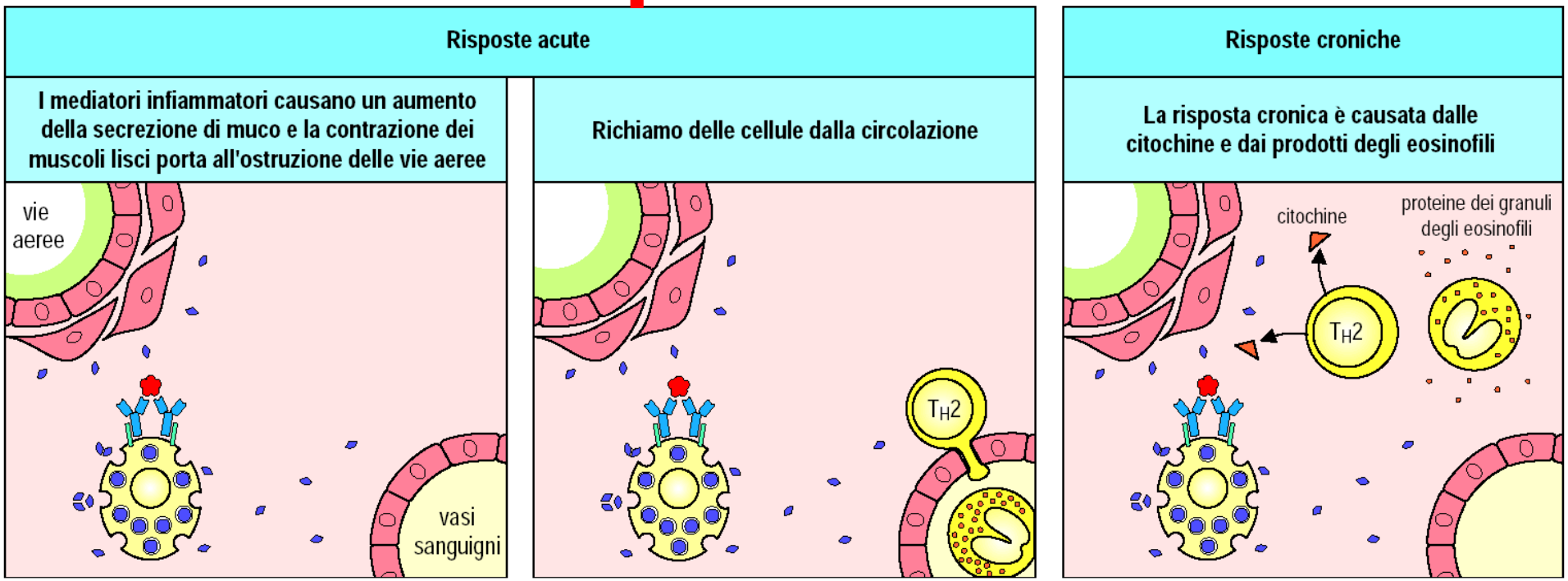
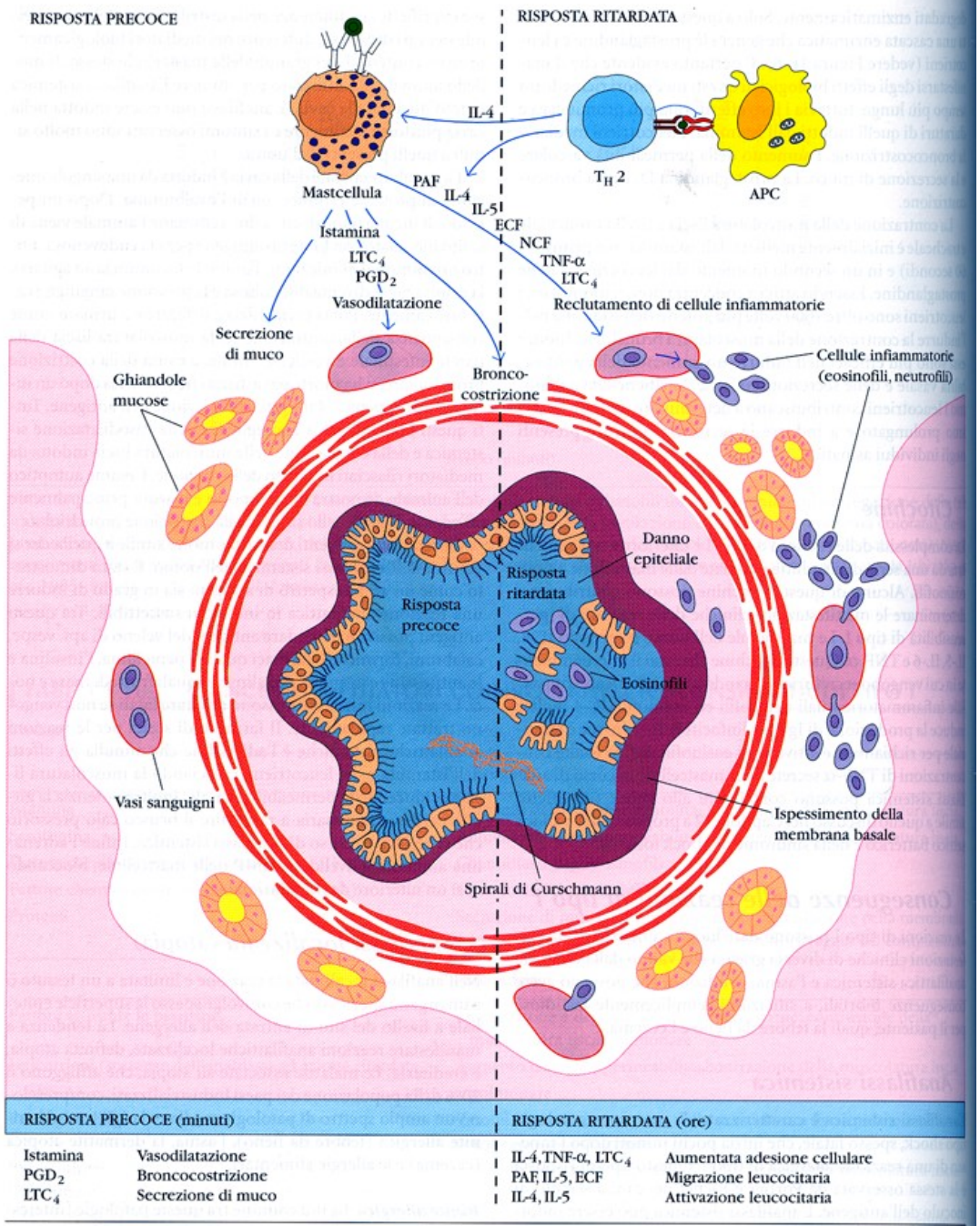


Fig. 12.16 La risposta acuta nell'asma allergica porta ad una infiammazione cronica delle vie aeree mediata dalle cellule T_H2. In individui sensibilizzati, il legame crociato di specifiche IgE sulla superficie dei mastociti da parte di un antigene inalato scatena la secrezione di mediatori dell'infiammazione,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

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

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

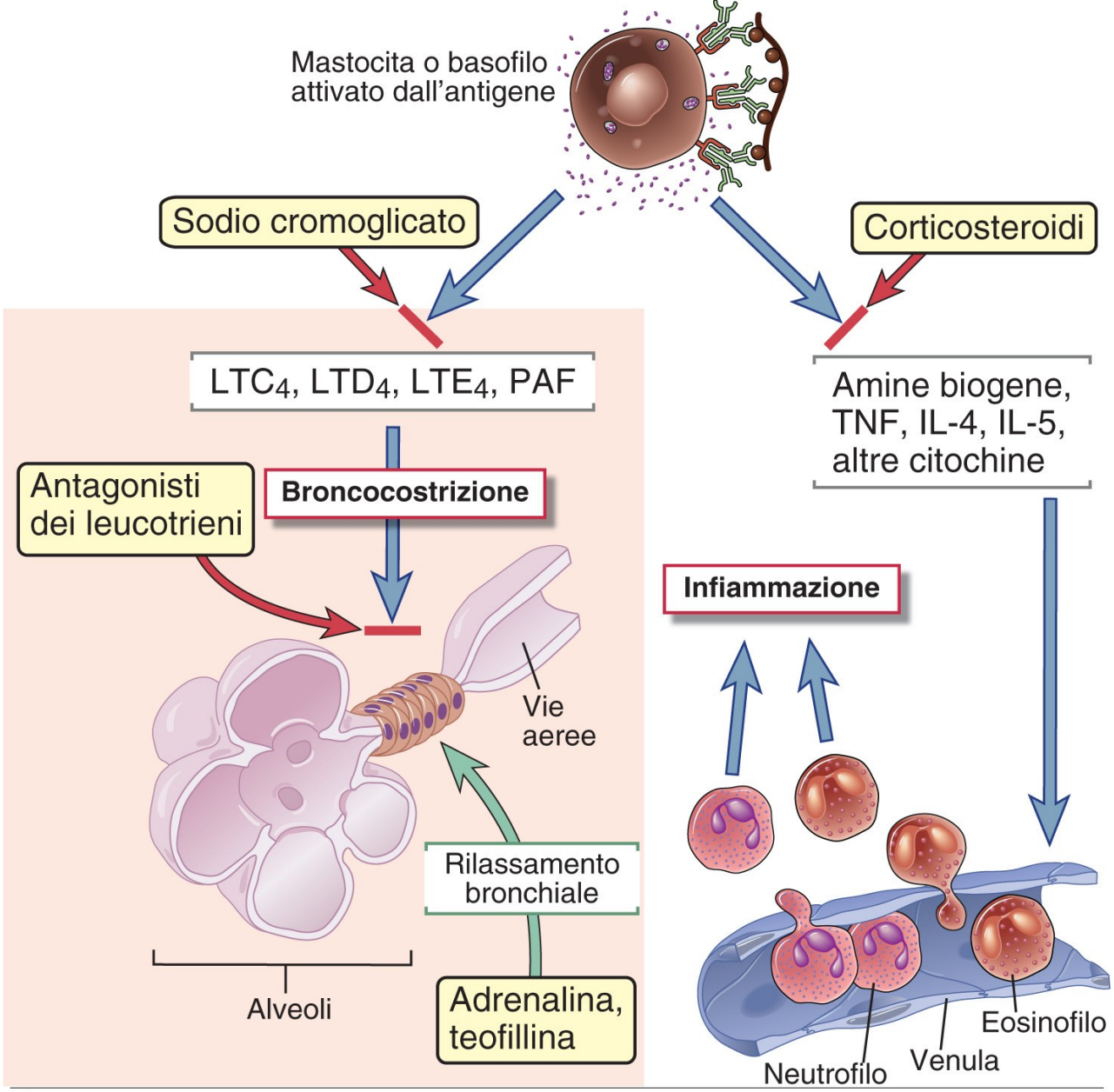
prurito, eritema, desquamazione e croste



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 iper-reattività bronchiale aspecifica.



gr10.jpg

Immunologia cellulare e molecolare 7 ed

Mediatori e terapia dell'asma. I leucotrieni di derivazione mastocitaria e il fattore attivante le piastrine (PAF) sono considerati i principali mediatori della broncocostrizione acuta. La terapia di tale patologia è rivolta sia a ridurre l'attivazione dei mastociti (con inibitori come il sodio cromoglicato) sia a contrastare l'azione di questi mediatori sulla muscolatura liscia bronchiale (mediante broncodilatatori come l'adrenalina e la teofillina). Questi farmaci inibiscono anche l'attivazione dei mastociti. Le citochine di derivazione mastocitaria sono ritenute i principali responsabili dell'intensa infiammazione respiratoria, che è un classico esempio di reazione di fase tardiva; la terapia corticosteroidea è utilizzata per inibire la sintesi delle citochine. Le citochine possono inoltre essere prodotte da linfociti T_H2 (non mostrato).

© 2011 - Copyright Elsevier srl - Tutti i diritti riservati

Antistaminici (H1-antagonisti)

Non sempre efficace

Non utili nel trattamento dell'asma perché istamina ruolo modesto

Adrenalina: farmaco salvavita

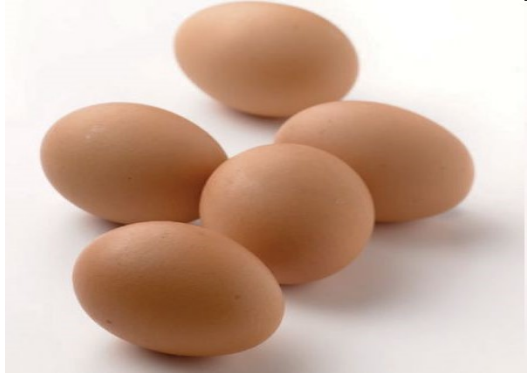
per via sistemica interrompe gli effetti broncocostrittori e vasodilatatori, migliora gittata cardiaca

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

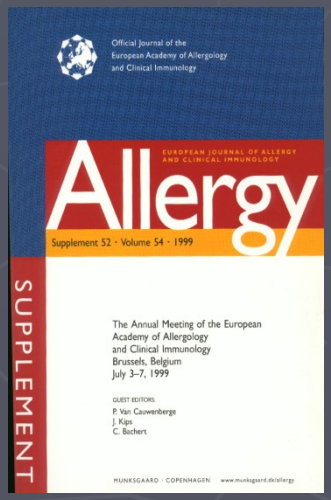
- **Test in vivo: test di primo livello**

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

EAACI

European Academy of Allergology and Clinical Immunology

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



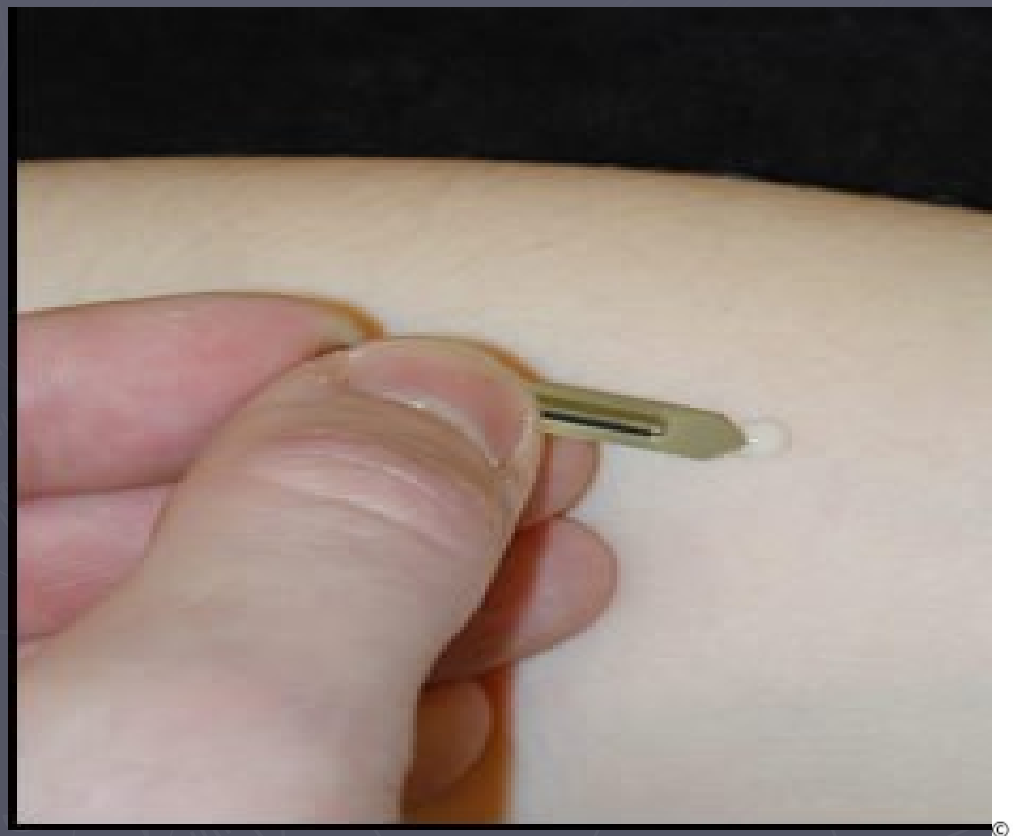
Prick test

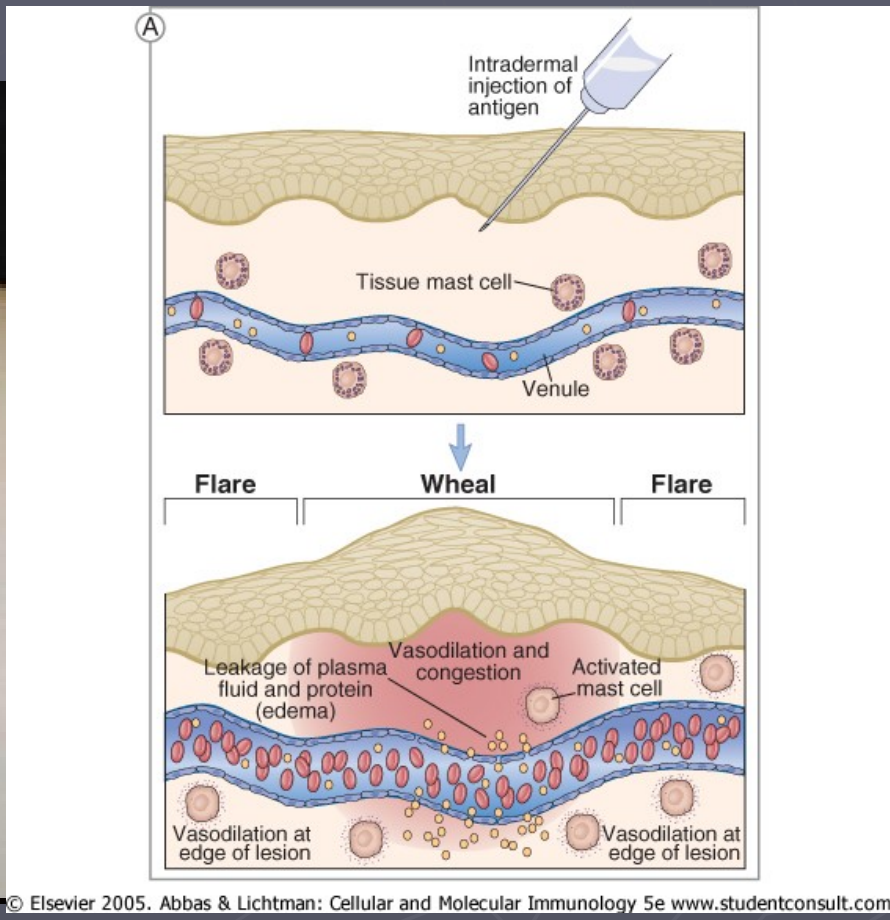
Acari	**Latte**
Gatto	**Uovo**
Alternaria	**Frumento**
Graminacee	**Riso**
Parietaria	**Patata**
Ambrosia	**Pomodoro**
Betulla	**Arachidi**
Olivo	**Merluzzo**
Cipresso	**Olivo.**
Nocciolo	

Prick test

Iniezione intradermica degli allergeni

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





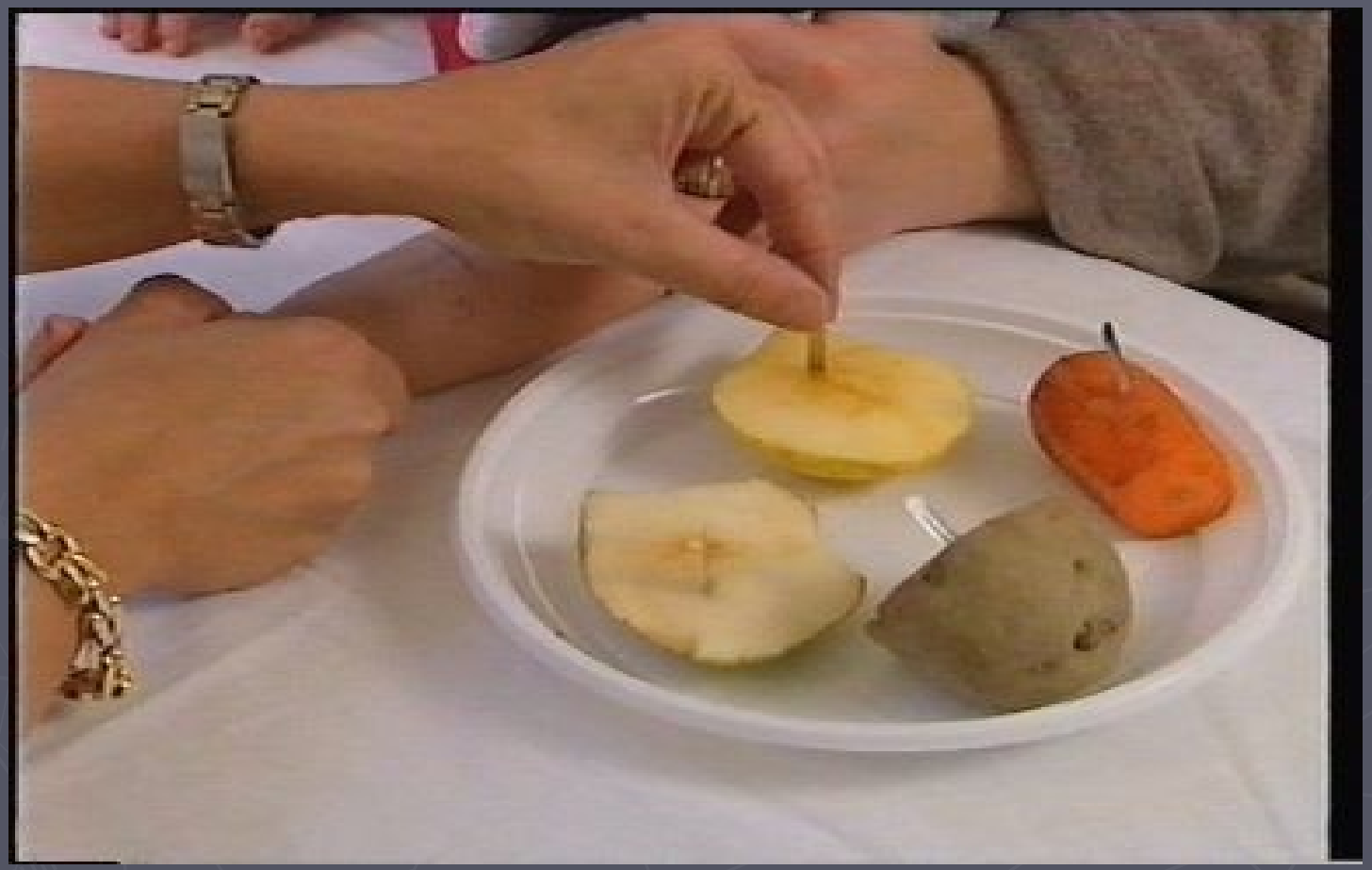
© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

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

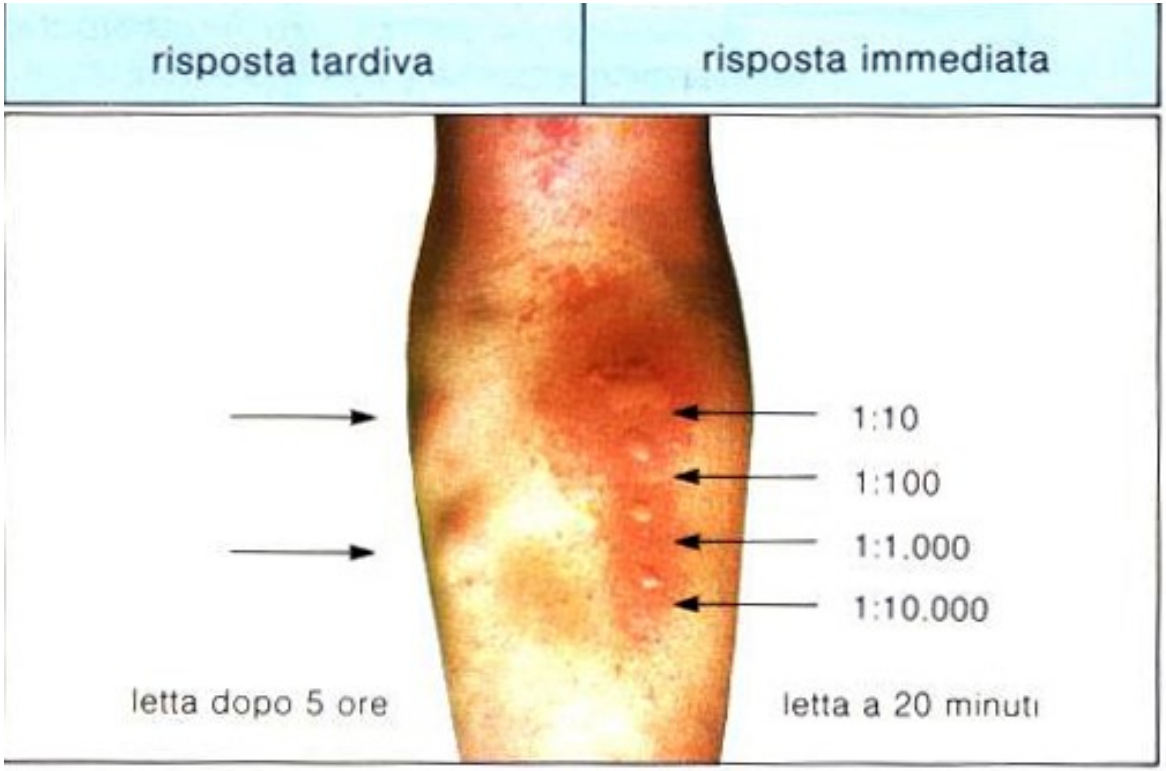
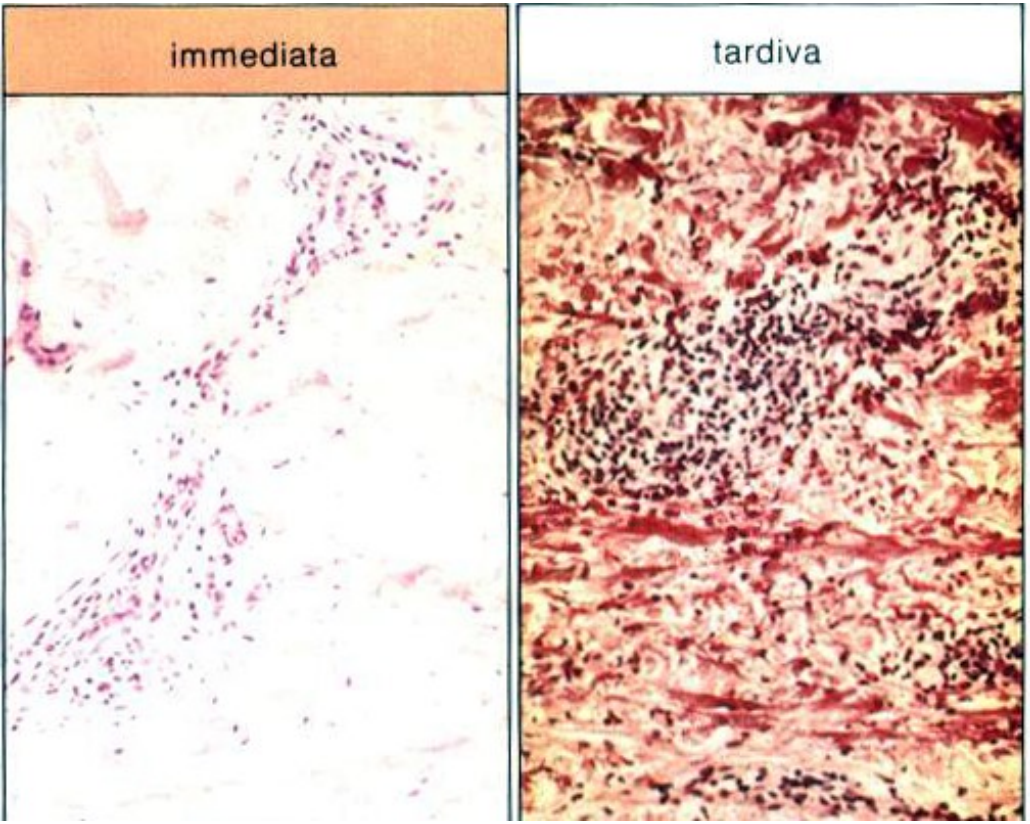


Fig. 19.24 Test cutanei (prick test) con allergene di polline d'erba in un paziente con tipica febbre da fieno estiva. I test cutanei vennero effettuati 5 ore (a sinistra) e 20 minuti (a destra) prima della fotografia. I test sulla destra mostrano una tipica titolazione di una reazione immediata pomfo-eritematosa di tipo I. La reazione cutanea di fase tardiva (a sinistra) può essere osservata chiaramente alla 5ª 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 antigene purificato 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.

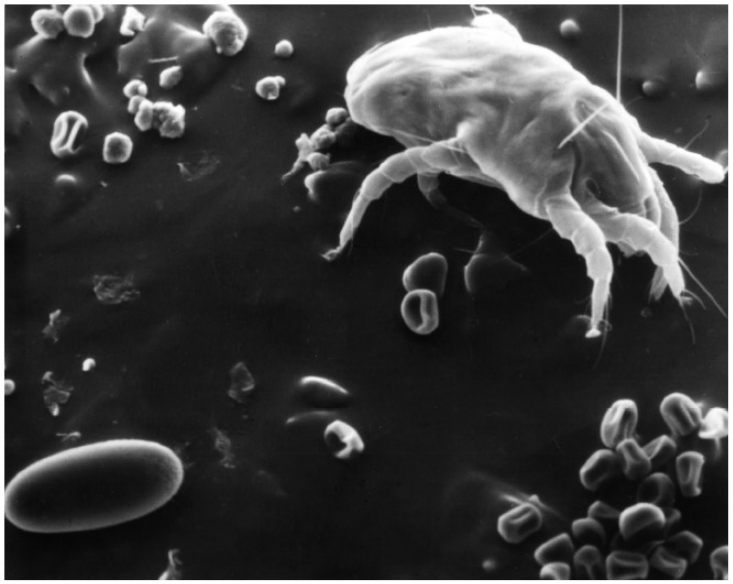


Fig. 12.4 Fotografia al microscopio elettronico del *D. pteronyssimus* con le feci dell'acaro. *Fotografia gentilmente concessa da E.R. Tovey.*

E, B, TH2

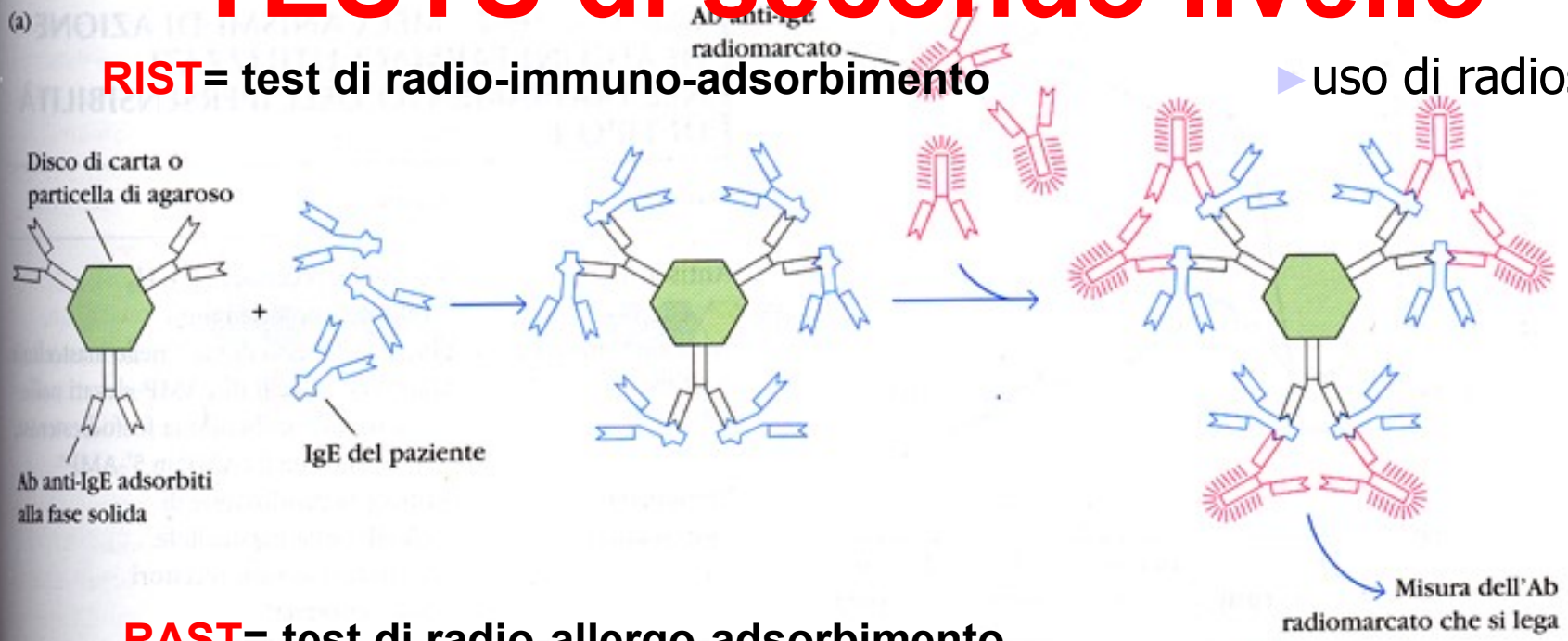
Test di scatenamento

- 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.

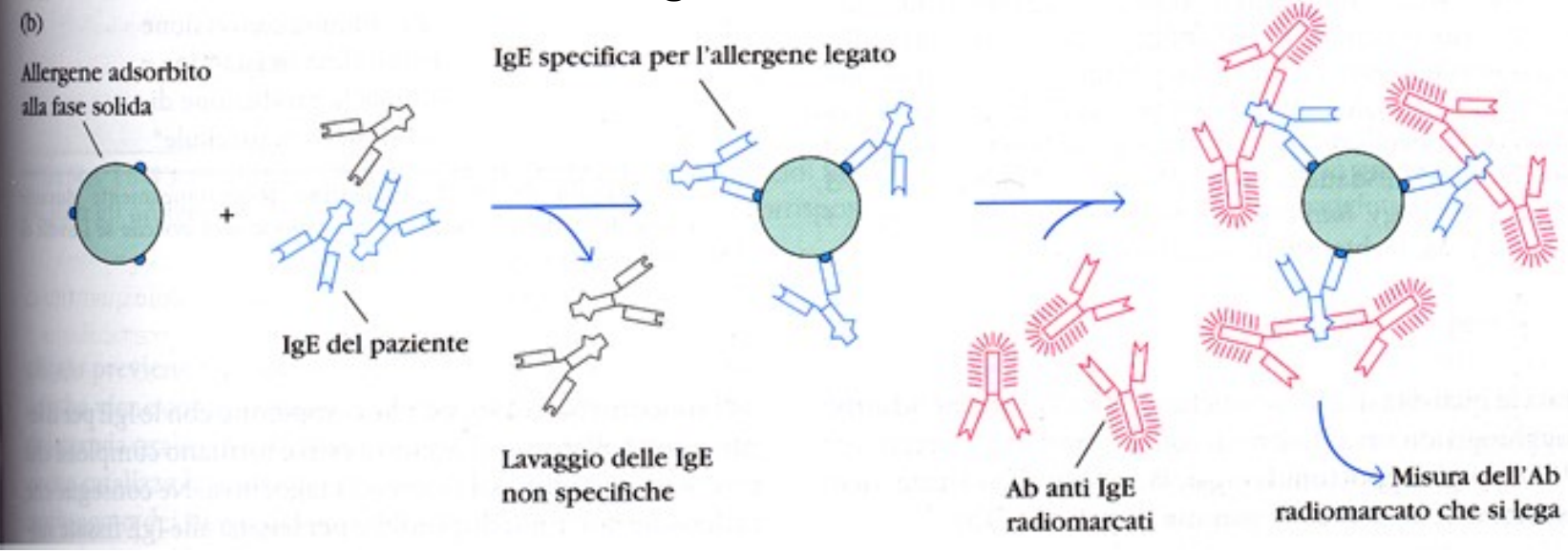
TESTS di secondo livello

RIST= test di radio-immuno-adsorbimento

- uso di radiosotopi.



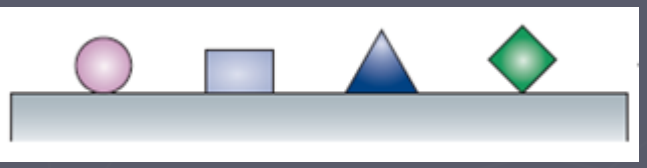
RAST= test di radio-allergo-adsorbimento

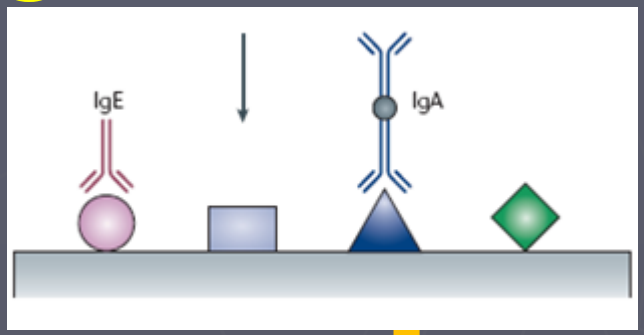


Proteomica per le IgE specifiche: **ISAC**

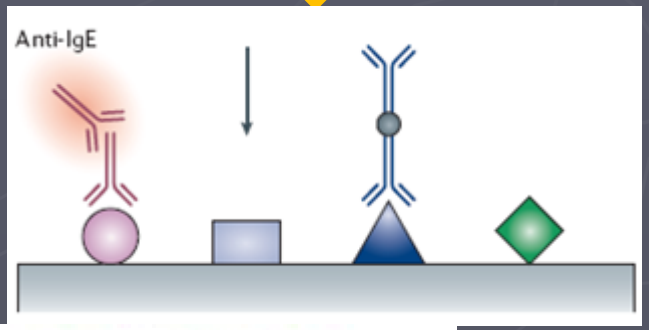
- ISAC è un test in vitro per la determinazione semiquantitativa delle IgE specifiche presenti nel siero.
- Gli allergeni impiegati sono in forma di proteine ricombinanti, immobilizzate su di un microarray
- Le IgE specifiche del paziente, si legano agli allergeni ricombinanti.

ISAC

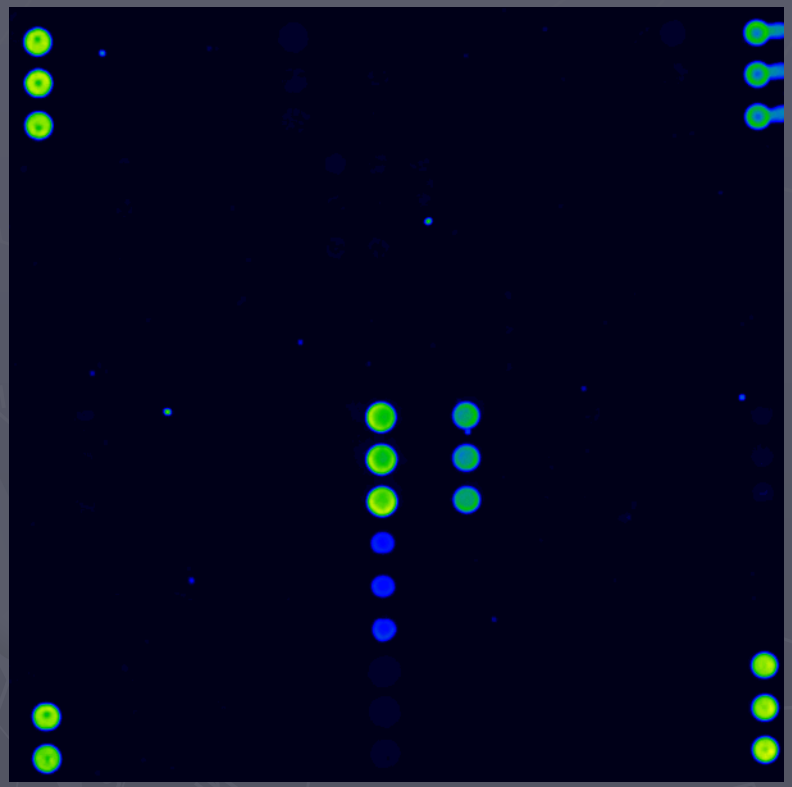




Una successiva reazione con un anticorpo marcato con un fluocromo, diretto contro le IgE legate agli allergeni, e la scansione con un lettore laser, permette di evidenziarle.



ISAC



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