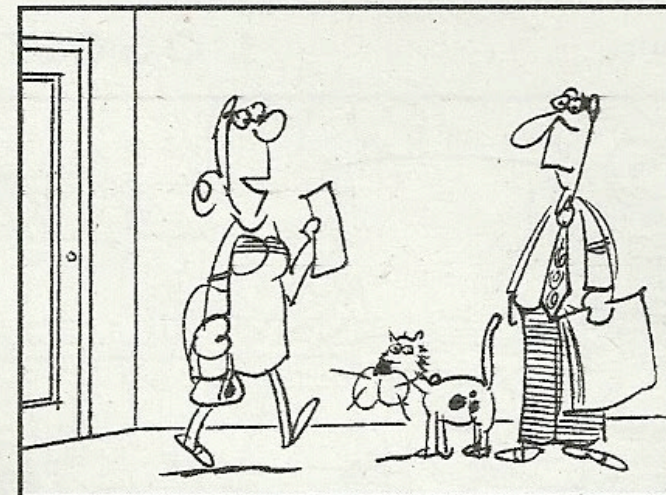


# Sneezes of the world



## Reazioni di ipersensibilità



— Caro, le analisi dimostrano che sei allergico al pelo del gatto: preferisci trasferirti da tua madre o da tua sorella?

**Maurizio Romano**

**Dipartimento di Scienze della Vita**

**Università di Trieste**

**Via A. Valerio 28**

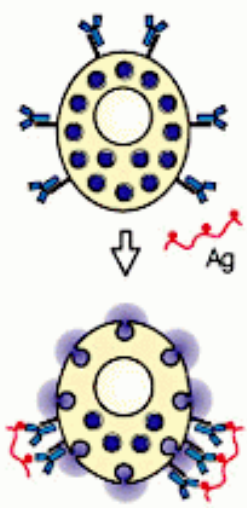
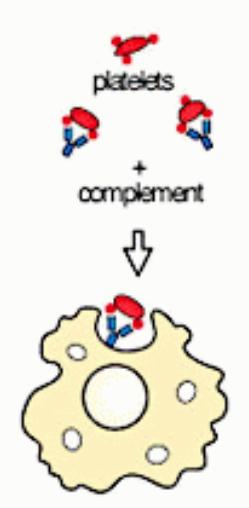
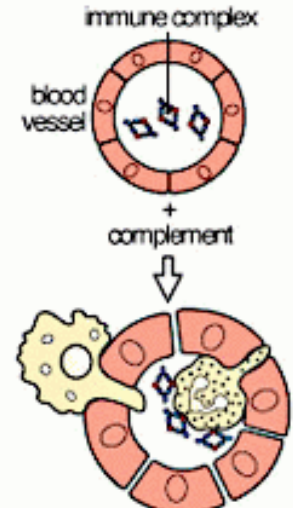
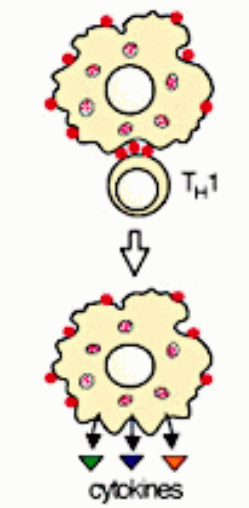
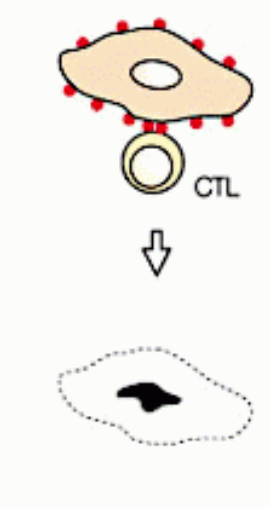
**Tel: 040-3757316**

**e-mail: [mromano@units.it](mailto:mromano@units.it)**

## Reazioni di ipersensibilità

- Tipo I - Anafilattico/Atopico
- Tipo II - Citotossico
- Tipo III - da immunocomplessi
- Tipo IV - cellulo mediata  
(ritardata)

# Caratteristiche delle Reazioni di Ipersensibilità

	Type I	Type II	Type III	Type IV	
Immune reactant	IgE antibody, T <sub>H</sub> 2 cells	IgG antibody	IgG antibody	T cells	
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, Fcγ cells (phagocytes, NK cells)	Complement Phagocytes	Macrophage activation	Cytotoxicity
					
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (eg penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Contact dermatitis

# Allergie

- Risposte anomale del sistema immune successive a contatti con sostanze esterne, normalmente innocue (“allergeni”).
- Riasposte immuni umorali o cellulo-mediate.
- Classe di anticorpi più frequentemente associata a malattie allergiche è quella delle **IgE**.
- Non va esclusa la possibilità che altre classi di anticorpi possano essere responsabili di malattie allergiche.
- E’ possibile distinguere i pazienti come affetti da allergie IgE-mediate o da allergie non IgE-mediate.
- Colpiscono **~25 % della popolazione mondiale**.

## Genetica – Ambiente Allergie

Fattori		
Pre-natali	Peri-natali	Post-natali
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genetica</li> <li>• Epigenetica</li> <li>• Luogo di nascita</li> <li>• Dieta materna</li> <li>• Folati</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microbiota</li> <li>• Tipo di parto</li> <li>• Antibiotici</li> <li>• Esposizione ad animali</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo e durata allattamento</li> <li>• Dieta materna durante allattamento</li> <li>• Contatti cutanei con antigeni alimentari</li> </ul>
Fattori		
Ambientali	Altri	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inquinamento</li> <li>• Smog</li> <li>• Fumo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta</li> <li>• Stress</li> <li>• Obesità</li> </ul>	



# **Iperesensibilità di tipo I (Reazioni anafilattiche)**

# **Perché le allergie sono in aumento?**

**Ipotesi che spiegano l'aumento della prevalenza delle allergie:**

- 1. Esposizione allergenica**
- 2. Riduzione delle infezioni (“ipotesi igienica”)**
- 3. Sistema di vita “occidentale”**
- 4. Riduzione degli individui del nucleo familiare**
- 5. Accuratezza nella diagnosi**

# Microbiota & Allergie

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.05.047>

- “Teoria dell’igiene”/“Teoria dei vecchi amici” (“old friends hypothesis”).
- Tolleranza del sistema immunitario ritardata ed incompleta.
- Carezza di linfociti TH in grado di prevenire le allergie.

- ✓ **Bambini allergici =>**
  - ↑ **livelli Clostridium**
  - ↓ **livelli Bifidobacterium e Lattobacilli**

102

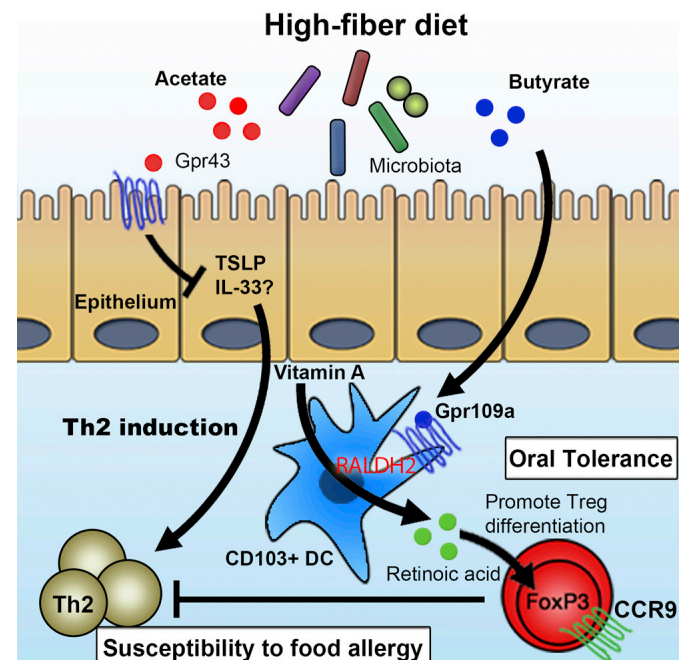
S.L. Bridgman et al. / Ann Allergy Asthma Immunol 116 (2016) 99–105

**Table 2**  
Studies on the association between infant intestinal microbiota and development of allergic disease and related conditions published in the past 5 years<sup>a</sup>

Allergic disease	Association with gut microbiota	Study
Atopic dermatitis or eczema	Lower relative abundance of gram-positive Ruminococcaceae at 1 wk of age in infants developing IgE-associated eczema by 2.5 y of age.	West et al, 2015 <sup>35,b</sup>
	Greater diversity at 18 mo of age; lower abundance of <i>Bacteroidetes</i> and greater abundance of <i>Clostridium</i> clusters IV and XIVa (Firmicutes phylum) at 18 mo in infants with eczema at 2 y of age.	Nylund et al, 2013 <sup>29,b</sup>
	Lower microbiota diversity at 1 wk in infants with eczema at 12 mo of age.	Ismail et al, 2012 <sup>40,b</sup>
	Lower microbiota diversity at 1 mo; lesser diversity of phylum Bacteroidetes and genus <i>Bacteroides</i> at 1 mo; lower abundance of Proteobacteria at 12 mo in children with IgE-associated eczema at 2 y of age. Colonization by <i>Clostridium difficile</i> at 1 mo associated with eczema throughout the first 6 y of life. Colonization with <i>Lactobacillus paracasei</i> at 1 mo inversely associated with risk of atopic dermatitis at 2 y of age.	Abrahamsson et al, 2012 <sup>30</sup> van Nimwegen et al, 2011 <sup>31</sup> Penders et al, 2010 <sup>38</sup>
Allergic sensitization	Lower microbiota richness at 3 mo; higher Enterobacteriaceae/Bacteroidaceae ratio at 3 and 12 mo in food-sensitized children at 1 y.	Azad et al, 2015 <sup>33</sup>
	Fewer Lactobacilli in the first weeks of life; lower colonization with <i>Bifidobacterium bifidum</i> at 1 wk of age in sensitized children at 5 y of age.	Johansson et al, 2011 <sup>41</sup>
	Lower microbiota diversity at 1 and 12 mo in sensitized children during the first 6 y of life. Lower levels of <i>Escherichia coli</i> at 4 mo and 1 y, higher levels of <i>Bifidobacterium longum</i> at 1 y, and lower levels of <i>Bacteroides fragilis</i> at 2 y of age in sensitized infants.	Bisgaard et al, 2011 <sup>39,b</sup> Storro et al, 2011 <sup>37</sup>
Asthma or asthma risk	Decreased relative abundances of <i>Lachnospira</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Rothia</i> , and <i>Faecalibacterium</i> during first 100 d in children classified as high risk of developing asthma in childhood (children with atopy and/or wheeze at 1 y).	Arrieta et al, 2015 <sup>34</sup>
	Lower microbiota diversity at 1 wk and 1 mo in children developing asthma by 7 y of age. Colonization by <i>Clostridium difficile</i> at 1 mo of age associated with asthma at 6 y of age. Colonization with <i>Bacteroides fragilis</i> group and/or to <i>Clostridium coccoides</i> subcluster XIVa at 3 wk associated with increased risk of asthma at 3 y of age.	Abrahamsson et al, 2014 <sup>36</sup> van Nimwegen et al, 2011 <sup>31</sup> Vael et al, 2011 <sup>32</sup>

<sup>a</sup>Includes studies from past 5 years in which microbiota were analyzed before allergic disease outcome.

<sup>b</sup>Infants at high risk of allergic disease.



## ✓ Effetti immunomodulatori del Microbiota:

- **Modificare rapporto TH1/TH2**
- **↓ anticorpi IgE**
- **Sviluppo cellule dendritiche localizzate tollerogeniche**
- **Stimolazione recettori Toll-like**
- **Produzione IgA secretorie**

# Categorie di Allergeni

## 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  
Aglio, 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  
Acarussiro

## Veleni di Imenotteri

Api  
Vespe  
Calabroni

## PARASSITI

Echinococco  
Ascaridi

## MUFFE

Cladosporium  
Aspergillus fumigatus

## Epiteli

### Animali

Epitelio di gatto  
Forfore 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  
Piume di pappagallo  
Piume di colombo

## FARMACI

Insulina porcina  
Insulina bovina  
Insulina umana  
Penicilline  
Cefalosporina  
Ampicillina  
Amoxicillina  
Acido Acetilsalicilico

## POLLINI

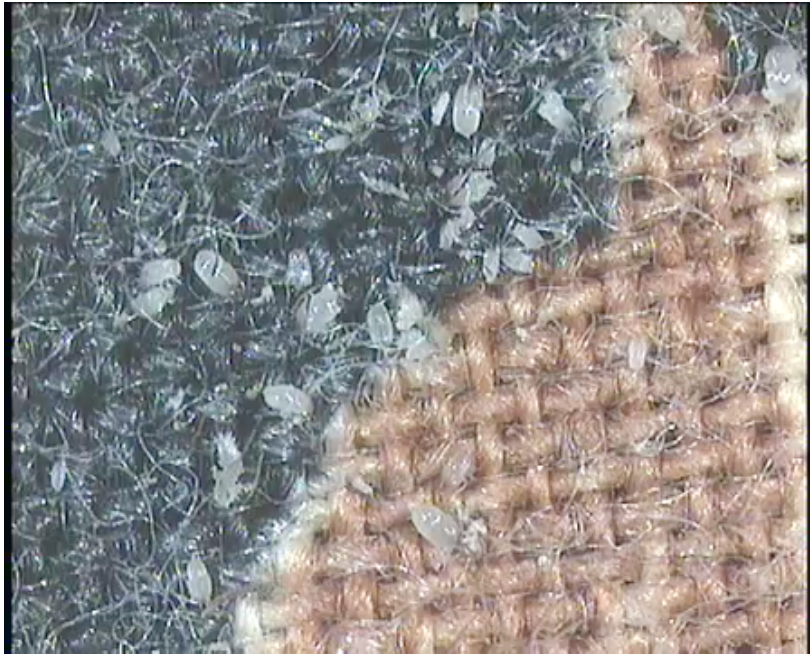
Urticacee  
Parietaria officinalis, Parietaria  
judaea  
Ortica  
Graminacee  
Loglio, Coda di topo, Erba  
canina  
Erba fierasta, Erba  
mazzolina  
Paleo dei prati  
Piante arboree  
Olivo, Betulla, Quercia  
Salice, Platano, Faggio,  
Olmo  
Composite  
Assenzio, Ambrosia  
Dente di leone, Girasole  
Margherita dei prati  
Plantaginacee  
Lanciuole  
Chemopodiacee  
Spinaicoselvatico

## VARIE

Seta cruda, Ficus benjamin  
Latex, Cotone, Riso (polvere)  
Fieno, Juta, Lino  
Paglia, Polvere di tabacco  
Polvere di legno Acero, Faggio,



<https://youtu.be/j2IKBXKoV6Q>



**Allergeni principali:**

- Der pI (25 KDa),
- Der pII (14 KDa),
- Der pIII (28-30 KDa)

**Negli escrementi e sul corpo del *D. pteronyssinus* e del *D. farinae* sono stati individuate da 7 a 10 proteine che sono state riconosciute come allergeni**

## **Dermatophagoides pteronyssinus**



- **Acari sono lontani cugini dei ragni.**
- **Misurano da 0.2 mm a 0.4 mm di lunghezza. Rimangono in vita ~ 8 settimane (34gg).**
- **Si riproducono molto facilmente (umidità 65-80%, T= 20-30° C).**
- **Femmine depongono 40-80 uova, con una media giornaliera di ~ 2 uova**
- **Si nutrono di desquamazioni umane (resti di pelle, di capelli e di unghie) e animali.**
- **Lenzuola, tende, peluche, divani, tappeti, moquette.**
- **Materasso => 2.000.000 acari**
- **1 gr di polvere => ~2.000 acari**

## Gatti IPOALLERGENICI

- **Fel d1**: allergene secreto dalle ghiandole sebacee del felino, e presente nel pelo, nella saliva, nel siero e nell'urina dei gatti.
- Secreta soprattutto dai maschi.
- **Produzione della proteina Fel D1 è stimolata dal testosterone => Gatti maschi castrati producono una quantità inferiore dell'allergene.**
- **Produzione Fel D1 è stimolata dal progesterone (prodotto dalla gatta durante il periodo dell'ovulazione e della gestazione) => Gatte femmine sterilizzate producono quantità di Fel D1 ridotta.**
- **80% delle persone con l'allergia ai gatti, sono allergiche alla proteina Fel D1**



<https://www.petyoo.it/blog/gatti/gatti-anallergici.html>

### Razze di gatti ipoallergeniche

SIBERIANO  
BALINESE  
DEVON REX  
BENGALA  
CORNISH REX  
Blu di Russia  
OCICAT  
GIAVANESE  
BIRMANO  
LAPERM  
SIAMESE  
SPHYNX  
Oriental Shorthair  
COLORPOINT SHORTHAI



# Malattie allergiche

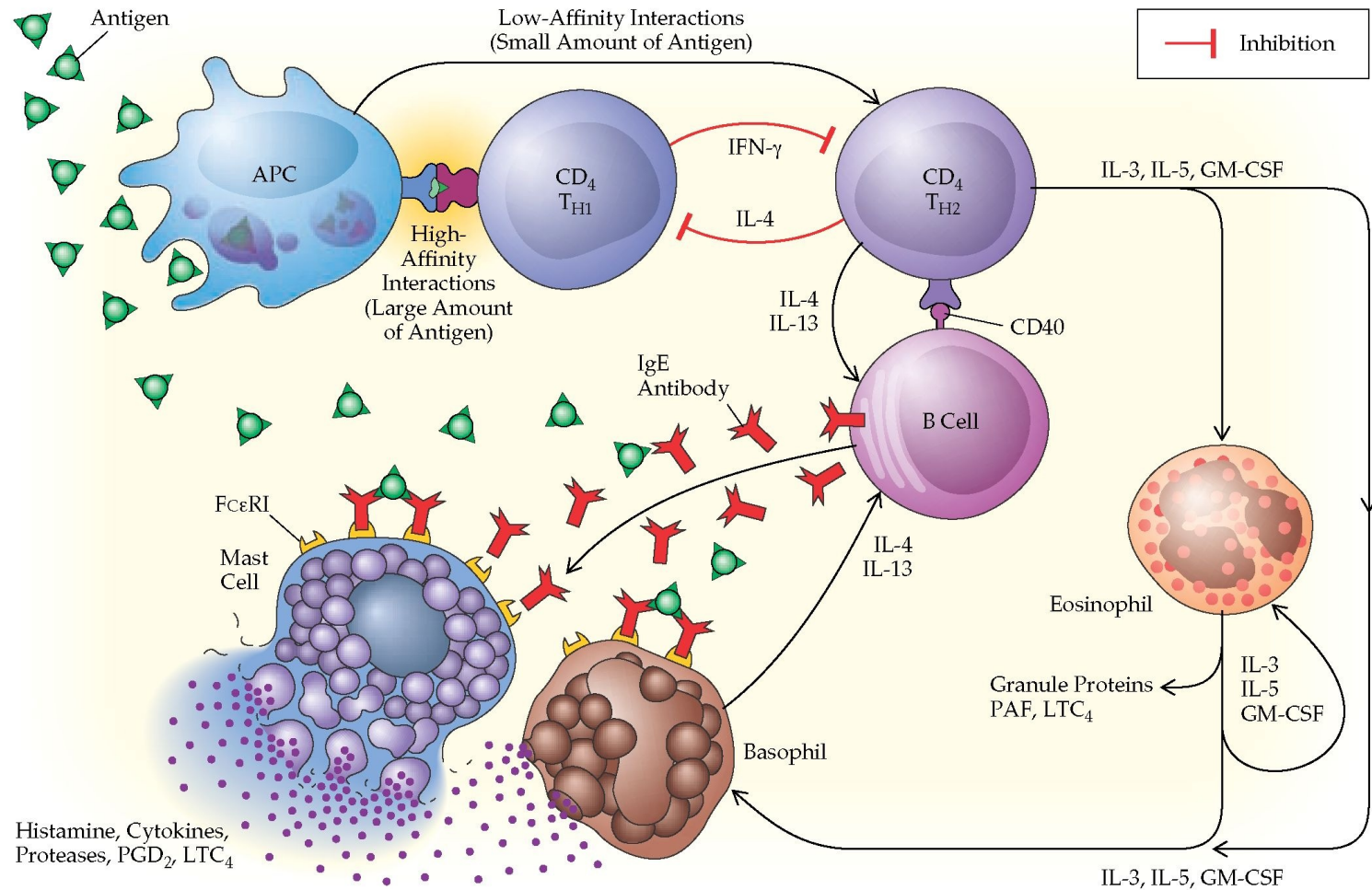
<b>ALLERGENE</b>	<b>VIA D'INGRESSO</b>	<b>PATOLOGIA</b>
<b>Pollini, Altri inalanti</b>	<b>Respiratoria</b>	<b>Rinocongiuntivite Asma Bronchiale</b>
<b>Alimenti vegetali ed animali</b>	<b>Orale</b>	<b>Forme cutanee, respiratorie, intestinali e sistemiche</b>
<b>Farmaci e Sost. chimiche</b>	<b>Orale, Respiratoria e Cutanea</b>	<b>Forme cutanee, Respiratorie Sistemiche</b>
<b>Veleni di Imenotteri</b>	<b>Transcutanea</b>	<b>Forme cutanee, Respiratorie, Sistemiche</b>

## Dove si manifesta piu' facilmente un' allergia?

IgE-mediated allergic reactions			
Syndrome	Common allergens	Route of entry	Response
Systemic anaphylaxis	Drugs Serum Venoms Peanuts	Intravenous (either directly or following oral absorption into the blood)	Edema Increased vascular permeability Tracheal occlusion Circulatory collapse Death
Acute urticaria (wheal-and-flare)	Insect bites Allergy testing	Subcutaneous	Local increase in blood flow and vascular permeability
Allergic rhinitis (hay fever)	Pollens (ragweed, timothy, birch) Dust-mite feces	Inhalation	Edema of nasal mucosa Irritation of nasal mucosa
Asthma	Danders (cat) Pollens Dust-mite feces	Inhalation	Bronchial constriction Increased mucus production Airway inflammation
Food allergy	Tree nuts Peanuts Shellfish Milk Eggs Fish	Oral	Vomiting Diarrhea Pruritis (itching) Urticaria (hives) Anaphylaxis (rarely)

**Fig 12.1 © 2001 Garland Science**





**Allergeni**  
**APC**  
**Linfociti TH2**  
**Linfociti B**  
**IgE**  
**Mastociti**  
**Basofili**  
**Eosinofili**

**Istamina**  
**Altri mediatori (LT, PG, PAF IL4, IL5)**

**Allergie:**  
**Attori protagonisti**

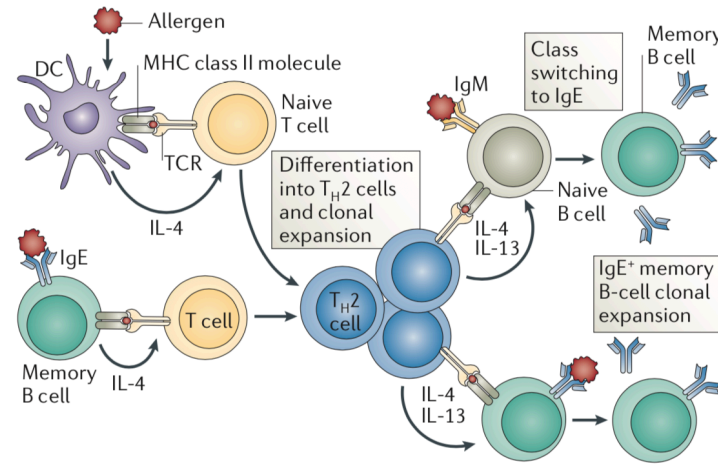
# Fasi della Risposta allergica

**Sensibilizzazione/Memoria**  
Primo contatto con Allergene

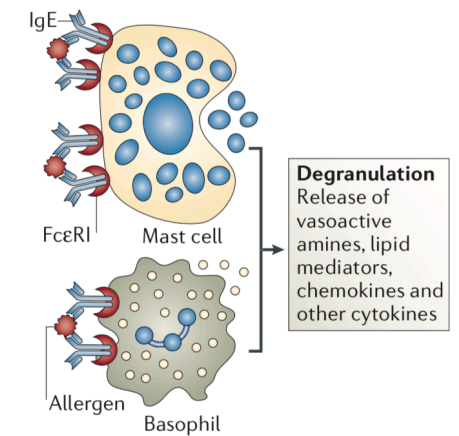
**Fase Precoce**  
Degranulazione

**Fase Ritardata**  
Espansione  
Infiammazione

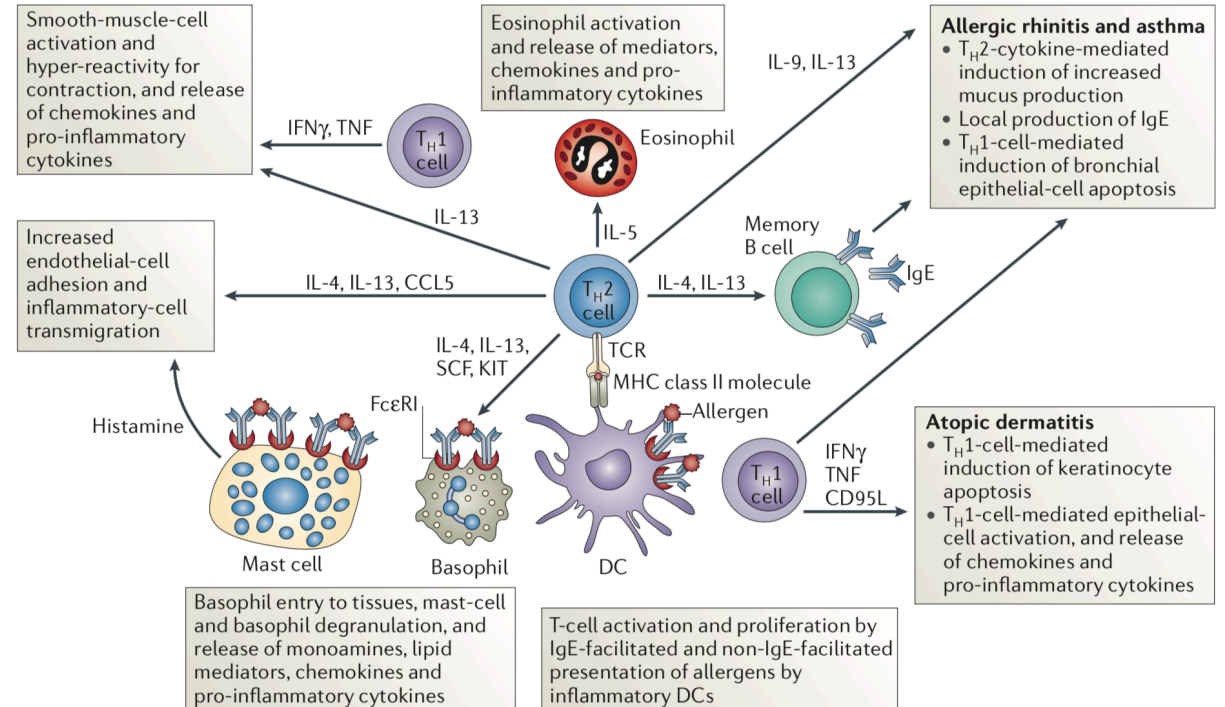
## a Sensitization and memory induction



## b Immediate phase: type 1 reaction

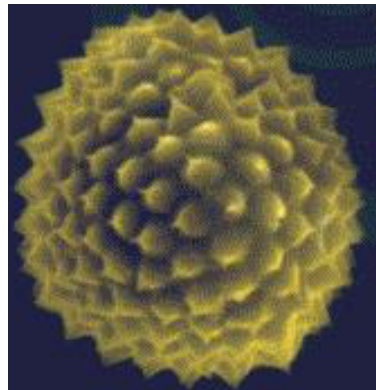


## c Late phase: allergic inflammation

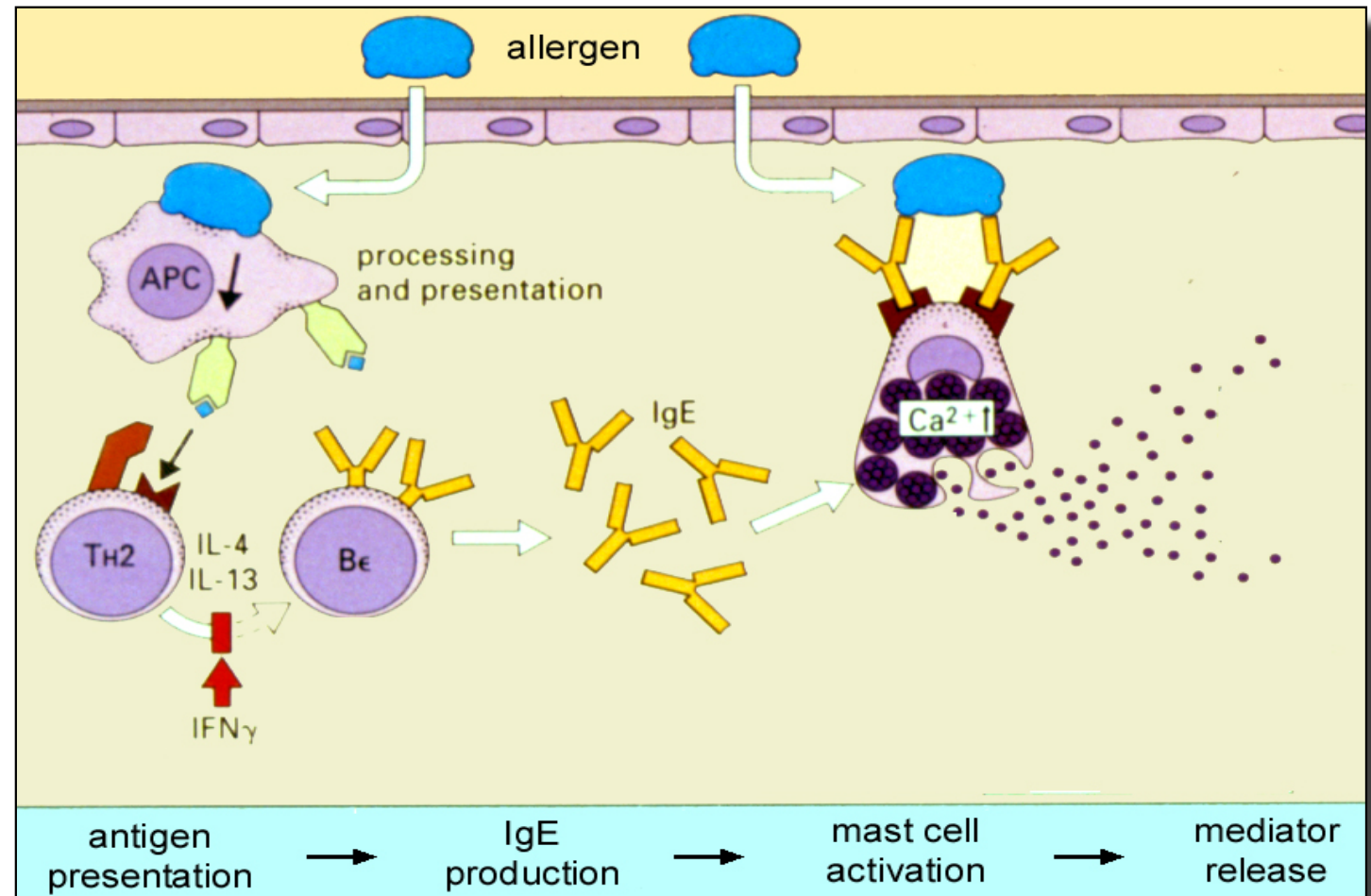


# IgE si legano sulla superficie dei Mastociti

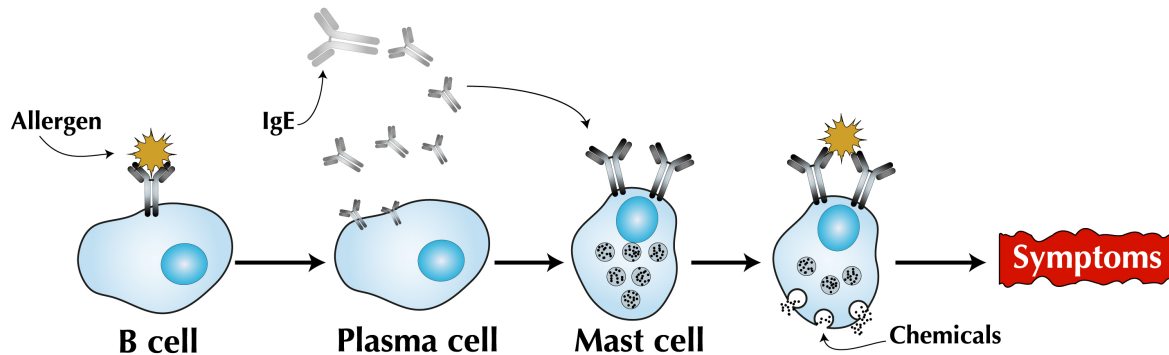
IgE restano sulla superficie dei MASTOCITI in attesa di un secondo contatto con allergene



**Polline**



**Mastociti + IgE di superficie => si attivano  
in seguito secondo contatto con l'allergene**



## **Allergopatie Respiratorie IgE-MEDIATE**

**Rinocongiuntivite**

**Asma Bronchiale**

## **Fase precoce della risposta allergica**



**LACRIMAZIONE**

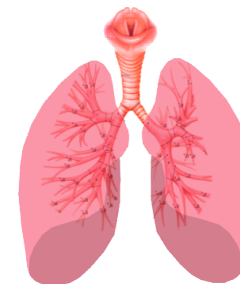
**PRURITO**



**RINORREA**

**PRURITO**

**STARNUTAZIONI**



**OSTRUZIONE**

**BRONCHIALE**



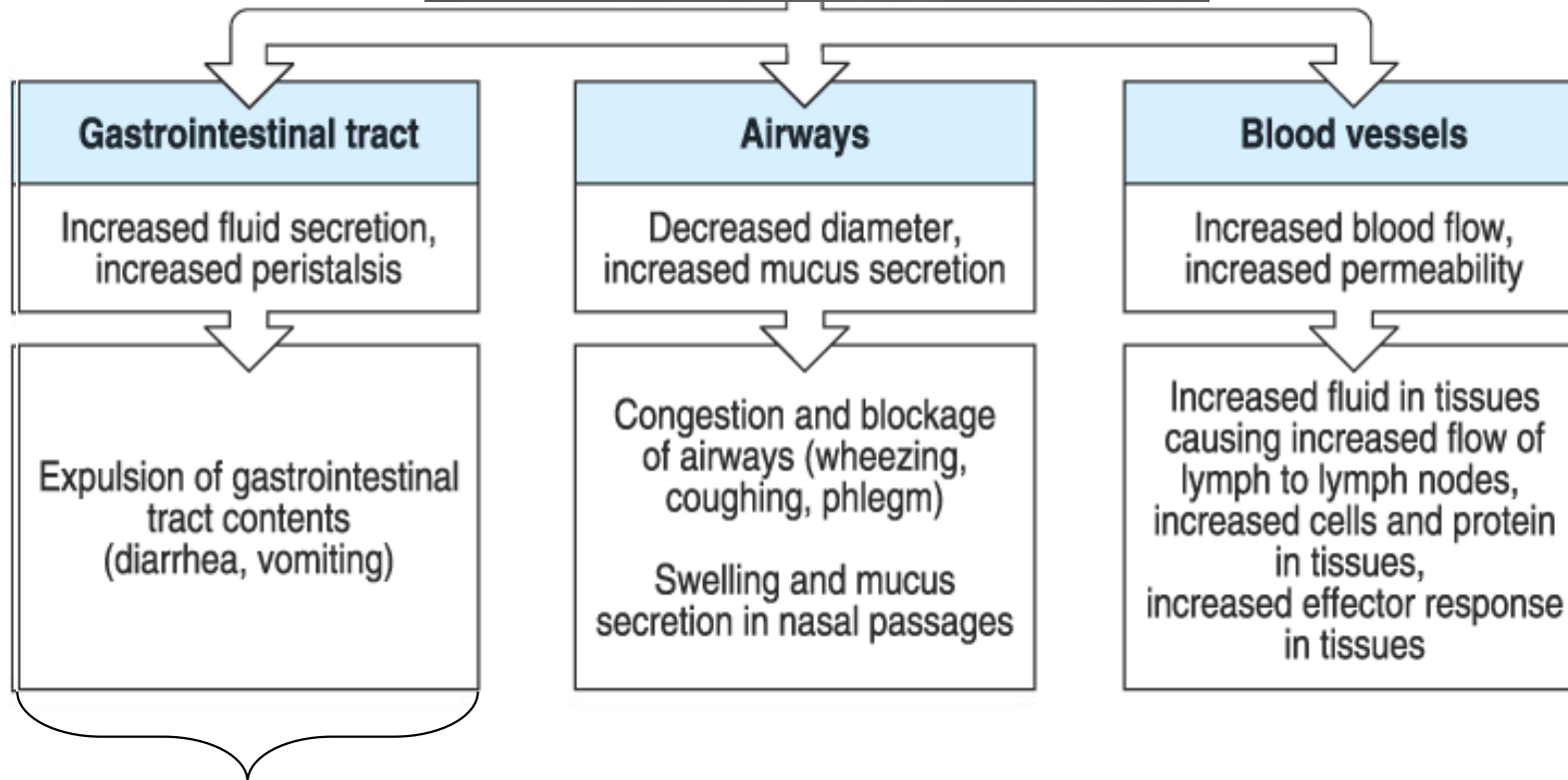
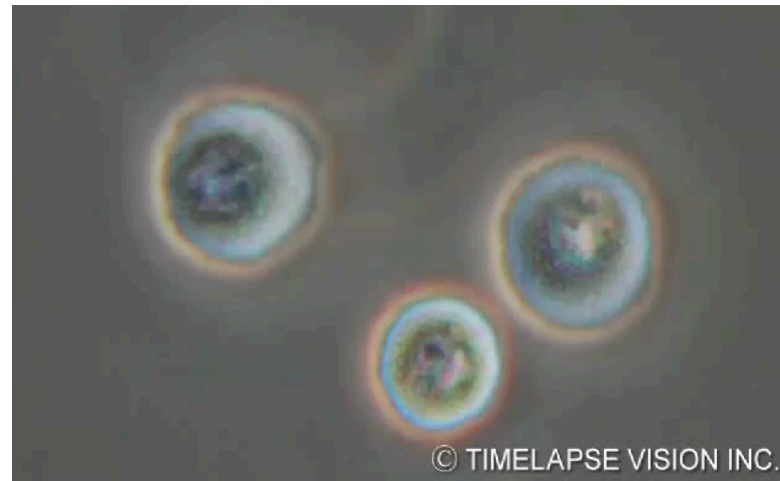
**EDEMA**

**PRURITO**

**ARROSSAMENTO**



[https://www.youtube.com/watch?v=VT7knZ6\\_8rk](https://www.youtube.com/watch?v=VT7knZ6_8rk)



- **Normalmente le reazioni di Tipo I sono associate con infestazioni da elminti intestinali.**
- **Elminti insensibili alla fagocitosi => possono essere eliminati tramite il rilascio di fattori altamente letali.**

# Mediatori infiammatori dei Mastociti

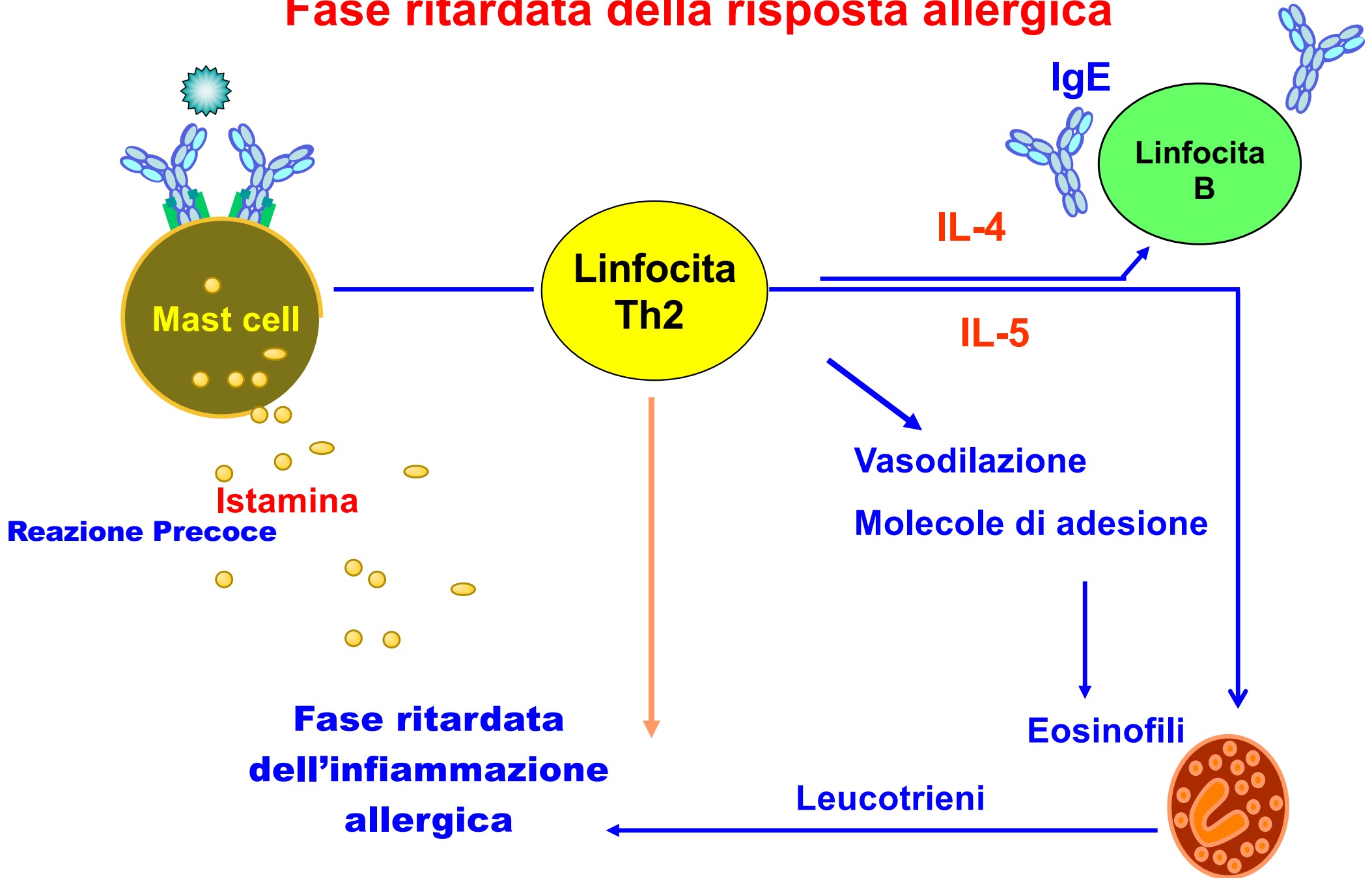
	Class of product	Examples	Biological effects
<b>Preformati</b>	Enzyme	Tryptase, chymase, cathepsin G, carboxypeptidase	Remodel connective tissue matrix
	Toxic mediator	Histamine, heparin	Toxic to parasites Increase vascular permeability Cause smooth muscle contraction
<b>Neoformati dopo attivazione</b>	Cytokine	IL-4, IL-13	Stimulate and amplify T <sub>H</sub> 2 cell response
		IL-3, IL-5, GM-CSF	Promote eosinophil production and activation
		TNF- $\alpha$ (some stored preformed in granules)	Promotes inflammation, stimulates cytokine production by many cell types, activates endothelium
	Chemokine	MIP-1 $\alpha$	Attracts monocytes, macrophages, and neutrophils
	Lipid mediator	Leukotrienes C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub>	Cause smooth muscle contraction Increase vascular permeability Stimulate mucus secretion
Platelet-activating factor		Attracts leukocytes Amplifies production of lipid mediators Activates neutrophils, eosinophils, and platelets	

# Type-I Hypersensitivity: IgE Mediated

<https://www.youtube.com/watch?v=gafekFEbUg4>



# Fase ritardata della risposta allergica





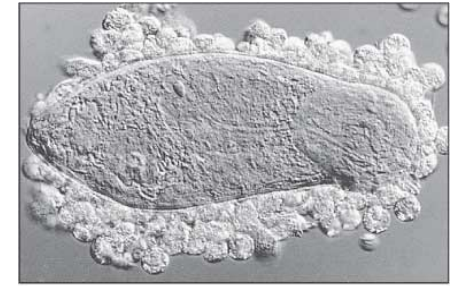
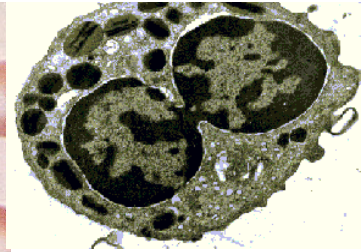
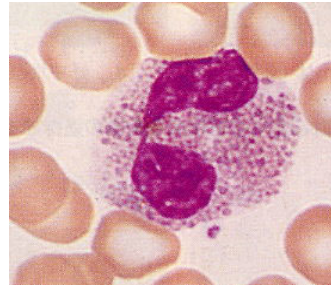


Fig 9.33 © 2001 Garland Science

## Sostanze rilasciate dai granulociti eosinofili

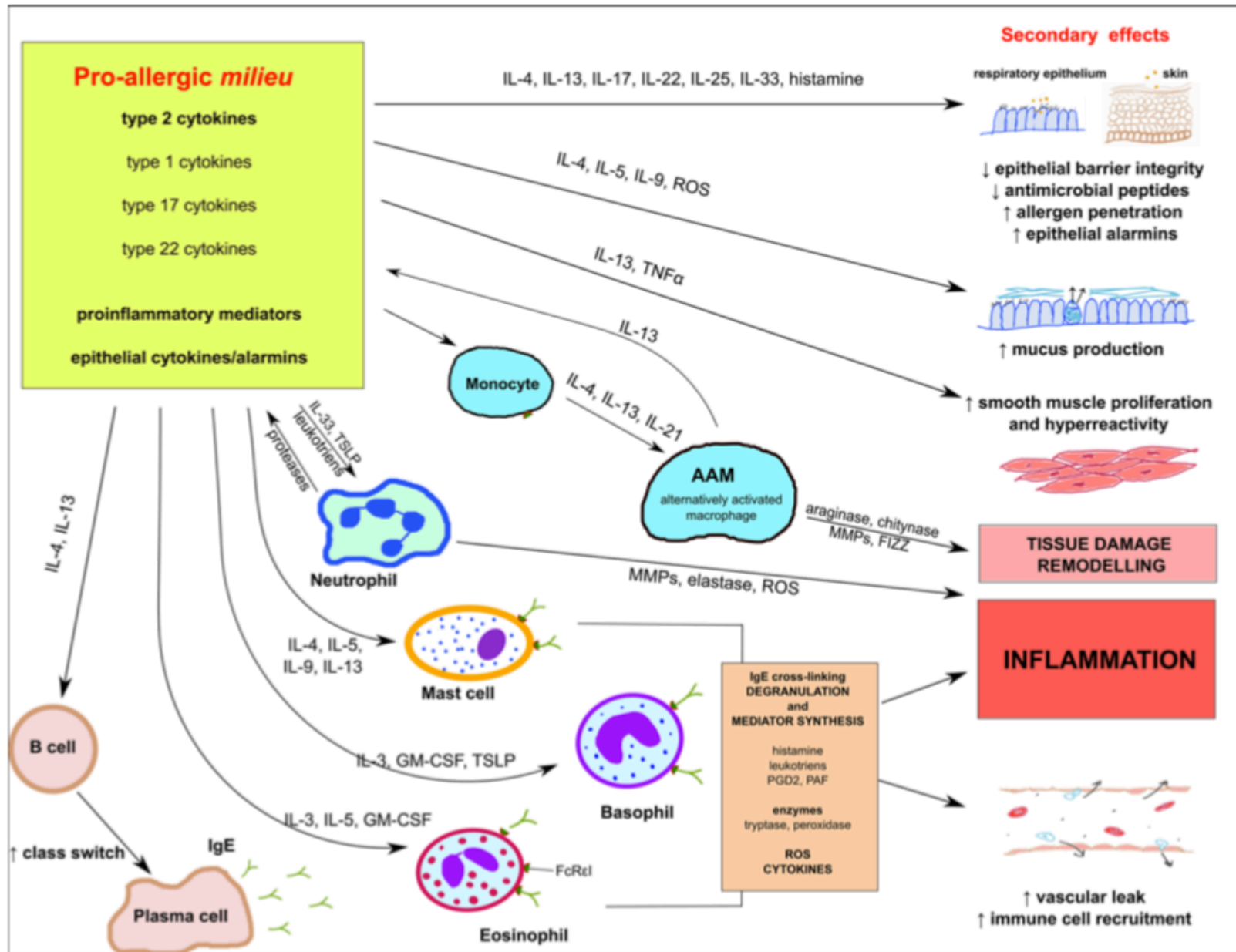
Anche gli

**Eosinofili**

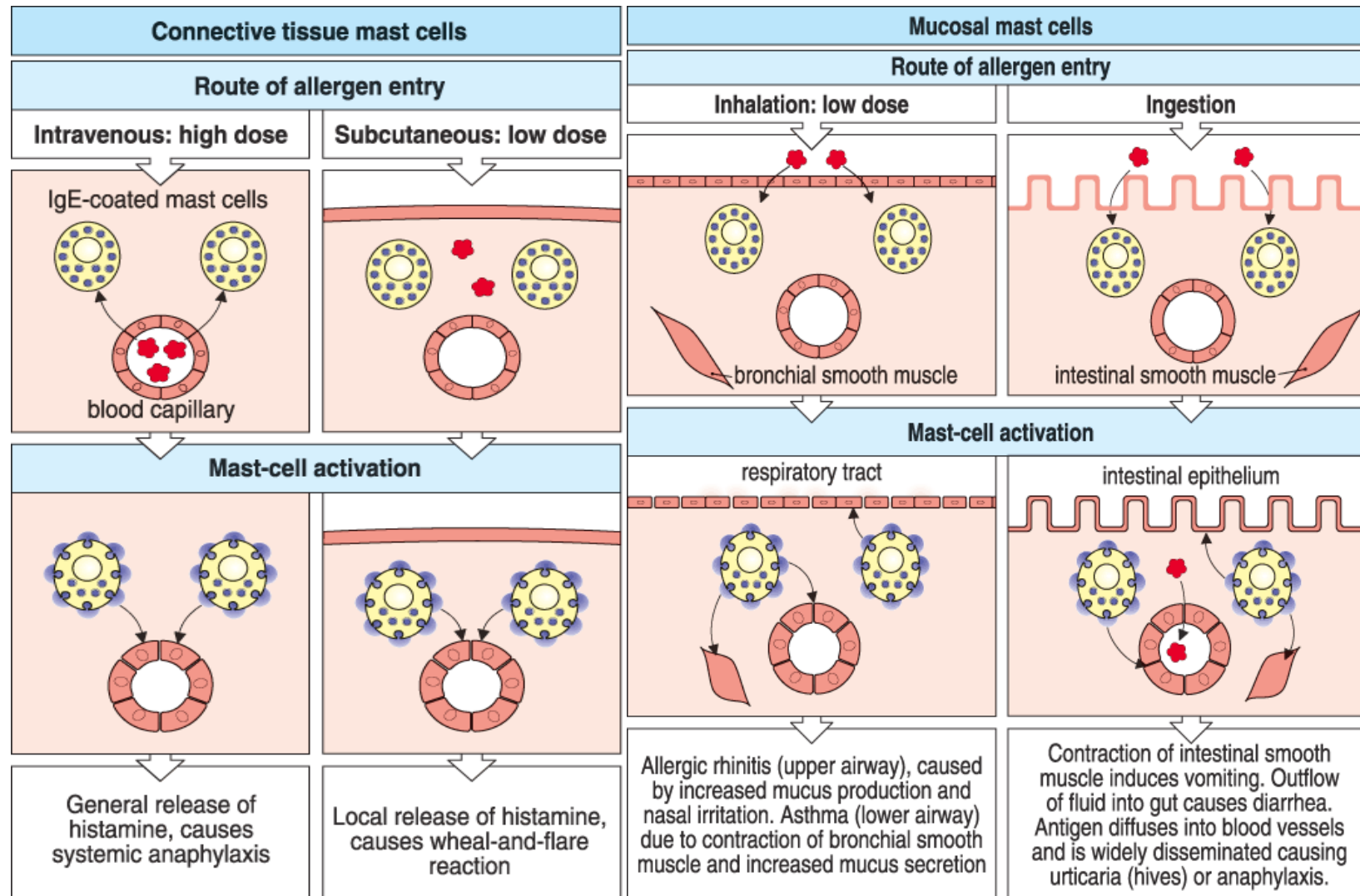
hanno recettori per le IgE

Class of product	Examples	Biological effects
Enzyme	Eosinophil peroxidase	Toxic to targets by catalyzing halogenation Triggers histamine release from mast cells
	Eosinophil collagenase	Remodels connective tissue matrix
Toxic protein	Major basic protein	Toxic to parasites and mammalian cells Triggers histamine release from mast cells
	Eosinophil cationic protein	Toxic to parasites Neurotoxin
	Eosinophil-derived neurotoxin	Neurotoxin
Cytokine	IL-3, IL-5, GM-CSF	Amplify eosinophil production by bone marrow Cause eosinophil activation
Chemokine	IL-8	Promotes influx of leukocytes
Lipid mediator	Leukotrienes C4, D4, E4	Cause smooth muscle contraction Increase vascular permeability Increase mucus secretion
	Platelet-activating factor	Attracts leukocytes Amplifies production of lipid mediators Activates neutrophils, eosinophils, and platelets

Fig 12.12 © 2001 Garland Science

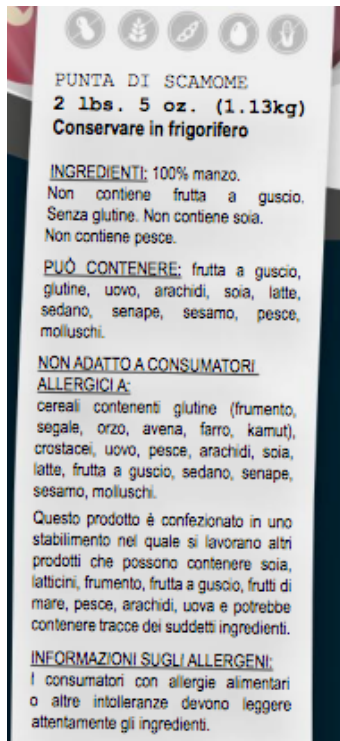


# Sintomatologia dipende dal tipo di contatto con l'allergene



**Tutto è veleno, e nulla esiste senza veleno.  
Solo la dose fa in modo che il veleno faccia effetto**

**Paracelso  
Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim,  
(1493 – 1541)**



## Dose soglia

- **Soglia di sicurezza degli allergeni. Due livelli: soglie individuali e soglie per popolazione.**
- ❖ **Soglia individuale:**  
**quantità massima di allergene che può essere tollerata da un singolo soggetto allergico.**
- ❖ **Soglia per popolazione:**  
**quantità massima di allergene che può essere tollerata da un'intera popolazione (o da un sottogruppo rappresentativo) di soggetti con allergia alimentare.**
- **Stimate dosi soglia che possa scatenare reazioni allergiche nell'1, 5 e 10% dei soggetti allergici ( identificate come ED01, ED05 e ED10 ).**

**Domande a cui bisogna ancora dare risposta per garantire la sicurezza alimentare:**

- **Esiste una dose soglia di scatenamento per l'alimento allergenico o per gli ingredienti da esso derivati?**
- **L'esposizione a "basse dosi" all'alimento o alle proteine allergeniche da esso derivate può provocare una reazione allergica?**
- **Tutti gli ingredienti provenienti da quell'alimento rappresentano un rischio per la vita di individui sensibilizzati?**
- **Ci sono altre fonti nascoste di allergeni?**

**Tabella 1. Riepilogo delle raccomandazioni della commissione scientifica di esperti VITAL.**

Allergene	Livello proteico, mg	Rischio quantitativo	Qualità del database
Arachidi	0.2	ED01*	Eccellente
Latte	0.1	ED01	Eccellente
Uovo	0.03	ED01 e ED05 <sup>b</sup> 95% lci <sup>c</sup>	Eccellente
Nocciole	0.1	ED01 e ED05 95% lci	Buono
Soia	1.0	ED05 95% lci <sup>d</sup>	Sufficiente
Frumento	1.0	ED05 95% lci <sup>d</sup>	Sufficiente
Anacardi	2.0 (provvisorio)	ED05 95% lci	Marginalmente sufficiente
Senape	0.05	ED05 95% lci	Sufficiente
Lupini	4.0	ED05 95% lci	Sufficiente
Sesamo	0.2	ED05 95% lci	Marginalmente sufficiente
Gamberetti	10	ED05 95% lci	Marginalmente sufficiente
Sedano		NA <sup>e</sup>	Insufficiente
Pesce		NA	Insufficiente
Altri tre tipi di frutta secca (noce, noce pecan, mandorla, pistacchio, noce brasiliana, noce di macadamia e pinolo)			Insufficiente

<sup>a</sup> ED01 = dose di reazione alla quale l'1 % della popolazione allergica avrebbe una probabile reazione.

<sup>b</sup> ED05 = dose di reazione alla quale il 5% della popolazione allergica avrebbe una probabile reazione.

<sup>c</sup> lci = intervallo di confidenza minore.

<sup>d</sup> Questo livello potrebbe non proteggere completamente determinati individui sensibili al latte di soia.

<sup>e</sup> I consumatori allergici al frumento sarebbero ampiamente protetti da alimenti contenenti <20 ppm di glutine.

<sup>f</sup> NA= Non applicabile.



# Dose soglia

- **Consensus emergente:** eliminazione totale del rischio di reazioni per esposizione accidentale agli allergeni (rischio zero) non è un'opzione realistica o raggiungibile
- **Utile** cercare di **individuare la dose minima** in grado di determinare la reazione allergica (**dose soglia**).

- Studi sull'immunoterapia e sul challenge orale: dose soglia basale può variare enormemente, fino a 10 volte.
- Numerosi fattori incidono sulla dose soglia:
  - ✓ **Natura dell'allergene,**
  - ✓ **Età del paziente**
  - ✓ **Cofattori (alcool, farmaci, droghe, infezioni, esercizio fisico)**
- **Concomitante storia di asma aumenta il rischio di avere una reazione severa.**

La maggior parte delle persone con allergie (fino all'80%) presentano allergie a più di un allergene.<sup>3</sup> Per alcuni di essi, i sintomi possono essere visibili solo quando incontrano contemporaneamente due o più fattori scatenanti.

Ridurre al minimo l'esposizione a fattori scatenanti può contribuire a ridurre o eliminare i sintomi. Ad esempio:

## Allergeni indoor perenni



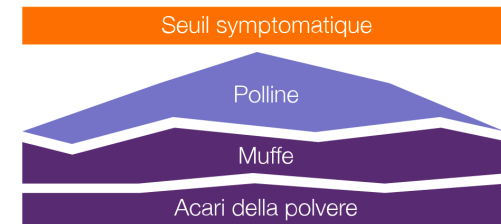
si potrebbe avere un **basso livello** di allergia agli acari della polvere, muffe e graminacee. Durante gran parte dell'anno si potrebbe essere esposti agli acari della polvere e alla muffa, **senza però presentare alcun sintomo.**

## Allergeni indoor perenni e outdoor stagionali



In primavera, però, **quando i pollini sono nell'aria, si potrebbero invece manifestare i sintomi.** A questo punto si potrebbe pensare che di avere solo l'allergia ai pollini, ma senza un test questo sospetto non può essere confermato.

## Allergeni indoor perenni e outdoor stagionali



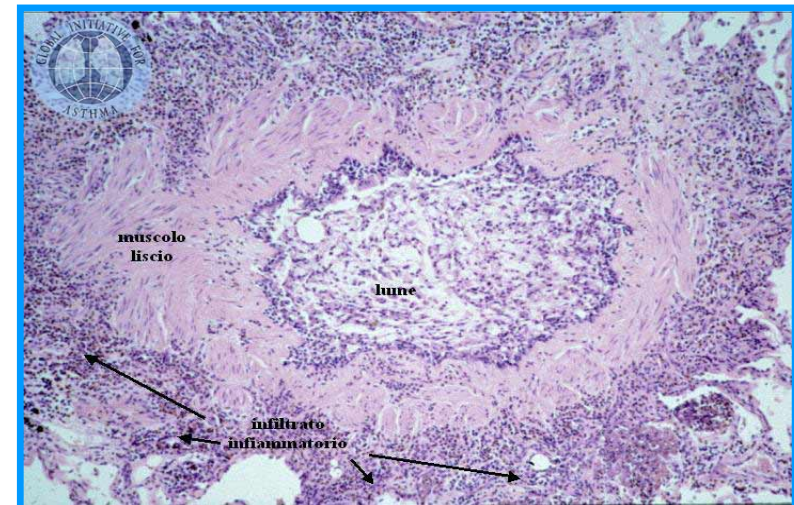
La miglior difesa contro i sintomi di allergia è conoscerne la causa ed evitare i fattori scatenanti. Questo non significa necessariamente eliminare tutto ciò che è causa di reazioni allergiche. **Si deve solo ridurre l'esposizione cercando di rimanere sotto la soglia dei sintomi,** ovvero il livello in cui questi ultimi si iniziano a manifestare.

# Asma

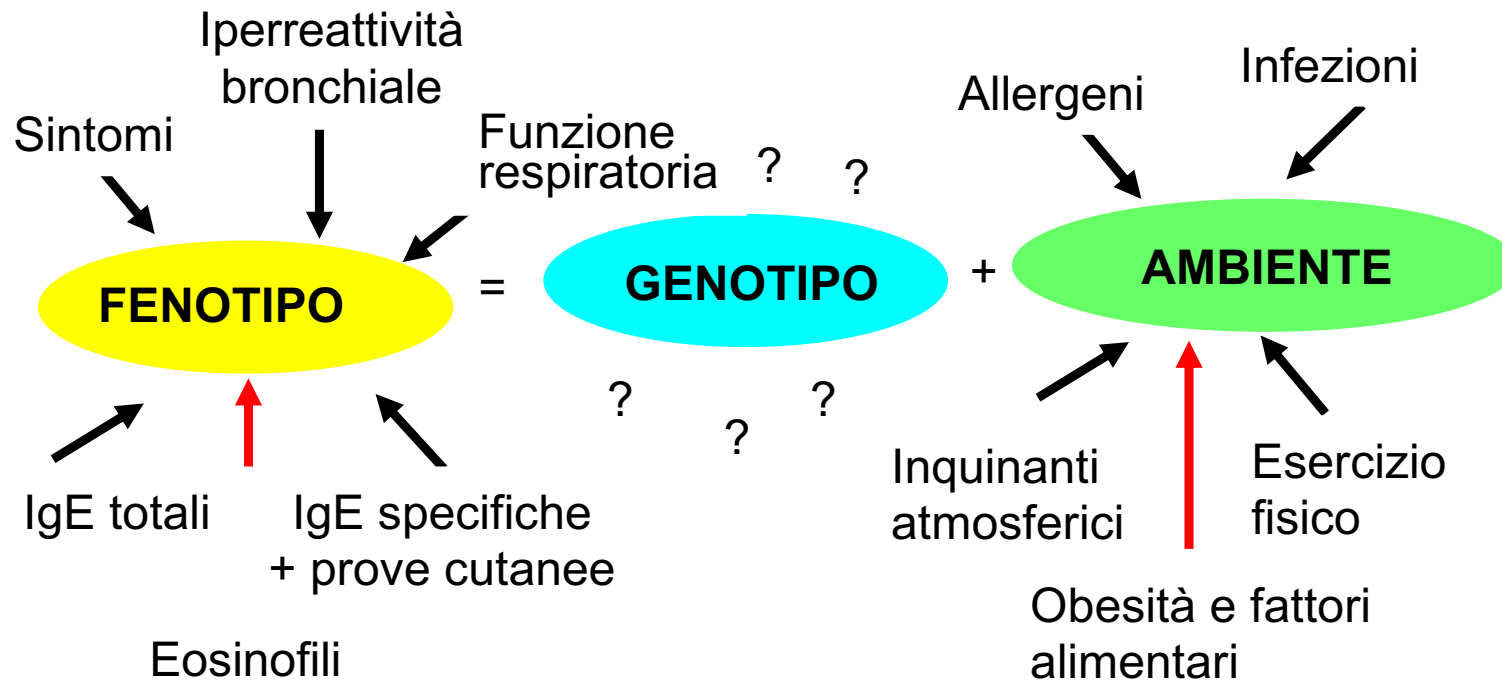
- **Sindrome multifattoriale ad andamento cronico, derivante dal concorso di numerosi e variabili fattori endogeni ed esogeni**
- ✓ **Iperreattività bronchiale**
- ✓ **Ostruzione bronchiale solitamente reversibile spontaneamente o in seguito alla terapia**
- ✓ **Accelerato declino della funzionalità respiratoria che può evolvere in alcuni casi in una ostruzione irreversibile delle vie aeree**
  
- **Clinica: dispnea, respiro sibilante, tosse, senso di costrizione toracica (intensità varia in rapporto all'entità dell'ostruzione bronchiale ed al grado della sua percezione da parte del paziente).**
  
- **Patogenesi: Infiammazione e rimodellamento delle vie aeree.**

## Principali caratteristiche anatomico-patologiche dell'asma bronchiale

- **Desquamazione dell'epitelio**
- **Ispessimento membrana basale reticolare**
- **Edema mucosa e sottomucosa con infiltrazione di eosinofili, linfociti T CD4+, mastociti e neutrofili**
- **Ipertrofia ed iperplasia della muscolatura liscia**
- **Iperplasia delle ghiandole mucose e delle cellule mucipare caliciformi**
- **Vasodilatazione e neoangiogenesi**
- **Tappi di muco endobronchiali**



# Asma bronchiale allergico: fattori predisponenti e scatenanti



## Scatenanti:

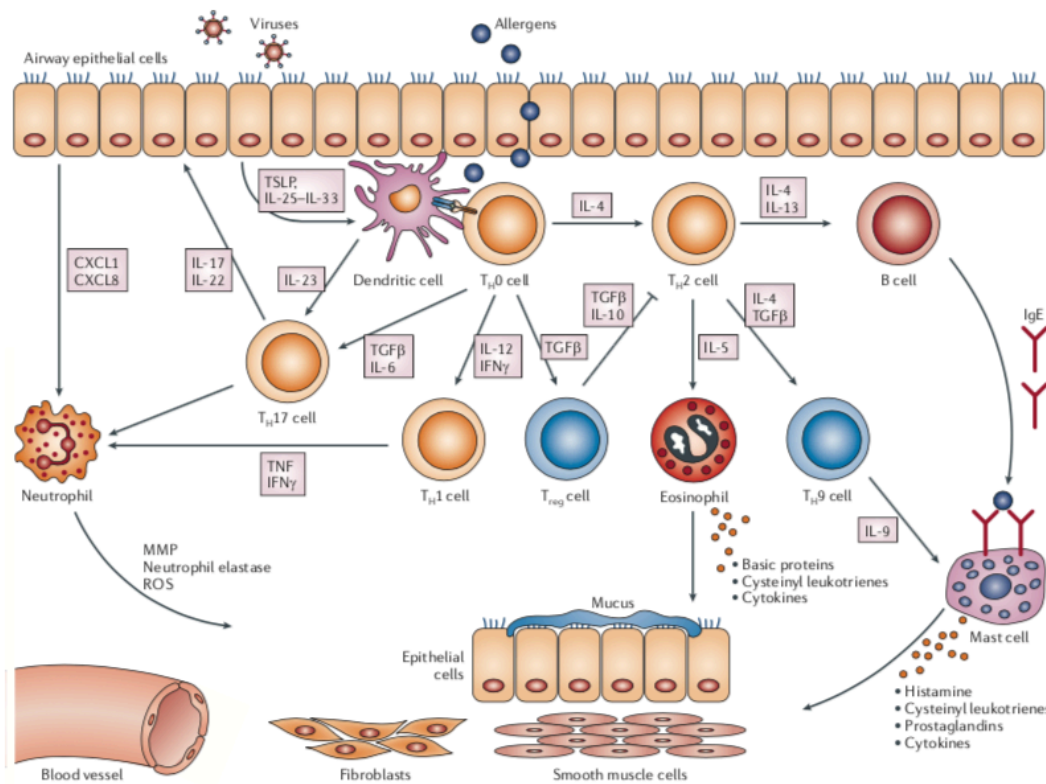
- Allergeni
- Infezioni vie respiratorie (bronchite, raffreddore, influenza)
- Inquinanti atmosferici (fumo sigaretta, vernici, benzina)
- Attività fisica e iperventilazione
- Cambiamenti climatici (aria fredda)
- Conservanti
- Farmaci (aspirina, penicillina, Vaccini)
- Fortin emozioni & stress

**Connessione infiammazione - Rilascio di neuropeptidi da parte delle cellule delle terminazioni nervose.**

Alcuni neuropeptidi (ad es. Sostanza P) possono indurre il rilascio di Istamina.

## Fenotipi ed endotipi di Asma bronchiale

Asma è una malattia eterogenea  
Riconoscimento dei suoi specifici **endotipi**  
diventa sempre più importante per poter  
effettuare un approccio farmacologico  
differenziato e personalizzato



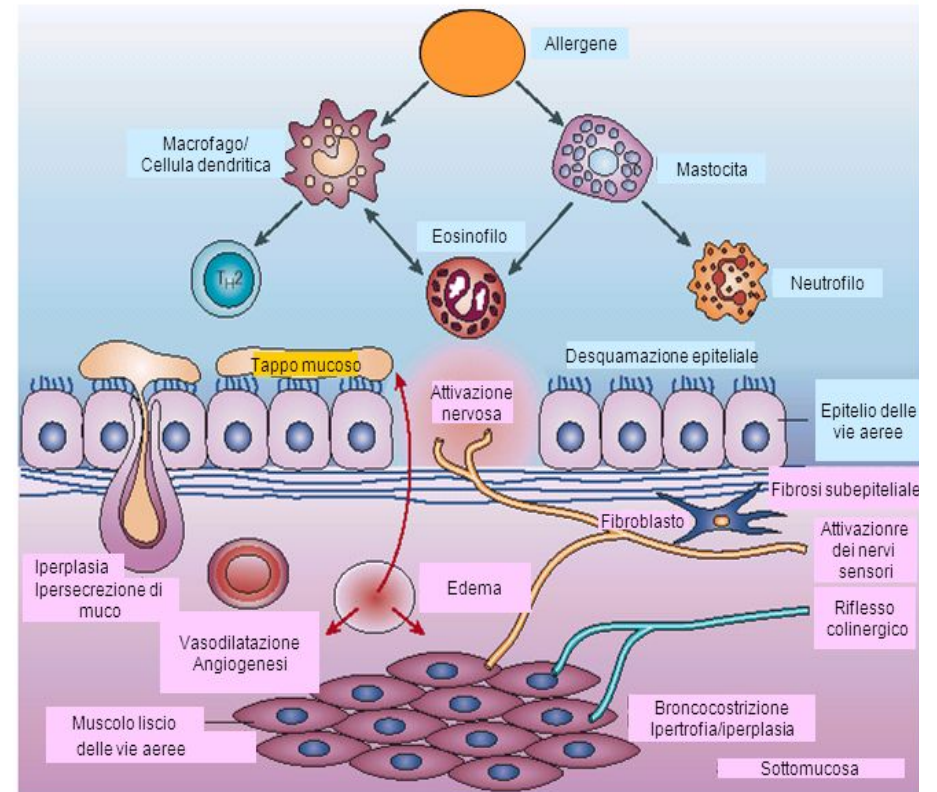
NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY 2012, 11: 958

**Th2 - eosinofilo**  
**Th17 – neutrofilo**  
**Paucigranulocitico**

Fenotipo	ENDOTIPI	Biomarcatori	Risposta a terapia
Th2-high	Asma allergico early-onset	IgE specifiche FeNO Eosinofili Periostina Galectina 3	Risponde a corticosteroidi anti-IL-13 anti-IgE IL-4Rα antagonista
	Asma allergico late-onset	Eosinofili FeNO Periostina Eotassine Acido 15-idrossieicosatetraenoico LTs/LTB4 IgE specifiche	Refrattario ai corticosteroidi Risponde ad anti-IL-5 Inibitore della 5-lipossigenasi IL-4Rα antagonista Possibilmente risponde a LTRA
Th2-low	Associato ad obesità	Adiponectina?	Bassa risposta a corticosteroidi Risponde a perdita di peso e a terapia ormonale
	Neutrofilico	Neutrofilia dello sputo Matrix Metalloproteinasi 9	Spesso refrattario ai corticosteroidi Risponde ai macrolidi Risponde ad antagonista di CXCR2

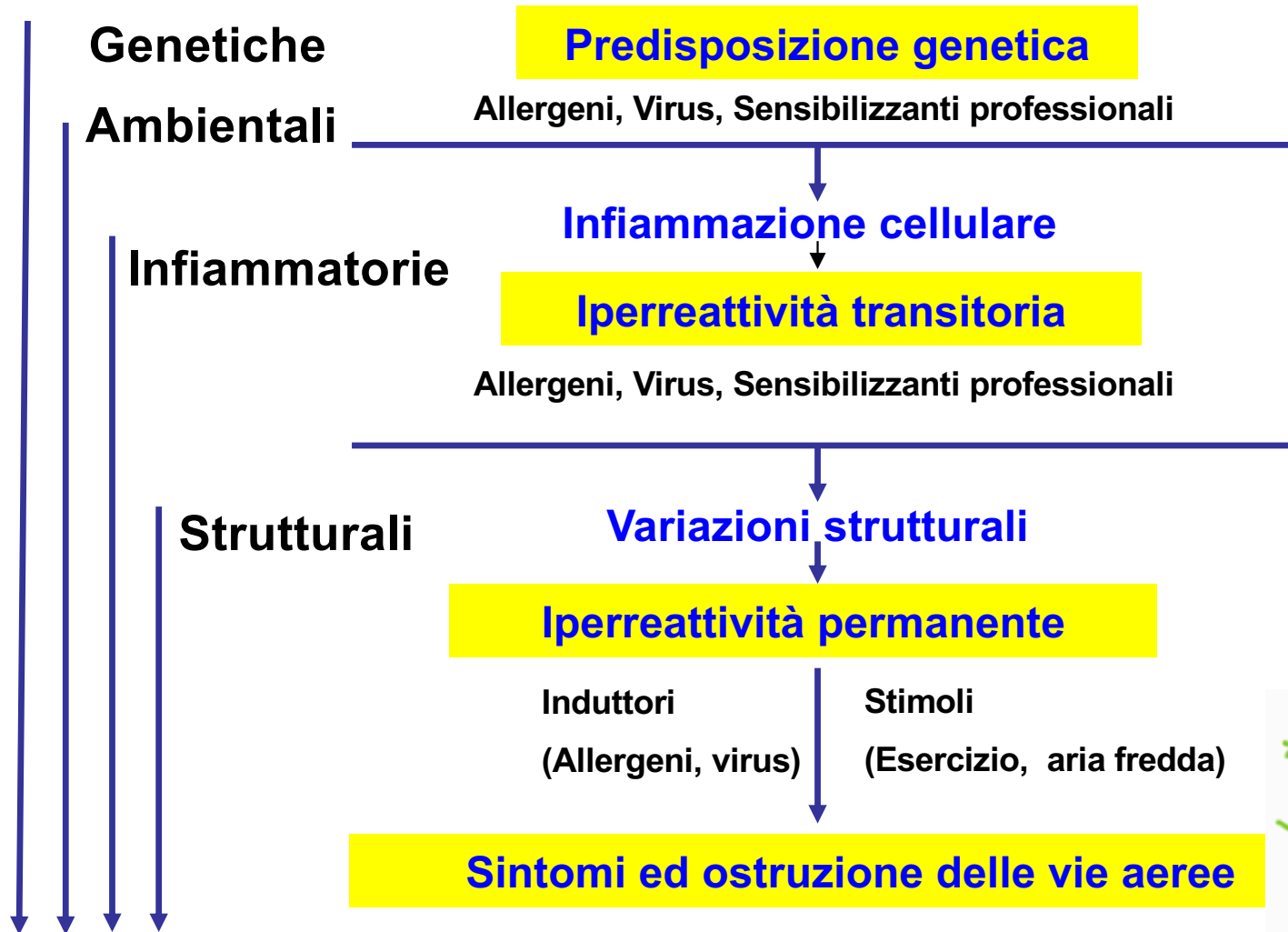
# Asma bronchiale: patogenesi

<https://youtu.be/tlZdSIKN1Kg>





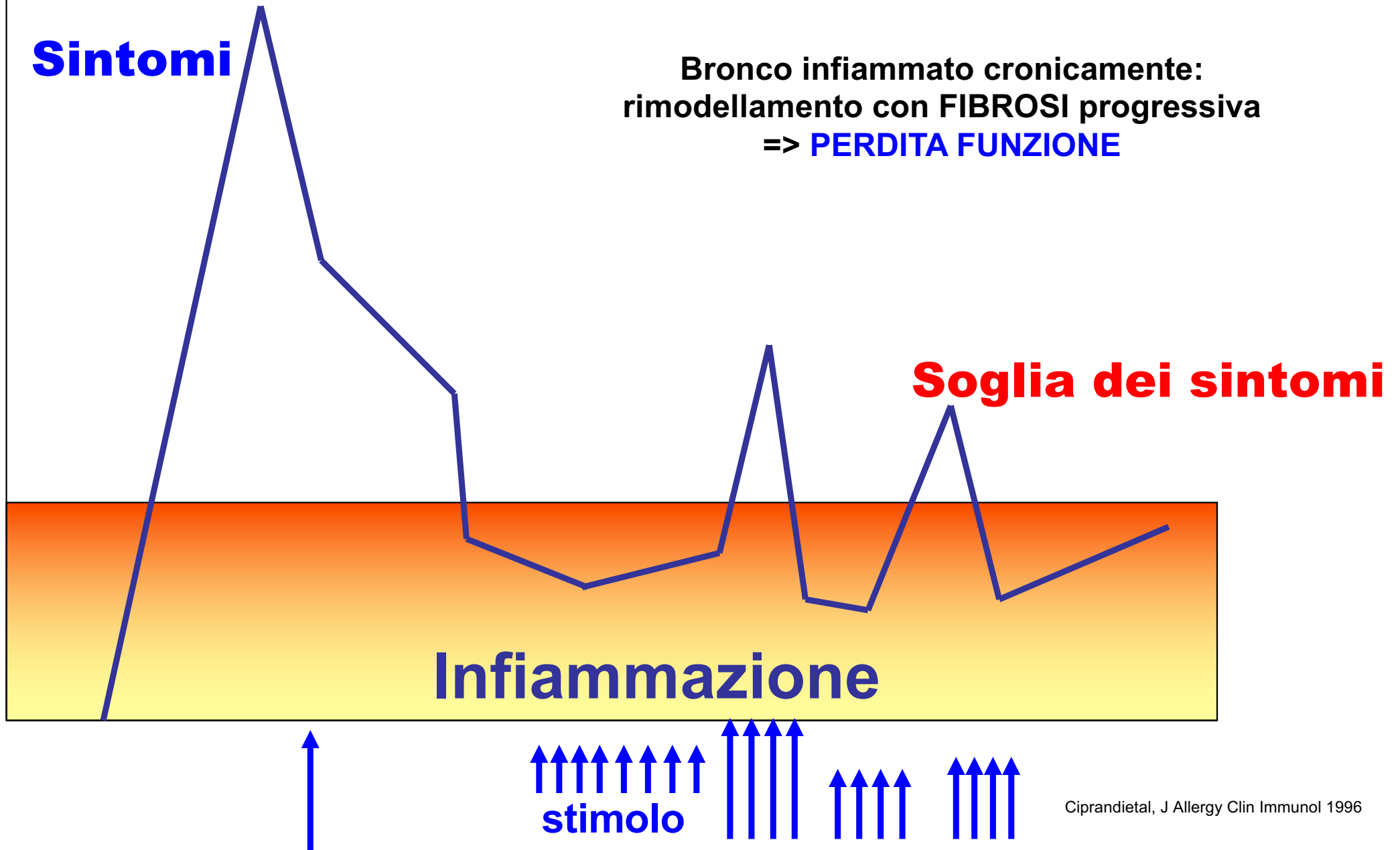
# Iperreattività bronchiale



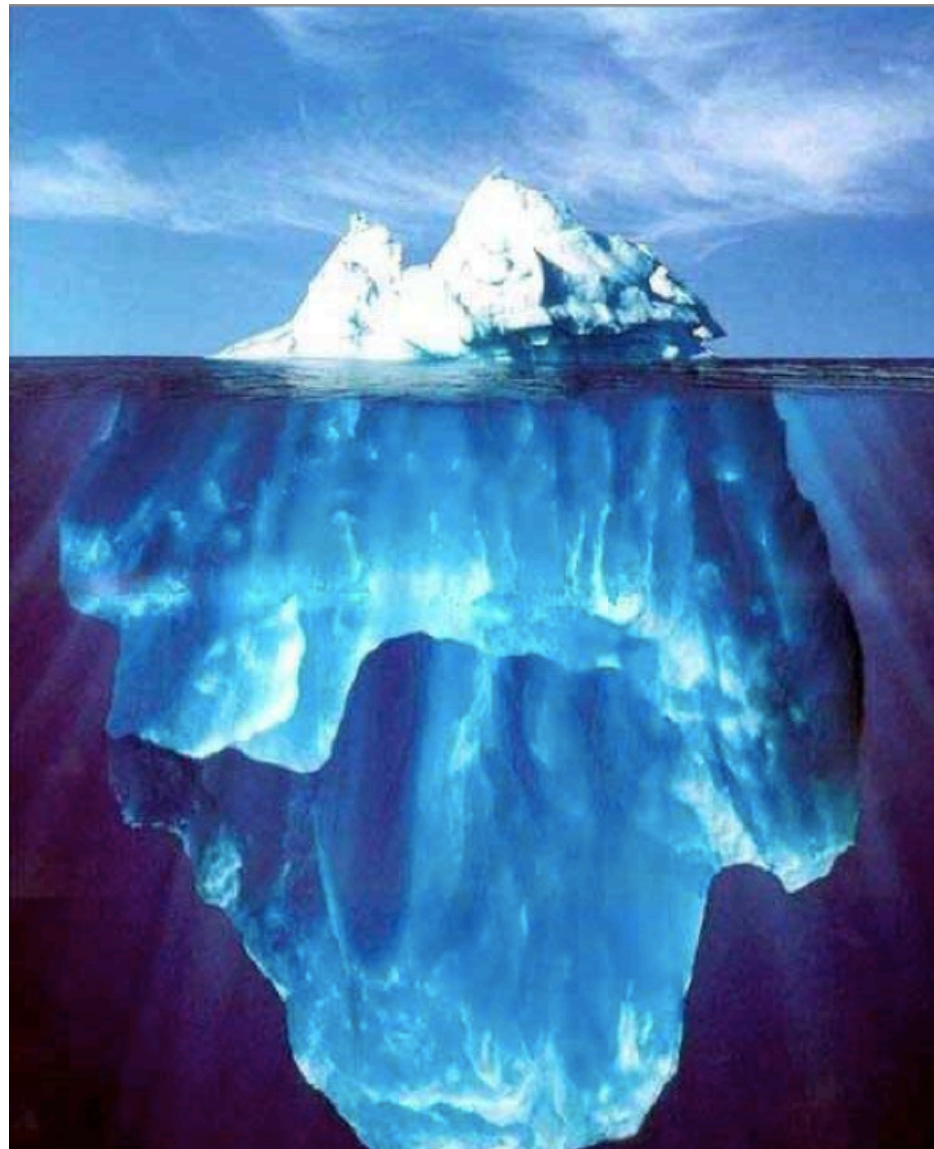
# Infiammazione minima persistente

**Sintomi**

Bronco infiammato cronicamente:  
rimodellamento con FIBROSI progressiva  
=> **PERDITA FUNZIONE**



# Il concetto di infiammazione minima persistente



**Crisi asmatica**



**Infiammazione**

# RINITE ALLERGICA

- **FLOGOSI** cronica della mucosa nasale.
- **RINITE ALLERGICA** (rinite perenne, meno quella stagionale) è un fattore di rischio dell'asma allergica.
- Trattamento e la prevenzione della rinite possono influenzare quindi la comparsa dell'asma.
- Rinite presente in ~75% dei pazienti con asma allergica e ~80% di quelli con asma non allergica.

## INFETTIVA

- Virale
- Batterica
- Da altri agenti

## ALLERGICA

- Intermittente
- Persistente

## OCCUPAZIONALE (Allergica e non)

- Intermittente
- Persistente


## DA FARMACI

- Aspirina
- Altri farmaci

## ORMONALE ALTRE CAUSE

- NARES (rinite nonallergica con eosinophilia)
- Da irritanti
- Da cibi
- Da causa emotiva
- Atrofica
- Riflusso gastroesofageo

## IDIOPATICA



disturbo sintomatico  
(rinorrea, prurito nasale,  
ostruzione, starnutazione)  
del naso provocato da  
un'inflammazione IgE-  
mediata.

## INTERMITTENTE

Sintomi presenti

- <4 giorni/settimana
- o per <4 settimane consecutive

## PERSISTENTE

Sintomi presenti

- >4 giorni alla settimana
- >4 settimane

## LIEVE

Se non è presente alcuno dei seguenti:

- Alterazioni del sonno
- Limitazioni del tempo libero o attività sportiva
- Limitazioni del rendimento scolastico o lavorativo
- Sintomi molto fastidiosi

## MODERATA - GRAVE

Se è presente almeno uno degli aspetti riportati sopra

# Shock Anafilattico

## DEFINIZIONE:

sindrome clinica  
estremamente grave  
(talvolta irreversibile)  
innescata dal contatto con  
allergeni

## Fisiopatologia:

Rapida e significativa  
**caduta della pressione  
arteriosa** in stretta  
associazione temporale con  
il contatto con un allergene  
**non dovuta ad una reazione  
vasovagale e non indotta da  
un effetto diretto  
dell'allergene sulle funzioni  
cardiovascolari o sulle  
regolazioni emodinamiche.**

PUNTURA DI INSETTI

LATTICE

ESERCIZIO FISICO

IMMUNOTERAPIA SPECIFICA

Test diagnostici allergologici

## FARMACI

- Penicillina
- Altri antibiotici
- Sieri eterologhi
- Vitamina B
- Insulina
- Miorilassanti
- Anestetici
- Vaccini

## DA ALIMENTI

- Arachidi
- Noccioline
- Banana
- Kiwi
- Pistacchi



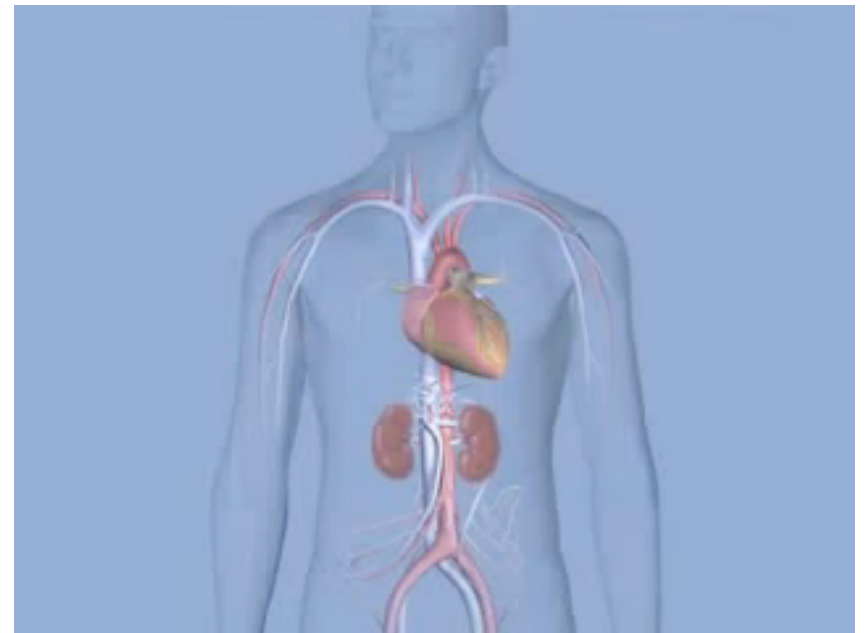
# Patogenesi dello Shock Anafilattico

Esposizione ad un allergene a cui si era precedentemente sensibilizzati ->  
**SHOCK Anafilattico**

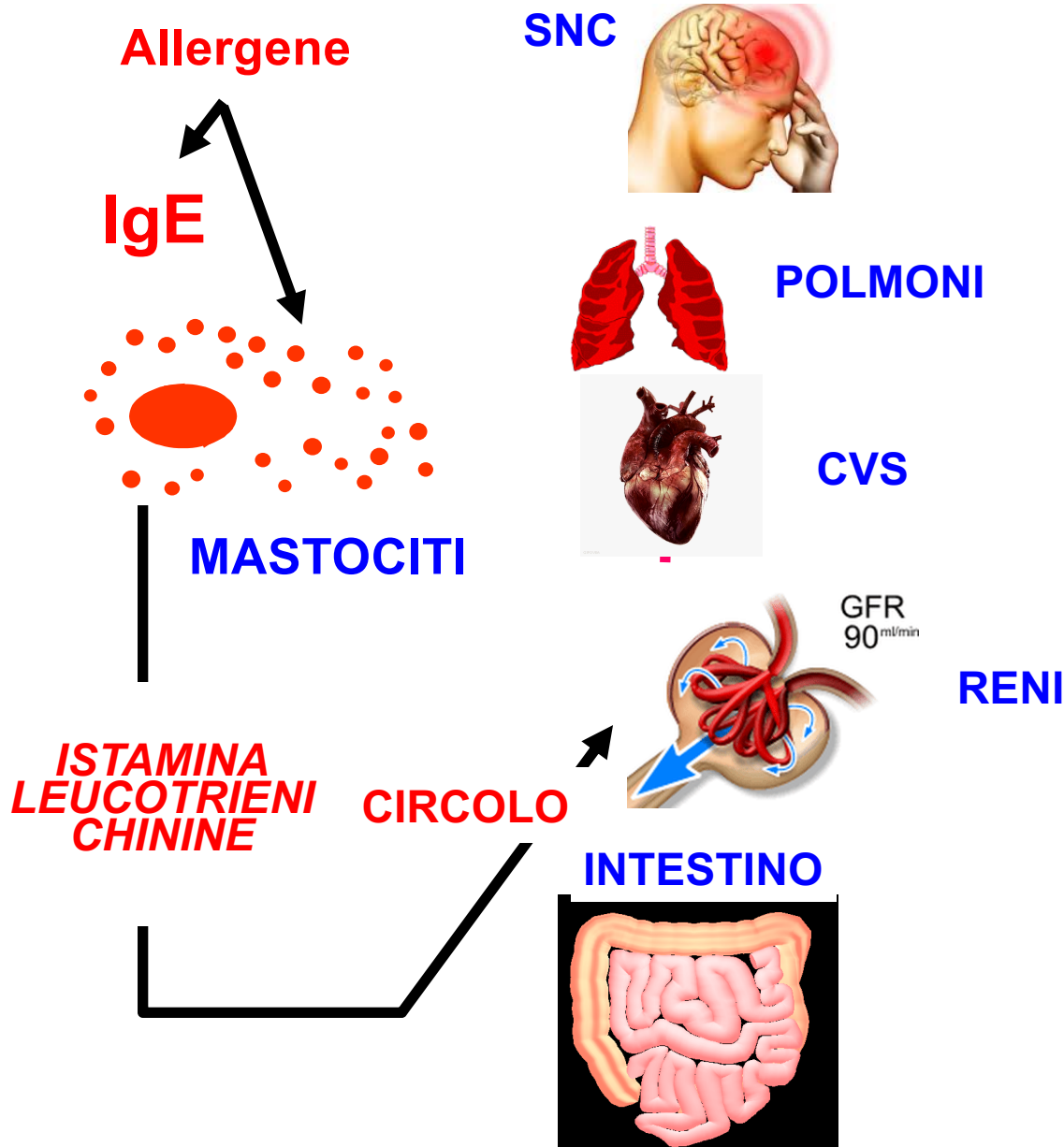
- ✓ **Immunoreazione di tipo I (IgE mediato)**
- ✓ **Liberazione ubiquitaria** di mediatori chimici mastocitari vasoattivi
- ✓ **Effetti sul microcircolo:**

- **Inadeguata perfusione capillare**
- **Alterazione microcircolo**
- **Diminuzione dell'irrorazione dei tessuti**
- **Alterazioni metaboliche tessutali =>**  
**DANNO!**

<https://youtu.be/9a7N9AU1GiQ>



# Patogenesi shock anafilattico



## Sintomi clinici dello shock:

### Sistema Nervoso Centrale:

Perdita di coscienza  
Disturbi psichici e sensoriali

### Polmoni:

Respiri veloci e superficiali  
Dispnea  
Broncospasmo

### Apparato Cardiovascolare:

Caduta Pressione Arteriosa  
Tachicardia

### Rene:

Oliguria  
Anuria

### Apparato gastroenterico:

Vomito  
Diarrea  
Dolori addominali

### Cute e Mucose:

Pallore  
Cute fredda  
Cianosi delle estremità  
Prurito  
Orticaria  
Edema

# Terapia dello shock anafilattico

- Ricovero del paziente in centri di terapia intensiva o, comunque, in ambiente ospedaliero.
- Eliminare l'esposizione del paziente all'allergene responsabile
- Tenere il paziente in posizione supina o meglio in Trendelenburg (per favorire il ritorno venoso al cuore)
  
- Somministrare:
  - ✓ **Adrenalina** per via sottocutanea
  - ✓ **Amine simpaticomimetiche** per via endovenosa (Dopamina 5-10 mcg/Kg/min in infusione continua, per tenere la P.A. 120/70).
  - ✓ **Glicocorticoidi** per via endovenosa (Metilprednisolone, 1-2 gr).
  - ✓ **Antistaminici**, per via parenterale.
  
- Colmare la sproporzione tra volume sanguigno e capacità del letto circolatorio mediante infusione di plasma o di sostituti del plasma (plasma umano normale universale, albumina umana concentrata, plasma expanders).
  
- Somministrare ossigeno => **ridurre ipossiemia ed ipossia**

## Shock Anafilattico

<https://youtu.be/St62gQWOQ7Et>



# Tests per diagnosticare le allergie

- **PRICK TEST:** test cutanei (di solito sulla parte flessoria dell'avambraccio), indolori (si usa una lancetta di 1 millimetro di spessore), e di rapida risposta (15 minuti circa).
- **PRICK BY PRICK:** test cutaneo che viene preparato (al momento) per sostanze non comuni (di solito alimentari).
- **RAST:** dosaggio IgE specifiche (PRIST: dosaggio IgE totali).
- **PATCH TEST:** test epicutaneo (di solito sulla regione dorsale) che viene effettuato appoggiando varie sostanze sulla cute ed effettuando la lettura del test dopo 48 o 72 ore (in quanto è una allergia "ritardata"). Viene effettuato per la diagnosi delle dermatiti da contatto.
- **TEST DI SCATENAMENTO:** per Farmaci, Congiuntivale, Nasale o Bronchiale, sono molto importanti per la diagnosi anche se comportano alcuni rischi per il Paziente e pertanto vanno effettuati in luoghi idonei (Ospedali o Centri attrezzati).
- **DIETE** che sono di vario tipo a seconda dell'allergia o intolleranza (manifestazione non causata da IgE) sospettata.



# Terapie per le allergie

**Allontanamento  
dell' allergene**  
*indicato  
quando possibile*

## **Immunoterapia**

- *efficacia*
- *prescrizione specialist.*
- *può modificare la storia naturale*

## **Farmacoterapia**

- *sicurezza*
- *efficacia*
- *facilità di somministrazione*

**costi !**

**Educazione del  
paziente**  
*sempre indicata*

# Terapie per le allergie

Target step	Mechanism of treatment	Specific approach
T <sub>H</sub> 2 activation	Reverse T <sub>H</sub> 2/T <sub>H</sub> 1 balance <b>IgE -&gt; IgG</b>	Injection of specific antigen or peptides Administration of cytokines, e.g., IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-12, TGF- $\beta$ Use of adjuvants such as CpG oligodeoxynucleotides to stimulate T <sub>H</sub> 1 response
Activation of B cell to produce IgE	Block co-stimulation Inhibit T <sub>H</sub> 2 cytokines	Inhibit CD40L Inhibit IL-4 or IL-13
Mast-cell activation	Inhibit effects of IgE binding to mast cell	Blockade of IgE receptor
Mediator action	Inhibit effects of mediators on specific receptors Inhibit synthesis of specific mediators	Antihistamine drugs Lipoxygenase inhibitors
Eosinophil-dependent inflammation	Block cytokine and chemokine receptors that mediate eosinophil recruitment and activation	Inhibit IL-5 Block CCR3

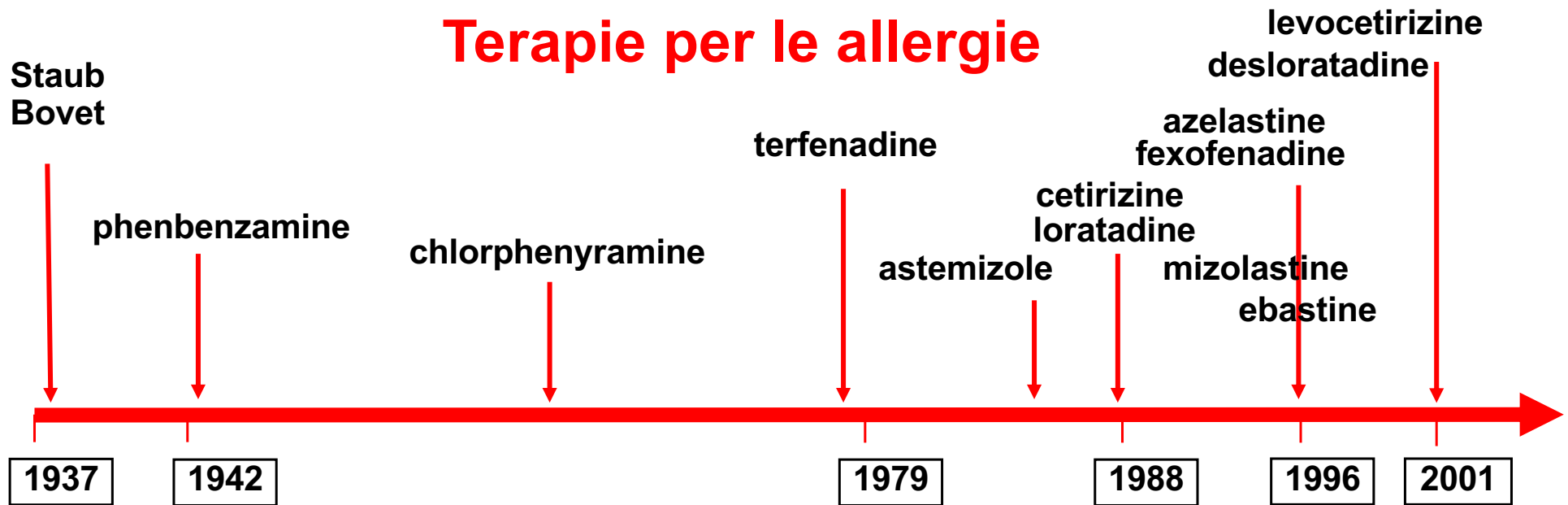
**desensibilizzazione/  
tolleranza**

Fig 12.18 © 2001 Garland Science

# Recettori per istamina

Locali		Meccanismo di segnale	Espressione	Molecole antagoniste	Uso clinico
<b>H1</b>	<b>H2</b>				
<p><u>Costrizione della muscolatura liscia</u> prevalentemente di quella <u>bronchiale</u>. Aumento della permeabilità vascolare. Comparsa di <u>prurito</u>. Favorimento del metabolismo dell'acido arachidonico.</p>	<p>Rilassamento della muscolatura liscia della parete vascolare. <u>Secrezione di muco</u> da parte delle cellule mucipare degli apparati digerente e respiratorio. Inibizione della secrezione di istamina e della produzione di citochine infiammatorie.</p>	<p>Recettore associato a proteine G</p>	<p>Neuroni SNC, cellule muscolari lisce (vasi, app. respiratorio e GI), monociti, macrofagi, CD, linfociti T e B, cellule endoteliali ed epiteliali</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Alchilamine</u></li> <li>• <u>Etanolamine</u></li> <li>• <u>Etilendiamine</u></li> <li>• <u>Fenotiazine</u></li> <li>• <u>Piperazine</u></li> <li>• <u>Piperidine</u></li> </ul>	<p>Rinite allergica Congiuntivite allergica Orticaria Altre patologie allergiche e non allergiche</p>
		<p>Recettore associato a proteine G</p>	<p>Cellule parietali gastriche, cellule muscolari, CNS, SCV, neutrofilo, eosinofili, monociti, macrofagi, CD, linfociti T e B, cellule endoteliali ed epiteliali</p>	<p><u>Cimetidina</u> <u>Ranitidina</u> <u>Famotidina</u></p>	<p>Ulcera peptica Malattia da reflusso gastroesofageo</p>
		<p>Recettore associato a proteine G</p>	<p>Neuroni SNC e periferici, SCV, polmoni, monociti, eosinofili, cellule endoteliali</p>	<p>Nessuna molecola approvato per uso clinico; in corso trials su JNJ 39220675 e PF-03654746 per la rinite allergica</p>	<p>Potenziale utilità nella rinite allergica e nelle malattie del SNC (Alzheimer, ADHD, schizofrenia, epilessia, narcolessia e dolore neuropatico)</p>
		<p>Recettore associato a proteine G</p>	<p>Neutrofilo, eosinofili, monociti, CD, cellule di Langerhans, linfociti T, <u>basofili</u>, mastociti, fibroblasti, cellule endocrine, SNC</p>	<p>Nessuna molecola approvato per uso clinico; in corso trials su JNJ 7777120 per la rinite allergica e prurito, UR 65380 e UR 63825 per il trattamento del prurito</p>	<p>Potenziale utilità nella rinite allergica, dermatite atopica, asma e altre patologie croniche infiammatorie ed autoimmuni</p>

# Terapie per le allergie

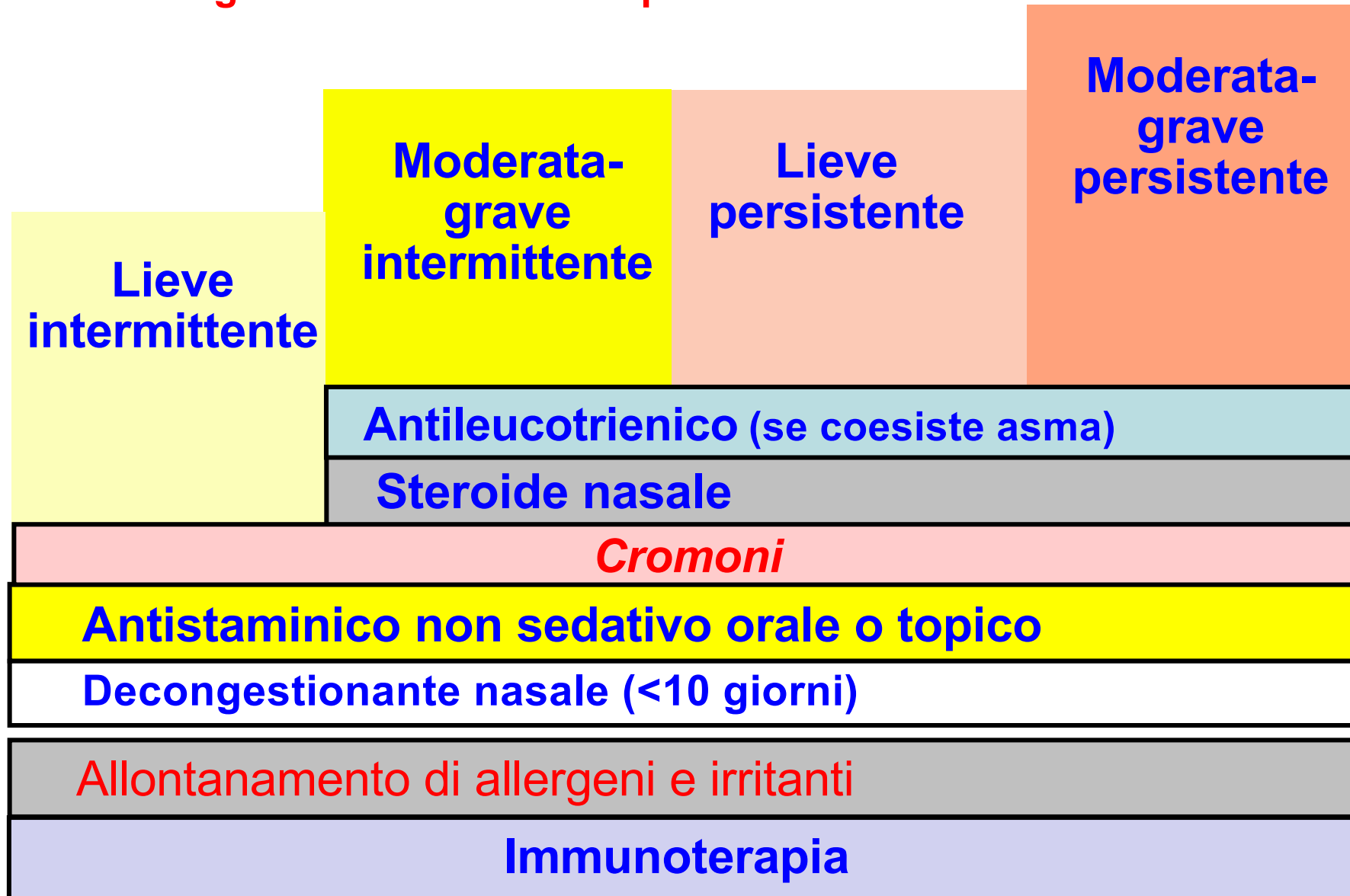


**Effetti ANTI-ISTAMINICI**

**Effetti ANTI-COLINERGICI**

**Effetti SEDATIVI**

**Trattamento Rinite allergica**  
**ARIA -Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma**



## EFFETTI DEI FARMACI PER LA RINITE

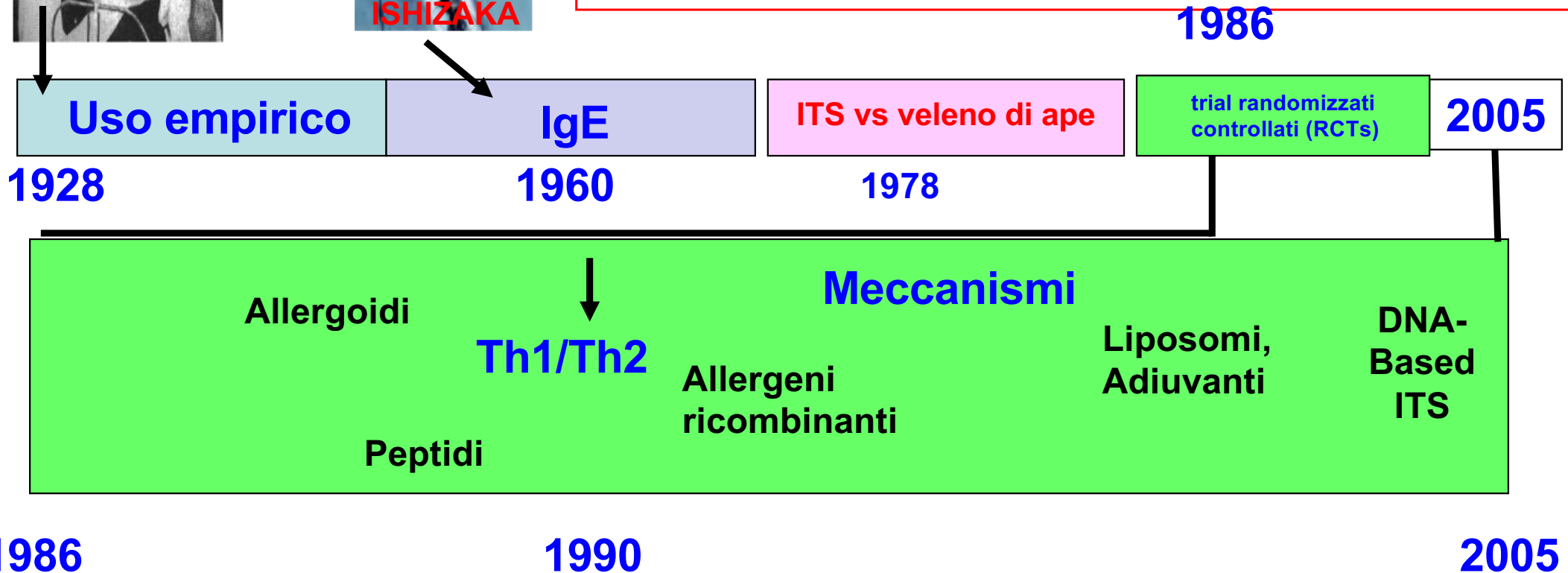
	Starnuti	Rinorrea	Ostruzione	Prurito	Congiuntivite
<b>Antistaminici</b>					
orali	+++	+++	0 a +	+++	++
nasali	++	+++	+	++	0
collirio	0	0	0	0	+++
<b>Steroidi nasali</b>	+++	+++	++	++	+
<b>Cromoni</b>					
nasali	+	+	+	+	0
collirio	0	0	0	0	++
<b>Decongestionanti</b>					
nasali	0	0	++	0	0
orali	0	0	+	0	0
<b>Anticolinergici</b>	0	+++	0	0	0
<b>Antileucotrieni</b>	0	+	++	0	0



# Immunoterapia



- Immunoterapia allergene-specifica (ITS): somministrazione di quantità gradualmente crescenti di un estratto allergenico.
- Introdotta nella pratica clinica per il trattamento della rinite allergica stagionale da Noon e Freeman nel 1911. Da allora, è impiegata nel trattamento delle allergopatie respiratorie (asma, rinite allergica stagionale o perenne)
- ITS per veleno di imenotteri, in uso da circa 20 anni, è considerata il trattamento standard per le reazioni allergiche sistemiche causate da puntura di imenotteri



50 mg polvere + 1 fiala 2 ml  
€ 369,60 (prezzo ex-factory, IVA esclusa)

**Classe H OSP1:** medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in una struttura ad esso assimilabile.

**Indicazioni registrate:** solo per i pazienti con asma di accertata natura IgE mediata.

### Proprietà farmacologiche

anticorpo monoclonale murino che si lega alle IgE libere, impedendo che si leghino ai recettori presenti sui mastociti e sui basofili

IgE libere si riducono del 95-99% entro pochi giorni dalla somministrazione.

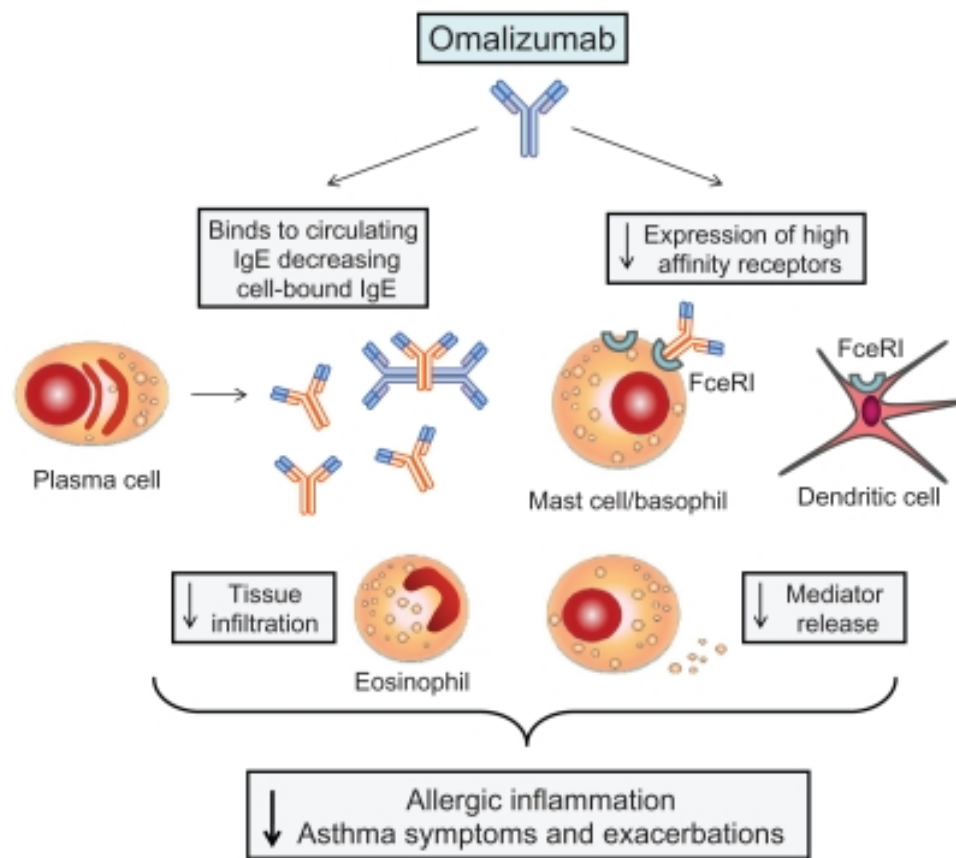
Riduce anche la concentrazione degli eosinofili nell'escreato

**Dosaggio:** in funzione del livello di IgE basali, da 75 a 375 mg in 1-3 iniezioni sottocutanee ad intervalli di 2-4 settimane.

## Nuove terapie: anticorpi anti-IgE

Xolair

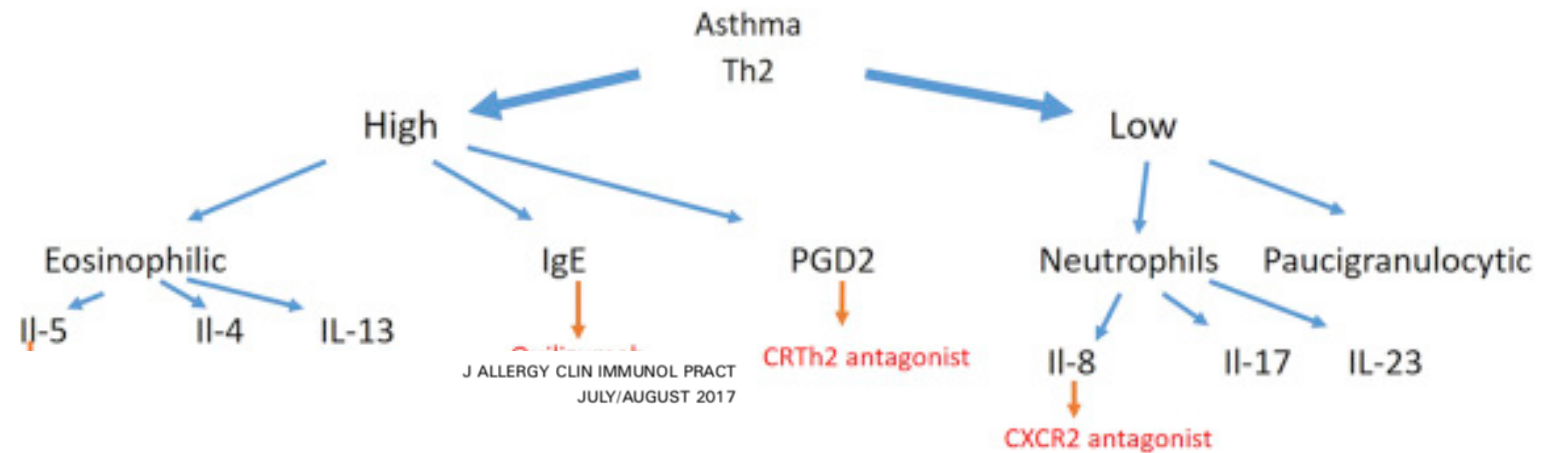
Novartis Farma



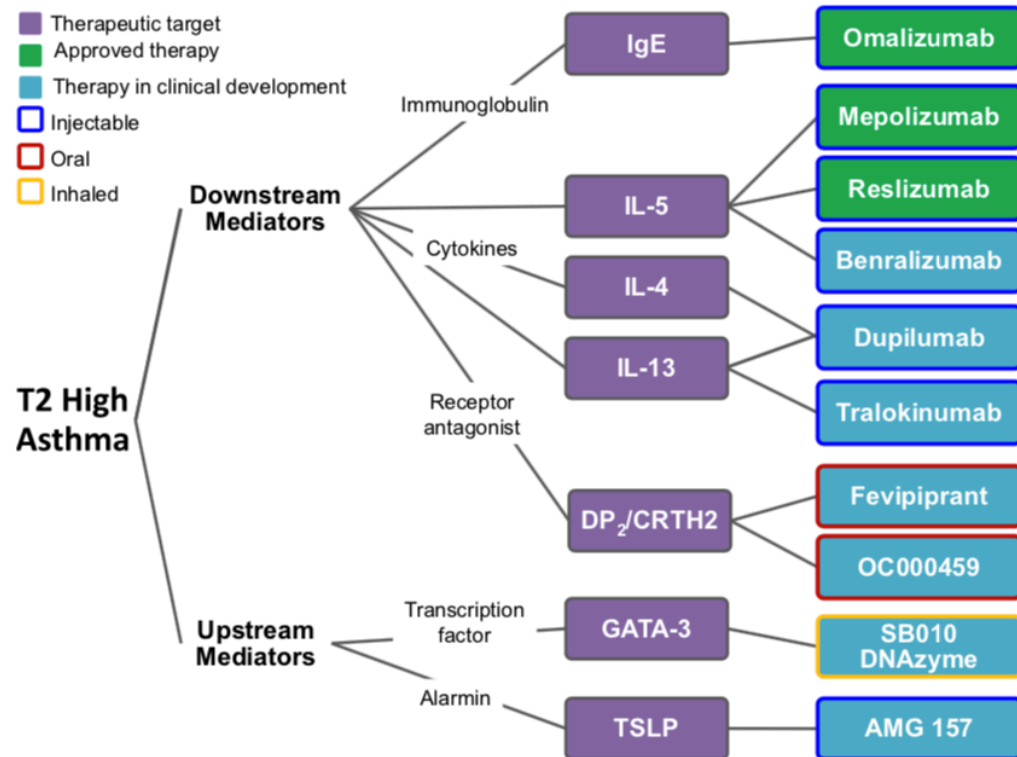
### Costi

Il dosaggio dell'omalizumab varia da 75 mg ogni 4 settimane a 375 mg ogni 2 settimane (costo annuale del trattamento oscilla tra i 4.450 e i 28.800 euro)

# Nuove terapie "biologiche" per il trattamento dell'asma



PEPPER ET AL



## **Trattamenti per le allergie**

**<https://youtu.be/-5mM4aZwLRA>**