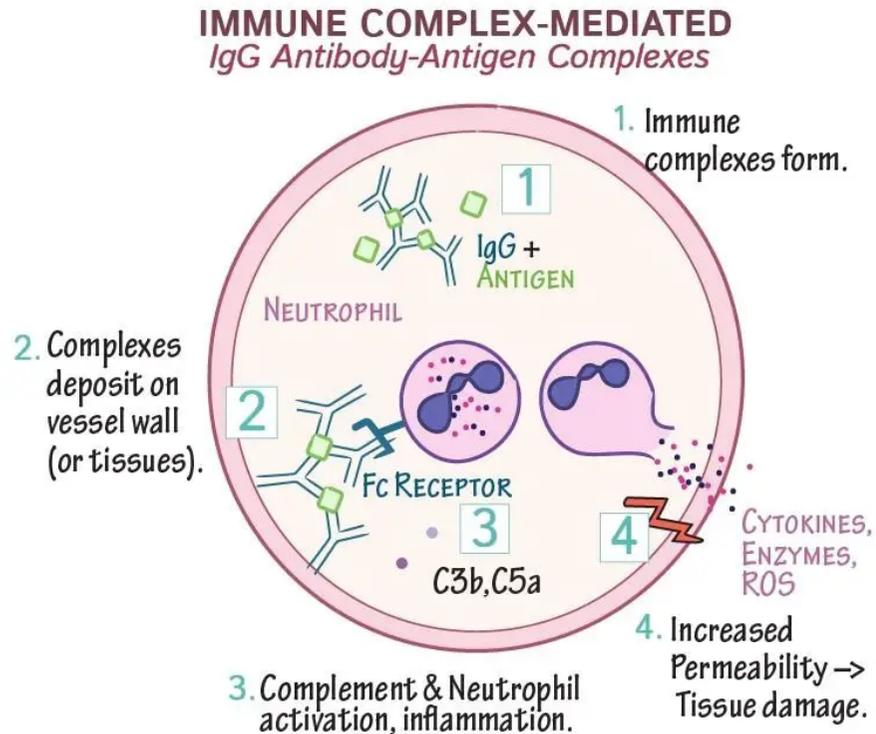


Ipersensibilità di tipo III (da immunocomplessi)



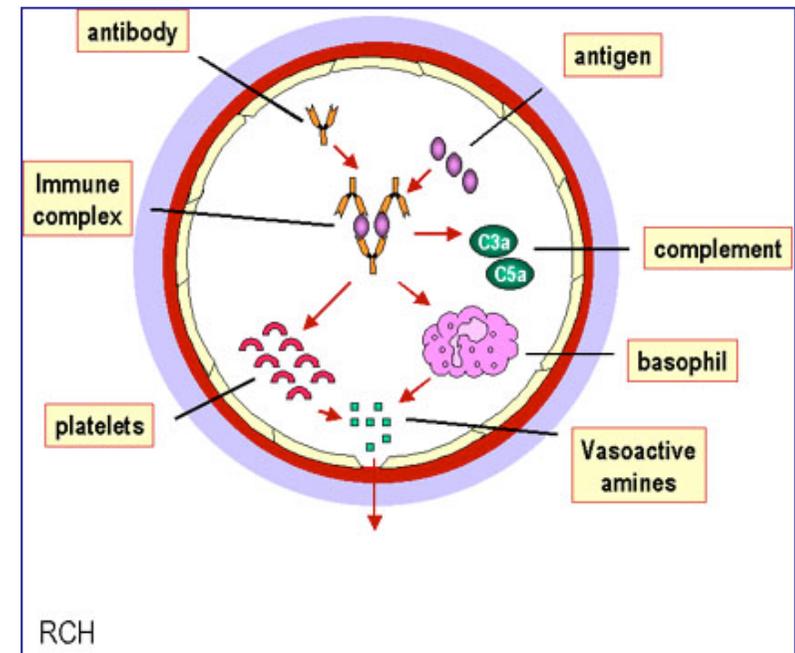
<https://microbeonline.com/hypersensitivity-type-iii/>

Maurizio Romano
Dipartimento di Scienze della Vita
Università di Trieste
Via A. Valerio 28
Tel: 040-3757316
e-mail: mromano@units.it

- ❖ **Nell'ipersensibilità di tipo III, rientrano le cosiddette malattie da immunocomplesso.**
- ❖ **Immunocomplesso:** struttura macromolecolare che si forma quando anticorpo e antigene sono presenti in fase liquida, e in concentrazioni ottimali.

Caratteristiche delle ipersensibilità di tipo III

- Causate da un alta concentrazione di complessi antigene-anticorpo
- Gli anticorpi coinvolti sono solubili e solitamente le IgG (ma anche IgM e IgA)
- Gli antigeni possono essere esogeni o endogeni (da malattie autoimmuni o antigeni tumorali)
- La formazione di immunocomplessi avviene quindi quando c'è una buona equivalenza tra anticorpo e antigene. Una volta che il complesso si è formato, abbiamo due possibilità:
 - Immunocomplessi si possono generare nel circolo e poi depositarsi in vari distretti: vasi, giunture, glomeruli
 - Immunocomplessi si possono formare e depositarsi localmente (reazione di Arthus)
 - La reazione può svilupparsi in 3-10 giorni dopo l'esposizione all'antigene
 - Componenti primari: immunocomplessi e le proteine del complemento C3a, 4a and 5a



Patogenesi delle ipersensibilità di tipo III

- ❖ Una risposta immunitaria eccessiva viene scatenata dall'interazione tra antigeni solubili e anticorpi, principalmente immunoglobuline di classe G (IgG) o immunoglobuline di classe M (IgM).
- ❖ Quando gli **antigeni solubili** si legano agli anticorpi, si formano **complessi antigeni-anticorpo solubili**.
- ❖ Questi complessi circolanti possono **depositarsi** nei tessuti, come **vasi sanguigni, reni, polmoni, pelle o articolazioni**.
- ❖ L'infiammazione risultante può causare danni tissutali diretti e può contribuire a malattie autoimmuni e infiammatorie come la glomerulonefrite, la vasculite, l'artrite reumatoide, la dermatite da contatto e altre condizioni.
- ❖ **Sintomi:** possono variare a seconda dei tessuti colpiti e delle condizioni specifiche, ma possono includere **eruzioni cutanee, artrite, febbre, tosse, dispnea, dolori articolari e altri segni e sintomi correlati all'infiammazione e ai danni tissutali**.

1. **Formazione dell'immunocomplesso** <= **anticorpi + antigene solubili**

2. **Attivazione del complemento:** il complemento viene attivato, portando alla formazione di **anafilotossine come C3a e C5a**.

3. **Permeabilità capillare aumentata:** anafilotossine rimangono in circolo e causano **degranolazione di mastociti e basofili**, favorendo il rilascio di ammine vasoattive che aumentano la permeabilità capillare e causano contrazione della muscolatura liscia.

4. **Attivazione delle piastrine:** anafilotossine attivano anche le piastrine

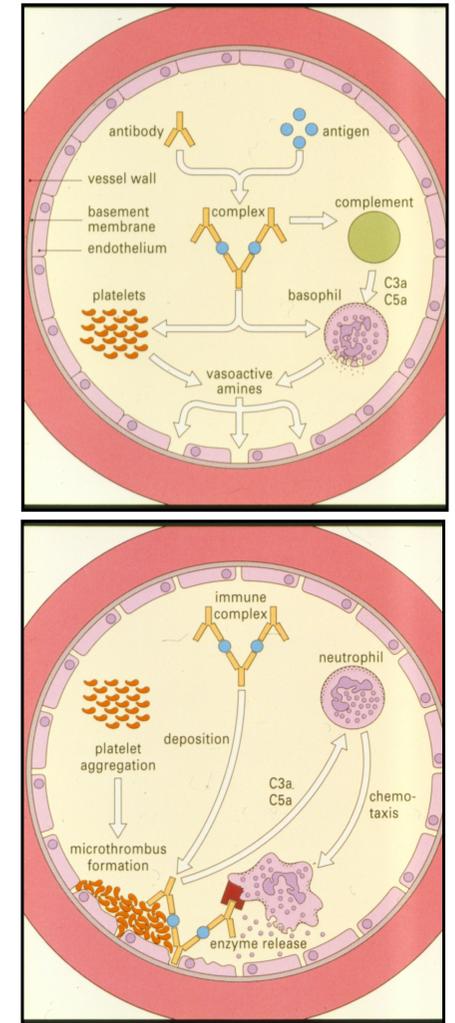
5. **Deposizione dell'immunocomplesso:** A causa dell'aumento della permeabilità capillare, gli **immunocomplessi possono depositarsi sulla membrana basale**.

6. **Formazione del MAC:** sulla membrana basale, gli immunocomplessi possono attivare il complemento fino alla formazione del complesso di attacco alla membrana (MAC).

7. **Richiamo dei neutrofili:** anafilotossine richiamano i **neutrofili**, che tentano di fagocitare la membrana basale con l'immunocomplesso depositato.

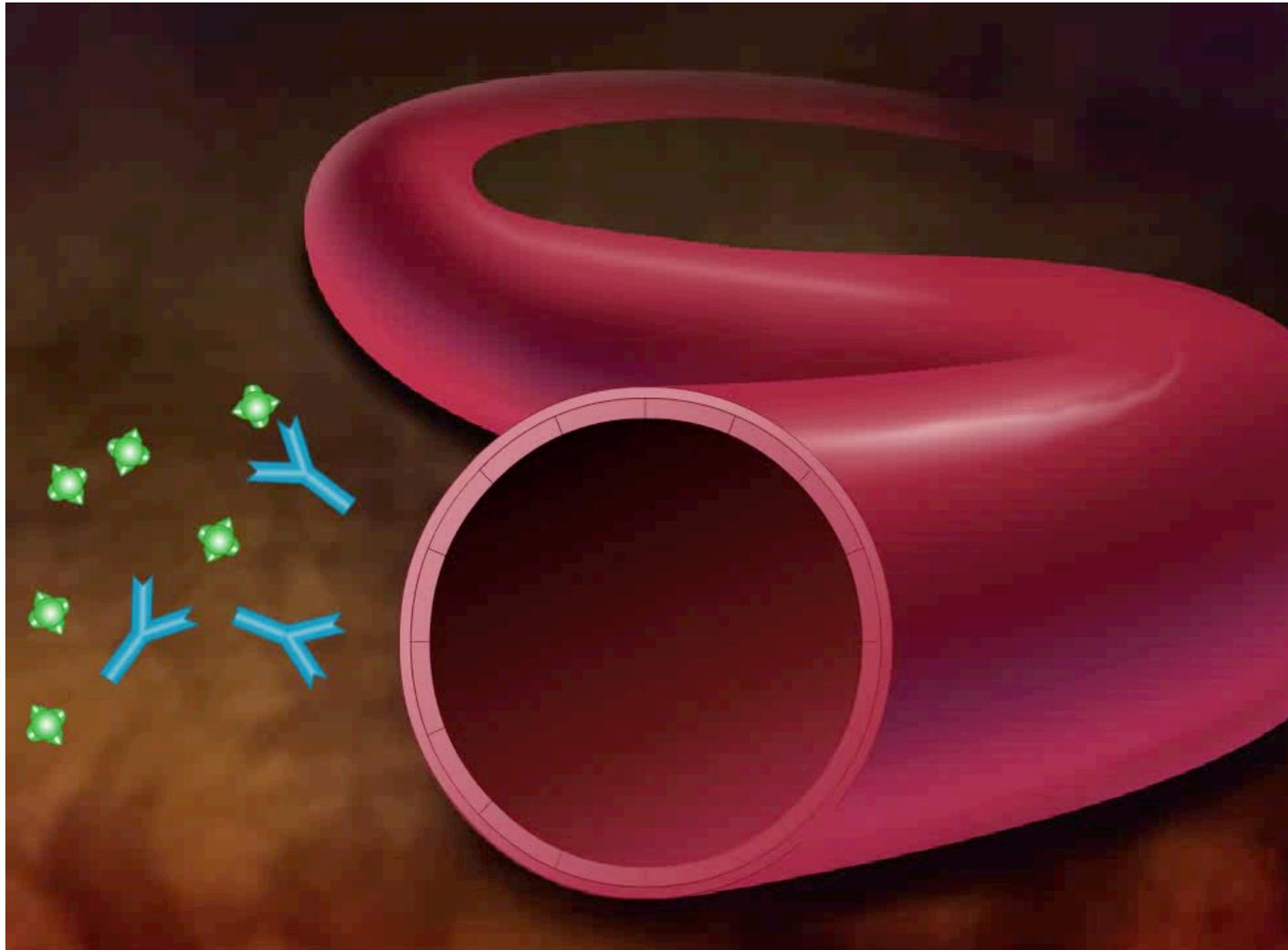
8. **Danno tessutale:** la fagocitosi frustrata dei neutrofili può causare danni alla membrana basale e ai tessuti circostanti, portando a infiammazione acuta e danni tissutali.

Fasi

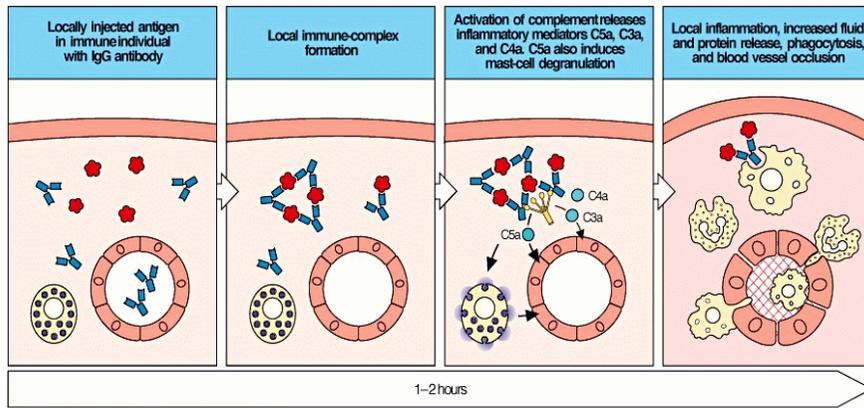


Type-III Hypersensitivity: Immune Complex Type

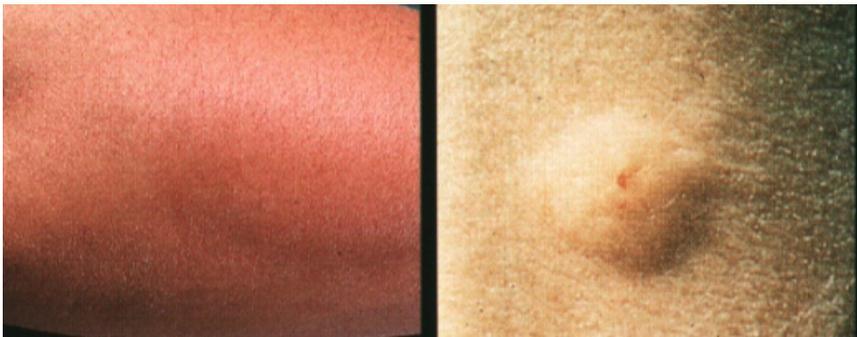
<https://www.youtube.com/watch?v=N2eD9vX3TI8>



Reazione di Arthus



© 1997 Current Biology Ltd./ Garland Publishing, Inc.



Tipo specifico di ipersensibilità di tipo 3 che coinvolge una risposta infiammatoria locale nei confronti di un antigene che si deposita nei tessuti in seguito alla formazione di complessi antigeni-anticorpo.

1. Vaccini: alcuni individui possono sviluppare una reazione di Arthus in risposta a certi vaccini che contengono antigeni adiuvanti. Ad esempio, la vaccinazione contro il tetano può causare una reazione di Arthus locale caratterizzata da gonfiore, arrossamento e dolore intorno al sito di iniezione.

2. Esposizione professionale: gli individui che sono esposti a determinati antigeni sul posto di lavoro, come polveri di cereali o di animali, possono sviluppare reazioni di Arthus locali.

3. Esposizione a farmaci: alcuni farmaci, come gli antibiotici penicillinici, possono causare una reazione di Arthus localizzata in individui sensibilizzati. Questa reazione può manifestarsi come un'inflammatione e un dolore intorno al sito di iniezione del farmaco.

Malattie associate a deposizione di immunocomplessi

❖ Reazioni avverse a farmaci:

- **Malattia da siero** (reazione avversa rara ma potenzialmente grave che può verificarsi in seguito alla somministrazione di siero o di farmaci contenenti proteine estranee).
- **Vasculiti** (gruppo di malattie caratterizzate dall'infiammazione dei vasi sanguigni. La deposizione di immunocomplessi nei vasi sanguigni può causare danni ai vasi e compromettere il flusso sanguigno)

❖ Autoimmunità:

- **Artrite reumatoide (AR)**
- **Lupus eritematoso sistemico (LES)**

❖ Inalazione di antigeni:

- Polmoniti estrinseche (reazioni infiammatorie nei polmoni a seguito dell'esposizione a particolari agenti ambientali, come polveri, muffe, pollini, o sostanze chimiche).

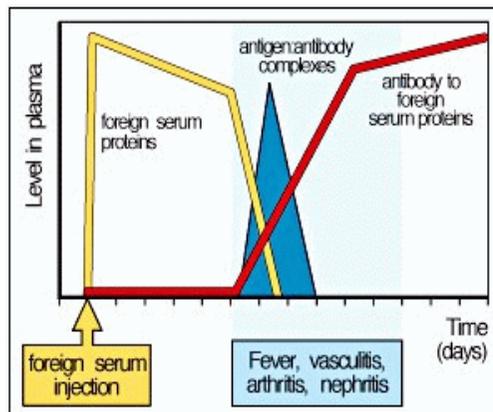
❖ Infezioni persistenti:

- **Epatite B e C:** infezioni croniche da virus dell'epatite B e C possono portare alla formazione di immunocomplessi che si depositano nei tessuti, compresi i vasi sanguigni e i reni, scatenando una risposta infiammatoria e causando danni tissutali.
- **Endocarditi batteriche:** infezioni dell'endocardio => formazione di immunocomplessi che si depositano sui vasi sanguigni e nei tessuti cardiaci, contribuendo alla patogenesi delle complicanze vascolari e renali.
- **Tubercolosi:** nei casi di tubercolosi avanzata o cronica, il sistema immunitario può reagire in modo eccessivo alla presenza persistente del *Mycobacterium tuberculosis*, formando immunocomplessi che possono causare danni ai tessuti polmonari e ad altri organi.
- **Infezioni da citomegalovirus (CMV):** infezioni persistenti possono portare alla formazione di immunocomplessi e alla risposta infiammatoria, contribuendo alla patogenesi di condizioni come la glomerulonefrite e altre complicanze sistemiche.

Malattia da Siero

Malattia da siero

- ❖ Prende il nome da una reazione nota nei primi decenni del secolo scorso e che poteva verificarsi durante la sieroprofilassi delle malattie infettive, che allora consisteva nell'iniezione di sieri di cavalli immunizzati (es. siero antitetanico, siero antidifterico, ecc.).
- ❖ Alcuni soggetti dopo ~ 7 giorni dal trattamento producono degli anticorpi verso le proteine di cavallo.
- ❖ All'inizio, quando vi è un eccesso di antigene rispetto l'anticorpo, gli aggregati sono piccoli ma molto pericolosi perché provocano gravi lesioni dei tessuti e dei vasi. Nei giorni successivi, quando i livelli di anticorpo aumentano e vi è la riduzione progressiva dell'antigene, i complessi diventano più grandi .
- ❖ Manifestazioni cliniche consistono in febbre, brividi, rash cutanei, orticaria, angioedemi, artrite acuta e talvolta glomerulonefrite.



© 1997 Current Biology Ltd. / Garland Publishing, Inc.

- Malattia sistemica
- Si sviluppa ~10gg dopo somministrazione di siero
- MANIFESTAZIONI:
 - ✓ VASCULITI
 - ✓ RUSH CUTANEI
 - ✓ GLOMERULONEFRITI
 - ✓ ARTRITE

Malattia da siero



- ❖ La diagnosi in base alla sintomatologia e al caratteristico intervallo tra somministrazione del siero e comparsa dei sintomi.
- ❖ Adesso il siero di cavallo non si usa più ma la malattia da siero può verificarsi a seguito della somministrazione di altri farmaci, si parla in questo caso di “**malattia siero-simile**”.
- ❖ I farmaci che possono provocarla sono alcuni prodotti proteici, come il siero antilinfocitario (usato nei trapianti), l'urochinasasi (un enzima trombolitico).
- ❖ Anche farmaci non proteici, specie se sono a lento rilascio nell'organismo o se sono somministrati regolarmente per più giorni, possono essere responsabili di malattia siero simile
- ❖ Questa malattia si riscontra a volte per la penicillina e suoi derivati.

Malattia da siero

La malattia da siero è diventata molto rara ai giorni nostri grazie agli standard elevati di produzione e alla sorveglianza della sicurezza dei prodotti farmaceutici. Tuttavia, la somministrazione di alcuni sieri o prodotti contenenti componenti proteici estranei può ancora teoricamente causare la malattia da siero in casi isolati.

- 1. Immunoglobuline o gammaglobuline:** sebbene siano utilizzate principalmente per la terapia sostitutiva nelle immunodeficienze primarie o per altre indicazioni immunologiche, la loro somministrazione può teoricamente causare reazioni avverse in rari casi.
- 2. Sieri anti-velenosi:** utilizzati per trattare le **morsi di serpente o altre punture velenose**, possono causare reazioni avverse nel ricevente.
- 3. Siero anti-difterico o anti-tetanico:** utilizzati per la prevenzione o il trattamento della difterite e del tetano, rispettivamente, possono causare reazioni avverse in alcuni individui sensibili.
- 4. Siero anti-rabbico:** utilizzato per la prevenzione della rabbia dopo esposizione, può causare reazioni avverse.
- 5. Sieri anti-epatite B o anti-epatite A:** utilizzati per la prevenzione dell'epatite B o dell'epatite A in caso di esposizione al virus, possono causare reazioni avverse in alcuni casi.

Nonostante queste possibilità, la malattia da siero è estremamente rara e la maggior parte delle persone non sperimenta reazioni avverse dopo la somministrazione di sieri.

La sicurezza dei prodotti farmaceutici è soggetta a rigorose normative e controlli per garantire la massima sicurezza e efficacia.

Perchè si usa la sieroprofilassi (immunoprofilassi passiva)?

❖ **Caratteristiche:**

- **Uso di anticorpi preformati**, generalmente ottenuti da individui precedentemente immunizzati o animali.
- **Protezione immediata**, poiché gli anticorpi sono già presenti nel siero somministrato.
- **Effetto protettivo è temporaneo** e dipende dalla durata di vita degli anticorpi nel corpo.
- Può essere utilizzata per la **prevenzione** e il **trattamento** delle malattie infettive.

❖ **Pregi:**

- **Protezione rapida:** risposta "immediata" contro l'agente patogeno.
- **Utile in situazioni di emergenza:** efficace quando c'è un'alta esposizione al patogeno o in casi di immunodeficienza.
- **Minore rischio di reazioni avverse:** poiché non c'è bisogno di stimolare la risposta immunitaria dell'individuo, il rischio di reazioni avverse è ridotto rispetto alla vaccinazione attiva.
- **Applicabile a individui immunocompromessi:** può essere utilizzata anche in individui con sistema immunitario compromesso.

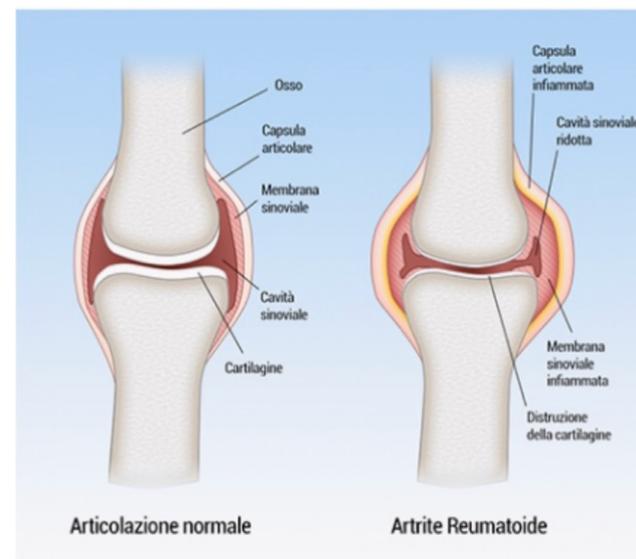
❖ **Difetti:**

- **Protezione temporanea:** l'efficacia dell'immunoprofilassi passiva è limitata nel tempo e richiede dosi ripetute per mantenere la protezione.
- **Possibilità di trasmissione di malattie:** uso di siero ottenuto da donatori umani può comportare il rischio di trasmissione di malattie infettive.
- **Costo:** può essere costosa, specialmente se è necessaria la produzione di grandi quantità di anticorpi.
- **Reazioni allergiche:** Anche se meno comuni rispetto alla vaccinazione attiva, possono verificarsi reazioni allergiche alla somministrazione del siero, specialmente in soggetti sensibili agli allergeni presenti nel siero animale.

Malattie autoimmuni

Artrite Reumatoide

- ❖ Malattia autoimmune cronica caratterizzata da infiammazione delle articolazioni, che può portare a dolore, rigidità, gonfiore e perdita della funzione articolare.
- ❖ Il sistema immunitario attacca erroneamente le articolazioni, causando danni progressivi al tessuto cartilagineo e osseo, nonché all'interno della membrana sinoviale delle articolazioni.



Artrite reumatoide

Nell'artrite reumatoide, sia l'ipersensibilità di tipo 3 che quella di tipo 4 giocano un ruolo significativo nella patogenesi della malattia, contribuendo alla formazione di danni articolari infiammatori e distruttivi.

Ipersensibilità di tipo 3:

- ❖ Le IgG formano complessi antigeni-anticorpo con gli autoantigeni presenti nelle articolazioni, come il fattore reumatoide (RF).
- ❖ Questi complessi antigeni-anticorpo si depositano nei tessuti articolari, innescando una risposta infiammatoria locale.
- ❖ L'attivazione del sistema del complemento e l'infiammazione conseguente contribuiscono al danneggiamento dei tessuti articolari e alla progressione della malattia.

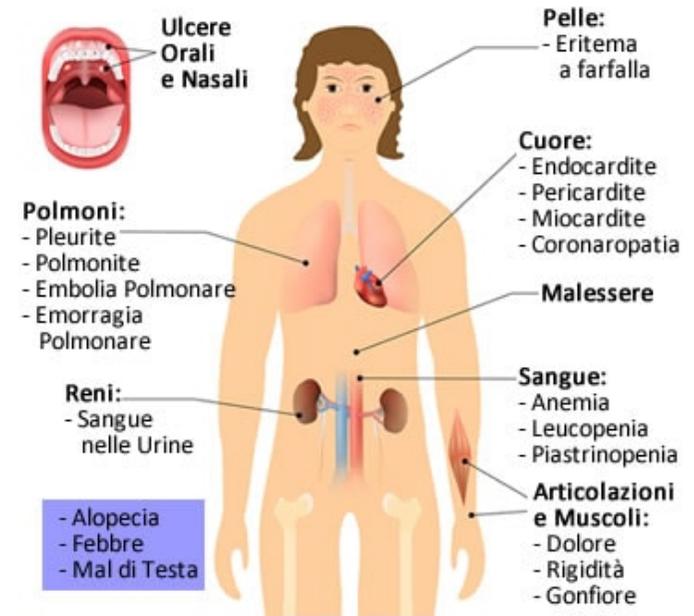
Ipersensibilità di tipo 4:

- ❖ I linfociti T CD4+ reattivi contro gli autoantigeni delle articolazioni, come il collagene tipo II, si attivano e infiltrano le articolazioni.
- ❖ I linfociti T attivati rilasciano citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6 e TNF- α), che promuovono l'infiammazione e l'attivazione dei fibroblasti sinoviali e dei macrofagi nelle articolazioni.
- ❖ I macrofagi attivati e altri leucociti producono ulteriori mediatori infiammatori, come le prostaglandine e le MMP (matrix metalloproteinasi), che contribuiscono alla distruzione del tessuto cartilagineo e osseo nelle articolazioni.

LES

- ❖ **Lupus Eritematoso Sistemico (LES):** malattia autoimmune cronica e sistemica in cui il sistema immunitario attacca i tessuti sani del proprio corpo, causando infiammazione e danni ai vari organi e sistemi.
- ❖ Può manifestarsi con una vasta gamma di sintomi, che possono variare da lievi a gravi, e può colpire molti organi diversi, inclusi la pelle, le articolazioni, i reni, il cuore, i polmoni e il sistema nervoso.

Lupus Eritematoso Sistemico



PATOGENESI del LES

Ipersensibilità di tipo 2:

- ❖ Gli autoanticorpi, principalmente della classe IgG, sono diretti contro antigeni presenti sulla superficie delle cellule del proprio organismo, come il DNA nucleare e i complessi proteina-DNA.
- ❖ Questi autoanticorpi possono legarsi alle cellule bersaglio e causare danno tissutale diretto attraverso vari meccanismi, come l'attivazione del complemento e la fagocitosi da parte dei macrofagi.
- ❖ Ad esempio, gli autoanticorpi anti-DNA possono depositarsi nei glomeruli renali, causando glomerulonefrite lupica.

Ipersensibilità di tipo 3:

- ❖ Complessi antigeni-anticorpo, principalmente formati da IgG, si formano nel circolo sanguigno quando gli autoanticorpi si legano agli antigeni propri, come il DNA nucleare.
- ❖ Questi complessi possono depositarsi nei tessuti, come nei vasi sanguigni, nei reni, nella pelle e nelle articolazioni, innescando una risposta infiammatoria e causando danno tissutale.
- ❖ Ad esempio, i complessi immuni possono depositarsi nei glomeruli renali, provocando glomerulonefrite lupica.

Ipersensibilità di tipo 4:

- ❖ I linfociti T CD4+ reattivi contro gli autoantigeni, come il DNA nucleare e i complessi proteina-DNA, si attivano e infiltrano vari tessuti.
- ❖ Questi linfociti T attivati rilasciano citochine pro-infiammatorie, come IL-6 e TNF- α , che promuovono l'infiammazione e l'attivazione dei macrofagi e degli altri leucociti nei tessuti bersaglio.
- ❖ Ad esempio, nell'articolazione, i linfociti T attivati possono contribuire alla sinovite e al danno cartilagineo e osseo.

Polmoniti da ipersensibilità

Polmoniti da ipersensibilità o alveoliti allergiche estrinseche

- ❖ **Condizioni caratterizzate da infiammazione e danni polmonari causati dall'inalazione di specifici antigeni.**
- ❖ Un esempio noto di polmonite da ipersensibilità è il "polmone del contadino", che rappresenta il prototipo di questa condizione. È associato all'inalazione ripetuta di polvere di fieno contenente actinomiceti termofili.
- ❖ Gli actinomiceti termofili sono batteri presenti nel terreno e nel compostaggio organico, e possono essere inalati dalle persone che lavorano o sono esposte a materiali vegetali decomposti, come la polvere di fieno.
- ❖ L'inalazione di tali antigeni può scatenare una risposta immunitaria esagerata nel polmone, causando infiammazione cronica, danno ai tessuti polmonari e sintomi come tosse, dispnea e febbre.
- ❖ **Trattamento:** eliminazione dell'esposizione agli antigeni, oltre all'uso di corticosteroidi e altri farmaci anti-infiammatori per controllare l'infiammazione polmonare.

Polmoniti da Ipersensibilità

Malattia	Fonte di particelle di polvere o antigeni
Bagassosi	Zucchero di canna
Polmone da condizionatore (umidificatore)	Umidificatori e condizionatori d'aria
Polmone da grano	Farina di grano infestata dal curculione
Polmone da idromassaggio	Vasche idromassaggio e piscine terapeutiche con contaminazione batterica
Polmone da sostanze chimiche	Sostanze chimiche usate nella produzione di schiuma di poliuretano, modellatura, isolanti, gomma sintetica e materiale da imballaggio
Polmone del coltivatore di funghi	Concime per funghi
Polmone del contadino	Fieno ammuffito
Polmone del falegname	Polvere del legno
Polmone del lavatore di formaggio	Muffa di formaggio
Polmone del lavoratore del malto	Orzo o malto ammuffiti
Polmone del lavoratore della corteccia d'acero	Corteccia d'acero infetta
Polmone del lavoratore di caffè	Chicchi di caffè non tostato
Polmone del lavoratore di sughero (suberosi)	Sughero ammuffito
Polmone dell'allevatore di uccelli, polmone dell'allevatore di piccioni, polmone dell'allevatore di polli	Polveri composte da escrementi di parrocchetti, piccioni e polli
Sequiososi	Segatura di legno rosso ammuffita