

Ipersensibilità

Risposta “eccessiva” a antigeni “non-self”

I tipo	II tipo	III tipo	IV tipo
immediata	minuti/ore	minuti/ore	ritardata
IgE	IgM/IgG anti-tessuto	IgM/IgG Ag solubili	TH1
mastcellule	complemento	complemento	IL2, IFN-γ
istamina	lisi macrofagi	macrofagi	macrofagi CTL

Ipersensibilità I tipo o allergie

**danno tissutale da reazione immune
contro antigeni esogeni**

PRIMA
ESPOSIZIONE

SECONDA
ESPOSIZIONE



sensibilizzazione
(immunizzazione primaria)

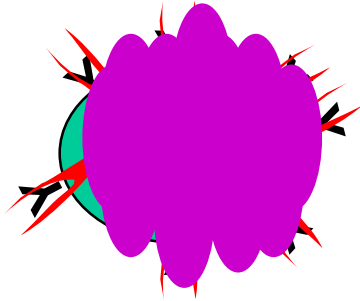


reazione di ipersensibilità



Ipersensibilità del I tipo o immediata

Ag (allergene) + linf B + IL4 o IL13

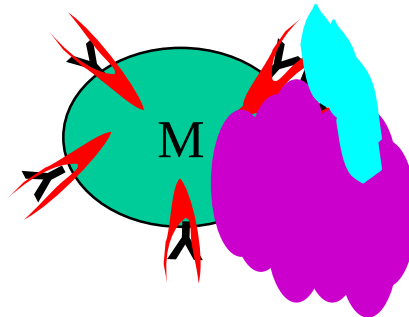


IgE anti-allergene

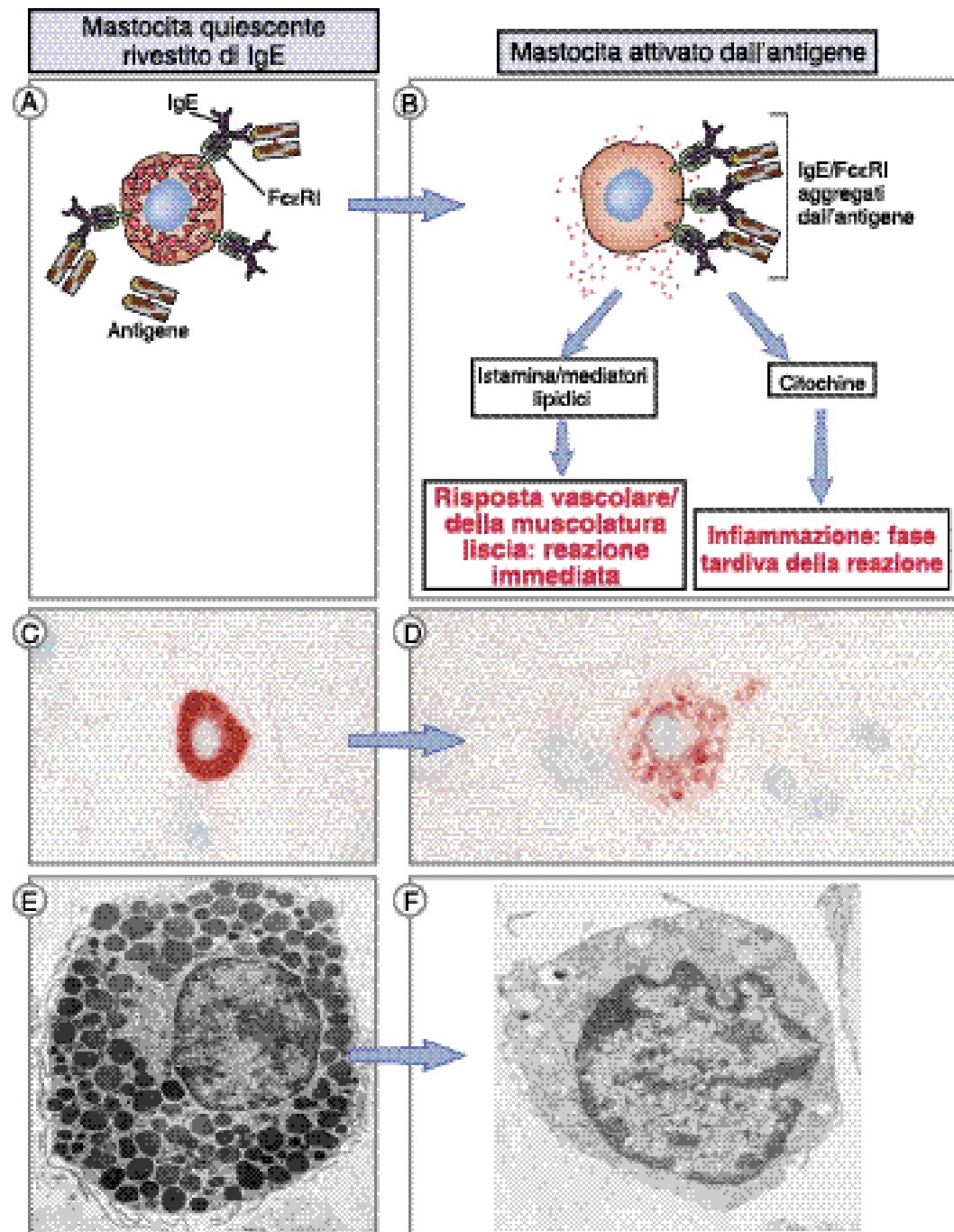
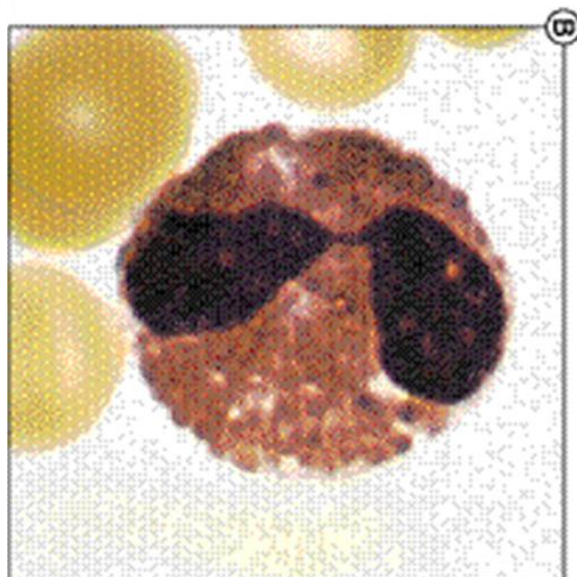
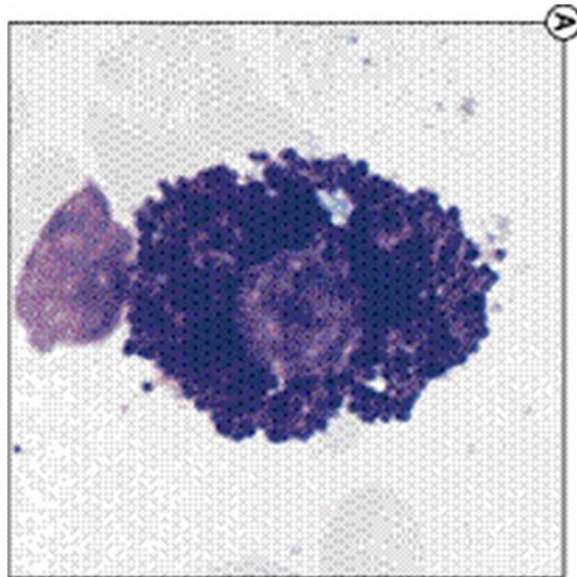
mast cellule “armate”

Allergene (2° contatto)

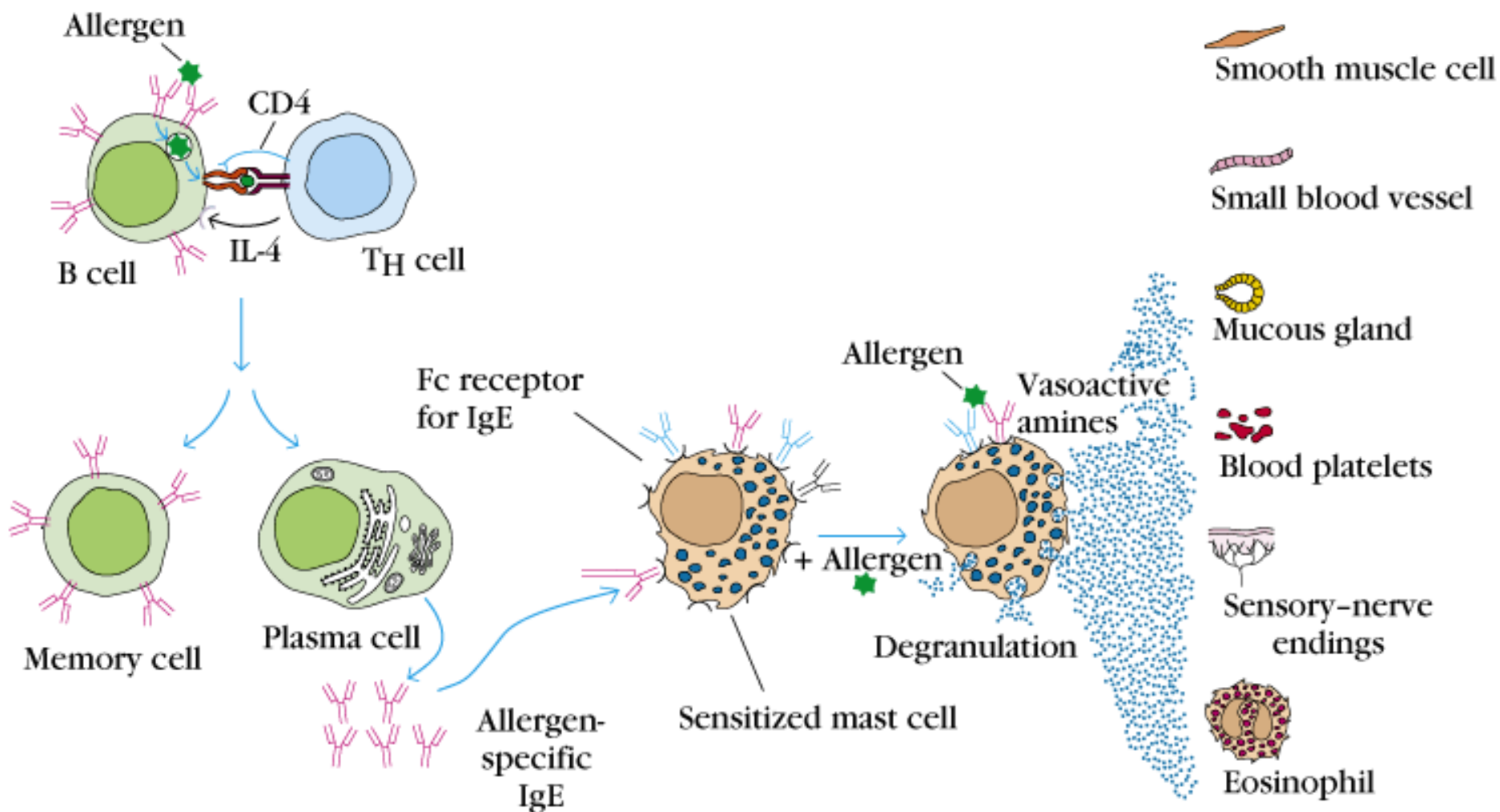
**degranulazione + attivazione
mast cellule**

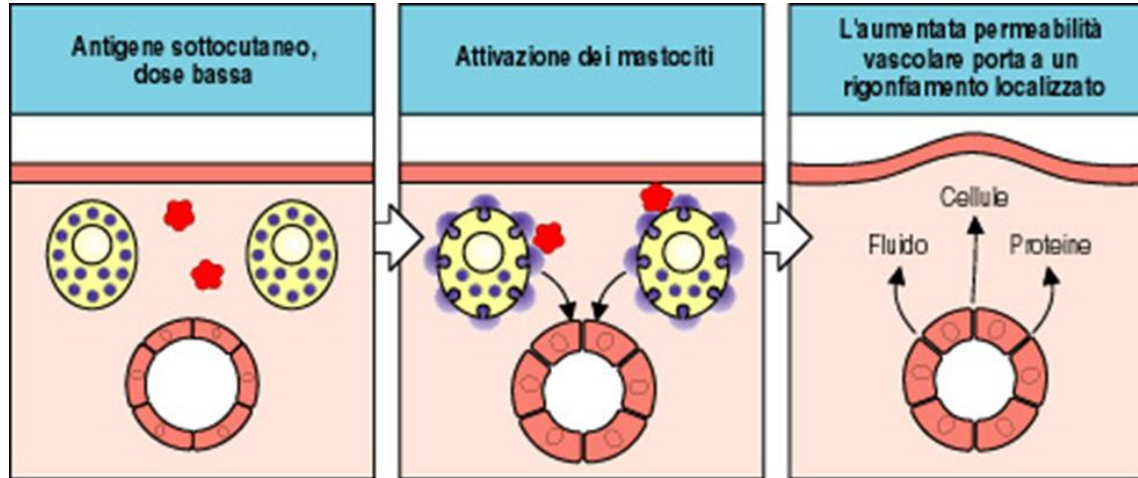


La degranulazione del MASTOCITA

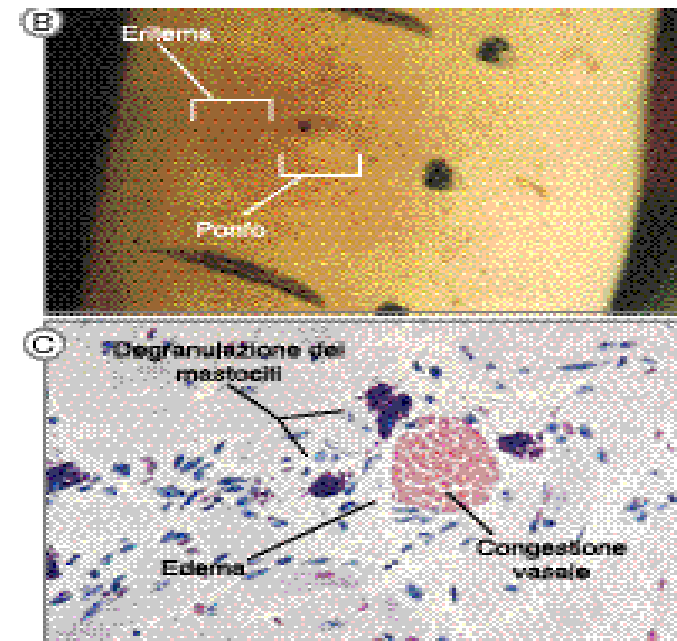
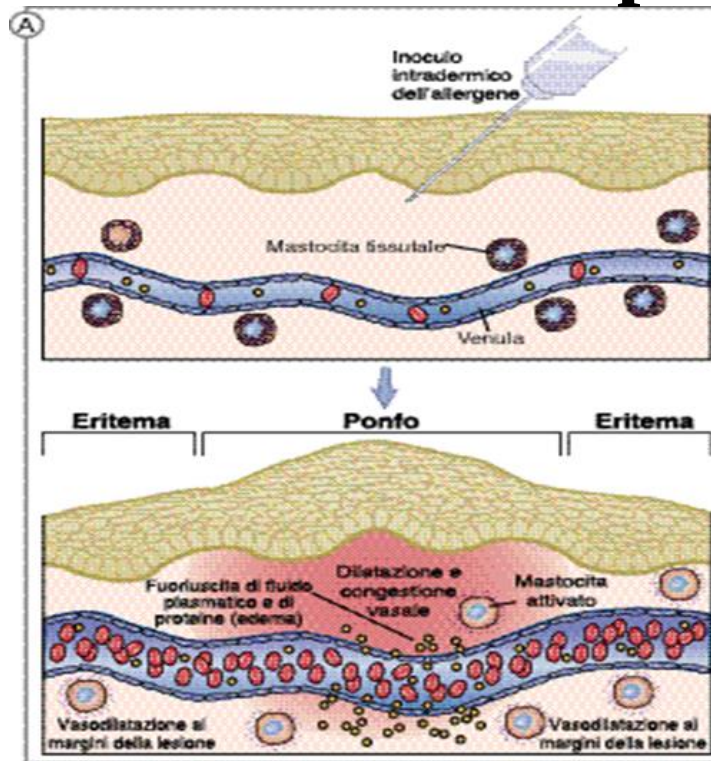


Ipersensibilità di I tipo





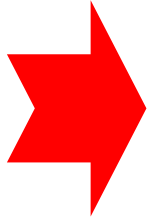
ALLERGIA CUTANEA: il pomfo



Mediatori dell'ipersensibilità del I tipo

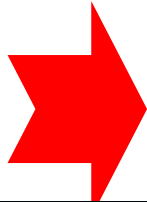
Primari

istamina



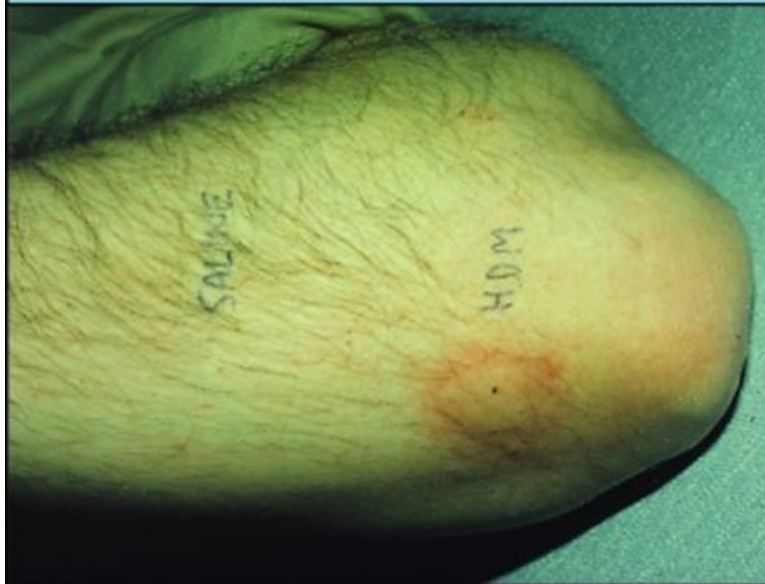
Aumento permeab. vasale,
contrazione musc. liscia,
stimolazione ghiandole esocrine

proteasi



Secrezione muco bronchiale,
degradazione complemento

Immediata



Di fase tardiva



Mediatori dell'ipersensibilità del I tipo

Secondari

PAF



Aggregazione e degranulazione PLTS
contrazione muscolatura liscia
attivazione endotelio

LT
(SRS-A)



Aumento permeabilità vascolare, contraz musc. liscia

PG



Vasodilatazione, contraz musc liscia, aggregazi PLTS

Bradi
chinina



Aumento permeabilità vascolare, contraz musc. liscia

Citochine



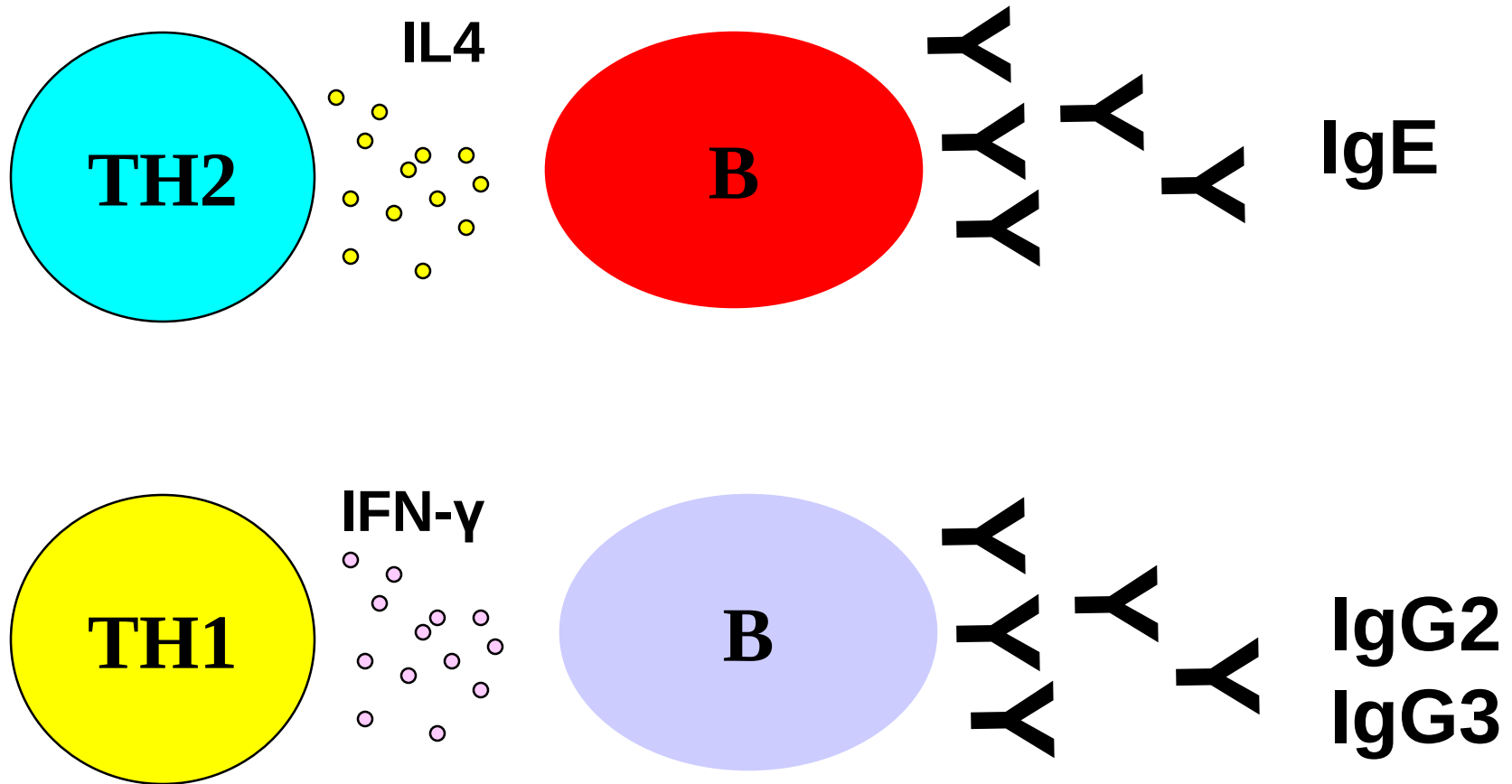
IL-1, TNF-a

IL-4, IL13,
chemochine
(eotassina, RANTES)

Eosinofili

TH2 → IL4, IL5, IL6 → IgE

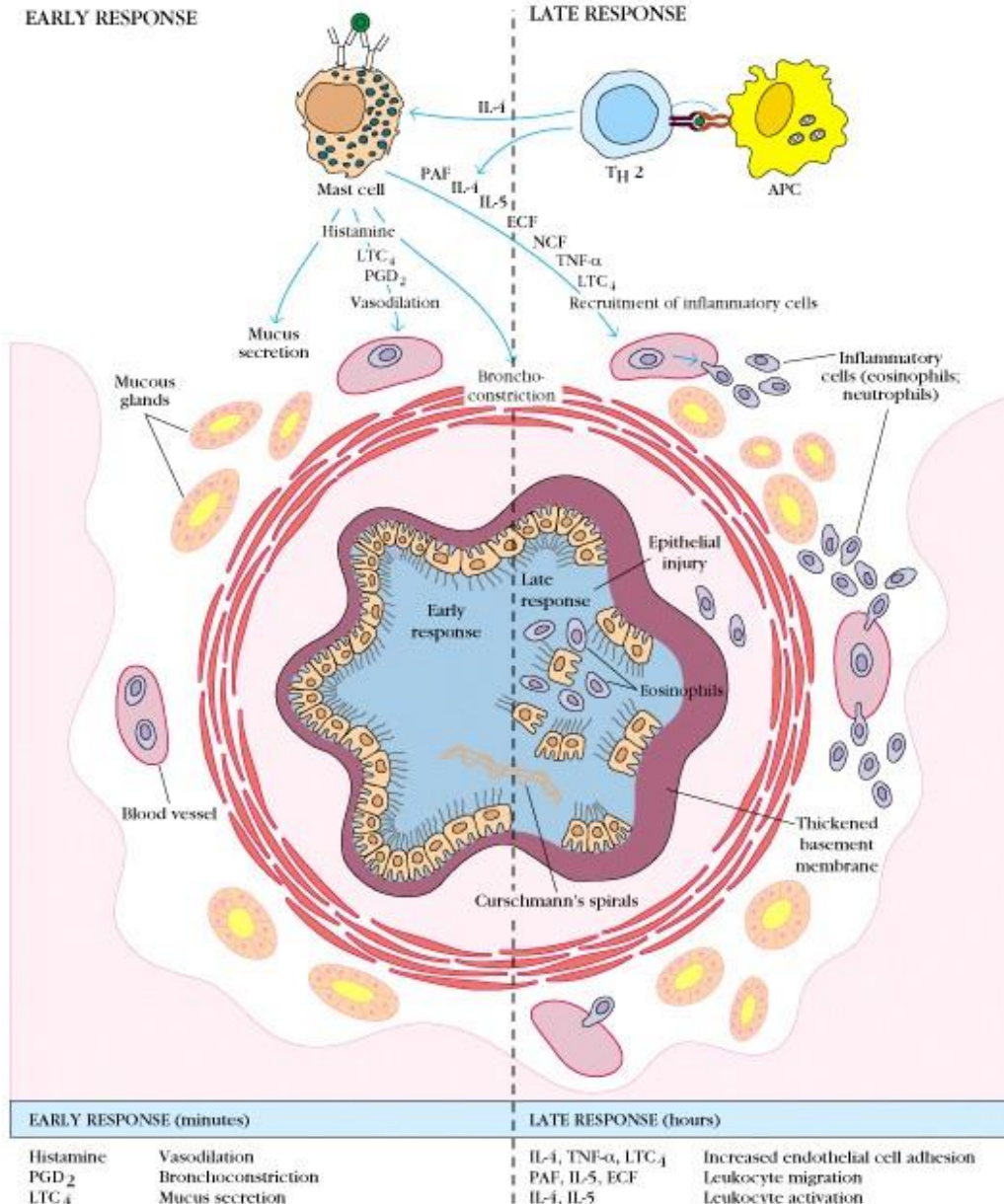
I linfociti TH influenzano la differenziazione dei linfociti B



Ipersensibilità di I tipo

EARLY RESPONSE

LATE RESPONSE



Fattori predisponenti

Caratteristiche dell'antigene

Fattori genetici

Fattori ambientali

TABLE 16-1 COMMON ALLERGENS ASSOCIATED WITH TYPE I HYPERSENSITIVITY

Proteins

Foreign serum
Vaccines

Plant pollens

Rye grass
Ragweed
Timothy grass
Birch trees

Drugs

Penicillin
Sulfonamides
Local anesthetics
Salicylates

Foods

Nuts
Seafood
Eggs
Peas, beans
Milk

Insect products

Bee venom
Wasp venom
Ant venom
Cockroach calyx
Dust mites

Mold spores

Animal hair and dander

Le manifestazioni cliniche dell'ipersensibilità di I tipo dipendono dalla sede di ingresso dell'allergene

Via di ingresso

Quadro clinico

allergeni

I.V.

anafilassi sistemica:
shock, edema laringeo,
broncospasmo

farmaci
punture insetti

sottocute

reaz pomfo-eritem

punture insetti
test allergologici

inalatoria

rinite

pollini
dermatofagoide

inalatoria

asma

orale

vomito,diarrea,
orticaria

ostriche
funghi
latte
uova

Sorgenti comuni di allergeni

Materiali inalati

Pollini delle piante.
Prodotti rilasciati da animali domestici.
Spore fungine.
Escrementi di animali molto piccoli,
es. acari della polvere delle abitazioni



Polline



Acaro della polvere di casa

Materiali iniettati

Veleni di insetti.
Vaccini.
Farmaci.
Proteine terapeutiche



Vespa



Farmaci

Materiali ingeriti

Alimenti.
Farmaci somministrati per os



Arachidi



Crostacei

Materiali da contatto

Foglie di piante.
Prodotti industriali derivati da piante.
Molecole sintetiche nei prodotti industriali.
Metalli



Veleno d'edera

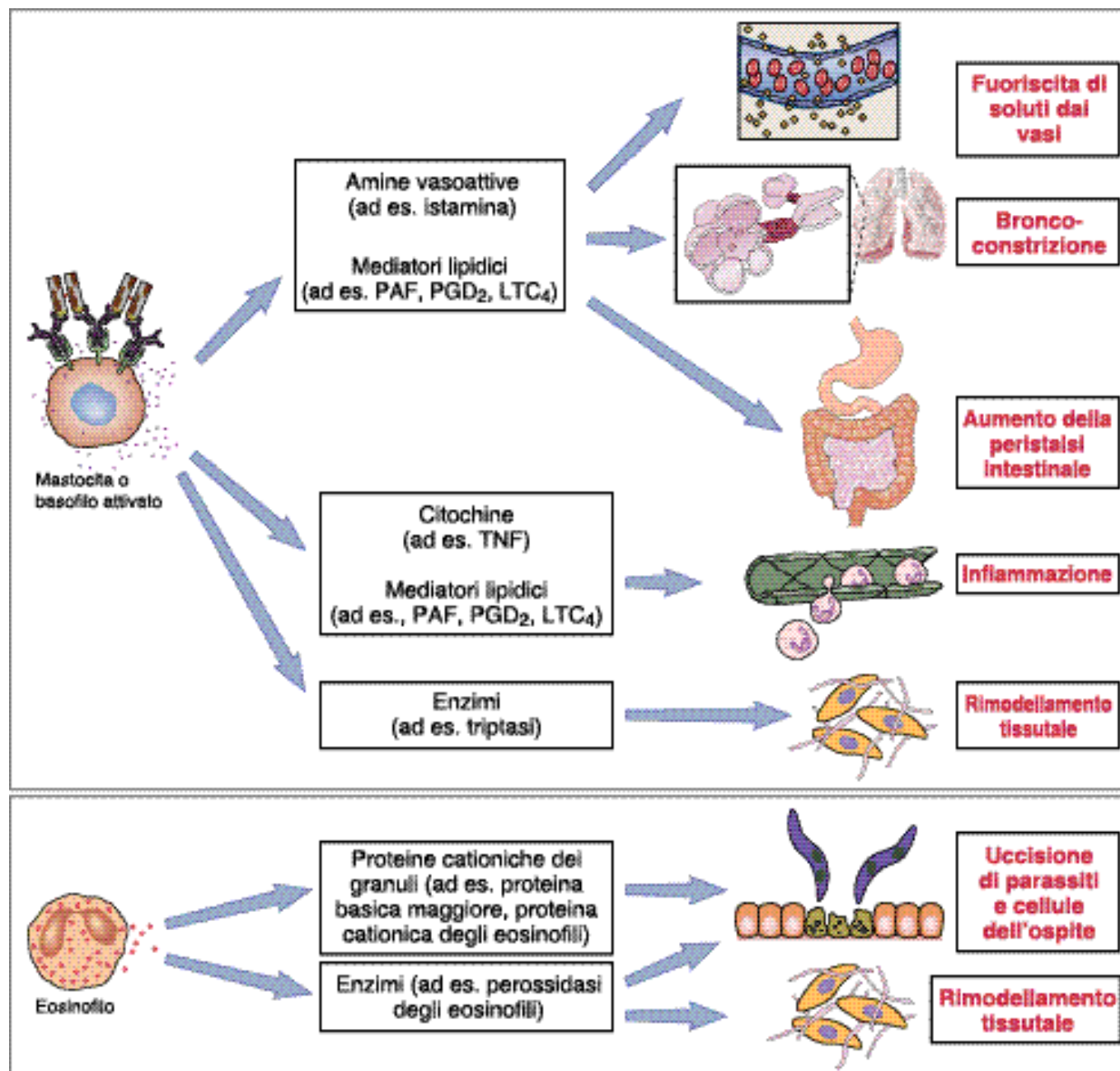


Moneta di nichel

PUNTURA DI INSETTO



Gli effetti istopatologici sugli organi



CONSEGUENZE PATOLOGICHE DELL'IPERSENSIBILITA' DI TIPO I

Reazione sistemica:

- SHOCK ANAFILATTICO

Reazioni d'organo:

- ALLERGIE CUTANEE (dermatiti, pomfo)
- ASMA BRONCHIALE
- ALLERGIE INTESTINALI

SHOCK ANAFILATTICO

- Attivazione dei basofili e degli eosinofili
- Rilascio massivo dei mediatori primari
- Estensiva vasodilatazione e vasopermeabilizzazione (sangue sottratto agli organi vitali)
- Ipotensione (PA 40mmHg), shock, coma, morte

TERAPIA

Cortisonici, anti-istaminici, nor-adrenalina

EDEMA LARINGEO

- REAZIONE ALLERGICA DELLE PRIME VIE RESPIRATORIE
- CHIUSURA DELLA GLOTTIDE
- RISCHIO DI SOFFOCAMENTO

TRACHEOSTOMIA



Ipersensibilità del II tipo o da Ab citotossici

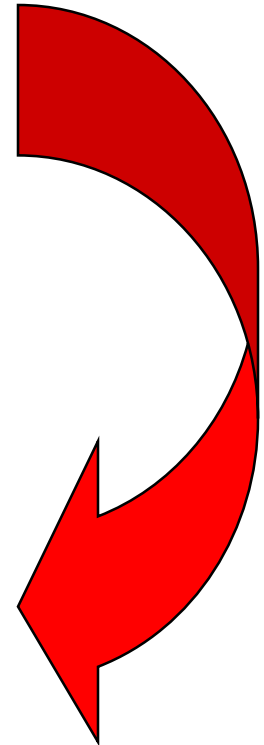
Ag tissutali + anticorpi

attivazione del complemento

INFIAMMAZIONE

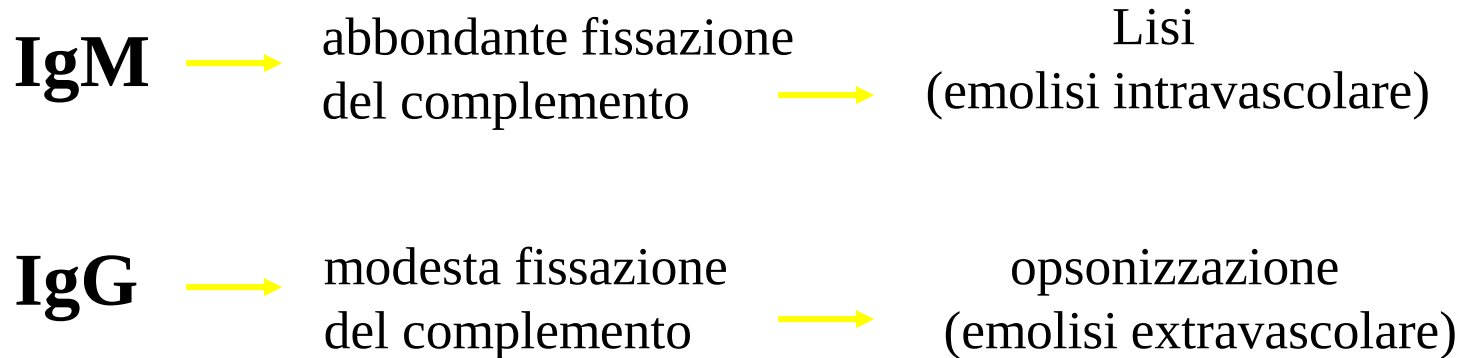
**Lisi diretta
Opsonizzazione
Fattori chemotattici**

DANNO TESSUTALE

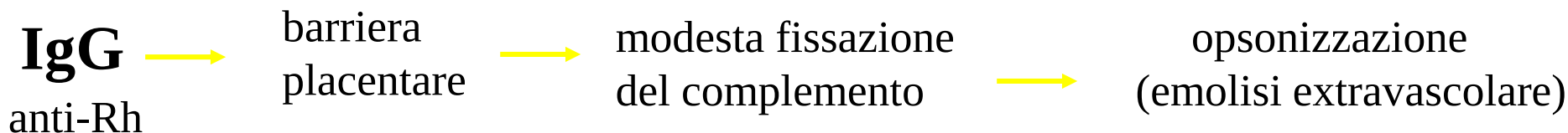


Ipersensibilità del II tipo o da Ab citotossici

**Citopenie
da farmaci**



**eristoblastosi
fetale**



ESEMPI IN PATOLOGIA DI IPERSENSIBILITA' DEL II TIPO

- Anemie emolitiche autoimmuni
- Emolisi da incompatibilità di gruppo sanguigno
- Citopenie (es. piastrinopenie) da farmaci

(b) Reazioni trasfusionali

Genotype	Blood-group phenotype	Antigens on erythrocytes (<i>agglutinins</i>)	Serum antibodies (<i>isohemagglutinins</i>)
AA or AO	A	A	Anti-B
BB or BO	B	B	Anti-A
AB	AB	A and B	None
OO	O	None	Anti-A and anti-B

EMOLISI INTRAVASCOLARE: IgM e IgG antiA e/o antiB
fissano il Complemento: emolisi intravascolare

Eritroblastosi fetale

EMOLISI EXTRAVASCOLARE

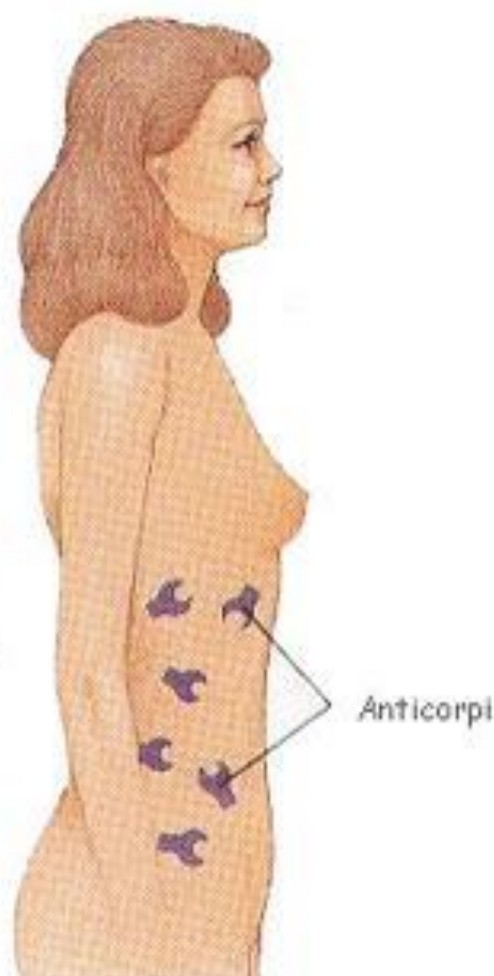
- Le IgG anti-Rh NON fissano il Complemento
- I macrofagi splenici riconoscono, sequestrano e fagocitano i GR rivestiti da IgG anti-Rh

Madre Rh- e padre Rh+

Se il bambino eredita il gruppo sanguigno Rh+ dal padre, possono verificarsi dei problemi al bambino, in quanto la madre produce degli anticorpi che vanno a distruggere i globuli rossi del bambino. Questi problemi si possono verificare alla seconda gravidanza, poiché la madre, venuta a contatto con i globuli rossi Rh+ del primo figlio, ha prodotto anticorpi anti-Rh che alla seconda gravidanza superano la placenta andando a distruggere i globuli rossi del piccolo



La madre viene a contatto con gli antigeni del figlio



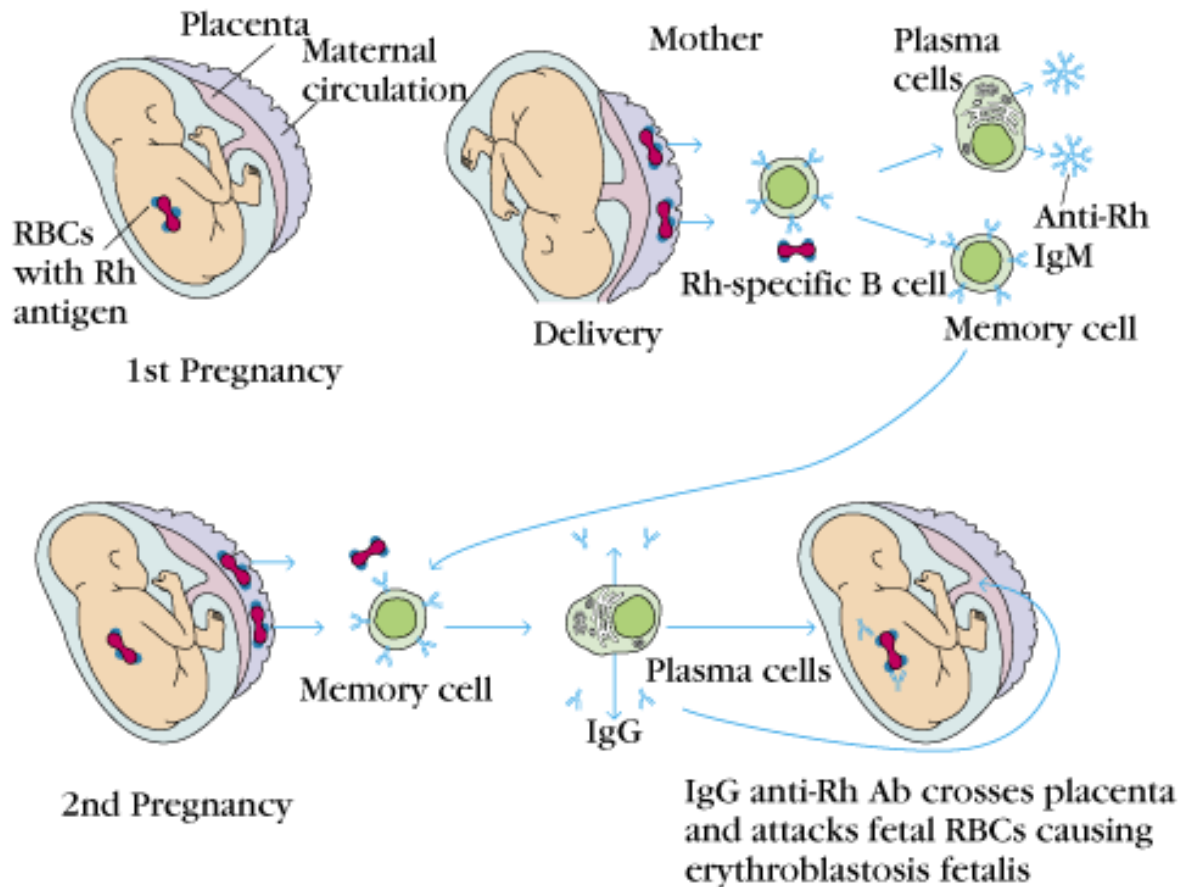
... e sviluppa anticorpi..



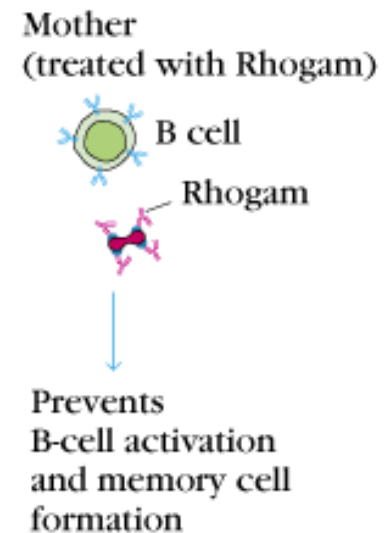
alla successiva gravidanza, gli anticorpi della madre possono attraversare la placenta e danneggiare il piccolo

Eritroblastosi fetale

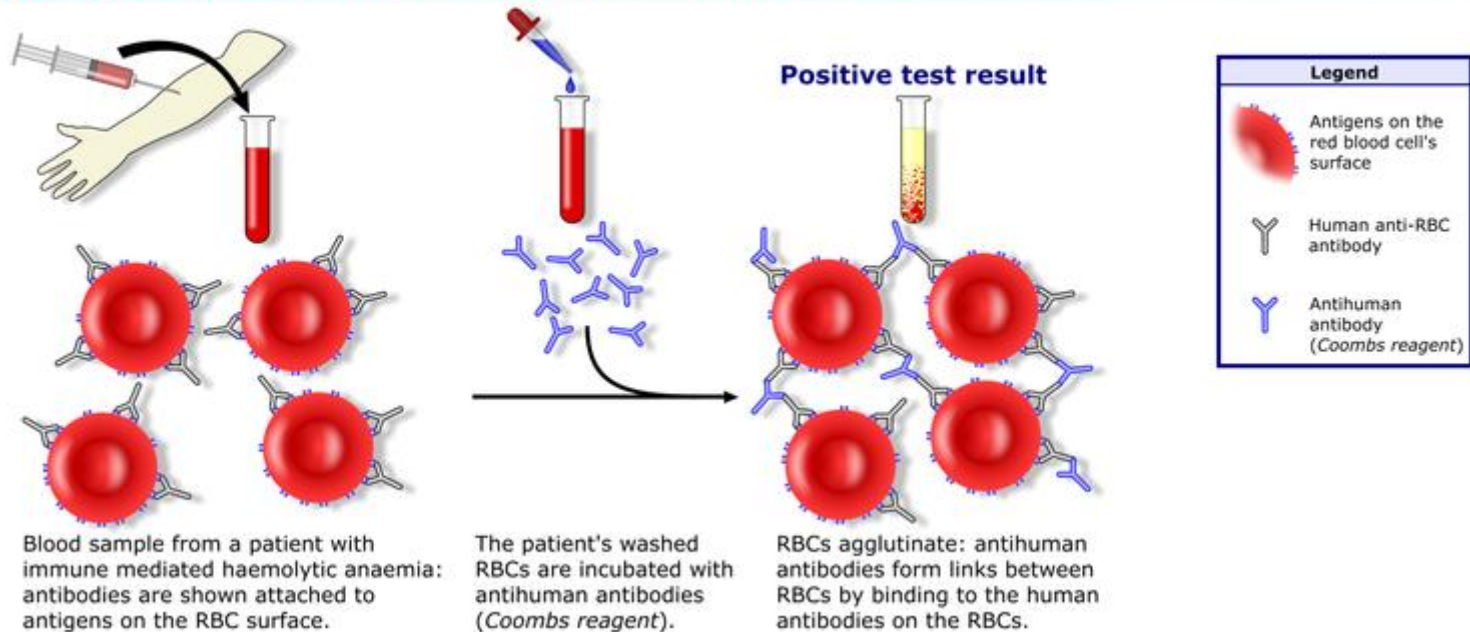
DEVELOPMENT OF ERYTHROBLASTOSIS FETALIS (WITHOUT RHOGAM)



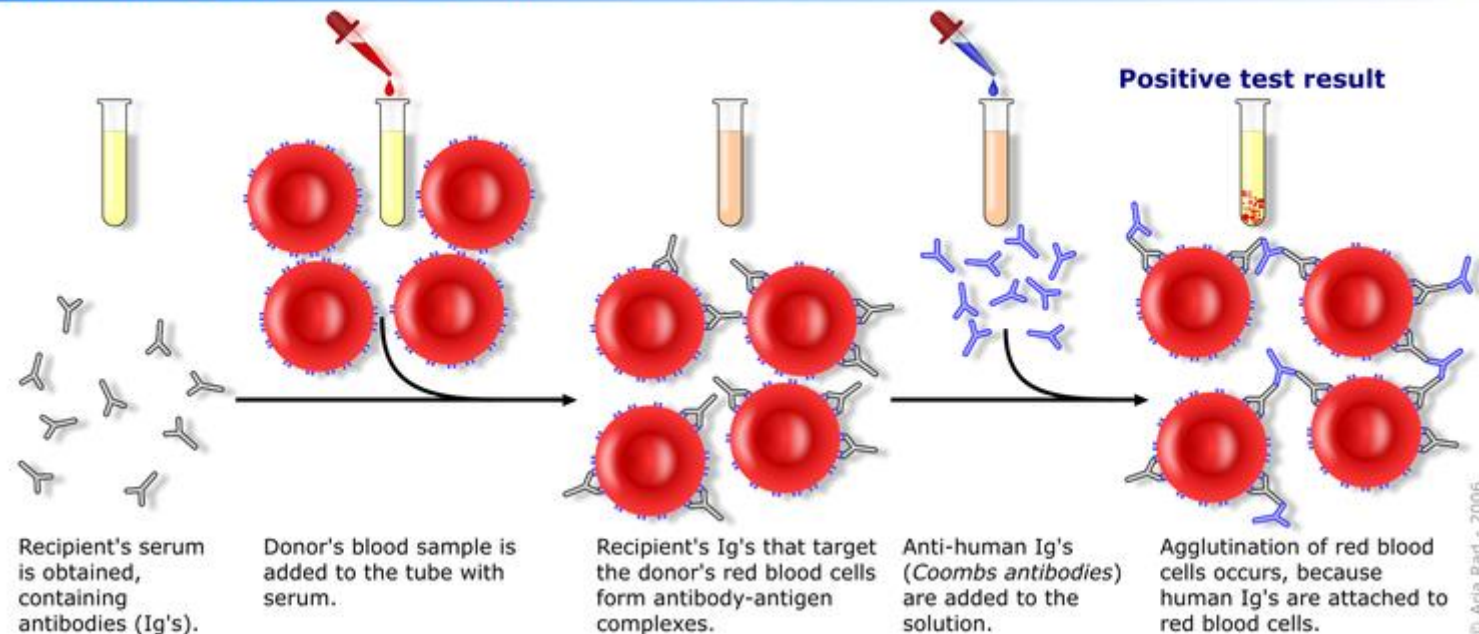
PREVENTION (WITH RHOGAM)



Direct Coombs test / Direct antiglobulin test



Indirect Coombs test / Indirect antiglobulin test



**Ipersensibilità del III tipo
o da immunocomplessi**

eliminazione

gl. Rossi (CR1)

milza

Ag solubili + anticorpi

deposizione nei tessuti

attivazione del complemento

Fattori chemotattici

richiamo di neutrofili e macrofagi

INFIAMMAZIONE

DANNO TESSUTALE

Ipersensibilità del III tipo o da immunocomplessi

localizzata

via sottocutanea

reazione di Arthus

reazioni a vaccini

via inalatoria

polmone del contadino

**reazioni a polveri
e sporei**

sistemica

**diffusione per
via vascolare**

glomerulonefrite

**Malattia da siero
sieri eterologhi
vaccini**

artrite

vasculite

**Infezioni protratte
streptococchi**

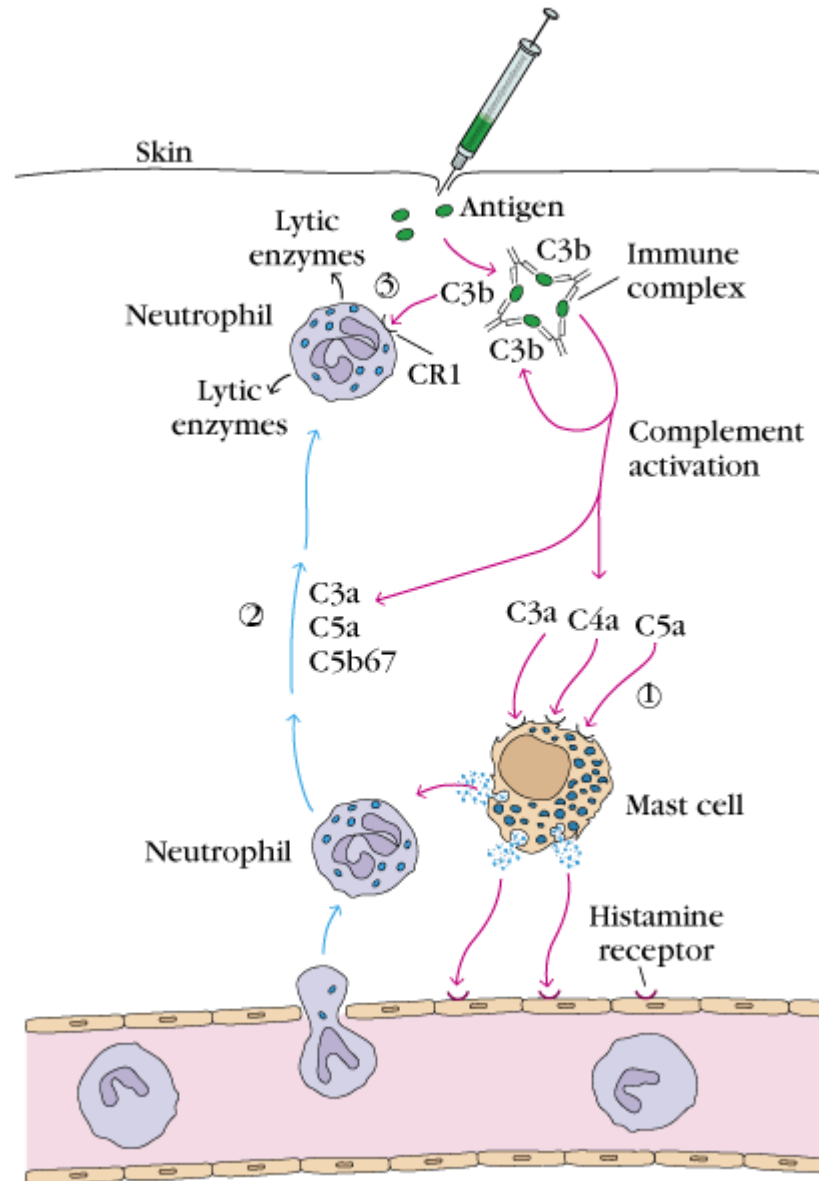
IPERSENSIBILITA' DI TIPO III

Via di penetrazione	Malattia indotta	Sito di deposizione degli immunocomplessi
Intravenosa (alta dose)	Vasculite	Pareti dei vasi sanguigni
	Nefrite	Glomeruli renali
	Artrite	Spazi giunzionali
Sottocutanea	Reazione di Arthus	Area perivascolare
Inalatoria	Polmone del contadino	Interfaccia alveolo/capillare



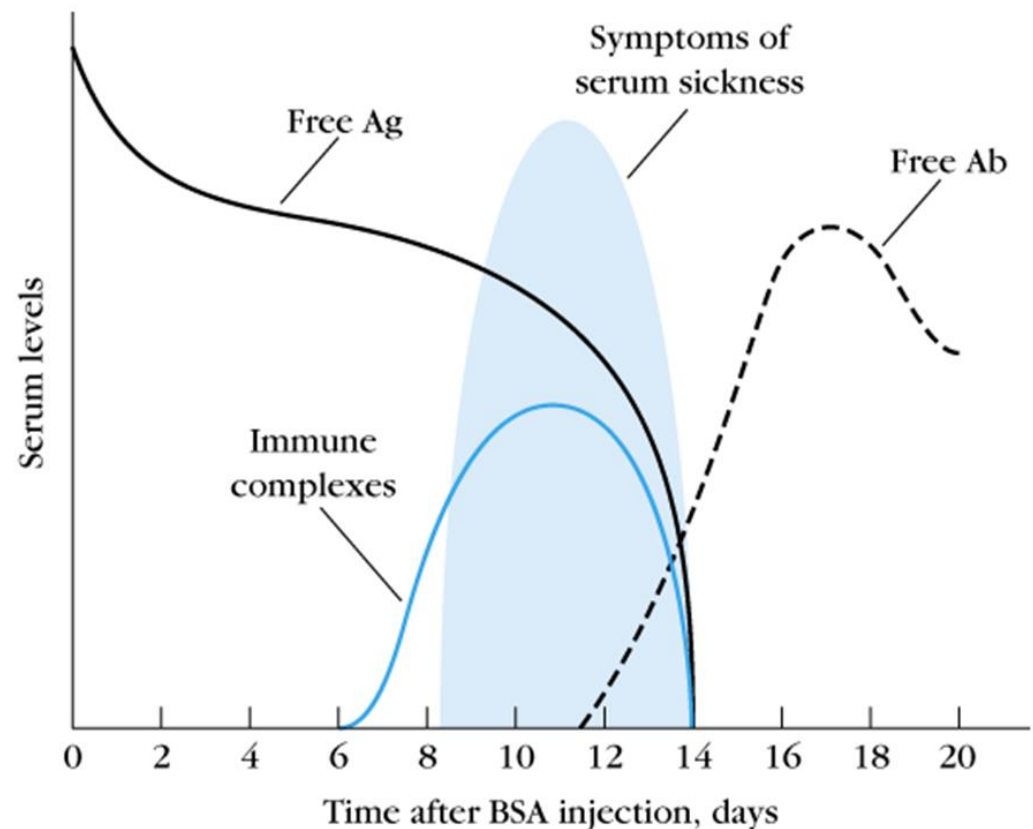
Ipersensibilità di III tipo localizzata: Fenomeno di Arthus

**Reazione
locale ai
vaccini**



Ipersensibilità di III tipo sistemica: Malattia da Siero

- Reazione ad antigeni inoculati per via sistemica
- Formazione di ICC
- Attivazione del Complemento, produzione di citochine, attivazione del sequestro macrofagico
- EFFETTI: febbre, nausea, malessere generale



Ipersensibilità del IV tipo o ritardata

Ag + macrofagi+linfociti T

**ATTIVAZIONE
2-3 gg**

TH1

**IL2, IFN, TNF
chemochine**

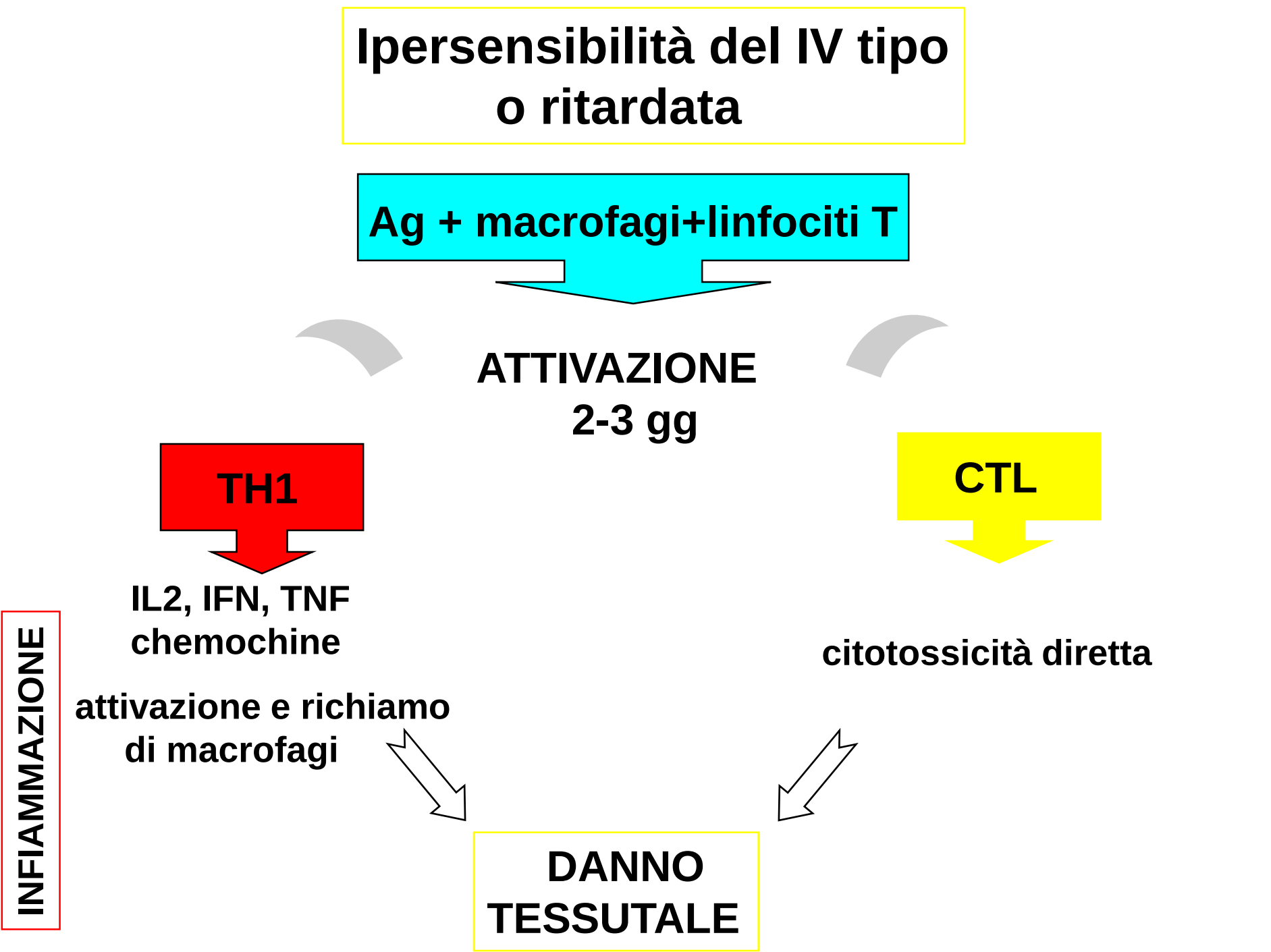
**attivazione e richiamo
di macrofagi**

CTL

citotossicità diretta

**DANNO
TESSUTALE**

INFIAMMAZIONE



Ipersensibilità del IV tipo o ritardata

**Dermatite
da contatto**

**Aptene esogeno +
proteina endogena carrier**

**Metalli (Cr, Ni)
tinture
cosmetici
farmaci
lattice**

**Punture di
insetti**

materiale incoculato

**test
tuberculinico**

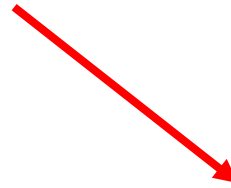
Tubercolina

**Morbo
Celiaco**

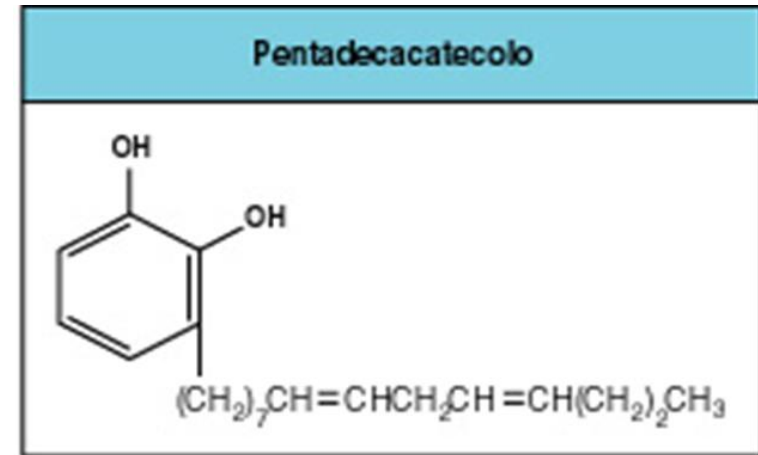
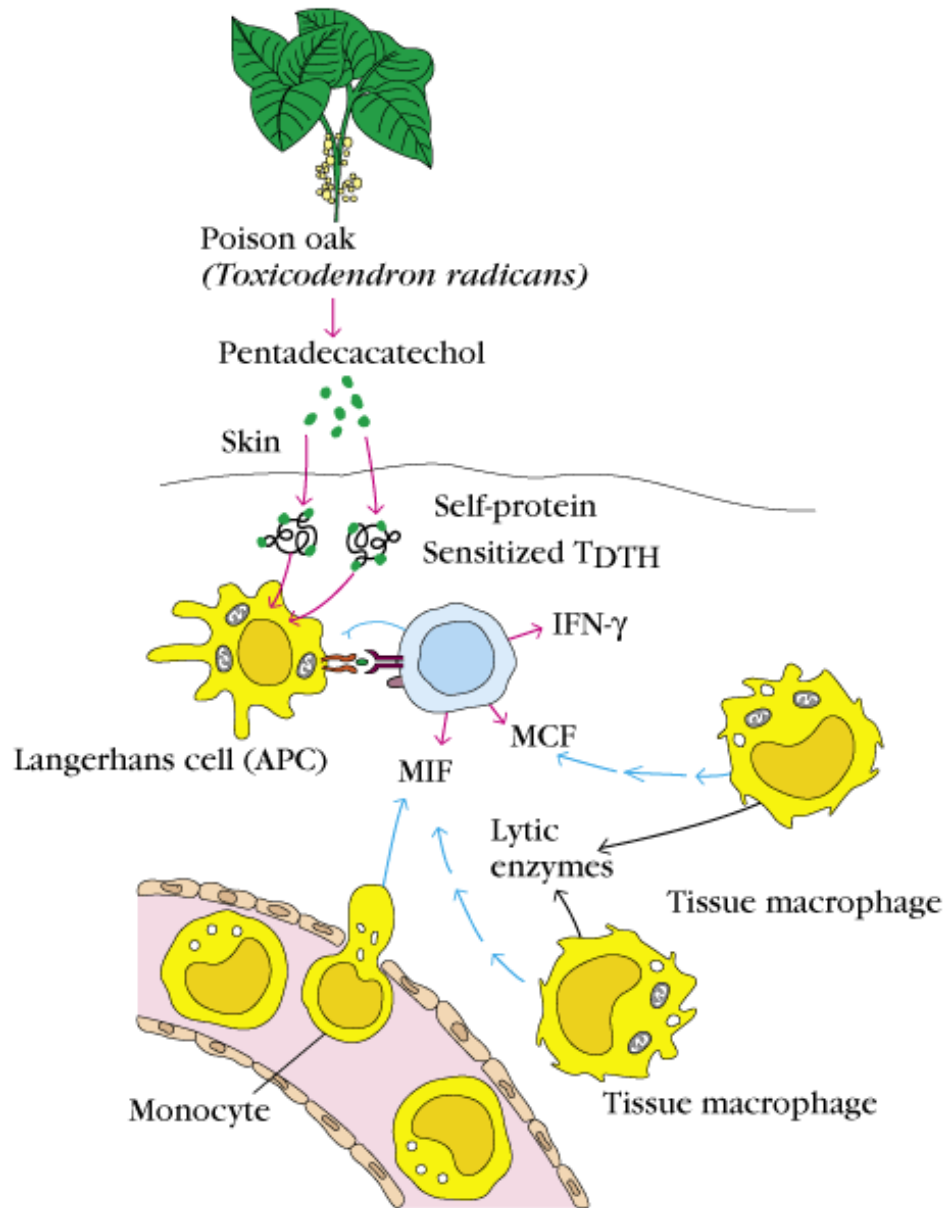
Gliadina

**Eritema
infiltrato cellulare
dermatite**

**atrofia villosa
malassorbimento**



Dermatite da contatto



Edera Velenosa

TABLE 16-5 PENICILLIN-INDUCED
HYPERSENSITIVE REACTIONS

Type of reaction	Antibody or lymphocytes induced	Clinical manifestations
I	IgE	Urticaria, systemic anaphylaxis
II	IgM, IgG	Hemolytic anemia
III	IgG	Serum sickness, glomerulonephritis
IV	T _{DTH} cells	Contact dermatitis

TRAPIANTI

- AUTOTRAPIANTO** → Trapianto di un tessuto da un punto all'altro dello stesso organismo
 - midollo osseo, cute, osso, vasi, capelli
- ISOTRAPIANTO** → Trapianto tra individui geneticamente identici (gemelli omozigoti, animali singenici)
- ALLOTRAPIANTO** → Trapianto tra individui geneticamente diversi della stessa specie
 - Rene, cuore, fegato, cuore-polmoni, cornea, pancreas, intestino, midollo osseo
- XENOTRAPIANTO** → Trapianto tra individui di specie diversa
 - Valvole cardiache
 - Rene, cuore, fegato??

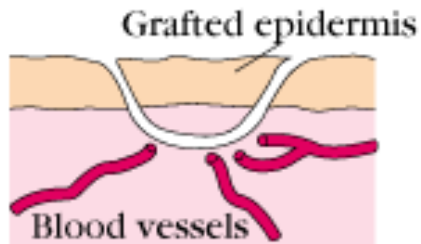
RIGETTO DEI TRAPIANTI

- | | |
|------------|--------------------|
| -IPERACUTO | → Poche ore |
| -ACUTO | → Giorni-Settimane |
| -CRONICO | → Mesi-anni |

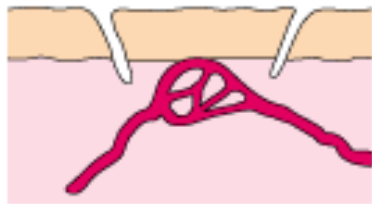
TRAPIANTI SPERIMENTALI: CUTE

MEMORIA

(a) Autograft acceptance



Days 3-7: Revascularization



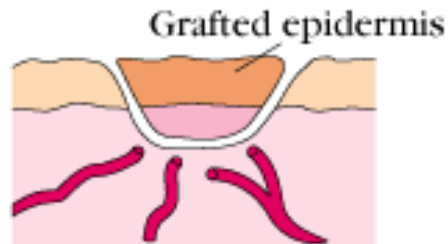
Days 7-10: Healing



Days 12-14: Resolution



(b) First-set rejection



Days 3-7: Revascularization



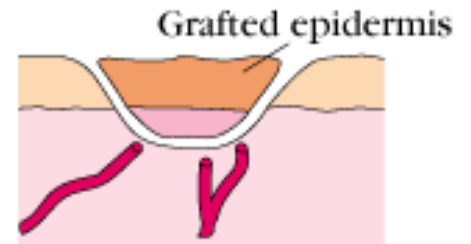
Days 7-10: Cellular infiltration



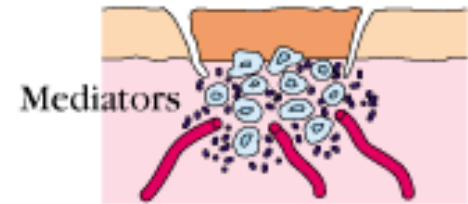
Days 10-14: Thrombosis and necrosis



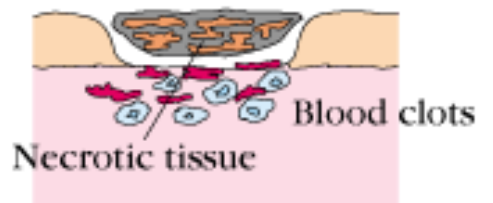
(c) Second-set rejection



Days 3-4: Cellular infiltration



Days 5-6: Thrombosis and necrosis



RIGETTO IPERACUTO

Anticorpi preformati (preesistenti)

-anticorpi di gruppo sanguigno ABO

→ anticorpi naturali (non occorre immunizzazione)

-anticorpi anti-HLA

→ sensibilizzazione (immunizzazione) precedente in seguito a

→trasfusioni di emazie (leucociti contaminanti)

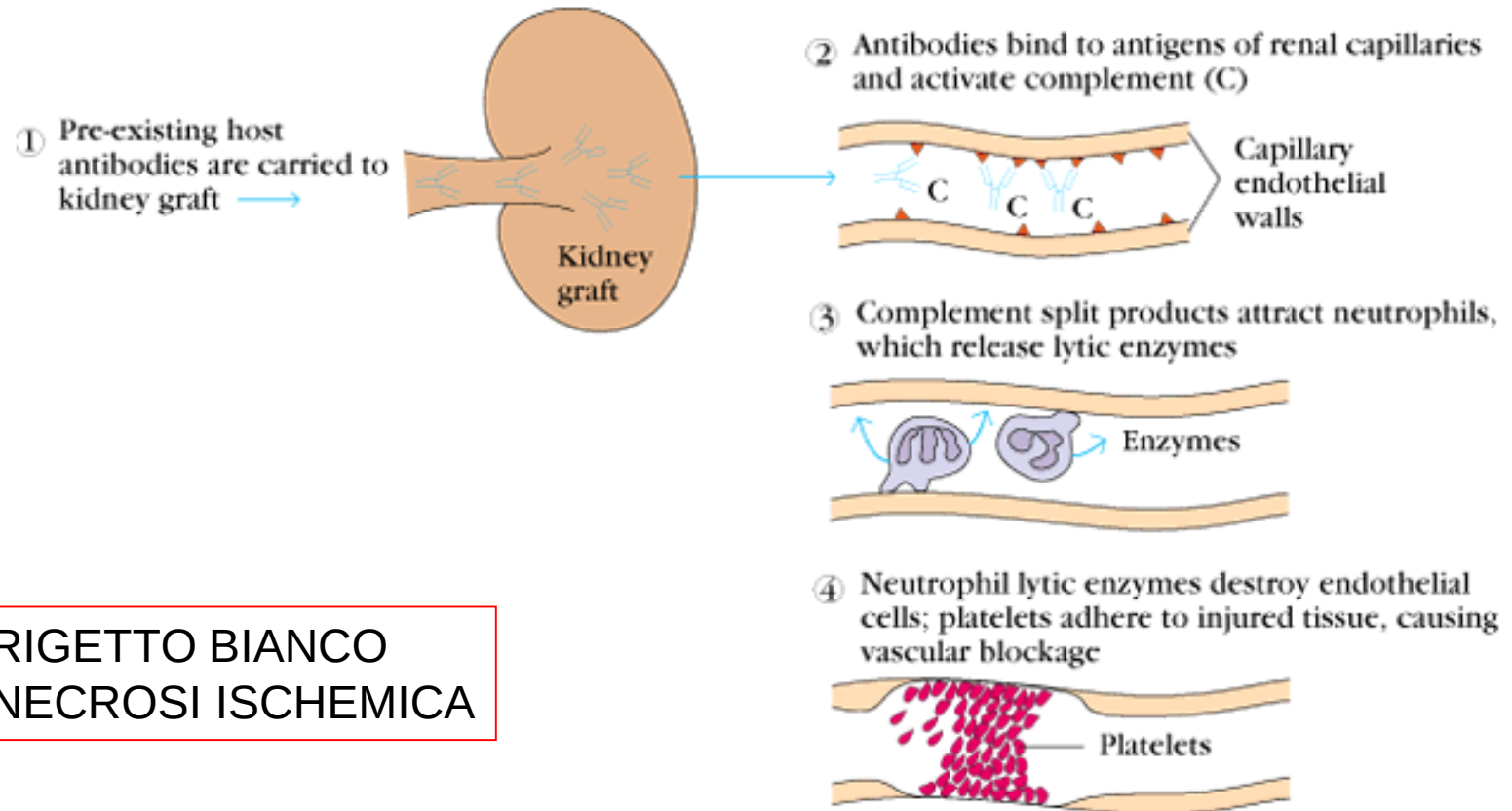
→trasfusioni di piastrine

→gravidanze multiple

→pregressi trapianti

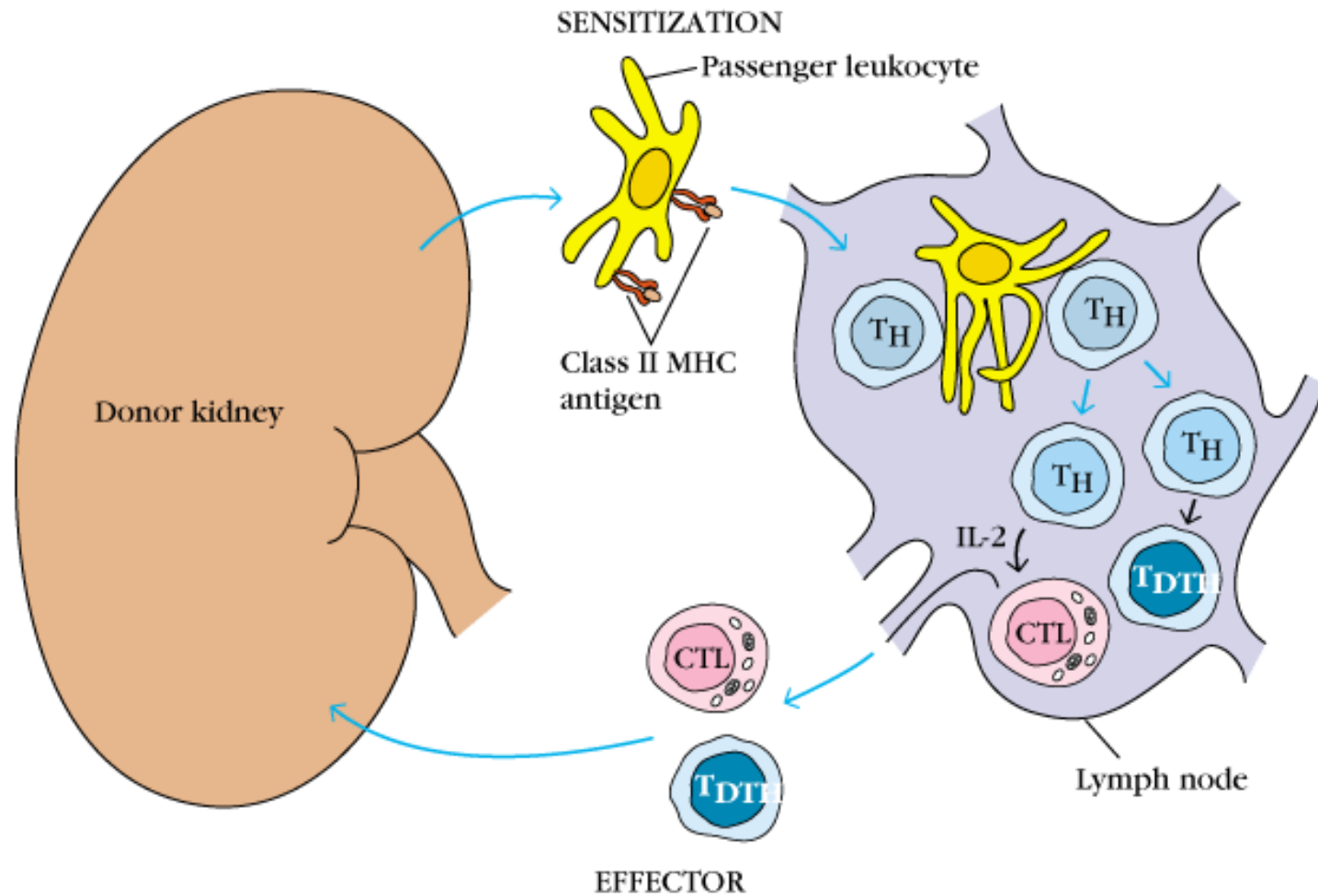
RIGETTO IPERACUTO

Anticorpi preformati (preesistenti)

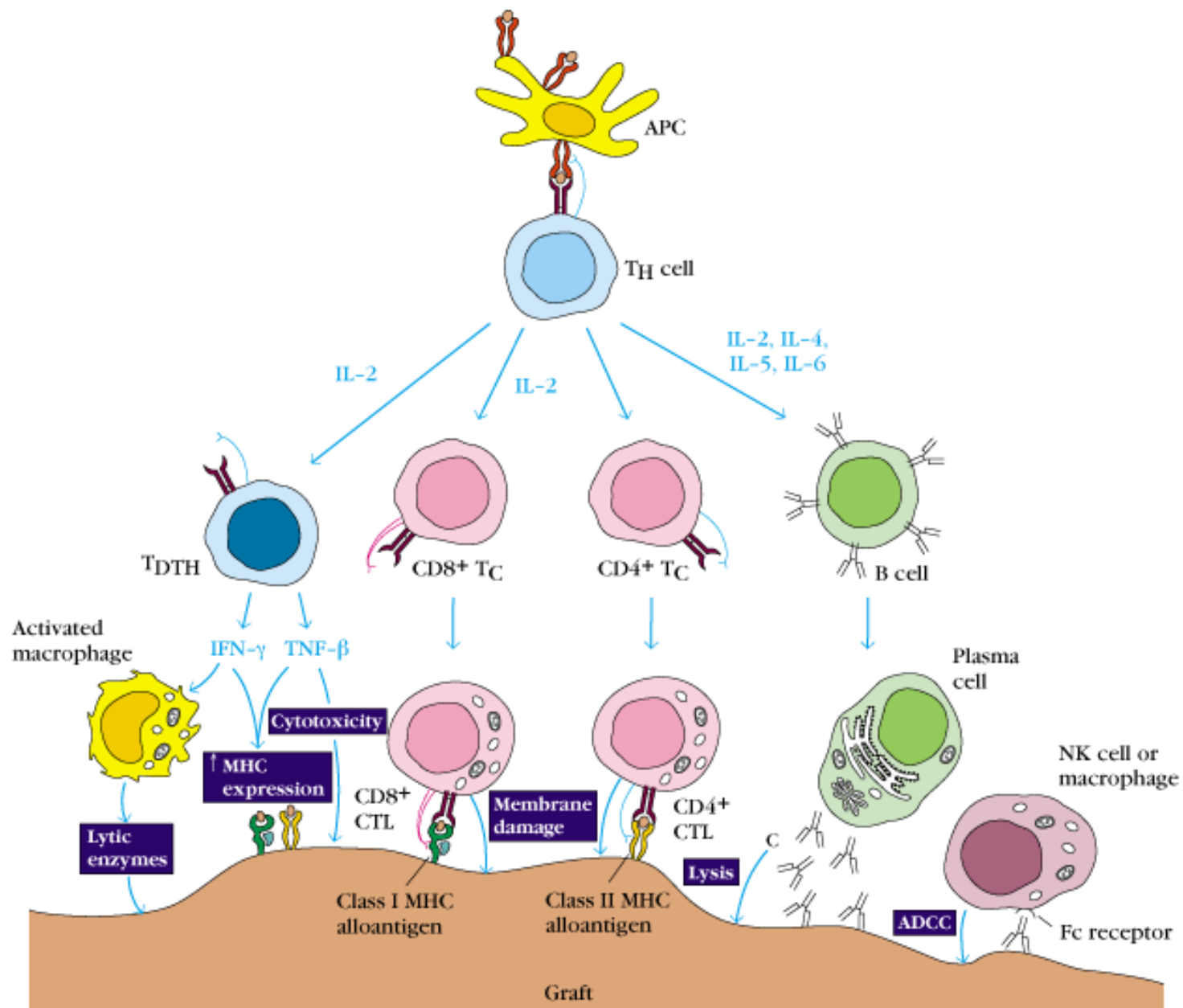


→ RIGETTO BIANCO
→ NECROSI ISCHEMICA

RIGETTO ACUTO E CRONICO



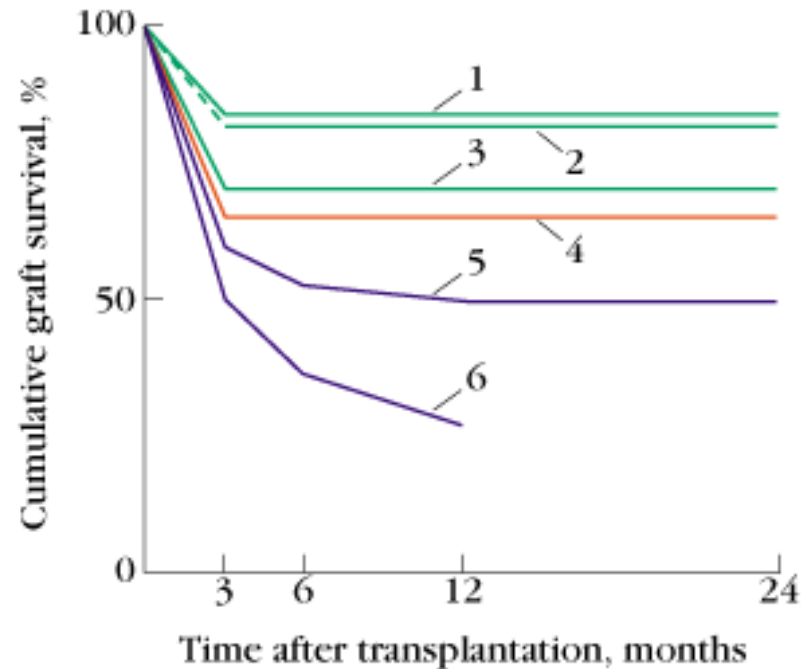
RIGETTO ACUTO E CRONICO



RIGETTO ACUTO E CRONICO:

Reazione contro le molecole MHC non self (alloreattività)

Reazione contro gli ANTIGENI MINORI DI ISTOCOMPATIBILITA



Curve no.	HLA mismatches (no.)	
	Class I	Class II
1	0	0
2	1 or 2	0
3	3 or 4	0
4	0	1 or 2
5	1 or 2	1 or 2
6	3 or 4	1 or 2