

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI ROMA "TOR VERGATA"
SEDE DIDATTICA " SANDRO PERTINI "

A.A. 2024 - 2025

I M M U N O L O G I A

DOCENTE:

PROF. GIUSEPPE ZACCARI
SPECIALISTA IN REUMATOLOGIA
MALATTIE AUTOIMMUNITARIE

già **ASL ROMA 2**
DIRETTORE
UNITA' OPERATIVA
REUMATOLOGIA

Email: **zaccarireumatologo@gmail.com**

Sito Internet: **www.zaccarireumatologo.it**

PROGRAMMA IMMUNOLOGIA

1. FISILOGIA DEL SISTEMA IMMUNITARIO

a) GENERALITA'

b) IMMUNITA' NATURALE

PROTAGONISTI CELLULARI E MOLECOLARI

c) IMMUNITA' SPECIFICA:

- ASPETTI FONDAMENTALI
- ORGANI LINFATICI PRIMARI E SECONDARI
- LINFOCITI T (T HELPER CD4+, LINFOCITI T CITOTOSSICI CD8+, LINFOCITI T REG, LINFOCITI T 17)
- LINFOCITI B, PLASMACELLULE
- ANTICORPI
- CELLULE DENDRITICHE APC
- SISTEMA HLA
- MEMORIA IMMUNOLOGICA
- VACCINI
- SIERI SPECIFICI
- REPERTORIO CLONALE
- TOLLERANZA IMMUNOLOGICA

- MATURAZIONE DEI LINFOCITI T NEL TIMO (SELEZIONE POSITIVA E SELEZIONE NEGATIVA)

2. PATOLOGIA DEL SISTEMA IMMUNITARIO

A. IMMUNODEFICIENZE:

- GENERALITA'
- AIDS

B. ALLERGIE

C. SINDROMI REATTIVE A MEDICAMENTI

D. MALATTIE AUTOIMMUNITARIE:

➤ ORGANO-SPECIFICHE

- TIROIDITI AUTOIMMUNI
(TIROIDITE DI HASHIMOTO, MALATTIA DI GRAVES BASEDOW,
IPOTIROIDISMO AUTOIMMUNITARIO)
- DIABETE MELLITO TIPO I

➤ NON ORGANO-SPECIFICHE

(CONNETTIVITI + ARTRITI CRONICHE AUTOIMMUNITARIE)

- LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
- ARTRITE REUMATOIDE
- ARTRITE PSORIASICA

E. MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE

TESTO CONSIGLIATO:

" IMMUNOBIOLOGIA " di Janeway

IX Edizione - Luglio 2019

Autori: Kenneth Murphy & Casey Weaver
Edizione Italiana: Massimo Locati e Fabrizio Mainiero

MECCANISMI DI DIFESA

DEL NOSTRO CORPO CONTRO I NOSTRI NEMICI

PER MANTENERE LA PROPRIA
INTEGRITA' ANATOMO / FUNZIONALE

DUE TIPI DI

POTENZIALI NEMICI :

NEMICI " MACROSCOPICI "



CHE NOI VEDIAMO / PERCEPIAMO
CON I NOSTRI OCCHI / SENSI



SISTEMA DI DIFESA :

**SISTEMA NERVOSO
CENTRALE E PERIFERICO**

NEMICI " MICROSCOPICI "



CHE I NOSTRI OCCHI / I NOSTRI SENSI
NON VEDONO / NON PERCEPISCONO



SISTEMA DI DIFESA :

SISTEMA IMMUNITARIO

SISTEMA NERVOSO CENTRALE E PERIFERICO

E' IL NOSTRO " **SISTEMA DI DIFESA** " CHE PROTEGGE IL NOSTRO CORPO
DAI **NEMICI ESTERNI " MACROSCOPICI "** , GRAZIE :

1. ALL' INTELLIGENZA :

L'ESSERE UMANO HA LA CORTECCIA CEREBRALE PIU' SVILUPPATA DI
TUTTI GLI ALTRI ANIMALI (DIFENDERCI DA UN ANIMALE AGGRESSIVO, DA
UN ALTRO ESSERE UMANO AGGRESSIVO, CERCARE DI METTERCI IN
SICUREZZA ALL'INIZIO DI UN TERREMOTO, FUGGIRE LONTANO DA UN
INCENDIO, USCIRE DA SITUAZIONI AMBIENTALI COMPLESSE
POTENZIALMENTE PERICOLOSE PER LA NOSTRA INCOLUMITA', ECC.)

2. AGLI ORGANI DI SENSO :

ALLONTANARE UNA MANO DA UNA FONTE DI CALORE ECCESSIVO
PER NON USTIONARSI, CHIUDERE GLI OCCHI SE COLPITI DA UNA LUCE
TROPPO POTENTE, NON MANGIARE UN CIBO MALEODORANTE AVARIATO, ECC.

3. ALL' ESPERIENZA :

PER NON FARCI RIPETERE GLI ERRORI FATTI IN PRECEDENZA,
POTENZIALMENTE FONTE DI LESIONI / DANNI
(...GRAN PARTE DELL'ESPERIENZA NON E' ALTRO CHE LA SOMMA DEI NOSTRI
ERRORI FATTI IN PRECEDENZA...)

SISTEMA IMMUNITARIO

E' IL NOSTRO "SISTEMA DI DIFESA" CHE PROTEGGE IL NOSTRO CORPO, COMBATTENDO CONTRO I NOSTRI "NEMICI MICROSCOPICI", CHE NOI NON RIUSCIAMO A VEDERE CON I NOSTRI OCCHI E/O NON RIUSCIAMO A PERCEPIRE CON I NOSTRI SENSI PER LE LORO PICCOLISSIME DIMENSIONI.

IL SISTEMA IMMUNITARIO HA IL COMPITO DI MANTENERE L'INTEGRITA' ANATOMO - FUNZIONALE DEL NOSTRO CORPO, DI MANTENERE INTEGRO TUTTO CIO' CHE E' MIO, CHE E' "SELF", ELIMINANDO QUESTI "MICROSCOPICI NEMICI".

2 TIPI DI MICROSCOPICI NEMICI :



**NEMICI
CHE DERIVANO DALL' ESTERNO
DEL NOSTRO CORPO**

:

MICROBI

QUANDO RIESCONO A SUPERARE LE "BARRIERE FISICHE - MECCANICHE, BIOCHIMICHE E MICROBIOLOGICHE SAPROFITICHE" DEL NOSTRO CORPO



**NEMICI
CHE INSORGONO ALL'INTERNO
DEL NOSTRO CORPO :**

**NEOPLASIE
(CELLULE TUMORALI)**

IMMUNOLOGIA

L'IMMUNOLOGIA E' LA SCIENZA CHE SI INTERESSA DEI MECCANISMI DI FUNZIONAMENTO DEL SISTEMA IMMUNITARIO DI DIFESA DELL'ORGANISMO UMANO (IMMUNOLOGIA DI BASE) E DELLE MALATTIE O DI SFUNZIONI A CUI LO STESSO SISTEMA IMMUNITARIO PUO' ANDARE INCONTRO (IMMUNOPATOLOGIA).

1. FISIOLOGIA DEL SISTEMA IMMUNITARIO

DEFINIZIONE DI SISTEMA IMMUNITARIO

IL SISTEMA IMMUNITARIO E' IL NOSTRO

SISTEMA DI DIFESA
CONTRO I NEMICI MICROSCOPICI

ESSO HA IL COMPITO DI DIFENDERE IL NOSTRO ORGANISMO DA ELEMENTI ESTRANEI MICROSCOPICI:

1. CHE **PROVENGONO DALL'AMBIENTE ESTERNO** E CHE CERCANO DI INTRODURSI AL SUO INTERNO (ES. MICROBI)

2. OPPURE CHE **PROVENGONO DALL'INTERNO STESSO DEL NOSTRO CORPO:**

MI E MOLECOLE/CELLULE ALTERATE PERICOLOSE (ES. CELLULE TUMORALI).

ESSO HA LA **CAPACITA' DI RICONOSCERE** LE MOLECOLE FISILOGICHE CHE COMPONGONO IL PROPRIO ORGANISMO, IL " **SELF** ", E HA IL COMPITO DI **DIFENDERNE L'INTEGRITA'** COMBATTENDO OGNI GIORNO **CONTINUE BATTAGLIE CONTRO TUTTO CIO' CHE E' " NON - SELF "** (GLI "**ELEMENTI ESTRANEI**") IN QUANTO POTENZIALMENTE NOCIVO.

IL TERMINE " **IMMUNITA'** " DERIVA DAL LATINO " **IMMUNITAS** ", CHE SIGNIFICA " **ESENZIONE** " DA IMPOSTE, TRIBUTI: DERIVA DALL'ANTICA OSSERVAZIONE CHE LE PERSONE SOPRAVVISSUTE AD UNA MALATTIA INFETTIVA RISULTAVANO USUALMENTE " **IMMUNI** " (" **ESENTI** ") DAL RIAVERE LA STESSA MALATTIA NEL FUTURO.

DIFESE FISICHE E BIOCHIMICHE DELL' ORGANISMO

IL SISTEMA IMMUNITARIO ENTRA IN FUNZIONE QUANDO L'AGENTE ESTRANEO ENTRA NELL'ORGANISMO O SI FORMA ALL'INTERNO DELL'ORGANISMO

MA **IL NOSTRO ORGANISMO POSSIEDE DELLE DIFESE FISICHE E BIOCHIMICHE CHE CERCANO DI IMPEDIRE L'ENTRATA DALL'ESTERNO DEGLI AGENTI ESTRANEI DI NATURA BIOLOGICA (MICROBI).**

INFATTI LA **PRIMA LINEA DI DIFESA DELL'ORGANISMO** E' RAPPRESENTATA DALLA **BARRIERA FISICA DELLA CUTE E DELLE MEMBRANE MUCOSE**, INSIEME AI **FATTORI BIOCHIMICI DI SUPERFICIE** CHE AGISCONO A QUESTO LIVELLO.

OLTRE A COSTITUIRE UNA BARRIERA MECCANICA, **LA CUTE** POSSIEDE UNO STRATO CORNEO PROTETTIVO LA CUI DESQUAMAZIONE PROVOCA LA RIMOZIONE DI UN NOTEVOLE NUMERO DI BATTERI; INOLTRE, IL BASSO PH CREATO DAGLI ACIDI GRASSI PRODOTTI DALLE GHIANDOLE SEBACEE E DALL'ACIDO LATTICO PRODOTTO DALLE GHIANDOLE SUDORIPARE RAPPRESENTA UN FRENO ALLA COLONIZZAZIONE DEI MICRORGANISMI, COSI' COME IL LI SOZIMA PRESENTE NEL SUDORE, UNA SOSTANZA CAPACE DI UCCIDERE ALCUNI TIPI DI BATTERI.

LE MEMBRANE MUCOSE FORNISCONO UNA MINORE PROTEZIONE MECCANICA PER LA MANCANZA DELLO STRATO CORNEO E LA MAGGIOR SOTTIGLIEZZA DELLO STRATO DELLE CELLULE EPITELIALI; TUTTAVIA, A LIVELLO MUCOSO INTERVENGONO ALTRI MECCANISMI DIFENSIVI.

A LIVELLO DELL'APPARATO DIGERENTE, I MICRORGANISMI SONO RIMOSI MECCANICAMENTE MEDIANTE LA SALIVA, LA DEGLUTIZIONE, LA PERISTALSI, LA DEFECAZIONE .

NELLA SALIVA, NELLE SECREZIONI NASALI E NELLE LACRIME E' PRESENTE IL LIsoZIMA AD AZIONE ANTIBATTERICA.

LA SECREZIONE GASTRICA A CAUSA DEL SUO PH FORTEMENTE ACIDO E' BATTERICIDA, COSICCHE' LO STOMACO RAPPRESENTA L'UNICO DISTRETTO VIRTUALMENTE STERILE DELL'INTERO TRATTO DIGERENTE.

INFINE ANCHE LA NORMALE FLORA INTESTINALE E' PROTETTIVA NEI CONFRONTI DEI BATTERI PATOGENI.

A LIVELLO DELL'APPARATO RESPIRATORIO LA PRODUZIONE DI MUco, IL MOVIMENTO DELLE CIGLIA VIBRATILI E LA TOSSE SONO MOLTO EFFICACI NELL'IMPEDIRE LA PENETRAZIONE NELLE VIE AEREE DI GERMI AL DI SOTTO DELLA GLOTTIDE. ANCHE NELLE PRIME VIE AEREE (NASO, FARINGE) LA NORMALE FLORA RESIDENTE PREVIENE L'IMPIANTO DI ALTRI MICROORGANISMI.

L'APPARATO GENITOURINARIO IN CONDIZIONI NORMALI E' STERILE A ECCEZIONE DELLA PARTE DISTALE DELL'URETRA, DOVE TUTTAVIA LA COLONIZZAZIONE RISULTA DIFFICILE A CAUSA DELL'AZIONE DI CONTINUO LAVAGGIO ESLETATA DALLA MINZIONE, DEL BASSO PH E, NEL MASCHIO, DELL'AZIONE BATTERICIDA DEL FLUIDO PROSTATICO.

NELLA DONNA IN CONDIZIONI NORMALI LA FLORA BATTERICA DELLA VAGINA, PREVALENTEMENTE RAPPRESENTATA DA LATTOBACILLI PRODUCENTI ACIDO LATTICO, MANTIENE BASSO IL PH E QUINDI OSTACOLA LA COLONIZZAZIONE DI MICRORGANISMI ESTRANEI.

STRUTTURA DEL SISTEMA IMMUNITARIO

SE GLI AGENTI MICROBICI SUPERANO LE BARRIERE FISICHE E BIOCHIMICHE DI SUPERFICIE E RIESCONO A PENETRARE ALL'INTERNO DEI TESSUTI, LA DIFESA DELL'ORGANISMO VIENE AFFIDATA A UN

COMPLESSO SISTEMA DI CELLULE E DI MOLECOLE OPERANTI IN STRETTA COLLABORAZIONE,

DENOMINATO **SISTEMA IMMUNITARIO**

1. IL PRIMO INTERVENTO DEL SISTEMA IMMUNITARIO SI ATTUA CON LA COSIDDETTA **"IMMUNITA' NATURALE"**: QUESTA E' COSTITUITA DA ALCUNE COMPONENTI, GIA' PRESENTI PRIMA DELL'ESPOSIZIONE AGLI AGENTI ESTERNI, CHE NON VENGONO SIGNIFICATIVAMENTE MODIFICATE DALL'ESPOSIZIONE AI MEDESIMI E NON SONO DOTATE DI FINE DISCRIMINAZIONE NEI LORO CONFRONTI (INCAPACITA' DI RICONOSCIMENTO SPECIFICO: RISPOSTE IMMUNITARIE ASPECIFICHE).
2. ALTRE COMPONENTI DEL SISTEMA IMMUNITARIO INVECE NON SONO PRESENTI PRIMA DELL'ESPOSIZIONE AGLI AGENTI ESTERNI, E SONO INDOTTE O STIMOLATE DALL'ESPOSIZIONE AGLI AGENTI ESTERNI STESSI, RISULTANO DOTATE DI FINE CAPACITA' DISCRIMINATIVA NEI LORO CONFRONTI (CAPACITA' DI RICONOSCIMENTO SPECIFICO) E SI INCREMENTANO ENORMEMENTE, MA SPECIFICAMENTE, IN SEGUITO A OGNI SUCCESSIVA ESPOSIZIONE AI MEDESIMI: QUESTI MECCANISMI COSTITUISCONO LA COSIDDETTA **"IMMUNITA' SPECIFICA"**. LE SOSTANZE ESTRANEE CAPACI DI INDURRE UNA RISPOSTA IMMUNE SPECIFICA SONO CHIAMATI **"ANTIGENI"**.

ALCUNE COMPONENTI DELL'IMMUNITA' NATURALE SONO PRESENTI NELLE SPECIE INFERIORI E ALCUNE PERFINO NEGLI ESSERI UNICELLULARI. INVECE, L'IMMUNITA' SPECIFICA SI RITROVA SOLAMENTE A PARTIRE DAI VERTEBRATI E RAGGIUNGE LA SUA MASSIMA ESPRESSIONE E COMPLESSITA' NEI MAMMIFERI.

NEL CORSO DEL PROCESSO EVOLUTIVO,

I VERTEBRATI NON SOLO HANNO CONSERVATO LE COMPONENTI DELL'IMMUNITA' NATURALE, MA LE HANNO INSERITE NEL CONTESTO FUNZIONALE DELL'IMMUNITA' SPECIFICA IN UN COMPLESSO PROCESSO COOPERATIVO VOLTO AD ASSICURARE LA MASSIMA EFFICIENZA DELL'INTERO SISTEMA.

IMMUNITA' NATURALE

L'IMMUNITA' NATURALE SI AVVALE DI UN COMPLESSO DI CELLULE E DI MOLECOLE SOLUBILI OPERANTI IN STRETTA COOPERAZIONE.

LE CELLULE DELL'IMMUNITA' NATURALE SONO:

- I FAGOCITI MONONUCLEATI (MONOCITI-MACROFAGI)
- LE CELLULE DENDRITICHE
- I GRANULOCITI
- I MASTOCITI
- LE CELLULE NATURAL KILLER

LE MOLECOLE SOLUBILI SONO:

- LE PROTEINE DEL SISTEMA COMPLEMENTARE
- LE CITOCHINE PROINFIAMMATORIE

I RECETTORI DI QUESTE CELLULE E QUESTI FATTORI SOLUBILI SEMBRANO IN GRADO DI PROVVEDERE AL RICONOSCIMENTO GROSSOLANO DI ALCUNI COSTITUENTI COMUNI DEI MICRORGANISMI PATOGENI E SONO CAPACI ANCHE DI RICONOSCERE LE PROPRIE CELLULE INFETTATE DA VIRUS O TRASFORMATE IN SENSO TUMORALE.

CELLULE

FAGOCITI MONONUCLEATI (MONOCITI - MACROFAGI)

QUANDO UN MICRORGANISMO ATTRAVERSA LE BARRIERE FISICHE E BIOCHIMICHE MUCOCUTANEE VIENE IMMEDIATAMENTE CAPTATO DALLE CELLULE FAGOCITICHE.

QUESTE FANNO PARTE DEL "SISTEMA FAGOCITICO MONONUCLEATO" (SFM).

LE CELLULE DEL SFM ORIGINANO DAL MIDOLLO OSSEO E AL TERMINE DEL LORO PROCESSO MATURATIVO E IN SEGUITO AI FENOMENI DI ATTIVAZIONE POSSONO ACQUISIRE ASPETTI MORFOLOGICI DIVERSI.

LA PRIMA CELLULA CHE ENTRA IN CIRCOLO E' IL MONOCITA.

I MONOCITI MIGRANO CONTINUAMENTE NEI TESSUTI; NEI TESSUTI QUESTE CELLULE MATURANO ULTERIORMENTE DIVENTANDO MACROFAGI.

I MACROFAGI NEI TESSUTI SI DIFFERENZIANO, INFLUENZATI DALL'AMBIENTE IN CUI OPERANO, E ASSUMONO MORFOLOGIA DIVERSA: ALCUNI SVILUPPANO UN CITOPLASMA ABBONDANTE E VENGONO DESIGNATI **CELLULE EPITELIOIDI** PER LA LORO SOMIGLIANZA CON LE CELLULE EPITELIALI; ALTRI VANNO INCONTRO A PROCESSI DI FUSIONE E VENGONO CHIAMATI **CELLULE GIGANTI MULTINUCLEATE**. INOLTRE, A SECONDA DELLA LOCALIZZAZIONE, I MACROFAGI PRENDONO ANCHE ALTRI NOMI: **MICROGLIA** NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE, **CELLULE DI KUPFFER** NEI SINUSOIDI VASCOLARI EPATICI, **MACROFAGI ALVEOLARI** NEL POLMONE, **OSTEOCLASTI** AL LIVELLO OSSEO.

I FAGOCITI MONONUCLEATI RAPPRESENTANO LA POPOLAZIONE CELLULARE DI PRIMO INTERVENTO NEL CONTESTO DELL'IMMUNITA' NATURALE, E SVOLGONO IMPORTANTISSIME FUNZIONI.

LE PRINCIPALI FUNZIONI EFFETTUATE DAI FAGOCITI MONONUCLEATI NELL'IMMUNITA' NATURALE SONO:

- LA **FAGOCITOSI DI MICROBI**, SUCCESSIVAMENTE DISTRUTTI DAGLI ENZIMI CONTENUTI NEI LISOSOMI
- LA **PRODUZIONE DI SOSTANZE AD ATTIVITA' BATTERICIDA**, QUALI PRODOTTI INTERMEDI DELL'O₂ E DELL'NO, PEPTIDI ED ENZIMI
- SULLA SUPERFICIE DI QUESTE CELLULE VI SONO **RECETTORI CAPACI DI LEGARE ALCUNE COMPONENTI DEL COMPLEMENTO**: QUESTO FA SI' CHE SIANO IN GRADO DI LEGARE PIU' ENERGICAMENTE I MICROBI RICOPERTI DA QUESTE MOLECOLE E QUINDI DI FAGOCITARLI
- SULLA SUPERFICIE DI QUESTE CELLULE VI SONO **RECETTORI CAPACI DI LEGARE ANCHE GLI ANTICORPI CHE SONO STATI PRODOTTI CONTRO MICROBI E CELLULE DEL NOSTRO CORPO INFETTATE DA MICROBI** (GLI ANTICORPI SONO PRODOTTI, COME VEDREMO IN SEGUITO, DELL'IMMUNITA' SPECIFICA) E QUINDI DI FAGOCITARLI: **QUINDI FAGOCITANO ANCHE MICROBI E CELLULE INFETTATE CHE HANNO AVUTO UNA RISPOSTA IMMUNITARIA ACQUISITA, QUINDI COOPERANO CON L'IMMUNITA' ACQUISITA AD ELIMINARE GLI "INVASORI"**
- INOLTRE, **I FAGOCITI STIMOLATI PRODUCONO ALCUNI MEDIATORI SOLUBILI**, TRA I QUALI LE **"CITOCHINE"**, PROTEINE IMPORTANTI NELLA RISPOSTA IMMUNE: QUESTE HANNO IL COMPITO DI **"ATTRARRE" NEL SITO DELLA "BATTAGLIA" CON I MICROBI ALTRI ELEMENTI CELLULARI DIFENSIVI ("STIMOLI CHEMIOTATTICI")**, IN PARTICOLARE I **GRANULOCITI**.
ALTRE CITOCHINE PRODOTTE SONO RESPONSABILI DI **EFFETTI SISTEMICI COME LA FEBBRE**, E SVOLGONO **AZIONE ATTIVANTE SUI FIBROBLASTI E SULLE CELLULE ENDOTELIALI DEI VASI AL FINE DI PROMUOVERE LA RIPARAZIONE DEI TESSUTI LESI**
- OLTRE AL LORO RUOLO NEL SISTEMA IMMUNITARIO, I MACROFAGI OPERANO NEL CORPO COME **"CELLULE SPAZZINE"**, ELIMINANDO LE CELLULE MORTE E I DETRITI CELLULARI.

GRANULOCITI

I GRANULOCITI, ANALOGAMENTE ALLE CELLULE DEL SFM E ALLE CELLULE DENDRITICHE, HANNO LA FUNZIONE DI **FAGOCITARE I MICROBI E DI RIMUOVERE STRUTTURE ORGANICHE IN DEGENERAZIONE** (PER ES. GLOBULI ROSSI "VECCHI") E QUINDI SVOLGONO UN IMPORTANTE RUOLO NELL'IMMUNITA' NATURALE.

I GRANULOCITI DERIVANO DA **PROGENITORI MIDOLLARI**.

IL TERMINE GRANULOCITI DERIVA DALLA LORO MORFOLOGIA PER L' **ABBONDANTE PRESENZA DI GRANULI NEL CITOPLASMA** DI QUESTE CELLULE.

SULLA BASE DELLE CARATTERISTICHE TINTORIALI DEI LORO GRANULI, I GRANULOCITI VENGONO DISTINTI IN **NEUTROFILI, EOSINOFILI E BASOFILI**.

GRANULOCITI NEUTROFILI

(42-75% NEL SANGUE), LEUCOCITI POLIMORFONUCLEATI PER IL LORO NUCLEO POLILOBATO

LE CELLULE PIU' IMPORTANTI NELLE RISPOSTE IMMUNITARIE INNATE: ESSI CATTURANO MICRORGANISMI DIVERSI PER FAGOCITOSI E LI DISTRUGGONO EFFICACEMENTE NELLE VESCICOLE INTRACELLULARI, USANDO ENZIMI ENZIMI DEGRADATIVI ED ALTRE SOSTANZE ANTIMICROBICHE CONTENUTE NEI LORO GRANULI CITOPLASMATICI.

RAPPRESENTANO LA POPOLAZIONE DI GRAN LUNGA PIU' NUMEROSA NELLE REAZIONI INFIAMMATORIE E UNA LORO DEGENERAZIONE IN QUANTITA' MASSICCIA PROVOCA LA FORMAZIONE DI UN MATERIALE GIALLASTRO DENOMINATO **"PUS"**.

I GRANULOCITI RISPONDONO RAPIDAMENTE AGLI STIMOLI CHEMIOTATTICI, E POSSONO ESSERE **ATTIVATI DA CITOCINE PRODOTTE PRIMARIAMENTE DAI MACROFAGI E DALLE CELLULE ENDOTELIALI**.

I NEUTROFILI SONO DOTATI DI **RECETTORI PER GLI ANTICORPI DI TIPO IgG E PER LE COMPONENTI ATTIVATE DEL COMPLEMENTO** E CIO' INCREMENTA LA LORO CAPACITA' DI SEQUESTRARE I MICRORGANISMI E LA CONSEQUENTE ATTIVITA' FAGOCITARIA.

GRANULOCITI EOSINOFILI (0-10% NEL SANGUE)

SVOLGONO **FUNZIONE FAGOCITARIA**, MA QUANDO SONO **ATTIVATI LIBERANO ANCHE SOSTANZE E MEDIATORI DOTATI DI ATTIVITA' CITOTOSSICA**. A DIFFERENZA DEI NEUTROFILI, SI RITROVANO PARTICOLARMENTE NUMEROSI NELLE **REAZIONI CONTRO GLI ELMINTI E NELLE MALATTIE ALLERGICHE**.

GRANULOCITI BASOFILI (0-1% NEL SANGUE)

SONO CELLULE **RICCHE DI POTENTI MEDIATORI VASOATTIVI** CONTENUTI NEI LORO GRANULI E POSSEGGONO RECETTORI CON **ELEVATA AFFINITA' PER GLI ANTICORPI DELLA CLASSE IgE**: PER TALI MOTIVI SVOLGONO UN RUOLO MOLTO IMPORTANTE NELLA COMPARSА DELLE MANIFESTAZIONI CLINICHE IN CORSO DI **MALATTIE ALLERGICHE**.

LA CAPACITA' DEI GRANULOCITI DI MIGRARE DAL TORRENTE CIRCOLATORIO AI TESSUTI RAPPRESENTA UN REQUISITO FONDAMENTALE AI FINI DEI MECCANISMI DELL'IMMUNITA'

NATURALE. QUESTA MIGRAZIONE AVVIENE GRAZIE A 2 CLASSI DI MOLECOLE: **MOLECOLE "CHEMIOTATTICHE"**, CAPACI DI "ATTRARRE" SELETTIVAMENTE UNA POPOLAZIONE CELLULARE E DI INDURLE A SPOSTARSI VERSO LA SEDE IN CUI SONO PRODOTTE; E **MOLECOLE DI "ADESIONE"** PRESENTI SULLE CELLULE ENDOTELIALI E SUGLI STESSI GRANULOCITI (**SELECTINE, INTEGRINE, ALTRE**). LA MIGRAZIONE E' COSI' MEDIATA DA FENOMENI DI "**INTERAZIONE ADESIVA**" TRA GRANULOCITI E CELLULE ENDOTELIALI, E' SPECIFICA PER OGNI TIPO DI GRANULOCITA E AVVIENE SOPRATTUTTO A LIVELLO DELLE VENULE POSTCAPELLARI ADIACENTI ALLE SEDI DI INVASIONE BATTERICA O DI TRAUMA.

CELLULE NK ("NATURAL KILLER")

LE CELLULE NK DERIVANO ANCHESSE DAL MIDOLLO OSSEO. SONO ELEMENTI CELLULARI PRESENTI NEL SANGUE E NEI TESSUTI LINFOIDI, IN PARTICOLARE NELLA MILZA, CON CITOPLASMA ABBONDANTE E RICCO IN GRANULI. ATTRAVERSO L' "**ESOCITOSI**" **DEI GRANULI POSSONO, DOPO AVERLE RICONOSCIUTE, UCCIDERE CELLULE TUMORALI** (IN MANIERA SPECIFICA QUALSIASI CELLULA DEL NOSTRO CORPO TRASFORMATA IN SENSO TUMORALE) **E CELLULE DEL NOSTRO CORPO INFETTATE DA VIRUS** (IN MANIERA SPECIFICA QUALSIASI CELLULA DEL CORPO INFETTATA DA QUALSIASI VIRUS).

QUINDI SONO CELLULE DI DIFESA CHE:

- **NON SONO CAPACI DI UCCIDERE DIRETTAMENTE I MICROBI**
- **AGISCONO UCCIDENDO LE NOSTRE STESSE CELLULE DIVENUTE "PERICOLOSE":**

NELL'EVENIENZA "CHE LAVORANO PER IL NEMICO", AD ESEMPIO SE INFETTATE DA UN VIRUS CHE LE COSTRINGE A PRODURRE LE PROPRIE MOLECOLE PER REPLICARSI

OPPURE

NELL'EVENIENZA CHE LE NOSTRE CELLULE SI SIANO TRASFORMATE IN CELLULE TUMORALI, E QUINDI VANNO ELIMINATE.

SI RITIENE CHE TALI CELLULE SIANO FORME ANCESTRALI DI LINFOCITI CITOTOSSICI PRIVI DEL RECETTORE PER IL RICONOSCIMENTO DELL'ANTIGENE.

LE CELLULE NK SEMBRANO ATTIVARSI QUANDO IL SISTEMA DI RICONOSCIMENTO CELLULARE HLA DI CLASSE I SELF (DI CUI PARLEREMO IN SEGUITO, NELL'AMBITO

DELL'IMMUNITA' SPECIFICA) E' ALTERATO PER LA PRESENZA DI UN NON-SELF (ANTIGENI VIRALI, MOLECOLE TUMORALI).

LE CELLULE NK SONO IN GRADO DI SVOLGERE ATTIVITA' CITOTOSSICA ANCHE ATTRAVERSO IL MECCANISMO NOTO COME ADCC (CITOTOSSICITA' CELLULO-MEDIATA ANTICORPO DIPENDENTE) GRAZIE ALLA SECREZIONE DI CITOTOSSINE DOPO IL RICONOSCIMENTO, TRAMITE UN SUO RECETTORE, DELLE IgG FISSATE A CELLULE BERSAGLIO COME, PER ESEMPIO, QUELLE INFETTATE DA VIRUS.

MASTOCITI

I MASTOCITI DERIVANO DA PROGENITORI MIDOLLARI; DAL MIDOLLO PASSANO IN CIRCOLO E SUBITO VANNO A COLONIZZARE I TESSUTI, IN PARTICOLARE GLI EPITELI (CUTE E MUCOSE), IN PROSSIMITA' DEI VASI E DEI NERVI, DOVE COMPLETANO LA LORO MATURAZIONE. SI TRATTA INFATTI DI CELLULE CHE IN CONDIZIONI NORMALI NON VENGONO RITROVATE IN CIRCOLO. COME I GRANULOCITI BASOFILI I MASTOCITI POSSEGGONO RECETTORI AD ALTA AFFINITA' PER GLI ANTICORPI IgE E CONTENGONO GRANULI RICCHI DI MEDIATORI VASOATTIVI, PER CUI SVOLGONO UN RUOLO MOLTO IMPORTANTE NELLE MALATTIE ALLERGICHE E COME CELLULE EFFETTRICI DELLE RISPOSTE IMMUNI SPECIFICHE VERSO GLI ELMINTI.
NELL'AMBITO DELL'IMMUNITA' NATURALE LA LIBERAZIONE DEI POTENTI MEDIATORI VASOATTIVI PUO' ESSERE INDOTTA DALL'AZIONE DI CITOCINE PRODOTTE DAI FAGOCITI MONONUCLEATI.

CELLULE DENDRITICHE

LE CELLULE DENDRITICHE SONO CELLULE FAGOCITICHE DEL SISTEMA IMMUNITARIO, CARATTERIZZATE DA LUNGHI PROCESSI DIGITIFORMI, SIMILI AI DENDRITI DELLE CELLULE NERVOSE, AI QUALI DEVONO IL LORO NOME.

LE CELLULE DENDRITICHE IMMATURE MIGRANO NEL SANGUE DAL MIDOLLO OSSEO E QUINDI SI TRASFERISCONO NEI TESSUTI.

ESSE ASSUMONO MATERIALE CORPUSCOLATO CON LA FAGOCITOSI ED INGERISCONO CONTINUAMENTE GRANDI QUANTITA' DEL LIQUIDO EXTRACELLULARE E DEI SUOI CONTENUTI, CON UN PROCESSO CONOSCIUTO COME **MACROPINOCITOSI**.

LE CELLULE DENDRITICHE "NAIVE", DOPO QUESTI PROCESSI DI FAGOCITOSI E DI MACROPINOCITOSI, DOPO CHE HANNO INCONTRATO DEI MICRORGANISMI INVADENTI, MATURANO E SI SPECIALIZZANO A SVOLGERE UNA IMPORTANTISSIMA FUNZIONE.

IL LORO RUOLO PRINCIPALE, INFATTI, NON E' L'ELIMINAZIONE DEI MICROORGANISMI, BENSÌ QUELLO DI FUNZIONARE COME "APC" ("ANTIGEN - PRESENTING CELL": CELLULE CHE PRESENTANO L'ANTIGENE) AI LINFOCITI T.

QUESTE CELLULE, QUINDI, SVOLGONO UN RUOLO FONDAMENTALE NELL'AMBITO DELL'IMMUNITÀ SPECIFICA, IN QUANTO **SPECIALIZZATE, DOPO LA CATTURA DEL MACROANTIGENE INVASORE (BATTERIO, VIRUS, ECC.), A "LAVORARLO", "SPEZZETTARLO" E "PRESENTARE" I VARI "PEZZETTINI" ALLE CELLULE COMPETENTI DELL'IMMUNITÀ SPECIFICA, IN PARTICOLARE AI LINFOCITI T,** CHE SENZA QUESTO "SUPPORTO LOGISTICO" NON SAREBBERO CAPACI DI RICONOSCERE L'ANTIGENE.

TALI CELLULE FORMANO QUINDI UN LEGAME FONDAMENTALE TRA LA RISPOSTA IMMUNITARIA INNATA E LA RISPOSTA IMMUNITARIA ACQUISITA.

MOLECOLE SOLUBILI DELL'IMMUNITA' INNATA

QUANDO UN MICRORGANISMO ATTRAVERSA LE BARRIERE FISICHE MUCOCUTANEE, L'ORGANISMO SI DIFENDE NON SOLO ATTRAVERSO L'INTERVENTO DELLE CELLULE DELL'IMMUNITA' NATURALE, MA ANCHE MEDIANTE L'AZIONE DI MOLECOLE SOLUBILI, COME IL SISTEMA DEL COMPLEMENTO E LE CITOCINE PROINFIAMMATORIE.

SISTEMA DEL COMPLEMENTO

LE **PROTEINE** DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO COSTITUISCONO UNA FAMIGLIA DI NUMEROSE MOLECOLE PRESENTI NEL SANGUE IN FORMA FUNZIONALMENTE INERTE. IN CASO DI INFEZIONE, QUESTE PROTEINE, **SI ATTIVANO "A CASCATA"** UNA DOPO L'ALTRA FINO A FORMARE, ALLA FINE, UN

COMPLESSO PROTEICO ADESO AI MICROBI CAPACE DI UCCIDERLI MEDIANTE LA FORMAZIONE DI FORI SULLA LORO PARETE (FUNZIONE CITOLITICA).

IL MICROBO MUORE PERCHE' "SCOPPIA":

QUESTO è DOVUTO AL FATTO CHE C'E' UN DIVERSO RAPPORTO TRA SOLUTI E SOLVENTE (ACQUA) TRA L'ESTERNO TISSUTALE DEL NOSTRO CORPO E IL MICROAMBIENTE INTERNO DEL MICROBO, CIOE' C'E' UNA DIFFERENTE "PRESSIONE OSMOTICA".

QUESTA DIFFERENZA FA SI CHE SE SI CREA UN TRAMITE (IL FORO) TRA I DUE COMPARTIMENTI, IL SOLVENTE (L'ACQUA) PASSERA' DAI TESSUTI (A MINORE PRESSIONE OSMOTICA) ALL'INTERNO DEL MICROBO, FACENDOLO "GONFIARE" E "SCOPPIARE".

LE PROTEINE DEL COMPLEMENTO SI ATTIVANO ATTRAVERSO **TRE MODALITA'**:

1. MODALITA' " VIA ALTERNATIVA "

ATTIVAZIONE DIRETTA IN SEGUITO AL CONTATTO CON LA SUPERFICIE DI ALCUNI MICROBI, PER IL RICONOSCIMENTO DI ALCUNE MOLECOLE, COME L' "LPS" (LIPOSACCARIDE DEI BATTERI GRAM-NEGATIVI), ALCUNE "ENDOTOSSINE" BATTERICHE, ALCUNE **PARTICELLE VIRALI**

2. MODALITA' " VIA LECTINICA "

ATTIVAZIONE IN SEGUITO ALL'AZIONE DELLA "PROTEINA LEGANTE IL MANNOSIO" LIBERATA DAGLI EPATOCITI NEL CORSO DELL'INFIAMMAZIONE ("LECTINA"), CHE E' CAPACE DI RICONOSCERE IN MANIERA NON SPECIFICA ALCUNI CARBOIDRATI (MANNOSIO) SULLA SUPERFICIE DEI MICROBI. IL SISTEMA LECTINA-MANNOSIO, DETTO "MBL", SI UNISCE AD UN ENZIMA DETTO "MASP", ED IL "COMPLESSO MBL+MASP" E' CAPACE DI ATTIVARE LA CASCATA COMPLEMENTARE

3. MODALITA' " CLASSICA "

ATTIVAZIONE DETERMINATA DAL LEGAME AGLI IMMUNOCOMPLESSI, CHE SI FORMANO IN SEGUITO ALLA PRODUZIONE DI ANTICORPI (PRODOTTI NEL CORSO DELLA RISPOSTA IMMUNE SPECIFICA) COMPLESSATI CON I RISPETTIVI BERSAGLI SPECIFICI

LA "VIA ALTERNATIVA" E LA "VIA LECTINICA" DI ATTIVAZIONE DEL SISTEMA COMPLEMENTARE RAPPRESENTANO IMPORTANTISSIME MODALITA' DIFENSIVE DELL' IMMUNITA' NATURALE.

- OLTRE ALLA FUNZIONE CITOLITICA, ALCUNE COMPONENTI COMPLEMENTARI ATTIVATE PROMUOVONO LA MIGRAZIONE DELLE CELLULE INFIAMMATORIE NELLA SEDE DELL'INVASIONE BATTERICA (**FUNZIONE CHEMIOTATTICA**)
- ALTRE FACILITANO L'ATTIVITA' DEI FAGOCITI LEGANDOSI AI RECETTORI PRESENTI SULLA SUPERFICIE DI TALI CELLULE (**FUNZIONE OPSONIZZANTE**)
- ALTRE ANCORA STIMOLANO LEUCOCITI E MASTOCITI A PRODURRE POTENTI MEDIATORI VASOATTIVI (**AZIONE ANAFILATTOGENA**).

CITOCHINE PRO-INFIAMMATORIE

FANNO PARTE DELLA GRANDE FAMIGLIA DELLE CITOCHINE, CIOE' DEI PRODOTTI PROTEICI SOLUBILI DELLE CELLULE COINVOLTE NEI PROCESSI IMMUNITARI.

LE CITOCHINE SVOLGONO UNA IMPORTANTE FUNZIONE DI "COMUNICAZIONE", DI SISTEMA DI "SEGNALI", DI RECIPROCA "ATTIVAZIONE" E "AMPLIFICAZIONE" DELLA FUNZIONE DELLE SINGOLE CELLULE O SOTTOPOPOLAZIONI DI CELLULE RECLUTATE NELLE RISPOSTE IMMUNITARIE.

QUELLE COINVOLTE NELLA REAZIONE INFIAMMATORIA NON SPECIFICA, LE CITOCHINE PROINFIAMMATORIE, SONO L'INTERFERONE DI TIPO I ALFA E BETA (IFN-ALFA E IFN-BETA), L'INTERLEUCHINA 1 (IL-1), IL TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF), L'INTERLEUCHINA 6 (IL-6), L'INTERLEUCHINA 12 (IL-12), L'INTERLEUCHINA 15 (IL-15) E LE CHEMOCHINE.

- **IFN-ALFA E IFN-BETA**

SONO PRODOTTI DALLE CELLULE LEUCOCITARIE INFETTATE DA VIRUS, E SONO DISTINTI DALL'IFN-GAMMA CHE VIENE PRODOTTO IN CORSO DI RISPOSTA SPECIFICA. NELL'AMBITO DELL'IMMUNITA' NATURALE, GLI IFNs INIBISCONO LA REPLICAZIONE VIRALE, INDUCONO UN AUMENTO DELLA RESISTENZA DELLA CELLULA INFETTATA NEI CONFRONTI DEL VIRUS, AUMENTANO IL POTENZIALE CITOLITICO DELLE CELLULE NK, ATTIVANO I GRANULOCITI E NE PROLUNGANO LA SOPRAVVIVENZA.

- **TNF**

IL FATTORE DI NECROSI TUMORALE VIENE PRODOTTO PRINCIPALMENTE DAI FAGOCITI MONONUCLEATI IN SEGUITO A STIMOLAZIONE CON VARI PRODOTTI BATTERICI, IN PARTICOLARE CON LPS DEI BATTERI GRAM-NEGATIVI (ENDOTOSSINA). PUO' ESSERE PRODOTTO ANCHE DAI LINFOCITI T, DALLE CELLULE NK ATTIVATE E DAI MASTOCITI ATTIVATI.

IL TNF SVOLGE ALCUNE FUNZIONI ESSENZIALI NELL'IMMUNITA' NATURALE:

- FAVORISCE L'ADESIVITA' DEI NEUTROFILI E SUCCESSIVAMENTE DEI MONOCITI E DEI LINFOCITI ALLE CELLULE ENDOTELIALI INCREMENTANDO LA PRODUZIONE DELLE MOLECOLE DI ADESIONE E, DI CONSEGUENZA, DETERMINA UN ACCUMULO DI LEUCOCITI NELLA SEDE DEL PROCESSO INFIAMMATOIO
- ATTIVA LA CAPACITA' BATTERICIDA DEI GRANULOCITI
- STIMOLA I FAGOCITI MONONUCLEATI E ALTRE CELLULE A SECERNERE CHEMOCHINE CHE CONTRIBUISCONO AL RECLUTAMENTO DEI LEUCOCITI;
- STIMOLA LA FORMAZIONE DI NUOVI VASI SANGUIGNI (NEOANGIOGENESI) ED E' UN FATTORE DI CRESCITA PER I FIBROBLASTI STIMOLANDO LA DEPOSIZIONE DI TESSUTO CONNETTIVO;
- E' UN PIROGENO ENDOGENO RESPONSABILE DELLA FEBBRE ASSIEME ALL'IL-1;
- STIMOLA LA SECREZIONE DI IL-1 E IL-6 IN CIRCOLO DA PARTE DEI FAGOCITI MONONUCLEATI E DELLE CELLULE ENDOTELIALI;
- AGISCE SUGLI EPATOCITI INCREMENTANDO LA SINTESI DELLE COSIDDETTE "PROTEINE DELLA FASE ACUTA" DELL'INFIAMMAZIONE, COME LA PROTEINA C REATTIVA (PCR) CHE AGISCE QUALE OPSONINA ASPECIFICA AUMENTANDO LA

FAGOCITOSI BATTERICA, ALCUNI FATTORI DEL COMPLEMENTO, LA "PROTEINA LEGANTE IL MANNOSIO" (Mbp), IL FIBRINOGENO, ECC;

- AGISCE SUL SISTEMA DELLA COAGULAZIONE ALTERANDO L'EQUILIBRIO TRA FATTORI PRO-COAGULANTI E FATTORI ANTI-COAGULANTI IN FAVORE DEI PRIMI;
- SOPPRIME LA DIVISIONE CELLULARE DELLE CELLULE STAMINALI A LIVELLO MIDOLLARE;
- E' RESPONSABILE DELLE ALTERAZIONI METABOLICHE CHE CAUSANO LA CONDIZIONE DELLA "CACHESSIA", CIOE' DI GRAVE COMPROMISSIONE E SCADIMENTO DELLE CONDIZIONI GENERALI DELL'ORGANISMO;
- A CONCENTRAZIONI MOLTO ELEVATE IL TNF PROVOCA COLLASSO CARDIOCIRCOLATORIO E COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA (CID): SI RITIENE CHE LA LIBERAZIONE MASSICIA DI TNF, OLTRE CHE DI IL-1 E IL-6, IN CORSO DI SEPSI BATTERICA RAPPRESENTI LA CAUSA FONDAMENTALE DI MORTE DA SHOCK SETTICO O ENDOTOSSINICO.

- **IL-1**

L'IL-1, PRODOTTA PRINCIPALMENTE DAI FAGOCITI MONONUCLEATI IN SEGUITO AD ATTIVAZIONE DI QUESTE CELLULE DA PARTE DEI PRODOTTI BATTERICI, QUALI IL LPS, DA ALTRE CITOCHINE O DAL CONTATTO DEI FAGOCITI CON I LINFOCITI T.

L'IL-1 E' UN COSTIMOLATORE DEI LINFOCITI T E, NELL'AMBITO DELLA RISPOSTA IMMUNE NATURALE, SVOLGE FUNZIONI SIMILI A QUELLE DEL TNF.

- **IL-6**

L'IL-6, PRODOTTA DAI FAGOCITI MONONUCLEATI, DALLE CELLULE ENDOTELIALI, DAI FIBROBLASTI E DA NUMEROSI ALTRI TIPI CELLULARI IN RISPOSTA ALL'IL-1 E AL TNF, PARTECIPA ALLA RISPOSTA IMMUNE NATURALE SOPRATTUTTO STIMOLANDO LA SECREZIONE DA PARTE DELLE CELLULE EPATICHE DELLE PROTEINE DELLA FASE ACUTA.

INOLTRE L'IL-6 AGISCE QUALE "FATTORE DI CRESCITA" PER LE CELLULE B ATTIVATE IN DIFFERENZIAMENTO VERSO PLASMACELLE.

- **IL-12**

E' PRODOTTA DAI FAGOCITI MONONUCLEATI E DAI LINFOCITI B IN SEGUITO A STIMOLAZIONE DI QUESTE CELLULE DA PARTE DI BATTERI. LA SUA FUNZIONE NELL'AMBITO DELLA RISPOSTA IMMUNE NATURALE SEMBRA ESSERE QUELLA DI ATTIVARE LE CELLULE NK E DI RENDERE PIU' EFFICACE L'AZIONE DEI MACROFAGI DOPO IL CONTATTO DI QUESTI CON GLI AGENTI MICROBICI.

- **IL-15**

SINTETIZZATA MOLTO PRECOCEMENTE DAI FAGOCITI MONONUCLEATI E DA CELLULE TISSUTALI IN RISPOSTA A INFEZIONI VIRALI, AGISCE PROMUOVENDO LA PROLIFERAZIONE DELLE CELLULE NK.

- **CHEMOCHINE**

CON QUESTO TERMINE SI DEFINISCE UNA FAMIGLIA RELATIVAMENTE OMOGENEA DI CITOCHINE PROINFIAMMATORIE, PRODOTTE DAI FAGOCITI MONONUCLEATI, DALLE PIASTRINE E DAI LINFOCITI T ATTIVATI, LA CUI FUNZIONE PRINCIPALE CONSISTE NELL'ATTIVAZIONE E NEL RECLUTAMENTO (CHEMIOTASSI) DEI GRANULOCITI, DEI FAGOCITI MONONUCLEATI E DI ALTRE CELLULE.

INFIAMMAZIONE

I FENOMENI REATTIVI CHE SI VERIFICANO IN SEGUITO AL SUPERAMENTO DELLE BARRIERE FISICHE MUCOCUTANEE DA PARTE DI UN DETERMINATO MICROORGANISMO DANNO INIZIO A UN PROCESSO CHE PRENDE IL NOME DI "INFIAMMAZIONE" O "FLOGOSI".

L'INFIAMMAZIONE E' VOLTA A FAVORIRE, NELLA SEDE D'INVASIONE DEI MICROBI, L'INTERVENTO DELLE CELLULE E DELLE MOLECOLE DELL'IMMUNITA' NATURALE E SUCCESSIVAMENTE DELL'IMMUNITA' ACQUISITA, DEPUTATE ALLA DIFESA DELL'ORGANISMO.

PERCHE' QUESTO AVVENGA SONO NECESSARI UN AUMENTO DEL FLUSSO DI SANGUE E DELLA PERMEABILITA' DEI VASI SANGUIGNI NELL'AREA DELL'INVASIONE, NONCHE' LA MIGRAZIONE DAL SANGUE ALL'INTERNO DEL TESSUTO LESO DELLE CELLULE E DELLE PROTEINE IMPEGNATE NEL PROCESSO DIFENSIVO.

A LIVELLO DELL'AREA LESA IL PROCESSO INFIAMMATORIO DETERMINA ARROSSAMENTO (**RUBOR**), AUMENTO DELLA TEMPERATURA (**CALOR**), DOLORE, IN SEGUITO ALLA COMPRESSIONE-STIMOLAZIONE DELLE TERMINAZIONI NERVOSE DI SENSO E ALGOGENE (**DOLOR**), E, NEL CASO DI INTERESSAMENTO DI UN'AREA FUNZIONALMENTE IMPORTANTE, ALTERAZIONE DI UNA DETERMINATA FUNZIONE (**FUNCTIO LESA**).

INOLTRE LE CITOCHINE PROINFIAMMATORIE PRODOTTE DALLE CELLULE FAGOCITICHE POSSONO INDURRE MANIFESTAZIONI DI CARATTERE SISTEMICO COME **FEBBRE**, SONNOLENZA E AUMENTATA SINTESI DELL'"ORMONE DELLO STRESS" CORTISOLO SECONDARIA ALL'INCREMENTO DELL'ACTH.

L'INCREMENTO DELLE **PROTEINE DELLA FASE ACUTA DA PARTE DEGLI EPATOCITI** (AD ESEMPIO LA **PROTEINA C REATTIVA**) PROVOCA UN AUMENTO DELLA VISCOSITA' DEL PLASMA E UNA CONSEGUENTE **AUMENTATA "VELOCITA' DI SEDIMENTAZIONE DELLE EMASIE" (VES)**.

QUINDI, **SIA L'INFIAMMAZIONE LOCALE SIA LA FEBBRE DEVONO ESSERE CONSIDERATI** SEGNALI DI ALLARME INDICATIVI DELL'AGGRESSIONE DA PARTE DI UN AGENTE ESTRANEO POTENZIALMENTE PERICOLOSO PER L'INTEGRITA' DELL'ORGANISMO O ADDIRITTURA PER LA SUA SOPRAVVIVENZA, MA ANCHE **ESPRESSIONE DELL'ENTRATA IN FUNZIONE DEI MECCANISMI DIFENSIVI DEL SISTEMA IMMUNITARIO (L'AUMENTO DELLA TEMPERATURA CORPOREA RENDE PIU' EFFICIENTI I MECCANISMI DIFENSIVI !)**.

IN ALCUNI CASI I MECCANISMI DELL'IMMUNITA' NATURALE SONO SUFFICIENTI A RIMUOVERE L'AGENTE ESTRANEO CON CONSEGUENTE RAPIDA RISOLUZIONE DEL PROCESSO INFIAMMATORIO. IN GENERE, TUTTAVIA, L'ELIMINAZIONE DELL'AGENTE ESTRANEO RICHIEDE L'INTERVENTO DEI MECCANISMI DELL'IMMUNITA' SPECIFICA.

IN QUESTI CASI VENGONO COINVOLTE NEL PROCESSO INFIAMMATORIO LE CELLULE E LE MOLECOLE DELL'IMMUNITA' SPECIFICA, LE QUALI A LORO VOLTA POTENZIANO ULTERIORMENTE L'ATTIVITA' DELLE CELLULE DELL'IMMUNITA' NATURALE. L'INFIAMMAZIONE LOCALE E I FENOMENI DI TIPO GENERALE SI ACCENTUANO E CONTINUANO FINO ALLA COMPLETA ELIMINAZIONE DELL'AGENTE ESTRANEO ALL'ORGANISMO.

AUTOLIMITAZIONE DEI PROCESSI INFIAMMATORI

NELL'AMBITO DELL'IMMUNITA' NATURALE, IL PROCESSO DI FLOGOSI HA DEI MECCANISMI DI AUTOCONTROLLO E DI AUTOLIMITAZIONE CHE EVITANO AL PROCESSO STESSO DI PERPETUARSI IN MANIERA CRONICA E AFINALISTICA.

ESISTONO MALATTIE DOVUTE AL MALFUNZIONAMENTO DI QUESTO SISTEMA DI AUTOLIMITAZIONE DEI PROCESSI INFIAMMATORI, PREVENTEMENTE DOVUTE AD ALTERAZIONI GENETICHE

IMMUNITA' SPECIFICA

ASPETTI FONDAMENTALI

SI DEFINISCONO SPECIFICHE QUELLE MODALITA' DI RISPOSTA IMMUNOLOGICA IN CUI

LE CELLULE RESPONSABILI SONO IN GRADO DI RICONOSCERE L'AGENTE ESTRANEO PENETRATO NELL'ORGANISMO COME ENTITA' DISTINTA E DI REAGIRE SPECIFICAMENTE NEI SUOI CONFRONTI.

DI PIU':

QUESTE CELLULE SONO CAPACI DI RICONOSCERE IN MANIERA SPECIFICA LE MIGLIAIA DI MINUSCOLI DIVERSI COMPONENTI DI CUI E' COMPOSTO QUELL'AGENTE ESTRANEO

LE CELLULE RESPONSABILI SONO RAPPRESENTATE DAI **LINFOCITI T** E DAI **LINFOCITI B** .
I LINFOCITI B PRODUCONO MOLECOLE SOLUBILI SPECIFICHE CHIAMATE **ANTICORPI** .

L'IMMUNITA' SPECIFICA SFRUTTA POI MOLTI MECCANISMI DELL'IMMUNITA' NATURALE AL FINE DI ELIMINARE L'AGENTE ESTRANEO.

PER QUESTO TIPO DI RISPOSTA IMMUNE INTERVIENE UNA NUOVA CAPACITA', QUELLA DELLA

"MEMORIA IMMUNOLOGICA":

UNA VOLTA CHE UN ANTIGENE, PER ES. UNA PROTEINA DI ORIGINE BATTERICA O VIRALE, SIA VENUTO IN CONTATTO CON LE CELLULE DEL SISTEMA IMMUNITARIO SPECIFICO (LINFOCITI T O B), **IN TUTTI GLI INCONTRI SUCCESSIVI LE DIFESE IMMUNITARIE RISPONDERANNO IN MANIERA MOLTO PIU' EFFICACE E RAPIDA.**

SU QUESTO SI BASA IL PRINCIPIO DELLA **VACCINAZIONE.**

LA SPECIFICITA' DEL RICONOSCIMENTO DELL'AGENTE ESTRANEO E DELLA RISPOSTA NEI SUOI CONFRONTI INTRODUCE IL CONCETTO DI **"ANTIGENE"** E DI **"REPERTORIO CLONALE"**.

ANTIGENI E IMMUNOGENI

NEL CONCETTO DI **ANTIGENE** SONO IMPLICITI DUE ASPETTI:

1. LA PROPRIETA' DI UNA MOLECOLA DI ESSERE RICONOSCIUTA DALLE STRUTTURE SPECIFICHE DEL SISTEMA IMMUNITARIO
(" **ANTIGENICITA'** ")
2. LA PROPRIETA' DI UNA MOLECOLA DI INDURRE UNA RISPOSTA SPECIFICA DA PARTE DEL SISTEMA IMMUNITARIO
(" **IMMUNOGENICITA'** ").

CIO' SIGNIFICA CHE TUTTE LE MOLECOLE "IMMUNOGENICHE" SONO ANCHE LOGICAMENTE "ANTIGENICHE", MA NON TUTTI GLI ANTIGENI SONO IMMUNOGENI.

PER ESSERE "IMMUNOGENICA" UNA MOLECOLA DEVE PROVENIRE DA UNA SPECIE DIVERSA O DA UN ANIMALE DELLA STESSA SPECIE, MA COMPLETAMENTE DIVERSO DA QUELLO NEL QUALE ESSA VIENE INTRODOLTA.

LE MOLECOLE CHE INVECE SONO PARTE COSTITUTIVA DEL NOSTRO ORGANISMO, PUR AVENDO PROPRIETA' "ANTIGENICHE", NON SONO FISIOLOGICAMENTE "IMMUNOGENICHE" (ANTIGENI "SELF").

IN GENERE LE MOLECOLE CONTENGONO NUMEROSISSIMI SITI CAPACI DI REAGIRE IN MANIERA DISTINTA CON LE STRUTTURE DI RICONOSCIMENTO DEL SISTEMA IMMUNITARIO. TALI REGIONI DEGLI ANTIGENI, RICONOSCIBILI IN MANIERA SPECIFICA, SONO DESIGNATE "DETERMINANTI ANTIGENICI" O "EPITOPI"

(E' STATO CALCOLATO CHE IL NUMERO DEI POSSIBILI DETERMINANTI ANTIGENICI PRESENTI IN NATURA SIA, APPROSSIMATIVAMENTE, DI CIRCA 10 MILIARDI).

EBBENE,

IL NOSTRO SISTEMA IMMUNITARIO E' IN GRADO POTENZIALMENTE DI RICONOSCERE IN MANIERA SPECIFICA E PUO' RISPONDERE A UN NUMERO COSI' ELEVATO DI DETERMINANTI ANTIGENICI DIVERSI, GRAZIE ALLA STRAORDINARIA "DIVERSITA' DEL REPERTORIO RECETTORIALE".

LA VISIONE MODERNA E' LA "TEORIA DELLA SELEZIONE CLONALE", FORMULATA DA BURNET NEL 1957. SECONDO QUESTA TEORIA, OGNI INDIVIDUO CONTIENE

NUMEROSI CLONI DI CELLULE IMMUNOCOMPETENTI, CIASCUNO DERIVATO DA UN UNICO PRECURSORE E CAPACE DI RICONOSCERE E DI RISPONDERE A UN SINGOLO DETERMINANTE ANTIGENICO (“REPERTORIO CLONALE”).

LE CELLULE DI UNO STESSO CLONE HANNO UN RECETTORE IDENTICO E QUINDI RICONOSCONO LO STESSO DETERMINANTE ANTIGENICO,

MA TALE RECETTORE E' DIVERSO DA QUELLO DEGLI ALTRI CLONI, I QUALI RICONOSCONO ALTRI DIVERSI DETERMINANTI ANTIGENICI .

LO SVILUPPO DEI CLONI SI VERIFICA PRIMA DELL'INCONTRO CON I RISPETTIVI ANTIGENI,

DURANTE LA VITA FETALE: QUESTO SIGNIFICA CHE CIASCUN INDIVIDUO POSSIEDE FIN DALLA NASCITA UN NUMERO DELL'ORDINE DI 10 MILIARDI CLONI CELLULARI DIVERSI, ANCHE QUELLI POTENZIALMENTE CAPACI DI REAGIRE CONTRO I DETERMINANTI ANTIGENICI CHE COMPONGONO LE MOLECOLE SELF DEL NOSTRO CORPO !

PERO' I LINFOCITI DI UN DETERMINATO INDIVIDUO, HANNO IL PATRIMONIO GENETICO CHE LI RENDE GLOBALMENTE IN GRADO DI RICONOSCERE E DI REAGIRE VERSO UN NUMERO COSI' ELEVATO DI SPECIFICITA' DIVERSE (TUTTI I CIRCA 10 MILIARDI DI DETERMINANTI ANTIGENICI PRESENTI IN NATURA), NON SONO IN GENERE RESPONSIVI VERSO I COSTITUENTI DEL PROPRIO ORGANISMO.

QUESTO STATO DI NON RESPONSABILITA' NEI CONFRONTI DEI DETERMINANTI ANTIGENICI “ SELF ” E' CHIAMATO

“TOLLERANZA IMMUNOLOGICA”

ED E' UN PROCESSO ACQUISITO, CIOE' AVVIENE SIA PRIMA SIA DOPO LA NASCITA, IN SEGUITO A UN “PROCEDIMENTO ISTRUTTIVO”, CHE PORTA, IN FASE PREMATURATIVA, AD UNA SELEZIONE E ALLA DISTRUZIONE DEI LINFOCITI T E DEI LINFOCITI B “AUTOREATTIVI”, QUELLI CAPACI POTENZIALMENTE DI REAGIRE CONTRO I DETERMINANTI ANTIGENICI SELF, , DOPO ESSERE STATI PRODOTTI DAL MIDOLLO OSSEO E PRIMA DI DIVENTARE MATURI ED EFFICIENTI.

TIPI DI IMMUNITA' SPECIFICA

" IMMUNITA' ATTIVA "

QUANDO UN INDIVIDUO E' ESPOSTO A UN ANTIGENE E IL SUO SISTEMA IMMUNITARIO REAGISCE SPECIFICAMENTE CONTRO DI ESSO

" IMMUNITA' PASSIVA "

TUTTAVIA, UN' IMMUNITA' SPECIFICA NEI CONFRONTI DI UN DETERMINATO ANTIGENE PUO' ESSERE CONFERITA TRASFERENDO IN UN INDIVIDUO LE CELLULE O IL SIERO DI UN ALTRO INDIVIDUO SPECIFICAMENTE IMMUNIZZATO: L'INDIVIDUO SOTTOPOSTO A QUESTO "**TRASFERIMENTO**" DIVIENE IMMUNE NEI CONFRONTI DI QUELL'ANTIGENE SENZA AVER RISPOSTO DIRETTAMENTE A ESSO

SULLA BASE DELLA COMPONENTE DEL SISTEMA IMMUNITARIO CAPACE DI MEDIARE LA RISPOSTA, LE RISPOSTE IMMUNI SPECIFICHE VENGONO DISTINTE IN DUE TIPI:

- "**IMMUNITA' UMORALE**", TRASFERIBILE DA UN INDIVIDUO IMMUNIZZATO A UNO NON IMMUNIZZATO CON L'INOCULAZIONE DI PLASMA O SIERO E MEDIATA DA **MOLECOLE** RESPONSABILI DEL RICONOSCIMENTO SPECIFICO DELL'ANTIGENE, CHIAMATE "**ANTICORPI**";
-
- "**IMMUNITA' CELLULO-MEDIATA**" O "**CELLULARE**", TRASFERIBILE SOLAMENTE CON **CELLULE**, MA NON CON PLASMA O SIERO: QUESTO TIPO DI IMMUNITA' E' MEDIATO DAI **LINFOCITI**.

MEMORIA IMMUNOLOGICA

CON QUESTO TERMINE SI INDICA LA CAPACITA', ACQUISITA DAL SISTEMA IMMUNITARIO, IN SEGUITO AL PRIMO INCONTRO CON L'ANTIGENE (**"RISPOSTA PRIMARIA"**), DI RISPONDERE IN MANIERA PIU' RAPIDA, PIU' INTENSA MA ANCHE QUALITATIVAMENTE DIFFERENTE NEI CONFRONTI DI UN SUCCESSIVO INGRESSO DELLO STESSO ANTIGENE NELL'ORGANISMO (**"RISPOSTA SECONDARIA"**).

LA **"MEMORIA IMMUNOLOGICA"** CONSENTE DI SPIEGARE PERCHE' LA MAGGIOR PARTE DELLE INFEZIONI PROVOCA UNO STATO DI MALATTIA SOLO IN OCCASIONE DEL PRIMO CONTAGIO, MENTRE I CONTATTI SUCCESSIVI CON LO STESSO AGENTE INFETTIVO SI RISOLVONO NELL'ELIMINAZIONE DELLO STESSO IN MANIERA RAPIDA ED EFFICIENTE, IN GENERE SENZA ALCUNA MANIFESTAZIONE PATOLOGICA O CON SCARSISSIMI SEGNI DI MALATTIA.

SU QUESTA PROPRIETA' DEL SISTEMA IMMUNITARIO SI BASANO LE PROCEDURE DI **"VACCINAZIONE"** ADOTTATE PER LA PREVENZIONE DELLA DIFFUSIONE DELLE MALATTIE INFETTIVE POTENZIALMENTE PERICOLOSE (MORBILLO, DIFTERITE, POLIOMIELITE, EPATITE VIRALE B, ROSOLIA, ECC.).

SISTEMA MAGGIORE DI ISTOCOMPATIBILITA' (MHC O HLA)

IL "SISTEMA MAGGIORE DI ISTOCOMPATIBILITA'" (**"MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX", MHC**), E' UN SISTEMA DI GENI ALTAMENTE POLIMORFICI I CUI PRODOTTI SONO ESPRESI SULLE CELLULE NUCLEATE DEL NOSTRO ORGANISMO.

IL MHC E' STATO SCOPERTO IN OCCASIONE DEI PRIMI TENTATIVI DI TRAPIANTO D'ORGANO DA UN INDIVIDUO AD UN ALTRO DELLA STESSA SPECIE: COME E' NOTO, L'ORGANO TRAPIANTATO, IN ASSENZA DI TERAPIE IMMUNOSOPPRESSIVE APPROPRIATE, VIENE COSTANTEMENTE **"RIGETTATO"** PER LE DIFFERENZE GENETICHE TRA DONATORE E RICEVENTE. LE DIFFERENZE GENETICHE SONO RAPPRESENTATE DAL DIFFERENTE MHC.

IL MHC E' QUINDI UNA SORTA DI **"CODICE ISTOLOGICO"** CHE RENDE OGNI INDIVIDUO **"UNICO"** (COME UN CODICE A BARRE/QR CODE)

SOLO I GEMELLI IDENTICI (OMOZIGOTI) HANNO UN IDENTICO MHC E NON HANNO ALCUN PROBLEMA NEL TRAPIANTO DEI LORO ORGANI.

GLI STUDI SULL'UOMO SONO STATI FATTI SOPRATTUTTO SUI LEUCOCITI E PER QUESTO MOTIVO LE MOLECOLE MHC SONO ANCHE CHIAMATE **"ANTIGENI LEUCOCITARI UMANI"** (**"HUMAN LEUKOCYTE ANTIGENS", HLA**).

LE MOLECOLE HLA SONO IL PRODOTTO DI **SEI LOCI GENETICI** CHE SI TROVANO SUL **CROMOSOMA 6**.

ESSI SONO RAGGRUPPATI NELLA STESSA AREA DEL GENOMA, SONO ALTAMENTE POLIMORFICI, E SONO DENOMINATI: **HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ**.

I LOCI HLA A, B E C CODIFICANO MOLECOLE HLA DI CLASSE I, MENTRE I LOCI HLA DR, DP E DQ CODIFICANO MOLECOLE HLA DI CLASSE II.

LE MOLECOLE HLA DI CLASSE I SONO ESPRESSE SU TUTTE LE CELLULE NUCLEATE DELL'ORGANISMO, MENTRE QUELLE DI CLASSE II SONO PRESENTI COSTITUTIVAMENTE SOLO SULLE "CELLULE PRESENTANTI L'ANTIGENE" (APC).

L'ESPRESSIONE DELLE MOLECOLE HLA SUI DIFFERENTI TIPI CELLULARI E' IL PRESUPPOSTO FONDAMENTALE PER L'INTERAZIONE DEI LINFOCITI T CON I PEPTIDI ANTIGENICI.

INFATTI I LINFOCITI T,

CHE SI DISTINGUONO IN LINFOCITI CD8 CITOTOSSICI (RECETTORE CD8+) E LINFOCITI T CD4 HELPER (RECETTORE CD4+):

- A. NON SANNO RICONOSCERE IL "NEMICO INTERO", MA SOLO SE VIENE PRESENTATO LORO COME "PEZZETTINO"/"PICCOLO PEPTIDE ANTIGENICO"/"DETERMINANTE ANTIGENICO"**
- B. E SOLO SE VIENE PRESENTATO LEGATO AD UNA MOLECOLA HLA-SELF, MIO CODICE ISTOLOGICO**

E' LA CELLULA APC ("CELLULA PRESENTANTE L'ANTIGENE" AL LINFOCITA T) CHE E' DEPUTATA AD "OFFRIRE", ESPOSTO SULLA PROPRIA MEMBRANA CELLULARE, IL COMPLESSO HLA SELF + DETERMINATE ANTIGENICO AD ESSO LEGATO AL RICONOSCIMENTO DA PARTE DEL LINFOCITA T

(COME UNA SORTA DI "NIDO DI UCCELLO CON L'OVETTO DENTRO", IN CUI IL NIDO E' LA MOLECOLA DELL'HLA SELF E L'OVETTO E' IL DETERMINANTE ANTIGENICO)

IL SIGNIFICATO DEL RICONOSCIMENTO SPECIFICO DEL PEPTIDE ANTIGENICO-NON SELF ASSOCIATO A MOLECOLE HLA-SELF PUO' ESSERE COSI' TRADOTTO:

"IO LINFOCITA T RICONOSCO CHE IL CODICE ISTOLOGICO DELL'ORGANISMO A CUI APPARTENGO, E DI CUI DEVO DIFENDERE L'INTEGRITA', E' STATO ALTERATO DA UN ELEMENTO ESTRANEO-NON SELF, E SICCOME QUESTO EVENTO PUO' ESSERE NOCIVO PER L'OMEOSTASI DELL'ORGANISMO IO CERCO DI ELIMINARE L'ELEMENTO ESTRANEO CHE NON APPARTIENE AD ESSO".

I LINFOCITI T CITOTOSSICI, TRAMITE IL LORO RECETTORE CD8, SANNO RICONOSCERE LE MOLECOLE HLA DI CLASSE I (CHE SI TROVANO SU TUTTE LE CELLULE NUCLEATE DEL CORPO) ED I LINFOCITI T HELPER, TRAMITE IL LORO RECETTORE CD4, SANNO RICONOSCERE LE MOLECOLE HLA DI CLASSE II (CHE SI TROVANO ESCLUSIVAMENTE SULLE CELLULE APC).

**MENTRE L' "OVETTO", CIOE' IL DETERMINANTE ANTIGENICO, IL "PEZZETTINO DEL NEMICO", VIENE RICONOSCIUTO DA UN ALTRO RECETTORE PRESENTE SUI LINFOCITI T, IL " TCR "
(T CELL RECEPTOR / RECETTORE DEL LINFOCITA T).**

NB

SOLO SE C'E' IL DOPPIO RICONOSCIMENTO:

- 1. CD8 O CD4 CON LA MOLECOLA HLA SELF
("NIDO DI UCCELLO")**
- 2. TCR CON IL DETERMINANTE ANTIGENICO
("OVETTO" DENTRO IL "NIDO")**

CI SARA' L'ATTIVAZIONE DEL LINFOCITA T

ORGANI LINFATICI PRIMARI E SECONDARI

AL FINE DI REALIZZARE LA MASSIMA COLLABORAZIONE NECESSARIA PER UNA RISPOSTA IMMUNITARIA SPECIFICA OTTIMALE, I LINFOCITI T E B E LE ALTRE CELLULE CHE COLLABORANO CON ESSI SONO PREVALENTEMENTE LOCALIZZATI IN ALCUNI ORGANI O TESSUTI, CHIAMATI LINFOIDI, MA AL TEMPO STESSO RICIRCOLANO CONTINUAMENTE NELL'ORGANISMO ATTRAVERSO IL SANGUE E LA LINFIA CHE COLLEGANO GLI ORGANI LINFOIDI TRA LORO.

GLI ORGANI LINFOIDI SI DISTINGUONO IN:

- **PRIMARI O CENTRALI**, NEI QUALI I *LINFOCITI T E B* VENGONO *GENERATI* E RAGGIUNGONO LA LORO *MATURAZIONE FUNZIONALE*
- **SECONDARI O PERIFERICI**, DOVE AVVIENE LA *COLONIZZAZIONE DA PARTE DEI LINFOCITI MATURI*

GLI **ORGANI LINFOIDI PRIMARI** SONO:
IL MIDOLLO OSSEO E IL TIMO.

GLI **ORGANI LINFOIDI SECONDARI** SONO:
LA MILZA, I LINFONODI, IL TESSUTO LINFOIDE ASSOCIATO ALLE MUCOSE E ALLA CUTE.

LA SEDE DI PRODUZIONE DEI LINFOCITI: IL MIDOLLO OSSEO

IL MIDOLLO OSSEO RAPPRESENTA, NELL'ADULTO, LA SEDE DI ORIGINE DI TUTTE LE CELLULE DEL SANGUE DA UN PRECURSORE COMUNE: LA **CELLULA STAMINALE**.

QUESTA FUNZIONE GENERATIVA, DENOMINATA **EMOPOIESI**, DURANTE LA VITA FETALE SI VERIFICA PRIMA A LIVELLO DEL SACCO VITELLINO, POI NEL FEGATO E NELLA MILZA E INFINE NEL MIDOLLO OSSEO.

NEL MIDOLLO OSSEO VENGONO QUINDI PRODOTTE ANCHE LE CELLULE DELLA LINEA LINFOCITARIA CHE DARANNO POI ORIGINE AI LINFOCITI T E AI LINFOCITI B.

LA SEDE DI MATURAZIONE DEI LINFOCITI T: IL TIMO

IL TIMO E' UN ORGANO BILOBATO, LOCALIZZATO NELLA REGIONE ANTERIORE DEL MEDIASTINO. CIASCUN LOBO E' COSTITUITO DA LOBULI NEI QUALI SI DISTINGUONO UNA **REGIONE CORTICALE** E UNA **MIDOLLARE**.

LE CELLULE CONTENUTE NEL TIMO SONO ESSENZIALMENTE LINFOCITI (***TIMOCITI***), ALTRE CELLULE DI DERIVAZIONE MIDOLLARE, QUALI ***MACROFAGI*** E ***CELLULE DENDRITICHE***, NONCHE' ***CELLULE EPITELIALI***.

NEL TIMO MATURANO I LINFOCITI T

(“T” PROPRIO PERCHE' QUESTE CELLULE MATURANO NEL TIMO).

IL TIMO E' UN ORGANO FUNZIONANTE SIN DALLA VITA FETALE, RAGGIUNGE LA SUA MASSIMA DIMENSIONE DURANTE L'INFANZIA FINO ALL'INIZIO DELLA PUBERTA'. IN SEGUITO, INIZIA UNA LENTA E GRADUALE INVOLUZIONE FINO ALLA VECCHIAIA.

I "LINFOCITI PRE - T" PRODOTTI DAL MIDOLLO OSSEO **ARRIVANO NELLA CORTICALE DEL TIMO** (CIRCA 50 MILIONI AL GIORNO) SONO CELLULE IMMATURE PRIVE DEL "RECIPTORE PER L'ANTIGENE" (TCR) E DELLE MOLECOLE CD4 O CD8 PROPRIE DEL FENOTIPO MATURO (SONO QUINDI LINFOCITI PRE - T CARATTERIZZATI DA UN FENOTIPO TCR- CD4- CD8-).

NEL TIMO ESSI ENTRANO IN STRETTO CONTATTO CON LE CELLULE EPI TELI ALI , CON I MACROFAGI E LE CELLULE DENDRITICHE.

SUI LINFOCITI PRE - T COMPARE IL TCR E DIVENTANO "LINFOCITI T IMMATURI".

UNA PICCOLA PORZIONE DEL TRC DEI VARI LINFOCITI E' IPERVARIABILE.

E' IN QUESTA PORZIONE CHE C'E' LA SPECIFICITA' PER L'ANTIGENE DEI TCR DEI VARI LINFOCITI: PROPRIO IL LORO POLIMORFISMO GARANTISCE LA CAPACITA' DI SAPER RICONOSCERE LA MOLTEPLICITA' DEI POSSIBILI DETERMINANTI ANTIGENICI POTENZIALMENTE PRESENTI IN NATURA.

PERALTRO, COME VEDREMO IN SEGUITO, **IL RICONOSCIMENTO DEGLI ANTIGENI** AVVIENE NON DIRETTAMENTE , MA **SOLO SE QUESTI SONO PRIMA "FRAMMENTATI" IN "PEPTIDI ANTIGENICI" E "OFFERTI" AI LINFOCITI T DA** MOLECOLE MOLTO IMPORTANTI COSTITUTIVE DEL NOSTRO CORPO CHE SONO LE **"MOLECOLE HLA"**

ESISTONO 2 TIPI DI TRC, UNO DI TIPO **ALFA-BETA** E L'ALTRO DI TIPO **GAMMA-DELTA**, CON DIFFERENZE FUNZIONALI IMPORTANTI.

I LINFOCITI T IMMATURI CON TCR ALFA-BETA ACQUI SICONO, DAPPRI MA, AMBEDUE LE MOLECOLE DI SUPERFICIE CD4 E CD8 (TCR ALFA-BETA + CD4+ CD8+) E SUCCESSIVAMENTE, CON IL PROGREDIRE DELLA MATURAZIONE, PERDONO UNA DI QUESTE DUE MOLECOLE (LINFOCITI T

TCR ALFA-BETA+ CD4+ O TCR ALFA-BETA+ CD8+) E
DIVENTANO QUINDI

“LINFOCITI T MATURI”

PRONTI PER LASCIARE IL TIMO E , TRAMITE IL CIRCOLO SANGUIGNO,
ANDARE A COLONIZZARE GLI ORGANI LINFOIDI SECONDARI .

DEI LINFOCITI T CON TCR GAMMA-DELTA SI HANNO ANCORA
POCHE CONOSCENZE.

QUANDO, UNA VOLTA MATURI , ABBANDONANO IL TIMO,
VANNO A COLONIZZARE SOPRATTUTTO I TESSUTI LINFOIDI
PERIFERICI ASSOCIATI ALLE MUCOSE.

ANCHE NELLE AFFEZIONI CUTANEE CON COINVOLGIMENTO DEL
SISTEMA IMMUNITARIO SI HA UNA IMPORTANTE PRESENZA
DEI LINFOCITI T CON TCR GAMMA-DELTA.

CIRCA IL 90-95% DEI LINFOCITI T CIRCOLANTI HANNO
IL TCR ALFA-BETA, MENTRE IL RIMANENTE 5-10%
QUELLO GAMMA-DELTA.

SELEZIONE INTRA-TIMICA DEI LINFOCITI CON TRC ALFA-BETA

NELLE FASI DI MATURAZIONE INTRA-TIMICA, I LINFOCITI CON RETTORE ALFA-BETA ASSOCIATO ALLE MOLECOLE CD4+ - CD8+ E CON IL TCR VANNO INCONTRO AI PROCESSI COSIDDETTI DI "SELEZIONE POSITIVA" E "SELEZIONE NEGATIVA".

LA "SELEZIONE POSITIVA"

(PROMOZIONE DEI LINFOCITI T IMMATURI CAPACITA' DI RICONOSCERE IL PROPRIO "HLA SELF"/IL PROPRIO "CODICE ISTOLOGICO")

PREVEDE IL CONTATTO CON LE CELLULE EPITELIALI DEL TIMO,

CHE ESPRIMONO SULLA LORO SUPERFICIE COMPLESSI MOLECOLARI HLA SELF

LA SELEZIONE POSITIVA PREVEDE LA SOPRAVVIVENZA DEI LINFOCITI T IMMATURI IL CUI RECETTORE CD4+/CD8+ E' CAPACE DI RICONOSCERE "LE PROPRIE MOLECOLE HLA",

MENTRE

QUELLI CHE NON SONO CAPACI DI RICONOSCERE L'"HLA SELF" VENGONO ELIMINATI, IN QUANTO NON SONO CAPACI DI RICONOSCERE " ME " , IL PROPRIO " CODICE ISTOLOGICO ":

QUESTO PERCHE' PER L'ATTIVAZIONE DEI LINFOCITI T MATURI EFFETTIVI, E' NECESSARIO IL RICONOSCIMENTO DEL MIO HLA SELF TRAMITE IL RECETTORE CD8 O CD4, CHE CONTIENE ALL'INTERNO IL DETERMINANTE ANTIGENICO NON-SELF NEMICO, CHE VIENE INVECE RICONOSCIUTO DAL TCR/ RECETTORE DEL LINFOCITA T.

SEMPRE ALL'INTERNO DEL TIMO,

SUBITO DOPO LA SELEZIONE POSITIVA IN CUI VENGONO "PROMOSSI" I LINFOCITI T IMMATURI CAPACI DI RICONOSCERE IL MIO HLA SELF, AVVIENE LA COSIDDETTA

"SELEZIONE NEGATIVA"

(VENGONO FATTI VEDERE AI "TCR" DEI LINFOCITI T, CHE AVEVANO SUPERATO POSITIVAMENTE LA "SELEZIONE POSITIVA", I DETERMINANTI ANTIGENICI DEI MILIONI DI MOLECOLE SELF DEL PROPRIO CORPO, E SE LI RICONOSCONO ALLORA VENGONO ELIMINATI)

TRAMITE IL CONTATTO CON LE CELLULE DENDRITICHE DEL TIMO CHE ESPRIMONO SULLA LORO SUPERFICIE COMPLESSI MOLECOLARI HLA SELF + DETERMINANTI ANTIGENICI SELF,

QUINDI, DEI LINFOCITI T CHE AVEVANO SUPERATO LA SELEZIONE POSITIVA, VENGONO ELIMINATI QUELLI CAPACI DI RICONOSCERE, CON IL PROPRIO "TCR", GLI ANTIGENI-SELF E VENGONO CONSERVATI TUTTI GLI ALTRI INCAPACI DI RICONOSCERE I PROPRI ANTIGENI-SELF E CAPACI QUINDI, IMPLICITAMENTE, NELLO STESSO TEMPO, DI RICONOSCERE "TUTTO CIO' CHE E' DIVERSO DA ME".

(QUESTO PER EVITARE CHE VADANO IN CIRCOLO LINFOCITI T MATURI "AUTOREATTIVI", CAPACI CIOE' DI REAGIRE CONTRO LE MIE MOLECOLE, LE MOLECOLE SELF CHE APPARTENGONO AL MIO CORPO E, CONSEGUENTEMENTE CAPACI, SE ANDASSERO COME LINFOCITI T MATURI IN CIRCOLO, DI PROVOCARE "MALATTIE AUTOIMMUNITARIE").

DURANTE LA FASE MATURATIVA DEI LINFOCITI T IMMATURI, NEL CORSO DEI PROCESSI DI SELEZIONE POSITIVA E DI SELEZIONE NEGATIVA,

I LINFOCITI ALFA-BETA CONSERVANO UNA SOLA DELLE MOLECOLE CD4 E CD8, COSI' CHE I LINFOCITI T IMMATURI ALFA-BETA/CD4+ O CD8+ SOPRAVVISSUTI (ESCONO GIORNALMENTE 1 MILIONE DI LINFOCITI MATURI SU 50 MILIONI IMMATURI INIZIALI CHE ENTRANO NEL TIMO) COMPLETANO LA LORO MATURAZIONE E VENGONO IMMESSI IN CIRCOLO PER ANDARE A COLONIZZARE GLI ORGANI LINFOIDI SECONDARI.

LA SEDE DI MATURAZIONE DEI LINFOCITI B: IL MIDOLLO OSSEO

QUESTI **LINFOCITI** SI DEFINISCONO "**B**" PERCHE' NEGLI UCCELLI, PROVENENDO DAL MIDOLLO OSSEO SEDE DI PRODUZIONE DALLE CELLULE STAMINALI, RAGGIUNGONO UN ORGANO LINFOIDE PRIMARIO CHIAMATO "**BORSA DI FABRIZIO**" DOVE MATURANO (LA "BORSA DI FABRIZIO" SVOLGE LA STESSA FUNZIONE PER I LINFOCITI B CHE SVOLGE IL TIMO PER I LINFOCITI T).

NEI MAMMIFERI E' LO STESSO MIDOLLO OSSEO LA SEDE, OLTRE CHE DI PRODUZIONE DEI LINFOCITI IMMaturi PRE-B, ANCHE DI MATURAZIONE DEGLI STESSI.

NEL MIDOLLO OSSEO AVVIENE UNA FASE DI MATURAZIONE INDIPENDENTEMENTE DALL'INCONTRO CON QUALSIASI ANTIGENE (FASE ANTIGENE - INDIPENDENTE).
IL LINFOCITA PRE-B SVILUPPA LA PRESENZA DEL "RECETTORE B PER L'ANTIGENE" ("**BCR**"), CONSISTENTE IN UNA **IMMUNOGLOBULINA DI MEMBRANA DI TIPO IgM MONOMERICA ("sIgM")** E QUESTO VIENE DEFINITO "**LINFOCITA B IMMATURO**".

COME IL TCR, ANCHE IL BCR PRESENTA UNA PORZIONE IPERVARIABILE CAPACE DI RICONOSCERE IN MANIERA SPECIFICA IL RELATIVO DETERMINANTE ANTIGENICO; E COME ESISTONO NUMEROSISSIMI TCR PER I VARI DETERMINANTI ANTIGENICI ESISTENTI, COSI' ESISTONO ALTRETTANTI NUMEROSISSIMI BCR PER GLI STESSI DETERMINANTI ANTIGENICI.

PERALTRO, IL LINFOCITA B IMMATURO, PUR POSSEDENDO SULLA SUA MEMBRANA IL BCR, NON PUO' ESSERE ATTIVATO: L'INCONTRO CON L'ANTIGENE SPECIFICO PUO' DETERMINARE IL FENOMENO DELLA "TOLLERANZA" ANZICHE' QUELLO DELLA "RISPOSTA IMMUNOLOGICA".

SOLO QUANDO IL LINFOCITA B IMMATURO COMPLETA IL SUO CICLO MATURATIVO ACQUISENDO SULLA MEMBRANA UN **SECONDO BCR** CON SPECIFICITA' ANTIGENICA IDENTICA MA CONSISTENTE IN UNA **IMMUNOGLOBULINA DIVERSA DI TIPO IgD MONOMERICA ("sIgD")** DIVENTA UN **"LINFOCITA B MATURO VERGINE" (sIgM+sIgD+)**, PRONTO A LASCIARE IL MIDOLLO OSSEO E A RAGGIUNGERE GLI ORGANI LINFOIDI SECONDARI IN PERIFERIA DOVE PUO' RICONOSCERE ED ESSERE ATTIVATO DALL' ANTIGENE RELATIVO.

A DIFFERENZA DEL TCR, IL BCR RICONOSCE IL DETERMINANTE ANTIGENICO DIRETTAMENTE SULL'ANTIGENE CHE , QUINDI, NON HA BISOGNO DI ESSERE PRIMA "FRAMMENTATO" E NON HA BISOGNO DI ESSERE "OFFERTO" DALLE MOLECOLE HLA-SELF.

PER QUANTO RIGUARDA I MECCANISMI MEDIANTE I QUALI I LINFOCITI B "TOLLERANO" GLI ANTIGENI SELF, QUESTI NON SONO ANCORA CONOSCIUTI.

O, FORSE, SONO DI MINORE IMPORTANZA FUNZIONALE, DAL MOMENTO CHE LA GRAN PARTE DELLE RISPOSTE B SPECIFICHE HANNO BISOGNO DELL'AIUTO DEI LINFOCITI T.

GLI ORGANI LINFOIDI SECONDARI O PERIFERICI

LINFONODI

I LINFONODI SONO PICCOLI AGGREGATI NODULARI DI TESSUTO LINFOIDE STRATEGICAMENTE LOCALIZZATI IN VARI COMPARTIMENTI DELL'ORGANISMO, IN SEDE SOTTOCUTANEA, SOTTO LE MUCOSE RESPIRATORIA E DIGERENTE, NONCHE' NEL TESSUTO CONNETTIVO DI DIVERSI ORGANI.

ESSI SONO "CASERME DI SOLDATI SPECIALIZZATI" CHE HANNO IL COMPITO DI SORVEGLIARE CIO' CHE ACCADE NEI TESSUTI E DI DARE LE RISPOSTE IMMUNOLOGICHE CONTRO GLI ANTIGENI NON-SELF EVENTUALMENTE PENETRATI NEI TESSUTI.

NEL LINFONODO SI DISTINGUONO UNA REGIONE PIU' ESTERNA O **CORTICALE** E UNA PIU' INTERNA O **MIDOLLARE**.

LA REGIONE CORTICALE ESTERNA CONTIENE AGGREGATI LINFOCITARI, CHIAMATI "**FOLLICOLI**", ALCUNI DEI QUALI CARATTERIZZATI DA AREE CENTRALI PIU' CHIARE DENOMINATE "**CENTRI GERMINATIVI**".

I FOLLICOLI CONTENGONO I LINFOCITI B.

I FOLLICOLI SENZA I CENTRI GERMINATIVI SONO I "**FOLLICOLI PRIMARI**" E CONTENGONO I **LINFOCITI B "A RIPOSO"**, NON ANCORA ATTIVATI DALL'ANTIGENE.

I FOLLICOLI CON I CENTRI GERMINATIVI SONO I "**FOLLICOLI SECONDARI**" E CONTENGONO **LINFOCITI B ATTIVATI DALL'ANTIGENE IN FASE DI PROLIFERAZIONE E DIFFERENZIAZIONE.**

I LINFOCITI T SI TROVANO NELLE AREE CORTICALI TRA I FOLLICOLI E NELLE AREE PARACORTICALI DELLA MIDOLLARE.

PER LA MAGGIOR PARTE DEI LINFOCITI B E' NECESSARIA LA COOPERAZIONE DEI LINFOCITI T PER SVOLGERE LA LORO FUNZIONE IMMUNITARIA.

I LINFONODI SONO LA SEDE IN CUI LE RISPOSTE DEI LINFOCITI T E QUINDI LE RISPOSTE IMMUNI HANNO INIZIO.

LA MIDOLLARE CONTIENE NUMEROSE **"PLASMACELLULE"**, CHE RAPPRESENTANO LO STADIO CELLULARE FINALE DELL'ATTIVAZIONE, DELLA PROLIFERAZIONE E DELLA TRASFORMAZIONE DEI LINFOCITI B:

LE PLASMACELLULE SONO LE CELLULE IN GRADO DI PRODURRE GLI ANTICORPI CHE VENGONO IMMESSI NEL SANGUE.

TRA I LINFOCITI B ED I LINFOCITI T SI TROVANO **MACROFAGI E CELLULE DENDRITICHE** DI VARIA MORFOLOGIA E FUNZIONE, MA **IL LORO COMPITO ESSENZIALE E' QUELLO DI FAVORIRE IL CONTATTO DEGLI ANTIGENI CON I LINFOCITI.**

AI LINFONODI ARRIVANO VASI LINFATICI AFFERENTI CHE TRASPORTANO LA **"LINFIA"**, RICCA DI CELLULE CHE SONO VENUTE IN CONTATTO CON LE SOSTANZE ESTRANEE PENETRATE ALL'INTERNO DELLA BARRIERA MUCOCUTANEA. LA LINFIA, POI, ATTRAVERSATO IL LINFONODO, FUORIESCE DA ESSO TRAMITE UN SINGOLO VASO EFFERENTE.

IL LINFONODO RICEVE UN AFFLUSSO DI SANGUE, CHE HA LA FUNZIONE DI NUTRIRE LA STRUTTURA, ED INOLTRE E' IMPORTANTE PER IL PASSAGGIO DEI LINFOCITI B E T DAL SANGUE AL LINFONODO (ATTRAVERSO LE VENULE POST-CAPILLARI) E PER L'IMMISSIONE NEL SANGUE DEGLI ANTICORPI PRODOTTI DALLE PLASMACELLULE.

I LINFONODI SONO STAZIONI INTERCALATE AD UN VERO E PROPRIO **"SISTEMA CIRCOLATORIO LINFATICO"** CHE ORIGINA CON DEI "CAPELLARI LINFATICI", PROSEGUE CON VASI LINFATICI DI CALIBRO PROGRESSIVAMENTE MAGGIORE, FINO A FORMARE "DOTTI LINFATICI" DI GRANDE CALIBRO CHE VANNO A SBOCCARE NEL SISTEMA VENOSO, IN PARTICOLARE A LIVELLO DELLA CONGIUNZIONE DELLE VENE GIUGULARI INTERNE CON LE VENE SUCCLAVIE. IL MAGGIORE DI QUESTI VASI E' IL **"DOTTO TORACICO"** CHE SBOCCA ALLA CONFLUENZA DELLA VENA GIUGULARE INTERNA SINISTRA CON LA VENA SUCCLAVIA SINISTRA E CHE HA UN CALIBRO CHE OSCILLA TRA I 4 E GLI 8 MM.

MILZA

LA MILZA E' UN ORGANO DOTATO DI UN **ENORME FLUSSO EMATICO**, MA SOLO **IN PICCOLA PARTE DESTINATO ALLA NUTRIZIONE DELL'ORGANO**.

LA MAGGIOR PARTE DEL **FLUSSO EMATICO** RI TORNA AL CIRCOLO SANGUIGNO GENERALE DOPO CHE LA PARTICOLARE ORGANIZZAZIONE ANATOMICA DELLA MILZA LO **"COSTRINGE" AD ESSERE ATTENTAMENTE CONTROLLATO DAL COMPLESSO DEI LINFOCITI E DEI MACROFAGI PRESENTI NELLA MILZA**.

QUINDI LA MILZA RAPPRESENTA "UNA GROSSA CASERMA DI SOLDATI SPECIALIZZATI" DEPUTATA AD ASSICURARE LE RISPOSTE IMMUNOLOGICHE NEI CONFRONTI DEGLI ANTIGENI PENETRATI NEL TORRENTE CIRCOLATORIO.

INTORNO ALLE ARTERIOLE CI SONO AGGREGATI DI LINFOCITI, CHIAMATI **"MANICOTTI LINFATICI PERIARTERIOLARI"**, COSTITUITI DA **AREE LINFOCITARIE T E DA AREE LINFOCITARIE B**.

LE AREE LINFOCITARIE B SONO COSTITUITE DAI FOLLICOLI LINFATICI, ALCUNI DEI QUALI CONTENENTI CENTRI GERMINATIVI.

QUESTE ZONE AD ALTA DENSITA' DI LINFOCITI COSTITUISCONO LA **"POLPA BIANCA"** DELLA MILZA.

LE ARTERIOLE TERMINANO POI IN **"VASI SINUSOIDALI"**, PROVVISI DI UN LUME AMPIO CHE SI ANASTOMIZZANO RICCAMENTE A FORMARE UNA RETE IRREGOLARE.

L'ENDOTELIO, FORMATO DA CELLULE ALLUNGATE DI SPOSTE A FORMARE PALIZZATE DISCONTINUE, PERMETTE UN RICCO TRAFFICO CELLULARE TRA IL LUME VASCOLARE E L'AMBIENTE PERIVASCOLARE.

QUESTE AREE COSTITUISCONO LA **"POLPA ROSSA"** DELLA MILZA.

I PICCOLI VASI SINUSOIDALI FORMANO VENULE CHE DRENANO NELLA VENA SPLENICA, LA QUALE RIPOSTA IL SANGUE NEL CIRCOLO GENERALE ATTRAVERSO IL SISTEMA PORTALE.

INOLTRE LA MILZA FUNZIONA COME **"FILTRO PER IL SANGUE"** E I SUOI NUMEROSI MACROFAGI PROVVEDONO AD ASSICURARE UNA FUNZIONE DI **"CLEARANCE"** NEI RIGUARDI DELLE **SOSTANZE ESTRANEE**, DEGLI **ERITROCITI INVECCHIATI** E, COME VEDREMO, ANCHE DEGLI **IMMUNOCOMPLESSI CIRCOLANTI**.

ALTRI TESSUTI LINFOIDI

OLTRE AI LINFONODI E ALLA MILZA I LINFOCITI SONO PRESENTI, ANCHE SE IN MINORE CONCENTRAZIONE, IN NUMEROSI ALTRI TESSUTI. ALCUNI DI QUESTI AGGREGATI SONO BEN ORGANIZZATI ANATOMICAMENTE E PRESENTANO CARATTERISTICHE PECULIARI.

IL **"SISTEMA IMMUNE ASSOCIATO ALLE MUCOSE" ("MALT")** E' FORMATO DA AGGREGATI DI LINFOCITI, MACROFAGI E ALTRE CELLULE ACCESSORIE LOCALIZZATE AL DI SOTTO DELL'EPITELIO DELLE MUCOSE, CON ALCUNI LINFOCITI PRESENTI ANCHE IN SEDE INTRAEPITELIALE. TRA LE STRUTTURE ANATOMICAMENTE ORGANIZZATE RICORDIAMO LE **"PLACCHE DI PEYER"** NELL'INTESTINO TENUE, L'**"APPENDICE"**, LE **"TONSILLE"**, I **FOLLICOLI LINFATICI DELLE ALTE VIE AEREE E DEI BRONCHI**.

IL **"SISTEMA IMMUNE CUTANEO"** E' COSTITUITO DAI LINFOCITI INTRAEPIDERMICI E DA ELEMENTI SIMILI ALLE CELLULE DENDRITICHE DEI LINFONODI, CHIAMATE **"CELLULE DI LANGERHANS"**.

INFINE **"TESSUTI LINFOIDI ECTOPICI"** POSSONO ORIGINARE EX NOVO IN SEDI DOVE SI REALIZZA UNA MARCATA RISPOSTA IMMUNITARIA: UN CLASSICO ESEMPIO E' QUELLO DEI FOLLICOLI LINFATICI CHE SI FORMANO **NELLA MEMBRANA SINOVIALE DELLE ARTICOLAZIONI COLPITE IN CORSO DI "ARTRITE REUMATOIDE"**.

NELL'AMBITO DEL DISCORSO DELLA FORMAZIONE DEL SISTEMA IMMUNITARIO, DELLA SUA FISIOLOGIA, STA SEMPRE PIU' DIVENTANDO EVIDENTE LA ENORME IMPORTANZA DEL COSIDDETTO

"MICROBIOTA INTESTINALE"

FONDAMENTALE CON L'INTERAZIONE FLORA INTESTINALE/CELLULE DEL SISTEMA IMMUNITARIO ASSOCIATO ALLA MUCOSA INTESTINALE, FIN DALLA NASCITA, NELLA "COSTRUZIONE" E DEL "FUNZIONAMENTO" DEL NOSTRO SISTEMA IMMUNITARIO.

ED DELLA SUA INFLUENZA ANCHE NELLA PRODUZIONE DEI "NEUROTRASMETTITORI".

E, DI CONVERSO, DELLA SUA IMPORTANZA NELL' INSORGENZA DI ALCUNE "MALATTIE AUTOIMMUNITARIE".

RICIRCOLAZIONE E TRAFFICO LINFOCITARIO

DAL MOMENTO CHE GLI AGENTI ESTRANEI POSSONO PENETRARE IN QUALSIASI PUNTO DELL'ORGANISMO E POICHE' OGNI ANTIGENE PUO' ESSERE RICONOSCIUTO DA UN SINGOLO CLONE COSTITUITO DA POCHI LINFOCITI, QUESTI ULTIMI RICIRCOLANO CONTINUAMENTE TRA SANGUE, TESSUTI, LINFATI E ORGANI LINFOIDI PERIFERICI, AL FINE DI ACCRESCERE LE PROBABILITA' DI UN INCONTRO CON L'ANTIGENE SPECIFICO.

IL PASSAGGIO DEI LINFOCITI DA UN COMPARTIMENTO ALL'ALTRO ("**HOMING**") AVVIENE ATTRAVERSO UN MECCANISMO DI "**DIAPYCNOSI**", OSSIA DI PASSAGGIO TRA LE CELLULE ENDOTELIALI DELLE VENULE POSTCAPILLARI DEI VASI O TRA LE CELLULE ENDOTELIALI DEI VASI LINFATICI; A CIO' CONCORRONO "**MOLECOLE DI ADESIONE**". LO STUDIO DEL TRAFFICO LINFOCITARIO HA PORTATO A QUESTE OSSERVAZIONI:

1. **CIASCUNA LINEA CELLULARE SEGUE UN PROPRIO CODICE DI MIGRAZIONE**
2. I "LINFOCITI NAIVE" (CIOE' QUELLI "VERGINI", CHE NON HANNO ANCORA MAI INCONTRATO IL RELATIVO ANTIGENE), MIGRANO NEI LINFONODI, MENTRE I "LINFOCITI MEMORIA" (CIOE' QUELLI CHE SONO STATI GIA' ATTIVATI DAL RELATIVO ANTIGENE) MIGRANO PREVALENTEMENTE NEI TESSUTI NON LINFOIDI
3. I "LINFOCITI MEMORIA" TENDONO A MIGRARE NEGLI STESSI TESSUTI DOVE HANNO AVUTO UNA PRECEDENTE STIMOLAZIONE
4. L'INFIAMMAZIONE AUMENTA L'AFFLUSSO DEI LINFOCITI E RIDUCE LA SELETTIVITA' CHE GOVERNA IL PROCESSO DELL'"HOMING".

CELLULE PRESENTANTI L'ANTIGENE ("APC")

I LINFOCITI T NON SONO IN GRADO DI RICONOSCERE STRUTTURE ANTIGENICHE "NON SELF INTERE", COMPLESSE.

LE COMPLESSE PROTEINE ANTIGENICHE, PER ESSERE RICONOSCIUTE DAI LINFOCITI T, DEVONO SUBIRE, DA PARTE DELLE "APC", UN PROCESSO DI TRASFORMAZIONE IN FRAMMENTI PEPTIDICI COSTITUITI DA POCHI AMMINOACIDI (10-15).

TUTTE LE CELLULE CHE SVOLGONO LA FUNZIONE DI PRESENTAZIONE DELL'ANTIGENE SONO CHIAMATE "APC", E HANNO LA CAPACITA' DI FAGOCITARE L'ANTIGENE E DI SOTTOPORLO A PROCESSI DI FRAMMENTAZIONE ("PROCESSING").

ALL'INTERNO DELLE STESSE "APC", QUESTI PEPTIDI VENGONO COMPLESSATI ALLE MOLECOLE HLA DI CLASSE II O I E SUCCESSIVAMENTE ESPRESI SULLA MEMBRANA DI QUESTE CELLULE PER ESSERE COSI' RICONOSCIUTI DAL TCR/CD4 O TCR/CD8 DEI LINFOCITI SPECIFICI.

LE MOLECOLE HLA DI CLASSE II SONO PRESENTI COSTITUTIVAMENTE SOLTANTO SULLE APC.

NEL PROCESSO DI COOPERAZIONE CELLULARE OLTRE L'INTERAZIONE TRA TCR E PEPTIDI/MOLECOLE HLA, HANNO IMPORTANZA ANCHE ALTRI SEGNALI NOTI COME "SEGNALI DI COSTIMOLAZIONE", IN CUI SONO COINVOLTE ALTRE MOLECOLE "COMPLEMENTARI" TRA LORO.

LE "APC" SONO
LE CELLULE DENDRITICHE
(APC COSIDDETTE "PROFESSIONALI")

ANCHE I MACROFAGI POSSONO OPERARE COME "APC",

VEROSIMILMENTE PER:

- FAGOCITARE E DEGRADARE PARTICOLARI MACROANTIGENI CORPUSCOLATI
- RICEVERE SEGNALI CITOCHINICI DAI LINFOCITI T ATTIVATI DI "POTENZIAMENTO" DELLA LORO CAPACITA' FAGOCITICA E DI DEGRADAZIONE DEI MICROORGANISMI INVASORI

ANCHE I LINFOCITI B OPERANO COME "APC",

IN QUESTO CASO CAPTANO, PROCESSANO E PRESENTANO SOPRATTUTTO ANTIGENI SOLUBILI AI LINFOCITI T HELPER, RICEVENDONE SEGNALI CITOCHINICI DI ATTIVAZIONE-AMPLIFICAZIONE-TRASFORMAZIONE IN PLASMACELLE (CAPACI DI PRODURRE GLI ANTICORPI)

INOLTRE, LE CELLULE DENDRITICHE PRESENTI A LIVELLO DEL TIMO, LOCALIZZATE NELLA MIDOLLARE DELL'ORGANO, SVOLGONO UN RUOLO FONDAMENTALE NEL PROCESSO DI "SELEZIONE NEGATIVA" DEI LINFOCITI T IMMaturi CHE HANNO SUPERATO LA PRIMA "SELEZIONE POSITIVA"

LINFOCITI

LIFOCITI T

I LINFOCITI T RAPPRESENTANO, INSIEME AI LINFOCITI B, LE CELLULE IMMUNOCOMPETENTI, CIOE' LE CELLULE FONDAMENTALI DELL'IMMUNITA' SPECIFICA.

LA PRINCIPALE FUNZIONE DEI LINFOCITI T E' LA

RISPOSTA IMMUNE AGLI ANTIGENI PROTEICI

I LINFOCITI T NON PRODUCONO ANTICORPI

I LINFOCITI T SONO CAPACI DI RICONOSCERE TUTTE LE POSSIBILI SPECIFICITA' ANTIGENICHE PRESENTI IN NATURA (**"REPERTORIO CLONALE T"**).

QUESTO REPERTORIO SI BASA SU ALCUNE **CARATTERISTICHE FONDAMENTALI**:

- 1. IL RICONOSCIMENTO DELL'ANTIGENE - NON SELF AVVIENE SOLO SE QUESTO VIENE ESPOSTO SULLA SUPERFICIE DI UNA CELLULA DEL PROPRIO CORPO (CELLULA SELF).**
- 2. I LINFOCITI T NON SONO CAPACI DI RICONOSCERE GLI ANTIGENI PROTEICI ESTRANEI INTERI, MA SOLO FRAMMENTI DI ESSI, CIOE' SINGOLI PEPTIDI**

COSTITUITI DA POCHI AMINOACIDI (10-15 AMINOACIDI: "DETERMINANTI ANTIGENICI", "EPI TOPI").

3. IL RICONOSCIMENTO DELL'ANTIGENE AVVIENE SOLO SE QUESTO E' ASSOCIATO, LEGATO ALLE PROPRIE MOLECOLE HLA-SELF ("RESTRIZIONE" HLA)

4. IL *REPERTORIO CLONALE* AL TERMINE DELLA MATURAZIONE DEI LINFOCITI T E' *TOLLERANTE VERSO IL "SELF"*, CIOE' **NON REAGISCE CONTRO MOLECOLE HLA - SELF DA SOLE O ASSOCIATE A PEPTIDI "SELF"**

I PROCESSI CHE PORTANO ALLA FORMAZIONE DEL REPERTORIO CLONALE T E ALLO STABILIRSI DEL FENOMENO DELLA TOLLERANZA NEI CONFRONTI DEL "SELF" AVVENGONO INDIPENDENTEMENTE DALL'INCONTRO CON L'ANTIGENE E SI VERIFICANO NEL TIMO GIA' PRIMA DELLA NASCITA DEL BAMBINO DURANTE LA VITA FETALE, E CONTINUANO IN QUESTO ORGANO ANCHE DOPO LA NASCITA.

TUTTAVIA, IL TIMO VA INCONTRO A INVOLUZIONE E ATROFIA PROGRESSIVA A PARTIRE DALL'ADOLESCENZA, MENTRE I PROCESSI DI DIFFERENZIAZIONE E DI MATURAZIONE DEI LINFOCITI T CONTINUANO PER TUTTA LA VITA. PERTANTO E' VEROSIMILE CHE TALI PROCESSI POSSANO VERIFICARSI ANCHE A LIVELLO DI STRUTTURE EXTRA-TIMICHE, TUTT'ORA SCONOSCIUTE; D'ALTRO CANTO, POICHE' LE CELLULE T MEMORIA POSSONO AVERE UNA VITA MOLTO LUNGA (>20 ANNI, O ANCHE TUTTA LA VITA), E' ANCHE PROBABILE CHE LA NECESSITA' DI GENERARE NUOVE CELLULE T SIA NOTEVOLMENTE RIDOTTA NEL CORSO DELLA VITA.

LE CELLULE PRE-T CHE DAL MIDOLLO ARRIVANO NEL TIMO, NEL PROCESSO DI DIFFERENZIAMENTO E DI MATURAZIONE, ACQUISISCONO IL TCR E LA MOLECOLE CD4 O QUELLA CD8.

IL LINFOCITA T MATURO CD4+ E' UN LINFOCITA T "HELPER", CAPACE DI REAGIRE CON LE APC CHE PRESENTANO L'ANTIGENE NON-SELF NEL CONTESTO DI MOLECOLE HLA-SELF DI CLASSE II (LA MOLECOLE HLA DI CLASSE II SELF CHE OFFRE IL PEPTIDE ANTIGENICO NON-SELF AL LINFOCITA CD4+ E' UNA SORTA DI "NIDO D'UCCELLO" CHE CONTIENE UN "OVETTO", DOVE IL NIDO DI UCCELLO E' LA MOLECOLE HLA E L'OVETTO E' IL PEPTIDE ANTIGENICO).

LA FONDAMENTALE, ESSENZIALE FUNZIONE "HELPER" SI ESPLICA NEI CONFRONTI DI TUTTE LE ALTRE CELLULE CHE INTERVENGONO NELLA RISPOSTA IMMUNITARIA SPECIFICA.

IL LINFOCITA T MATURO CD8+ E' UN LINFOCITA T "CITOTOSSICO", CAPACE DI REAGIRE CONTRO QUALSIASI CELLULA NUCLEATA SELF PRESENTANTE MOLECOLE HLA-SELF DI CLASSE I ASSOCIATE A PEPTIDI ANTIGENICI NON-SELF (AD ESEMPIO QUALSIASI CELLULA NUCLEATA DELL'ORGANISMO INFETTATA DA UN VIRUS O

PRESENTANTI MOLECOLE SELF-ALTERATE COME AVVIENE NELLE NEOPLASIE):

QUINDI IN QUESTI CASI QUALSIASI CELLULA NUCLEATA DELL'ORGANISMO SI COMPORTA DI FATTO COME UNA SORTA DI CELLULA CAPACE DI PRESENTARE L'ANTIGENE AI LINFOCITI T CITOTOSSICI:

*MA NON VIENE CHIAMATA CELLULA APC, BENSÌ' **"CELLULA BERSAGLIO"**, IN QUANTO IL RISULTATO È LA **UCCISIONE / ELIMINAZIONE DELLA CELLULA STESSA**).*

*LE MOLECOLE **CD4** E **CD8** SONO ANCHE CHIAMATE **CORECETTORI** ESSENDO INTIMAMENTE ASSOCIATE CON IL TCR E PER IL FATTO CHE **LEGANO LE MOLECOLE HLA SULLE APC (CLASSE II) O SULLE "CELLULE TARGET" (CLASSE I)** NELLO STESSO MOMENTO IN CUI VIENE RICONOSCIUTO L'ANTIGENE.*

LINFOCITI B E ANTICORPI

I LINFOCITI B RAPPRESENTANO LA SECONDA POPOLAZIONE DI CELLULE IMMUNOCOMPETENTI.

L'IMMUNOCOMPETENZA DEI LINFOCITI B E' LEGATA ALLA

PRESENZA SULLA SUPERFICIE DI QUESTE CELLULE DI RECETTORI SPECIFICI PER TUTTI I POSSIBILI DETERMINANTI ANTIGENICI ESOGENI PRESENTI IN NATURA ("REPERTORIO CLONALE B").

IN SEGUITO ALL'INCONTRO CON L'ANTIGENE, I LINFOCITI B HANNO LA CAPACITA', DOPO PROCESSI DI **ATTIVAZIONE, PROLIFERAZIONE E TRASFORMAZIONE IN PLASMACELLE**, DI **SECERNERE** PROTEINE CON SPECIFICITA' ANTIGENICA IDENTICA A QUELLA DEL LORO BCR, CHIAMATE IMMUNOGLOBULINE O **ANTICORPI**; PER QUESTO IL "REPERTORIO B" E' STATO ANCHE DENOMINATO **"REPERTORIO ANTICORPALE"**.

IL REPERTORIO CLONALE B DIFFERISCE DA QUELLO T PER ALCUNE CARATTERISTICHE FONDAMENTALI:

1. IL **RICONOSCIMENTO** SI ESERCITA NEI CONFRONTI DI **MOLECOLE ANTIGENICHE ALLO STATO NATIVO**, CIOE' **NON** NECESSITA DI FRAMMENTAZIONE DELL'ANTIGENE
2. **NON VI E' "RESTRIZIONE HLA"**, CIOE' **NON** NECESSITA CHE L'ANTIGENE VENGA LEGATO DALLE MOLECOLE HLA.
3. IL **RICONOSCIMENTO** PUO' AVVENIRE NEI CONFRONTI DI **MOLECOLE ANTIGENICHE PRESENTI SULLA SUPERFICIE DI CELLULE ESTRANEE** (AD ESEMPIO SULLA SUPERFICIE DI VIRUS O DI BATTERI) MA PUO' AVVENIRE **ANCHE** NEI CONFRONTI DI **ANTIGENI IN FASE SOLUBILE** (AD ESEMPIO MOLECOLE ANTIGENICHE CIRCOLANTI NEL SANGUE O PRESENTI NEI TESSUTI)

4.1 RECETTORI PER L'ANTIGENE DEI LINFOCITI B POSSONO ESSERE SECRETI SOTTO FORMA DI MOLECOLE SOLUBILI (ANTICORPI)

NELLA VITA DI UN LINFOCITA B E' POSSIBILE DISTINGUERE 2 FASI :

LA **PRIMA FASE** AVVIENE INDIPENDENTEMENTE DALL'INCONTRO CON L'ANTIGENE E PORTA ALL'ESPRESSIONE DEL BCR ED ALLA ACQUISIZIONE DI ALTRE MOLECOLE DI SUPERFICIE NECESSARIE PER LO SVOLGIMENTO DELLA PIENA ATTIVITA' FUNZIONALE DELLA CELLULA (**FASE ANTIGENE-INDIPENDENTE**, CHE AVVIENE NEL **MIDOLLO OSSEO**).

LA **SECONDA FASE** COMINCIA DOPO L'INCONTRO CON L'ANTIGENE ED E' CARATTERIZZATA DALLA ATTIVAZIONE CELLULARE, DALLA PROLIFERAZIONE (ESPANSIONE CLONALE) E DALLA TRASFORMAZIONE IN UNA CELLULA (PLASMACELLULA) CAPACE DI SECERNERE ANTICORPI SOLUBILI CON LA STESSA SPECIFICITA' ANTIGENICA DEL BRC DEL LINFOCITA ORIGINARIO. QUESTA E' LA **FASE ANTIGENE-DIPENDENTE** (CHE AVVIENE IN PERIFERIA, NEGLI ORGANI LINFOIDI SECONDARI).

POICHE' PER

LA STRAGRANDE MAGGIORANZA DEGLI ANTIGENI L'ATTIVAZIONE LINFOCITARIA B DIPENDE DALLA COLLABORAZIONE DEI LINFOCITI T HELPER,

TALE FASE E' DETTA ANCHE FASE T-DIPENDENTE.

MECCANISMI EFFETTORI DELLA RISPOSTA IMMUNE SPECIFICA DA PARTE DEI LINFOCITI T

COME ABBIAMO PRECEDENTEMENTE DETTO,

IL SISTEMA IMMUNITARIO HA SVILUPPATO 2 MODALITA' DI RISPOSTA LINFOCITARIA T, A SECONDA DEL TIPO DI AGENTE PATOGENO CHE HA INVASO L'ORGANISMO ED E' ENTRATO ALL'INTERNO DELLE SUE CELLULE:

- 1. RISPOSTA CON IL LINFOCITA T CD8+ AD ATTIVITA' CITOTOSSICA**
- 2. RISPOSTA CON IL LINFOCITA T CD4+ AD ATTIVITA' HELPER (TH)**

1. RISPOSTA CON IL LINFOCITA T CD8+ AD ATTIVITA' CITOTOSSICA

POICHE' I VIRUS POSSONO INFETTARE QUALSIASI TIPO DI CELLULA, PER UCCIDERE LE CELLULE INFETTATE I LINFOCITI T DEVONO POTER RICONOSCERE I PEPTIDI VIRALI IN ASSOCIAZIONE CON MOLECOLE HLA DI CLASSE I ESPRESSE DA TUTTE LE CELLULE; PER QUESTO MOTIVO VENGONO UTILIZZATI I LINFOCITI CD8+ CAPACI DI AGGANCIARSI ALLE MOLECOLE HLA DI CLASSE I PRESENTI SU TUTTE LE CELLULE NUCLEATE DELL'ORGANISMO.

IL LINFOCITA T CD8+ CITOTOSSICO E' LA CELLULA CON CUI L'IMMUNITA' SPECIFICA INTERVIENE QUANDO UNA CELLULA DELL'ORGANISMO PARADOSSALMENTE SINTETIZZA ESSA STESSA I PEPTIDI NON-SELF, PERCHE' QUESTA RAPPRESENTA UNA MODALITA' EFFICIENTE ANCORCHE' COSTOSA (DEVE ESSERE UCCISA UNA CELLULA DELL'ORGANISMO STESSO) PER DI STRUGGERE L'AGENTE ESTRANEO REPLICANTE.

LE CELLULE T CD8+ EFFETTRICI AGISCONO PER LIMITARE LA DIFFUSIONE , OLTRE CHE DEI VIRUS, DI TUTTI I PATOGENI CHE HANNO UNO SVILUPPO INTRACELLULARE.

I LINFOCITI T CD8+ PRODUCONO CITOCHINE CHE CONTRIBUISCONO ALLA DIFESA DELL'INDIVIDUO (IFN gamma, TNF alfa E TNF beta).

IFN gamma INIBISCE LA REPLICAZIONE VIRALE, ATTIVA I MACROFAGI E LI RECLUTA NEL SITO DI INFEZIONE.

TNF alfa E TNF beta SINERGIZZANO CON IFN gamma NELL'ATTIVAZIONE MACROFAGICA.

INOLTRE, I LINFOCITI T CITOTOSSICI INTERVENGONO ANCHE NEL CORSO DELLE RISPOSTE AI TRAPIANTI E NEL CONTROLLO DELLA CRESCITA DELLE CELLULE TUMORALI.

LE CARATTERISTICHE DELLA RISPOSTA EFFETTRICE DEI LINFOCITI T CITOTOSSICI SONO:

- **LA SPECIFICITA'**
- **LA NECESSITA' DEL CONTATTO FISICO CON LA CELLULA BERSAGLIO**
- **LA REFRATTARIETA' AI MECCANISMI DI LISI DI CUI ESSI SONO RESPONSABILI**

I MECCANISMI ATTRAVERSO I QUALI I LINFOCITI T CITOTOSSICI ATTIVATI ESPLICANO LA LORO FUNZIONE LITICA NEI CONFRONTI DELLA CELLULA BERSAGLIO NON SONO ANCORA COMPLETAMENTE CONOSCIUTI. IN BASE AI DATI SPERIMENTALI, SONO STATE PROPOSTE DUE IPOTESI: L' **"APOPTOSI DELLA CELLULA BERSAGLIO"** O LA **"CITOTOSSICITA' MEDIATA DA ESOCITOSI GRANULARE"** (SOPRATTUTTO CON L'INTERVENTO DELLA **"PORFIRINA"**) COME AVVIENE PER LE CELLULE NK.

ALLO STATO ATTIALE DELLE CONOSCENZE, QUELLA DELLA **MORTE CELLULARE PROGRAMMATA ("APOPTOSI")** COSTITUISCE L'IPOTESI PIU' VEROSIMILE.

2. RISPOSTA CON IL LINFOCITA T CD4+ AD ATTIVITA' HELPER (TH)

QUANDO L'ORGANISMO E' INVASO DA ALTRI **PATOGENI INCAPACI DI INDURRE LE CELLULE SELF A REPLICARLI** E LA CUI DISSOCIAZIONE AVVIENE AD OPERA DEI FAGOCITI MONONUCLEATI OPERANTI NELL'AMBITO DELL'IMMUNITA' NATURALE, **COSI'** COME QUANDO GLI AGENTI ESTRANEI SONO **ANTIGENI SOLUBILI, NON ESISTE LA NECESSITA' DI UNA RISPOSTA DI TIPO CITOTOSSICO.**

INFATTI, IN QUESTO CASO, E' PIU' VANTAGGIOSO PER IL SISTEMA IMMUNITARIO SPECIFICO STIMOLARE L'AZIONE DEI LINFOCITI T CD4+ CAPACI DI AIUTARE ("HELPER") I LINFOCITI B A PRODURRE ANTICORPI VERSO ANTIGENI EXTRACELLULARI PIUTTOSTO CHE UCCIDERE UNA CELLULA DELL'ORGANISMO.

I LINFOCITI T CD4+ HELPER SONO CAPACI INFATTI DI RICONOSCERE I PEPTIDI DI NON-SELF COMPLESSATI A MOLECOLE HLA DI CLASSE II LE QUALI SONO ESPRESSE COSTITUTIVAMENTE SOLO SULLE **APC PROFESSIONALI DOTATE DI CAPACITA' FAGOCITICHE.**

IL FENOMENO FONDAMENTALE CHE DA' IL VIA ALLA FASE EFFETTRICE DELLA RISPOSTA IMMUNE SPECIFICA E' CERTAMENTE RAPPRESENTATO DALLA

PRODUZIONE DI CITOCINE ("INTERLEUCINE", "LINFOCHINE") DA PARTE DELLE CELLULE T CD4+ HELPER.

LE CITOCHINE SECRETE DAI LINFOCITI T HELPER HANNO IL COMPITO DI ATTIVARE NUMEROSI ALTRI TIPI CELLULARI:

- **LE CELLULE NON SPECIFICHE DELL'IMMUNITA' NATURALE** (POTENZIANDO LA CAPACITA' DIFENSIVA-LESIVA DEI MACROFAGI, GRANULOCITI, MASTOCITI E CELLULE NK, RECLUTANDOLI NELL'AMBITO DELLA RISPOSTA IMMUNE SPECIFICA).
- **I LINFOCITI B TRASFORMANDOLI IN CELLULE CAPACI DI PRODURRE ANTICORPI (PLASMACELLULE).**
- **INOLTRE, ANCHE L'ATTIVAZIONE FUNZIONALE DEI LINFOCITI T CD8+ DIPENDE DALLA PRODUZIONE DI ALCUNE CITOCHINE DA PARTE DEI LINFOCITI CD4+**

INFATTI SOLO CON LA CONCOMITANTE ATTIVAZIONE DEL LINFOCITA T HELPER E LA CONSEGUENTE PRODUZIONE DI IL-2 ABBIAMO LA COMPLETA ATTIVAZIONE E CAPACITA' EFFETTRICE LITICA DEI LINFOCITI T CITOTOSSICI

INFINE, LA REGOLAZIONE E LA SOPPRESSIONE DELLA RISPOSTA IMMUNE SPECIFICA SONO LEGATE IN GRAN PARTE ALL'AZIONE DI ALCUNE CITOCHINE PRODOTTE DAI LINFOCITI T CD4+.

IL LINFOCITA T CD4+ , ATTIVATO IN SEGUITO ALL'INTERAZIONE CON LE CELLULE APC PROFESSIONALI CON LA CONSEGUENTE PRODUZIONE DI CITOCHINE A FUNZIONE EFFETTRICE E REGOLATORIA, E' QUINDI DA CONSIDERARSI LA CELLULA FONDAMENTALE, LA CELLULA CENTRALE, LA CELLULA PIU' IMPORTANTE DELLA IMMUNITA' SPECIFICA

LINFOCITA T HELPER CD4+ "CELLULA REGISTA"

E' STATA DIMOSTRATA L'ESISTENZA DI 4 DISTINTI TIPI DI CLONI DI LINFOCITI T CD4+, CAPACI DI PRODURRE "SET" DIVERSI DI CITOCHINE, DESIGNATI RISPETTIVAMENTE:

- A. LINFOCITI T HELPER 1 (TH 1)
- B. LINFOCITI T HELPER 2 (TH 2)
- C. LINFOCITI T HELPER REG
(Treg = T REGOLATORI)
- D. LINFOCITI T HELPER 17 (TH 17)

TUTTI E 4 DERIVANO DA UN PRECURSORE COMUNE: IL LINFOCITA T CD4+ "NAIVE", CIOE' "VERGINE", CAPACE DI PRODURRE ESCLUSIVAMENTE IL-2 (LINFOCITA TH0), CHE POI SI DIFFERENZIA E SI SPECIALIZZA NEI 4 SOTTOTIPI IN RISPOSTA A VARI STIMOLI ANTIGENICI, CITOCHINICI, CON L'INFLUENZA ANCHE DI FATTORI GENETICO - COSTITUZIONALI.

A. I LINFOCITI TH1 SONO SPECIALIZZATI NELL' ATTIVAZIONE DEI MACROFAGI CHE HANNO FAGOCITATO MICROBI E I LINFOCITI T CD8+ CITOTOSSICI.

B. I LINFOCITI TH2 SONO SPECIALIZZATI NELL' ATTIVAZIONE DEI LINFOCITI B E SECERNONO FATTORI DI CRESCITA PER I LINFOCITI B.

I LINFOCITI TH1 PRODUCONO IL-2, TNF-BETA E IFN-GAMMA, PER CONTRO, I LINFOCITI TH2 PRODUCONO IL-4, IL-5, IL-6

LE CITOCHINE PRODOTTE NEL CORSO DELLA RISPOSTA IMMUNE NATURALE SONO ESSENZIALI NEL DETERMINARE LA DIFFERENZIAZIONE DELLE CELLULE TH0 NEL FENOTIPO TH1 O IN QUELLO TH2.

IN PARTICOLARE, LA PRODUZIONE DI IFN-ALFA, IFN-GAMMA E IL-12 DA PARTE DELLE APC SEMBRA ESSENZIALE PER LO SVILUPPO DI LINFOCITI TH1, MENTRE LA PRODUZIONE DI IL-1 E DI IL-4 E LA LORO PRESENZA NEL MICROAMBIENTE IN CUI SI VERIFICA L'INCONTRO TRA LE CELLULE APC E I LINFOCITI T CD4+ SEMBRA IMPORTANTE PER LA DIFFERENZIAZIONE DI QUESTI ULTIMI IN TH2.

LA PRODUZIONE DELLE CITOCHINE DELL'IMMUNITA' NATURALE E' A SUA VOLTA INFLUENZATA SIA DALLE CARATTERISTICHE DELL'ANTIGENE, SIA DA FATTORI GENETICI.

I FATTORI GENETICI SONO PARTICOLARMENTE EVIDENTI NEL CASO DEI PAZIENTI CON ALLERGIE IgE-MEDIATE: QUESTI PAZIENTI SVILUPPANO

UNA RISPOSTA TH2 AGLI ANTIGENI ALLERGOGENI, CONTRARIAMENTE ALLE PERSONE NORMALI CHE SVILUPPANO UNA RISPOSTA TH1.

IN LINEA DI MASSIMA UNA ATTIVAZIONE TH1 PORTA AD UN TIPO DI RISPOSTA IMMUNITARIA SPECIFICA IN CUI E' PREVALENTE L'INTERVENTO DI MECCANISMI EFFETTORI CELLULO-MEDIATI, MENTRE UNA ATTIVAZIONE TH2 PORTA AD UN TIPO DI RISPOSTA IMMUNITARIA SPECIFICA IN CUI E' PREVALENTE L'INTERVENTO DI MECCANISMI EFFETTORI UMORALI (ANTICORPI).

IN PARTICOLARE, L'IFN-GAMMA PRODOTTO DAI TH1 E' L'ATTIVATORE PIU' POTENTE DELLA LINEA MONOCITO-MACROFAGICA;
L'IL-2 E L'IFN-GAMMA ATTIVANO LE CELLULE NK, RENDENDOLE MOLTO PIU' EFFICACI NELLA LORO ATTIVITA' CITOTOSSICA ("CELLULE LAK", LYMPHOKINE ACTIVATED KILLER).

UN ESEMPIO DI TIPICA RISPOSTA TH1 E' QUELLA CHE SI HA NELLA "REAZIONE TUBERCOLINICA O DI MANTOUX".

C. LINFOCITI Treg

POSSONO ESSERE DEFINITI LINFOCITI T
"IMMUNOSOPPRESSORI", IN QUANTO SONO
RESPONSABILI DEL MANTENIMENTO DELLA TOLLERANZA
PERIFERICA VERSO GLI ANTIGENI AUTOLOGHI.
HANNO UN RUOLO MOLTO IMPORTANTE NEL REGOLARE,
LIMITARE, INIBIRE LE RISPOSTE IMMUNITARIE NEI
CONFRONTI DELLE MOLECOLE "SELF"; QUINDI SONO LE
CELLULE PIU' IMPORTANTI DEL SISTEMA PERIFERICO DI
CONTROLLO-INIBIZIONE DELLE MALATTIE AUTOIMMUNI.

D. LINFOCITI TH17

SEMBRANO ESSERE LE CELLULE CHE

“AMPLIFICANO LE RISPOSTE IMMUNOLOGICHE”,
E SEMBRANO AVERE UN RUOLO FONDAMENTALE NEL
MECCANISMO DI INNESCO DELLE RISPOSTE AUTOIMMUNI, IN
QUANTO RIDUCONO LA TOLLERANZA PERIFERICA VERSO GLI
ANTIGENI “SELF” E HANNO QUINDI UNA RESPONSABILITA’
NELLA INSORGENZA DELLE MALATTIE AUTOIMMUNI.

NELL’AMBITO DELLA ATTIVITA’ FISIOLOGICA, I LINFOCITI
TH17 SONO IMPORTANTI PER LA FUNZIONE DI “CELLULE
MEMORIA” E HANNO UN RUOLO NELLA DIFESA CONTRO LA
CANDIDA E LE MICOSI IN GENERE.

UN FONDAMENTALE RUOLO NEL DETERMINARE
L’EQUILIBRIO FUNZIONALE FISIOLOGICO /
PATOLOGICO DEI LINFOCITI Treg E DEI LINFOCITI
TH17 E’ GIOCATO DALL’ASSETTO GENETICO-
COSTITUZIONALE DEL SINGOLO INDIVIDUO.

MECCANISMI DELLA RISPOSTA IMMUNE UMORALE ANTICORPALE

NEL CORSO DELL'EVOLUZIONE, IN AGGIUNTA ALL'IMMUNITA' NATURALE E ALLE RISPOSTE SPECIFICHE MEDIATE DAI LINFOCITI T, IL SISTEMA IMMUNITARIO DEI VERTEBRATI HA SVILUPPATO ANCHE UN ALTRO

SISTEMA EFFETTORE SPECIFICO, MOLTO SOFISTICATO, IN GRADO DI ELIMINARE I MICRORGANISMI CAPACI DI VIVERE AL DI FUORI DELLE CELLULE E GLI ANTIGENI SOLUBILI.

TALE SISTEMA E' RAPPRESENTATO DAI LINFOCITI B E DAGLI "ANTICORPI" O "IMMUNOGLOBULINE" (Ig).

INFATTI, ESSENDO SECRETI IN FORMA SOLUBILE NELL'AMBIENTE CIRCOSTANTE,

GLI ANTICORPI SONO IN GRADO DI RAGGIUNGERE L'ANTIGENE E DI RICONOSCERLO NELLA SUA FORMA NATIVA NEI SITI PIU' DISTANTI DEL CORPO.

TUTTAVIA,

I LINFOCITI B NON SONO IN GRADO DI PRODURRE ANTICORPI SOLUBILI NEI CONFRONTI DELLA STRAGRANDE MAGGIORANZA DEGLI ANTIGENI PROTEICI SENZA L'AIUTO DEI TH CD4+ ATTIVATI.

"ANTICORPI"

SONO MOLECOLE COMPLESSE COMPOSTE OGNUNA DA 4 CATENE, 2 PESANTI O H PIU' LUNGHE E DUE LEGGERE O L PIU' CORTE, LEGATE TRA LORO DA LEGAMI DI SOLFURO.

LE 4 CATENE SONO DISPOSTE A FORMARE UNA SORTA DI "Y"

I DUE RAMI SUPERIORI, COSTITUITI ALL'ESTERNO DALLE CATENE PESANTI LUNGHE E ALL'INTERNO DALLE CATENE LEGGERE CORTE, HANNO AL LORO ESTREMO TERMINALE SUPERIORE IL SITO DI LEGAME PER L'ANTIGENE (QUINDI OGNI ANTICORPO E' BIVALENTE, PUO' LEGARE CIOE' DUE ANTIGENI IDENTICI).

IN BASE ALLE CARATTERISTICHE CHIMICHE E BIOCHIMICHE DELLE CATENE PESANTI, SONO RICONOSCIUTE **5 TIPI FONDAMENTALI DI Ig:** IgM, IgG, IgA, IgE, IgD (ISOTIPI, CLASSI).

NELL'AMBITO DI OGNI CLASSE ESISTONO POI DELLE **SOTTOCLASSI** (AD ESMPPIO PER LE IgG ABBIAMO LE IgG1, LE IgG2, LE IgG3 E LE IgG4).

LE **CATENE LEGGERE** POSSONO ESSERE DI TIPO **KAPPA O LAMDA**, MA **OGNI Ig** LE PUO' AVERE **SOLO DI UN TIPO, O TUTT'E DUE KAPPA O TUTT'E DUE LAMDA**.

NELLA **"RISPOSTA PRIMARIA"** (PRIMO INCONTRO DEL LINFOCITA B CON L'ANTIGENE RELATIVO) SARANNO PRODOTTI ANTICORPI DI TIPO **IgM**, NELLE **"RISPOSTE SECONDARIE"** (SUCCESSIVI INCONTRI CON LO STESSO

ANTIGENE) SARANNO PRODOTTI ANTICORPI DELLE CLASSI **IgG, IgA ED IgE** (AVVIENE IL COSIDDETTO **"SWITCH ISOTIPICO"**).

INOLTRE, **NELLE RISPOSTE SECONDARIE, LA RISPOSTA E' MOLTO PIU' EFFICACE ("MEMORIA IMMUNOLOGICA B")**, IN QUANTO VENGONO **PRODOTTE CONCENTRAZIONI MAGGIORI DI ANTICORPI ED IN TEMPI PIU' RAPIDI; IN PIU' GLI ANTICORPI ACQUISISCONO UNA MAGGIORE AFFINITA' PER GLI ANTIGENI RELATIVI.**

- **ATTIVAZIONE DEI LINFOCITI B DA PARTE DI ANTIGENI T-INDIPENDENTI**

ALCUNI ANTIGENI DI NATURA POLISACCARIDICA O LIPIDICA SONO IN GRADO DI INDURRE LA PRODUZIONE DI ANTICORPI AGENDO DIRETTAMENTE SUI LINFOCITI B SENZA AVERE BISOGNO DEI LINFOCITI TH. PER QUESTO VENGONO DEFINITI **ANTIGENI TIMO-INDIPENDENTI.**

IN QUESTO TIPO DI RISPOSTA I LINFOCITI SONO CAPACI DI PRODURRE **SOLO IgM E IgG3 IN SCARSA QUANTITA'.**

INOLTRE **NELLE RISPOSTE SECONDARIE IN GENERE NON ABBIAMO UNA RISPOSTA PIU' EFFICACE COME INVECE AVVIENE NELLA ATTIVAZIONE LINFOCITARIA B TH-DIPENDENTE.**

ATTIVAZIONE DEI LINFOCITI B DA PARTE DI ANTIGENI T-DIPENDENTI

- GLI ANTIGENI PROTEICI PENETRATI ALL'INTERNO DELL'ORGANISMO INTERRAGISCONO NELLA LORO FORMA NATIVA DIRETTAMENTE CON IL BCR (sIgM MONOMERICA E sIgD MONOMERICA)
- **IL** COMPLESSO BCR-ANTIGENE NATIVO **VIENE** INTROIETTATO ALL'INTERNO DELLA CELLULA
- **AVVIENE IL "PROCESSING"** DELL'ANTIGENE E IL LINFOCITA B SI COMPORTA COME APC PRESENTANDO SULLA PROPRIA SUPERFICIE CELLULARE FRAMMENTI PEPTIDICI NEL CONTESTO DI MOLECOLE HLA DI CLASSE II
- I LINFOCITI T HELPER CD4+ CHE RICONOSCONO I DETERMINANTI ANTIGENICI MOSTRATI DAL LINFOCITA B SI LEGANO AL LINFOCITA B E SI ATTIVANO, INNESCANDO QUELLA CHE VIENE DEFINITA UNA "CONVERSAZIONE VIBRANTE" CON IL LINFOCITA B STESSO:

LE CITOCINE PRODOTTE DAL TH INDUCONO UNA RISPOSTA DAL LINFOCITA B CHE A SUA VOLTA PRODUCE PROPRIE CITOCINE CHE INDUCONO UNA RISPOSTA DAL TH, IN UNA SEQUENZA DI RISPOSTE E DI CONTRORISPOSTE CHE PORTANO ALLA FINE IL LINFOCITA B A MOLTIPLICARSI E A TRASFORMARSI IN PLASMACELLULA E A PRODURRE GLI ANTICORPI CHE HANNO LA STESSA SPECIFICITA' DEL BCR CHE ORIGINARIAMENTE AVEVA CAPTATO L'ANTIGENE.

LA STRETTA INTERAZIONE DEI LINFOCITI B CON I LINFOCITI TH E LE CITOCHINE PRODOTTE (SOPRATTUTTO IFN-GAMMA, IL-4, TGF-BETA E IL-10), DETERMINANO LO "SWITCH ISOTIPICO".

LE CITOCHINE COINVOLTE NEL FENOMENO DELLO "SWITCH" POSSONO ESSERE PRODOTTE ANCHE DA TIPI CELLULARI DIVERSI DAI LINFOCITI TH, QUALI LE CELLULE NK (IFN-GAMMA), I MASTOCITI E I BASOFILI (IL-4) E I MACROFAGI (TGF-BETA E IL-10), E QUINDI SI PUO' PENSARE CHE ANCHE QUESTE CELLULE POSSONO INFLUENZARE IL TIPO DI RISPOSTA ANTICORPALE.

PER I MASTOCITI E I BASOFILI, PER ESEMPIO, E' STATO DIMOSTRATO CHE PER LA LORO CAPACITA' DI PRODURRE IL-4 POSSONO, INDIPENDENTEMENTE DAI LONFOCITI TH, INDURRE LO "SWITCH ISOTIPICO" PER LA PRODUZIONE DI ANTICORPI IgE.

NEI SOGGETTI ALLERGICI TALE VIA SEMBRA RAPPRESENTARE UN MECCANISMO DI NOTEVOLE AMPLIFICAZIONE DELLA PRODUZIONE DI QUESTA PARTICOLARE CLASSE DI ANTICORPI.

CARATTERISTICHE BIOLOGICHE DEGLI ANTICORPI

LA FUNZIONE EFFETTRICE DEGLI ANTICORPI VIENE ATTIVATA DAL LORO LEGAME CON L'ANTIGENE (FORMAZIONE DI UN **"IMMUNOCOMPLESSO"**).

UNA VOLTA CHE L'ANTIGENE E' LEGATO DALL'ANTICORPO, POSSONO VERIFICARSI EFFETTI DIVERSI A SECONDA DELLA STRUTTURA, DELLA LOCALIZZAZIONE ANATOMICA E DELL'ISTOTIPO DELL'ANTICORPO.

MECCANISMI EFFETTORI:

- **ATTIVITA' NEUTRALIZZANTE**

IN QUESTO CASO GLI ANTICORPI NEUTRALIZZANO (IMPEDENDONE IL LEGAME) MOLTI AGENTI TOSSICI, QUALI TOSSINE, FARMACI, VIRUS, BATTERI E ALTRI PARASSITI, CHE POSSONO DETERMINARE UN DANNO TISSUTALE LEGANDOSI AI RECETTORI PRESENTI SULLA SUPERFICIE DELLE CELLULE DELL'ORGANISMO.

- **AZIONE OPSONIZZANTE**

RENDONO, CIOE', PIU' FACILE ED EFFICACE LA FAGOCITOSI DA PARTE DEI FAGOCITI DELL'IMMUNITA' NATURALE CHE HANNO I RECETTORI PER LA ZONA CHIAMATA "FC" ("FRAMMENTO COSTANTE") DEGLI ANTICORPI DI NATURA IgG.

L'AZIONE OPSONIZZANTE PUO' ESSERE ANCHE INDIRECTA DA PARTE DELLE IgM, IN QUANTO QUESTI ANTICORPI, COMPLESSATI CON L'ANTIGENE, SONO CAPACI DI ATTIVARE LA "VIA ALTERNATIVA" DEL COMPLEMENTO, LIBERANDO COSI' IL FRAMMENTO C3b I RETTORI DEL QUALE SI TROVANO SUI FAGOCITI.

- **CITOTOSSICITA' CELLULO-MEDIATA ANTICORPO-DIPENDENTE (ADCC)**

COME GIA' DETTO IN PRECEDENZA, SOPRATTUTTO LE CELLULE NK UTILIZZANO ANCHE QUESTO MECCANISMO PER UCCUDERE CELLULE BERSAGLIO.

ANCHE ALTRI TIPI CELLULARI LO POSSONO UTOLIZZARE, COME AD ESEMPIO GLI EOSINOFILI, IN PARTICOLARE NELLA RISPOSTA IMMUNITARIA CONTRO GLI ELMINTI.

- **ATTIVAZIONE DELLA VIA CLASSICA DEL COMPLEMENTO**

FUNZIONI DEL COMPLEMENTO:

- **LISI CELLULARE**
- **OPSONIZZAZIONE**
- **AZIONE ANAFILATTOGENA**
- **AZIONE CHEMIOTATTICA**
- **AZIONE SOLUBILIZZANTE GLI IMMUNOCOMPLESSI**, IMPEDENDO LA FORMAZIONE DI MACROMOLECOLE
- **CLEARANCE DEGLI IMMUNOCOMPLESSI:**
INFATTI A CAUSA DEL RECETTORE PER IL C3b PRESENTE SULLE EMAZIE, GLI IMMUNOCOMPLESSI VENGONO LEGATI ALLE EMAZIE E QUINDI RIMOSI DURANTE IL PASSAGGIO DI QUESTE ATTRAVERSO I SINUSOIDI DEL FEGATO E DELLA MILZA.

ALTRI MECCANISMI EFFETTORI ANTICORPI - MEDIATI

LE **IgA** RAPPRESENTANO LA CLASSE ANTICORPALE PIU' IMPORTANTE PER LE **DIFESE NEI CONFRONTI DEGLI AGENTI PATOGENI A LIVELLO DELLE MUCOSE**, IN QUANTO VENGONO SECRETE ALL'ESTERNO CON I LIQUIDI BIOLOGICI (SALIVA, MUCO BRONCHIALE, SECRETI INTESTINALI, ECC.).

INFINE, **I MASTOCITI E I BASOFILI** ESPRIMONO SULLA MEMBRANA **RECETTORI AD ALTA AFFINITA' PER IL "FC" DELLE IgE** E SI "ARMANO" DI QUESTA CLASSE DI ANTICORPI SULLA LORO SUPERFICIE. L'INTERAZIONE SIMULTANEA DI ALMENO DUE MOLECOLE DI ANTICORPI IgE ADIACENTI CON L'ANTIGENE SPECIFICO (ALLERGENE) INDUCE IL RILASCIO DA PARTE DELLE CELLULE DI POTENTI MEDIATORI RESPONSABILI DELLE **REAZIONI DI "IPERSENSIBILITA' IMMEDIATA", IMPORTANTI NEI PAZIENTI ALLERGICI.**

PATOLOGIA DEL SISTEMA IMMUNITARIO

- 1. IMMUNODEFICIENZE**
- 2. MALATTIE ALLERGICHE**
- 3. MALATTIE AUTOIMMUNITARIE**
- 4. MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE**

IMMUNODEFICIENZE

DEFINIZIONE

LE IMMUNODEFICIENZE (ID) SONO **DIFETTI, CARENZE DELLE DIFESE IMMUNITARIE DI VARIO ORDINE E GRADO DOVUTI AD ALTERAZIONI A CARICO DI UNO O PIU' DEI COMPONENTI CELLULARI E/O UMORALI DEL SISTEMA IMMUNITARIO, SIA DEL COMPARTIMENTO DELL'IMMUNITA' NATURALE SIA DEL COMPARTIMENTO DELL'IMMUNITA' SPECIFICA.**

CLASSIFICAZIONE

LE IMMUNODEFICIENZE VENGONO DISTINTE IN:

1. **"PRIMITIVE"**, LEGATE AD **ALTERAZIONI INTRINSECHE DEL SISTEMA IMMUNITARIO, IN GRAN PARTE CONGENITE** (IN GENERE PER DEFICIT DI IMPORTANTI FUNZIONI ENZIMATICHE), ALCUNE ACQUISITE (A PATOGENESI SCONOSCIUTA).
- 2.
3. **"SECONDARIE"**, **CONSEQUENTI AD AFFEZIONI A PATOGENESI VARIA, ACQUISITE NEL CORSO DELLA VITA.**

PRINCIPALI ELEMENTI ANAMNESTICI E MANIFESTAZIONI CLINICHE INDICATIVI PER UNA POSSIBILE ID

ANAMNESI FAMILIARE POSITIVA PER ID PRIMITIVA (ID PRIMITIVE A TRASMISSIONE EREDITARIA)

ANAMNESI POSITIVA PER SITUAZIONI NELLE QUALI E' POSSIBILE L'INSORGENZA DI ID SECONDARIE (COMPORTAMENTI A RISCHIO PER INFEZIONI DA HIV; USO DI FARMACI IMMUNOSOPPRESSORI; MALNUTRIZIONE; ECC.)

INFEZIONI CRONICHE, O GRAVI, O COMPLICATE, O PROVOCATE DA AGENTI "INSOLITI", O RICORRENTI (PIU' FREQUENTI DELLA NORMA)

GUARIGIONE INCOMPLETA DEGLI EPISODI INFETTIVI O RISPOSTA INCOMPLETA AL TRATTAMENTO

COMPLICANZE (O LENTA GUARIGIONE) DELLE COMUNI MALATTIE DELL'INFANZIA

INFEZIONI CLINICAMENTE RILEVANTI PROVOCATE DA VACCINI BATTERICI O VIRALI VIVI ATTENUATI

PRESENZA DI INFEZIONI O NEOPLASIE "OPPORTUNISTICHE"

RITARDO NELL'ACCRESIMENTO, DISTROFIA CUTANEA, DIARREA, FEBBRICOLA, ASTENIA, CALO PONDERALE

MANIFESTAZIONI CLINICHE CARATTERISTICHE ASSOCIATE A PARTICOLARI ID PRIMITIVE.

I PORTATORI DI ID HANNO UNA MAGGIORE INCIDENZA DI MALATTIE ALLERGICHE E DI MALATTIE AUTOIMMUNITARIE.

METODI DI STUDIO DELLA FUNZIONALITA' DEL SISTEMA IMMUNITARIO

- **EMOCROMO**
- **POPOLAZIONI E SOTTOPOPOLAZIONI LINFOCITARIE NEL SANGUE** MEDIANTE METODO CITIFLUORIMETRICO (LINFOCITI B, LINFOCITI T, SOTTOPOPOLAZIONI T CD4+ E CD8+, SUBSET DEI CD4+: LINFOCITI CD4+"NAIVE" E LINFOCITI CD4+"MEMORY", CELLULE NK)
- **DOSAGGIO DEGLI ANTICORPI NEL SANGUE**
- **DOSAGGIO QUANTITATIVO E FUNZIONALE DI VARI FATTORI COMPLEMENTARI NEL SANGUE**
- **DOSAGGIO DELL'ENZIMA MIELOPEROSSIDASI NEI NEUTROFILI E NEI MONOCITI**
- **TEST CUTANEI DI "IPERSENSIBILITA' RITARDATA" IN VIVO PER LA VALUTAZIONE DELLA IMMUNITA' CELLULO-MEDIATA**
- **TECNICHE PIU' SOFISTICATE** PER LO STUDIO DEL DNA E PER IL DOSAGGIO QUANTITATIVO E FUNZIONALE DI ENZIMI CELLULARI IMPORTANTI PER LE RISPOSTE IMMUNITARIE.

IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

NELL'AMBITO DELLE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE SI POSSONO DISTINGUERE:

1. ID DA DEFICIT DI ANTICORPI
(DEFICIT DELL'ANTICORPOPOIESI)

2. ID COMBinate
(ALTERAZIONE FUNZIONALE DEI LINFOCITI T E B)

3. DEFICIT DELLE FUNZIONI FAGOCITARIE

4. DEFICIT DELLE FUNZIONI DEL COMPLEMENTO

1. ID PRIMITIVE CON DEFICIT PREVALENTEMENTE ANTICORPALE

IN QUESTO GRUPPO SONO COMPRESI LE ID LEGATE AD **ALTERAZIONI DELLO SVILUPPO O DELLA FUNZIONE DEI LINFOCITI B, CON LINFOCITI T NORMALI.**

LA MANIFESTAZIONE PIU' SIGNIFICATIVA E' RAPPRESENTATA DA INFEZIONI RICORRENTI DA GERMI PIOGENI.

TRA LE TANTE FORME DI QUESTO GRUPPO RICORDIAMO LA:

A. "SINDROME DI BRUTON"

B. "DEFICIT SELETTIVO DI IgA"

- **E' LA PIU' FREQUENTE IMMUNODEFICIENZA PRIMITIVA CONGENITA**
- **1:600 PERSONE NELLA POPOLAZIONE GENERALE
1:40 PERSONE NELLA POPOLAZIONE CON MALATTIA CELIACA**

C. IMMUNODEFICIENZA COMUNE VARIABILE

2. ID PER IMMUNODEFICIENZE COMBinate

QUESTE AFFEZIONI SONO CARATTERIZZATE DA UN **DEFICIT NUMERICO E/O FUNZIONALE CHE COINVOLGE SIA I LINFOCITI T SIA I LINFOCITI B**, CUI CONSEGUE LA COMPARSA PRECOCE NELL'INFANZIA DI INFEZIONI GRAVI, CHE PERSISTONO IN MANIERA INSOLITA E SONO SPESSO CAUSATE DA AGENTI OPPORTUNISTI.

3. ID DA DEFICIT DELLE FUNZIONI FAGOCITARIE

IL SISTEMA FAGOCITARIO PUO' ESSERE ALTERATO PRIMITIVAMENTE PER DIFETTI NUMERICI O FUNZIONALI DELLE SUE CELLULE.

I RARI CASI DI ASSENZA DEI GRANULOCITI NEUTROFILI SONO INCOMPATIBILI CON LA VITA !

4. ID DA DEFICIT DELLE FRAZIONI COMPLEMENTARI

LA CARENZA DELLE DIVERSE COMPONENTI DEL COMPLEMENTO PROVOCA MANIFESTAZIONI CLINICHE DIVERSE A SECONDA DELLE COMPONENTI INTERESSATE.

IMMUNODEFICIENZE SECONDARIE

NELL'AMBITO DELLE IMMUNODEFICIENZE SECONDARIE SI POSSONO DISTINGUERE:

- ID SECONDARIE AD **INFEZIONI** (ES. **INFEZIONE DA HIV**)
- ID SECONDARIE A **NEOPLASIE**
- ID SECONDARIE A **MALATTIE AUTOIMMUNI**
- ID SECONDARIE A **MALATTIE CHE COMPORTANO PERDITA RENALE O INTESTINALE DI PROTEINE**
- ID **IATROGENE** (TERAPIA CON FARMACI IMMUNOSOPPRESSORI)
- ID ASSOCIATE AD ALTRE CONDIZIONI PATOLOGICHE (**CIRROSI ALCOLICA, DIABETE, DREPANOCITOSI, MALNUTRIZIONE, PANENCEFALITE SCLEROSANTE SUBACUTA, SARCOIDOSI, INSUFFICIENZA RENALE, USTIONI**)
- ID ASSOCIATE A **NASCITA PREMATURA**
- ID ASSOCIATE A PARTICOLARI SITUAZIONI FISILOGICHE (**PERIODO NEONATALE, GRAVIDANZA, SENESCENZA**)

IL PROTOTIPO PER FREQUENZA E GRAVITA' DELLE

ID SECONDARIE A INFEZIONI

E' LA:

"SINDROME DA IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA" (" AIDS ")

DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

E' UNA SINDROME INDIVIDUATA PER LA PRIMA VOLTA NEL 1981 NEGLI STATI UNITI, IN SEGUITO AL RISCONTRO IN SOGGETTI GIOVANI RESIDENTI NELLE AREE DI NEW YORK E SAN FRANCISCO DI UN NUMERO SORPRENDENTEMENTE ELEVATO DI POLMONITE DA PNEUMOCYSTIS CARINII E DI SARCOMA DI KAPOSI.

L'"AIDS" E' "UNA FORMA PATOLOGICA DOVUTA AD UNA GRAVE COMPROMISSIONE FUNZIONALE DEL SISTEMA IMMUNITARIO CORRELATA AL RISCONTRO LABORATORISTICO DELL'INFEZIONE DA HIV E CARATTERIZZATA DA UNO O PIU' QUADRI CONSIDERATI RIVELATORI".

LA TRASMISSIONE DEL VIRUS SI VERIFICA FONDAMENTALMENTE ATTRAVERSO TRE VIE: **SESSUALE (SOPRATTUTTO, MA NON SOLO, ATTRAVERSO RAPPORTI TRA OMOSESSUALI MASCHI), EMATICA (MEDIANTE TRASFUSIONI, SOMMINISTRAZIONE DI EMOderivati, SCAMBIO DI SIRINGHE TRA I TOSSICODIPENDENTI), E MATERO-FETALE.**

CON LE DIFFERENTI MODALITA' DI TRASMISSIONE IL RISCHIO DI CONTAGIO RISULTA SENSIBILMENTE DIVERSO: MOLTO ELEVATO IN CASO DI TRASFUSIONE DA DONATORE INFETTO (90%); VARIABILE QUELLO MATERNO-FETALE (35% IN AFRICA, 15% NEI PAESI SVILUPPATI); NEI RAPPORTI ETEROSESSUALI IL RISCHIO E' DI CIRCA L'1%.

EZIOPATOGENESI E QUADRO CLINICO

LA SINDROME E' PROVOCATA DAL **VIRUS HIV.**

• VIRUS HIV

E' UN **RETROVIRUS A RNA A SINGOLA ELICA** DI CUI ESISTONO 2 **SIEROTIPI, HIV-1 E HIV-2**; IL PRIMO E' MOLTO PIU' DIFFUSO, MENTRE IL SECONDO E' STATO ISOLATO SUCCESSIVAMENTE DA PERSONE DELL'AFRICA OCCIDENTALE E APPARE COINVOLTO IN UN NUMERO MINORE DI CASI.

IL VIRUS CONTIENE LA **"TRASCRIPTASI INVERSA" (DNA-POLIMERASI RNA-DIPENDENTE)** RESPONSABILE DELLA **REPLICAZIONE DELLA SINGOLA ELICA DI RNA IN UNA DOPPIA ELICA DI DNA** CHE SERVE COME PRECURSORE PER L'INTEGRAZIONE DEL GENOMA PROVIRALE NELLA CELLULA OSPITE.

SONO STATI INDIVIDUATI **NUMEROSI CEPPI GENOTIPICI DIVERSI** DI HIV-1, CLASSIFICATI CON LETTERE DIVERSE **DA A AD H**: QUESTA ETEROGENEITA' E' DOVUTA ALLA ESTREMA VARIABILITA' GENETICA DEL VIRUS HIV, CONDIZIONATA DALLA FREQUENZA DI ERRORE DELL'ENZIMA TRASCRIPTASI INVERSA.

IL VIRUS INFETTA LE CELLULE DOTATE DELLA MOLECOLA CD4 DI MEMBRANA, CIOE' **LINFOCITI T HELPER**, MA ANCHE **CELLULE DELLA LINEA MONOCITO-MACROFAGICA**: CELLULE DENDRITICHE FOLLICOLARI, CELLULE DI LANGHERANS E CELLULE GLIALI.

LA MOLECOLA CD4 RAPPRESENTA INFATTI IL RECETTORE, IL SITO DI LEGAME DEL VIRUS ATTRAVERSO LA SUA MOLECOLA gp120.

ANCHE I PRECURSORI DI QUESTE CELLULE, NEL MIDOLLO OSSEO E NEL TIMO, POSSONO ESSERE INFETTATI DALL'HIV NON APPENA PRESENTANO LA MOLECOLA CD4 SULLA LORO MEMBRANA CELLULARE.

SI DISTINGUONO **"CEPPI LINFOCITOTROPI"** E **"CEPPI MACROFAGOTROPI"**: PER L'INFEZIONE DELLE DIVERSE CELLULE SONO IMPORTANTI ANCHE ALTRE **MOLECOLE ACCESSORIE** CHE FUNGONO DA **"CORECETTORI"**.

DOPO L'INGRESSO DEL VIRUS ALL'INTERNO DELLA CELLULA, L'RNA DEL GENOMA VIRALE VIENE TRASCritto A DNA AD OPERA DELLA TRASCRIPTASI INVERSA CODIFICATA DAL VIRUS STESSO. IL DNA PROVIRALE COSI' FORMATOSI VIENE INTEGRATO NEI CROMOSOMI DELLA CELLULA OSPITE.

IL VIRUS PUO' INFETTARE LE CELLULE CD4+ SIA A RIPOSO SIA ATTIVATE, MA LA SUA CAPACITA' DI REPLICARSI E' DIPENDENTE DALLO STATO DI ATTIVAZIONE FUNZIONALE DELLE CELLULE INFETTATE.

STORIA NATURALE DELL'INFEZIONE

A DISTANZA DI 3-6 SETTIMANE DALL'INFEZIONE (**"INFEZIONE PRIMARIA"**), CONSIDERANDO CHE L'INIZIO DI QUESTA SI FA COINCIDERE CON LA **FASE DELLA REPLICAZIONE VIRALE IN SEGUITO ALLA ATTIVAZIONE DEL PROVIRUS INTEGRATO NEL DNA DELLE CELLULE CD4+ PRECEDENTEMENTE INFETTATE**), IN CIRCA LA META' DEI PAZIENTI SI MANIFESTA UNA **SINDROME SIMIL-MONONUCLEOSICA ("SINDROME ACUTA")**, CARATTERIZZATA DA FEBBRE, LINFOADENOPATIA, FARINGITE, CEFALEA, ASTENIA, SONNOLENZA E RUSH.

IN QUESTA FASE SONO RILEVABILI , SIA NEI PAZIENTI SINTOMATICI CHE IN QUELLI ASINTOMATICI, **LIVELLI ELEVATI DI VIRUS NELL'ORGANISMO, MA GLI ANTICORPI ANTI-HIV SONO ASSENTI ("PERIODO FINESTRA")**.

A DISTANZA DI 1-3 MESI DALL'INFEZIONE SI HA LA **COMPARSA DI ANTICORPI** VERSO ANTIGENI VIRALI (**"SIEROCONVERSIONE"**) E IN COINCIDENZA DI CIO' LA VIREMIA SI RIDUCE PRIMA E SI NEGATIVIZZA POI, E LA SINTOMATOLOGIA, SE PRESENTE, SI RISOLVE.

IL VIRUS, IN QUESTA FASE, SCOMPARE DAL SANGUE MA NON DALL'ORGANISMO, PERCHE' SI LOCALIZZA SOPRATTUTTO **NEI LINFONODI**, DOVE **SI REPLICA**. IL SISTEMA IMMUNITARIO NON RISULTA CAPACE DI BLOCCARE COMPLETAMENTE LA REPLICAZIONE VIRALE, ANCHE SE LA VIREMIA E' BASSA.

IL PAZIENTE ENTRA IN QUELLA FASE CHE VIENE DEFINITA DI **"LATENZA CLINICA"** CHE PUO' DURARE VARI ANNI. IN QUESTO PERIODO, NONOSTANTE L'ASENZA DI SINTOMI, PRATICAMENTE TUTTI I

PAZIENTI VANNO INCONTRO A UN **PROGRESSIVO**
"DETERIORAMENTO DEL SISTEMA IMMUNITARIO", CHE
SI MANIFESTA PRINCIPALMENTE CON UNA
DEPLEZIONE DEI LINFOCITI T HELPER CD4+
(LA CELLULA "REGISTA" DEL SISTEMA IMMUNITARIO" !)

IL DEFICIT NUMERICO E FUNZIONALE DEI LINFOCITI T CD4+ E' CAUSATO DA MECCANISMI DIVERSI: TRA I PRINCIPALI C'E' L'EFFETTO CITOPATICO DIRETTO DEL VIRUS HIV; LA MORTE CELLULARE PROVOCATA DAI LINFOCITI T CD8+ CITOTOSSICI E DALLE CELLULE NATURAL KILLER; LA LISI DA PARTE DI ANTICORPI COMPLEMENTO-MEDIATA; L'INATTIVAZIONE FUNZIONALE PER IL SEMPLICE **LEGAME DELLA PROTEINA VIRALE gp120 CON LA MOLECOLA CD4** IMPORTANTE, COME SAPPIAMO, PER L'INTERAZIONE DEL LINFOCITA T HELPER CON LE CELLULE APC, IN PARTICOLARE PER IL RICONOSCIMENTO DELLE MOLECOLE HLA DI CLASSE II CHE HANNO NEL LORO CONTESTO IL DETERMINANTE ANTIGENICO.

IN SEGUITO, COME CONSEGUENZA DEL LENTO E CONTINUO DETERIORAMENTO DEL SISTEMA IMMUNITARIO, POSSONO FARE LA LORO COMPARSA I PRIMI SINTOMI (**"FASE SINTOMATICA"**), CHE SONO SPESSO RAPPRESENTATI DALLA COMPARSA DI UNA LINFOADENOPATIA SISTEMICA PERSISTENTE (DENOMINATA **"LYNPHOADENOPATHY SYNDROME"**, **"LAS"** O **"PERSISTENT GENERALIZED LYNPHOADENOPATHY"**, **"PGL"**) O DA SEGNI COSTITUZIONALI (FEBBRE, DIARREA, DIMAGRIMENTO) DESIGNATI **"AIDS- RELATED COMPLEX"**, **"ARC "**.

L'ESITO INEVITABILE DI QUESTO DETERIORAMENTO (**"FASE DI CRISI"**) E' RAPPRESENTATO DALLA COMPARSA DI SEGNI CLINICI DELLA MALATTIA CON IL QUADRO DELL' **"AIDS CONCLAMATA"**, CHE SI MANIFESTA CON LA COMPARSA DI:

- **INFEZIONI DA AGENTI OPPORTUNISTI** (POLMONITE DA PNEUMOCYSTIS CARINII, CRIPTOSPORIDIOSI CRONICA, TOXOPLASMOSI, STRONGILOIDIOSI EXTRAINTESTINALE, ISTOPLASMOSI, CANDIDOSI ESOFAGEA BRONCHIALE O POLMONARE, CRIPTOCOCCOSI, ISISPORIASI, MICOBATTERIOSI ATIPICHE, HSV

DISSEMINATO, INFEZIONE DA CMV, POLMONITI RICORRENTI, TUBERCOLOSI POLMONARE),

- **NEOPLASIE PARTICOLARI** (SARCOMA DI KAPOSÌ, CARCINOMI A CELLULE SQUAMOSE, LINFOMI B) O
- **MALATTIE NEUROLOGICHE** (DEMENTIA PROGRESSIVA, ENCEFALITE SUBACUTA, DEGENERAZIONE VACUOLARE DEL MIDOLLO SPINALE, MENINGITE CRONICA, NEUROPATIA PERIFERICA).

IN QUESTA FASE IL **NUMERO ASSOLUTO DEI LINFOCITI T HELPER CD4+** È FORTEMENTE RIDOTTO (<200/mm³, DI CONTRO A VALORI NORMALI DI 800-1500) E **IL VIRUS SI REPLICA SIA NEL SANGUE CHE NEI LINFONODI.**

NELLE FASI FINALI DEL DECORSO I LIVELLI DI ANTICORPI RIVOLTI VERSO ANTIGENI VIRALI POSSONO RIDURSI SENSIBILMENTE E LA PRESENZA IN CIRCOLO DEL VIRUS AUMENTA NOTEVOLMENTE.

DIAGNOSI DI LABORATORIO

- NEI CASI SOSPETTI, PER PRIMA COSA SI FA LA **RICERCA DEGLI ANTICORPI ANTI-HIV 1 E 2 NEL SANGUE DEL SOGGETTO.** IL **"TEST DI SCREENING"** È UN **TEST IN ELISA** CHE PUÒ ESSERE POSITIVO O NEGATIVO PER LA PRESENZA DEGLI ANTICORPI. SE IL TEST DI SCREENING È POSITIVO, BISOGNA EFFETTUARE UN **"TEST DI CONFERMA"** (INFATTI POTREBBE TRATTARSI DI UNA "FALSA POSITIVITÀ"). IL TEST DI CONFERMA SI EFFETTUA **CON LA TECNICA DEL "WESTERN BLOT"**, MOLTO PIÙ SPECIFICA.
- A QUESTO PUNTO SI FA LA VALUTAZIONE DELLA COMPROMISSIONE DEL SISTEMA IMMUNITARIO, SOPRATTUTTO CON LA **CONTA DEI LINFOCITI T HELPER CD4+ CIRCOLANTI**, CON IL **"METODO CITOFUORIMETRICO"**.

- FONDAMENTALE PER IL FOLLOW UP DEL PAZIENTE E', INOLTRE, LA VALUTAZIONE DELLA "CARICA VIRALE PLASMATICA", EFFETTUATE CON "TECNICHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE" ("PCR"): E' STATO INFATTI DIMOSTRATO CHE LA VIREMIA E' CORRELATA CON LA PROGNOSE E RAPPRESENTA UNO STRUMENTO FONDAMENTALE PER IL MONITORAGGIO DELL'EFFICACIA DELLA TERAPIA ANTI-HIV.

PROGNOSE

LA PROGNOSE E' DA CONSIDERARSI **INFAUSTA**, MEDIAMENTE IN CIRCA DIECI ANNI, **ANCHE SE ALCUNI PAZIENTI SIEROPOSITIVI DA ANNI NON SONO ANDATI INCONTRO A MALATTIA CONCLAMATA.**

TUTTAVIA, L'IMPIEGO DI FARMACI ANTI-HIV E UN TRATTAMENTO ADEGUATO DELLE INFEZIONI E DELLE NEOPLASIE OPPORTUNISTICHE HA PROLUNGATO CONSIDEREVOLMENTE LA VITA DI QUESTI PAZIENTI.

TERAPIA

SI BASA SUI **FARMACI** COSIDDETTI "**ANTIRETROVIRALI**".

I FARMACI ANTIRETROVIRALI OGGI UTILIZZATI **NON INDUCONO LA GUARIGIONE DELL'INFEZIONE, MA RALLENTANO NOTEVOLMENTE LA PROGNOSE DELLA IMMUNODEFICIENZA, INIBENDO L'ATTIVITA' REPLICATIVA DEL VIRUS.**

TRA I FARMACI ANTIRETROVIRALI ATTUALMENTE UTILIZZATI SI DISTINGUONO DUE CATEGORIE PRINCIPALI:

- **INIBITORI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA**
(IL PIU' UTILIZZATO E' LA **ZIDOVUDINA, AZT**)
- **INIBITORI DELLE PROTEASI**
(CHE BLOCCANO LE REAZIONI ENZIMATICHE ATTRAVERSO LE QUALI VENGONO PRODOTTE LE PROTEINE CODIFICATE DA UN GENE VIRALE, ESSENZIALI PER LA REPLICAZIONE DELL'HIV)

LA TERAPIA SI EFFETTUA NON CON UN SOLO FARMACO, MA **SEMPRE CON 2-3 FARMACI DOTATI DI ATTIVITA' SINERGICA** E LA CUI ASSOCIAZIONE NON DIA LUOGO A UNA SOMMATORIA DI EFFETTI COLLATERALI.

CIO' E' FINALIZZATO, OLTRE CHE A UNA PIU' EFFICACE SOPPRESSIONE DELLA REPLICAZIONE VIRALE, A INIBIRE O RALLENTARE L'INSORGENZA DI RESISTENZE FARMACOLOGICHE.

I PROTOCOLLI PIU' DIFFUSI PREVEDONO L'IMPIEGO DI

2 INIBITORI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA E DI UN INIBITORE DELLE PROTEASI.

SECONDO LE LINEE GUIDA ATTUALMENTE UTILIZZATE

LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE DEVE ESSERE INIZIATA QUANDO I VALORI ASSOLUTI DEI LINFOCITI T HELPER CD4+ CIRCOLANTI SCENDONO AL DI SOTTO DEI 500 ELEMENTI/mm³, ANCHE SE IL PAZIENTE E' ASINTOMATICO O QUANDO LA VIREMIA PLASMATICA E' SUPERIORE ALLE 10000 PARTICELLE VIRALI PER ml.

NONOSTANTE I PROGRESSI AVVENUTI NEGLI ULTIMI ANNI SI DEVE RICORDARE CHE L'ASSENZA DI TERAPIE CAPACI DI AGIRE IN MANIERA DEFINITIVA SULLA REPLICAZIONE DEL VIRUS HIV NELL'ORGANISMO, RENDE

FONDAMENTALE LA PROFILASSI DELL'INFEZIONE !

SONO **IN CORSO DI SPERIMENTAZIONE VACCINI CAPACI DI STIMOLARE L'IMMUNITA' SPECIFICA NEI CONFRONTI DI ANTIGENI VIRALI DEL HIV**, CHE POTREBBERO MODIFICARE L'EVOLUZIONE DELL'INFEZIONE ANCHE QUANDO ESSA SIA GIA' AVVENUTA. A OGGI NON SONO PERO' DISPONIBILI RISULTATI CERTI SULLA LORO EFFICACIA.

NB

ATTUALMENTE LA VIA DI TRASMISSIONE PIU' DIFFUSA SONO I RAPPORTI ETEROSESSUALI NON PROTETTI !

ANCHE SE SOLO NEL 10% DEI CASI SI TRASMETTE L'INFEZIONE ALL'ALTRO IN UN RAPPORTO ETEROSESSUALE SE UNO DEI DUE E' SIEROPOSITIVO, E' AL PRIMO POSTO QUESTA EVENIENZA PER IL FATTO CHE I RAPPORTI ETEROSESSUALI STATISTICAMENTE SONO DI GRAN LUNGA PIU' FREQUENTI DI QUELLI OMOSESSUALI, ED ANCHE PERCHE' NEI RAPPORTI OMOSESSUALI SI STA MOLTO PIU' ATTENTI ORA A QUESTA EVENIENZA, CI SI PROTEGGE DECISAMENTE DI PIU)

MALATTIE ALLERGICHE

DEFINIZIONE DI ALLERGIA

IL TERMINE **ALLERGIA** ("ALLOS"=**MUTATO**; "ERGOS"=**AZIONE**) STA AD INDICARE QUALSIASI TIPO DI RISPOSTA IMMUNITARIA CARATTERIZZATA DA "**ALTERATA REATTIVITA'**", A "**DISREGOLAZIONE**", "**ABNORME RISPOSTA**" DEL SISTEMA IMMUNITARIO NELLA RISPOSTA AD ALCUNI ANTIGENI .

- **ALCUNE REAZIONI ALLERGICHE POSSONO VERIFICARSI VIRTUALMENTE IN TUTTI GLI INDIVIDUI IN SEGUITO ALL'INTRODUZIONE, IN GENERE PER VIA PARENTERALE, DI PARTICOLARI ANTIGENI, QUALI COMPONENTI DEL VELENO DI ALCUNI INSETTI (VESPE, CALABRONI, API) O FARMACI: QUESTO COMPLESSO DI REAZIONI AVVERSE E' INDICATO ANCHE CON IL TERMINE DI "ANAFILASSI" ("CONTROPROTEZIONE").**
- **USUALMENTE, INVECE, LE REAZIONI ALLERGICHE SONO CONSEGUENTI PREVALENTEMENTE ALL'INALAZIONE DI ANTIGENI "INNOCUI" ("ALLERGENI") COMUNEMENTE PRESENTI NELL'AMBIENTE, MOSTRANO LA TENDENZA A VERIFICARSI IN ALCUNI GRUPPI FAMILIARI E SONO STATE ANCHE INDICATE CON IL TERMINE "ATOPIA" (CHE STA AD INDICARE IL FATTORE EREDITARIO QUALE COMPONENTE IMPORTANTE DI QUESTE FORME). IN QUEST'ULTIMO GRUPPO GIOCANO INFATTI UN RUOLO RILEVANTE FATTORI DI PREDISPOSIZIONE GENETICA FAMILIARE.**

NB

IN REALTA' UNA PREDISPOSIZIONE GENETICA ESISTE ANCHE NELLE REZIONI DI "ANAFILASSI", MOTIVO PER CUI SOLO IN ALCUNI INDIVIDUI, AD ESEMPIO, SI HA UNA GRAVE REAZIONE ALLERGICA ALLA PUNTURA DI UNA VESPA/APE/CALABRONE O ALLA SOMMINISTRAZIONE DI UN FARMACO

DAL MOMENTO CHE **SIA LE REAZIONI ANAFILATTICHE, SIA LE MANIFESTAZIONI CLINICHE DELL'ATOPIA** SONO CARATTERIZZATE DALL' **INSORGENZA A BREVE DISTANZA DI TEMPO (POCHI MINUTI)** DALL'INTRODUZIONE DELL'ANTIGENE CHE NE E' RESPONSABILE, ESSE SONO ANCHE NOTE COME

"REAZIONI DI IPERSENSIBILITA' IMMEDIATA".

TUTTAVIA, LE REAZIONI IMMEDIATE SONO SEGUITE, ALMENO NELLA MAGGIOR PARTE DEI SOGGETTI ALLERGICI, DALLE COSIDDETTE **"REAZIONI DI FASE TARDIVA"**, LE QUALI CONTRIBUISCONO IN MANIERA DETERMINANTE ALLA GENESI DELLE MANIFESTAZIONI CLINICHE E SOPRATTUTTO ALLA LORO **CRONICIZZAZIONE.**

ANCHE SE CON IL TERMINE DI "ALLERGIA" SI COMPRENDONO TUTTE LE MANIFESTAZIONI CLINICHE CONSEGUENTI AD "ALTERATA REATTIVITA'" IMMUNITARIA, INDIPENDENTEMENTE DAL MECCANISMO IMMUNITARIO PATOLOGICO IN GIOCO, **LA PRINCIPALE CARATTERISTICA DEI SOGGETTI ALLERGICI E' QUELLA DI ESSERE CAPACI DI PRODURRE ANTICORPI IgE DIRETTI VERSO SOSTANZE, GENERALMENTE PROTEICHE, DOTATE DI POTERE ALLERGENICO:** DA QUI LA DEFINIZIONE DI

" MALATTIE ALLERGICHE IgE - MEDIATE "

SI DISTINGUONO DA QUESTE LE **AFFEZIONI "PSEUDOALLERGICHE"**, NELLE QUALI LE REAZIONI, SIMILI CLINICAMENTE A QUELLE ALLERGICHE, **NON SONO IgE-MEDIATE**, E, PIU' IN GENERALE, **NON RICONOSCONO UN MECCANISMO IMMUNITARIO ALLA BASE DEL LORO INSTAURARSI.**

ALLERGENI

CON IL TERMINE DI **"ALLERGENI"** SI DEFINISCONO ALCUNI

ANTIGENI NON-SELF DOTATI DELLA PROPRIETA' DI INDURRE, IN DETERMINATE PERSONE, UNA RISPOSTA IMMUNOLOGICA PREVALENTEMENTE CARATTERIZZATA DALLA PRODUZIONE DI ANTICORPI DELLA CLASSE IgE.

LA MAGGIOR PARTE DEGLI ALLERGENI SONO

SOSTANZE COMUNEMENTE PRESENTI NELL'AMBIENTE,
"INNOCENTI", ANZI UTILI IN QUANTO LEGATE ALLA
NOSTRA SOPRAVVIVENZA SULLA TERRA

(ES. **CIBI**, **POLLINI** GRAZIE AI QUALI LE PIANTE SI RIPRODUCONO E PRODUCONO L' **OSSIGENO** NECESSARIO PER LA NOSTRA RESPIRAZIONE)

E VENGONO INTRODOTTE NELL'ORGANISMO

- PER VIA INALATORIA (ALLERGENI DA INALAZIONE), DA CUI ORIGINANO LA **"RINOPATIA ALLERGICA" E L'"ASMA BRONCHIALE"**
- PER INGESTIONE (ALLERGENI ALIMENTARI) DA CUI ORIGINANO LE **"ALLERGIE ALIMENTARI"**

ALTRI ALLERGENI INVECE SONO MENO UTILI / DANNOSI:

- ACARI
- IL VELENO DI INSETTI IMENOTTERI

I FARMACI POSSONO FUNGERE DA ALLERGENI

SIA SE VENGONO INTRODOTTI PER OS, SIA SE VENGONO INIETTATI PER VIA PARENTERALE (INTRAMUSCOLARE O INTRAVENOSA) O SOTTOCUTANEA

I PRINCIPALI ALLERGENI DA INALAZIONE SONO:

- POLLINI DI ERBE (*GRAMINACEE, COMPOSITE, PARIETARIA JUDAICA*)
- POLLINI DI ALBERI (*BETULLA, OLIVO, CIPRESSO*)
- ACARI DEL GENERE *DERMATOPHAGOIDES* (*PTERONYSSINUS E FARINAE*)
- DERIVATI EPIDERMICI DI ANIMALI DOMESTICI (*GATTO, CANE*)
- SPORE FUNGINE (*ALTERNARIA, ASPERGILLUS*)

I PRINCIPALI **ALLERGENI DA INGESTIONE** SONO:

LATTE E DERIVATI

FRUMENTO

UOVO

PESCE (CROSTACEI, ALTRI)

CIPOLLA

AGLIO

POMODORO

NOCI E SEMI

MECCANISMI IMMUNITARI DELLA RISPOSTA ALLERGICA IgE-MEDIATA

LE REAZIONI ALLERGICHE RAPPRESENTANO UNA PARTICOLARE MODALITA' DI INFIAMMAZIONE CHE INIZIA CON MECCANISMI IMMUNITARI SPECIFICI ED ALLA QUALE PARTECIPANO DIVERSI TIPI DI CELLULE E DI CITOCHINE. IL FATTORE SCATENANTE INIZIALE E' RAPPRESENTATO DAL RICONOSCIMENTO DELL'ALLERGENE DA PARTE DELLE CELLULE TH SPECIFICHE.

GLI EVENTI IMMUNOPATOLOGICI SI SVOLGONO IN QUESTO MODO:

- **L'ALLERGENE ENTRA NELL'ORGANISMO**
- **VIENE CAPTATO DALLE CELLULE APC** CHE LO PRESENTANO IN SUPERFICIE CON LE MOLECOLE HLA DI CLASSE II
- **I LINFOCITI TH SPECIFICI RICONOSCONO I DETERMINANTI ANTIGENICI SULLE CELLULE APC**, SI ATTIVA E NEI SOGGETTI GENETICAMENTE PREDISPOSTI ALL'ALLERGIA, RILASCIANO LE CITOCHINE IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, CHE CREANO UN MICROAMBIENTE CHE ORIENTA LA FUNZIONALITA' TH IN SENSO TH2
- **I LINFOCITI B SPECIFICI PER L'ALLERGENE FUNGONO ANCH'ESSI COME CELLULA APC** ED OFFRONO SULLA LORO SUPERFICIE I DETERMINANTI ANTIGENICI DELL'ALLERGENE ASSIEME ALLE MOLECOLE HLA DI CLASSE II
- **I TH2 CHE SI LEGANO A QUESTI LINFOCITI B LI STIMOLANO A PRODURRE IgE** (LE CITOCHINE "CHIAVE" PER L'INDUZIONE ALLA PRODUZIONE DELLE IgE SONO L'IL-4 E L'IL-13)
- **LE IgE SPECIFICHE PRODOTTE SI LEGANO (TRAMITE LA LORO PORZIONE COSTANTE "FC") AI MASTOCITI E AI BASOFILI**, GRAZIE AL RECETTORE PER LE IgE CHE QUESTE CELLULE HANNO SULLA LORO MEMBRANA

- QUANDO L'ALLERGENE ENTRA DI NUOVO NELL'ORGANISMO, VIENE CAPTATO DAI RECETTORI SPECIFICI DELLE IgE LEGATE AI MASTOCITI E AI BASOFILI
- LA CONSEGUENZA DI QUESTO LEGAME E' LA SECREZIONE VERSO L'ESTERNO DEI POTENTI MEDIATORI VASOATTIVI E FLOGOGENI CONTENUTI NEI LORO GRANULI.
QUESTI MEDIATORI SONO RESPONSABILI SIA DELLE "REAZIONI IMMEDIATE", SIA DELLE "REAZIONI DI FASE TARDIVA" A CARICO DEGLI ORGANI BERSAGLIO.

LE REAZIONI IMMEDIATE SONO IL RISULTATO DELL'AZIONE VASODILATANTE E BRONCOCOSTRITTRICE SVOLTA DALL'ISTAMINA, DALLE PROSTAGLANDINE, DAI LEUCOTRIENI E DAL PAF (FATTORE DI ATTIVAZIONE PIASTRINICA), I QUALI PER TALI MOTIVI SONO STATI ANCHE DEFINITI "MEDIATORI EFFETTORI PRIMARI".

LE REAZIONI DI FASE TARDIVA E QUINDI IL PERPETUARSI DELLA FLOGOSI SONO INVECE IL RISULTATO DELL'AZIONE CHEMIOTATTICA, PRINCIPALMENTE A CARICO DEI GRANULOCITI NEUTROFILI ED EOSINOFILI, SVOLTA SIA DA ALCUNI MEDIATORI EFFETTORI PRIMARI, SIA DALL'AZIONE DI CITOCHINE (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13) CHE SI AGGIUNGONO A QUELLE GIA' PRODOTTE NELLA SEDE DELLA REAZIONE DA PARTE DEI LINFOCITI TH2 SPECIFICI PER L'ALLERGENE. I FATTORI CHEMIOTATTICI E LE CITOCHINE RAPPRESENTANO GLI "INDUTTORI DELLA FLOGOSI CRONICA".

IN AGGIUNTA AI LINFOCITI E AI MASTOCITI, **I GRANULOCITI EOSINOFILI RAPPRESENTANO UN ALTRO ELEMENTO DI IMPORTANZA CENTRALE NELLA GENESI DELLA FLOGOSI ALLERGICA.**

LA CITOCHINA IL-5 E' QUELLA CON AZIONE PIU' POTENTE NEI CONFRONTI DEGLI EOSINOFILI (FATTORE DI CRESCITA, FATTORE DI INCREMENTO DELLA LORO SOPRAVVIVENZA, FATTORE CHEMIOTATTICO ASSIEME AD ALTRE POTENTI CEMOCHINE).

I PRODOTTI DI DERIVAZIONE EOSINOFILA (PROTEINE BASICHE AD EFFETTO CITO ED ISTOTOSSICO, PROSTAGLANDINE E LEUCOTRIENI AD AZIONE FLOGOGENA, CITOCHINE IL-1 IL-3 IL-5 IL-6, SVOLGONO ANCHE UN RUOLO FISILOGICO NELLA DIFESA CONTRO I PARASSITI, MA INTERVENGONO CERTAMENTE COME EFFETTORI PRIMARI DELLE ALTERAZIONI ISTOPATOLOGICHE NEI TESSUTI SEDE DI FLOGOSI ALLERGICA

ANCHE I MACROFAGI, LE CELLULE EPITELIALI, I FIBROBLASTI E LE CELLULE ENDOTELIALI PARTECIPANO AL PROCESSO DELLA FLOGOSI ALLERGICA, IN QUANTO ATTIVATI E/O DANNEGGIATI DA VARIE PROTEASI E CITOCHINE, E PRODUCENTI ESSI STESSI, IN RISPOSTA, ALTRE CITOCHINE CHE AMPLIFICANO E PERPETUANO LA **"FLOGOSI ALLERGICA CRONICA"**.

I FIBROBLASTI ATTIVATI SONO RESPONSABILI DELLA DEPOSIZIONE DI CONNETTIVO INTERSTIZIALE AL DI SOTTO DELLA MEMBRANA BASALE DEGLI EPITELI, LA QUALE ALUNGO ANDARE DETERMINA **"FIBROSI"** A LIVELLO DELLA SEDE DELLA FLOGOSI CON CONSEGUENTI ALTERAZIONI FUNZIONALI IRREVERSIBILI.

ALLERGIE RESPIRATORIE

➤ RINITE ALLERGICA

➤ ASMA BRONCHIALE

RINITE ALLERGICA (RA)

LA RINITE ALLERGICA E' CARATTERIZZATA DA UN' **INFIAMMAZIONE DELLA MUCOSA NASALE SOSTENUTA DA ALLERGENI INALANTI**.

COLPISCE PIU' FREQUENTEMENTE SOGGETTI DI ETA' INFERIORE A 20 ANNI. LA SUA PREVALENZA E' IN AUMENTO NEGLI ULTIMI ANNI E VARIA TRA IL 5 E IL 22% DELLA POPOLAZIONE GENERALE.

IL 40% DEI PAZIENTI CON ASMA BRONCHIALE HA INIZIATO LA PROPRIA STORIA DI ALLERGIA CON UNA SEMPLICE RINITE NELLA FASE INIZIALE.

EZIOPATOGENESI

GLI **ALLERGENI INALANTI** SONO I RESPONSABILI DELLA RA.

TUTTI GLI ALLERGENI INALANTI POSSONO PROVOCARE RINITE ALLERGICA, MA CON DELLE DIFFERENZE GEOGRAFICHE: IN ITALIA LE GRAMINACEE COSTITUISCONO LA PRINCIPALE CAUSA DI POLLINOSI NELLE REGIONI SETTENTRIONALI E CENTRALI (60-80%), MENTRE AL SUD E NELLE ISOLE LO E' LA PARIETARIA.

SUL PIANO CLINICO SONO DISTINGUIBILI DUE PRINCIPALI FORME DI RA:

LA **RA STAGIONALE**, DETTA ANCHE "**RAFFREDDORE DA Fieno**", CAUSATA NELLA MAGGIOR PARTE DEI CASI DALL'INALAZIONE DI **ALLERGENI POLLINICI**, IN UNA MINORANZA DEI CASI DALL'INALAZIONE DI **SPORE MICETICHE**.

CARATTERISTICA IMPORTANTE DELLA RA STAGIONALE E' LA CORRELAZIONE TRA SINTOMATOLOGIA E FIORITURA DELL'ALLERGENE POLLINICO RESPONSABILE, CHE SI VERIFICA PRESSOCHE' COSTANTEMENTE NELLO STESSO PERIODO DELL'ANNO (NEL SUD ITALIA LA PARI ETARIA FIORISCE DA FEBBRAIO A NOVEMBRE!)

- LA **RA PERENNE** E' CAUSATA PREVALENTEMENTE DALL'INALAZIONE DI ALLERGENI DERIVATI DAGLI **ACARI DELLA POLVERE DI CASA**, MA ANCHE DI **DERIVATI EPIDERMICI DI ANIMALI DOMESTICI COME I CANI E I GATTI**. LE **SPORE MICETICHE** RIVESTONO UN RUOLO EZIOPATOGENETICO SECONDARIO.

LA RA DA ACARI PUO' INCREMENTARSI A FINE ESTATE-INIZIO AUTUNNO, PERIODO DURANTE IL QUALE SI VERIFICA LA MASSIMA PROLIFERAZIONE DEGLI ACARI.

DIAGNOSI

- **QUADRO CLINICO**
- **CORRELAZIONE ANAMNESTICA TRA SINTOMI ED ESPOSIZIONE A UNO O PIU' ALLERGENI INALANTI SOSPETTATI**
- **PROVE ALLERGOLOGICHE CUTANEE**
- **"PRIST"** (DOSAGGIO DELLE IgE PLASMATICHE) E **"RAST"** (DOSAGGIO DELLE IgE SPECIFICHE PER GLI ALLERGENI INALANTI SOSPETTATI)
- **TEST MOLECOLARI PER LE ALLERGIE:**
SONO I TEST PIU' AVANZATI E PRECISI OGGI DISPONIBILI
- **ESAME CITOLOGICO DELLE SECREZIONI NASALI (AUMENTO NUMERICO DEGLI EOSINOFILI)**

TERAPIA

- **PREVENZIONE**, SE POSSIBILE, NEI CONFRONTI DELL'ESPOSIZIONE AMBIENTALE ALL'ALLERGENE
- **ALLONTANAMENTO DELL'ANIMALE DOMESTICO RESPONSABILE**
- **"BONIFICA" DELL'AMBIENTE** (ES. DAGLI ACARI)
- **TERAPIA FARMACOLOGICA:**
PREVENTIVA CON **FARMACI "STABILIZZANTI LA MEMBRANA DEI MASTOCITI"**, CHE NE IMPEDISCONO CIOE' LA DEGRANULAZIONE (**DISODIOCROMOGLICATO O NEDOCROMIL SODICO**);
SINTOMATICA CON **ANTISTAMINICI E/O CORTISONICI PER USO TOPICO O, NEI CASI PIU' GRAVI, PER VIA ORALE**
- **IMMUNOTERAPIA IPOSENSIBILIZZANTE SPECIFICA**, CHE INDUCE ANERGIA O TOLLERANZA DEI LINFOCITI TH2 ALLERGENE-SPECIFICI, CON IL CONSEGUENTE VIRAGGIO DALLA PRODUZIONE DI CITOCHINE DI TIPO TH2 A QUELLE DI TIPO TH1.

ASMA BRONCHIALE (AB) ALLERGICA E NON-ALLERGICA

E' UNA MALATTIA CARATTERIZZATA DA:

1. OSTRUZIONE DELLE VIE AEREE, REVERSIBILE SIA SPONTANEAMENTE SIA IN SEGUITO A TERAPIA FARMACOLOGICA
2. FLOGOSI DELLE VIE AEREE
3. "IPERREATTIVITA' BRONCHIALE ASPECIFICA" (AUMENTATA REATTIVITA' DELLE STRUTTURE BRONCHIALI A DIFFERENTI STIMOLI)

NEGLI ULTIMI 30 ANNI LA PREVALENZA DELL'AB NEL MONDO E' AUMENTATA, NEGLI ULTIMI 20 ANNI ADDIRITTURA RISULTA ESSERE RADDOPPIATA.

E' PIU' FREQUENTE NEI MASCHI (RAPPORTO MASCHI/FEMMINE 2-3 A 1), E NEI BAMBINI.

L'AUMENTO DI INCIDENZA DELL'AB E, PIU' IN GENERALE, DELLE MALATTIE ALLERGICHE, SOPRATTUTTO NEI PAESI SVILUPPATI IMPLICA NECESSARIAMENTE CHE SONO IMPORTANTI FATTORI AMBIENTALI ED ALIMENTARI NELL'INDUZIONE DI QUESTE MALATTIE

(ECCESO DI IGIENE CORRELA CON L'INCREMENTO DELLE FORMA ALLERGICHE)

EZIOPATOGENESI

E' IMPORTANTE UNA **SUSCETTIBILITA' GENETICA** ALLO SVILUPPO DELL'AB. L'ESPOSIZIONE AI **FATTORI AMBIENTALI SCATENANTI** (ALLERGENI, MA NON SOLO) RAPPRESENTA L'ALTRA COMPONENTE FONDAMENTALE PER IL MANIFESTARSI DELLA MALATTIA.

FATTORI AMBIENTALI SCATENANTI

- **STIMOLI ALLERGENICI**

SOPRATTUTTO I POLLINI DI GRAMINACEE E DI PARIETARIA, I DERIVATI DELL'ACARO DERMAOPHAGOIDES PTERONYSSINUS E I DERIVATI EPIDERMICI DI ANIMALI DOMESTICI

- **AGENTI INFETTIVI**

INFEZIONI VIRALI (VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE, VIRUS PARAINFLUENZALI, ADENOVIRUS, RINOVIRUS) E DA MYCOPLASMA PNEUMONIAE

- **AGENTI IRRITATIVI**

ARIA FREDDA, NEBBIA, ARIA SATURA DI POLVERI, ANIDRITE SOLFOROSA, BLOSSIDO DI AZOTO, FUMO DI SIGARETTA, INSETTICIDI

- **AGENTI OCCUPAZIONALI**

TOLUENE DI ISOTIOCIANATO

- **AGENTI FARMACOLOGICI E CHIMICI**

FARMACI:

ACIDO ACETILSALICILICO (ASA) E FARMACI ANTIINFIAMMATORI NON-STEROIDI (FANS), SOPRATTUTTO QUELLI DI 1° GENERAZIONE, INIBITORI

SIA DELLA CICLOOSSIGENASI 1 CHE DELLA CICLOOSSIGENASI 2. TRA L'ASA E GLI ALTRI FANS CI SONO "REAZIONI CROCIATE".

LA PATOGENESI DELLE REAZIONI ALL'ASA ED AI FANS NON E' ALLERGICA. L'EFFETTO FAVORENTE L'ASMA SEMBRA SIA DOVUTO ALL'INIBIZIONE DELLA CICLOOSSIGENASI 1 (PER QUESTO SONO STATI STUDIATI E SONO GIA' IN COMMERCIO FANS SELETTIVI ANTI-CICLOOSSIGENASI 2).

I PAZIENTI CON INTOLLERANZA ALL'ASA SONO CARATTERIZZATI DA UN'EVOLUZIONE CLINICA PECULIARE: ESSI INFATTI SVILUPPANO DAPPRIMA UNA RINITE CRONICA CON SINUSITE IPERPLASTICA, SUCCESSIVAMENTE POLIPOSII NASALE E ASMA BRONCHIALE.

AGENTI CHIMICI (CONSERVANTI E COLORANTI):

BENZOATO DI SODIO, TARTRAZINA, SALICILATI, GLUTAMMATI

- **ESERCIZIO FISICO**
- **STIMOLI PSICOEMOTIVI**
- **REFLUSSO GASTROESOFAGEO**

L'ASMA ALLERGICO, SCATENATO DA ALLERGENI BEN IDENTIFICATI, E' ANCHE DEFINITO "**ASMA ESTRINSECO**"

L'ASMA NON ALLERGICO, SCATENATO DA ALTRI FATTORI CON MECCANISMI NON IgE-MEDIATI, E' ANCHE CHIAMATO "**ASMA INTRINSECO**".

DIAGNOSI

- **QUADRO CLINICO CARATTERISTICO**
- ANDAMENTO EVENTUALMENTE STAGIONALE O QUADRO CLINICO SCATENATO DALL'**EPOSIZIONE A PARTICOLARI ALLERGENI O SOSTANZE**

IRRITANTI PRESENTI NELL'AMBIENTE ,O DALL'ESERCIZIO FISICO, O DAL FREDDO, O DA UNA FORTE EMOZIONE

- **PROVE ALLERGOMETRICHE CUTANEE**
- **PRIST E RAST, TEST MOLECOLARI DEGLI ALLERGENI**
- **EOSINOFILIA EMATICA**
- **PROVE DI SCATENAMENTO (SOTTO STRETTO CONTROLLO MEDICO)**

LO STATO DI GRAVITA' DELLA MALATTIA VIENE VALUTATO, OLTRE CHE SULLA BASE DI PARAMETRI CLINICI, ANCHE MEDIANTE:

- **I TEST DI FUNZIONALITA' RESPIRATORIA (PROVE SPIROMETRICHE, IL CUI PARAMETRO PIU' IMPORTANTE E' RAPPRESENTATO DAL FLUSSO ESPIRATORIO MISURATO TRA IL 25% E IL 75% DEL VOLUME ESPIRATORIO FORZATO, "FEV 25-75%, CHE CONSENTE DI VALUTARE IL GRADO DI OSTRUZIONE DELLE PICCOLE VIE AEREE).**
NEL MONITORAGIO FREQUENTE SI UTILIZZA IL UN PARAMETRO PIU' SEMPLICE, IL **PICCO DI FLUSSO ESPIRATORIO (PEF)**, CHE CORRISPONDE AL MASSIMO FLUSSO CHE IL PAZIENTE E' IN GRADO DI GENERARE IN UNA MANOVRA DI ESPIRAZIONE FORZATA, MISURA CHE PUO' ESSERE FATTA CON STRUMENTI SEMPLICI E DI BASSO COSTO ANCHE NEL DOMICILIO DEL PAZIENTE.
INILTRE, LE PROVE SPIROMETRICHE PRIMA E DOPO TRATTAMENTO CON FARMACI BRONCODILATATORI CI (PROVE SPIROMETRICHE DINAMICHE) CI PERMETTONO DI VALUTARE IL GRADO DI BRONCOSTRUZIONE "FUNZIONALE" E "STRUTTURALE"
- **LA EMOGASANALISI (STUDIO DEI GAS NEL SANGUE, IN PARTICOLARE O2 E CO2)**

STRATEGIA TERAPEUTICA

1. LA **TERAPIA** DEVE ESSERE INSTAURATA **PRIMA POSSIBILE** E NON DEVE LIMITARSI ALLE SOLE **FASI DI RIACUTIZZAZIONE**
2. **IL TRATTAMENTO DEVE ESSERE CONTINUATO FINO A COMPLETA REGRESSIONE**, QUANDO E' POSSIBILE, **DELLA FLOGOSI BRONCHIALE**
3. SOLTANTO NEL CASO IN CUI SIA STATO POSSIBILE **"SPEGNERE" LA FLOGOSI**, LA TERAPIA DI MANTENIMENTO SARA' IN GRADO DI CONTROLLARE ADEGUATAMENTE LA MALATTIA

PROVVEDIMENTI TERAPEUTICI

- **PREVENZIONE DELL'ESPOSIZIONE** DEI PAZIENTI AGLI AGENTI SCATENANTI, ALLERGENI ED ALTRI
- **CORTISONICI PER VIA INALATORIA**: RAPPRESENTANO LA TERAPIA PIU' IMPORTANTE, IN QUANTO, AI COMUNI DOSAGGI TERAPEUTICI, ANCHE PER PERIODI MOLTO PROTRATTI, GLI EFFETTI COLLATERALI APPAIONO TRASCURABILI A FRONTE DI UN NETTO MIGLIORAMENTO A BREVE E LUNGO TERMINE DEL QUADRO CLINICO-FUNZIONALE. I CORTISONOCI APPAIONO GLI UNICI FARMACI IN GRADO DI INTERFERIRE CON QUASI TUTTE LE COMPONENTI DELLA FLOGOSI.
- **CORTISONICI PER OS**: ALCUNI PAZIENTI, DEFINITI CORTISONO-DIPENDENTI, HANNO IL CONTROLLO CLICICO DELLA MALATTIA SOLO SE ASSUMONO CORTISONICI PER OS (EFFETTI COLLATERALI IMPORTANTI DI QUESTI FARMACI: "CUSHING IATROGENO")
- **"BRONCODILATATORI"** (BETA2-STIMOLANTI, TEOFILLINA)
- PROFILASSI FARMACOLOGICA CON **DISODIOCROMOGLICATO O NEDOCROMILE**
- **FARMACI ANTI-LEUCOTRIENICI**, UTILI SOPRATTUTTO, MA NON SOLO, NELL'ASMA IN CUI C'E' INTOLLERANZA ANCHE ALL'ASPIRINA
- **TERAPIA IPOSENSIBILIZZANTE SPECIFICA**, NELL'ASMA ALLERGICO CON ALLERGENE/I BEN IDENTIFICATO/I
- **NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE** (CICLOSPORINA NEI PAZIENTI RESUSTENTI ALLA TERAPIA CORTISONICA, ANTICORPI ANTI-IgE, ALTRE)

ALLERGIA ALIMENTARE

COMPRENDE UN COMPLESSO DI **SITUAZIONI ANATOMO-CLINICHE PROVOCATE DALL'INGESTIONE DI ALIMENTI** E SOSTENUTE DA **MECCANISMI DI ORDINE IMMUNOLOGICO**.

DI ALTRA NATURA SONO I MECCANISMI ALLA BASE DELLA COSIDDETTA **"INTOLLERANZA ALIMENTARE"**, RISULTATO DI UN'ABNORME RISPOSTA ALL'INGESTIONE DI ALIMENTI **NON SOSTENUTA DA MECCANISMI IMMUNOLOGICI**.

L'INTOLLERANZA ALIMENTARE PUO' ESSERE DOVUTA ALL'INGESTIONE DI ALIMENTI CONTAMINATI (SOSTANZE CHIMICHE COME L'ISTAMINA O TOSSINE); A PROPRIETA' FARMACOLOGICHE DEGLI ALIMENTI STESSI (CAFFEINA, TIRAMINA, ECC.); A DISORDINI METABOLICI (DEFICIT DI LATTASI); INFINE A RISPOSTE IDIOSINCRASICHE DELL'OSPITE.

L'ALLERGIA ALIMENTARE HA UNA PREVALENZA DEL 4-6% NEI BAMBINI, DELL' 1-2% NEI GIOVANI, <1% NEGLI ADULTI

EZIOPATOGENESI DELL'ALLERGIA ALIMENTARE

PROTEINE DI LATTE, UOVO, FRUMENTO, NOCI E SEMI, PESCE, CIPOLLA, AGLIO, POMODORO, GAMBERI, CARNE DI MAIALE, SOIA, LEGUMI, ECC.

VENENDO A CONTATTO CON LE CELLULE IMMUNOCOMPETENTI DEI TESSUTI LINFOIDI ASSOCIATI ALLA MUCOSA DELL'APPARATO DIGERENTE, INDUCONO SENSIBILIZZAZIONE IMMUNITARIA (**NELL'80% DEI CASI INTERVENGONO REAZIONI ALLERGICHE IgE-MEDIATE, NEGLI ALTRI REAZIONI DA IMMUNOCOMPLESSI O REAZIONI CELLULO-MEDIATE**).

IL FENOMENO E' FAVORITO DA ACIDORI DRI A GASTRICA, GASTROENTERITI, DEFICIT DI IgA, IMMATURITA' DEL SISTEMA IMMUNITARIO COME NEI NEONATI.

LA FLOGOSI ALLERGICA CHE CONSEGU E A INGESTIONE DELL'ALLERGENE SI REALIZZA PRINCIPALMENTE A LIVELLO GASTROINTESTINALE, MA POSSONO ESSERE COINVOLTI ALTRI DISTRETTI (CUTE E SOTTOCUTE, MUCOSA NASALE E BRONCHIALE)

UN PROBLEMA DI GRANDE IMPORTANZA E' RAPPRESENTATO DAI

FENOMENI DI CROSS-REATTIVITA' TRA ALLERGENI ALIMENTARI E ALLERGENI INALANTI: IN NUMEROSI PAZIENTI SI OSSERVA UNA SENSIBILIZZAZIONE CROCIATA TRA ALIMENTI E POLLINI DERIVANTI DA PIANTE ANCHE MOLTO DIVERSE TRA LORO.

SINTOMATOLOGIA

- **MANIFESTAZIONI GASTRINTESTINALI:**

INSORGONO ½-2 ORE DOPO L'INGESTIONE, CARATTERIZZATE DA NAUSEA, VOMITO, DOLORI ADDOMINALI, FLATULENZA, DIARREA.

NEL TEMPO, SI PUO' AVERE SANGUE OCCULTO NELLE FECI, MALASSORBIMENTO, ENTEROPATIE PROTEINO-DISPERDENTE, OCCLUSIONE INTESTINALE FUNZIONALE, GASTROENTERITE EOSINOFILA MUCOSA O SIEROSA, COLON IRRITABILE.

POSSIBILE ANCHE UN'ASINTOMATOLOGIA ORALE ALLERGICA, CON PRURITO E ANGIOEDEMA DELLE LABBRA, DELLA LINGUA E DEL PALATO AL CONTATTO CON L'ALIMENTO, DI SOLITO FRUTTA E VERDURA FRESCHE

- **MANIFESTAZIONI CUTANEE:**

ORTICARIA, ANGIOEDEMA, AGGRAVAMENTO DI DERMATITE ATOPICA E DERMATITE ERPETIFORME

- **MANIFESTAZIONI RESPIRATORIE:**

RINITE E ASMA, SOPRATTUTTO NELL'INFANZIA

- **MANIFESTAZIONI NEUROPSICHICHE:**

ANCHE ALCUNE FORME DI EMICRANIA E DI EPILESSIA SEMBRA POSSANO ESSERE CORRELATE AD ALLERGIE ALIMENTARI (ALCUNE DI QUESTE FORME SI SONO RISOLTE INFATTI CON L'ELIMINAZIONE DELL'ALIMENTO ALLERGIZZANTE)

- POSSIBILI CASI GRAVISSIMI DI ANAFILASSI SISTEMICA (**SHOCK ANAFILATTICO**) CON RISCHIO PER LA VITA.

DIAGNOSI

BASATA SU:

- ANAMNESI
- PROVE ALLERGOLOGICHE CUTANEE
- PRIST E RAST
- EOSINOFILIA EMATICA
- DIETE DI ELIMINAZIONE
- TEST DI SCATENAMENTO (SOTTO STRETTO CONTROLLO MEDICO)

BISOGNA ANCHE ESCLUDERE UNA PARASSITOSI INTESTINALE CHE TALVOLTA PUO' DARE SINTOMI GASTROINTESTINALI E ORTICARIA-ANGIOEDEMA.

TERAPIA

- ELIMINAZIONE DELL'ALIMENTO RESPONSABILE
- DISODIOCROMOGLICATO
- ANTISTAMINICI
- CORTISONICI NELLE FORME PIU' GRAVI

ALLERGIE CUTANEE

- DERMATITE ATOPICA
- ORTICARIA E ANGIOEDEMA

DERMATITE ATOPICA (DA)

LA DERMATITE ATOPICA E' UNA MALATTIA INFIAMMATORIA DELLA CUTE DI TIPO ECZEMATOSO, A EZIOPATOGENESI MULTIFATTORIALE, CHE SI ASSOCIA FREQUENTEMENTE A IPERPRODUZIONE DI IgE E A FAMILIARITA' ATOPICA.

NEI PAESI OCCIDENTALI COLPISCE CIRCA IL 10% DELLA POPOLAZIONE INFANTILE MENTRE NEL'ETA' ADULTA L'INCIDENZA E' DELL'1-3% DELLA POPOLAZIONE.

EZIOPATOGENESI

I FATTORI EZIOLOGICI E AGGRAVANTI LA DA AGISCONO SULLA BASE DI UNA **PREDISPOSIZIONE GENETICA** E SONO RAPPRESENTATI DA:

- SENSIBILIZZAZIONE AD ALLERGENI INALANTI (NEL 70-80% DEI CASI SONO PRESENTI IgE SPECIFICHE PER DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS)
- SENSIBILIZZAZIONE AD ALLERGENI ALIMENTARI (NEL 25% DEI CASI SONO PRESENTI IgE SPECIFICHE PER UOVA, LATTE, FRUMENTO, PESCE)
- "INTOLLERANZA" AD ALIMENTI
- STRESS PSICOEMOTIVI

SEDI DIVERSE SECONDO L'ETA':

- NEL LATTANTE LESIONI PREVALENTEMENTE ESSUDATIVE A GUANCE, FRONTE, CUOIO CAPELLUTO, PIEGHE RETROAURICOLARI
- NELL'INFANZIA LESIONI PREVALENTEMENTE LICHENIFICATE A PIEGHE DI GOMITI E GINOCCHIA, POLSI, CAVIGLIE, MANI E COLLO
- NELL'ADOLESCENZA QUADRO SIMILE CON LOCALIZZAZIONE AL VOLTO, PIEGHE CUTANEE, AL PALMO DELLE MANI E DEI PIEDI.

DEVE ESSERE TENUTO PRESENTE CHE I SOGGETTI AFFETTI DA DERMATITE ATOPICA FINO DAI PRIMI ANNI DI VITA, NELL'80% DEI CASI SVILUPPANO NELL'ADOLESCENZA RA O AB ALLERGICO.

IL RARO RISCONTRO DI FAMILIARITA' E DI ASSOCIAZIONE CON MALATTIE ATOPICHE, DI ELEVATI LIVELLI DI IgE SPECIFICHE PER ALLERGENI INALANTI E ALIMENTARI, NONCHE' LA RARA INSORGENZA IN ETA' INFANTILE COSTITUISCONO I PRINCIPALI CARATTERI DISTINTIVI **"DERMATITE DA CONTATTO"** (DERMATITE SCATENATA A REAZIONE DEL SISTEMA IMMUNITARIO, CON MECCANISMO CELLULO-MEDIATO, A UNA O PIU' SOSTANZE CHIMICHE CHE VENGONO A CONTATTO CON LA CUTE).

DIAGNOSI

E' SOPRATTUTTO CLINICO-ANAMNESTICA E SI AVVALE ANCHE DEI TEST ALLERGOMETRICI CUTANEI, DEL DOSAGGIO DELLE IgE (PRIST E RAST), DELLA PRESENZA DI EOSINOFILIA EMATICA.

TERAPIA

- **NORME IGIENICO-AMBIENTALI E DIETETICHE** PER RIDURRE I CONTATTI CON GLI ALLERGENI
- **TERAPIA TOPICA: CORTISONICI**
- **TERAPIA GENERALE: ANTISTAMINICI E NELLE FORME GRAVI CORTICOSTEROIDI E/O CICLOSPORINA**

ORTICARIA E ANGIOEDEMA

L'ORTICARIA E' UNA MANIFESTAZIONE CUTANEA MONOMORFA CARATTERIZZATA DALLA COMPARSA DI POMFI RILEVATI, INTENSAMENTE PRURIGINOSI, LOCALIZZATI O DIFFUSI A TUTTO IL CORPO.

L'ANGIOEDEMA E' INVECE CARATTERIZZATO DA EDEMA A LIVELLO DEL DERMA PROFONDO E DEL SOTTOCUTE CON ASPETTO NORMALE DELLA CUTE; L'EDEMA PUO' INTERESSARE ANCHE LE MUCOSE.

FREQUENTEMENTE L'ORTICARIA E L'ANGIO-EDEMA COESISTONO IN UNO STESSO PAZIENTE.

SONO MALATTIE MOLTO FREQUENTI (E' COLPITO IL 20% DELLE PERSONE ALMENO UNA VOLTA NELLA VITA).

VENGONO CONSIDERATE **"ORTICARIA CRONICA"** LE FORME CHE PERSISTONO PER UN PERIODO DI OLTRE 2 MESI: PER QUESTE FORME L'EZIOLOGIA RIMANE SCONOSCIUTA NELL'80% DEI CASI PER CUI SI PARLA DI "ORTICARIA CRONICA IDIOPATICA".

ORTICARIA

EZIOGENESI

SOLO IN UNA MINORANZA DEI CASI L'ORTICARIA RICONOSCE UN MECCANISMO PATOGENETICO ALLERGICO IgE-MEDIATO (IN PARTICOLARE NELLE ALLERGIE ALIMENTARI). IN ALTRI CASI SONO IN GIOCO REAZIONI DI INTOLLERANZA A FARMACI O AD ALIMENTI.

NELLA GRAN PARTE DEI CASI LA DEGRANULAZIONE DEI MASTOCITI CON CONSEGUENTE LIBERAZIONE DI ISTAMINA, CHE RAPPRESENTA IL FENOMENO CENTRALE DELLA FISIOPATOLOGIA DELL'ORTICARIA, RICONOSCE ALTRI MECCANISMI, CHE COINVOLGONO DI VOLTA IN VOLTA IL COMPLEMENTO, I NEUROPEPTIDI, ALTRE MOLECOLE.

QUADRI CLINICI

ESISTONO NUMEROSE FORME DI "ORTICARIA FISICA", TUTTE CARATTERIZZATE DALLA FACILITA' ALLA DEGRANULAZIONE MASTOCITARIA DA PARTE DI STIMOLI FISICI:

- **ORTICARIA DA FREDDO**
- **ORTICARIA COLINERGICA (IN SEGUITO A SFORZO FISICO, A DOCCIA CALDA, A SUDORAZIONE, A STATI DI ANSIA)**
- **ORTICARIA DA PRESSIONE**
- **ORTICARIA SOLARE**
- **ORTICARIA-VASCULITE**
- **ORTICARIA IDIOPATICA CRONICA**
- **MASTOCITOSI CUTANEA**

TERAPIA

- **CERCARE DI EVITARE O ATTENUARE GLI EVENTI SCATENANTI**
- **ANTISTAMINICI**
- **CORTISONICI**
- **IMMUNOSOPPRESSORI NELL'ORTICARIA-VASCULITE ASSOCIATA ALLE CONNETTIVITI**

ANGIOEDEMA

DETTO ANCHE **EDEMA ANGIONEUROTICO** O **EDEMA DI QUINCKE**, E' CARATTERIZZATO DA EPISODI DI **EDEMA A CARICO DELLA CUTE E DELLE MUCOSE**.

SI DISTINGUONO UN ANGIOEDEMA **ACQUISITO** E UN ANGIOEDEMA **EREDITARIO**.

L'ANGIOEDEMA ACQUISITO PUO' ESSERE DOVUTO A MECCANISMI DI **ALLERGIA O INTOLLERANZA ALIMENTARE** O PUO' ESSERE L'ESPRESSIONE CLINICA DI UNA **REAZIONE AVVERSA A FARMACI**.

L'ANGIOEDEMA EREDITARIO E' DOVUTO AD UN DEFICIT CONGENITO DELL'INIBITORE DELLA C1-ESTERASI C1 INH (DEFICIT TIPO I: **DEFICIT QUANTITATIVO**, CON MOLECOLA <30% DEL LIVELLO FISIOLÓGICO; DEFICIT TIPO II: **DEFICIT QUALITATIVO**, CON MOLECOLA QUANTITATIVAMENTE NORMALE, MA NON FUNZIONANTE).

EZIOPATOGENESI

NELL'ANGIOEDEMA ALLERGICO O DA INTOLLERANZA I MEDIATORI DELLA FLOGOSI (**CHININE**), LIBERATI DAI MASTOCITI E DALLE ALTRE CELLULE COINVOLTE, PROVOCANO AUMENTO DELLA PERMEABILITA' VASCOLARE ED EDEMA.

L' C1INH FRENA L'ATTIVITA' DELLA CASCATA COMPLEMENTARE ED INOLTRE INIBISCE LA CALLICREINA, LA PLASMINA E IL FATTORE DI HAGEMAN ATTIVATO. IL DEFICIT DELLA MOLECOLA INDUCE **AUMENTO DELLA BRADICHININA** E DI ALTRI FATTORI CHININO-SIMILE, CHE HANNO UNA POTENTE CAPACITA' DI AUMENTARE LA PERMEABILITA' VASCOLARE.

ESISTE ANCHE UNA FORMA ACQUISITA DI DEFICIT DI C1INH, SECONDARIO ALLA PRESENZA DI AUTOANTICORPI ANTI-C1INH, NEL CORSO DI MALATTIE AUTOIMMUNI (LES) E NEOPLASIE SOPRATTUTTO DEI LINFOCITI B.

SINTOMATOLOGIA

L'ANGIOEDEMA E' CARATTERIZZATO DA EPISODI DI EDEMA CUTANEO O DELLE MUCOSE SPESSO PRECEDUTO DA TRAUMI LOCALI. LA CUTE SOVRASTANTE E' NORMALE E NON PRURIGINOSA. L'EDEMA PERSISTE PER ALMENO 2 O 3 GIORNI.

NELLE FORME PIU' GRAVI, L'EDEMA SI ESTENDE ANCHE ALLA MUCOSA GASTROENTERICA E AL LARINGE, PROVOCANDO RISPETTIVAMENTE DOLORE ADDOMINALE E VOMITO CHE POSSONO SIMULARE UN ADDOME ACUTO O PRODURRE UN'OSTRUZIONE ACUTA DELLE PRIME VIE AEREE CHE, SE NON PRONTAMENTE TRATTATA, PUO' PORTARE A MORTE PER ASFISSIA.

L'ASSENZA DI UN'ANAMNESI POSITIVA PER ANGIOEDEMA EREDITARIO NELL'AMBITO DELLA FAMIGLIA NON ESCLUDE LA DIAGNOSI DI MALATTIA. GLI EPISODI COMPAIONO GENERALMENTE DURANTE LA PUBERTA', MA POSSONO RENDERSI EVIDENTI PER LA PRIMA VOLTA ANCHE IN ETA' ADULTA. IL DEFICIT TIPO I RAPPRESENTA L'80-85% DEI CASI, IL DEFICIT TIPO II RAPPRESENTA IL 10-15% DEI CASI.

TERAPIA

IL TRATTAMENTO DELL'ATTACCO ACUTO DI ANGIOEDEMA EREDITARIO SI BASA SULLA SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA DI C1 INH. SE E' PRESENTE EDEMA LARINGEO SI DEVE ASSOCIARE ADRENALINA SOTTOCUTE. LA PROFILASSI DEGLI ATTACCHI PREVEDE L'USO DI ORMONI ANDROGENI: TALI FARMACI SONO IN GRADO DI INDURRE UN INCREMENTO DEI LIVELLI DI C1 INH AGENDO SULLA SINTESI EPATICA DELL'ENZIMA.

SHOCK ANAFILATTICO

LO SHOCK ANAFILATTICO, O ANAFILASSI SISTEMICA, RAPPRESENTA LA MANIFESTAZIONE CLINICA PIU' GRAVE E POTENZIALMENTE LETALE NELL'AMBITO DELLE MALATTIE ALLERGICHE.

E' SCATENATO DA ANTIGENI INTRODOTTI GENERALMENTE PER VIA PARENTERALE.

LE "REAZIONI ANAFILATTICHE" IgE-MEDIATE SI DISTINGUONO DALLE "REAZIONI ANAFILATTOIDI", CAUSATE DALLA LIBERAZIONE DEI MEDIATORI DI MASTOCITI E BASOFILI PER STIMOLI NON IgE-MEDIATI, MA I QUADRI CLINICI SONO SIMILI.

LE REAZIONI ANAFILATTICHE E ANAFILATTOIDI POSSONO COINVOLGERE CUTE, APPARATO RESPIRATORIO, CARDIOCIRCOLATORIO E GASTROINTESTINALE CON MANIFESTAZIONI VARIABILI DA QUADRI LIEVI FINO A MORTE IN BREVE TEMPO.

EZIOPATOGENESI

CAUSE PIU' FREQUENTI DELLO SHOCK ANAFILATTICO IgE-MEDIATO:

- **SIERI ETEROLOGHI** (ANTITOSSINA TETANICA E DIFTERICA)
- **ORMONI** (INSULINA, ACTH, TSH)
- **ENZIMI** (RELAXINA, CHIMOTRIPSINA, TRIPSINA, L-ASPARAGINASI, PAPAINA)
- **VACCINI** (TOSSOIDE TETANICO, VACCINI CONTENENTI DERIVATI DELL'UOVO COME QUELLO DELL'INFLUENZA E DEL MORBILLO)
- **VELENO DI IMENOTTERI**
- **ESTRATTI ALLERGENICI USATI PER LA DIAGNOSI**

- **ESTRATTI ALLERGENICI USATI PER LA TERAPIA** (TERAPIA IPOSENSIBILIZZANTE)
- **ALIMENTI** (CROSTACEI, MOLLUSCHI, SEDANO, CAROTE, NOCCIOLE, FRUTTA FRESCA)
- **DESTRANI**
- **FARMACI** (PENICILLINA, CEFALOSPORINE, TETRACICLINE, NITROFURANTOINA, STREPTOMICINA)
- **VITAMINE** (TIAMINA)
- **ALTRE**

REAZIONI ANAFILATTOIDI NON IgE-MEDIATE:

- **MEDIATE DAL COMPLEMENTO** (REAZIONE DA TRASFUSIONE IN SOGGETTI CON DEFICIT DI IgA)
- REAZIONI MEDIATE DAI DERIVATI DELL'ACIDO ARACHIDONICO (**ASA E ALTRI FANS**)
- REAZIONI DA AGENTI CHE DEGRANULANO DIRETTAMENTE I MASTOCITI/BASOFILI (**OPPIACEI, MEZZI DI CONTRASTO SOPRATTUTTO IODATI, ALTRI**)
- ANAFILASSI DA **ESERCIZIO FISICO**
- **IDIOPATICA**

PATOGENESI

NELLE REAZIONI ANAFILATTICHE, DOPO L'ESPOSIZIONE A UN ALLERGENE SI HA LA **LIBERAZIONE IMPROVVISA E MASSICCIA DI MEDIATORI (IN PARTICOLARE ISTAMINA, LEUCOTRIENI, PROSTAGLANDINE E FATTORE ATTIVANTE LE PIASTRINE PAF).**

NELLE REAZIONI ANAFILATTOIDI SI HA LA LIBERAZIONE DEGLI STESSI MEDIATORI CON MECCANISMO NON IgE-MEDIATO.

ISTOPATOLOGIA

SI NOTA CONGESTIONE ED EDEMA A CARICO DI GLOTTIDE, BRONCHI, POLMONI, MILZA, FEGATO, POSSIBILE NECROSI MIOCARDICA, A LIVELLO BRONCHIALE SECRETO ABBONDANTE NEL LUME, NEL POLMONE EMORRAGIE E ATELECTASIE, DANNI ALL'ENDOTELIO VENULARE POSTCAPILLARE.

SINTOMATOLOGIA

E' VARIABILE IN BASE AL TIPO DI ANTIGENE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE ED IN GENERE COMPARE DOPO POCHI MINUTI DAL CONTATTO.

SI HANNO MANIFESTAZIONI CLINICHE A CARICO DI:

- **CUTE** (ERITEMA, PRURITO, ORTICARIA, EDEMA DELLA CUTE E DELLE MUCOSE)
- **APPARATO RESPIRATORIO** (OSTRUZIONE PRIME VIE AEREE, EDEMA LARINGEO, BRONCO-OSTRUZIONE)
- **APPARATO CIRCOLATORIO** (SHOCK, GRAVE IPOTENSIONE PER VASODILATAZIONE IMPONENTE E AUMENTO DELLA PERMEABILITA' VASCOLARE, ARITMIE, INFARTO, COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA)
- **APPARATO GASTROINTESTINALE** (NAUSEA, VOMITO, DIARREA)
- **SISTEMA NERVOSO CENTRALE** (AGITAZIONE, ANSIA, PERDITA DI COSCIENZA)
- QUADRO PARTICOLARE E' **L'ANAFILASSI CHE CONSEGUE A SFORZO FISICO 30-60 MINUTI DOPO L'INGESTIONE DI ALIMENTI AI QUALI IL PAZIENTE E' ALLERGICO**

DIAGNOSI

AGEVOLE IN BASE AI SINTOMI E ALLA STORIA DI ESPOSIZIONE A SOSTANZE CAPACI DI PROVOCARE ANAFILASSI

TERAPIA

- Farmaco "**SALVAVITA**":
ADRENALINA SOTTOCUTE O ENDOVENA
- CORTISONICI ENDOVENA
- ANTISTAMINICI ENDOVENA
- BRONCODILATATORI BETA2-STIMOLANTI
- INFUSIONE DI LIQUIDI ISOTONICI ENDOVENA
- EVENTUALMENTE SOMMINISTRAZIONE DI FARMACI PER AUMENTARE LA PRESSIONE ARTERIALE
- INTUBAZIONE ENDOTRACHEALE
- SOMMINISTRAZIONE DI OSSIGENO

SINDROMI REATTIVE A MEDICAMENTI

DEFINIZIONE

LE SINDROMI REATTIVE A MEDICAMENTI RAPPRESENTANO UN COMPLESSO DI MANIFESTAZIONI CLINICHE DOVUTE A REAZIONI IMPREVEDIBILI CONSEGUENTI ALLA SOMMINISTRAZIONE DI FARMACI.

ESSE POSSONO ESSERE CONSEGUENTI A:

1. INTOLLERANZA

(QUANDO IL FARMACO DETERMINA UN EFFETTO QUALITATIVAMENTE NORMALE, MA QUANTITATIVAMENTE AUMENTATO)

2. IDIOSINCRASIA

(REAZIONE QUALITATIVAMENTE ABNORME, DIVERSA DA QUELLA DESIDERATA E CHE NORMALMENTE IL FARMACO SVOLGE)

3. ALLERGIA

(MANIFESTAZIONI CLINICHE SOSTENUTE DA **MECCANISMI PATOGENETICI IMMUNOLOGICI**):

- **REAZIONI IgE-MEDIATE**

INSORGONO RAPIDAMENTE, GENERALMENTE ENTRO 10-20 MINUTI DALLA SOMMINISTRAZIONE DEL FARMACO E SONO CARATTERIZZATE DA QUADRI CLINICI CHE VARIANO DA FORME DI ORTICARIA-ANGIOEDEMA FINO A REAZIONI SISTEMICHE GRAVI DI EDEMA DELLA GLOTTIDE E DI SHOCK ANAFILATTICO (PENICILLINA, SIERI ETEROLOGHI, INSULINA, ACTH)

- **REAZIONI CITOLITICHE O CITOTOSSICHE**

SONO MEDIATE DA ANTICORPI IgG O IgM, OPERANTI ESSENZIALMENTE NELLE IMMUNOCITOPENIE DA FARMACI (ANEMIE EMOLITICHE, TROMBOCITOPENIE, GRANULOCITOPENIE)

- **REAZIONI DA IMMUNOCOMPLESSI**

NE SONO ESEMPI LA MALATTIA DA SIERO, LE VASCULITI DA IPERSENSIBILITA' E ALCUNE NEFROPATIE

- **REAZIONI CELLULO-MEDIATE**

NELLE DERMATITI DA CONTATTO, NELLE REAZIONI MACULO-PAPULOSE AD ANTIBIOTICI BETA-LATTAMICI (PENICILLINE E CEFALOSPORINE)

4. REAZIONI PSEUDOALLERGICHE

(MANIFESTAZIONI CLINICHE SOVRAPPONIBILI A QUELLE DOVUTE A REAZIONI ALLERGICHE, MA SOSTENUTE DA **MECCANISMI PATOGENETICI NON-IMMUNOLOGICI**), IN CUI I MECCANISMI PATOGENETICI IN CAUSA SONO:

LIBERAZIONE DIRETTA DI MEDIATORI CHIMICI DAI MASTOCITI E DAI BASOFILI

ATTIVAZIONE DEL COMPLEMENTO CON FORMAZIONE DI ANAFILOTOSSINE C3A E C5A IN GRADO DI INDURRE DEGRANULAZIONE MASTOCITARIA (MECCANISMO PREVALENTE NELLE REAZIONI AI MEZZI DI CONTRASTO)
SBILANCIAMENTO TRA LA RIDOTTA PRODUZIONE DI PROSTAGLANDINE E L'AUMENTO DI FORMAZIONE DI LEUCOTRIENI (MECCANISMO PREVALENTE NELLE REAZIONI AD ASA E FANS)
INIBIZIONE DELLA DEGRADAZIONE DELLA BRADICHININA (MECCANISMO PREVALENTE NELLE REAZIONI AD ACE-INIBITORI)

NEGLI STATI UNITI DAL 2% AL 5% DEI RICOVERI OSPEDALIERI ANNUI SONO DOVUTI A REAZIONI AVVERSE A FARMACI.

FORME GRAVI SI VERIFICANO NEL 6,7% DEI PAZIENTI RICOVERATI E SONO IMPLICATE NELLO 0,3% DI TUTTI I CASI DI MORTE IN AMBIENTE OSPEDALIERO (NEGLI STATI UNITI COSTITUISCONO LA SESTA CAUSA DI MORTE).

I FARMACI ANTIMICROBICI, IN PARTICOLARE GLI ANTIBIOTICI BETA-LATTAMICI, L'ASA E I FANS, I SULFAMIDICI SONO RESPONSABILI DI CIRCA IL 40-50% DI TUTTI I CASI DI SINDROMI REATTIVE A MEDICAMENTI.

EZIOPATOGENESI

NELLE REAZIONI ALLERGICHE E/O PSEUDOALLERGICHE E' DIMOSTRATO IL RUOLO DI:

- **FATTORI DI RISCHIO CORRELATI AL PAZIENTE** (ETA', SESSO, ATOPIA, FATTORI GENETICI, FAMILIARITA', ANAMNESI POSITIVA)
- **FATTORI DI RISCHIO CORRELATI AL FARMACO** (STRUTTURA, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DOSE, DURATA E FREQUENZA DEL TRATTAMENTO, ESPOSIZIONE OCCULTA)
- **FATTORI DI RISCHIO CORRELATI A TERAPIE E MALATTIE CONCOMITANTI** (ES. BETA-BLOCCANTI PER REAZIONI A PENICILLINA, MEZZI DI CONTRASTO E ASA; ASMA BRONCHIALE, INFEZIONE DA EBV, LEUCEMIA LINFATICA CRONICA, AIDS PER REAZIONI ALLA PENICILLINA)

SINTOMATOLOGIA

MANIFESTAZIONI POLIMORFE:

MANIFESTAZIONI SISTEMICHE (ANAFILASSI E FEBBRE DA FARMACI)

MANIFESTAZIONI CUTANEE (ORTICARIA-ANGIOEDEMA, ERITEMA FISSO, ERITEMA NODOSO, ERITEMA POLIMORFO, SINDROME DI STEVEN-JOHNSON, SINDROME DI LYELL, DERMATITI DA CONTATTO)

MANIFESTAZIONI RESPIRATORIE (ASMA, FIBROSI POLMONARE INTERSTIZIALE, POLMONITE EOSINOFILA)

MANIFESTAZIONI EMATOLOGICHE (EOSINOFILIA, ANEMIE EMOLITICHE, ANEMIE APLASTICHE, TROMBOCITOPENIE, AGRANULOCITOSI)

MANIFESTAZIONI EPATICHE

MANIFESTAZIONI RENALI

DIAGNOSI

SE IL FARMACO SOMMINISTRATO È UNICO, LA DIAGNOSI È AGEVOLE.
NELL'AMBITO DI UNA TERAPIA CON PIÙ FARMACI, TALVOLTA È DIFFICILE
L'INDIVIDUAZIONE PRECISA DEL FARMACO CAUSA DELLA REAZIONE AVVERSA.

**I TEST CUTANEI SONO UTILI PER INDIVIDUARE L'ALLERGIA ALLA
PENICILLINA, ALL'INSULINA E AI MIORILASSANTI.**

**LA RICERCA DELLE IgE SPECIFICHE È UTILE PER INDIVIDUARE L'ALLERGIA
ALLA PENICILLINA.**

TERAPIA

- **SOSPENSIONE DELLA SOMMINISTRAZIONE DEL FARMACO**
- **CORTISONICI E ANTISTAMINICI, ADRENALINA NELLE REZIONI PIÙ
GRAVI**, PER IL TRATTAMENTO DELLE MANIFESTAZIONI CLINICHE
CONSEGUENZA DELLE REAZIONI AVVERSE AL FARMACO
- **SOSTITUZIONE DEL FARMACO** CON UN ALTRO CHE NON ABBA
REAZIONE CROCIATA CON QUELLO CHE HA DATO LA REAZIONE AVVERSA

MALATTIE AUTOIMMUNITARIE

DEFINIZIONE

IL SISTEMA IMMUNITARIO HA IL COMPITO DI CONSERVARE L'INTEGRITA' DELL'ORGANISMO, COMBATTENDO CONTINUE BATTAGLIE CONTRO TUTTO CIO' CHE E' ESTRANEO E POTENZIALMENTE NOCIVO PER ESSO. CIO' PRESUPPONE CHE ESSO SAPPIA RICONOSCERE IL "SELF" E CHE ABBIAM "IMPARATO" A NON REAGIRE CONTRO DI ESSO.

ESISTONO PERO' DELLE

SITUAZIONI PATOLOGICHE IN CUI SI VERIFICA CHE IL SISTEMA IMMUNITARIO NON RICONOSCE PIU' COME "SELF" IL PROPRIO ORGANISMO E PARADOSSALMENTE LO ATTACCA E LO DANNEGGIA COME FOSSE UN "NEMICO":

SI INSTAURA COSI' UNA ***" MALATTIA AUTOIMMUNITARIA "*** .

CLASSIFICAZIONE

LA "GUERRA" ASSURDA CHE IL SISTEMA IMMUNITARIO SCATENA PUO' AVERE COME **"BERSAGLIO"**:

MOLECOLE DIFFUSE NELL'ORGANISMO, PRESENTI IN TUTTE O QUASI TUTTE LE CELLULE O I TESSUTI, E ALLORA SI VERIFICA UNA **"MALATTIA AUTOIMMUNITARIA NON ORGANO-SPECIFICA"**, (**"CONNETTIVITI" E "ARTRITI CRONICHE AUTOIMMUNITARIE"**)

MOLECOLE LOCALIZZATE SU UN SOLO TIPO DI CELLULE O ALL'INTERNO DI UN SOLO ORGANO DELL'ORGANISMO, E ALLORA SI VERIFICA UNA **"MALATTIA AUTOIMMUNITARIA ORGANO-SPECIFICA"**.

EZIOLOGIA

LA **CAUSA** DI QUESTI EVENTI E' ATTUALMENTE **SCONOSCIUTA**.

CON **DUE ECCEZIONI**, CHE RIGUARDANO DUE CONNETTIVITI:

- LA "**CRIOGLOBULINEMIA MISTA**" CHE E' SCATENATA DAL **VIRUS C DELL'EPATITE**
- IL "**LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO FARMACOLOGICO**", IN CUI E' INDIVIDUABILE IL FARMACO CHE HA SCATENATO LA MALATTIA.

PATOGENESI

NON E' ANCORA CHIARA.

DUE ELEMENTI FONDAMENTALI CONCORRONO ALLA MANIFESTAZIONE DELL'EVENTO AUTOIMMUNITARIO PATOLOGICO:

1. **FATTORE GENETICO, "TERRENO GENETICO PREDISPONENTE" DELLA PERSONA**, CHE SI TRADUCE IN UN MAGGIOR RISCHIO DI AMMALARSI DI UNA MALATTIA AUTOIMMUNITARIA SE SI DOVESSE VERIFICARE L'INCONTRO CON UNO O PIU' FATTORI SCATENANTI

2. FATTORI SCATENANTI

PER QUANTO RIGUARDA IL **FATTORE GENETICO** CHE PREDISPONE A QUESTE MALATTIE:

IL RUOLO PIU' IMPORTANTE, ANCHE SE NON ESCLUSIVO, E' QUELLO SVOLTO DALL' **HLA**, DOVE RISIEDONO I **GENI CHE CONTROLLANO LA RISPOSTA IMMUNE** (HLA DI CLASSE I E, SOPRATTUTTO, HLA DI CLASSE II).

INFATTI SPESSO LE MALATTIE AUTOIMMUNITARIE SI ASSOCIANO CARATTERISTICAMENTE AD ALCUNI GENI HLA PARTICOLARI

- ANCHE **DEFICIT IMMUNITARI** COME LA **CARENZA CONGENITA DI FATTORI DEL COMPLEMENTO** O IL **DEFICIT DI IgA** POSSONO PREDISPORRE ALLO SVILUPPO DI QUESTE MALATTIE
- RUOLO PATOGENETICO IMPORTANTE SEMBRA AVERE UN **DIFETTO NEL MECCANISMO DELL'"APOPTOSI"**, MORTE CELLULARE PROGRAMMATA, CHE INTERVIENE QUALE MOMENTO IMPORTANTE NELL'ORGANISMO ANCHE NEL

PROCESSO DI "SELEZIONE NEGATIVA" NEI CONFRONTI DEI LINFOCITI AL FINE DI ELIMINARE I CLONI AUTOREATTIVI, AGGRESSIVI NEI CONFRONTI DELLE MOLECOLE "SELF".

- **DIFETTO NEL MECCANISMO DI CONTROLLO PERIFERICO DELLA TOLLERANZA IMMUNOLOGICA, PER SQUILIBRIO FUNZIONALE DEL SISTEMA LIFOCITI Treg / LINFOCITI TH17**

I **FATTORI SCATENANTI** POSSONO ESSERE:

- **AGENTI INFETTIVI**, SOPRATTUTTO VIRALI.

TRA I MECCANISMI IPOTIZZABILI CON CUI I MICROBI POSSANO AGIRE:

"LINFOTROPISMO" DELL'AGENTE INFETTIVO, CON INDUZIONE NEI LINFOCITI COLPITI DI ATTIVITA' FUNZIONALI ABERRANTI (AD ESEMPIO IL VIRUS C DELL'EPATITE, IL VIRUS DI EPSTAIN-BARR E I RETROVIRUS HTLV HANNO UNO SPICCATO LINFOTROPISMO)

"MIMETISMO MOLECOLARE" DELL'AGENTE INFETTIVO: SITUAZIONE DI SOMIGLIANZA TRA MOLECOLE DEL MICROBO E MOLECOLE DELL'ORGANISMO OSPITE, PER CUI SI HA LA POSSIBILITA' DI UNA "CROSS-REATTIVITA'" DEL SISTEMA IMMUNITARIO NEI CONFRONTI DELLE MOLECOLE DELL'AGENTE INFETTIVO INVASORE E CONTEMPORANEAMENTE CONTRO LE MOLECOLE "SELF" CHE SOMIGLIANO ANTIGENICAMENTE A QUELLE DEL MICROBO.

- **FATTORI CHIMICI**

- **FARMACI**
- **SOSTANZE CHIMICHE**

- **FATTORI ORMONALI**

- **ESTROGENI** (LA "PILLOLA" CONTRACCETTIVA)

- **FATTORI FISICI**

- **SOLE**

- **STRESS PSICHICI** ("ASSE PSICO-NEURO-ORMONO-IMMUNITARIO")

- **STRESS FISICI** (CORTI SOLO)
- **TRAUMI** (ESPOSIZIONE DI "ANTIGENI SEQUESTRATI")
- **FATTORI ANCORA SCONOSCIUTI**, CHE CAUSANO UNA PERDITA DELLA FISIOLOGICA "TOLLERANZA" IMMUNITARIA NEI CONFRONTI DEL "SELF".

MALATTIE AUTOIMMUNITARIE SISTEMICHE (CONNETTIVITI)

CLASSIFICAZIONE

- **LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**
- **ARTRITE REUMATOIDE**
- **SCLEROSI SISTEMICA**
- **POLIMIOSITE-DERMATOMIOSITE**
- **SINDROME DI SJÖGREN**
- **SINDROMI DA SOVRAPPOSIZIONE**
 - **CONNETTIVITE MISTA**
 - **OVERLAP SINDROMI**
- **FASCITE DIFFUSA**
- **PANNICULITE RICORRENTE**
- **POLICONDRITE RICORRENTE**
- **SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI**
- **CONNETTIVITE INDIFFERENZIATA**

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

E' LA CONNETTIVITE PIÙ CARATTERISTICA, IN QUANTO NEI PAZIENTI AFFETTI DA QUESTA MALATTIA ABBIAMO UNO **SPETTRO DI PRODUZIONE DI AUTOANTICORPI VASTISSIMO E MOLTO VARIO**.

QUESTA MALATTIA HA UNA **PREVALENZA MEDIA DICHIARATA DI 1 CASO OGNI 10000 PERSONE**, MA È SICURAMENTE PIÙ FREQUENTE SE SI CONSIDERANO TUTTE LE FORME CLINICHE E SE SI MIGLIORANO LE CAPACITÀ DIAGNOSTICHE.

COLPISCE NOVE VOLTE PIÙ LE DONNE RISPETTO AGLI UOMINI, SOPRATTUTTO IN UNA ETÀ COMPRESA TRA I 15 E I 40 ANNI.

EZIOLOGIA

SCONOSCIUTA (DESCRITTA UNA FORMA DI LES NEI CANI DOVUTO AD UN VIRUS).

VARIANTE DI LES SECONDARIA ALL'ASSUNZIONE DI ALCUNI FARMACI: COSIDDETTO "**LES FARMACOLOGICO**" (FARMACI COINVOLTI: ANTICONVULSIVANTI IDANTOINICI, CLORPROMAZINA, IDRALAZINA, ISONIAZIDE, PROCAINAMIDE)

PATOGENESI

GLI **AUTOANTICORPI** PROVOCANO **LESIONI ALL'ORGANISMO**

- **DIRETTAMENTE**
- ATTRAVERSO LA FORMAZIONE DI **IMMUNOCOMPLESSI**
- CON LA COOPERAZIONE DEL **COMPLEMENTO**
- CON LA COOPERAZIONE DI **CELLULE CITOTOSSICHE**.

QUADRO CLINICO

SINTOMI GENERALI:

FEBBRE, ASTENIA, PERDITA DI PESO, MALESSERE GENERALE.

COMPROMISSIONE DI ORGANI ED APPARATI:

- **ARTICOLAZIONI E MUSCOLI:**

LE **MANIFESTAZIONI ARTICOLARI** POSSONO ESSERE CLASSIFICATE IN 4 GRUPPI

- a) ARTRALGIE
- b) POLIARTRITE MIGRANTE ACUTA O SUBACUTA
- c) POLIARTRITE CRONICA SENZA EROSIONI OSSEE
- d) COMPROMISSIONE DELLE STRUTTURE TENDINEO-LEGAMENTOSE DELLE MANI, PIÙ RARAMENTE DEI PIEDI, CHE CAUSANO DEVIAZIONE DELLE DITA CHE, A DIFFERENZA DELLA ARTRITE REUMATOIDE, SONO PASSIVAMENTE RIDUCIBILI E NON SONO ACCOMPAGNATE DALLA PERDITA DEL MOVIMENTO.

I QUADRI SUDETTI POSSONO ANCHE PRESENTARSI ASSOCIATI (ES. POLIARTRITE CRONICA DELLE MANI SENZA EROSIONI OSSEE MA CON DEVIAZIONE ARTICOLARE).

PRESSOCHÈ TUTTE LE ARTICOLAZIONI POSSONO ESSERE COLPITE, MA QUELLE PIÙ FREQUENTEMENTE INTERESSATE SONO LE GINOCCHIA E LE PICCOLE ARTICOLAZIONI DELLE MANI (SOPRATTUTTO LE INTERFALANGEE PROSSIMALI).

E' CARATTERISTICA NEL LES LA DISCREPANZA FRA ENTITÀ DEL DOLORE E GRAVITÀ DEL QUADRO CLINICO E RADIOLOGICO A LIVELLO ARTICOLARE;

L'INTERESSAMENTO MUSCOLARE, CARATTERIZZATO DA MIALGIE GENERALIZZATE E DEBOLEZZA MUSCOLARE, PREVALENTEMENTE A LIVELLO PROSSIMALE E DURANTE LE FASI DI ESACERBAZIONE DELLA MALATTIA, SI RISCONTRA NEL 40% CIRCA DEI MALATI. UN INTERESSAMENTO MIOFITICO, SPESSO ASSOCIATO AD UN INNALZAMENTO DEL CPK E DA QUADRI EMG E BIOPTEICI CHE VANNO DALL'ASSENZA ALL'ASSENZA DI ALTERAZIONI FINO A QUELLE TIPICHE DELLA POLIMIOSITE, È PRESENTE NEL 5-11% DEI CASI.

- **CUTE:** RUSH (CARATTERISTICO IL RUSH "A FARFALLA" DEL VOLTO!), QUADRI SIMIL-ORTICARIOIDI, ERITEMA PERIUNGUEALE;
- **CAPELLI:** ALOPECIA
- **RENI:** GLOMERULONEFRITE
- **VASI:** FENOMENO DI RAYNAUD, VASCULITI GRAVI INTERESSANTI QUALSIASI DISTRETTO DELL'ORGANISMO
- **SISTEMA NERVOSO CENTRALE:** LESIONI VASCULITICHE, FENOMENI ISCHEMICI, PSICOSI DEPRESSIVA
- **POLMONI E PLEURA:** PLEURITE, POLMONITE, FIBROSI POLMONARE INTERSTIZIALE, IPERTENSIONE POLMONARE
- **CUORE:** PERICARDITE, MIOCARDITE, ENDOCARDITE, ANGINA PECTORIS, INFARTO PER CORONARITE
- **APPARATO GASTROENTERICO:** EPATITE
- **CELLULE DEL SANGUE:** ANEMIA EMOLITICA, TROMBOCITOPENIA, LEUCOPENIA, LINFOPENIA.

ESAMI DI LABORATORIO

- **AUTOANTICORPI POSITIVI:**
ANTICORPI ANTI-NUCLEO, ANTICORPI ANTI-DNA A DOPPIA ELICA, ANTICORPI ANTI-ANTIGENI NUCLEARI ESTRAIBILI (**ANTI-SM**), ANTICORPI ANTICARDIOLIPINA ED ALTRI ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI;
- **VES MOLTO ELEVATA;**
- **GAMMA-GLOBULINE AUMENTATE;**
- **FRAZIONI COMPLEMENTARI C3 E/O C4 DIMINuite;**
- **IMMUNOCOMPLESSI CIRCOLANTI AUMENTATI;**
- **LA VDRL (SIERODIAGNOSI PER LA LUE) PUÒ RISULTARE FALSAMENTE POSITIVA.**

ESAMI STRUMENTALI

GLI ACCERTAMENTI STRUMENTALI POSSONO ESSERE MOLTEPLICI, MA IN PRIMA ISTANZA PER UN CORRETTO INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO È NECESSARIO ESEGUIRE ALMENO UN RX DEL TORACE, UNA ECOGRAFIA ED UN ESAME RX DELLE ARTICOLAZIONI INTERESSATE.

CRITERI DIAGNOSTICI ARC (ASSOCIAZIONE DEI REUMATOLOGI AMERICANI)

- 1) RUSH MALARE
- 2) RUSH DISCOIDE
- 3) FOTOSENSIBILITÀ
- 4) ULCERE ORALI
- 5) ARTRITE
- 6) SIEROSITE
- 7) ALTERAZIONI RENALI
- 8) ALTERAZIONI NEUROLOGICHE
- 9) ALTERAZIONI EMATOLOGICHE
- 10) ALTERAZIONI IMMUNOLOGICHE (ANTICORPI ANTI-DSDNA, ANTICORPI ANTI-SM, LIVELLI AUMENTATI DEGLI ANTICORPI ANTICARDIOLIPINA E/O POSAITIVITA' LEL LAC))
- 11) ANTICORPI ANTINUCLEARI

SI PUÒ FARE DIAGNOSI DI LES SE SONO PRESENTI 4 O PIÙ CRITERI, SUCCESSIVAMENTE O SIMULTANEAMENTE, IN QUALUNQUE PERIODO DI OSSERVAZIONE.

TERAPIA FARMACOLOGICA

IMMUNOSOPPRESSORI, CORTISONICI, FANS

PREVENZIONE SECONDARIA

- RIPARARSI DALLA LUCE INTENSA DEL SOLE, UTILIZZANDO ALL'OCCORRENZA CREME A PROTEZIONE INTEGRALE
- PREVENIRE LA GRAVIDANZA NELLE FASI ACUTE DI MALATTIA
- NON ASSUMERE ASSOLUTAMENTE LA "PILLOLA" ANTICONCEZIONALE, IN QUANTO QUESTA PUÒ ESSERE UN FATTORE DI AGGRAVAMENTO DELLA MALATTIA E/O DI GRAVI COMPLICAZIONI DI ESSA.

ARTRITE REUMATOIDE

E' UNA CONNETTIVITE CARATTERIZZATA FONDAMENTALMENTE DA UNA **POLIARTRITE CRONICA** (POLIARTRITE= COLPITE PIÙ DI 4 ARTICOLAZIONI; OLIGOARTRITE= COLPITE FINO A 4 ARTICOLAZIONI; MONOARTRITE= COLPITA 1 SOLA ARTICOLAZIONE). PUÒ COLPIRE QUASI TUTTE LE ARTICOLAZIONI, IN PARTICOLARE **LE ARTICOLAZIONI DIARTRODALI**. INOLTRE **PUÒ INTERESSARE, TALVOLTA, ANCHE ORGANI INTERNI DELL'ORGANISMO**.

ARTRITE (E NON ARTROSI!): **INFIAMMAZIONE** DELLE ARTICOLAZIONI A PARTENZA DALLA **MEMBRANA SINOVIALE** DELLA CAPSULA ARTICOLARE (**SINOVITE**).

ANCHE LE ALTRE STRUTTURE DELL'ORGANISMO CHE HANNO UN'EQUIVALENTE DELLA MEMBRANA SINOVIALE POSSONO ESSERE COLPITE DALLA MALATTIA, COME LE **GUAINE TENOSINOVIALI DEI TENDINI** E LE **BORSE SIEROSE**: QUESTO EVENTUALE INTERESSAMENTO HA LO STESSO SIGNIFICATO DI UNA ARTRITE.

LA MEMBRANA SINOVIALE SI ISPESISCE, PROLIFERA, SI TRASFORMA IN UN **"PANNO SINOVIALE"** CHE **"AGGREDISCE"** LA **CARTILAGINE ARTICOLARE E L'OSSO SUBCONDRALE** CON:

- a) **DISTRUZIONE DELLA CARTILAGINE**
- b) **EROSIONI DELL'OSSO SUBCONDRALE**
- c) **EVOLUZIONE IN FIBROSI**
- d) **POSSIBILE METAPLASIA OSSEA ED ANCHIOSI FIBROSO-OSSEA**

QUINDI È UNA **ARTRITE GRAVE, A TENDENZA DISTRUTTIVA E DEFORMANTE, INVALIDANTE !**

EPIDEMIOLOGIA

IN ITALIA COLPISCE IN MEDIA **1 PERSONA OGNI 300**.

TUTTE LE ETÀ POSSONO ESSERE COLPITE, CON UN PICCO **TRA I 30 E I 50 ANNI**.

LE DONNE SONO COLPITE TRE VOLTE PIÙ DEGLI UOMINI.

EZIOPATOGENESI

EZIOLOGIA: SCONOSCIUTA.

PATOGENESI: ATTIVAZIONE DEL SISTEMA IMMUNITARIO CON ADDENSAMENTO DI LINFOCITI E PLASMACELLULE NELLA MEMBRANA SINOVIALE E PRESENZA DI NUMEROSI NEUTROFILI NEL LIQUIDO SINOVIALE; A CIÒ SEGUE L'ATTACCO E LA DISTRUZIONE DELLE STRUTTURE ARTICOLARI (QUINDI PROBABILE **PROCESSO AUTOIMMUNITARIO CONTRO ANTIGENI-SELF**).

CLINICA

SINTOMI GENERALI

FEBBRICOLA, AFFATICABILITÀ, INAPPETENZA, DIMAGRIMENTO.

SINTOMI E SEGNI LOCALI

LE ARTICOLAZIONI PIÙ FREQUENTEMENTE COLPITE SONO:

- a) **QUELLE DELLE MANI: MCF (SOPRATTUTTO 2° E 3°), IFP. (LE IFD NON SONO MAI COLPITE!)**
- b) **I POLSI**
- c) **LE GINOCCHIA**
- d) **I PIEDI (SOPRATTUTTO LE MTF)**
- e) **IL TRATTO CERVICALE DEL RACHIDE, MENTRE IL RESTO DELLA COLONNA VERTEBRALE È ECCEZIONALMENTE COLPITO.**

L'INTERESSAMENTO ARTICOLARE HA LE CARATTERISTICHE DI SIMMETRICITÀ, FISSITÀ E PROGRESSIVITÀ.

LE ARTICOLAZIONI SI PRESENTANO CON QUESTE CARATTERISTICHE:

- **TUMEFUZIONE ARTICOLARE PER IL "PANNINO SINOVIALE" ED IL VERSAMENTO ENDOARTICOLARE**
- **CALORE**
- **DOLORE DI TIPO INFIAMMATORIO**
- **LIMITAZIONE DEI MOVIMENTI**
- **RIGIDITA' MATTUTINA PROLUNGATA**
- **NEL TEMPO IPOTROFIA MUSCOLARE, SUBLUSSAZIONI E LUSSAZIONI ARTICOLARI, ANCHIOSI ARTICOLARE**

N.B. L'INTERESSAMENTO DEL RACHIDE CERVICALE È POTENZIALMENTE MOLTO PERICOLOSO IN QUANTO, IN SEGUITO A SUBLUSSAZIONI O LUSSAZIONI ARTICOLARI SI POSSONO VERIFICARE LESIONI GRAVI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE.

NELL'ARTRITE REUMATOIDE VI PUÒ ESSERE ANCHE L'INTERESSAMENTO DI ORGANI INTERNI: **POLMONE. CUORE, VASI, OCCHI, SISTEMA NERVOSO PERIFERICO, SISTEMA NERVOSO CENTRALE.**

INOLTRE I PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE PRESENTANO SPESSO UNA **OSTEOPOROSI GENERALIZZATA.**

QUADRO RADIOLOGICO ARTICOLARE

RX STANDARD

- **OSTEOPOROSI PARAARTICOLARE**
- **TUMEFUZIONE DEI TESSUTI MOLLI**

- RIDUZIONE DELL'INTERLINEA ARTICOLARE
- EROSIONI OSSEE
- PSEUDOCISTI OSSO SUBCONDRALE
- NEL TEMPO: SUBLUSSAZIONI E LUSSAZIONI ARTICOLARI, FUSIONE DEI CAPI ARTICOLARI

➤ **PER UNA DIAGNOSTICA PIU' PRECOCE:
ECOGRAFIA, TAC, RMN**

PER EVIDENZIARE VERSAMENTI ENDOARTICOLARI E LA IPERTROFIA DELLA MEMBRANA SINOVIALE CON FORMAZIONE DEL "PANNO SINOVIALE".

LABORATORIO

- VES AUMENTATA
- PCR AUMENTATA
- FATTORE REUMATOIDE PRESENTE
- ANTICORPI ANTI-PEPTIDE CICLICO CITRULLINATO (ANTI-CCP) PRESENTE
- GAMMA-GLOBULINE AUMENTATE
- BETA2-MICROGLOBULINEMIA AUMENTATA

N.B.

NEL 25% DEI CASI IL FATTORE REUMATOIDE E GLI ANTICORPI ANTI-CCP SONO ASSENTI !

CRITERI DIAGNOSTICI ARC/EULAR 2010

A. INTERESSAMENTO ARTICOLARE (numero di articolazioni)	Score
1 grande articolazione	0
2- 10 grandi articolazioni	1
1-3 piccole articolazioni con o senza coinvolgimento delle grandi articolazioni	2
4-10 piccole articolazioni con o senza coinvolgimento delle grandi articolazioni	3
> 10 articolazioni + almeno 1 piccola articolazione	5
B. SIEROLOGIA (necessario almeno 1 test)	
FR negativo e ACPA negativi	0
FR a basso titolo e ACPA a basso titolo	2
FR ad alto titolo o ACPA ad alto titolo	3
C. REATTANTI DI FASE ACUTA (necessario almeno 1 test)	
PCR normale e VES normale	0
PCR elevata o VES elevata	1
D. DURATA DEI SINTOMI	
< 6 settimane	0
> 6 settimane	1

FR = fattore reumatoide; ACPA = anticorpi anti peptidi citrullinati ciclici;
PCR = proteina C reattiva; VES = velocità di eritrosedimentazione

Per classificare un paziente con artrite reumatoide definita è necessario un punteggio totale maggiore od uguale a 6.

TERAPIA FARMACOLOGICA

- IMMUNOSOPPRESSORI (METHOTREXATE, CICLOSPORINA, ALTRI)
- CORTISONICI
- FANS
- EVACUAZIONE DI NOTEVOLI VERSAMENTI ENDOARTICOLARI E INFILTRAZIONE LOCALE DI CORTISONICI
- FARMACI "BIOTECNOLOGICI" (ANTI-TNF ALFA, ECC.)

+ RIPOSO FUNZIONALE DELLE ARTICOLAZIONI COLPITE

+ DIETA A BASE DI PESCE, VERDURE, FRUTTA, CARNI BIANCHE

CENNI DI KINESITERAPIA

UNA VOLTA CHE LA MALATTIA È STATA MESSA SOTTO CONTROLLO, CHE IL PROCESSO FLOGISTICO È RIENTRATO, GRAZIE ALLA TERAPIA FARMACOLOGICA ED AL RIPOSO, ALLORA È IMPORTANTISSIMO INTERVENIRE CON UNA **KINESITERAPIA RIABILITATIVA**. QUESTA DEVE CONSISTERE IN UNA **GINNASTICA MEDICA ARTICOLARE PASSIVA ED ATTIVA ISOTONICA-ISOMETRICA** AL FINE DI RECUPERARE LA FUNZIONALITÀ ARTICOLARE (RECUPERO MASSIMO GRADO DI ESCURSIONE ARTICOLARE + RECUPERO TROFISMO E FORZA MUSCOLARE).

N.B.

PRIMA DI INIZIARE UNA KINESITERAPIA AD UN PAZIENTE CON ARTRITE REUMATOIDE FAR EFFETTUARE SEMPRE UNA RADIOGRAFIA DELLA COLONNA CERVICALE CON, IN PARTICOLARE, STUDIO DELLA REGIONE ATLANTO-EPISTROFEA-PROCESSO ODONTOIDE: INFATTI, IN CASO DI UNA SUBLUSSAZIONE MISCONOSCIUTA, CON LA KINESITERAPIA SI PUÒ PROVOCARE UNA LUSSAZIONE COMPLETA CON DANNI GRAVISSIMI AL SISTEMA NERVOSO CENTRALE!

TERAPIA CHIRURGICA ORTOPEDICA

- **TUTORI** PER PREVENIRE E COMBATTERE LE DEFORMITÀ ARTICOLARI
- INTERVENTI CHIRURGICI PER **SINOVIECTOMIA**, PER **RIDUZIONE DI LUSSAZIONI**, PER **ROTTURE TENDINEE** E PER **SOSTITUZIONE PROTESICA DI ARTICOLAZIONI DISTRUTTE**.

ARTRITE PSORIASICA

E' L' ARTRITE AUTOIMMUNE PIU' DIFFUSA NELLA POPOLAZIONE GENERALE

E' UNA ARTRITE CHE FA PARTE DEL GRUPPO DELLE **SPONDILOENTESOARTRITI**

E' UNA **ARTRITE AUTOIMMUNE**, DOVUTA AL FATTO CHE **UNA PARTE DEL NOSTRO SISTEMA IMMUNITARIO DI DIFESA ATTACCA PARADOSSALMENTE, ASSURDAMENTE IL NOSTRO CORPO, IN PARTICOLARE ARTICOLAZIONI - TENDINI - COLONNA VERTEBRALE - BACINO.**

COLPISCE **ALMENO UNA PERSONA SU 100**, MA, SE SI CONSIDERANO ANCHE LE FORME A LIEVE ESPRESSIVITA' CLINICA, E' ANCORA PIU' DIFFUSA.

E' UNA ARTRITE CHE **PUO' COMPARIRE A QUALSIASI ETA' DELLA VITA (NELLA MIA PIU' PICCOLA PAZIENTE E' INIZIATA A 2 ANNI !)**.

E' DOVUTA A **DUE FATTORI** :

1. PREDISPOSIZIONE GENETICA

2. FATTORI SCATENANTI: IL PIU' FREQUENTE E POTENTE FATTORE SCATENANTE E' UNO **STATO DI STRESS PSICHICO CHE LA PERSONA VIVE DENTRO DI SE'.**

LA PREDISPOSIZIONE GENETICA DETERMINA UNA FORTE FAMILIARITA', PER CUI SE IN UNA FAMIGLIA C'E' LA PSORIASI E/O SI HANNO I GENI DI PREDISPOSIZIONE ALLA PSORIASI, C'E' UN AUMENTATO RISCHIO DI ANDARE INCONTRO ALL' ARTRITE PSORIASICA: SE UN FAMILIARE HA L'ARTRITE PSORIASICA O ANCHE LA SOLA PSORIASI, C'E' UN SIGNIFICATIVO AUMENTATO RISCHIO DI AVERE L'ARTRITE PSORIASICA PER I FIGLI, I FRATELLI, LE SORELLE, FINO AI CUGINI DI 1° GRADO !

INFATTI LA **" MALATTIA PSORIASICA "** PUO' MANIFESTARSI COME :

1. PSORIASI DELLA PELLE

SOPRATTUTTO DEI GOMITI, A VOLTE APPENA ACCENNATA; MA ANCHE SPESSO DEL CUOIO CAPELLUTO, CON "CROSTICINE" E FORFORA, CHE FREQUENTEMENTE E'

SCAMBIATA ERRONEAMENTE PER DERMATITE SEBORROICA; DIETRO LE ORECCHIE E ALL'ATTACCATURA DEI CAPELLI ALLA NUCA; ALLA CUTE DELLE ORECCHIE, DOVE DA' UNA SPECIE DI "ECZEMA" FORFOROSO E PRURIGINOSO; PIU' RARAMENTE ALLA CUTE DELLE GINOCCHIA, DELL'OMBELICO, SOTTO LA PIANTA DEI PIEDI, AL CALCAGNO, ALLA PIEGA GLUTEA.



PSORIASI DELLA PELLE AI GOMITI

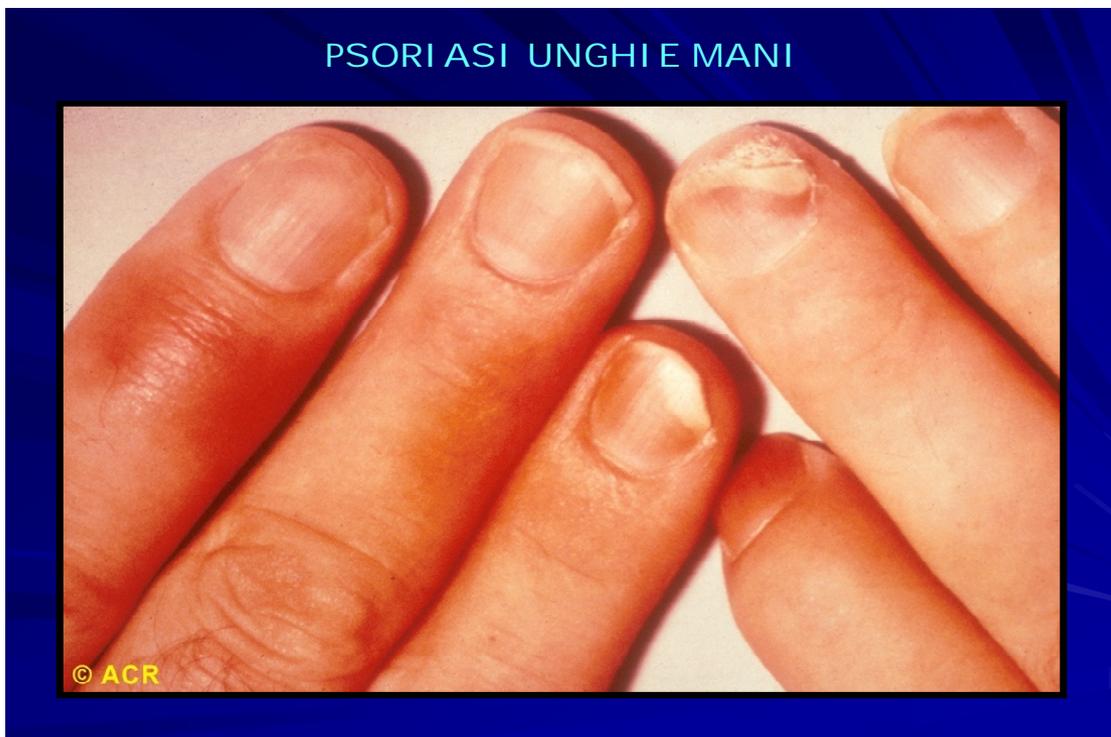
2. ONICOPSORIASI

CIOE' PSORIASI DELLE UNGHIE. PUO' COLPIRE UNA O PIU' UNGHIE, SPESSO INTERESSATE LE UNGHIE DEGLI ALLUCI: L'ERRORE PIU' FREQUENTE, FATTO ANCHE DA MEDICI, E' FARE UNA DIAGNOSI SBAGLIATA DI MICOSI, CIOE' DI INFEZIONE DI FUNGHI ALLE UNGHIE.

SI MANIFESTA CON ISPESSIMENTO DELL'UNGHIA, CON FORMAZIONE DI UNA SOSTANZA BIANCASTRA SOTTO L'UNGHIA, CON IRREGOLARITA' DELLA SUPERFICIE DELL'UNGHIA, CHE APPARE STRIATA, CON ZONE OPACHE, SOLCHI, A VOLTE FINO ALLA PERDITA DELL'UNGHIA E SUA RICRESCITA (NATURALMENTE I PRODOTTI PER I FUNGHI APPLICATI ALL'UNGHIA SONO INEFFICACI, L'UNGHIA "NON GUARISCE MAI"; A VOLTE C'E' UNA INFEZIONE DI FUNGHI SOPRA UN'UNGHIA PSORIASICA, PER CUI CI SONO TUTT'E DUE LE COSE!) (VEDI FOTO).



ESEMPIO DI PSORIASI DELLE UNGHIE (UNGHIA DELL'ALLUCE)



Onicopsoriasi



QUADRO MISTO DI PSORIASI DELLE UNGHIE DELLE MANI E DEI PIEDI

3. PSORIASI DELLA PELLE E/O DELLE UNGHIE + ARTRITE

(E L'ARTRITE PUO' COLPIRE QUALSIASI ARTICOLAZIONE, LA COLONNA VERTEBRALE, IL BACINO)

L'ARTRITE PUO' INIZIARE CON L' INFIAMMAZIONE DI UN SINGOLO GINOCCHIO,

E L'ERRORE E' DI ANDARE DALL'ORTOPEDICO CHE NON HA LA COMPETENZA SPECIALISTICA PER CAPIRE CHE POTREBBE ESSERE L'INIZIO DI UNA ARTRITE PSORIASICA !

CON LA CONSEGUENZA CHE, CHE DOPO USUALMENTE AVER TOLTO IL LIQUIDO E/O FATTO UNA INFILTRAZIONE DI CORTISONE, NON RIUSCENDO A GUARIRE IL GINOCCHIO, **SPESSE L' ORTOPEDICO PROPONE ED ESEGUE UNA ARTROSCOPIA PER " FARE UNA PULIZIA DEL GINOCCHIO "** :

IL RISULTATO E', IN GENERE, UN **AGGRAVAMENTO DELL'INFIAMMAZIONE PSORIASICA DEL GINOCCHIO !**

**ALLE MANI A VOLTE PUO' COLPIRE IN MANIERA
CATTERISTICA LE ARTICOLAZIONI INTERFALANGEE
DISTALI (VEDI FOTO)**

O PUO' COLPIRE SOLO UN POLSO / O I DUE POLSI



L'ARTRITE PSORIASICA SPESSO COLPISCE ANCHE I **TENDINI** DEL CORPO, CON LA CARATTERISTICA "**ENTESITE**", CIOE' L'**INFIAMMAZIONE DEL PUNTO DI ATTACCO DEI TENDINI SULL'OSSO.**

ZONE PIU' SPESSO INTERESSATE :

- A. SPALLE (PERIARTRITE DI SPALLA)**
- B. ANCHE (PERIARTRITE DELL'ANCA/TROCANTERITE)**
- C. GOMITI (EPICONDILITE, EPI TROCLEITE)**
- A. CALCAGNI (TENDINITE DEL TENDINE D'ACHILLE/
TALLONITE, FASCITE PLANTARE)**
(VEDI FOTO)

Entesite del Tendine d'Achille

Vi sono forme cliniche di Artrite Psoriasica
a Predominante o Esclusivo coinvolgimento Entesitico



ALTRO SEGNO FREQUENTE :

SINDROME DEL TUNNEL CARPALE BILATERALE

UN ALTRO SEGNO POSSIBILE DELLA ARTRITE PSORIASICA E' L'
**INFIAMMAZIONE DI UN DITO INTERO, COSIDDETTO "DITO
A SALSICCIO", " DATTILITE"** (VEDI FOTO).



QUELLI DELLA FOTO SONO 2 ESEMPI DI "DITO A SALSICCIOTTO", "DATTILITE" DELLE DITA DEI PIEDI, MA LA STESSA COSA PUO' ACCADERE AD UN DITO / PIU' DITA DELLE MANI (VEDI FOTO)



L'ARTRITE PSORIASICA PUO' INFIAMMARE LA COLONNA VERTEBRALE, IL BACINO E I GLUTEI, CON DOLORE CERVICALE, LOMBARE, SACRALE O A LIVELLO DEL SEDERE.

CARATTERISTICA E' LA COSIDDETTA "LOMBALGIA INFIAMMATORIA" E LA COSIDDETTA " PSEUDOSCIATICA MOZZA " (VEDI TABELLE)

"MAL DI SCHIENA" (LOMBALGIA INFIAMMATORIA)

- IL PAZIENTE VIENE SVEGLIATO DI NOTTE DALLA LOMBALGIA
- IL PAZIENTE RIFERISCE LOMBALGIA AL RI SVEGLIO MATTUTINO
- ALLA LOMBALGIA SI ASSOCIA RIGIDITA' RTI COLARE/MUSCOLARE
- *IL PAZIENTE RIFERISCE CHE LA LOMBALGIA E LA RIGIDITA VANNO VIA O SI ATTENUANO CON I MOVIMENTI ARTICOLARI / MUSCOLARI*
- LA LOMBALGIA E LA RIGIDITA' RI COMPAIONO DOPO PROLUNGATO RIPOSO, AD ESEMPIO DOPO ESSERE STATI SEDUTI SU UN DIVANO PER MOLTO TEMPO
- IL PAZIENTE RIFERISCE DI SOFFRIRE SPESSO DI "SCIATICHE" MONOLATERALI O BILATERALI, CON DOLORE CHE SI IRRADIA AI GLUTEI E TALVOLTA ALLA PARTE POSTERIORE DELLA COSCIA

DOLORE DA SACROILEITE

"PSEUDOSCIATICA MOZZA"

- Il dolore dalla regione glutea si può irradiare posteriormente fino alla coscia (si arresta però sempre prima del ginocchio), determinando il quadro della cosiddetta "pseudosciatica mozza"
- Il dolore può essere monolaterale ed intermittente, tuttavia, entro qualche mese, può divenire persistente e bilaterale nei casi di sacroileite bilaterale e si accompagna a rigidità
- Il dolore non si accompagna a disturbi neurologici, tipici della sindrome sciatalgica vera, quali formicolii, zone di cute addormentata, deficit dei riflessi neuromuscolari e deficit muscolari

ATTENZIONE:

QUESTI SINTOMI IN GENERE INIZIANO IN ETA' GIOVANILE O MEDIA ETA', NON IN ETA' AVANZATA !!!

ATTENZIONE:

UN PAZIENTE PUO' AVERE L'ARTRITE PSORIASICA SENZA AVERE LA PSORIASI ALLA PELLE NE' ALLE UNGHIE !

ATTENZIONE:

2 PERSONE SU 3 DELLE PERSONE CHE HANNO UNA ARTRITE PSORIASICA IN ATTO HANNO LE ANALISI PERFETTAMENTE NORMALI, COMPRESA LA VES E LA PROTEINA C REATTIVA DELL'INFIAMMAZIONE !!!

ATTENZIONE:

I REFERTI RADIOGRAFICI E DI RISONANZA MAGNETICA CHE RIGUARDANO LE ARTICOLAZIONI E LA COLONNA VERTEBRALE DEI PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA POSSONO ESSERE SBAGLIATI, IN QUANTO NON TUTTI I RADIOLOGI SONO ESPERTI DELLE LESIONI RADIOLOGICHE DETERMINATE DA

QUESTA MALATTIA E QUINDI TALUNI NON SANNO RICONOSCERE LE ALTERAZIONI TIPICHE DELL'ARTRITE PSORIASICA (DI SOLITO L'ERRORE E' DI SCAMBIARE LE ALTERAZIONI DOVUTE ALL'ARTRITE PSORIASICA PER ALTERAZIONI "ARTROSICHE").

QUINDI LE RADIOGRAFIE E LE RISONANZE DEVONO ESSERE LETTE/GUARDATE DIRETTAMENTE DALLO SPECIALISTA REUMATOLOGO !!!

UN ESEMPIO :

DESCRIVERE ERRONEAMENTE COME SEMPLICE SPINA CALCANEARE UNA ENTESOPATIA CALCIFICA AL CALCAGNO, CHE SI ASSOCIA ALL'ARTRITE PSORIASICA (VEDI FOTO)



ATTENZIONE:

- **A VOLTE L'ARTRITE PSORIASICA PUO' DARE FEBBRICOLA / FEBBRE**

- A VOLTE PUO' PROVOCARE SENSAZIONE SPIACEVOLE DI "FREDDO INTERNO", TALORA RESISTENTE ALLE COPERTE !
- A VOLTE PUO' PROVOCARE CRISI DI DOLORE ATROCE,TALE DA INDURRE IL PAZIENTE A RECARSÌ AL PRONTO SOCCORSO !

ATTENZIONE:

L'ARTRITE PSORIASICA PUO' MANIFESTARSI IN TANTI MODI DIVERSI, E NON E' RARO CHE POSSA MANIFESTARSI CON L' INFIAMMAZIONE SOLO DELLE ENTESI, CIOE' DEI TENDINI, IN VARIE ZONE DEL CORPO, SENZA INFIAMMAZIONE DELLE ARTICOLAZIONI (COSIDDETTA VARIANTE ESCLUSIVAMENTE POLIENTESITICA, CON SENSAZIONE DI DOLORE DIFFUSO, "DOLORE DAPPERTUTTO" !).

SPESSO QUESTA FORMA NON VIENE RICONOSCIUTA E VIENE ERRONEAMENTE SCAMBIATA PER UNA FIBROMIALGIA / SINDROME FIBROMIALGICA (E, A VOLTE, QUESTO ERRORE VIENE COMMESO ANCHE DA SPECIALISTI REUMATOLOGI !)

MALATTIE AUTOIMMUNITARIE ORGANO - SPECIFICHE

SONO MALATTIE AUTOIMMUNITARIE IN CUI SONO COLPITI:

- **SOLO UNA LINEA CELLULARE**
(ES. ANEMIA EMOLITICA DA ANTICORPI ANTI-EMAZIE;
PIASTRINOPENIA AUTOIMMUNE DA ANTICORPI ANTI-
PIASTRINE; ECC.)
- **SOLO UN ORGANO**
(ES. TIROIDITI AUTOIMMUNI, EPATITI AUTOIMMUNI, GASTRITI
CRONICHE AUTOIMMUNI, ECC.)
- **SOLO POCHI ORGANI CHE CONDIVIDONO UN
DETERMINANTE ANTIGENICO**
BERSAGLIO DEGLI AUTOANTICORPI
(ES. SINDROME DI GOODPASTURE, IN CUI SONO COLPITI SOLO I
RENI E I POLMONI, PER LA FORMAZIONE DI AUTOANTICORPI
CONTRO UNO STESSO AUTOANTIGENE PRESENTE SIA NELLA
MEMBRANA BASALE DEI GLOMERULI SIA IN QUELLA DEI
CAPPILLARI POLMONARI).

CLASSIFICAZIONE

A SECONDA DELL'APPARATO-ORGANO COLPITO SI POSSONO AVERE MALATTIE AUTOIMMUNITARIE:

- **DEL SANGUE**
ANEMIE, PIASTRINOPENIE, NEUTROPENIE, LINFOPENIE, PATOLOGIE DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE
- **DEL SISTEMA ENDOCRINO**
MALATTIE AUTOIMMUNITARIE DELL' IPOFISI, DELLA TIROIDE, DELLE PARATIROIDI, DEL PANCREAS, DEI SURRENI
- **DEL SISTEMA NERVOSO**
MIASTENIA GRAVE, SCLEROSI MULTIPLA
- **DELL'OCCHIO**
UVEITI E RETINITI AUTOIMMUNI
- **DELLA CUTE**
PEMFIGO, PEMFIGOIDE
- **DEL CUORE**
MALATTIA REUMATICA, CARDIOMIOPATIA DILATATIVA IDIOPATICA

- **DELL'APPARATO RESPIRATORIO**

SINDROME DI GOODPASTURE

- **DELL'APPARATO GASTROENTERICO**

GASTRITI CRONICHE AUTOIMMUNI, MALATTIA CELIACA, MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI COME IL MORBO DI CROHN E LA RETTOCOLITE ULCEROSA

- **DEL FEGATO**

EPATITI AUTOIMMUNI, CIRROSI BILIARE PRIMITIVA, COLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVA

- **DEI RENI**

GLOMERULONEFRITI DA ANTICORPI ANTIMEMBRANA BASALE GLOMERULARE

- **DEGLI ORGANI DELLA RIPRODUZIONE**

ALCUNI CASI DI STERILITA' FEMMINILE DA ANTICORPI ANTI OVAIO, ALCUNI CASI DI STERILITA' MASCHILE DA ANTICORPI ANTISPERMATOZOO.

TIROIDITI AUTOIMMUNI

1. TIROIDITE DI HASHIMOTO

(TIROIDITE CRONICA AUTOIMMUNITARIA)

2. MALATTIA DI GRAVES - BASEDOW

(IPERTIROIDISMO AUTOIMMUNITARIO DA ANTICORPI ANTI-RECCETTORE DEL TSH AD ATTIVITA' ATTIVANTE)

3. IPOTIROIDISMO AUTOIMMUNITARIO

(IPOTIROIDISMO AUTOIMMUNITARIO DA ANTICORPI ANTI-RECCETTORE DEL TSH AD ATTIVITA' INIBENTE)

TIROIDITE DI HASHIMOTO

E' UNA MALATTIA AUTOIMMUNITARIA DELLA TIROIIDE RELATIVAMENTE FREQUENTE, CARATTERIZZATA SUL PIANO CLINICO DALLA COMPARSA DI UN GOZZO DIFFUSO O TALVOLTA CIRCOSCRITTO, SU QUELLO ISTOLOGICO DA UN' INTENSA INFILTRAZIONE LINFOCITARIA DELLA GHIANDOLA E SU QUELLO IMMUNOLOGICO DALLA PRESENZA IN CIRCOLO DI AUTOANTICORPI RIVOLTI VERSO COSTITUENTI ANTIGENICI DELLA TIROIIDE. PREDILIGE IL SESSO FEMMINILE CON UN RAPPORTO DI 15:1 E PRESENTA UN PICCO DI INCIDENZA TRA I 40 E I 60 ANNI. SI ASSOCIA SPESSO AD ALTRE MALATTIE AUTOIMMUNI.

EZIOPATOGENESI

EZIOLOGIA:

SCONOSCIUTA.

PATOGENESI:

SULLA BASE DI UN **TERRENO GENETICO PREDISPONENTE** (ASSOCIAZIONE SIGNIFICATIVA CON **HLA DR3 O DR4 O DR5**) SVILUPPO DI UNA MALATTIA AUTOIMMUNITARIA CON PRESENZA NELLA ghiandola di linfociti B- PLASMACELLE PRODUCENTI **ANTICORPI ANTI-PEROSSIDASI TIROIDEA (ANTI-TPO) E ANTI-TIREOGLOBULINA (ANTI-TG) IN GENERE DI NATURA IgG**, DI LINFOCITI TH1, MA SOPRATTUTTO DI LINFOCITI T CITOTOSSICI. LE ALTERAZIONI ghiandolari PRESENTI IN CORSO DI TIROIDITE DI HASHIMOTO SONO IL RISULTATO SIA DELL'AZIONE CITOTOSSICA DI ANTICORPI ANTI-TPO FISSANTI IL COMPLEMENTO, SIA DI UNA ATTIVITA' CITOTOSSICA DIRETTA DI LINFOCITI T CD8+.

ISTOPATOLOGIA

LA FORMA CLASSICA E' CARATTERIZZATA DA UN AUMENTO DI VOLUME IN GENERE DI TIPO DIFFUSO, CON **INFILTRAZIONE DI LINFOCITI E PLASMACELLE E PRESENZA, IN ALCUNI CASI, DI FOLLICOLI CON CENTRI GERMINATIVI.**

NEL TEMPO LA ghiandola VA INCONTRO A RIDUZIONE DEL VOLUME, DELL'INFILTRATO LINFOCITARIO E A COMPARSA DI FIBROSI.

SINTOMATOLOGIA

SINTOMO PRINCIPALE: COMPARSA DI **UN GOZZO GENERALMENTE DIFFUSO**, DI CONSISTENZA GOMMOSA E **NON DOLENTE**. ESORDIO FREQUENTEMENTE SUBDOLO E LENTO.

TALVOLTA INVECE L'ESORDIO PUO' SIMULARE UNA TIROIDITE SUBACUTA O UN IPERTIROIDISMO, IN CONSEGUENZA DELL'IMMISSIONE IN CIRCOLO DI ORMONI TIROIDEI DA PARTE DELLA TIROIDE.

- **DOPO UN PERIODO DI TEMPO VARIABILE (ANCHE MOLTI ANNI), POSSONO RENDERSI MANIFESTI I SEGNI E I SINTOMI DELL'IPOTIROIDISMO.**

DIAGNOSI

- **GOZZO DIFFUSO NON DOLENTE**
- **EUTIROIDISMO** CON TSH, FT3 E FT4 NORMALI PER MOLTO TEMPO; **TENDENZA ALL'IPOTIROIDISMO** CON TSH AUMENTATO E FT4 RIDOTTO **NELL'EVOLUZIONE DELLA MALATTIA**. TALVOLTA BREVE PERIODO TRANSITORIO INIZIALE DI IPERTIROIDISMO CON TSH RIDOTTO E FT3 AUMENTATO.
- PRESENZA NEL SANGUE DI **ANTICORPI ANTI-TPO**, A CUI SI POSSONO ASSOCIARE O MENO **ANTICORPI ANTI-TG**.

PIU' RARAMENTE PRESENZA DEI SOLI ANTICORPI ANTI-TG.

- **ECOGRAFIA (AUMENTO DIFFUSO DELLE DIMENSIONI DELLA GHIANDOLA)**
- **SCINTIGRAFIA (CAPTAZIONE ETEROGENEA NORMALE O RIDOTTA)**

TERAPIA

SOMMINISTRAZIONE DI T4 SOTTO FORMA DI **L-TIROXINA**. SI DA PRECOCEMENTE, ANCHE QUANDO ANCORA NON C'E' L'IPOTIROIDISMO, IN QUANTO LA CONSEGUENTE RIDOTTA STIMOLAZIONE DELLA GHIANDOLA DA PARTE DEL TSH INIBITO RIDUCE LA QUANTITA' DELL'ANTIGENE FONDAMENTALE (TPO) E, DI CONSEGUENZA, RIDUCE L'ATTIVITA' AGGRESSIVA DEL SISTEMA IMMUNITARIO NEI CONFRONTI DELLA TIROIIDE.

MALATTIA DI GRAVES - BASEDOW

(IPERTIROIDISMO AUTOIMMUNITARIO DA ANTICORPI ANTI-RECEPTORE DEL TSH AD ATTIVITA' ATTIVANTE)

E' UNA MALATTIA CON UN QUADRO CLINICO CARATTERIZZATO DA **IPERMETABOLISMO, AUMENTO DI VOLUME DELLA TIROIDE ED ESOFALMO** (PUO' ERRERE PRESENTE ANCHE SOLO UNO DI QUESTI SEGNI), DOVUTA ALLA PRESENZA IN CIRCOLO DI **ANTICORPI ANTI-RECEPTORE DEL TSH (ANTI-TSH) A FUNZIONE "ATTIVANTE"**.

E' **PIU' FREQUENTE NEL SESSO FEMMINILE**, CON UN RAPPORTO FEMMINE-MASCHI PARI A **5-10:1**, E HA UNA **PREVALENZA DEL 2,5-3%**. COMPARE **PIU' SPESSO ALLA TERZA-QUARTA DECADE DI VITA**.

EZIOPATOGENESI

L'EZIOLOGIA E' SCONOSCIUTA.

LA PATOGENESI E' AUTOIMMUNITARIA:

IL RETTORE DEL TSH FUNGE DA AUTOANTIGENE ED E' IL BERSAGLIO DEGLI ANTICORPI ANTI-TSH CARATTERISTICI DI QUESTA MALATTIA.

GLI ANTICORPI ANTI-TSH SONO IgG E SONO **ANTICORPI CHE STIMOLANO UN SITO "ATTIVANTE" DEL RECEPTORE.**

QUESTI AUTOANTICORPI MIMANO LA FUNZIONE DEL TSH E QUINDI FANNO AUMENTARE IL VOLUME DELLA GHIANDOLA E STIMOLANO I TIREOCITI A PRODURRE ORMONI TIROIIDEI, CHE INFATTI RISULTANO ESSERE AUMENTATI IN QUESTA MALATTIA.

L'ESOFALMO SEMBRA ESSERE DOVUTO ALLA CROSS-REATTIVITA' ANTIGENICA TRA IL RETTORE DEL TSH E UNA MOLECOLA DEI MUSCOLI ESTRINSECI OCULARI E DEI FIBROBLASTI RETROOCULARI.

POSSONO ESSERE PRESENTI ANCHE ANTICORPI ANTI-TPO E ANTI-TG.

I PORTATORI DELL'**HLA DR-3** HANNO UN RISCHIO RELATIVO DI SVILUPPARE LA MALATTIA 3,8 SUPERIORE RISPETTO AI NON PORTATORI.

ISTOPATOLOGIA

- IPERPLASIA DELL'EPI TELIO FOLLI COLARE
- AUMENTO DELLA VASCOLARIZZAZIONE
- PRESENZA DI UN INFILTRATO DI LINFOCITI E PLASMACELLULE, PRESENZA TALVOLTA DI FOLLICOLI LINFOIDI CON CENTRI GERMINATIVI

SINTOMATOLOGIA

AUMENTO DI VOLUME DELLA TIROIDE

SEGNI CLINICI DI IPERTIROIDISMO

POSSIBILE ESOFALMO

PUO' ESSERE PRESENTE ANCHE SOLO UNO DEI PRECEDENTI 3 SEGNI .

DIAGNOSI

- **QUADRO CLINICO**
- **INDAGINI DI LABORATORIO: SEGNI DI IPERTIROIDISMO (FT3 AUMENTATO, TSH RIDOTTO), PRESENZA DI ANTICORPI ANTI-RECCETTORE DEL TSH AD AZIONE ATTIVANTE**

INDAGINI STRUMENTALI

ECOGRAFIA: AUMENTO DI VOLUME DELLA GHIANDOLA

SCINTIGRAFIA: AUMENTO DI CAPTAZIONE DELLA ghiandola TERAPIA

MEDICA

LA GRAN PARTE DEI CASI E' BEN CONTROLLATA DA **FARMACI INIBITORI DELLA PRODUZIONE DEGLI ORMONI TIROIDEI: METIMAZOLO** (O PROPIL-TIOURACILE IN ALCUNI CASI), SOMMINISTRATO PER 12-18 MESI (1/3 DEI PAZIENTI VA INCONTRO AD UNA REMISSIONE PERMANENTE, MENTRE I RIMANENTI INCORRONO IN RECIDIVE)

CHIRURGICA

TIROIDECTOMIA TOTALE O PARZIALE (PER I CASI CON GOZZO TROPPO VOLUMINOSO, I CASI RESISTENTI ALLA TERAPIA O QUELLI CHE NON LA TOLLERANO). I CASI TRATTATI CON TIROIDECTOMIA TOTALE DEVONO POI ASSUMERE PER TUTTA LA VITA ORMONI TIROIDEI (L-TIROXINA)

TERAPIA CON RADIOIODIO

IN ITALIA SI RISERVA AI SOGGETTI NON RESPONSIVI O INTOLLERANTI AL TRATTAMENTO MEDICO.

IPOTIPOIDISMO AUTOIMMUNITARIO

(DA ANTICORPI ANTI-RECETTORE DEL TSH AD AZIONE INIBENTE)

RAPPRESENTA LA CAUSA PIU' FREQUENTE DI IPOTIROIDISMO NELL'ADULTO.

EZIOPATOGENESI

E' DOVUTO ALLA PRESENZA DI **AUTOANTICORPI ANTI-RECETTORE DEL TSH A FUNZIONE "BLOCCANTE"**, CON IMPEDIMENTO AL TSH FISILOGICO DI LEGARSI CON IL SUO RECETTORE. NE CONSEGUE CHE LA TIROIDE, NON PIU' STIMILATA DAL TSH, VA IN IPOFUNZIONE.

SONO PRESENTI ANCHE ANTICORPI ANTI-TPO E ANTI-TG.

ISTOPATOLOGIA

SCARSA O DEL TUTTO ASSENTE LA COMPONENTE FLOGISTICA, **PREDOMINA UNQUADRO DI GRAVE ATROFIA DELLA GHIANDOLA**, LA QUALE APPARE DI CONSISTENZA AUMENTATA A CAUSA DELLA PRESENZA DELLA COMPONENTE FIBROTICA.

SINTOMATOLOGIA

QUADRO CLINICO DI IPOTIROIDISMO

DIAGNOSI

- **QUADRO CLINICO**
- **RIDUZIONE DI FT4 E AUMENTO DEL TSH**
- **ECOGRAFIA: ATROFIA DELLA TIROIDE**

(DI SCARSA IMPORTANZA PRATICA LA RICERCA DEGLI AUTOANTICORPI)

TERAPIA

ORMONI TIROIDEI (T4, **L-TIROXINA**)

DIABETE MELLITO TIPO I

E' UNA MALATTIA AUTOIMMUNITARIA CARATTERIZZATA DA PROGRESSIVA DISTRUZIONE DELLE CELLULE BETA DELLE INSULE PANCREATICHE CON CONSEGUENTE RIDUZIONE DELL'INSULINA E IPERGLICEMIA.

QUINDI SI SVILUPPA UN DIABETE MELLITO INSULINO-DIPENDENTE.

COSTITUISCE IL 20-30% DEI CASI DI DIABETE E HA UN PICCO DI ESORDIO TRA I 10 E I 14 ANNI.

IN ITALIA HA UNA PREVALENZA DELLO 0,26% IN SOGGETTI DI ETA' TRA 0 E 13 ANNI.

PIU' RARI I CASI AD ESORDIO NELL'ETA' ADULTA.

EZIOLOGIA

EZIOLOGIA SCONOSCIUTA

- POSSIBILE RUOLO DI INFEZIONI VIRALI, COME QUELLE DA VIRUS COXSACKIE E VIRUS DELLA ROSOLIA
- NELLA FORMA CHE COLPISCE GLI ADULTI PUO' AVERE UN RUOLO IL VIRUS DELLA PAROTITE

PATOGENESI

TERRENO GENETICO PREDISPONENTE (GENI HLA DR3 O DR4, ALLELE DQBI 0302 O GENI NON HLA, IN ALTRI CASI).

MECCANISMO LESIVO AUTOIMMUNITARIO NON CHIARO:

PRESENZA NELL'80% DI QUESTI PAZIENTI DI ANTICORPI IgG ANTI-CELLULE BETA DELLE INSULE PANCREATICHE (ICA) E DI ANTICORPI ANTI-DECARBOSSILASI DELL'ACIDO GLUTAMMICO (ANTI-GAD); POSSONO ESSERE PRESENTI ANCHE ANTICORPI ANTI-INSULINA, E QUESTO AGGRAVA LA PROGnosi DELLA MALATTIA.

INOLTRE PRESENZA NELLA GHIANDOLA COLPITA DI LINFOCITI TH1, MACROFAGI E SUCCESSIVAMENTE DI LINFOCITI T CD8+ AUTOREATTIVI.

GLI AUTOANTICORPI IN GENERE SONO PRESENTI FINO A 10 ANNI PRIMA DELL'ESORDIO DELLA MALATTIA.

ESSI PERO' **NON** SONO PROVVISI DI **SIGNIFICATO PATOGENETICO DIRETTO**, IN QUANTO SONO FREQUENTI SPESSO NEI PARENTI DI PRIMO GRADO "SANI" E NON E' POSSIBILE, NEI MODELLI SPERIMENTALI, "TRASFERIRE" PASSIVAMENTE LA MALATTIA INOCULANDO QUESTI ANTICORPI.

PER GLI EVENTI LESIVI, QUINDI, SONO PIU' IMPORTANTI I MECCANISMI DI IMMUNITA' CELLULO-MEDIATA.

IPOTESI:

- CROSS-REAZIONI ANTIGENICHE ("MIMETISMO MOLECOLARE" TRA ANTIGENI VIRALI E ANTIGENI DELLE CELLULE BETA DEL PANCREAS)
- LIBERAZIONE PERSISTENTE DI AUTOANTIGENI DA PARTE DELLE CELLULE BETA IN SEGUITO ALLE LESIONI PRIMARIE INDOTTE DAL VIRUS
- RISPOSTE LINFOCITARIE T VERSO GLI ANTIGENI VIRALI ESPRESSI CONTINUATIVAMENTE SULLA MEMBRANA DELLE CELLULE BETA.

CI SONO **DUE SOTTOTIPI DI DIABETE MELLITO DI TIPO I:**

- **TIPO 1A**, IN CUI GLI ICA SI RIDUCONO PROGRESSIVAMENTE NEL TEMPO
- **TIPO 2B**, IN CUI GLI ICA SI MANTENGONO A TITOLO ALTO NEL TEMPO, E IN GENERE IL DIABETE MELLITO E' ASSOCIATA AD ALTRE ENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI.

PROBABILMENTE **NEL DIABETE TIPO 1A IL MECCANISMO AUTOIMMUNITARIO LESIVO PIU' IMPORTANTE E' QUELLO CELLULO-MEDIATO** E GLI ANTICORPI SONO SOLO UN EPIFENOMENO DI ACCOMPAGNAMENTO (SI PUO' IPOTIZZARE IN QUESTO CASO CHE IL **PROCESSO SIA SCATENATO DA UN VIRUS SULLA BASE DI UNA PREDISPOSIZIONE GENETICA**).

PROBABILMENTE **NEL DIABETE TIPO 1B IL MECCANISMO AUTOIMMUNITARIO SI SCATENA AUTONOMAMENTE, SENZA L'INTERVENTO DI UN AGENTE VIRALE, SULLA BASE DI UNA PREDISPOSIZIONE GENETICA A FENOMENI AUTOIMMUNITARI** (ASSOCIAZIONE CON ALTRE ENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI).

SINTOMATOLOGIA

ESORDIO IMPROVVISO DI **POLIDIPSIA, POLIFAGIA, POLIURIA, COMA CHETOACIDOSICO**

DIAGNOSI

- **QUADRO CLINICO**
- **QUADRO DI LABORATORIO (IPERGLICEMIA, ECC.)**
- **PRESENZA DI AUTOANTICORPI ICA E ANTI-GAD (80% ALL'ESORDIO)**

TERAPIA

- **INSULINA**
- (CICLOSPORINA)

MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE

SONO MALATTIE CARATTERIZZATE DA PROCESSI INFIAMMATORI SISTEMICI DEL NOSTRO ORGANISMO, SENZA CHE QUESTO DIPENDA DA STATI DI IMMUNODEFICIENZA O DA MALATTIE AUTOIMMUNI.

QUESTE MALATTIE SONO DOVUTE A DISFUNZIONI DELL'IMMUNITA' INNATA

CLASSIFICAZIONE

1. MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE EREDITARIE
(MONOGENICHE)
2. MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE COMPLESSE
(POLIGENICHE / MULTIFATTORIALI)
3. MALATTIE NEL CORSO DELLE QUALI PUO' INTERVENIRE LA MUTAZIONE DI UNO SPECIFICO GENE CORRELATO AD UNA SINDROME AUTOINFIAMMATORIA

FONDAMENTALMENTE QUESTE MALATTIE SONO DOVUTE AL FATTO CHE C'E'

UN DIFETTO NELLA CAPACITA' DI AUTOCONTROLLARE E AUTOLIMITARE IL PROCESSO DI FLOGOSI UNA VOLTA CHE QUESTO E' STATO INnescato

PER UN MOTIVO QUALSIASI: UNA "BANALE" INFEZIONE, UN TRAUMA, ECC.