

Paola Cesinaro Di Rocco

Allergie

EZIOLOGIA, CLINICA, TRATTAMENTO



EDIZIONI MINERVA MEDICA

PAOLA CESINARO DI ROCCO

Laureata presso l'Università G. D'Annunzio di Chieti in Medicina e Chirurgia nel 1976, ha conseguito presso la stessa Università la specializzazione in Patologia Clinica e presso la Sapienza di Roma la specializzazione in Allergologia e Immunologia clinica.

È autore di studi scientifici e da molti anni svolge la sua attività in particolare sull'allergia alimentare, sull'asma e sulle reazioni anafilattiche e fa parte del network italiano sull'Angioedema Ereditario.

Attualmente è specialista in Allergologia presso il Dipartimento di Medicina Generale dell'Azienda USL di Pescara.

Con il contributo incondizionato di



Si ringraziano per la collaborazione la Dott.ssa Caterina Colangelo e il Dott. Fabio Di Claudio per i capitoli “Asma bronchiale” e “Allergia a veleno d’imenotteri”.

All’amico Antonino Ajello, illustre pediatra, la mia gratitudine per aver curato le pagine dedicate alle patologie infantili.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall’art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

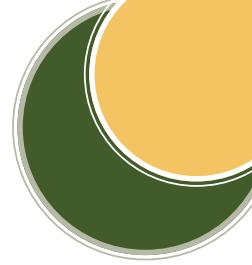
Le fotocopie effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dal CLEARedi, Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali, Corso di Porta Romana 108, 20122 MILANO, e-mail autorizzazioni@clearedi.org e sito web www.clearedi.org

ISBN 978-88-7711-790-8

© 2014 – EDIZIONI MINERVA MEDICA S.p.A. – Corso Bramante 83/85 – 10126 Torino

Sito Internet: www.minervamedica.it / e-mail: minervamedica@minervamedica.it

I diritti di traduzione, memorizzazione elettronica, riproduzione e adattamento totale o parziale, con qualsiasi mezzo (compresi microfilm e copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi.



PRESENTAZIONE

Un nuovo libro su Allergologia e Immunologia?

Potrebbe essere questa la prima osservazione che a un lettore, per la verità distratto e superficiale, verrebbe in mente nel vedere edito un nuovo testo sul tema.

L'osservazione, non malevola o indispettita, non sarebbe però del tutto gratuita; essa rifletterebbe la consapevolezza, condivisa dai più, che dare una sistematizzazione a una materia in così rapida evoluzione, rappresenti, anche per il più esperto dei clinici, un'operazione ardua e pretenziosa, stante la rapidità con cui le continue acquisizioni consegnate alla letteratura dall'Immunologia di base e dall'Immunologia clinica, rende mutevole e quasi sfuggente il *corpus* di conoscenze che afferiscono alla disciplina.

Tale ricchezza di conoscenze culturali rende, per certi versi impraticabile per l'Allergologia il tentativo, pur meritorio, di creare un codice certo di lettura e un'opzione ambiziosa, la sua sistematizzazione in un testo, che rischia di "nascere già vecchio".

Questa considerazione pregiudiziale cade però immediatamente, senza alcuna resistenza, quando ci si introduce nella lettura del testo edito dalla Dottoressa Paola Cesinaro Di Rocco, in quanto si percepisce da subito che l'autrice affronta l'ardua impresa non con la spocchia di chi affronti il tema con l'opzione dei massimi sistemi, ma con l'umiltà e la semplicità espositiva che possono derivare a chi abbia acquisito una cultura costruita oltre che su una preparazione teorica soprattutto sulla pratica clinica quotidiana, corroborata da un'operatività diretta sul campo svolta per decenni, misurata e rimodulata sui riscontri clinico-terapeutici sui pazienti, condivisa con colleghi allergologi italiani, confrontata con specialisti di discipline affini, confronto che l'Allergologia, materia multidisciplinare per eccellenza, obbligatoriamente richiede.

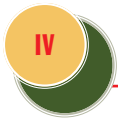
Il testo dell'autrice giunge alla fine di una lunga e proficua carriera professionale che l'ha vista crescere e affermarsi nell'Ospedale Civile di Pescara, cui ella ha dedicato, e non è un eufemismo, tutta la sua vita professionale.

Nell'Ospedale Civile di Pescara l'autrice ha saputo assorbire e mutuare dai suoi maestri le migliori esperienze e conoscenze che essi e le loro scuole hanno nel tempo apportato nella comunità medica e scientifica dell'Ospedale di Pescara.

Tale processo di crescita, prima all'ombra dei suoi maestri, poi con passaggi sempre più autonomi fruttuosi e gratificanti, hanno portato l'autrice a costruire un suo personale e originale profilo professionale.

Della sua figura tutti hanno apprezzato nel tempo la determinazione, la competenza, la professionalità ma soprattutto la passione di cui ha rivestito il suo operato e che ha trasferito ai suoi collaboratori.

Di questa passione per la disciplina, è pervaso tutto il testo da lei scritto, una passione che non si è spenta mai, ma che ancora anima e pervade il suo fare, che è "divenire", perché per

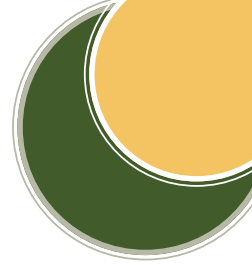


l'autrice divenire, cioè crescere, è sempre stato il motto ispiratore, e divenire con brillantezza simpatia e spirito di amicizia.

Ed è in nome di questa amicizia che ho l'onore di stendere queste poche ma sentite righe di prefazione al testo dell'autrice, un onore che mi commuove perché questo atto, apparentemente formale, è in realtà gravido di 40 anni di esperienze vissute insieme nel nostro ospedale, con percorsi e destini talora disgiunti, talora incrociati, ma uniti sempre dalla stessa, immodificata, incomprimibile, passione per la propria professione.

LUIGI DI MATTEO

*Presidente del Collegio dei Reumatologi Ospedalieri Italiani
Direttore Dipartimento della Medicina Generale ASL, Pescara
Direttore UOC di Reumatologia PO di Pescara*



PREFAZIONE

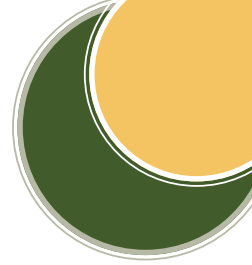
Questo libro nasce per stimolare una cultura allergologica: il lettore non necessariamente allergologo, ma interessato, troverà un numero di capitoli che abbracciano i più importanti settori dell'allergologia, dall'allergia a pollini all'allergia alimentare, a farmaci; agli aspetti diagnostici, patogenetici, clinici, selezionati da documenti qualificati di ricercatori clinici e dall'esperienza di autori competenti per la migliore comprensione delle acquisizioni relative alla patologia allergica. È ben noto, da studi epidemiologici effettuati anche in Italia, che il 30% della popolazione è sensibilizzato verso uno o più allergeni; a una così elevata incidenza di sensibilizzazioni non sempre corrisponde una malattia allergica, tanto da sostenere la distinzione tra "malattia atopica" e stato atopico.

Al di là di situazioni di atopia asintomatiche, le manifestazioni di allergie alimentari, inalatorie o correlate cutanee (dermatite atopica, orticaria) o gastro-enteriche, hanno una patogenesi, anche se non IgE-mediata, su base immunologica. Un contributo notevole all'approfondimento delle nostre conoscenze è stato fornito dagli studi di biologia molecolare focalizzati sul substrato flogistico di queste malattie e sull'interazione complessa tra cellule e mediatori chimici che alimentano la flogosi allergica.

I nostri studi, oltre a fornire un'introduzione agli aspetti etiologici e fisiopatologici di immuno-allergologia, possono essere utilizzati come fonte per rispondere a domande della pratica medica e come conoscenza di molte malattie di comune osservazione per tutti i medici. Lo sviluppo scientifico e la continua scoperta di nuovi processi nel campo di queste patologie complesse stanno fornendo materiale utile per la ricerca farmacologica e la conseguente applicazione clinica e terapeutica.

Essendo l'immunologia una disciplina dinamica, questo volume, certamente, non potrà coprire le informazioni future e i nuovi dati che porteranno a cambiamenti e aggiornamenti dei contenuti.

PAOLA CESINARO DI ROCCO



INDICE

PRESENTAZIONE	III
PREFAZIONE	V

SEZIONE 1

1 MALATTIE DA IPERSENSIBILITÀ	3
2 MALATTIE AUTOIMMUNI	7
3 ATOPIA	11
RINITE ALLERGICA	19
ASMA BRONCHIALE	25
ALLERGIA ALIMENTARE	32
4 DERMATITE ATOPICA	41
5 IPERSENSIBILITÀ AI FARMACI	47
6 ORTICARIA - ANGIOEDEMA	57
7 ANAFILASSI	65
8 MASTOCITOSI	73

SEZIONE 2

9 ALLERGIA AL LATTE VACCINO	79
10 ALLERGIA AL VELENO DI IMENOTTERI	87
11 ALLERGIA AL LATTICE	95
12 ALLERGIA AL NICHEL	103
13 ALLERGIA AI FARMACI ONCOLOGICI	111
BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE	117



SEZIONE 1

MALATTIE DA IPERSENSIBILITÀ

L'ipersensibilità viene attribuita a tutte le manifestazioni allergiche o malattie causate da una esagerata reazione immune. Nell'ambito delle reazioni di ipersensibilità possono aver luogo più tipi di risposta immunitaria, distinti secondo la classificazione di Gell e Coombs in 4 tipi diversi di reazioni.

Le reazioni di tipo I (ipersensibilità di tipo immediato) sono reazioni in cui antigeni (allergeni, come pollini, acari della polvere, alimenti, veleno d'insetti) possono indurre la formazione di anticorpi della classe IgE. Gli anticorpi IgE si legano tramite i recettori di membrana, Fc ad alta affinità, sui mastociti tissutali e sui basofili ematici.

L'interazione dell'antigene (allergene) con le IgE legato alla membrana cellulare dei mastociti provoca il susseguirsi di fenomeni della risposta immediata che portano alla degranulazione e al rilascio di potenti mediatori infiammatori. I mediatori rilasciati sono responsabili delle modifiche fisiopatologiche tipiche delle malattie allergiche: si distinguono mediatori preformati, come istamina, proteasi, fattori chemiotattici, e neoformati, come prostaglandine, leucotrieni, fattore di attivazione piastrinica. Nella seconda fase i mastociti e basofili rilasciano citochine pro infiammatorie (come TNF α) e immunomodulanti come interleuchina 4 e 13 e chemochine che amplificano l'infiammazione. L'istamina e vari mediatori lipidici provocano vasodilatazione, aumento della permeabilità capillare, aumento della secrezione mucosa, contrazione del muscolo liscio, richiamo di linfociti T helper (Th2), di eosinofili attivati, basofili e perfino neutrofilo.

Le reazioni di I tipo sono alla base delle malattie atopiche tra cui rinite allergica, congiuntivite allergica, asma allergico, dermatite orticarioide o disturbi GI da alimenti, orticaria da esposizione a lattice, anafilassi sistemica.

IMMUNITÀ INNATA E ACQUISITA

Nella risposta allergica sappiamo essere coinvolte sia l'immunità innata attraverso granulociti (eosinofili e basofili) e mastociti, sia l'immunità acquisita attraverso i linfociti T, T helper (Th2), e linfociti B, che producono come anticorpi le immunoglobuline E. Tutte le cellule sono implicate e dialogano tra di loro per mezzo di fattori solubili, citochine e chemochine, prodotti che amplificano l'infiammazione allergica.

SENSIBILIZZAZIONE

Per sviluppare una reazione verso un allergene è indispensabile che ci sia la fase iniziale di sensibilizzazione, la sintesi delle immunoglobuline E specifiche e la sua esposizione sulle cellule effettrici della cascata allergica, quali mastociti e basofili. Nel sito dell'esposizione allergica a livello delle mucose superficiali, le cellule dendritiche, specializzate nel catturare, processare e presentare l'antigene riconosciuto attraverso il recettore TCR, inducono l'inizio della cascata Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) e sostengono l'infiammazione cellulare mantenendo attivo il pool di linfociti Th2 memoria.

Le reazioni di tipo II sono reazioni citotossiche anticorpo mediate. La reazione avviene con le componenti antigeniche di una

cellula o di elementi tissutali, oppure con un antigene o un aptene che si trovi legato a una cellula o un tessuto.

Il danno cellulare e tissutale (citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente) viene provocato dall'attivazione di cellule citotossiche, di macrofagi e determinato dal complesso antigene-anticorpo con la partecipazione del complemento.

Le reazioni di II tipo includono varie patologie, la tiroidite di Hashimoto, con distruzione dei follicoli tiroidei, la sindrome di Goodpasture, caratterizzata dalla formazione di anticorpi contro la membrana basale dei glomeruli, il pemfigo volgare nel quale anticorpi antiepidermide provocano una dermatite bollosa, il rigetto iperacuto e da trapianto d'organo, le anemie emolitiche Coombs positive, l'emolisi farmaco-indotta (es. da penicillina). Nelle lesioni immuno-mediate gli anticorpi IgM, IgG1, IgG2, IgG3, che fissano il complemento, si legano a cellule normali o ai tessuti e attivano la via classica del complemento, iniziando una sequela di eventi dalla deposizione di immunocomplessi con lisi cellulare fino al danno tissutale.

SIERO DI COOMBS

Il siero di Coombs è un siero polispecifico usato per individuare anticorpi contro antigeni eritrocitari diretti contro le IgM, le IgG e il complemento della specie umana prima di una trasfusione e in caso di sospetta emolisi durante la gravidanza.

Le reazioni di tipo III sono dovute alla formazione di immunocomplessi durante una risposta immunitaria: causano infiammazione locale in risposta a reazioni da immunocomplessi circolanti (IC), depositati a livello dei vasi e dei tessuti, delle membrane basali alveolari e glomerulari o articolare e con l'intervento di fattori del complemento C5a e C3a (anafilatossine). I complessi attivati dal sistema del complemento danno

come risultato un rilascio di mediatori infiammatori: la via classica di attivazione del complemento converge nella via terminale comune del sistema complementare con attacco di membrana e lisi cellulare (Tab. 1-I). Una particolare reazione è il fenomeno di Arthus, in cui un antigene penetra nella cute di un soggetto con anticorpi di classe IgG: gli immunocomplessi si legano a molte cellule tramite il recettore Fc, provocano degranulazione, da cui richiamo e attivazione di altre cellule infiammatorie, attivazione complementare, infiammazione locale e possibile occlusione vascolare. Le malattie in cui si invoca un meccanismo di ipersensibilità di tipo III sono SLE, RA, vasculite leucocitoclastica, crioglobulinemia, polmonite da ipersensibilità, aspergilloso broncopolmonare e varie forme gravi di glomerulonefrite.

IMMUNOCOMPLESSI

Nel sistema immune l'eliminazione dell'antigene per mezzo della formazione di immunocomplessi (antigene e anticorpo) è un meccanismo molto efficace della difesa dell'ospite; tuttavia gli IC possono causare danno alle cellule dell'ospite a seconda della loro quantità e delle proprietà chimico-fisiche. In caso di eccesso di antigene con un piccolo complesso antigene/anticorpo non si attiva il complemento. Invece, quando l'antigene e l'anticorpo sono bilanciati, gli immunocomplessi sono grandi e tendono a depositarsi in vari tessuti (glomeruli, pareti dei vasi), causando una reazione sistemica.

Le reazioni di tipo IV (ipersensibilità di tipo ritardato) sono reazioni di ipersensibilità cellulo-mediate (e non da anticorpi), ritardate, prodotte da cellule T antigene-specifiche e da rilascio di citochine, con attivazione di macrofagi, monociti, neutrofilo e cellule killer. Si distinguono 4 sottotipi di reazioni di IV tipo a seconda della sottopopolazione linfocitaria T coinvolta (Tab. 1-II), a cui corri-

Tabella 1-I – Sistema complementare. Le tre vie di attivazione del complemento sono denominate via classica, via alternativa e via della lectina legante il mannano (MBL). Esse sono tutte dirette verso la più importante tra le singole tappe di attivazione, il clivaggio del C3. La via finale comune è denominata via terminale o complesso di attacco alla membrana (MAC). La via classica svolge il suo compito nell'ambito dell'immunità specifica ed è regolata dall'inibitore della C1 esterasi. Tra le attività biologiche associate all'attivazione del complemento la *lisi cellulare* e la *clearance degli immunocomplessi*.

Immunocomplessi antigene/anticorpo	Attivazione della via classica (C1, C4, C2) (C1INH, C4BP, I)	Clivaggio del C3	Via terminale (C3, C5, C6, C7, C8) poli C9	MAC-LISI
Microbi con gruppi mannosio terminali	Attivazione della via della MBL (MBL, MASP-1, MASP-2)	Clivaggio del C3	Via terminale	MAC-LISI
Batteri, c. tumorali, virus (es. pareti cellulari dei lieviti)	Attivazione della via alternativa (C3b, B, P, D) (H, I)	Clivaggio del C3	Via terminale	MAC-LISI

C1INH: C1-inibitore; MASP: serin proteasi associate a lectina legata al mannosio; P: properdina; MAC: alterazione di membrana.

Tabella 1-II – Reazioni di IV tipo nell'ipersensibilità ai farmaci.

Si distinguono 4 sottotipi di reazioni di IV tipo a seconda della sottopopolazione linfocitaria T coinvolta. Gli eventi cellulari che conducono a una risposta ritardata sono incentrati sui linfociti T (es. T, Th1, che secernono IFN γ , TNF α e IL-2, Th2 e IL-4-5-13, eotassina) e sui macrofagi.

- IV a cellule T helper tipo 1
- IV b cellule T helper tipo 2
- IV c cellule T citotossiche
- IV d cellule T secernenti IL-8.

spondono diverse manifestazioni cliniche di ipersensibilità a farmaci.

Vengono dette ritardate perché la risposta cellulare secondaria compare dopo 48-72 ore dall'esposizione all'antigene rispetto a quelle mediate che compaiono entro le 12 ore.

Le reazioni includono la dermatite da contatto e molte forme di ipersensibilità a farmaci, polmonite da ipersensibilità (aspergillosi), allograft, tubercolosi, lebbra, reazioni e danno tissutale nelle malattie autoimmuni come AR, arterite temporale, granulomatosi di

Wegener. Le cellule sensibilizzate dopo contatto con un antigene specifico e dopo una riesposizione all'antigene provocano danno tissutale con effetto tossico diretto.

TEST ALLA TUBERCOLINA

In un soggetto precedentemente infettato da *Micobacterium tuberculosis* l'inoculo per via intradermica di un peptide purificato (PPD) derivante dal micobatterio provoca una risposta che si manifesta con un'area di indurimento cutaneo dopo 48-72 h, la quale è interpretata come indice della pregressa esposizione al micobatterio.

DERMATITE DA CONTATTO

Composti contenenti nichel, cromo, detersivi o coloranti sono comuni agenti scatenanti della dermatite allergica da contatto. A causa della rottura di ponti intracellulari nelle aree cutanee interessate si formano reazioni edematose intraepidermiche, migrazione di linfociti, liberazione di mediatori, vasodilatazione e infiltrazione cellulare.