

IPERSENSIBILITÀ DA IMMUNOCOMPLESSI: COSA BISOGNA RICORDARE

Paola Dall'Ara

paola.dallara@unimi.it

Il sistema immunitario di tutti gli organismi viventi si è evoluto per combattere la moltitudine di potenziali patogeni che possono superare le difese dell'ospite e dare il via a una malattia. Per fare ciò, sceglie di volta in volta dal suo vasto repertorio i meccanismi che più probabilmente sono in grado di far fronte ed eliminare quel determinato aggressore nella maniera più efficace. E grazie a questo suo intervento nella maggior parte dei casi gli organismi riescono a far fronte e a superare con successo diverse condizioni patologiche di diversa natura. A volte però questi stessi fondamentali meccanismi effettori possono venire utilizzati in maniera inappropriata e causare dei danni all'organismo, pur evolvendosi dagli efficaci sistemi difensivi che ben conosciamo. Ad esempio, in alcune infezioni il processo patologico che vede il sistema immunitario in prima linea si estende ben oltre il danno causato dal patogeno stesso, con conseguente sviluppo di patologie immunomediate indesiderate; in altri casi, alcune risposte immunitarie non sono dirette contro dei pericolosi patogeni, ma contro alcune sostanze estranee a volte assolutamente innocue.

Alla base di queste reazioni vi sono i meccanismi immunopatogenetici della "ipersensibilità immunitaria", termine con cui si indica una risposta immunitaria eccessiva e inappropriata a un antigene, nella maggior parte dei casi chiamato "allergene": molti antigeni sono sostanze ampiamente diffuse nell'ambiente (es., polline, acari della polvere) verso le quali solo individui geneticamente suscettibili montano una risposta immunitaria "sbagliata".

Nel 1963 due immunologi inglesi, P.G.H. Gell e R.A.A. Coombs, pubblicarono un libro (*Clinical Aspects of Immunology*) divenuto la pietra miliare dell'immunologia clinica: è da notare che Robert Royston Amos ("Robin") Coombs era un veterinario, noto anche per aver messo a punto il famoso "test di Coombs" ancora oggi usato per la diagnosi di molte condizioni ematologiche su base immunomediata (es., malattia Rh o isoeritrolisi neonatale, trasfusioni incompatibili, anemia emolitica). Nel loro libro, Gell e Coombs proposero per la prima volta una classificazione, ancora oggi seguita, dei fenomeni di ipersensibilità:

- **tipo I** (ipersensibilità immediata o anafilattica)
- **tipo II** (ipersensibilità citotossica)
- **tipo III** (ipersensibilità da immunocomplessi)
- **tipo IV** (ipersensibilità cellulo-mediata o ritardata)

Tutte le reazioni di ipersensibilità hanno in comune una fase di **sensibilizzazione** dovuta a una prima esposizione (e spesso a esposizioni ripetute nel tempo) a un antigene; dopo un **periodo di latenza** più o meno lungo (e totalmente asintomatico), se un individuo sensibilizzato va incontro a una successiva riesposizione allo stesso antigene, questa funziona da **evento scatenante** con conseguente sviluppo di una reazione di ipersensibilità clinicamente manifesta.

Ipersensibilità di tipo III

L'ipersensibilità di tipo III è caratterizzata dalla formazione e dal deposito di immunocomplessi antigene-anticorpo, con conseguente attivazione del complemento.

La formazione degli immunocomplessi avviene nella maggior parte delle risposte immunitarie ma questi vengono in genere prontamente rimossi dalle cellule fagocitarie dopo la fissazione del complemento. Una formazione in eccesso di immunocomplessi avviene in molte malattie infettive (es, peritonite infettiva felina, leishmaniosi) e in alcune malattie autoimmuni (es., lupus, vasculiti).

A seconda della prevalenza di anticorpi o di antigeni, si possono avere forme localizzate (eccesso di anticorpi) o forme sistemiche (eccesso di antigeni).

Forme localizzate

Nelle forme localizzate si hanno per ripetute sensibilizzazioni a un antigene, con conseguente produzione di elevate concentrazioni di anticorpi specifici (eccesso di anticorpi). Quando l'antigene rientra in un organismo sensibilizzato (spesso per via inalatoria), la quantità relativamente piccola di antigene viene subito legata dagli anticorpi: di conseguenza la formazione di immunocomplessi tende a rimanere confinata nel sito di entrata dell'antigene e l'attivazione del complemento a questo livello porta a una reazione infiammatoria localizzata. Questa reazione, nota come **fenomeno di Arthus**, avviene in genere nel polmone e nell'uomo è correlata a esposizioni occupazionali a un determinato allergene. La forma più nota è il "polmone del contadino" (*farmer's lung*), in cui sensibilizzazioni ripetute alle spore dell'actinomicete termofilo *Saccharopolyspora rectivirgula* (già noto come *Micropolyspora faeni*) presente nelle balle di fieno "ammuffito" (conservato al chiuso a elevate temperature quando era ancora umido) portano alla formazione di IgG, pronte a riconoscere l'allergene alla successiva esposizione e a causare gravi problemi respiratori in genere entro 24 ore. Questo batterio produce moltissime piccole spore che sono in grado di penetrare negli alveoli, dove causano alveolite acuta e vasculite. Analoghe forme si hanno in persone che svolgono altre occupazioni: il "polmone dell'allevatore di piccioni" per l'esposizione alla polvere di feci di questi uccelli, il

“polmone del coltivatore di funghi” per esposizione a spore di actinomiceti nel suolo utilizzato per la crescita dei funghi, e il “polmone del bibliotecario” per inalazione di polveri di vecchi libri.

Nel cane la forma più nota di ipersensibilità di tipo III localizzata è il cosiddetto “**occhio blu**”, forma di uveite anteriore che si presenta in alcuni cani infetti da (o vaccinati con) adenovirus di tipo 1 (CAV-1), agente eziologico dell'epatite di Rubarth: gli immunocomplessi in questo caso si depositano a livello di camera anteriore dell'occhio e causano un danno endoteliale a livello di cornea edematosa. Questo problema è stato da tempo eliminato sostituendo la valenza vaccinale CAV-1 (presente ormai solo in pochissimi vaccini e comunque non in Italia) con il CAV-2, agente eziologico della tracheobronchite infettiva del cane, che protegge egregiamente anche nei confronti dell'epatite da CAV-1.

Forme sistemiche

Le forme sistemiche sono caratterizzate da una scarsa sensibilizzazione con conseguente modesta quantità di IgG circolanti. In caso di riesposizione ad elevate quantità dello stesso allergene (eccesso di antigeni), si ha la formazione di immunocomplessi, in genere piccoli e solubili, che circolano nella circolazione sanguigna fino a depositarsi nella parete dei piccoli vasi della rete capillare in siti caratteristici (rene, articolazioni, occhio, cute), con conseguente fissazione del complemento: in queste forme, però, a differenza delle precedenti, le reazioni infiammatorie interessano la rete vascolare (**vasculiti**) e non un tessuto ben delimitato. La conseguenza di una vasculite dei piccoli vasi può essere la formazione di un trombo che occlude il lume capillare, portando a necrosi ischemica del tessuto irrorato da quel vaso. La vasculite si osserva facilmente a livello cutaneo, dove si può avere necrosi e perdita della punta delle orecchie o della coda.

Conseguente le forme caratterizzate da un eccesso di antigene sono multisistemiche e possono manifestarsi con segni clinici molto diversi (zoppia, dolore o rigonfiamento articolare, visione alterata e dolore oculare, lesioni cutanee, nefropatia proteino-disperdente. Spesso per queste forme è molto difficile individuare l'antigene, motivo per cui si usa il termine generico di “idiopatiche” o “immunomediatae”

Tra le forme sistemiche, importanti sono le **glomerulonefriti**, per deposito degli immunocomplessi a livello di membrana basale dei glomeruli renali, con conseguente proliferazione delle cellule epiteliali, di quelle endoteliali o di quelle del mesangio e differenziazione di diversi tipi di glomerulonefrite. Importanti sono anche le **poliartriti**, con deposito di immunocomplessi a livello articolare (es., artrite reumatoide, osteoartriti, poliartrite idiopatica non erosiva).

Per finire, i **farmaci** possono anche causare fenomeni di ipersensibilità di tipo III, quando il complesso anticorpo-farmaco si lega alle cellule dell'ospite, che vengono riconosciute come opsonizzate e quindi rimosse mediante fagocitosi. Se gli immunocomplessi si legano ai globuli rossi si ha anemia, se si legano alle piastrine trombocitopenia e porpora, se ai granulociti granulocitopenia e infezioni ricorrenti.

Bibliografia consultata

- **Dall'Ara P., Poli G.** (2005): Principi di immunopatologia. In **Poli G., Cocilovo A., Dall'Ara P., Martino P.A., Ponti W.** (eds.): Microbiologia e immunologia veterinaria, 2^a edizione, *UTET Scienze Mediche*, Torino, pg. 827
- **Day M.J.** (2008): Clinical immunology of the dog and cat. 2nd ed., *Manson Publishing/The Veterinary Press*
- **Day M.J.** (2002): Allergologia e immunologia clinica del cane e del gatto. Edizione italiana a cura di Alessandra Fondati, *UTET*
- **Day M.J., Schultz R.D.** (2011): Veterinary immunology: principles and practice. *Manson Publishing/The Veterinary Press*
- **Tizard I.R.** (2009): Veterinary immunology: an introduction. 8th ed., *Saunders Elsevier*