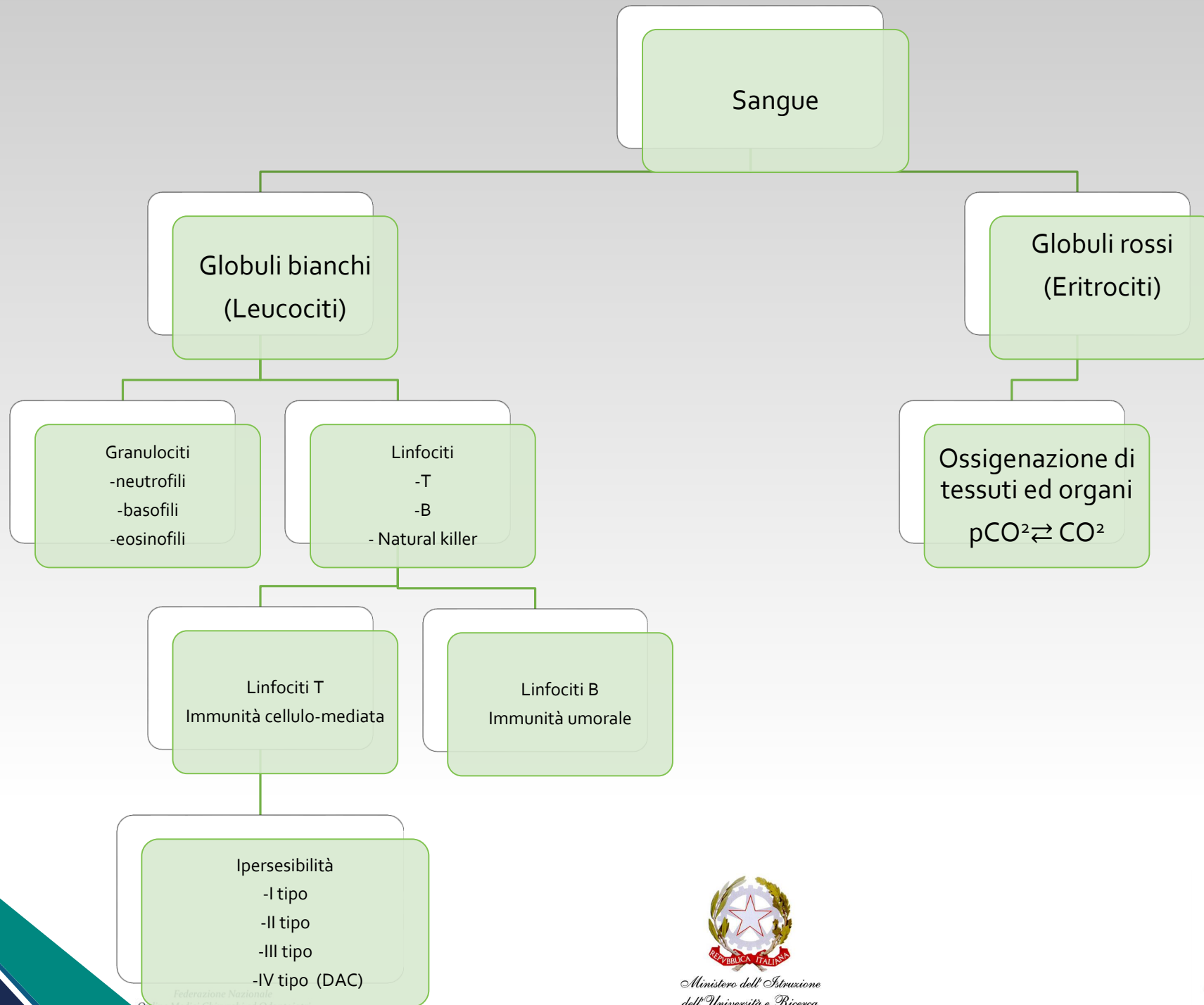




Primo nucleo tematico: Le patologie cutanee immuno-mediate

Percorso di potenziamento-orientamento
"BIOLOGIA CON CURVATURA BIOMEDICA"

*Dr.ssa Giovanna Malara
specialista in Dermatologia e Venereologia*

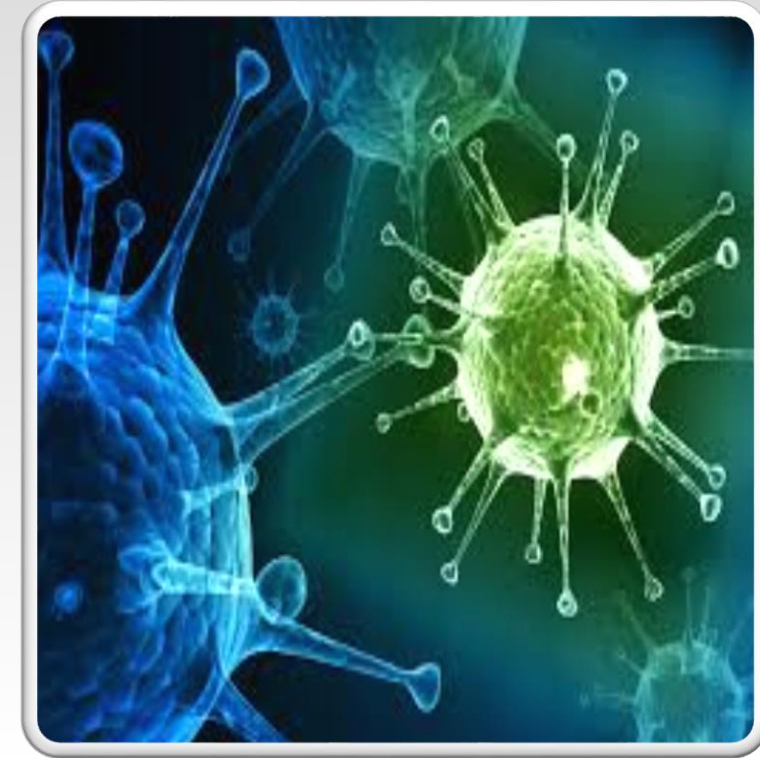


SISTEMA IMMUNITARIO

Con il termine **immunità** si indica la protezione da malattie di origine infettiva o causate da sostanze estranee di natura non infettiva.

L'insieme delle cellule, tessuti e molecole responsabili dell'immunità si definisce:

Sistema Immunitario (SI)



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



Effetti delle risposte immunitarie

- **FISIOLOGICI (benefici)**

Attivazione dell'immunità specifica per eliminare agenti patogeni infettanti (batteri, virus e tossine) senza conseguenze per l'individuo

- **PATOLOGICI (danni)**

- ✓ Danno da risposte eccessive o incontrollate:

IPERSENSIBILITÀ

- ✓ Danno da risposta contro i propri tessuti:

AUTOIMMUNITA'



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



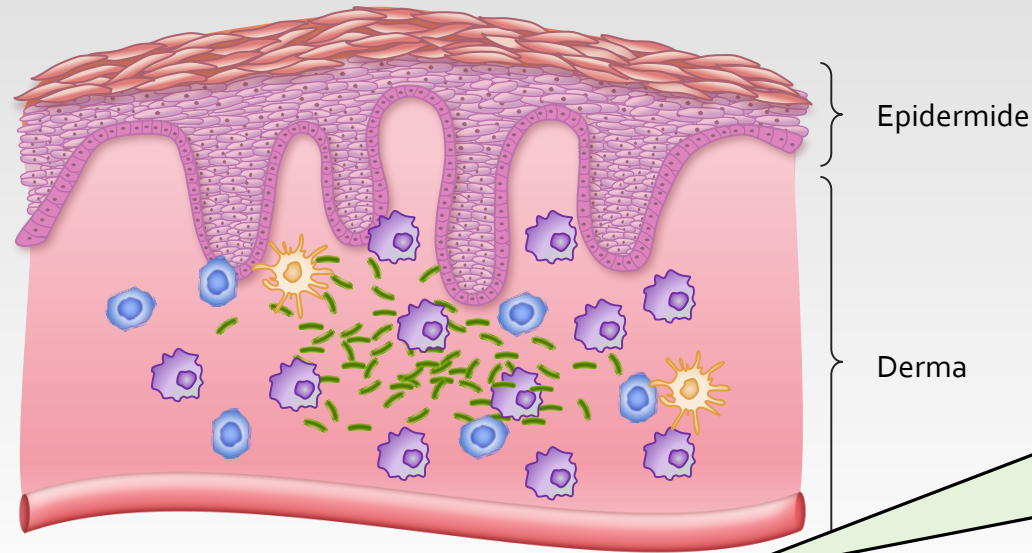
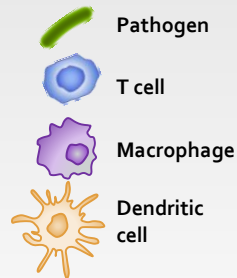
Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



NORMALE FUNZIONE DEL SISTEMA IMMUNE....

L'ATTIVAZIONE DEL SISTEMA IMMUNE È UN MECCANISMO FISIOLOGICO DI PROTEZIONE DA INFEZIONI O DA DANNI TISSUTALI ¹

Cross-sectional view of
normal dermis and
epidermis



danno da risposta
eccessiva o incontrollata



IPERSENSIBILITA'

TUTTAVIA SE LA RISPOSTA IMMUNE PERSISTE ANCHE DOPO L'ERADICAZIONE DEL PATOGENO, O
DANNI AI TESSUTI CIRCOSTANTI E CAUSARE DISFUNZIONE D'ORGANO

danno da risposta
contro i propri tessuti



AUTOMMUNITÀ

1. Tabas I & Glass C. Science. 2013;339:166-72.



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Classificazione delle ipersensibilità (Gell e Coombs)

- **Tipo I:** Ipersensibilità immediata (allergie, asma, eczema, dermatite atopica)
- **Tipo II:** Mediata da anticorpi citotossici (anemia emolitica del neonato, anemia emolitica da farmaci)
- **Tipo III:** Mediata da immunocomplessi (malattie da siero: vasculiti, nefriti e artriti)
- **Tipo IV:** **Ipersensibilità ritardata**

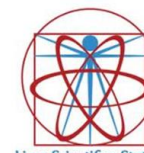
(patologie infiammatorie cellulo-mediate → ipersensibilità da contatto ma anche intradermoreazione alla tuberculina, sarcoidosi)



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



Dermatite Allergica da Contatto DAC

DEFINIZIONE

è un'affezione infiammatoria della cute, dovuta ad una reazione di ipersensibilità di tipo IV cellulo-mediata ad evoluzione acuta, subacuta o cronico-recidivante.

Essa è legata ad esposizione ad agenti chimici (allergeni/apteni) presenti in ambiente professionale ed extraprofessionale.

MODALITÀ DI CONTATTO

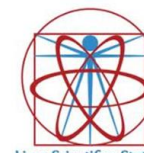
Un agente chimico potenzialmente nocivo può arrivare alla cute attraverso due vie, una esogena ed una endogena.



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



Dermatite Allergica da Contatto DAC

- Il **contatto esogeno** può essere
 - ✓ diretto: quando la sostanza viene direttamente “portata” sulla cute,
 - ✓ aeromediato: se la sostanza giunge a contatto con la cute perché trasportata per via aerea essendo dispersa nell’ambiente.

Ovviamente, il contatto diretto e quello aeromediato esogeni possono coesistere.

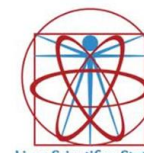
- Il **contatto endogeno** avviene quando l’allergene è introdotto per via sistemica (ingestione, iniezione ed impianto)



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



Eziologia

Fattori predisponenti

- Danno allo strato corneo
- Sostanze acide o alcaline (DIC)
- Macerazione
- Ragadi
- Erosioni
- Dermatiti preesistenti (DIC, dermatiti diverse dalla DAC)

Una cute danneggiata è più facilmente sensibilizzabile !
In altre parole, è più facile, per un potenziale allergene (patogeno), penetrare nello strato corneo



Patogenesi

La Dac è il prototipo dell'immunità cellulo-mediata.

Molte sostanze quando applicate sulla cute, in soggetti geneticamente predisposti, possono indurre una **immunità cellulo-mediata** che si sviluppa tipicamente in due fasi:

1. Fase di sensibilizzazione- 1^a esposizione all'allergene.

Si svolge in 5-7 gg ma può durare anche anni se scatenata da allergeni "deboli" (filtri solari)

L'allergene penetra nella cute, viene captato da speciali cellule del SI (**cellule di Langerhans**), queste migrano attraverso i vasi linfatici nei linfonodi loco-regionali dove "processano" e presentano l'agente nocivo ad altre cell. del SI (**linfociti T**) questi ultimi attivati diventeranno *cellule di memoria*



Eziopatogenesi

2. Fase di elicitazione – esposizione all'allergene successiva alla 1^a reazione allergica.

In soggetti precedentemente sensibilizzati, ad ogni nuova esposizione all'allergene, le cellule T della memoria si riattivano, migrano nell'epidermide e liberano citochine ossia "mediatori dell'infiammazione" causando la tipica sintomatologia della DAC



Sintomatologia

All'eritema e all'edema segue, dopo alcune ore, la **vescicolazione**. Oltre che con vescicole, la DAC acuta causata da particolari stimoli aptenici (ad esempio, farmaci antinfiammatori non steroidei e piante) può presentarsi anche con **bolle**, sempre a sede intraepidermica e a contenuto sieroso chiaro. In fase subacuta si evidenziano **formazioni crostose puntiformi**, friabili e poco aderenti, e **desquamazione** a fini lamelle furfuracee; l'eritema e l'essudazione si riducono. La regressione dell'affezione si realizza mediante cessazione dell'essudazione e riduzione graduale dell'eritema e della desquamazione.



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri

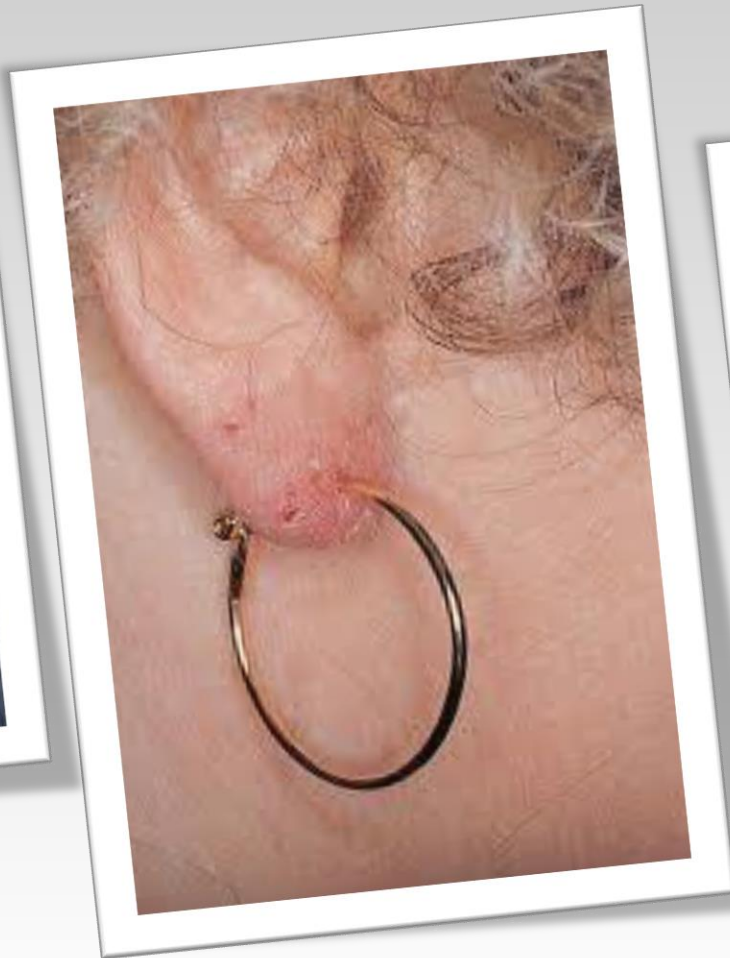


Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci





Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Diagnosi

La diagnosi di DAC viene effettuata sulla base di:

- Anamnesi
- Quadro clinico/sintomatologico
- Test epicutanei (patch test)



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



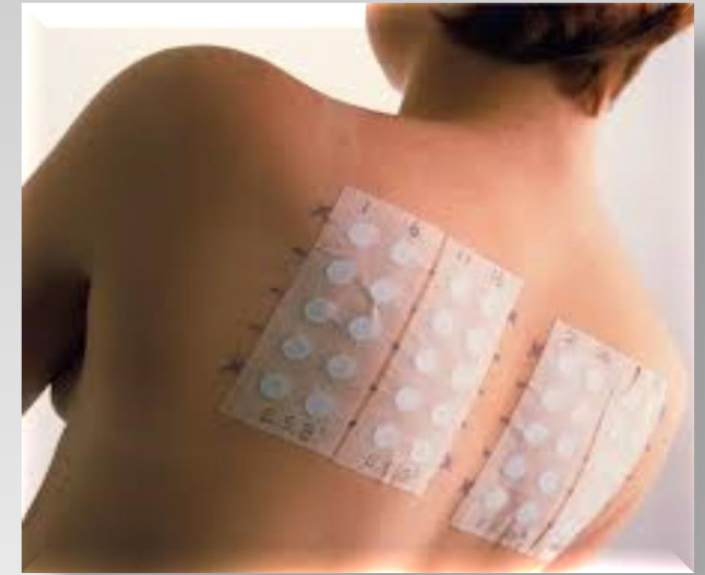
Patch test

Serve per identificare con precisione l'allergene che ha scatenato la reazione allergica.

Consiste nell'applicazione su cute sana, di una medicazione occlusiva contenente una serie di agenti potenzialmente responsabili della DAC.

Il cerotto va lasciato in sede per 48-72.

La lettura sarà effettuata 10 minuti dopo la rimozione del cerotto. La valutazione utilizza un punteggio che va da 0 a +++ in base alla gravità dell'allergia.



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



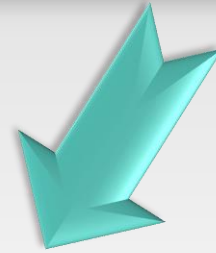
Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



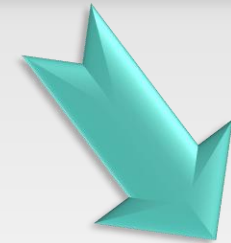
Diagnosi Differenziale



Dermatite da Contatto



DIC



DAC



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Diagnosi Differenziale

Dermatite Irritativa da Contatto DIC



È una patologia cutanea dovuta ad un danno diretto nella sede del contatto.

Può essere in risultato di un insulto acuto tossico (esposizione accidentale ad acidi o alcali) oppure di un danno ripetuto e cumulativo conseguente ad applicazione prolungata sulla cute di sostanze irritanti.

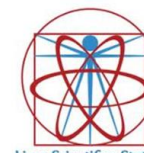
Le lesioni sono limitate alla zona del contatto diretto. La patogenesi NON è immunologica.



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



PSORIASI



Patologia infiammatoria della cute ad andamento cronico-recidivante caratterizzata dalla presenza di lesioni eritemato-squamose



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



L'INSORGENZA DELLA PSORIASI

prevalenza del 2-3% nella popolazione Italiana

Uomini e donne ne sono egualmente affetti

La psoriasi può presentarsi a qualsiasi età ^{3,4}



picco bimodale d'insorgenza: **precoc**e (15-20 anni) e **tardiv**o (55-60 anni)²

I soggetti con familiarità per psoriasi mostrano la tendenza a un più precoce esordio della malattia.



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



1. Grob JJ. Textbook of Psoriasis, 2nd edition. 2003; pp57-69. 2. Henseler T, Christophers E. J Am Acad Dermatol. 1985;13:450-6. 3. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Ann Rheum Dis. 2005;64(Suppl II):ii18-ii23. 4. Rahman P, Elder JT. Ann Rheum Dis. 2005; Mar;64 Suppl 2:ii37-9.

PSORIASI

DEFINIZIONE

Patologia infiammatoria della cute ad andamento cronico-recidivante caratterizzata dalla presenza di lesioni eritemato-squamose

E' una malattia multifattoriale, che insorge cioè in persone geneticamente predisposte a seguito dell'esposizione a fattore ambientali scatenanti



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



FATTORI SCATENANTI



Fattori ambientali

- Infezioni → St.-β-emolitico A^{1,2}
- Trauma → f. di Koebner¹
- Stress psicologico¹
- Alcool³
- Fumo³
- Obesità³



Farmaci

- ACE inibitori²
- Beta bloccanti²
- Antimalarici⁵
- Litio⁵
- FANS⁵
- Digossina⁵
- Benzodiazepine⁵
- Clonidina⁵



Fattori genetici

- Studi su gemelli e consanguinei hanno dimostrato forte predisposizione genetica⁴

GENE	LOCUS
PSORS1	6p21.3
PSORS2	17q24-q25
PSORS3	4q34
PSORS4	1q21
PSORS5	3q21
PSORS7	1p35-p34
PSORS8	16q12-q13

ACEi, angiotensin converting enzyme inhibitor;
NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

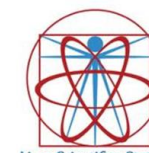
1. Weigle N & McBane S. Am Fam Physician. 2013;87:626-33; 2. Fry L & Baker B. Clin Dermatol. 2007;25:606-15;
3. Perera G, et al. Ann Rev Pathol Mech Dis. 2012;7:385-422; 4. Chandran V. Indian J Dermatol. 2010;55:151-6; 5. Kim G & del Rosso J. J Clin Aesthetic Dermatol. 2010;3:32-8.



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



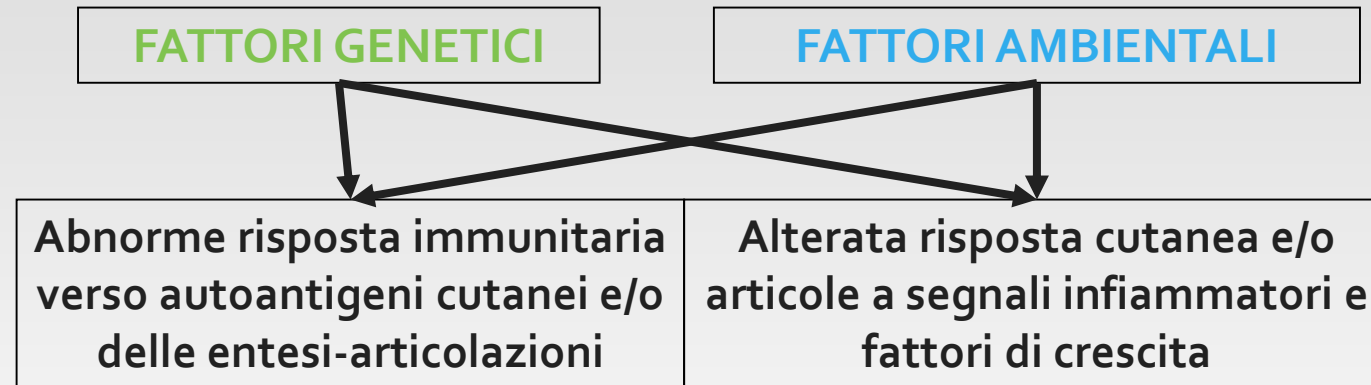
Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci

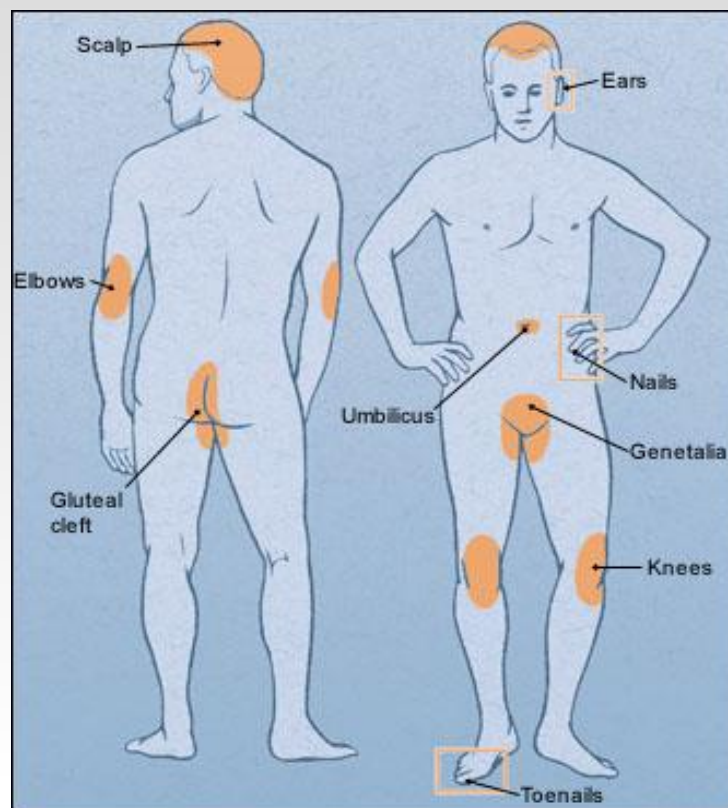


PATOGENESI POLIGENICA MULTIFATTORIALE



PSORIASI

TOPOGRAFIA DELLA PSORIASI A PLACCHE



Tipiche chiazze eritemato-desquamative di psoriasi cronica a placche alle ginocchia. Le lesioni sono a limiti piuttosto netti e le squame hanno un colore bianco-argenteo



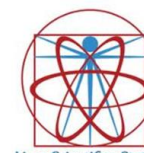
Psoriasi inversa



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



LE NUMEROSE SFACCETTATURE DELLA PSORIASI



Psoriasi a placche



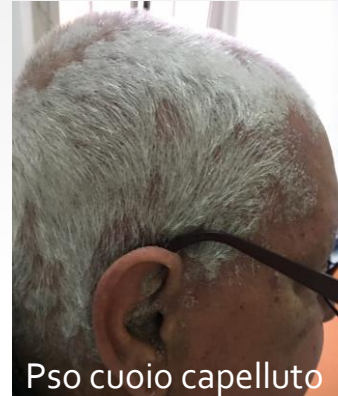
Psoriasi guttata



Psoriasi eritrodermica



Psoriasi pustolosa



Pso cuoio capelluto



Psoriasi ungueale



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



I PAZIENTI CON PSORIASI SOFFRONO DI UN CERTO NUMERO DI COMORBILITÀ

La disregolazione dell'immunità aumenta il rischio di tutte queste patologie⁴

Metaboliche

- Malattia cardiovascolare¹
- Diabete¹
- Ipertensione¹
- Obesità¹

Infiammazione delle articolazione e disordini oculari

• Artrite psoriasica

- Artrite periferica
- Spondilite/Sacroileite
- Dattilite/Tenosinovite
- Entesite
- Osteite/Periostite



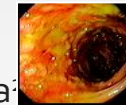
Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri

Psichiatriche

- Depressione³

Malattie infiammatorie croniche intestinali

- M di Crohn²
- Colite ulcerosa²
- M di Crohn pediatrico²



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca

1. Kremers H, et al. J Am Acad Derm. 2007;57:347-54; 2. Christophers E. Clin Dermatol. 2007;25:529-34; 3. Bhosle M, et al. Health Qual Life Outcomes. 2006;4:35; 4. Reich K. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26:3-11.



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



NODULO
INFIAMMATORIO

FOLLICOLO
PILIFERO

GHIANDOLA
SEBACEA

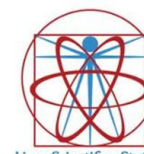
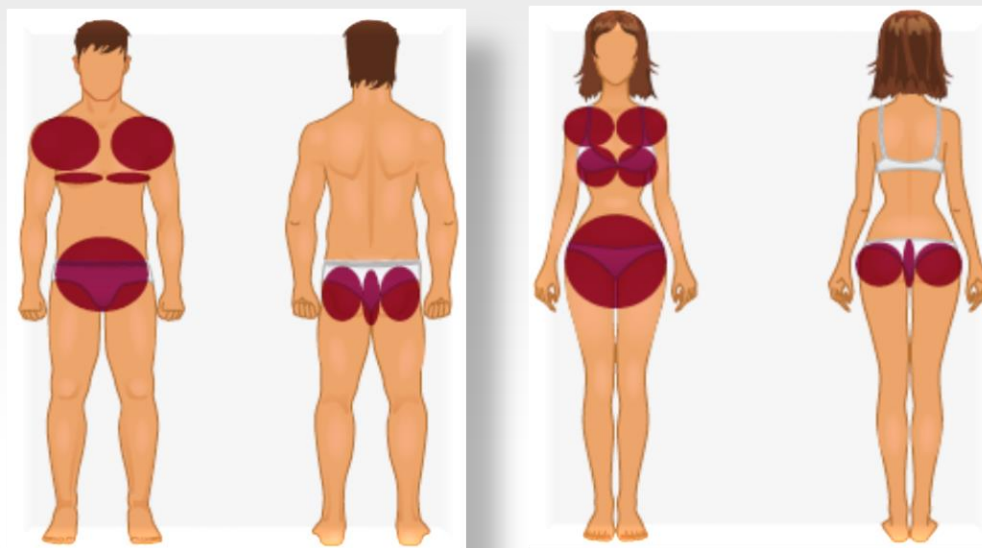
GHIANDOLA
APOCRINA

Idrosadenite suppurativa



Cos'è

- ✓ Malattia infiammatoria cronica caratterizzata dalla presenza di noduli dolorosi a livello delle ghiandole apocrine della pelle, ricorrenti, che sviluppino suppurazione col progredire della patologia
- ✓ La suppurazione produce un odore nauseante e comporta la formazione di fistole e cicatrici a livello cutaneo.



Cos'è

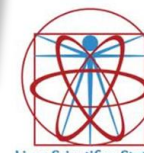
L' HS è frequentemente **misdiagnosticata** come "semplice follicolite," a ciò seguirà un ritardo nella diagnosi, cure frammentarie, progression della malattia verso la cronicità



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi (FNOCGI)



Ministero dell'Istruzione



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri

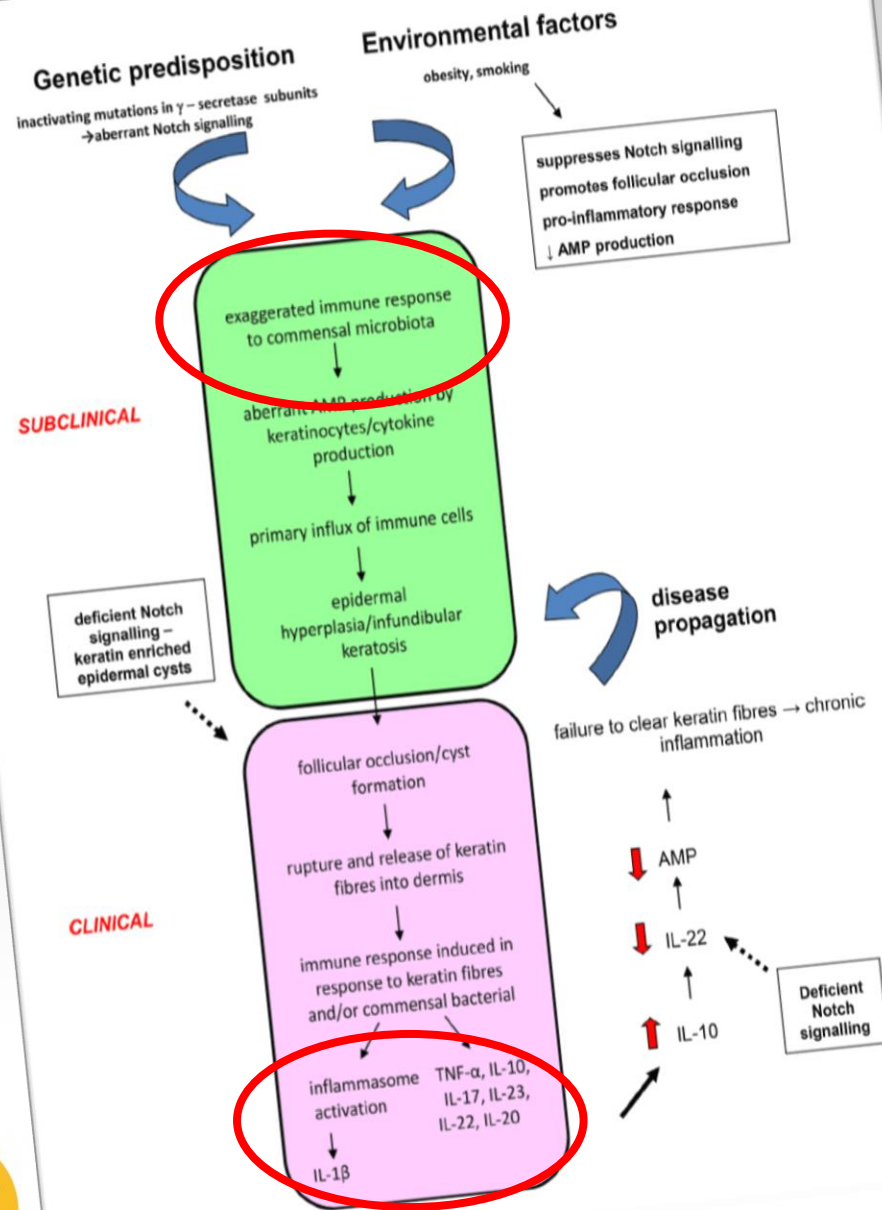


Fig. 1. Proposed pathogenesis in HS.



European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa

C.C. Zouboulis,^{1,*} N. Desai,² L. Emtestam,³ R.E. Hunger,⁴ D. Ioannides,⁵ I. Juhász,⁶ J. Lapins,³ L. Matusiak,⁷ E.P. Prens,⁸ J. Revuz,⁹ S. Schneider-Burrus,¹⁰ J.C. Szepietowski,⁷ H.H. van der Zee,⁸ G.B.E. Jemec¹¹

Il *primum movens* nell'HS → **OCCLUSIONE FOLLICOLARE** nel follicolo pilosebaceo

Seguirà

- ✓ dilatazione e rottura del follicolo
- ✓ fuoriuscita del contenuto all'esterno
- ✓ infiammazione dell'area circostante al follicolo
- ✓ formazione di ascessi e sinus tracts
- ✓ cicatrici fibrose





HURLAY I



HURLAY I



HURLAY I



HURLAY I



HURLAY II



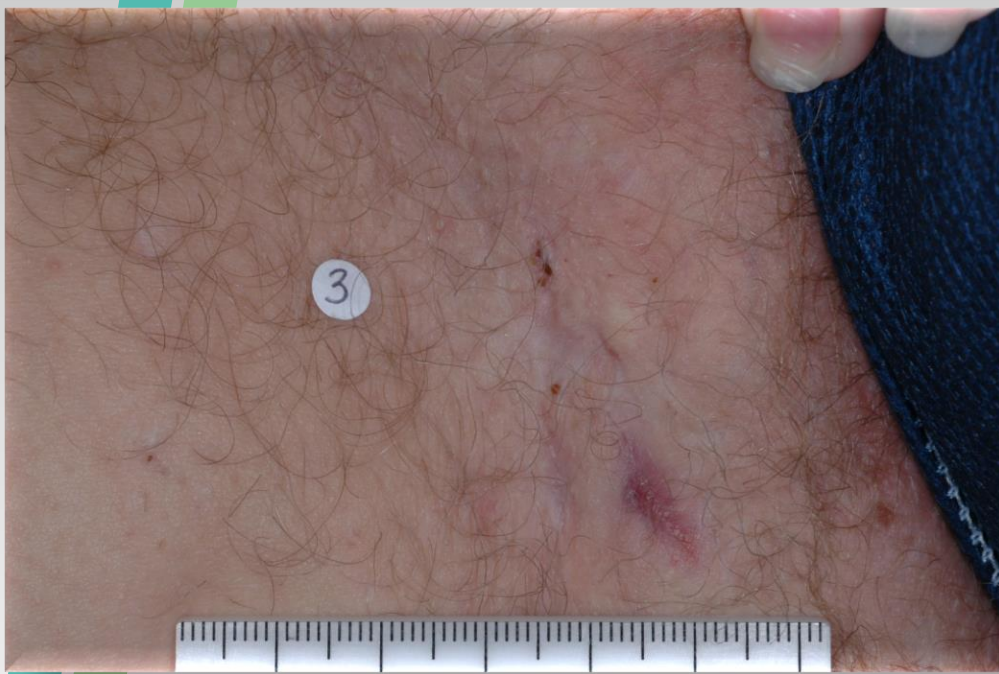
HURLAY II



HURLAY III



HURLAY III



FISTOLA DRENANTE



TRATTO SINUOSO



CICATRICE IPERTROFICA



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri





Dermatite atopica

DERMATITE ATOPICA

- La dermatite atopica (DA) o eczema atopico è una dermatite **pruriginosa** ad **etiologia multifattoriale**, a decorso cronico-recidivante, con **distribuzione tipica delle lesioni a seconda dell'età**.
- La caratteristica fondamentale dei pazienti con DA è la presenza di una **difettosa barriera epidermica** associata a una **iper-reattività cutanea infiammatoria a diversi stimoli ambientali**.
- Frequentemente si osserva una storia personale o familiare di atopia.



ATOPIA

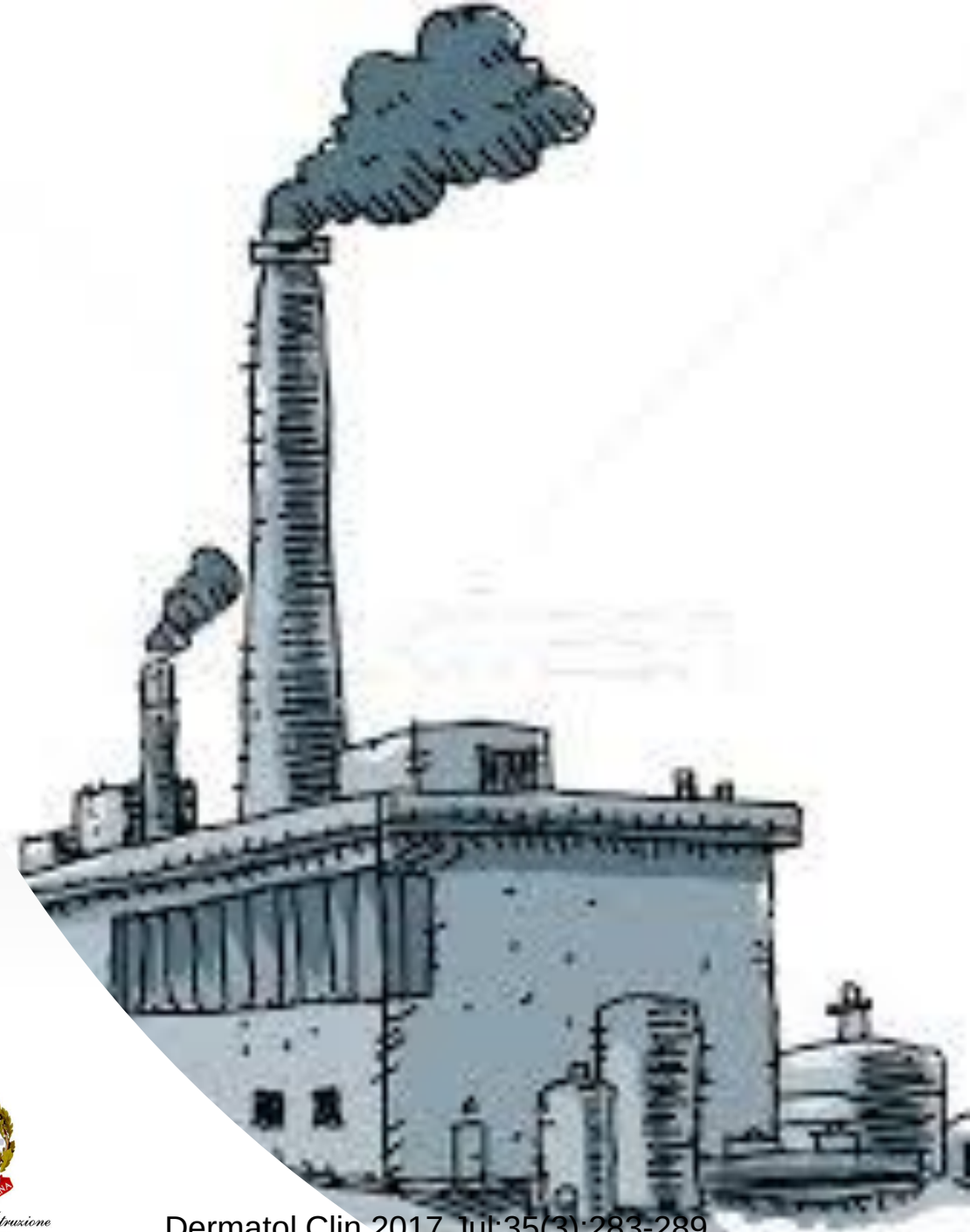
Condizione geneticamente determinata, che predispone allo sviluppo di manifestazioni reattive/allergiche a carico di vari organi ed apparati (rino-congiuntivite allergica e asma bronchiale).



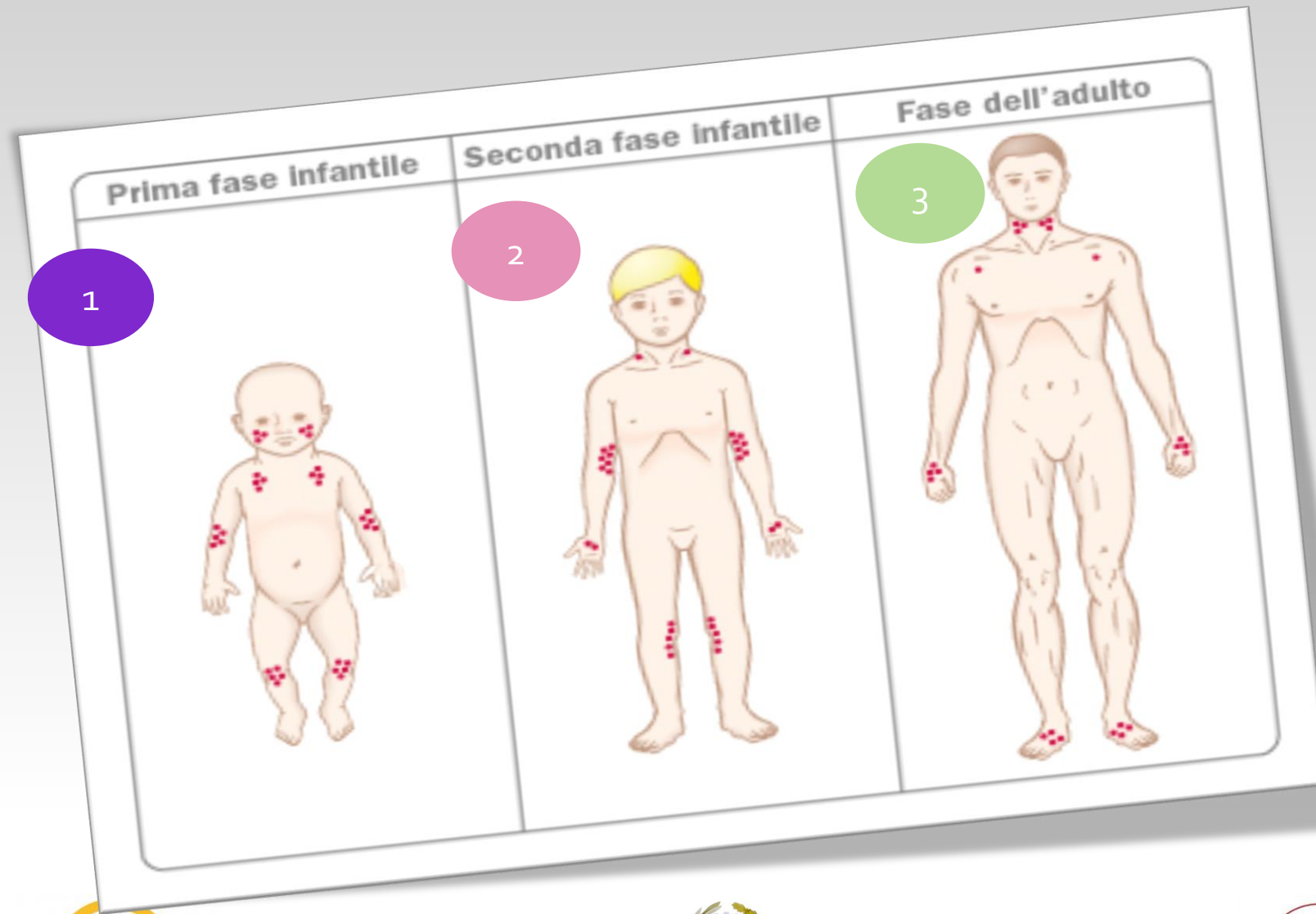
DERMATITE ATOPICA

epidemiologia

- La prevalenza della DA è più che raddoppiata negli ultimi 30 anni, è triplicata nelle aree ad alto tasso di industrializzazione.
- Aumentata prevalenza nelle classi sociali più agiate e nelle città rispetto alla campagna
- Prevalenza complessiva tra il 10 e il 20% in età pediatrica e tra il 2 e il 5% in età adulta.



La distribuzione delle lesioni varia a seconda dell'età



La distribuzione delle lesioni varia a seconda dell'età

- 1 Nei primi mesi di vita può esordire con la così detta "crosta latte" sul capo, poi la malattia può diffondersi sul volto e sulle superfici estensorie degli arti dei lattanti.



La distribuzione delle lesioni varia a seconda dell'età

2

In seguito, (nel bambino) la tipica topografia si sviluppa con un coinvolgimento delle pieghe



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi e Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



La distribuzione delle lesioni varia a seconda dell'età

- 3 Negli adulti è molto comune l'interessamento del volto e parte alta del tronco





La distribuzione delle lesioni
varia a seconda dell'età

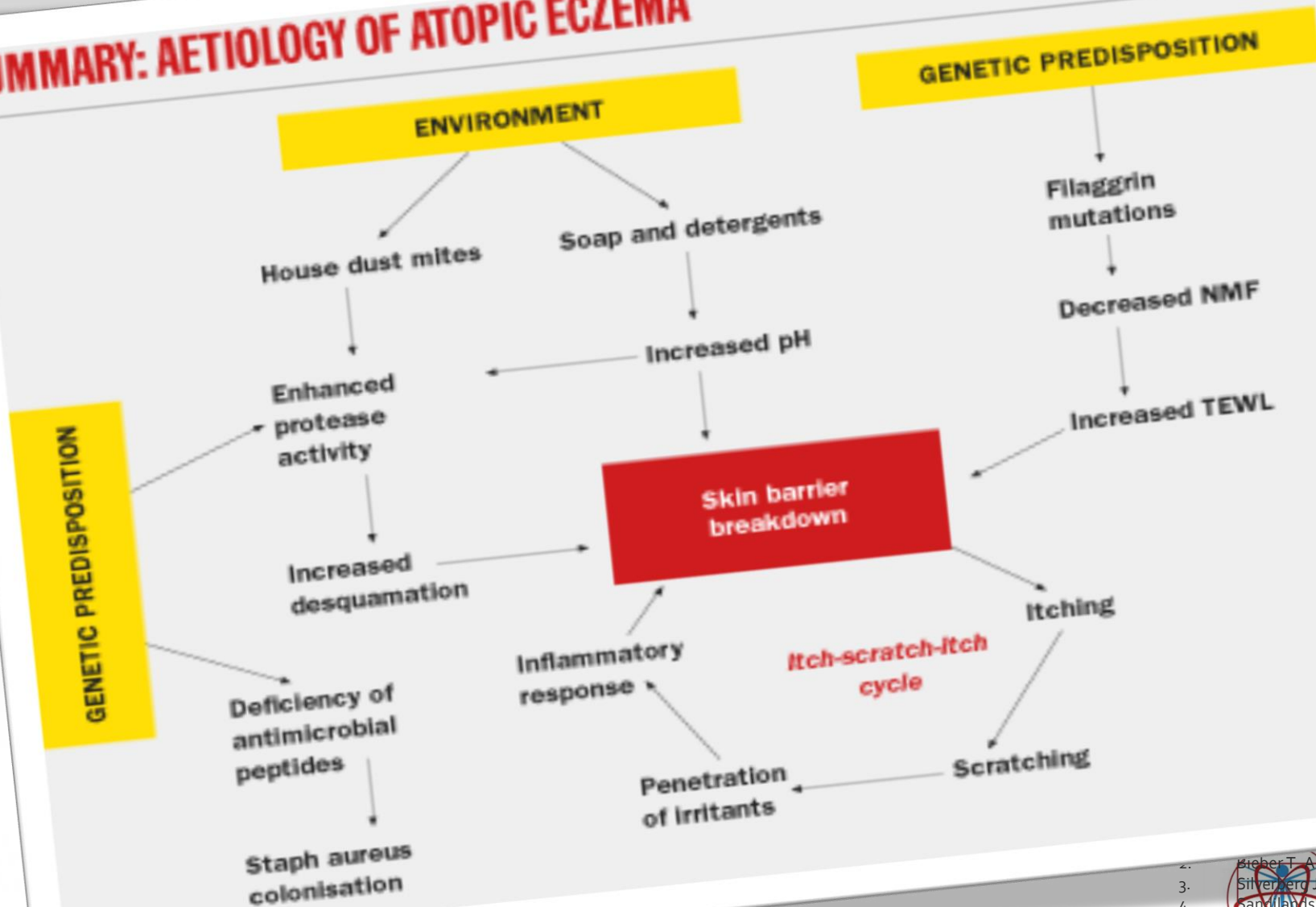
- La DA può presentarsi anche come eczema nummulare oppure, specie negli adulti, con predominanza di lesioni nodulari escoriate (prurigo atopica) o con dermatite periorifiziale.

FIGURA 6. DA dell'adulto: eczema nummulare.





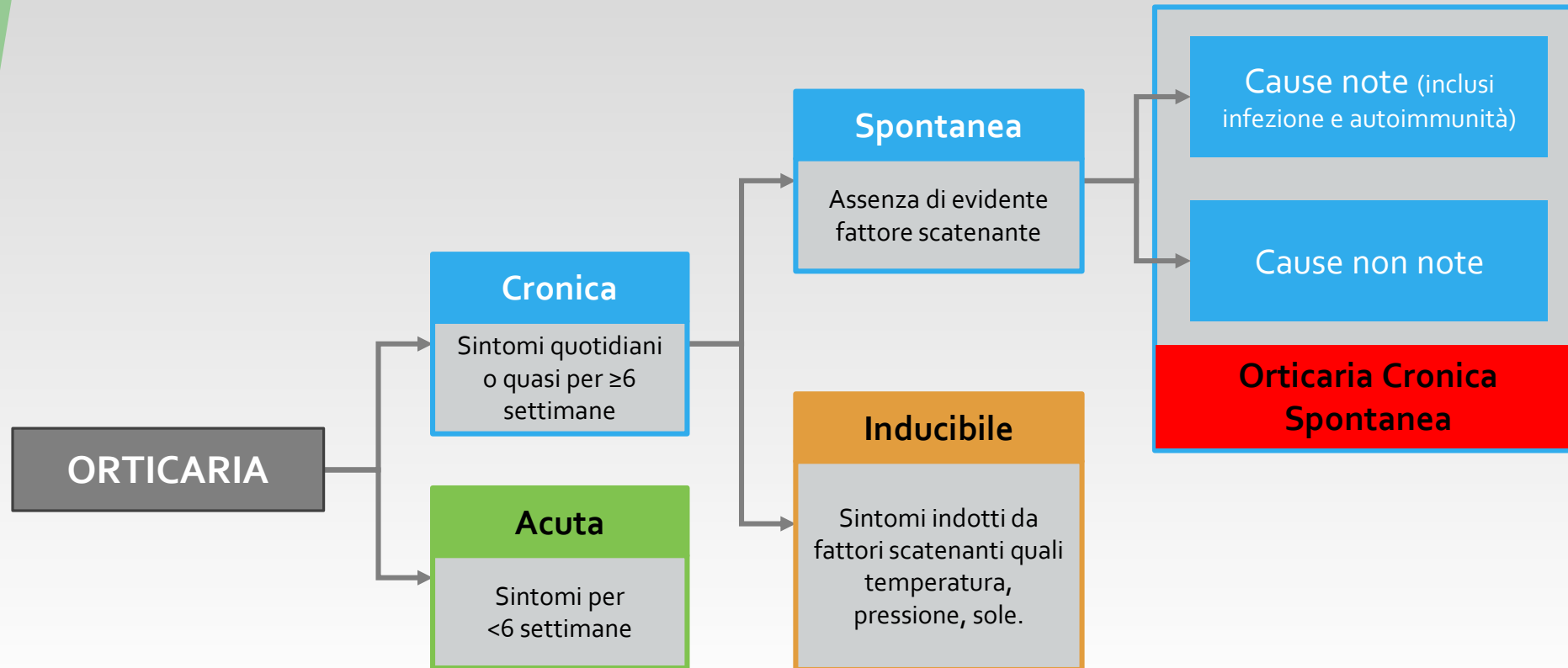
SUMMARY: AETIOLOGY OF ATOPIC ECZEMA





orticaria

Classificazione dell'orticaria



L'Orticaria Cronica Spontanea(CSU) può essere definita dalla comparsa spontanea di pomfi con o senza angioedema, che persistono per più di 6 settimane



Adapted from: Zuberbier T, et al. Allergy 2014;69:868–87

Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca





Un **pomfo** in pazienti con orticaria ha 3 aspetti tipici:

- È un gonfiore centrale di dimensioni variabili circondato da eritema riflesso
- È associato a prurito o sensazione dolorosa
- Ha una natura fugace: durata da pochi minuti a qualche ora (la pelle ritorna normale entro 30min. -24h)

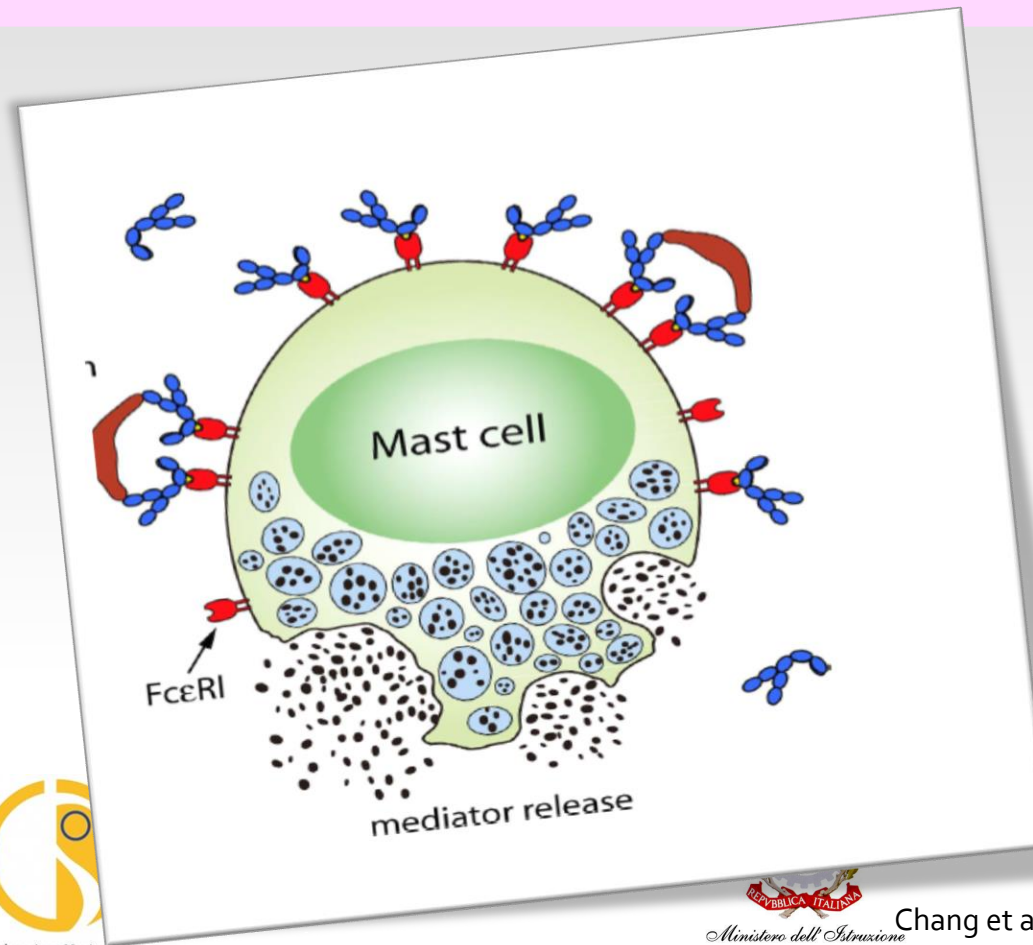


L' **Angioedema** in pazienti con orticaria è caratterizzato da:

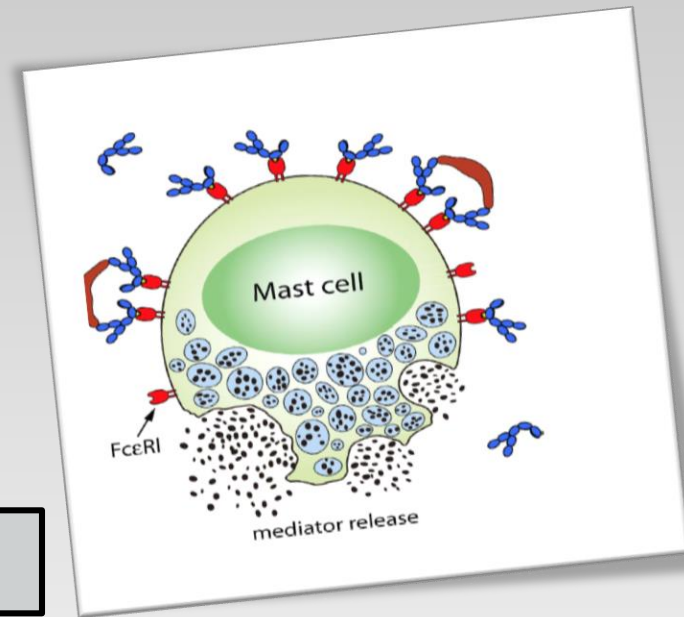
- Edema improvviso (di colore rosso o bruno dell'ipoderma e sottocute)
- Più spesso dolore che prurito
- Frequente coinvolgimento delle mucose (spesso volto)
- Può durare fino a tre gg

L'orticaria è una condizione caratterizzata da sviluppo di pomfi, angioedema o entrambi

L'attivazione dei mastociti e il loro rilascio di mediatori dell'infiammazione *in primis* l'istamina sono considerati la "**via comune finale**" per una miriade di fattori pro-infiammatori, inclusi quelli coinvolti nei vari tipi di orticaria.



Patogenesi della CSU



CSU

45% Autoimmune

55% Idiopatica

Allergica ?

Autoanticorpi IgG
anti- recettore
delle IgE 35-40%

Autoanticorpi IgG
anti-IgE
5-10%

Autoanticorpi
inclusi
*IgE anti-TPO
(up to 33%)*

*Altri (sconosciuti)
autoanticorpi/
fattori plasmatici*

1,2

Attivazione dei mastociti
(e basofili?)

Rilascio di istamina e altri
mediatori infiammatori

Sintomi

CSU = chronic spontaneous urticaria; IgE = immunoglobulin E;
IgG = immunoglobulin G; TPO = thyroperoxidase.

Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri

Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca

1. Kaplan AP, Greaves M. Clin Exp Allergy 2009;39:777-877
2. Altrichter S, et al. PLoS One 2011;6:e24794;
3. Staubach P, et al. Mycoses 2009;52:334-8;
4. Metz M, Maurer M. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12:406-11;

Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci

PROVINCIALE DEI MEDICI CHIRURGI E DEI DONTISTI
REGGIO CALABRIA







Bibliografia

- Dermatologia. O. Braun-Falco, G Plewig, H.H. Wolf, W.H.C. Burgdorf ed Springer
- Dermatologia e malattie sessualmente trasmesse J.H Saurat, E. Grosshans, P. Laugier, J-M Lachapelle
- Linee guida ADO.
- Linee guida Sidemast



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca

