

Correlazioni tra splenectomia e insorgenza di manifestazioni allergiche.

Risultati preliminari di uno studio previo dosaggio sierico di IL-4 e IgE



Ann. Ital. Chir., 2007; 78: 499-502

Stefano Miniello*, Emilio Jirillo**, Graziana Cristallo*, Rinaldo Marzaioli***, Curzio Lorusso****, Agostino Lippolis****, Eleonora Giove***, Michele Nacchiero***.

*Sezione di Chirurgia d'Urgenza e del Trauma, Dipartimento per le Applicazioni in Chirurgia delle Tecnologie Innovative. Università degli Studi di Bari, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Bari

**Sezione di Immunologia, Dipartimento di Medicina Interna, Immunologia e Malattie Infettive. Università degli Studi di Bari, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Bari

***Sezione di Chirurgia Generale ed Oncologia Clinica, Dipartimento per le Applicazioni in Chirurgia delle Tecnologie Innovative. Università degli Studi di Bari, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Bari

****Chirurgia Generale Universitaria 2a. Policlinico, Bari.

Correlations between splenectomy and allergic manifestations. Preliminary results of a study concerning IL-4 and IgE serum level.

The Authors, studying the condition of immunodepression observed in patients who underwent splenectomy for traumatic lesion, noticed that a significant part of them complained with allergic manifestations. These seemed to appear only in subjects whose Th2 lymphocytes functionality was preserved – as witnessed by normal or increased IL-4 serum level – showing an increased level of IgE too, thus confirming the role of Th2 lymphocytes in stimulating IgE synthesis. On the contrary splenectomized patients with functional harm of the Th2 lymphocytes – proved by low IL-4 serum level – did not show increase of haematic IgE level nor allergic manifestations.

The Authors stress that, despite the numerical poorness of the series not allowing definitive judgment, preliminary data are suggestive for an hypothesis – reported below – that needs further confirmation.

The ablation of the spleen, organ devoted to remove from the blood antigens – many of these potentially allergizing factors –, allows the prolonged persistence of such sensibilizing agents, thus promoting the onset of allergic manifestations in splenectomized patients whose Th2 lymphocytes function is preserved.

KEY WORDS: Allergy, IgE, Interleukin-4, Splenectomy.

Introduzione

Il frequente riscontro di manifestazioni allergiche insorte dopo splenectomia nei pazienti da noi studiati per le alterazioni del sistema immunocompetente¹⁻⁴ ci induce all'approfondimento di eventuali correlazioni tra l'asportazione dello splene e l'insorgenza della diatesi allergica.

Materiali e metodi

Sono stati studiati 9 pazienti (6 uomini e 3 donne), in età compresa tra 18 e 56 anni, sottoposti a splenectomia per rottura traumatica di milza non patologica. Lo studio è stato condotto con il dosaggio dei livelli sierici di IL-4 e IgE.

L'IL-4 è una citochina prodotta dai linfociti Th2 (dei quali costituisce segnale di attivazione) e, congiuntamente ad altre citochine da essi prodotte (IL5; IL6; IL9; IL10 e IL13), stimola i B-linfociti promuovendo in tal modo la risposta immunitaria di tipo umorale. In particolare, l'IL-4 agisce da stimolo co-proliferativo nella moltiplicazione e maturazione dei B-linfociti in plasmacellule.

I linfociti Th2, inoltre, svolgono un ruolo importante nello stimolare la produzione di IgE. L'IL-4 da essi prodotta, infatti, incrementa l'espressione di antigeni di clas-

Pervenuto in Redazione Ottobre 2007. Accettato per la pubblicazione Novembre 2007.

Per la corrispondenza: Stefano Miniello, MD, Section of Emergency and Trauma Surgery, Department for Applications in Surgery of the Innovative Technologies – University of Bari Medical School, Policlinico, P.zza Giulio Cesare 11, 70124 Bari, Italy (e-mail: stefanominiello@yahoo.it).

TABELLA I - Livelli di IgE e manifestazioni allergiche in pazienti splenectomizzati.

Pazienti	IgE kU/l*	Manifestazioni allergiche
DBO	224	Dermatite
CC	36	Assente
EF	28	Assente
CN	32	Assente
VC	236	Dermatite e Rinite
CM	177	Rinite e Congiuntivite
DMR	196	Dermatite e Congiuntivite
SS	168	Dermatite
LF	30	Assente

* Valori di riferimento: 0-100 kU/l

se II del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC II), favorendo diverse funzioni del linfocita B, tra cui la presentazione dell'antigene, l'espansione clonale e la commutazione di classe, l'espressione dei recettori a bassa affinità per le IgE (CD 23) ⁵⁻⁷.

Criteri di inclusione:

- età compresa tra 18 e 65 anni, escludendo l'età geriatrica considerata essa stessa responsabile di alterazioni del sistema immunocompetente;
- splenectomia eseguita almeno sei mesi prima della valutazione immunitaria, affinché quest'ultima non subisca interferenze derivanti dall'intervento chirurgico ⁸, dalle pratiche anestesologiche ^{8,9}, dalle perdite ematiche intraoperatorie ¹⁰ e dalle emotrasfusioni.

Criteri di esclusione:

- rottura di milza patologica;
 - emolinfopatie e malattie immunodepressive in genere;
 - età > 65 anni.
- Tutti i pazienti sono stati sottoposti a:
- anamnesi, con particolare riguardo all'investigazione in senso infettivologico e allergologico;
 - esame obiettivo;
 - dosaggio di IL-4 e IgE.

Per il dosaggio dell'IL-4 è stata impiegata la metodica immunoenzimatica a sandwich (ELISA) ³. Sul fondo di piastre standard a 96 pozzetti è stato fatto aderire l'antisiero specifico per l'antigene da testare (IL-4); quindi sono stati introdotti i campioni nei pozzetti e, dopo opportuna incubazione, le piastre sono state lavate per eliminare la quota di antisiero in eccesso non legato all'antigene. Per amplificare l'avvenuta reazione antisiero-antigene, le piastre sono state incubate con un nuovo antisiero coniugato con un enzima, questa volta diretto

TABELLA II - Livelli di IgE e IL-4 in pazienti splenectomizzati.

Pazienti	IgE kU/l*	IL-4 pg/ml**
DBO	224	25,1
CC	36	0
EF	28	1
CN	32	0
VC	236	24,7
CM	177	4
DMR	196	9,9
SS	168	4
LF	30	2

* Valori di riferimento: 0-100 kU/l

** Valori di riferimento: 7.5 ±3.4 pg/ml

verso il primo antisiero. L'aggiunta di una sostanza cromogena, che funge da substrato per l'enzima, svela l'avvenuta reazione in ciascun pozzetto, l'intensità della quale è valutata con uno spettrofotometro. I valori ottenuti sono espressi in pg/ml; i valori di riferimento (V.R.) rappresentano la media ± DS.

I risultati ottenuti nei 9 pazienti splenectomizzati sono stati confrontati con quelli di 10 soggetti sani, impiegati come controlli.

Risultati

L'anamnesi ha evidenziato l'insorgenza dopo splenectomia di manifestazioni allergiche (rinite, congiuntivite, dermatite) in ben 5 pazienti (pari al 55,5% del campione in esame).

L'esame obiettivo ha permesso il riscontro clinico di manifestazioni allergiche in 5 dei 9 pazienti suddetti.

Dei 9 casi osservati, tutti sono risultati esenti da segni clinici imputabili a malattie infettive o immunocorrelate in atto.

Le IgE sono risultate sensibilmente aumentate in 5 casi (55,5%) dei 9 studiati (Tabella I), tutti con anamnesi positiva per manifestazioni allergiche insorte dopo splenectomia.

Nei rimanenti 4 pazienti i livelli sierici di IgE sono risultati nella norma.

L'IL-4 è risultata normale in 3 casi (33,3%), aumentata in 2 (22,2%) (Tabella II); nei rimanenti 4 pazienti (44,4%) il livello sierico di IL-4 è apparso ridotto.

Discussione

Dopo splenectomia la compromissione del sistema immunocompetente può esprimersi anche con il danno funzionale dei linfociti Th2, che si estrinseca tra l'altro con il riscontro di bassi livelli sierici di IL-4.

Nel nostro studio ben 4 pazienti (44,4%) hanno evidenziato livelli sierici ridotti di IL-4, a fronte dei rimanenti 5 nei quali l'IL-4 è risultata normale o aumentata (Tabella II).

Soltanto in questi ultimi è stato riscontrato un incremento sierico delle IgE (Tabella II), in accordo con l'anamnesi positiva per manifestazioni allergiche insorte dopo splenectomia (Tabella I).

In tutti i pazienti con incremento dei livelli sierici delle IgE e storia clinica positiva per patologia allergica sono stati eseguiti i tests cutanei allergologici che hanno dato esito positivo in tutti i casi esaminati. Nel nostro abituale protocollo per lo studio delle allergie il RAST è riservato soltanto ai pazienti con aumentati livelli sierici di IgE e positività dell'anamnesi in senso allergologico, ma con tests cutanei allergologici dubbi.

In nessuno dei pazienti è stato eseguito il RAST, in quanto in nessun caso i tests cutanei sono risultati dubbi.

Di contro, nei 4 pazienti con bassi livelli sierici di IL-4 il dosaggio di IgE è risultato in tutti i casi nella norma (Tabella II). A questo sorprendente dato ha fatto riscontro in tutti questi pazienti una anamnesi negativa per manifestazioni allergiche. Si configura in tal modo una stretta correlazione tra i livelli sierici di IL-4 e quelli delle IgE. Questi ultimi, infatti, risultavano aumentati soltanto nei pazienti con dosaggi sierici di IL-4 aumentati o tutt'al più normali.

All'incremento delle IgE corrispondono sistematicamente manifestazioni allergiche e tests cutanei allergologici positivi. La correlazione tra livelli sierici di IL-4 e IgE è confermata anche nei pazienti con dosaggi di IgE normali, nei quali l'IL-4 risulta sistematicamente ridotta. In nessuno di questi pazienti si registra storia clinica positiva per patologia allergica. L'evidente correlazione tra livelli sierici di IL-4 e IgE ci ha indotto a ricercare un razionale che giustifichi una così stretta e sistematica corrispondenza.

Tutto ciò suggerisce l'ipotesi che l'exeresi della milza, organo deputato alla depurazione del sangue dagli antigeni, molti dei quali con attività allergizzante, impedisce tale funzione dello splene, inducendo il persistere nel torrente ematico di allergeni capaci di stimolare la produzione di IgE e l'insorgenza di manifestazioni allergiche. Essendo la sintesi di IgE mediata dai linfociti Th2, è consequenziale che tanto sia possibile soltanto negli splenectomizzati con conservata funzione dei linfociti Th2 e, pertanto, nei pazienti che presentano livelli sierici di IL-4 normali o aumentati. Di contro, gli splenectomizzati con ridotti livelli ematici di IL-4 tradiscono un danno funzionale dei linfociti Th2, giustificando in tal modo il mancato incremento delle IgE.

Conclusioni

In conclusione, le manifestazioni allergiche rilevate nel 55.5% dei pazienti osservati e insorte dopo splenecto-

mia, suffragate dal riscontro di aumentati livelli sierici di IgE, traggono origine dall'asportazione della milza, organo deputato tra l'altro alla rimozione dal circolo ematico di antigeni – molti dei quali allergizzanti – che, persistendo nel torrente ematico, inducono la diatesi allergica in pazienti con conservata funzione dei linfociti Th2.

Riassunto

Gli Autori riferiscono che, studiando la condizione di immunodepressione insorta nei pazienti splenectomizzati per rottura traumatica di milza, emerge che una percentuale significativa di essi presenta manifestazioni allergiche. Queste ultime sembrano insorgere soltanto negli splenectomizzati con conservata funzione dei linfociti Th2 – testimoniata da livelli sierici di IL-4 normali o aumentati -, nei quali si riscontra incremento delle IgE, a riprova del ruolo rilevante svolto dai linfociti Th2 nello stimolare la sintesi delle IgE stesse.

Gli splenectomizzati con danno funzionale dei Th2 comprovato da bassi livelli sierici di IL-4, invece, non presentano incremento delle IgE né manifestazioni allergiche. Gli Autori sottolineano che, pur se il campione studiato è numericamente esiguo e pertanto non sufficiente per considerazioni conclusive, i dati preliminari emersi sono suggestivi per l'ipotesi di seguito riportata, pur se da sottoporre a ulteriori verifiche.

L'asportazione della milza, deputata alla rimozione dal torrente ematico di antigeni, molti dei quali con valenza allergizzante, consente la loro protratta persistenza nel circolo sanguigno, promuovendo l'insorgenza di manifestazioni allergiche negli splenectomizzati con conservata funzione dei linfociti Th2.

Bibliografia

- 1) Miniello S, Jirillo E, Urgesi G, D'Abbicco D, Tomasicchio N, Bonomo GM.: *Cell-mediated immunity and delayed hypersensitivity study in splenectomized patients: A comparative evaluations between IFN-gamma and skin tests.* Chir Ital 1999; 51(4):289-92.
- 2) Altamura M, Caradonna L, Amati L, Pellegrino NM, Urgesi G, Miniello S.: *Splenectomy and sepsis: the role of the spleen in the immune-mediated bacterial clearance.* Immunopharmacol. Immunotoxicol. 2001; 23(2):153-61.
- 3) Miniello S, Testini M, Jirillo E, Piccinni G, Urgesi G, Lissidini G, Angrisano A, Tomasicchio N, Bonomo GM.: *Postsplenectomy immunodepression and its implications: An underestimated problem.* Int Surg, 2002; 87(4):245-51.
- 4) Jirillo E, Mastronardi ML, Altamura M, Munno I, Miniello S, Urgesi G, Amati L: *The immunocompromised host: immune alterations in splenectomized patients and clinical implications.* Curr Pharm Des, 2003; 9(24):1918-923.
- 5) Cures JH, Meis JF, Hoogkamp-Korstanje JA: *A primer on cytokines: sources, receptors, effects and inducers.* Clin Microbiol Rev, 1997; 10(4):742-80.

- 6) Macaulay AE, De Kruyff RH, Goodnow CC, Umetsu DT: *Antigen-specific B cells preferentially induce CD4+ T cells to produce IL-4*. J Immunol, 1997, 158(9):4171-179.
- 7) Chen H, Paul WE: *Cultured NK1.1+ CD4+ T cells produce large amounts of IL-4 and IN-A upon activation by anti-CD3 or CD1*. J Immunol, 1997; 159(5):2240-249.
- 8) Berenbaum MC, Cope WA, Bundick RV: *Synergistic effect of cortisol and prostaglandin E2 on the PHA response: Relation to immunosuppression induced by trauma*. Clin Exp Immunol, 1976; 26(3):534-41.
- 9) Stanley TH, Hill GE, Portas MR, Hogan NA, Hill HR: *Neutrophil chemotaxis during and after general anesthesia and operation*. Anesth Analg, 1976; 55(5):668-73.
- 10) Jubert AV, Lee ET, Hersh EM, McBride CM: *Effects of surgery; Anesthesia and intraoperative blood loss on immunocompetence*. J Surg Res, 1973; 15(6):399-403.