

Sbobinatore: Dalla Bona Eva

Controllore: Dall'Asen Angela

## TOLLERANZA IMMUNOLOGICA

Per tolleranza immunologica si intende la mancata risposta linfocitaria alla stimolazione da parte di determinati antigeni. La perdita della tolleranza provoca lo sviluppo di risposte contro antigeni self (o antigeni ambientali innocui) e, di conseguenza, causa anche l'insorgenza di malattie autoimmuni.

È di fondamentale importanza l'eliminazione di linfociti che non sono in grado di distinguere antigeni self da non self poiché questi, attaccando molecole del nostro organismo possono provocare danni considerevoli a livello tissutale.

I meccanismi che il nostro organismo mette in atto per difendersi dai linfociti autoreattivi e per indurre la tolleranza immunologica si dividono in due tipi: meccanismi di tolleranza centrale e meccanismi di tolleranza periferica.

### Tolleranza centrale

La tolleranza centrale prevede l'eliminazione dei linfociti autoreattivi, sia B che T, a livello degli organi linfoidi centrali. Ciò significa che nel timo vengono eliminati i linfociti T autoreattivi, mentre nel midollo osseo i linfociti B vengono o eliminati o vanno incontro a *editing recettoriale* così da essere resi inoffensivi.

- A livello del timo avviene il processo della **selezione negativa** o **delezione** dei linfociti T autoreattivi potenzialmente dannosi perché rivolti contro molecole self. Tale selezione prevede l'uccisione dei T autoreattivi tramite apoptosi.

Negli ultimi anni, è stata identificata una proteina tramite il GWAS (*Genome Wide Association Studies*) chiamata "**AIRE**" (Autoimmune Regulator, ovvero regolatore autoimmune) che stimola l'espressione timica di alcuni antigeni self relegati nei tessuti periferici ed è quindi critica per la delezione dei linfociti T immaturi specifici per questi antigeni tissutali.

Questo dimostra come, mutazioni a carico del gene che codifica per la proteina AIRE siano coinvolte in reazioni di autoimmunità.

Una di queste patologie, a carico del gene AIRE, è la poliendocrinopatia autoimmune.

La mutazione del gene AIRE può essere presente o in doppia dose o in singola dose e, ovviamente, gli effetti di una mutazione in doppia dose sono più drastici, come in qualsiasi altra malattia autosomica recessiva.

- A livello del midollo osseo, anche i linfociti B, allo stesso modo dei linfociti T, subiscono un processo di selezione. I linfociti B autoreattivi, infatti, sono in grado di produrre anticorpi contro antigeni self danneggiando così il nostro organismo.

Tuttavia, si riscontra una differenza nello svolgimento del processo di selezione delle cellule B: esse possono andare direttamente in apoptosi oppure possono essere interessate da un *receptor editing*. Il receptor editing consiste nel riarrangiamento genico del recettore per l'antigene del linfocita B autoreattivo, che porterà all'espressione di nuovi recettori che non risulteranno più autoreattivi. Tramite questo meccanismo, la cellula B non muore ma viene resa inoffensiva.

La tolleranza centrale svolge un efficace sistema di controllo, tuttavia essa è imperfetta perché non tutti gli antigeni self sono presenti a livello del timo e del midollo osseo. Ciò significa che, se sono presenti linfociti in grado di riconoscere tali antigeni self, questi possono sfuggire alla selezione negativa operata a livello degli organi linfoidi primari e possono arrivare in periferia. Se anche a livello periferico i meccanismi di difesa non funzionassero efficacemente come dovrebbero, i linfociti scampati al controllo provocherebbero danni a livello tissutale.

### Tolleranza periferica

La tolleranza periferica prevede l'inattivazione o l'eliminazione dei linfociti autoreattivi al di fuori degli organi linfoidi primari, quindi nei tessuti periferici.

I meccanismi di difesa a livello della tolleranza periferica sono diversi:

- **Anergia**

L'anergia viene definita come l'inattivazione funzionale dei linfociti nel momento in cui riconoscono gli antigeni self.

Come già trattato, l'attivazione del linfocita T richiede due segnali:

-il riconoscimento dell'antigene presentato da molecole MHC che sono espresse sulla membrana di cellule APC;

-vari segnali co-stimolatori o anche definiti "secondi segnali" che derivano dalle APC.

I segnali co-stimolatori sono generati dall'interazione di recettori linfocitari, come il CD28, con i rispettivi ligandi, le molecole co-stimolatorie B7-1 e B7-2, espressi dalle APC.

Se il secondo segnale viene a mancare (per es. manca B7), i linfociti T diventano anergici. Essi mantengono la capacità di riconoscere self e non self ma non manifestano la loro azione.

*Domanda studente: una volta che viene a mancare il secondo segnale, quel linfocita non sarà più in grado di operare per sempre?*

*Trattando di epatiti in microbiologia, è stato specificato che l'epatite B (HBV) ha molta tendenza a cronicizzare nel momento in cui è il bambino piccolo a contrarla, dal momento che il suo sistema immunitario non si è ancora adeguatamente costituito.*

*Allora perché, una volta che il bambino avrà sviluppato del tutto il proprio SI, quei linfociti che prima non riuscivano a operare perché erano stati disattivati, non potranno comunque tornare attivi e riconoscere il virus e produrre anticorpi in grado di distruggerlo? Nel senso, se da immaturi questi linfociti non erano in grado di riconoscere il virus e produrre anticorpi contro esso, perché una volta maturi non saranno comunque in grado di eradicare il virus?*

*Risposta: Potrebbe essere dovuto al fatto che non avviene più una riesposizione a tale virus e che esso si sia ormai ben nascosto all'interno degli epatociti.*

*Perché nel bambino cronicizza, mentre nell'adulto molto meno?*

*Il bambino viene infettato nel momento in cui il suo SI non è ancora in grado di sviluppare una risposta specifica contro il virus. Il virus non viene riconosciuto e può riprodursi finché vuole, dopodiché il SI potrà riattivarsi nel caso in cui si avvenga un'altra esposizione allo stesso virus.*

*Cronicizza nel senso che il titolo virale rimane alto, o perché gli epatociti vengono infettati?*

*Si intende che l'organismo non riesce a sviluppare anticorpi sufficientemente efficaci ad estirpare l'infezione e, se li produce, sono troppo deboli, quindi alla fine persiste l'antigene virale all'interno dell'organismo.*

*Risposta: evidentemente lo switch anticorpale è stato eseguito e non si può più tornare indietro.*

- **Soppressione da parte dei linfociti T reg**

I linfociti T regolatori sono una sottopopolazione di linfociti T che agisce bloccando le reazioni autoimmuni. Essi sono linfociti di tipo CD4+ con alti livelli di CD25 ed esprimono un fattore di trascrizione della famiglia FOX, detto **FOXP3**.

FOXP3, insieme anche a IL-2, è fondamentale per lo sviluppo e il mantenimento delle funzionalità dei T reg.

FOXP3, in particolare, lo si trova coinvolto in malattie autoimmuni sistemiche come, per esempio, la sindrome legata all'X da immunodisregolazione-poliendocrinopatia-enteropatia legata all'X (IPEX) e anche in varie sindromi caratterizzate da disregolazione immunologica che colpiscono in età pediatrica.

Esiste quindi una classe di patologie specifiche legate alla mancata regolazione dei linfociti T.

Oltre ai T reg, esistono anche citochine immunosoppressive, come IL-10 e TGF- $\beta$ , che inibiscono l'attivazione delle funzioni effettrici dei linfociti.

Anche CTLA-4, espresso dai T reg, si lega al B7 espresso dalle APC, riducendo la loro capacità di attivare i linfociti T tramite CD28. Questo perché CTLA-4 presenta una maggiore affinità per le molecole B7, rispetto a CD28.

- **Delezione indotta dall'apoptosi**

Tramite questo meccanismo, i linfociti T autoreattivi possono essere eliminati attraverso segnali che ne inducano l'apoptosi. Sono stati messi in evidenza due diversi meccanismi di delezione tramite apoptosi:

-il riconoscimento di un antigene self promuove la trascrizione per produrre una proteina pro-apoptotica della famiglia BCL, la proteina BIM, che manda le cellule in apoptosi sfruttando la via mitocondriale.

BIM pro-apoptotico lega il self e il linfocita si auto-invia il segnale di morte cellulare.

-Il secondo meccanismo è quello di Fas-FasL. Fas viene attivato da FasL che è espresso o dalla stessa cellula, o dalle cellule vicine.

Dunque, i meccanismi messi in atto per riconoscere ed eliminare i T autoreattivi a livello periferico sono molti e sono sia di tipo **intrinseco** (è la cellula auto-reattiva stessa a inviarsi segnali di morte), che di tipo **estrinseco** (sono le cellule vicine a indurre la cellula auto-reattiva ad andare in apoptosi).

*Domanda studente: non ho capito come arrivi il segnale ai linfociti T da parte delle cellule vicine?*

*Risposta: è presente un linfocita T "sbagliato" perché, tramite il suo TCR, riconosce e attacca autoantigeni. Questo autoantigene funziona da segnale nei confronti delle cellule vicine che quindi attaccano a loro volta la cellula autoreattiva con Fas e FasL per avvertirla dell'errore e di conseguenza indurla ad apoptosi.*

Mutazioni a carico del gene codificante per Fas sono responsabili di una malattia chiamata “sindrome autoimmune linfoproliferativa” (ALPS).

Alcuni antigeni self sono nascosti, o meglio **sequestrati**, in tessuti inaccessibili dal SI perché non bagnati né dal sangue né dalla linfa. Qui gli antigeni vengono semplicemente ignorati dal SI: sia che siano self che non self, questi antigeni non verranno riconosciuti. I tessuti in questione sono: testicoli, occhio, cervello.

Nel caso di un trauma a livello di tali siti privilegiati, gli antigeni lì localizzati potranno entrare in contatto con il torrente sanguigno e, a quel punto, si potrà verificare un’inflammatione a livello topico come infiammazioni croniche e lesioni tissutali. Esempi di flogosi che possono verificarsi sono le orchiti (inflammatione del testicolo) e le uveiti (inflammatione della tonaca media vascolare dell’occhio o “uvea”) post traumatiche.

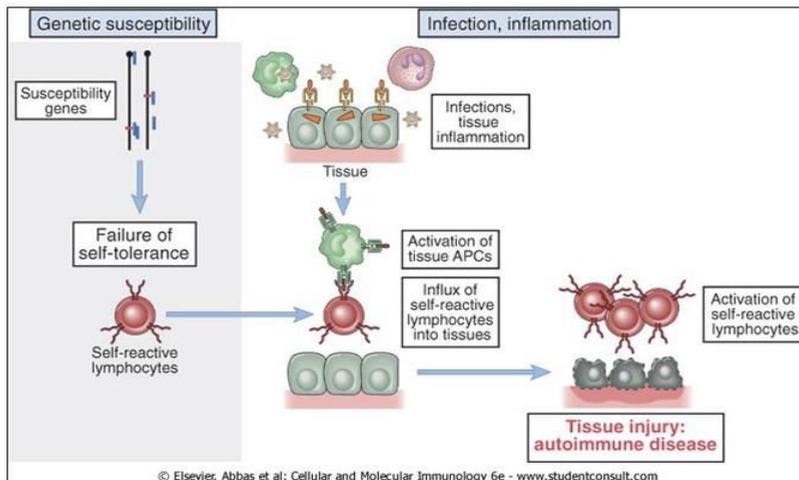
## AUTOIMMUNITÀ

Con autoimmunità si intende la perdita di tolleranza che determina lo sviluppo di risposte contro antigeni self. La perdita della tolleranza è quindi alla base dell’insorgenza delle malattie autoimmuni (abbiamo appena trattato di AIRE, della mutazione di Fas, di FOXP3 etc.).

L’autoimmunità è un fenomeno **multifattoriale**: essa dipende sia da fattori genetici (geni di suscettibilità<sup>1</sup>), ma anche da fattori ambientali quali infezioni e lesioni tissutali, che attivano i linfociti autoreattivi e causano patologie a livello tissutale o anche sistemico.

Il meccanismo di cooperazione tra genetica e ambiente è molto semplice.

Come mostrato nello schema, innanzitutto deve avvenire una lesione tissutale. In seguito, avverrà l’attivazione delle APC specifiche dei tessuti coinvolti nella lesione che scateneranno la reazione dei linfociti self reattivi.



<sup>1</sup>Geni di suscettibilità: sono quei geni che non causano una malattia di per certo, ma comportano un aumento del rischio di svilupparla, in seguito all'esposizione a fattori ambientali favorevoli o alla presenza di altri fattori genetici scatenanti.

A livello della *zona trigger*, la zona in cui si attiva e si svolge il meccanismo, arrivano i linfociti self reattivi la cui azione prova appunto *injury* tissutale che causerà l'insorgenza di una patologia di tipo autoimmunitario.

La gran parte delle malattie autoimmuni sono **multigeniche**, ovvero sono determinate dalla mutazione contemporanea di più geni.

- **Associazione dei geni HLA con la malattia**

Come si può vedere dalla tabella, i soggetti che ereditano specifici alleli HLA, hanno un rischio maggiore, rispetto ai soggetti non portatori per quegli alleli, di sviluppare una determinata malattia.

È da notare, in particolare, il caso della spondilite anchilosante, alla quale corrisponde la più forte associazione che si conosca tra

**Table 6-7** Association of HLA Alleles and Inflammatory Diseases

Disease	HLA allele	Odds Ratio <sup>1</sup>
Rheumatoid arthritis (anti-CCP Ab positive) <sup>2</sup>	DRB1, 1 SE allele <sup>3</sup>	4
	DRB1, 2 SE alleles	12
Type 1 diabetes	DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201 haplotype	4
	DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0302 haplotype	8
	DRB1*0301/0401 haplotype heterozygotes	35
Multiple sclerosis	DRB1*1501	3
Systemic lupus erythematosus	DRB1*0301	2
	DRB1*1501	1.3
Ankylosing spondylitis	B*27 (mainly B*2705 and B*2702)	100-200
Celiac disease	DQA1*0501-DQB1*0201 haplotype	7

l'assetto HLA e una patologia. I soggetti che presentano l'HLA-B27 sono esposti ad un rischio di 100 volte maggiore di manifestare la spondilite anchilosante.

- **Associazione di geni non HLA con la malattia**

Si è potuto osservare che anche geni non MHC siano presumibilmente implicati nello sviluppo di malattie autoimmuni.

Nella tabella seguente sono elencate interessanti associazioni genetiche recentemente descritte:

**Table 6-8** Selected Non-HLA Genes Associated with Autoimmune Diseases

Putative Gene Involved	Diseases	Postulated Function of Encoded Protein and Role of Mutation/Polymorphism in Disease
<i>Genes involved in immune regulation:</i>		
<i>PTPN22</i>	RA, T1D, IBD	Protein tyrosine phosphatase, may affect signaling in lymphocytes and may alter negative selection or activation of self-reactive T cells
<i>IL23R</i>	IBD, PS, AS	Receptor for the $T_H17$ -inducing cytokine IL-23; may alter differentiation of CD4 <sup>+</sup> T cells into pathogenic $T_H17$ effector cells
<i>CTLA4</i>	T1D, RA	Inhibits T cell responses by terminating activation and promoting activity of regulatory T cells; may interfere with self-tolerance
<i>IL2RA</i>	MS, T1D	$\alpha$ chain of the receptor for IL-2, which is a growth and survival factor for activated and regulatory T cells; may affect development of effector cells and/or regulation of immune responses
<i>Genes involved in immune responses to microbes:</i>		
<i>NOD2</i>	IBD	Cytoplasmic sensor of bacteria expressed in Paneth and other intestinal epithelial cells; may control resistance to gut commensal bacteria
<i>ATG16</i>	IBD	Involved in autophagy; possible role in defense against microbes and maintenance of epithelial barrier function
<i>IRF5, IRF1</i>	SLE	Role in type I interferon production; type I IFN is involved in the pathogenesis of SLE (see text)

AS, Ankylosing spondylitis; IBD, inflammatory bowel disease; MS, multiple sclerosis; PS, psoriasis; RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus. The probable linkage of these genes with various autoimmune diseases has been defined by genome-wide association studies (GWAS) and other methods for studying disease-associated polymorphisms.  
Adapted from Zennaro LA, Abraham C, Flavell RA, Cho JH: Unraveling the genetics of autoimmunity. Cell 2010;140:791.

La presenza di così tanti geni, anche non HLA, associati alle malattie autoimmuni sta a dimostrare l'elevata multigenicità che le caratterizza.

Sono state individuate anche molte malattie autoimmuni con un comportamento particolare: quando una di queste patologie si manifesta in età estremamente precoce, risponde a geni di un tipo; mentre quando la stessa si manifesta in un individuo adulto, risponde a un altro tipo di geni. Ciò significa che la stessa patologia, insorgendo in età diverse, usa vie metaboliche diverse/*pathways* differenti.

Queste patologie risultano perciò molto complesse, sia dal punto di vista diagnostico che per la comprensione dei meccanismi molecolari che portano alla loro insorgenza.

## IL RUOLO DELLE INFEZIONI NELLE REAZIONI AUTOIMMUNI

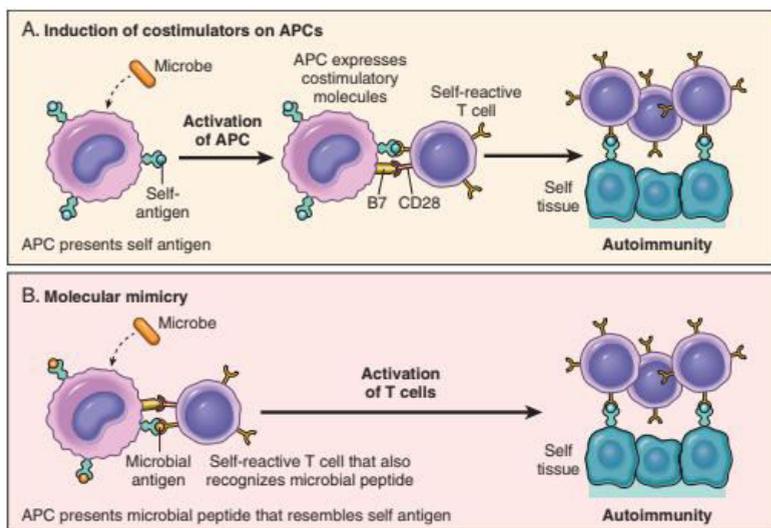
Le reazioni autoimmuni possono essere scatenate dalle infezioni, e questo può avvenire in due modi diversi:

- L'infezione provoca necrosi tissutale e infiammazione e ciò comporta l'aumento dell'espressione di molecole co-stimolatrici sulle APC. Se l'APC presenta un antigene self, si avrà come risultato la perdita di anergia e l'attivazione dei linfociti T autoreattivi specifici per quell'antigene.
- Il secondo metodo va sotto il nome di "mimesi molecolare".

Virus e altri microbi possono produrre degli epitopi che presentano cross-reattività nei confronti degli antigeni self; perciò la risposta contro questi antigeni microbici può attivare linfociti autoreattivi che a quel punto si scaglieranno anche contro gli antigeni self innocui. Si dice che l'antigene virale si mimetizza tra gli antigeni self simili.

Il microbo penetra nell'organismo, il SI si scatena e così facendo, dà il via a una risposta contro tutti gli epitopi virali e, tra questi, basta che ce ne sia anche solo uno con sequenza simile a quella di un antigene self che il SI attaccherà anche l'antigene self tissutale.

Questo accade, per esempio, nella malattia reumatica del cuore in cui gli anticorpi anti-streptococco cross reagiscono con antigeni cardiaci (proteine del miocardio), di conseguenza danneggiando il tessuto cardiaco.



## LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)

Il *lupus* è una malattia autoimmune multiorgano con insorgenza variabile che presenta caratteristiche diverse nell'adulto e nel bambino.

La caratteristica principale del LES è la produzione di **autoanticorpi antinucleo** (ANA). I danni provocati da tale malattia sono dovuti principalmente all'accumulo di immunocomplessi, fenomeno che rientra nelle reazioni di ipersensibilità di terzo tipo.

La malattia è molto eterogenea e i pazienti affetti da LES presentano caratteristiche cliniche molto variabili l'uno dall'altro; tuttavia vi sono sintomi più comuni di altri come, per esempio, il rash malare, eritemi di morfologia specifica o anche la fotosensibilità. Nella tabella sono poi elencati tanti altri segni clinici che è possibile riscontrare nei soggetti affetti da LES.

**Table 6-9** 1997 Revised Criteria for Classification of Systemic Lupus Erythematosus\*

Criterion	Definition
1. Malar rash	Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds
2. Discoid rash	Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur in older lesions
3. Photosensitivity	Rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history or physician observation
4. Oral ulcers	Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by a physician
5. Arthritis	Nonerosive arthritis involving two or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling, or effusion
6. Serositis	Pleuritis—convincing history of pleuritic pain or rub heard by a physician or evidence of pleural effusion, or Pericarditis—documented by electrocardiogram or rub or evidence of pericardial effusion
7. Renal disorder	Persistent proteinuria >0.5 g/dL or >3 if quantitation not performed or Cellular casts—may be red blood cell, hemoglobin, granular, tubular, or mixed
8. Neurologic disorder	Seizures—in the absence of offending drugs or known metabolic derangements (e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance), or Psychosis—in the absence of offending drugs or known metabolic derangements (e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance)
9. Hematologic disorder	Hemolytic anemia—with reticulocytosis, or Leukopenia— $<4.0 \times 10^9$ cells/L (4000 cells/mm <sup>3</sup> ) total on two or more occasions, or Lymphopenia— $<1.5 \times 10^9$ cells/L (1500 cells/mm <sup>3</sup> ) on two or more occasions, or Thrombocytopenia— $<100 \times 10^9$ cells/L (100 × 10 <sup>3</sup> cells/mm <sup>3</sup> ) in the absence of offending drugs
10. Immunologic disorder	Anti-DNA antibody to native DNA in abnormal titer, or Anti-Sm—presence of antibody to Sm nuclear antigen, or Positive finding of antiphospholipid antibodies based on (1) an abnormal serum level of IgG or IgM anticardiolipin antibodies, (2) a positive test for lupus anticoagulant using a standard test, or (3) a false-positive serologic test for syphilis known to be positive for at least 6 months and confirmed by negative <i>Treponema pallidum</i> immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test
11. Antinuclear antibody	An abnormal titer of antinuclear antibody by immunofluorescence or an equivalent assay at any point in time and in the absence of drugs known to be associated with drug-induced lupus syndrome

## **LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES o SLE) pediatrico ha caratteristiche specifiche, ed è una malattia dall'insorgenza variabile leggermente diversa dal Lupus eritematoso sistemico degli adulti.

Noi parleremo del lupus in generale analizzandone tutte le caratteristiche.

La caratteristica saliente del LES è la produzione di autoanticorpi; alcuni sono diretti contro varie componenti nucleari e citoplasmatiche, mentre altri riconoscono antigeni di membrana delle cellule ematiche. Le patologie autoimmuni non si individuano con la sola valutazione degli anticorpi anti RNA e anti nucleo, ma anche con gli anticorpi anti Smith e tutta una serie di altri marcatori di laboratorio che sono impiegati quotidianamente. Questi marcatori, più che altro, aiutano a riconoscere il pattern autoimmunitario della malattia. Come visto nella lezione precedente, i depositi da immunocomplessi causano una reazione di ipersensibilità di tipo III, per cui il lupus può essere considerato come una malattia specifica di questa reazione da immunocomplesso.

Il lupus è caratterizzato da rash malare, eritemi fissi, e fotosensibilità. Ha delle manifestazioni psicosomatiche importanti che vengono notate principalmente dal paziente, al di là dell'inestetismo, che è qualcosa che si può tranquillamente tollerare. La fotosensibilità ha manifestazioni simili all'epidermolisi bollosa; ha basi genetiche e coinvolge anche in parte quei geni che sono responsabili di questo tipo di manifestazioni cutanee. I raggi UV creano i dimeri di Timina e un possibile xenoderma pigmentoso; l'enzima fotoliasi è responsabile della rottura del dimero. L'uomo ha un sistema enzimatico in grado di difendersi dai raggi UV, proteggendolo dai danni al DNA. Alcuni geni di riparo dalla rottura del DNA fanno parte dei geni e delle pathway che sono modificate nel lupus.

Il lupus cronico cutaneo presenta:

- rash discoidale cioè dei segni a disco sul volto e anche sul resto del corpo;
- alopecia che non fa cicatrici
- ulcere orali e nasali,
- patologie a livello delle articolazioni
- sierositi
- pleuriti
- pericarditi

- disordini renali
- patologie neurologiche
- leucopenia
- trombocitemia

Questi sono i segni clinici che potrebbero apparire. Non è facile diagnosticare un lupus visti i tanti segni clinici. Ad esempio, un paziente ad un'anamnesi iniziale può avere uno scompenso renale, ma bisogna approfondire per capire se è un lupus, lo stesso vale per le sierositi o le malattie delle articolazioni che sono molto simili all'artrite reumatoide. Difficile è anche l'identificazione eziopatologica che giustifichi questa patologia.

**Tabella 6.10** Autoanticorpi nelle malattie autoimmuni sistemiche

Malattia	Specificità dell'autoanticorpo	% positività	Associazione con specifiche caratteristiche patologiche
Lupus eritematoso sistemico (LES)	DNA a doppio filamento	40-60	Nefrite; specifica del LES
	U1-RNP	30-40	
	Antigene Smith (Sm) (proteina core di piccole particelle RNP)	20-30	Specifica del LES
	Nucleoproteine Ro (SS-A)/La (SS-B)	30-50	Blocco cardiaco congenito; lupus neonatale
	Complessi di fosfolipidi legati a proteine (anti-PL)	30-40	Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (nel 10% circa dei pazienti affetti da LES)
Sclerosi sistemica	Antigeni nucleari multipli (ANA generici)	95-100	Riscontrato in altre malattie autoimmuni, aspecifico
	DNA topoisomerasi 1	30-70	Patologia cutanea diffusa, pneumopatia; specifico della sclerosi sistemica
	Proteine centromeriche (CENP) A, B, C	20-40	Malattia cutanea limitata; lesioni ischemiche digitali, ipertensione polmonare
Sindrome di Sjögren	RNA polimerasi III	15-20	Esordio acuto, crisi renale sclerodermica, tumore
	Ro/SS-A La/SS-B	70-95	
Miosite autoimmune	Amminoacil-tRNA-sintetasi, Jo1	25	Pneumopatia interstiziale, fenomeno di Raynaud
	Antigene nucleare Mi-2	5-10	Dermatomiosite, eruzione cutanea
	MDA5 (recettore citoplasmatico per l'RNA virale)	20-35 (giapponese)	Lesioni cutanee vascolari, pneumopatie interstiziali
	Proteina nucleare TIF1γ	15-20	Dermatomiosite, tumore
Artrite reumatoide	CCP (peptidi ciclici citrullinati); varie proteine citrullinate	60-80	Specifico dell'artrite reumatoide
	Fattore reumatoide (non specifico)	60-70	

Gli autoanticorpi elencati sono associati con un'elevata frequenza a particolari malattie. Gli anticorpi antinucleari (ANA) generici, che possono reagire contro numerosi antigeni nucleari, sono positivi in un'ampia frazione di pazienti affetti da LES, ma anche in altre malattie autoimmuni. La percentuale di positività si riferisce alla percentuale approssimativa di pazienti risultata positiva a ciascun anticorpo.  
La tabella è stata compilata con la collaborazione del Dr. Antony Rosen, Johns Hopkins University.

Per fare diagnosi ci viene in aiuto la produzione di auto-anticorpi, che è una caratteristica specifica del lupus. Questi auto-anticorpi riconoscono componenti nucleari e citoplasmatiche oppure antigeni presenti sulla superficie dei globuli rossi. Essi ci servono per la diagnosi e per il follow up del paziente affetto da lupus, ma hanno un significato patogenetico in tutte le malattie mediate da immunocomplessi.

Il lupus ha auto-anticorpi specifici: anti DNA, anti-nucleoproteina, e ha un antigene presente sulle ribonucleoproteine, anti PL, complessi di proteine legate ai fosfolipidi, antigeni nucleari. Tutti questi sono presenti nella maggior parte dei casi di lupus. Alcune caratteristiche sono in associazione con altre malattie come il DNA a più strand; gli anti Smith invece sono solo presenti nel lupus, gli anti Raw

nel lupus prenatale. Gli anti-fosfolipidi indicano i singoli fosfolipidi quindi non sono molto indicativi per il lupus. Gli ANA sono presenti nel lupus come anche nelle altre malattie autoimmuni visto che questi sono auto-anticorpi sistemici. Gli auto-anticorpi verranno utilizzati molto se si resterà in ambito pediatrico.

La sclerosi sistemica causata da lupus avrà auto-anticorpi specifici: Anti-DNA topoisomerasi I, proteine centromeriche, RNA polimerasi III.

Essendo complicata la diagnosi clinica, ci viene in aiuto il laboratorio, quindi gli esami per gli anticorpi autoimmuni sono importanti e vengono sempre richiesti.

Gli ANA possono essere suddivisi in 4 categorie, anticorpi contro il DNA, contro gli istoni, contro le proteine non istoniche legate all'RNA e contro il nucleolo. Le metodiche di uso comune per la determinazione degli ANA si basano principalmente sull'immunofluorescenza indiretta, che consente di identificare anticorpi legati a vari antigeni nucleari, quali DNA, RNA e proteine. Mischiamo il siero del paziente con i sieri immuni per ottenere una reazione. Quando si ha una colorazione periferica, nel caso specifico degli anticorpi anti-DNA, c'è un pattern di tipo speckled a Spot. La reazione avverrà a spot distribuiti a livello nucleolare.

Oltre agli ANA il lupus presenta anche altri anticorpi diretti contro le cellule del sangue (piastrine, eritrociti, linfociti) e anticorpi anti-Fosfolipidi, presenti nel 30-40% dei pazienti. Non tutti i pazienti con lupus manifesteranno questi anticorpi, per cui non è solo la clinica ad essere insidiosa, ma anche il laboratorio può esserlo. Ad esempio, gli anticorpi contro la glicoproteina fosfolipidica  $\beta$  2 si legano anche all'antigene cardiolipina che è usato nella diagnosi di sifilide, quindi il lupus può avere una falsa positività per la sifilide.

Digressione sull'aumento dell'incidenza della sifilide a causa del consumo di droga

Negli ultimi anni c'è stato ritorno della sifilide in Brasile (qui in Italia è praticamente scomparsa) a causa del consumo di Crack, in quanto le persone dipendenti da questa droga hanno smesso di usare le precauzioni durante i rapporti sessuali. Gli STD aumentano nelle nostre zone, non a causa dei migranti, ma a causa della mancanza di comportamenti precauzionali che negli anni '90 erano un dogma.

## **Patogenesi del Lupus**

**Fattori genetici:** Esistono casi di lupus familiare che sono caratterizzati da una ricorrenza più elevata di questa patologia all'interno dello stesso ceppo familiare. Vuol dire che questi pazienti condividono aplotipi di rischio in comune, nulla di mendeliano, però c'è familiarità. Esiste un'associazione con l'aplotipo di HLA e

l'aplotipo di DR2 e di DR3. L'HLA-DQ in alcuni casi è associato ai mediatori della tolleranza immune.

Altri geni coinvolti sono quelli che codificano le proteine classiche del complemento C2Q, C2, C4, e queste mutazioni sono presenti in circa il 10% dei pazienti con LES. Questi difetti del complemento possono causare una mancata clearance (non vengono portati via) degli immunocomplessi. In alcuni pazienti, si è riscontrato addirittura un polimorfismo del recettore inibitorio degli FFC $\gamma$ -2B, che porta ad un inadeguato controllo dell'attivazione di C2.

Nelle mutazioni sono coinvolti anche alcuni under-genes (ricordiamoci la fotoliasi, che ci ripara dai danni al DNA). I pazienti che presentano queste mutazioni, non solo hanno il lupus, ma anche una suscettibilità maggiore alle neoplasie. Ogni qualvolta troviamo difetti a carico di geni codificanti proteine del DNA, abbiamo anche una maggiore suscettibilità alle neoplasie.

### **Fattori Ambientali:**

1. L'esposizione alla luce ultravioletta (UV) aggrava la malattia in molti pazienti. L'irradiazione ultravioletta può indurre apoptosi e alterare il DNA rendendolo immunogeno, probabilmente aumentandone l'affinità per i TLR. La luce ultravioletta, inoltre, può modulare la risposta immunitaria, ad esempio stimolando i cheratinociti a produrre IL-1, una citochina pro-infiammatoria.
2. Gender bias, il lupus è molto più presente nelle donne rispetto che negli uomini, quindi bisogna tenere in conto i fattori ormonali
3. Ci sono alcuni farmaci che possono indurre un lupus iatrogeno

### **Fattori immunologici:**

La perdita di tolleranza self delle cellule B causerà un difetto nell'eliminazione delle cellule B self-reattive a livello di midollo osseo. Quindi i T-helper che hanno specificità per gli antigeni nucleosomali scappano ai meccanismi di tolleranza. Di nuova scoperta è la interferon signature, ovvero le caratteristiche di produzione di interferone di tipo I nei pazienti affetti da lupus.

Nei pazienti con lupus le cellule dendritiche plasmacitoidi provocano una grossa produzione di interferone. Questa osservazione, già utilizzata nei pazienti più giovani serve per vedere quanto questi pazienti esprimano interferone cercando di capire se questo è correlabile con la gravità clinica del fenotipo. Inoltre si sta cercando una correlazione tra la produzione di interferone e la presenza di nefrite lupica in modo che possa essere usata come marcatore diagnostico per riconoscere la nefrite. Ovvero se io ho una signature interferonica alta il paziente starà peggio

perché si avrà una super-attivazione dell'interferone e quindi è dovere del laboratorio cercare di trovare un marcatore per migliorare il follow up dei pazienti.

I segnali TLR, TLR9 e TLR7 attivano cellule B specifiche per antigeni nucleari. Quindi la mutazione del TLR se presente è osservata nel follow up dei pazienti. C'è necessità di avere marcatori sempre più specifici. Il clinico che vede il paziente deve sapere molto bene cosa chiedere al laboratorio e il medico di laboratorio deve sapere bene che tipo di analisi deve effettuare per definire la gravità del fenotipo o in che maniera il paziente risponde a un determinato tipo di trattamento.

Ovviamente nel quadro immunologico rientrano anche le citochine. La più importante si chiama BAFF che promuove la sopravvivenza dei linfociti B. Una maggior produzione di BAFF è presente nei pazienti affetti da lupus, quindi in terapia biologica sono stati prodotti degli anticorpi anti BAFF per bloccarlo e cercare di contrastarlo. Quando si identifica un marcatore o un evento molecolare lo si può sfruttare per creare un marcatore di diagnosi di follow up del paziente o per cercare di contrastare la malattia.

Quanto detto fino ad ora è un modello generale che può spiegare la patogenesi del lupus sistemico, per cui possiamo dire che sono coinvolti:

- geni di suscettibilità, quindi self-tolerance che viene persa.
- linfociti B e T specifici per antigeni nucleari
- trigger UV e radiazioni
- apoptosi
- difetto di clearance di corpi apoptotici, quindi le molecole che portano via i corpi apoptotici se non presenti sono con-causa di lupus
- aumento degli antigeni nucleari
- endocitosi
- TLR, stimolazione tramite TLR delle cellule B
- stimolazione delle cellule B e T dovute a interferone.

Il risultato finale è una persistenza di alti livelli di IgG.

## Clinica del lupus

TABELLA 6.10 Manifestazioni cliniche del LES

Quadro clinico	Incidenza (%) <sup>*</sup>
Ematologico	100
Artrite	80-90
Cutaneo	85
Febbre	55-85
Astenia	80-100
Calo ponderale	60
Renale	50-70
Neuropsichiatrico	25-35
Pleurite	45
Mialgie	35
Pericardite	25
Gastrointestinale	20
Fenomeno Raynaud	15-40
Oculare	15
Neuropatia periferica	15

<sup>\*</sup>Le percentuali sono approssimative e possono variare con l'età, la razza e altri fattori.

La maggior parte delle lesioni sistemiche del lupus sono causate da ipersensibilità di tipo III da immunocomplessi. Si sviluppano manifestazioni cliniche di tipo ematologico (es. anemia) e anche artrite, otalgia o mialgia.

L'artrite è distinguibile con marcatori di laboratorio dall'artrite reumatoide, ma a una prima analisi si possono confondere e si rende perciò necessaria l'analisi di laboratorio. La pelle è molto spesso coinvolta e inoltre si sviluppano sintomi quali febbre, affaticamento e perdita di peso. Esiste un fenotipo renale grave perché pazienti adolescenti possono essere già indirizzati

verso la dialisi. Nei pazienti possono manifestarsi anche effetti neuropsichiatrici, pleuriti, pericarditi, problemi gastro-intestinali, sintomi maculari, neuropatie periferiche e il fenomeno di Raynaud che porta alla vasocostrizione nella punta delle dita.

La malattia è sistemica e difficile da diagnosticare, il segno che la contraddistingue è il rash lupico. Inizialmente non si riuscivano a spiegare i disordini psichiatrici, ora attribuiti ad anticorpi solidali che riescono ad oltrepassare la barriera emato-encefalica e andando a reagire con i neuroni e i loro recettori.

Nei vasi sanguigni si può riscontrare una vasculite necrotizzante dove si sono impiantati gli immunocomplessi (endotelio dei vasi), soprattutto nei capillari, nelle piccole arterie e nelle arteriole. Si può riscontrare anche una necrosi fibrinoide, per cui i vasi sanguigni diventano fibrosi.

Nei reni c'è una deposizione importante di immunocomplessi visibili mediante microscopio ottico a immunofluorescenza e somigliante alla glomerulo nefrite da necrosi di PCA. Grazie a questi immunocomplessi vengono riconosciuti i pattern

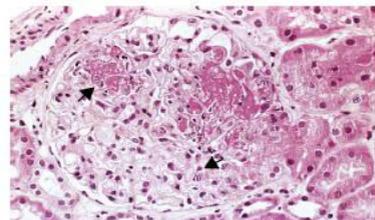
della malattia glomerulare, che vengono poi classificati su base istologica a partire dai campioni delle biopsie renali.

Esistono:

- Una nefrite lupica mesangiale minima (classe I), con deposizione nel mesangio
- Un lupus nefritico mesangiale proliferativo (classe II) in cui si ha una proliferazione di cellule mesangiali accompagnate da matrice cellulare del mesangio, depositi di immunoglobuline e coinvolgimento dei capillari glomerulari
- Una nefrite lupica focale (classe III) in cui meno del 50% del glomerulo è affetto da danni da immunocomplessi, i glomeruli sono rigonfi, c'è necrosi dei capillari, proliferazione extra capillare e necrosi focale.
- La glomerulonefrite proliferativa diffusa (tipo IV) ha lesioni simili alla classe III, che però non sono ristrette al glomerulo, ma sono diffuse. Il glomerulo viene completamente colonizzato dagli immunocomplessi e dall'endotelio mentre il mesangio e le cellule epiteliali vanno ad occupare gli spazi intracellulari.

La glomerulonefrite proliferativa diffusa causa una perdita di funzione del glomerulo, in questa situazione non si va a trattare con gli antibiotici, per cui il paziente deve essere inviato in dialisi e inserito nella lista trapianti.

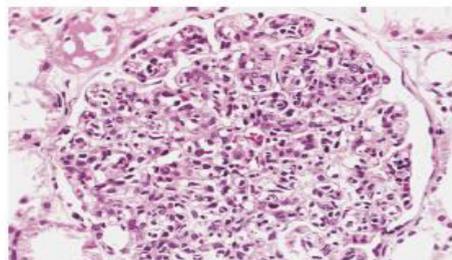
Dall'immagine si può vedere una glomerulo nefrite focale con lesioni visibili, nella seconda immagine invece la glomerulo nefrite è diffusa. Tutto il glomerulo aumenta di cellularità, aumenta la proliferazione e aumentano gli infiltrati cellulari. Da notare i loop che circondano i depositi di immunocomplessi. Nella terza immagine si può vedere l'immunofluorescenza che evidenzia il deposito di immunocomplessi.



**FIGURA 6.28** Nefrite lupica, glomerulonefrite proliferativa focale. Nel glomerulo sono presenti due lesioni focali necrotizzanti indicate dalle frecce. (Per gentile concessione del Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA)

*Domanda: è possibile passare da una situazione di glomerulo nefrite di II grado a una di IV?*

*Si, è possibile. Il paziente, che va seguito anche nel follow up ha una tendenza a peggiorare arrivando alla distruzione del glomerulo. Quando si*

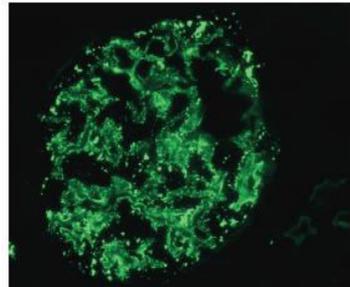


**FIGURA 6.29** Nefrite lupica, glomerulonefrite proliferativa diffusa. Si noti la marcata ipercellularità estesa a tutto il glomerulo. (Per gentile concessione del Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA)

*riscontra un determinato difetto bisogna già preoccuparsi del fatto che esso possa rimanere inalterato o possa progredire*

- La nefrite lupica membranosa (classe V) è caratterizzata da un ispessimento delle pareti capillari causato dal planting degli immunocomplessi. Presenta una sclerosi avanzata del glomerulo, gli interstizi e i tubuli sono completamente distrutti e quindi il rene non funziona più. È un end stage renal disease.

La nefrite lupica è una malattia progressiva per cui i pazienti affetti da lupus corrono il rischio di arrivare all'ultimo stadio. Purtroppo, non c'è una terapia specifica se non la dialisi e il trapianto.



**FIGURA 6.30** Depositi di immunocomplessi nel LES. Immunofluorescenza di un glomerulo di un paziente con glomerulonefrite lupica proliferativa diffusa ottenuta con anticorpi fluorescenti anti-IgG. Si notino i depositi di IgG nel mesangio e nella parete dei capillari. (Per gentile concessione del Dr. Jean Olson, Department of Pathology, University of California San Francisco, San Francisco, CA)

Nella pelle si ha un rash a farfalla sul volto in circa il 50% dei pazienti, si possono presentare inoltre macule, papule, bolle, orticaria ed eritema.

I pazienti hanno una degenerazione a livello della mucosa basale dell'epidermide, edema ed infiammazione a livello muscolare. Si possono inoltre presentare vasculiti a livello del derma, depositi di complemento sulle giunzioni dermo-epiteliali (l'epidermiolisi collosa ha un'eziologia simile). La pelle ha una degenerazione liquefattiva a livello degli strati basali dell'epidermide.

Le articolazioni sono affette da sinovite erosiva con poca deformità a differenza dell'artrite reumatoide che invece è deformante. A livello avanzato la sinovite presenta deformità comunque importanti.

Il sistema nervoso centrale può presentare vasculiti, occlusioni non infiammatorie dei piccoli vasi causate da proliferazione della tonaca intima oppure danno endoteliale da immunocomplessi che hanno superato la barriera emato-encefalica.

Pericarditi e infiammazioni di altre cavità sierose possono essere acute, sub-acute o croniche, le ultime due di difficilissima diagnostica. Le cavità sierose possono arrivare a presentare essudati fibrosi ed ispessimenti con conseguente chiusura della cavità.

Nell'apparato cardiovascolare viene coinvolto il pericardio: si presentano miocardite, tachicardia e alterazioni elettrocardiografiche.

Inoltre, si può presentare endocardite valvolare correlata dal deposito di corpi verruciformi sulle valvole che impediscono la loro funzionalità, viene trattata con steroidi.

Si possono presentare difetti alle coronarie, l'angina, che con l'ispessimento delle pareti dei vasi può portare a infarto del miocardio.

Gli immunocomplessi così come gli anticorpi anti-fosfolipidi si piantano a livello delle carotidi aumentando il rischio di aterosclerosi, ipertensione e obesità.

La milza può presentare casi di splenomegalia, iperplasia follicolare e lesioni oil on skin.

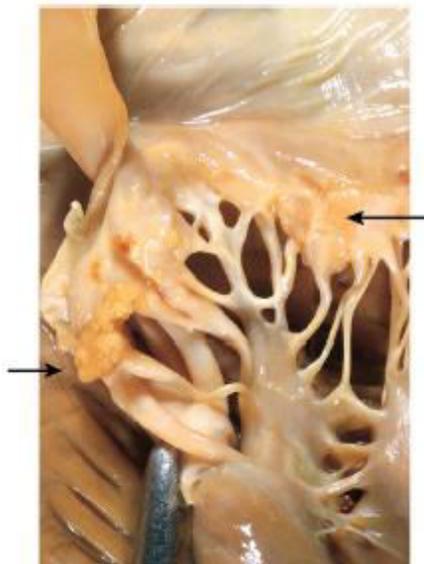
I polmoni possono presentare pleurite.

Il midollo può presentare iperplasia dei follicoli B e linfadenite dovuta allo squilibrio.

Per diagnosticare un lupus sono necessari degli specialisti, è una malattia sistemica auto-reattiva ad immunocomplessi e il management di un paziente di questo genere comporta tanti pensieri clinico medici a causa dei danni che vanno dal cuore al polmone o al rene.

Il corso del lupus è variabile e imprevedibile, ma ci sono tanti metodi per combatterlo. La morte è rarissima e solo in alcuni casi gravissimi. La malattia si protrae per tantissimo tempo, il paziente ha una vita media assolutamente simile alla vita media generica.

Durante le fasi acute di lupus abbiamo un'aumentata formazione di immunocomplessi. Per osservare le fasi acute bisogna considerare la genetica e



**FIGURA 6.34** Endocardite di Libman-Sacks della valvola mitralica nel LES. Le frecce indicano le vegetazioni attaccate al margine del lembo valvolare ispessito. (Per gentile concessione del Dr. Fred Schoen, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA)

l'ambiente; la genetica rimane sempre la stessa mentre l'ambiente cambia. Quindi molto spesso nelle patologie autoimmuni, l'ambiente è un trigger importante. Microbi, infezioni microbiche e virus sono trigger importanti per la formazione di immunocomplessi.

Nel trattare pazienti con malattie autoimmuni, anche senza terapia, la malattia ha un corso indolente con manifestazioni lievi che non danno fastidio al paziente e che sono seguite dal medico di base; mentre lo specialista viene chiamato per ricercare gli anticorpi di lupus. La sopravvivenza del paziente a dieci anni dopo la diagnosi è alta e si aggira intorno al 90% . Tra gli individui che muoiono per co-causa del lupus, sicuramente la maggioranza è composta da coloro che hanno danni a livello renale.

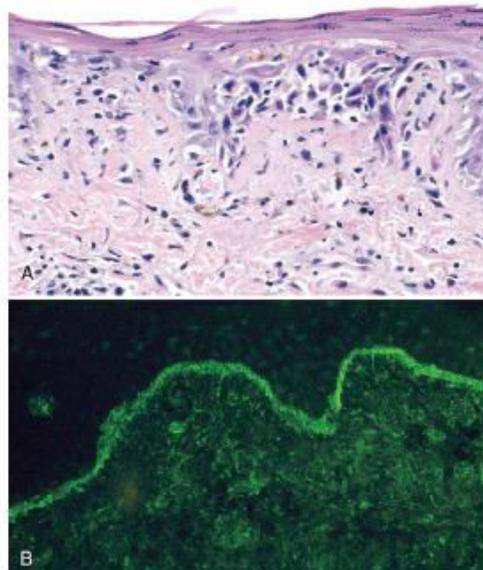
Per la cura del lupus usiamo immuno-soppressori per diminuire la perdita di self-tolerance, ovviamente coadiuvata da un controllo delle infezioni.

## ALTRI TIPI DI LUPUS

**Lupus eritematoso discoide cronico**, presenta un rash edematoso sul volto o altre parti del corpo. È una malattia che ha manifestazioni a livello della pelle simili al lupus, ma le manifestazioni sistemiche sono rare. Questa patologia colpisce soltanto la pelle, solo il 35% dei pazienti sono reattivi agli ANA ma sono poco presenti anticorpi anti-DNA. Per classificarlo/diagnosticarlo usiamo alcune sue caratteristiche quali l'aspetto discoidale del rash e, dopo aver fatto delle biopsie della pelle, i depositi di immunocomplessi e di complemento C3 al livello delle giunzioni tra cellula e cellula.

**Lupus eritematoso subacuto cutaneo** è un gruppo di patologie intermedie tra il lupus eritematoso e quello sistemico, quindi abbiamo skin rash, ma anche alcuni sintomi sistemici leggeri. Nelle analisi troviamo DR3 e anticorpi positivi ad antigeni anti-SS che ci indirizzano a questo tipo di diagnosi.

**lupus iatrogeno** un simil lupus eritematoso indotto da farmaci quali idralazina, procainamide, isoniazide, penicillina D. La terapia anti-TNF usata per l'artrite reumatoide e per



**FIGURA 6.33** Lupus eritematoso sistemico cutaneo. **A.** Sezione colorata con ematossilina eosina che mostra necrosi colliquativa dello strato basale dell'epidermide ed edema della giunzione dermoepidermica. (Per gentile concessione del Dr. Jag Bhawan, Boston University School of Medicine, Boston, MA) **B.** L'immunofluorescenza con anticorpi anti-IgG mostra depositi di IgG lungo la giunzione dermoepidermica. (Per gentile concessione del Dr. Richard Sontheimer, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX)

altre malattie autoimmuni può indurre manifestazioni cliniche simili al lupus. L'uso di questi medicinali è associato a produzione di ANA soprattutto anti-istoniche. Essendo indotta in maniera esogena, se si toglie il farmaco, la malattia regredisce e scompare.

Se si sbaglia la diagnosi e si tratta un paziente che ha il lupus come se avesse un artrite reumatoide immediatamente presenterà una reazione sistemica.

Sbobina patologia

14/05/2019

3° Ora

Sbobinatore: Giorgia Dalla Vista

Controllore: Marta Degrassi

## **SINDROME DI SJÖGREN**

È una malattia autoimmune cronica, causata da immunocomplessi che distruggono le ghiandole salivari e lacrimali, provoca occhi secchi, cheratocongiuntivite secca, xerostomia (bocca secca, lingua secca) a causa di una ridotta produzione di saliva che porta forti difficoltà a deglutire. In questa patologia le ghiandole salivari e lacrimali vengono distrutte dagli immunocomplessi.

Un test molto semplice che si può fare è il test delle lacrime o test di Sjogren ovvero si usa una sorta di carta assorbente a livello oculare, viene stimolata la lacrimazione e si vede che chi ha questa patologia lacrima poco. Questa malattia può trovarsi come forma isolata (primaria) o associata ad altre patologie che possono essere: artrite reumatoide, lupus, polimiosite, scleroneuro, vasculite, malattie del connettivo... ed essere quindi di tipo secondario.

Le ghiandole salivari e lacrimali mostrano un infiltrato importante di linfociti T-helper C4 attivati (non distinguibili al microscopio) e alcune cellule B (plasmacellule, visibili al microscopio).

## Caratteri laboratoriali

-Il 90% dei pazienti possiede autoanticorpi contro proteine ribonucleari SSA e SSB. Chi mostra un alto titolo di anti-SSA ha un'insorgenza estremamente precoce, una durata più lunga e soprattutto vasculiti cutanee e nefriti. Le vasculiti e le nefriti (viste anche per quanto riguarda il lupus) derivano dagli immunocomplessi che viaggiano nel sangue e provocano danni a livello sistemico. Questi anticorpi anti-SSA e anti-SSB sono presenti anche in un numero ridotto di pazienti affetti da lupus, per questo motivo sono indicativi, ma non danno diagnosi certa di Sjögren.

-Il 75% dei pazienti ha il fattore reumatoide, tipico dell'artrite reumatoide.

-Il 50-80% dei pazienti ha gli ANA

Essendo una malattia sistemica porta una confusione non solo a livello sintomatologico, ma anche a livello laboratoriale perché gli immunocomplessi sono sempre gli stessi: è difficile fare diagnosi certa di questa malattia. Gli anticorpi antinucleo (ANA), anti-DNA, anti-ribonucleoproteine sono presenti in molte patologie.

Caratteristiche cliniche:

- Sono colpite maggiormente le donne (fattori ormonale che come nel LES giocano un ruolo importante)
- Età di insorgenza: dopo la quarta/quinta decade di vita
- Manifestazioni ghiandolari: distruzione via infiammazione delle ghiandole esocrine, cheratoconguntivite con problemi oculistici annessi che possono portare anche a rotture corneali o comunque danni importanti a livello della cornea, xerostomia, difficoltà a ingerire cibi e discernere i gusti causato dalla lingua secca ("crazing taste"), mucosa boccale secca, frequenti afte e infezioni a livello cutaneo, ghiandole parotidi ingrossate (almeno nella metà dei pazienti), mucosa nasale secca, epistassi, bronchiti ricorrenti, polmoniti.
- Manifestazioni non ghiandolari (1/3 dei pazienti): fibrosi polmonare, neuropatia periferica, sinoviti.
- Lesioni glomerulari poco presenti: questo differenzia questa sindrome dal LES

Circa il 60% dei pazienti con questa sindrome hanno una Sjögren secondaria (non primaria) che quindi si accompagna ad un'altra malattia autoimmune, per esempio l'artrite reumatoide.

## SCLERODERMA

Lo scleroderma o sclerosi sistemica è una patologia causata da deposito di immunocomplessi che sfocia in una eccessiva fibrosi in tanti tessuti. Può causare: malattia vascolare obliterativa (con possibile ipossia, ischemia ecc.. dovute alla chiusura dei vasi), coinvolgimento cutaneo, coinvolgimento viscerale molto grave (tratto intestinale, polmoni, reni, cuore, muscoli scheletrici), tutti gli organi sono quindi caratterizzati da tessuto fibrotico eccessivo. Questa patologia comincia dalla pelle fino ad arrivare agli organi viscerali, inizialmente preoccupa per i sintomi visivi, mani ispessite (fibrosi dell'epidermide), ma in realtà coinvolge anche gli organi interni.

Esiste una forma "diffusa" e una forma "limitata" di sclerodermia: la forma diffusa è decisamente più grave, mentre quella limitata coinvolge la pelle o la faccia. L'appiattimento delle rughe è un'altra caratteristica di questo tipo di sclerosi di forma limitata.

La presentazione patologica viene anche definita come **CREST**:

- carcinosi
- fenomeno di Raynaud
- dismotilità esofagea
- sclerodattilia
- teleangiectasia

Questo tipo di fibrosi, quindi, se si ferma alla pelle (sclerodermia limitata) non provoca problemi gravi, mentre se intacca gli organi interni la prognosi diventa infausta (sclerodermia diffusa).

### **Patogenesi della sclerosi sistemica**

Non si conosce il trigger esterno che causa anomalie vascolari e attivazioni immuni in individui con suscettibilità genetica. Ci possono essere stimoli esterni sconosciuti (che potrebbero essere anche per esempio dei microbi) che promuovono un danno endoteliale e avere come conseguenza una vasculopatia proliferativa e obliterativa che a sua volta può sfociare in ipertensione delle arterie terminali oppure ischemia con aumentata produzione delle proteine della matrice cellulare che coinvolge la pelle e gli organi parenchimatosi. Per quanto riguarda la suscettibilità genetica questa è comunque correlata a stimoli esterni, si ha

l'attivazione di linfociti T e B, formazione di autoanticorpi e produzione di citochine pro-fibrotiche.

Questa patologia colpisce inizialmente la pelle, inizia proprio dalle aree distali delle dita (è questo un dato da chiedere nella familiarità del paziente proprio perché c'è una componente genetica e questo aiuta a fare diagnosi), in seguito collo, braccia, spalle e faccia amimica che risulta priva di rughe perché edematosa. Se l'edema viene prelevato si possono trovare CD4 attivati, più fibre di collagene; in sezione istologica si nota un ispessimento dei vasi capillari, danno endoteliale e parziale occlusione. Quando si arriva a livello del derma si vede un forte ispessimento dell'epidermide con deposizione di collagene e eccessiva fibrosi a livello delle estremità degli arti superiori. Ai vari livelli trovo poi:

-La fibrosi a livello del tratto alimentare causa un rimpiazzo fibroso della muscolaris mucosae con problemi a livello dello sfintere esofageo, reflusso gastro-intestinale, esofago di Barrett, metaplasia, aumentato rischio di ulcere a livello di mucosa gastrica e esofagea con conseguente sanguinamento.

-A livello muscolo-scheletrico c'è sinovite e poi fibrosi: si bloccano le articolazioni a causa di un'inflammatione sinoviale che porterà a calcificazioni.

-Nei reni ci possono essere anomalie che però non comportano danni al glomerulo, ma lesioni vascolari perché il rene è altamente vascolarizzato. Se aumenta lo spessore delle arteriole l'organo viene danneggiato. C'è anche deposizione di muco a livello della tonaca intima: questi cambiamenti sono simili a quelli legati all'ipertensione, ma queste alterazioni sono ristrette a vasi di piccolo diametro. Si può dire che questa patologia colpisce i reni *indirettamente* perché in realtà ne colpisce la vascolarizzazione, non il glomerulo.

-Nel polmone c'è fibrosi interstiziale simile a quella delle asbestosi e della silice e ipertensione polmonare. Questa fibrosi non è distinguibile dalla fibrosi idiopatica, le conseguenze sono: ridotta capacità respiratoria, produzione di muco (anche se non tanto come nella fibrosi cistica).

-Nel cuore provoca pericardite, fibrosi miocardica, ispessimento delle arteriole miocardiche, e possibile cor pulmonaria, una patologia legata all'ipertrofia del ventricolo destro.



Dita immobilizzate a causa di tessuto sottocutaneo fibrotico e ridotta vascolarizzazione in paziente affetto sclerosi sistemica.

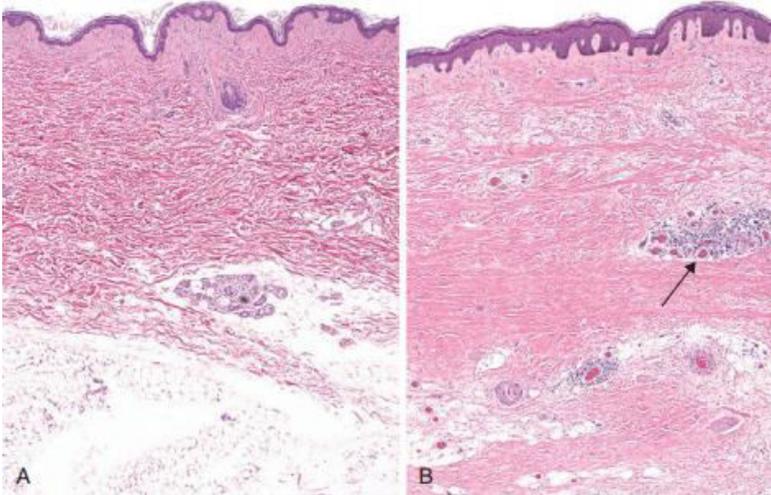


Immagine istologiche di tessuto cutaneo prelevato tramite biopsia. Nell'immagine A è visibile un tessuto sano, nell'immagine B è indicata con la freccia un'estensiva deposizione di collagene in un paziente affetto da sclerosi sistemica.

### Caratteristiche cliniche

- Donne più colpite (rapporto donna-uomo: 3 a 1), quindi sono coinvolti gli ormoni
- Caratteristiche in comune con lupus che attacca il sistema parenchimatoso, artrite reumatoide, polmiosite, ma distinguibile per l'ispessimento della pelle che non è presente invece nelle patologie appena citate. È più facile la diagnosi di sclerosi sistemica rispetto alle altre.
- Fenomeno di Raynaud: vasocostrizione a livello distale (anche se questo è molto generico, di fatto lo si trova)
- Disfagia
- Ipomotilità del tratto intestinale
- Distruzione parete esofagea
- Dolori addominale
- Ostruzioni intestinali

- Malassorbimento
- Difficoltà respiratorie
- Disfunzione cardiaca (ventricolo destro)
- Fibrosi del miocardio, aritmie e infarti
- Sindrome nefrotica legata a proteinuria
- Ipertensione

### **Caratteristiche laboratoriali**

- Presenza di anticorpi anti DNA-topoisomerasi 1: specifica e correlata ad un'alta probabilità di avere fibrosi polmonare e danni perivascolari
- Anticorpi anti-centromero
- Sindrome di CREST, ovvero la forma più lieve

## **MALATTIA IgG4-CORRELATA**

È insieme di malattie fibroinfiammatorie che prendono il nome di *IgG4-related diseases* perché sono legate alla presenza di tante plasmacellule e linfociti che producono queste immunoglobuline. Queste patologie sono legate a fibrosi e flebite obliterativa. In realtà non c'è un elevatissimo livello di IgG4 nel sangue, tuttavia le plasmacellule sono la condizione necessaria affinché si manifesti questa patologia. La malattia IgG4-correlata è stata descritta in: rami biliari, ghiandole salivari, tessuti periorbitali, reni, polmoni, nefroni, meningi, aorta, ghiandole mammarie, prostata tiroide, pericardio...

Alcune malattie che in precedenza venivano identificate su un singolo organo oggi rientrano in questo spettro di "IgG4 related diseases" perché possono colpire un solo organo.

Tra queste malattie c'è una sindrome che provoca fibrosi delle ghiandole salivari e lacrimali (simile alla sindrome di Sjögren vista in precedenza).

Nei dotti biliari solitamente c'è una colangite sclerosante: vasi ridotti in lume per depositi di immunocomplessi specifici IgG4. È quindi una fibrosi mediata da depositi di immunocomplessi specifici IgG.

Nelle ghiandole sottomandibolari è possibile vedere infiltrato linfocitario e fibrosi molto importante.

La diagnosi viene fatta con anticorpi anti IgG4 con istochimica per identificare plasmacellule che producono IgG4.