

Capitolo 9: *DIAGNOSTICA IN VITRO DELLE MALATTIE AUTOIMMUNI*

9-1. GENERALITA' E PRINCIPI METODOLOGICI

i processi di selezione positiva e negativa che intervengono normalmente nel processo maturativo dei linfociti T e B assicurano, in linea di principio, la non risposta o tolleranza nei confronti dei normali costituenti dell'organismo (autoantigeni). La perdita del fisiologico controllo delle risposte immuni verso antigeni esogeni o dei meccanismi di tolleranza verso autoantigeni porta come conseguenza l'attivazione di meccanismi fisiopatologici spesso responsabili di lesioni ad organi o tessuti (MALATTIE AUTOIMMUNI).

Le principali malattie autoimmuni sono state distinte in forme organo-specifiche ed in forme sistemiche. Le **malattie autoimmuni organo-specifiche** sono mediate da meccanismi immunopatologici sostenuti da linfociti T autoreattivi, non più controllati dai circuiti di tolleranza, che attraverso la loro attività citotossica, le citochine secrete e la funzione helper per la sintesi di anticorpi e l'attivazione macrofagica portano alla progressiva distruzione di un bersaglio tissutale, sia esso uno stipite di cellule od un intero organo. La specificità della reazione immunopatologica, sia di tipo cellulo-mediato (linfociti T CD4 e CD8) che di tipo anticorpale (autoanticorpi) è focalizzata su uno o pochi autoantigeni peculiari del bersaglio, mentre il resto dell'organismo non è direttamente coinvolto dal processo autoimmune.

Le **malattie autoimmuni non-organo-specifiche** o **sistemiche** sono scatenate dal riconoscimento immunologico di strutture molecolari e cellulari *self* non-organo-specifiche e sono caratterizzate da lesioni infiammatorie diffuse a numerosi organi ed apparati. Le malattie autoimmuni non-organo-specifiche vengono spesso definite anche *malattie da immunocomplessi* in quanto il cardine patogenetico di queste malattie è rappresentato da immunorazioni patogene di III° tipo (cfr. Capitolo 5).

Accanto alle malattie paradigmatiche dell'una e dell'altra categoria, esistono **malattie autoimmuni con caratteristiche sia organo- che non-organo-specifiche** (forme intermedie) in quanto le lesioni sono spesso focalizzate in un preciso organo, ma il meccanismo immunopatologico che le provoca coinvolge alcuni aspetti tipici delle malattie sistemiche.

Organo specifiche

- Tiroidite di Hashimoto
- Morbo di Basedow
- Miastenia gravis
- Gastrite cronica atrofica
- Anemia perniciosa
- Diabete mellito di tipo I
- Morbo di Addison
- Insufficienza ovarica
- Ipoparatiroidismo cronico
- Vitiligine
- Alopecia areata
- Poliendocrine autoimmuni
- Oftalmia simpatica
- Uveite facogenica

- Epatite cronica attiva
- Cirrosi biliare primitiva
- Sindrome di Sjogren
- Colite ulcerosa
- Morbo celiaco
- Anemia emolitica autoimmune
- Porpora trombocitopenica
- Sclerosi multipla
- Polimiosite dermatomiosite
- Sclerosi sistemica
- Artrite reumatoide
- Connettivite mista
- Vasculiti
- Lupus eritematoso sistemico

Sistemiche

La grande maggioranza delle malattie autoimmuni è accompagnata dalla presenza nel siero di **autoanticorpi** (finora descritti circa un centinaio). Anche se nella grande maggioranza dei casi le lesioni sono mediate da meccanismi immunologici molteplici e complessi, fra cui i meccanismi cellulo-mediati di difficile analisi in un laboratorio con finalità diagnostiche di supporto alla clinica, non vi è dubbio che gli autoanticorpi sierici rappresentano dei **marcatori fondamentali per la diagnosi** (e a volte la prognosi) **delle malattie autoimmuni**.

A seconda delle loro caratteristiche funzionali gli autoanticorpi possono essere considerati:

- Marcatori patogenetici perchè per la loro peculiare specificità influenzano la malattia
- Marcatori non-patogenetici
- Epifenomeni

Gli **autoanticorpi con significato patogenetico** hanno le seguenti caratteristiche:

- a) sono in grado di indurre le alterazioni tipiche della malattia in modelli sperimentali che mimano la malattia nell'uomo,
- b) se vengono accidentalmente trasmessi per via trans-placentare riproducono nel feto gli effetti che producono nella madre affetta dalla malattia autoimmune,
- c) presentano un titolo che correla in modo significativo con il grado delle alterazioni tipiche della malattia,
- d) la loro presenza nel siero di soggetti sani precede di poco la comparsa della malattia clinicamente evidente.

Gli autoanticorpi con significato patogenetico sono pochi e sono qui di sotto elencati:

- **Anti-AchR (recettore per l'acetilcolina)**
- **Anti-recettore del TSH**
- **Anti-Fattore intrinseco**
- **Anti-sostanza intercellulare dell'epidermide**
- **Anti-insulina - Anti-recettore dell'insulina**
- **Anti-recettore del ACTH - Anti-recettore di FSH/LH**

Gli **autoanticorpi non patogenetici ma con significato di marcatori di malattia** hanno le seguenti caratteristiche:

- a) non sono in grado di indurre le alterazioni tipiche della malattia in modelli sperimentali che mimano la malattia nell'uomo,
- b) se vengono accidentalmente trasmessi per via trans-placentare non inducono nel feto la malattia da cui è affetta la madre,
- c) il loro titolo anticorpale è indipendente dall'andamento clinico della malattia,
- d) possono essere presenti in una certa quota di soggetti sani (ad es. in familiari non affetti di pazienti con malattie autoimmuni od in soggetti anziani) senza che questi sviluppino mai una malattia evidente a livello clinico o subclinico.

Gli autoanticorpi non patogenetici con significato di marcatori di malattia sono molti; vengono qui elencati solo quelli di maggiore uso nella pratica clinica:

- **Anti-tireoglobulina (Tg)**
- **Anti-perossidasi (TPO) - anti-microsomi tiroidei**
- **Anti-cellule parietali gastriche (PCA) - anti-H⁺K⁺-ATPasi**
- **Anti-cellule β dell'insula di Langerhans (ICA)**
- **Anti-cellule steroideo-secerenti di surrene, ovaio o testicolo**
- **Anti-nucleari (ANA: gruppo di autoanticorpi con diverse specificità)**
- **Anti-ENA (antigeni nucleari estraibili: gruppo di autoanticorpi)**
- **Anti-mitocondri**
- **Fattori reumatoidi (cfr. Capitolo 8)**

Gli **autoanticorpi con significato di epifenomeni** hanno le seguenti caratteristiche:

- a) sono per lo più transitori e possono formarsi anche in corso di malattie non autoimmuni come conseguenza di danni ai tessuti,
- b) non sono marcatori di specifiche malattie ed il loro titolo anticorpale è indipendente dall'andamento clinico della malattia in cui compaiono,
- c) possono essere presenti in una certa quota di soggetti sani (ad es. in soggetti anziani).

Fra i più noti fra questi autoanticorpi si possono ricordare:

- **Anti-muscolatura liscia**
- **Anti-muscolo cardiaco (nel post-infarto miocardico)**