

Semeiotica in immunologia clinica

RIASSUNTO

Il XX secolo è stato considerato il secolo dell'Immunologia. Forse non è solo vero per l'Immunologia (per esempio è sufficiente pensare alla Fisica e all'Informatica), ma è comunque accettato che in ambito biologico e medico le conoscenze sulla risposta immunitaria hanno consentito progressi fondamentali nella fisiopatologia, nella diagnostica clinica e nell'elaborazione di nuovi approcci terapeutici in quasi ogni specialistica medica. Nei capitoli che seguono sono stati presi in esame alcuni degli argomenti che possono aiutare il medico ad avvicinarsi alla diagnosi delle patologie del sistema immunitario e delle malattie causate da una risposta "sbagliata" dell'immunità.

Si può tentare la configurazione del sistema immunitario come un vero cervello diffuso, in costante stato di allerta, in grado di modulare la risposta del nostro organismo verso il mondo esterno. Come il sistema nervoso centrale, esso utilizza proprietà funzionali analoghe, come l'individuazione del target (sensori molecolari), l'interazione ed il controllo (*self-non-self*), la costruzione e il mantenimento di memoria e la capacità di una risposta finalizzata (sistema specifico).

Alla luce di quanto acquisito con questi presupposti operativi, lo studio delle **immunodeficienze** è stato un passo fondamentale per comprendere meglio la natura e la stessa "clinica" delle malattie infettive (da considerare sempre come conseguenza di un'interazione fra target patogeno e sistema immunitario). Un aspetto di grande rilevanza nella pratica medica è poi il capitolo delle **malattie autoimmuni**. Sono state scelte il Lupus eritematoso sistemico, la sclerodermia, la sindrome di Sjögren, la polimiosite-dermatomiosite e le vasculiti. Si tratta di patologie sistemiche che vengono gestite generalmente in ambito specialistico (immunologico-reumatologico), ma ogni medico ha oggi a disposizione strumenti di conoscenza che possono ben indirizzare verso la corretta diagnosi e/o verso il "giusto" sospetto diagnostico. Egualmente rilevante è il capitolo che concerne le **allergie**. È noto come esse abbiano un'ampia diffusione e come spesso sia difficile individuare l'allergene responsabile (dalle pollinosi, al veleno di imenotteri, alle molecole di farmaci e così via).

Indubbiamente l'argomento della Semeiotica del Sistema Immunitario richiederebbe un volume completo ad esso dedicato. Gli esempi riportati hanno in buona sostanza soltanto lo scopo di evidenziare che il prezioso contributo, necessario, ma non sempre sufficiente, della clinica impone l'immediato ausilio, spesso dirimente, del **laboratorio** e del giusto **inquadramento contestuale** (ruolo delle linee-guida e del loro costante aggiornamento da parte delle società scientifiche). Nella vita reale l'approccio diagnostico deve seguire alcuni canoni, secondo il metodo (perfettibile, ma utile), alla Sherlock Holmes: cultura, esperienza, flessibilità ragionativa e fantasia. È soprattutto la *flessibilità ragionativa* il fulcro del metodo. Le conoscenze sulla funzione del sistema immunitario, il suo ruolo nel controllo della crescita neoplastica, la revisione di patologie dell'apparato digerente e del sistema nervoso, le implicazioni farmacologiche e la necessità di adeguare vari strumenti di monitoraggio (si tratta spesso di malattie ad andamento recidivante o cronico), la consapevolezza che le diagnosi sono esse stesse in evoluzione (il futuro prossimo riguarda la medicina di precisione,

l'individuazione del trattamento personalizzato anche grazie alla genetica), sono il riferimento concettuale per un'adeguata comprensione del metodo diagnostico nell'ambito della semeiotica delle malattie del sistema immunitario o delle malattie a patogenesi immunitaria.

ANATOMIA FUNZIONALE DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA

La nostra specie si è sviluppata assieme ad altri microrganismi: virus, batteri, funghi, protozoi, elminti, rickettsie infatti sono distribuiti nell'ambiente intorno a noi, un numero consistente di essi si trova anche dentro il nostro corpo e con la loro presenza *dobbiamo* interagire quotidianamente in base al principio sintetizzato nell'espressione metaforica di C. Darwin "*the struggle for life*" (la lotta per la vita). In biologia la lotta per la sopravvivenza comprende l'insieme di azioni mirate a preservare la propria specie e a consentire la sua sopravvivenza nel tempo. È un concetto strettamente legato a quello di *selezione naturale* e nasce dalla difficoltà intrinseca degli organismi a stabilire un equilibrio soddisfacente tra la potente capacità di replicazione e le limitate risorse ambientali. Nel corso dell'evoluzione la specie umana ha elaborato un complesso sistema di difesa, che si esprime funzionalmente a vari livelli di interazione, sia con l'ambiente esterno e i potenziali patogeni in esso presenti, sia preservando l'integrità del proprio organismo di appartenenza: il sistema immunitario. I mammiferi hanno un sistema immunitario di controllo e difesa in grado di esercitare una sorveglianza costante per limitare i danni che causano i diversi microrganismi patogeni.

Le difese immunitarie possono essere distinte secondo *tre* livelli di intervento:

1. barriere fisico-chimiche (cute, membrane mucose, varie secrezioni);
2. risposta innata (azione fagocitaria, cellule *natural killer*, risposta infiammatoria, cellule che presentano l'antigene);
3. risposta adattativa (anche definita immunità specifica, in grado di effettuare un riconoscimento selettivo dell'antigene e di costruire una memoria per un "futuro" pronto intervento).

Nelle prime linee di difesa si collocano le strutture della *cute*, delle *mucose* e il ruolo delle *cellule fagocitarie*. Nel corso dell'evoluzione al sistema di risposta innata si è affiancato il ruolo della risposta *adattativa*. La risposta adattativa ha due proprietà fondamentali: a) riconoscimento selettivo delle sostanze estranee; b) elaborazione di una memoria che consente, nel tempo, un'azione più efficace e veloce verso il bersaglio che deve essere eliminato. La struttura del sistema immunitario è evoluta, nel corso del tempo, assieme all'organismo del quale fa parte, ed ha acquisito proprietà che permettono di discriminare tra il *self* (molecole proprie dell'organismo di appartenenza) e il *non-self* (tutto ciò che è estraneo all'organismo e potenzialmente nocivo). Il sistema immunitario deve pertanto rispondere ad almeno *due* esigenze prioritarie:

- 1) *riconoscere* il bersaglio verso il quale agire;
- 2) *distinguere* tra le componenti del proprio organismo e le strutture *non-self*.

Il sistema immunitario deve funzionare sempre, nessuno può sopravvivere a lungo se la risposta immunitaria è insufficiente in modo grave e irreversibilmente compromessa da cause esterne o geneticamente determinate. La storica accezione secondo la quale per immunità dobbiamo intendere quel complesso di meccanismi grazie ai quali gli organismi superiori possono difendersi dalle infezioni, è solo uno degli aspetti riguardanti un ampio complesso di funzioni regolatorie che implicano il mantenimento dell'integrità individuale d'insieme. Cellule e molecole immunocompetenti sono distribuite in tutto il corpo e formano una rete di sorveglianza i cui elementi comunicano tra loro. Gli strumenti della risposta immunitaria si trovano nel sangue e nei tessuti linfatici, e formano una fondamentale barriera di controllo sia sulla cute sia a livello mucosale. Il concetto di difesa immunitaria o "qualcosa di simile" è stato definito nel corso del tempo, ma i progressi fondamentali risalgono alla fine del XVIII secolo. Lo storico greco Tucidide, già attorno al 430 a.C., aveva descritto un'epidemia di peste e osservato che il contagio non colpiva mai due volte la stessa persona, almeno in una variante grave e mortale. In sostanza chi riusciva a sopravvivere diventava così forte da salvarsi e da non temere il ripetersi del contagio. Dovevano trascorrere secoli prima che accadesse qualcosa di veramente nuo-

vo, da consentire la comprensione del fenomeno “immunità”: nel 1796 il medico britannico Edward Jenner scoprì che inoculando nell’uomo il germe del vaiolo bovino, era possibile proteggere il soggetto “vaccinato” da un successivo contagio da parte della versione umana del virus. È con Jenner che nasce il concetto razionale di vaccinazione. Se Jenner ha dimostrato che è possibile prevenire il vaiolo grazie a materiale biologico eterogeneo, una generalizzazione della procedura e soprattutto un efficace approccio sperimentale, si devono a Louis Pasteur, ricercatore che conferì all’idea di vaccinazione il suo significato storico scientificamente elaborato. L’accelerazione delle conoscenze è stato però il risultato di fattori convergenti che consentirono di inquadrare il concetto di malattia infettiva, espressione clinica nell’uomo di un’azione diretta di microrganismi patogeni e/o delle molecole da essi prodotti. Pasteur comprese che i germi patogeni sono sostanzialmente differenti anche quando causano malattie simili e che ciascun germe ha una sua intrinseca caratteristica biochimica. Egli concluse che un opportuno trattamento può “modificare” un microrganismo in modo tale che, inoculandolo in un animale, il germe perde il suo potere di provocare la malattia, ma può fornire un “messaggio” all’organismo ricevente, utile a futura difesa. Ma Pasteur era un chimico, non un medico. In quegli anni così densi di storia del XIX secolo, Robert Koch dava un impulso fondamentale per le basi razionali della moderna microbiologia. Koch riuscì nel 1876 a coltivare il *Bacillus anthracis* fuori dall’organismo e a descriverne il suo ciclo vitale. Fu in grado, inoltre, di chiarire il ruolo di un agente patogeno nel causare ed evolvere una malattia. Nel 1882 identificò l’agente causale della tubercolosi (*Mycobacterium tuberculosis*) e in seguito lavorò sull’estratto di colture producendo la tubercolina (fondamentale per la diagnosi in soggetti colpiti dall’infezione). Louis Pasteur e Robert Koch sono i fondatori della moderna batteriologia e della microbiologia.

Gli studi sulle malattie infettive e sulla necessità di una possibile terapia sono stati per lungo tempo concentrati sul ruolo “causale” svolto degli agenti patogeni (virus, batteri, funghi, protozoi, elminti). Ma restava critica una domanda fondamentale: perché alcuni malati guarivano anche dalle più gravi malattie infettive? Quale è il meccanismo che nel nostro corpo svolge la funzione di difesa verso le aggressioni esterne? Per rispondere a queste domande era necessario spostare l’attenzione dall’“aggressore” all’agredito. È stato, almeno all’inizio, un percorso parallelo di ricerca scientifica, basato su approcci di biochimica e di indagini cellulari, alla ricerca delle interazioni che rendevano possibile una risposta difensiva efficace. Ma come? Una risposta ad una prima approssimazione consente di distinguere una teoria “umorale” e una “cellulare” alla base della risposta immunitaria. Emil von Behring e Shibasaburo Kitasato furono in grado di dimostrare che nel siero di individui immunizzati, si poteva identificare una sostanza in grado di legarsi ai batteri verso i quali si manifestava la risposta immunitaria. In particolare, fu Behring a introdurre il concetto di anticorpo. Ma la personalità che ha fatto progredire in maggior misura l’Immunologia tra il XIX e XX secolo è stato Paul Ehrlich. I suoi studi e le teorie pionieristiche prodotte sono il risultato di una mente eccezionale, in grado di operare su concetti fondamentali, che ebbero compiuta definizione solo verso la seconda metà degli anni Sessanta del XX secolo. È sua la teoria delle “catene laterali”. Ma se una linea feconda di ricerca si fosse concentrata sulle “molecole” prodotte nel corso di una risposta immunitaria, un altro percorso, apparentemente antitetico, sarebbe stato intrapreso da altri ricercatori. Essi ritenevano critiche, con un ruolo centrale per le reazioni difensive dell’organismo, le cellule del sangue: i globuli bianchi. Il leader della corrente “anti-tedesca” era Ilja Mechnikov, un ricercatore russo che dopo aver descritto il fenomeno della fagocitosi, si era spostato a Parigi per continuare gli studi nel laboratorio di Pasteur. All’immunità “umorale” si affiancava dunque l’immunità “cellulare”. Ehrlich e Mechnikov per queste ricerche ricevettero nel 1908 il premio Nobel. Fino agli anni Quaranta del XX secolo non tutto era chiarito nella risposta immunitaria, gli anticorpi erano “pensati” e “dimostrati”, ma non si conosceva nulla sulla loro struttura e men che meno sulla loro origine. Nel sangue i globuli bianchi neutrofilo trovavano una ragionevole collocazione antibatterica, ma sul ruolo dei linfociti c’era ancora molto da studiare. Quindi i progressi c’erano, ma la comprensione “unitaria” del sistema ancora non era ancora definita. Tuttavia, per un utile approccio storico al futuro che si stava delineando all’inizio del Novecento, è forse corretto partire proprio dal 1908, dall’anno nel quale con il premio Nobel le due teorie (umorale e cellulare), furono riconosciute valide. Il resto è storia dei nostri giorni.

Le componenti del sistema immunitario

Il sistema immunitario dei vertebrati è costituito da un insieme di mediatori chimici e cellule che formano una rete integrata con la finalità di difendere l'organismo e mantenere un costante equilibrio omeostatico. Caratteristica fondamentale del sistema immunitario è la capacità di distinguere fra strutture *self* e componenti potenzialmente nocive che non appartengono al proprio organismo (*non-self*).

Il sistema immunitario ha tre funzioni principali:

- difendere l'organismo da microrganismi patogeni (esterni) che causano malattie;
- rimuovere le cellule ed i tessuti danneggiati o non più utilizzabili;
- identificare e rimuovere cellule alterate, come si verifica in corso di crescita neoplastica.

Il primo meccanismo di difesa dell'organismo è rappresentato dalle barriere meccanico-chimiche, che hanno il fine di impedire la penetrazione degli agenti patogeni nell'organismo. Un aspetto fondamentale della risposta immunitaria si svolge a livello della *cute* e a livello delle *mucose*.

Per molto tempo la cute è stata considerata una semplice barriera tra il nostro organismo e l'ambiente. Nel corso degli studi sulla risposta immunitaria i progressi raggiunti hanno evidenziato un vero e proprio sistema immunitario autonomo, con componenti localizzate sia nell'epidermide sia nel derma. È così nato il termine più ampio di Sistema Immunitario della pelle (*Skin Immune System*). Egualmente importante è il ruolo della barriera mucosale, quale sede di risposta immunitaria.

A livello mucosale, per esempio, dell'apparato digerente, si realizza un compito fondamentale di controllo e discriminazione: in buona sostanza in questa sede devono essere accettate le molecole utili per il nutrimento e vanno eliminate le componenti nocive o potenzialmente dannose. È il meccanismo complesso e delicato con il quale si espleta la tolleranza verso molecole immunogene di provenienza orale. L'immunità locale svolge pertanto un ruolo di primaria importanza non solo nelle difese verso l'aggressione operata da patogeni esterni all'organismo, ma anche come struttura "sistemica" di regolazione per la risposta immunitaria nel suo insieme. Nell'ambito mucosale un ruolo critico viene svolto dal tessuto linfatico: sinteticamente si usa il termine MALT (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*).

I microrganismi patogeni riescono a penetrare nell'organismo dopo aver superato le barriere cutanee e/o mucose. Immediatamente la risposta immunitaria si attiva per contenere l'aggressione che può manifestarsi secondo varie modalità. Sono stati distinti due tipi di risposta immunitaria "interna", sebbene il quadro operativo sia più complesso della semplice ma utile distinzione usualmente adottata:

- risposta immunitaria innata;
- risposta immunitaria acquisita.

L'immunità *innata* o aspecifica riguarda sistemi di difesa presenti sin dalla nascita e in grado di fornire una risposta abbastanza rapida contro il bersaglio; immunità *adattativa* o acquisita (specifico) si riferisce alle difese messe in atto con il riconoscimento selettivo di un patogeno. Nella risposta adattativa è presente un'azione di difesa specifica rivolta verso ogni singolo bersaglio. Inoltre, elemento critico fondamentale, le cellule della risposta specifica sono dotate di memoria, "ricordano" nel tempo l'antigene precedentemente incontrato e possono contrastarlo con maggiore efficacia e rapidità nel caso di un secondo incontro, se lo stesso patogeno aggredisce di nuovo l'organismo. Gli elementi umorali e cellulari della risposta innata e adattativa formano una rete di cooperazione. Funzionalmente il sistema immunitario non differisce dalle modalità con le quali agisce il sistema nervoso. Lo stimolo iniziale (antigene/immunogeno) attiva il sistema (*fase afferente*). Il sistema recettoriale, variamente distribuito nelle cellule e nelle molecole dell'organismo aggredito, dopo aver contattato (con modalità diverse) l'antigene, genera il segnale per la fase efferente. Se il segnale di attivazione è indotto da una molecola *non-self*, la risposta si espleta con la finalità di distruggere l'invasore. La risposta è di tipo tollerante se invece l'antigene viene riconosciuto come *self*.

La risposta innata presenta un riconoscimento dell'antigene, ma non è dotata di memoria. Agisce rapidamente, utilizza barriere fisico-chimiche, ed è di grande importanza per l'attivazione dei processi infiammatori. I parametri della risposta immunitaria innata sono: i PAMPs (*Pathogen Associated Molecules Patterns*) localizzati

sugli agenti patogeni; i DAMPs (*Damaged-Associated Molecular Patterns*), che danno luogo a segnali di allerta per innesco della risposta immunitaria; i PRR (*Pattern Recognition Receptors*), che consentono l'interazione tra bersagli e le cellule della risposta immunitaria innata (*azione fagocitaria*). Nell'ambito dei PRR si riconoscono i TLR (*Toll-like Receptor*). Nella risposta innata un ruolo essenziale hanno le cellule fagocitarie (macrofagi, neutrofilo, monociti), APC (*Antigen Presenting Cell*), le cellule *natural killer* (importanti nel controllo delle infezioni virali e nella crescita neoplastica), il sistema complementare.

Altri elementi cellulari della risposta innata sono:

- 1) *cellule dendritiche*: acquisiscono il loro nome perchè sono dotate di prolungamenti ramificati del citoplasma (pertanto simili morfologicamente a neuroni); esse hanno un ruolo critico nell'interazione tra la risposta innata e quella adattativa;
- 2) *cellule NK (natural killer)* che hanno origine nel midollo osseo da un progenitore comune linfocitario e si trovano nel sangue periferico; svolgono la loro azione in senso antitumorale e antimicrobico;
- 3) *linfociti NKT invarianti*: sono cellule di più recente individuazione, considerate una sorta di ponte fra i due tipi di immunità;
- 4) *cellule T invarianti*, associate alle mucose.

La risposta adattativa è più lenta di quella innata, ma si caratterizza per il riconoscimento selettivo dell'antigene, ed è dotata di memoria. *La cellula della risposta specifica è il linfocita*. I linfociti derivano da cellule staminali del midollo osseo. Quelli che concludono il ciclo maturativo all'interno del midollo osseo diventano linfociti B (da *bone marrow*); quelli che hanno i precursori migranti nel timo si definiscono linfociti T (da *timo*, per l'appunto). È stato possibile distinguere le sottopopolazioni linfocitarie grazie a precise caratteristiche di membrana e in base alle loro proprietà funzionali. I linfociti B sono circa il 15% del sangue periferico. Essi non possono essere distinti dai linfociti T su base morfologica in lettura al microscopio ottico, ma grazie a strutture di membrana, recettori e funzioni. Nel linfocita B troviamo sulla membrana i recettori per l'antigene, le componenti del MHC (*Complesso Maggiore di Istocompatibilità*), recettori per fattori di crescita, recettori per "homing", recettori per interazione con altre cellule e con componenti extracellulari. Il recettore per l'antigene presente sul linfocita B è un anticorpo. Quando la sostanza estranea viene a contatto, secondo particolari modalità, con l'anticorpo presente sul linfocita B maturo, inizia un processo di trasformazione (in parte controllato da citochine prodotte dai linfociti T) e il linfocita B diventa una plasmacellula. Quando il linfocita B "è diventato" plasmacellula produce l'anticorpo, unico e selettivamente orientato a bloccare l'antigene che ha stimolato la risposta specifica. I linfociti T sono più numerosi dei linfociti B: sono l'80% dei linfociti circolanti nel sangue periferico e oltre il 90% delle cellule presenti nel dotto toracico. Formano il 40% dei linfociti presenti nei linfonodi e circa un terzo dei linfociti dislocati nella milza. Sulla membrana dei linfociti T la struttura che riconosce l'antigene è il TCR (*T Cell Receptor*). Grazie a studi di biochimica è stato possibile caratterizzare sulla membrana delle cellule linfocitarie alcune molecole "chiave" che consentono un preciso riconoscimento di appartenenza (B o T) per le cellule stesse. Il termine, utilizzato in modo estensivo, è concettualmente in grado di essere applicato a tutte le cellule, e si basa sull'uso di anticorpi monoclonali, che possono identificare con precisione alcune componenti specifiche della membrana cellulare: *cluster of differentiation* [CD]. Con la sigla CD vengono caratterizzate anche altre strutture molecolari in un determinato stato differenziativo cellulare.

Il sistema immunitario è coinvolto in modo diretto o indiretto in numerose forme morbose, e la conoscenza delle sue funzioni ha consentito di chiarire aspetti patogenetici in diverse condizioni morbose. Un approccio alla diagnostica in Immunologia Clinica è quindi, per definizione, ad ampio spettro. In prima approssimazione si deve distinguere tra malattie che riguardano in senso stretto la risposta immunitaria e le malattie nelle quali il sistema immunitario gioca un ruolo patogenetico "critico". Un esempio può aiutare allo scopo. Si prenda in esame il quadro di polmonite batterica documentato con le usuali indagini di semeiotica, attraverso gli esami batteriologici e una radiografia del torace. Identificato il batterio e con un adeguato esame di laboratorio (antibiogramma) per la scelta del corretto antibiotico, potremmo considerarci soddisfatti. Ma non è così. Dobbiamo soffermarci sul decorso clinico, con lo scopo, durante la raccolta dei dati anam-

nestici, di acquisire informazioni su precedenti episodi infettivi, anche di minore rilevanza clinica. Il rilievo di un andamento recidivante di infezioni, la necessità di ricorrere all'uso frequente di antibiotici, una scarsa risposta al medesimo trattamento antibiotico, aspetti analoghi documentati nei familiari, possono consentire una diagnosi patogenetica più chiara. Episodi infettivi recidivanti, una polmonite per esempio, guariscono comunque nella maggior parte dei casi, ma possono indurci a ricercarne la causa. Questa indagine potrebbe infatti portarci a identificare un difetto immunitario. Quindi la diagnosi corretta giusta non sarebbe soltanto "polmonite da ...", ma "polmonite da ... *in persona con difetto immunitario* ...".

Il percorso nella semeiotica clinica e di laboratorio deve tener conto di alcune peculiarità, almeno ad una prima approssimazione: il sistema immunitario presenta alterazioni congenite e acquisite, un difetto della risposta innata (aspecifica) o adattativa (specificata), ma le alterazioni possono essere combinate e manifestarsi con un'autoaggressione al proprio organismo (malattie autoimmuni), con fenomeni allergici (di varia gravità), con una patologia neoplastica. In particolare, vanno considerati il controllo della crescita *neoplastica* e le conseguenze correlate alla gestione dei tumori, un approccio alla diagnostica delle malattie *infettive* non mirato unicamente all'agente patogeno, ma all'interazione di questo con il sistema immunitario.

APPROCCIO ALLA SEMEIOTICA CLINICA E DI LABORATORIO

Immunodeficienze – Approfondimento

L'analisi delle cause di IDP ha fornito un contributo essenziale alla conoscenza della risposta immunitaria, grazie agli sviluppi della biologia molecolare e della genetica. Prima di questi progressi tecnologici ci si poteva accontentare della definizione di Robert Good, uno dei pionieri dell'Immunologia Clinica, che aveva coniato una celebre espressione: le IDP sono "esperimenti della Natura". Ma se la definizione era ricca di significati, tuttavia, in realtà si poteva fare poco e le patologie avevano un inquadramento solo descrittivo e limitato al fenotipo. Per mettere in atto un'efficace risposta immunitaria il nostro organismo utilizza una serie di eventi, aspecifici e specifici, che hanno lo scopo sia di limitare l'infezione sia di proteggere a lungo termine i tessuti (e l'organismo) grazie all'instaurarsi della memoria immunitaria. Soltanto l'attuarsi integrato delle funzioni coinvolgenti i vari distretti immunitari può garantire la guarigione. In alcuni casi le infezioni vengono provocate da patogeni fortemente virulenti, che attaccano i tessuti e riescono a prevalere sulle difese immunitarie originalmente indenni. In altre circostanze anche microrganismi usualmente non patogeni acquisiscono una forma di virulentazione perché vengono meno, in forma reversibile o stabile, i meccanismi di difesa. I microrganismi che utilizzano a proprio vantaggio l'indebolimento del sistema immunitario sono definiti opportunisti. Essendo malattie ereditarie le IDP possono colpire più membri della stessa famiglia. Gli studi sulla genetica del difetto alla base del danno hanno consentito di individuare gli errori biochimici durante la risposta all'antigene. Le IDP si manifestano con un *alto rischio di infezioni*, tendono ad assumere maggiore severità clinica, hanno un'evoluzione recidivante e cronicizzano con relativa facilità. Oltre agli usuali agenti patogeni vengono isolati germi *opportunisti*, altrimenti non dannosi per l'organismo. Il trattamento antibiotico è efficace nel breve-medio periodo, ma spesso la sintomatologia o gli episodi febbrili ricompaiono al momento della sospensione del farmaco. Il tipo di infezione che si manifesta può fornire un'indicazione sulle componenti (cellulari e/o umorali) alla base del danno.

Sono note oltre 350 IDP geneticamente caratterizzate. Alcune sono rarissime, ma altre sono abbastanza diffuse. Nelle IDP i difetti possono riguardare uno o più componenti della risposta immunitaria. Molte forme sono a carattere ereditario, come nell'agammaglobulinemia legata al sesso o la classica SCID (*Severe Combined Immunodeficiency*), mentre altre varianti come l'Immunodeficienza Comune Variabile e il deficit selettivo delle IgA, non sempre hanno una caratterizzazione ereditaria. In questi casi si ritiene che l'interazione tra background genetico e fattori ambientali possa giocare un ruolo fondamentale nel determinare la manifestazione del danno biologico con le relative conseguenze cliniche.

Nell'ambito di un inquadramento corretto, che sia in grado di aiutare il medico pratico nel *sospetto diagnostico per una diagnosi precoce*, l'approccio clinico iniziale è di fondamentale importanza, e rappresenta il primo passo per costruire una diagnosi basata essenzialmente sul ruolo del laboratorio, della genetica e della biologia molecolare.

Le IDP convenzionali esprimono quadri clinici molto diversi e sono caratterizzate da infezioni virali, batteriche, fungine, variabili nel corso della storia naturale della malattia. Gli aspetti clinici coinvolgono vari organi e apparati, come quello cutaneo, respiratorio o gastroenterico. Se per esempio prendiamo in esame l'agammaglobulinemia legata al sesso (la "classica", storicamente nota agammaglobulinemia di Bruton), possiamo fissare alcuni punti ben definiti: si tratta di un difetto proprio dell'immunità umorale, che viene trasmesso attraverso la linea ereditaria maschile. Questa malattia coinvolge tutte le classi di immunoglobuline. Il difetto base, geneticamente identificato, si trova nel gene *Btk* (acronimo da *Bruton's tyrosinekinase*), che codifica per una chinasi necessaria all'adeguata trasmissione di segnali di trasduzione. Il processo differenziativo nei linfociti B si blocca. L'approccio diagnostico è possibile grazie ad un quadro clinico abbastanza chiaro, che si manifesta in soggetti di sesso maschile attorno al sesto mese di vita (anche verso i 9-10 mesi). Si registrano varie infezioni: sono frequenti polmoniti, otiti purulente a carattere recidivante, osteomieliti, broncopolmoniti, sinusiti, talora sepsi e non di rado forme meningee di varia gravità. Tra i batteri sono importanti i piogeni extracellulari come gli stafilococchi, lo *Streptococcus pneumoniae* ed *Haemophilus influenzae*. Sebbene l'apparato respiratorio sia colpito con maggiore frequenza, anche l'apparato gastrointestinale risulta interessato (vari episodi diarroici possono aggravare notevolmente il già compromesso stato nutrizionale). In linea di massima le infezioni causate da virus non hanno una evoluzione clinica più grave rispetto a quanto osservato nei soggetti immunocompetenti, tuttavia risulta aumentata la suscettibilità ad alcuni di essi come i virus polio e gli ECHO. In particolare, gli Echovirus che nella maggior parte degli individui sani danno luogo ad una forma simil-influenzale con risoluzione rapida, in corso di agammaglobulinemia possono causare una seria encefalite con decorso variabile, a carattere cronico, fino alla morte.

Grazie al progredire delle metodiche di laboratorio e al legame stretto con la realtà clinica, è stato introdotto il concetto di IDP *non convenzionali*, patologie che esprimono in genere un quadro clinico in forma acuta, a volte con decorso fatale, ma è da sottolineare che questi malati possono essere vittime di una sola forma infettiva. È un esempio l'encefalite erpetica, causata da virus erpetico che può colpire in modo grave persone con mutazioni dei geni denominati *UNC93b1* e *TLR3*. Situazioni analoghe le possiamo avere quando si verifica una mutazione dell'interferone gamma R1, mutazione che è responsabile di una grave infezione da parte di batteri tubercolari (tipici o atipici) o, per esempio, nelle forme di polmonite da pneumococco per difetto di un gene noto come *IRAK4*. La particolarità delle IDP non convenzionali sta nell'assenza o nel difetto di *una sola componente* nel quadro complesso della risposta immunitaria. Può trattarsi, per esempio, di una specifica interleuchina o dell'interferone. Dunque, il deficit espone l'organismo a una sola specifica infezione per cui viene a mancare solo una determinata frazione del sistema immunitario necessario a contrastare un singolo agente patogeno. Nel gruppo di IDP non convenzionali sono descritti difetti genetici che riguardano in gran parte la risposta immunitaria *innata*, con alterazioni funzionali a carico di recettori cellulari o delle vie di trasmissione dei segnali intracellulari.

Le *Immunodeficienze Secondarie* (IDS) costituiscono l'altro grande capitolo, di grande importanza pratica, nell'ambito dell'Immunologia Clinica. Quali sono e come possono essere correttamente inquadrate le IDS? Cosa vogliamo realmente intendere con il concetto di IDS, in buona sostanza: quali sono le cause dirette e indirette che alterano la risposta immunitaria in un organismo altrimenti in buona salute? Può essere coinvolta l'immunità specifica (umorale e cellulare) e l'immunità non-specifica (innata). Rispetto alla IDP, le IDS hanno un riscontro più frequente, possono associarsi alla storia naturale di altre malattie, e la loro evoluzione dipende in gran parte da come viene controllata la causa che ha determinato il difetto, che può essere temporaneo e di solito reversibile. Il prototipo di un'immunodeficienza secondaria acquisita da infezione, è la malattia da HIV. L'HIV è un retrovirus a RNA. Il contagio può verificarsi con varie modalità. Sulla superficie del virus HIV è presente una glicoproteina (gp120) che ha come recettore cellulare la molecola

CD4, collocata sul linfocita T *helper*. Grazie a meccanismi di interazione molecolare, che vedono coinvolti altri co-recettori, il materiale genetico contenuto nel virus penetra all'interno della cellula CD4+. In assenza di terapie, che hanno modificato sostanzialmente la prognosi della malattia da HIV, quando la deplezione dei linfociti T CD4+ scende al di sotto di una soglia critica, compaiono i sintomi che nel tempo caratterizzano la definizione di AIDS in forma conclamata. Ma se, in qualche modo, l'AIDS o come meglio si dovrebbe dire, la *malattia da HIV*, fa storia a sé, per le implicazioni complesse non solo mediche, ma anche sociali e comportamentali, anche altri agenti infettivi possono essere in grado di generare una depressione della risposta immunitaria [morbilli, rosolia, influenza, parotite, varicella, mononucleosi, virus epatite]. Un'altra causa di IDS è lo stato di malnutrizione (coinvolgimento della risposta cellulare e umorale). Si possono raggruppare numerosi altri quadri clinici nei quali si riscontrano deficit immunitari: *neoplasie maligne* (con prevalente difetto dell'immunità cellulare), *sindromi autoimmuni* (modificazione della risposta proliferativa ai mitogeni), *sindromi proteino-disperdenti* (diminuita risposta agli skin test, diminuita concentrazione di tutti gli isotipi delle immunoglobuline, alterazioni varie della risposta cellulo-mediata), *sindromi tossiche* (in corso di diabete, uremia, alcolismo), *ustioni estese della superficie corporea* (ipogammaglobulinemia con linfocitopenia, ridotta funzione della chemiotassi neutrofila). I neonati prematuri e in generale l'età neonatale si accompagnano, insieme all'invecchiamento, ad una risposta immunitaria meno efficiente. Di notevole importanza pratica è il ruolo dei trattamenti farmacologici immunosoppressivi. Questi possono essere effettuati in varie condizioni morbose sia con farmaci antireattivi sia con molecole citotossiche o mediante radiazioni. *La domanda fondamentale è: quando sospettare un deficit immunitario?*

Il quesito non va formulato solo dallo specialista immunologo clinico, ma da ogni medico, sia il *practitioner* di "scuola anglosassone", sia ogni specialista che può incontrare segni e sintomi "al di fuori" della propria area di competenza. Per esempio, oltre il 50% delle forme diagnosticate riguarda l'immunità umorale (difetti quantitativi e qualitativi di anticorpi). Gran parte delle IDP rare o rarissime sono inquadrabili in ambiente pediatrico, dove viene seguito lo sviluppo del bambino dalla nascita. Ma alcune patologie da immunodeficienza sono possibili in età adulta e una buona anamnesi da parte del medico di famiglia può essere risolutrice per l'invio del paziente in un centro di competenza specifica. Ma, tornando all'età pediatrica, non è infrequente che il primo a visitare un bambino con IDP sia l'otorinolaringoiatra (sinusiti, otiti recidivanti), o lo pneumologo (bronchiti, broncopolmoniti, ascessi polmonari), il gastroenterologo (fenomeni di malassorbimento, diarree recidivanti), talora il chirurgo (per esempio, per intervenire su ascessi polmonari) o il dermatologo. Prima si arriva al corretto interrogativo diagnostico meglio è, sia per il rischio di morte sia *quoad valetudinem*. Infatti, tra le conseguenze di una diagnosi tardiva, si hanno come complicazioni danni anatomici e funzionali che, se irreversibili, possono causare nel malato una riduzione significativa della qualità di vita (basti pensare al ruolo delle bronchiectasie).

Ogni medico è in grado di sospettare una sindrome da immunodeficienza e di porsi la giusta domanda. Può essere utile per ciascuno ricordare quanto Marcia Boyle ha scritto nella prefazione di un pregevole testo sulle immunodeficienze, testo scritto per famiglie, familiari di bambini con immunodeficit e anche per medici non specialisti: "*Years ago, my son's immunologist told me about a saying that many doctors are taught in medical school, "when you hear hoof beats, think horses, not zebras." However, immunologists are taught to look for zebras, not horses. Rather than focus on the likeliest possibilities when making a diagnosis, they look for the unusual ones*". [*<Anni fa, l'immunologo di mio figlio mi parlò di un detto che viene insegnato a molti dottori nella scuola di medicina, "quando sentite i battiti di zoccoli, pensate ai cavalli, non alle zebre". Tuttavia, agli immunologi viene insegnato di cercare le zebre, non i cavalli. Ovvero piuttosto che concentrarsi sulle possibilità più probabili quando si effettua una diagnosi, i medici cercano quelle insolite>*].

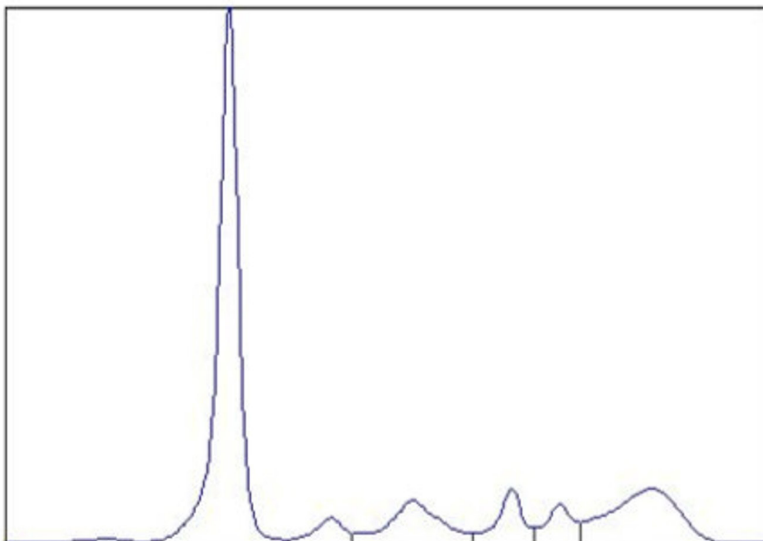
PARAMETRI DI LABORATORIO DI RIFERIMENTO PER DEFICIT DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA

Esistono vari metodi per studiare la risposta immunitaria, ma non tutti sono facilmente disponibili nella pratica clinica, sia per problematiche diagnostiche particolarmente complesse sia per la disponibilità di personale dedicato a questi aspetti del laboratorio. Di seguito si elencano i punti di applicazione più immediata, che possono invece rientrare in una tipologia di controlli facilmente effettuabili.

Un primo approccio per l'indagine quantitativa e orientativamente qualitativa lo fornisce il *protidogramma elettroforetico*. È un metodo che consente di separare le proteine del siero grazie alla loro differente carica elettrica. La rappresentazione grafica è il classico protidogramma comunemente impiegato nella diagnostica clinica. Nel protidogramma si distinguono l'albumina, le frazioni alfa1 e alfa2, la beta e la gamma globulina. Le immunoglobuline sono presenti in gran parte nella frazione gamma. Il protidogramma è una analisi utile per valutare la corretta funzionalità del fegato, la presenza di infiammazioni o di infezioni nell'organismo e può confermare il sospetto per la diagnosi di malattie neoplastiche e che richiedono ulteriori approfondimenti come il mieloma.

Segue un esempio di un protidogramma normale [a dx, nella colonna i valori di riferimento]:

ALBUMINA %	56.1 %	55.8 - 66.1
ALFA-1 globuline %	3.7 %	2.9 - 4.9
ALFA-2 globuline%	10.6 %	7.1 - 11.8
BETA-1 globuline%	6.6 %	4.7 - 7.2
BETA-2 globuline%	5.0 %	3.2 - 6.5
GAMMA globuline%	18.0 %	11.1 - 18.8
Albumina #	4.10 g/dl	3.90 - 4.60
Alfa-1 globuline #	0.27 g/dl	0.25 - 0.50
Alfa-2 globuline #	0.77 g/dl	0.50 - 0.80
Beta-1 globuline #	0.48 g/dl	0.40 - 0.60
Beta-2 globuline#	0.37 g/dl	0.20 - 0.45
Gamma globuline #	1.31 g/dl	0.75 - 1.35
RAPPORTO A/G	1.28	



Protidogramma elettroforetico.

Un comune esame di laboratorio, l'emocromo (meglio, esame *emocromocitometrico*), fornisce di per sé alcune informazioni fondamentali dalle quali partire per gli altri accertamenti diagnostici (in ambito routinario o in ambiente specialistico). Nell'esame emocromocitometrico è importante il calcolo del numero dei globuli bianchi per unità di volume e la formula leucocitaria.

Una *formula leucocitaria* normale comprende: neutrofilo tra 2.000-8.000/mmc (45-70%), eosinofilo tra 20 e 600/mmc (1-5%), basofilo tra 0-1%, linfociti tra 1.300-3.400/mmc (25-40%) e monociti tra 150-900/mmc (3-8%). Nella grande maggioranza della popolazione adulta, la concentrazione di leucociti si attesta tra le 4 e le 11 migliaia per millimetro cubo. Particolare attenzione si deve fare nel calcolo dei granulociti neutrofilo, che al di sotto di valori di 500/mmc sono indicativi di un grave deficit della risposta immunitaria.

Immunità anticorpo-mediata

Le immunoglobuline sono proteine ad attività anticorpale. Sono formate da quattro sub-unità polipeptidiche, due catene pesanti e due catene leggere legate tra loro attraverso un legame disolfuro: le catene pesanti sono di cinque tipi principali a cui corrispondono altrettante classi di Ig (G, M, D, A, E), alcune delle quali (G e A) suddivisibili in sottoclassi. Le Ig sono prodotte dai linfociti B (plasmacellule) in risposta ad uno stimolo antigenico e costituiscono la così detta immunità umorale. I valori di riferimento nell'adulto sono: IgG (tra 700 e 1400-1600 mg/dL), IgA (tra 70 e 400 mg/dL), IgM (tra 40 e 200-300 mg/dL). Le IgG e le IgA possono essere divise in sottoclassi (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4; IgA1 e IgA2). Le IgG sono tipicamente prodotte nella risposta secondaria e sono coinvolte in diversi eventi della risposta immunitaria (opsonizzazione, agglutinazione, attivazione del complemento, attività citotossica anticorpo mediata). Le IgG attraversano la placenta e proteggono il feto fornendo uno scudo che dura circa 3 mesi dopo la nascita. Le IgA sono gli anticorpi delle mucose e si riscontrano abbondantemente nelle secrezioni. Svolgono attività antibatterica, antivirale ed entrano in gioco nel meccanismo di agglutinazione. Le IgM includono gli anticorpi tipici della risposta primaria e sono, con le IgD, il recettore del linfocita B che riconosce l'antigene. Attivano in modo efficace il complemento, ma non sono dotate di un valido potere neutralizzante verso tossine e virus. Le IgE non vengono dosate in mg/dL perché la loro concentrazione è di base molto bassa. Esse non giocano solo il ruolo di molecole da ipersensibilizzazione, ma sono importanti per controllare le infezioni parassitarie e l'infestazione elmintica.

Studio delle sottopopolazioni linfocitarie

I linfociti sono le cellule depositarie della risposta immunitaria specifica e sono stati variamente tipizzati nel corso degli anni, identificando caratteristiche di membrana e proprietà funzionali. La metodica di laboratorio con la quale si studiano è la citometria a flusso. Questa, permette di identificare e quantizzare i linfociti T e B presenti nel sangue. I linfociti, in base alla specifica funzione alla quale sono destinati, grazie ai *cluster of differentiation* (marcatori di superficie), possono essere così caratterizzati: CD3 sono i linfociti T circolanti nel sangue, quelli dotati anche di CD4 (CD3+CD4+) sono le cellule *helper* che intervengono in varie risposte immunitarie e coadiuvano i linfociti B a produrre anticorpi. I linfociti CD3+ che hanno il marcatore CD8 sono definiti citotossici (agiscono direttamente sui batteri, virus o altre molecole, (svolgendo anche un'azione antineoplastica). Di relativamente più recente identificazione sono i linfociti T regolatori (*Treg*) contrassegnati da CD4+/CD25+ (hanno una funzione regolatrice sulle cellule helper). La famiglia dei linfociti B (che possiedono le immunoglobuline di membrana) è contrassegnata da CD19+ (molecola espressa sulla membrana citoplasmatica dei linfociti B). Altre cellule che entrano nel gruppo "standard" della risposta immunitaria cellulo-mediata sono le NK (*natural killer*). Si tratta di una particolare sottopopolazione diversa da T e B, in grado di sopprimere cellule infettate e agisce contro alcune fasi della crescita neoplastica. Producono varie citochine. Sono caratterizzate da CD16/CD56. Uno schema di riferimento nella pratica clinica è il seguente:

Linfociti T [CD3+] 55-85% [700-2500/mL];

Linfociti T helper [CD3+CD4+] 30-60% [400-1600 / mL];

Linfociti T citotossici [CD3+CD8+] 13-40% [190-1150 / mL]; *Linfociti B* [CD19+] 6-25% [75-500/mL];

NK [CD16+/CD56+] [10-12%]

CD4/CD8 rapporto: 1,2-2,2

Come orientarsi per la diagnosi nelle immunodeficienze primitive

Secondo le stime di quanto pubblicato su *J Clin Immunology* [2013;33:1-7] –*Primary Immunodeficiency Disease world wide: more common than generally thought* di A. Bousfiha et al. circa sei milioni di persone possono avere una IDP in tutto il mondo. In Europa si stimano 638.000 casi. In Africa 902.630. Gli autori concludono inoltre che le IDP, certo a maggior prevalenza in età pediatrica, sono fortemente sottorappresentate per gli adulti nei vari registri analizzati. Le IDP vanno inquadrare come fenomeni disregolatori, nei quali oltre alla maggiore suscettibilità alle malattie infettive, si osserva anche un maggior rischio di sviluppo di malattie autoimmuni e dei tumori; le IDP, un tempo definite come malattie rare, ora vanno considerate statisticamente più comuni di quanto si riteneva in passato (forme “convenzionali” e “non convenzionali”); la precocità della diagnosi evita danni anatomici al malato e può avere, per molti pazienti, un vero significato salvavita; il *counseling genetico* (l’analisi delle caratteristiche genetiche) dei familiari ha un valore importante per comprendere i rischi della trasmissione e la caratterizzazione funzionale del danno biologico. Gli aspetti pratici e le difficoltà diagnostiche, soprattutto per una reale possibilità di diffusione delle informazioni e la ricaduta sul territorio, hanno stimolato vari approcci utilizzando i sistemi *on line*. I medici in generale, ma anche gli specialisti delle IDP, sono spesso sollecitati dalle circostanze cliniche a prendere decisioni in condizioni non ottimali, in circostanze difficili, sotto stress e soprattutto senza informazioni complete. È quindi necessario avere una consapevolezza in tempo reale dei grandi progressi che si realizzano in questo settore, con la disponibilità di nuove informazioni e di nuovi approcci diagnostici e terapeutici. Nel settore delle IDP è soprattutto difficile, per il frequente sovrapporsi dei sintomi, avere in tempi brevi un inquadramento diagnostico corretto e si ha di conseguenza il pericolo di gravi ritardi diagnostici. Vari autori si sono occupati del problema e sono stati proposti sistemi di aggiornamento *on line* ai quali afferire per tentare di risolvere i complessi problemi di diagnostica differenziale. Registri, sistemi di database, sistemi esperti, biobanche, forniscono oggi un network di conoscenze alle quali afferire per migliorare l’approccio alla diagnosi e identificare anche nuove forme di patologia da deficit immunitario. La struttura di vari network si basa su: risorse generali disponibili nella letteratura; classificazioni e loro evoluzione; disponibilità di laboratori di genetica e di nuovi test di diagnostica; ruolo di registri internazionali delle IDP; disponibilità per le diagnosi genetiche ed un approccio nello studio di alterazioni genetiche candidate a nuove diagnosi di IDP; sistemi di supporto decisionale; risorse generali disponibili nella letteratura.

Sindrome di Sjögren - Approfondimento

Per la sindrome di Sjögren un primo approccio risale al 1993, un secondo venne proposto nel 2002, con ulteriore aggiornamento nel 2012 (ACR). L’ultima revisione è del 2016 (sistema integrato ACR-EULAR/*American College of Rheumatology - European League Against Rheumatism*), che include quattro elementi essenziali, ciascuno caratterizzato da un punteggio: a) positività per anticorpi anti-SSA (*Ro*) [punteggio 3]; b) biopsia di ghiandole salivari con evidenza di scialoadenite e infiltrazione linfocitaria con focus score $\geq 1/4$ mm² [per focus score (punteggio focale) si intende la presenza di cellule infiammatorie in 4/mm² in sezione ghiandolare di materiale proveniente dalla biopsia di una ghiandola salivare minore - punteggio 3]; c) evidenza obiettiva di coinvolgimento oculare con “ocular staining score ≥ 5 o van Bijsterveld score ≥ 4 [punteggio 1] o positività di Schirmer test [punteggio 1]; d) flusso salivare non stimolato inferiore o uguale a 0,1 mL/min. Il punteggio di inclusione per sindrome di Sjögren è dato dalla somma dei punteggi con valore soglia di 4 (quindi ≥ 4). Per soddisfare i criteri di inclusione deve essere quindi presente un punteggio ≥ 4 , con almeno un sintomo di secchezza oculare o orale e nessun criterio di esclusione [i criteri di esclusione sono una pregressa terapia radiante alla testa e collo, infezione di HCV confermata con test PCR, AIDS, sarcoidosi, amiloidosi, malattia del trapianto contro l’ospite. Malattia IgG4 correlata]. La presenza di un criterio di esclusione non consente la diagnosi di pSS.

Criteri di esclusione sono: precedenti trattamenti chemioterapici nella regione della testa e del collo, epatite C, sarcoidosi, amiloidosi, AIDS, malattia del trapianto contro l’ospite (GVHD), patologia IgG4 correlata.

Gli esami di laboratorio più utili nella diagnosi di Sindrome di Sjögren consistono nella ricerca degli anticorpi anti ENA (antigeni nucleari estraibili) rivolti contro le ribonucleo-proteine SSA/Ro, SSB/La; degli ANA, del FR (di tipo IgM) e degli anticorpi anti alfa-fodrina. È possibile, inoltre, il riscontro di AMA, ASMA e anticorpi anti CCP, anche se con minor frequenza. Nel 70% dei casi la VES risulta aumentata. La presenza di Ro/SSA è associata a una maggior durata di malattia, a un danno più severo delle ghiandole salivari, e a una maggior prevalenza di manifestazioni extraghiandolari.

Il riscontro degli ANA (80% dei casi) è maggiormente correlato al coinvolgimento degli organi interni e allo sviluppo di disordini linfoproliferativi. Malgrado l'aggiornamento sulla classificazione ACR del 2012, alcuni autori ritengono che possa essere ancora utilizzato il sistema secondo il precedente schema *dell'American-European Consensus Group* (AECG), che include sintomi soggettivi, parametri oggettivi, l'esame istologico e indagini sierologiche.

Vasculiti – forme classificate

Si riportano di seguito alcune delle forme classificate nella CHCC (Chapel Hill Consensus Conference) del 2012.

Vasculite dei grandi vasi (arterite temporale a cellule giganti, con panarterite granulomatosa associata a polimialgia reumatica, indurimento dell'arteria temporale, alterazioni della vista e presenza di noduli dolorosi sul cuoio capelluto o sulla fronte; sindrome di Takayasu, con classica asimmetria dei polsi, claudicatio intermittens, coinvolgimento dell'arteria aorta, patologia neurologica associata).

Vasculite dei vasi medi (poliarterite nodosa e malattia di Kawasaki).

Vasculite dei piccoli vasi (forme ANCA associate; granulomatosi con poliangerite caratterizzata da porpora palpabile, noduli, frequenti ulcere in arti superiori, faccia, cavo orale, positività per cANCA in circa il 60% dei pazienti, danni renali; sindrome di Churg-Strauss, definita anche *eosinophilic-granulomatosis with polyangiitis* con positività dei pANCA, interessamento polmonare ed asma con rinite allergica, poliangerite microscopica, orticaria vasculitica con ipocomplementemia, vasculite con anticorpi anti-membrana-basale, porpora di Schonlein-Henoch, vasculite crioglobulinemica).

Vasculite con coinvolgimento di vasi di grandezza variabile (morbo di Behcet, sindrome di Cogan).

Si segnalano inoltre la vasculite cutanea (forma leucocitoclasica, che riguarda gli organi interni solo nel 20% circa dei casi, e che si osserva in corso di varie patologie e statisticamente rappresenta la metà delle vasculiti che interessano la cute; sono possibili lesioni a carattere ulcerativo), e la crioglobulinemia HCV correlata (con elevata frequenza di ulcere, neuropatia periferica e glomerulonefrite). Una menzione particolare riguarda la porpora di Schonlein-Henoch, vasculite dei piccoli vasi, di prevalente interesse pediatrico. Sono colpiti di solito i maschi e la maggiore incidenza è segnalata nella stagione primaverile. Si caratterizza per la presenza di una porpora palpabile agli arti inferiori e glutei, ad andamento intermittente. Anche gli adulti sono interessati e di solito l'andamento clinico è variabile. Le artralgie sono costanti e riguardano in modo particolare ginocchia e caviglie. Sono descritti anche gravi conseguenze con emorragie e ulcere intestinali, ma non sono frequenti. In circa il 50% dei casi si segnala una glomerulonefrite con proteinuria ed ematuria, che ha nella maggior parte dei casi andamento favorevole; la biopsia potrà dimostrare depositi di IgA e frazione del complemento (piccoli vasi del derma).

La poliarterite nodosa (in passato, con qualche confusione definitoria, detta panarterite nodosa) è un'inflammazione necrotizzante a carico dei medi vasi. È possibile un'etiologia virale. Si distingue, in prima approssimazione, una forma cutaneo-sistemica e una variante prevalentemente cutanea. Le manifestazioni cutanee si localizzano di solito agli arti inferiori e si caratterizzano per rash, la livedo-reticularis, la porpora, l'evoluzione nodulare e alcune lesioni su base ischemica. Il rischio poliviscerale vede coinvolti vari organi e apparati (ipertensione arteriosa, patologia renale e polmonare).

Un'altra forma di vasculite dei vasi di medio-grosso calibro è l'arterite di Horton (ben nota anche come arterite temporale o arterite a cellule giganti). Si manifesta nell'età adulta, in genere dopo i 60-65 aa di età,

con prevalente coinvolgimento del sesso femminile. Si associa in circa il 50% dei casi a polimialgia reumatica. Si tratta di una panarterite granulomatosa a cellule giganti. Il sintomo caratteristico è la cefalea temporale monono-bilaterale. A seconda del distretto anatomico interessato, per esempio, sono possibili disturbi masticatori tipo claudicatio intermittens. L'indurimento dell'arteria temporale è ben obiettivabile e sono apprezzabili noduli con dolore sul cuoio capelluto. Amaurosi e diplopia sono causati dall'interessamento dell'arteria oftalmica. Nell'ambito delle vasculiti l'approccio del laboratorio è di particolare rilievo, sia con parametri aspecifici, sia mediante ricerca mirata. Per esempio, si riscontra un decremento delle frazioni complementari C3 e C4 in forme cutanee e sistemiche (e.g. sindrome di Sjögren e crioglobulinemia HCV-correlata). I valori di *VES* e *proteine di fase acuta* (PCR, fibrinogeno, mucoproteine) risultano molto elevati in caso di vasculite cutaneo-sistemica (poliarterite nodosa, arterite di Horton, m. di Wegener). Vanno sempre considerati gli indici di funzionalità renale (creatininemia, azotemia, uricemia, clearance della creatinina e le alterazioni dell'esame delle urine (e.g. ematuria, proteinuria, cilindruria), che possono essere indicativi di un danno renale anche grave. La positività di ANA, degli anticorpi anti ENA, degli anticorpi-anti ds-DNA, può confermare una connettivopatia sistemica. La ricerca di ANCA e anticorpi anti endotelio è importante per confermare una forma di vasculite sistemica o cutaneo-sistemica.

AUTOVALUTAZIONE

1. **La risposta immunitaria dipende da cellule fagocitarie e anticorpi:**
 - a. vero
 - b. falso
 - c. dal tipo di infezione
 - d. solo per le allergie

2. **La risposta immunitaria innata consente il riconoscimento selettivo dell'antigene e agisce rapidamente grazie alla memoria:**
 - a. sempre
 - b. solo per i virus
 - c. nell'organismo in fase di maturazione
 - d. l'affermazione è falsa

3. **I linfociti sono responsabili della risposta immunitaria adattativa:**
 - a. sempre
 - b. perché derivano dal midollo osseo
 - c. quando sono in fase di maturazione
 - d. solo quando si trovano nella milza

4. **La sigla CD sta per cluster of differentiation, e viene usata per:**
 - a. caratterizzare i linfociti B
 - b. identificare cellule neoplastiche
 - c. tipizzare la maturazione dei linfociti nel tempo
 - d. tutte le affermazioni sono vere

5. **Possiamo misurare nel sangue la concentrazione dei linfociti; nella persona sana:**
 - a. i linfociti T sono più numerosi dei linfociti B
 - b. i linfociti si localizzano nella milza e nei linfonodi
 - c. producono citochine e anticorpi
 - d. tutte le precedenti sono vere affermazioni

6. **Le immunodeficienze si distinguono in forme geneticamente determinate (IDP, Immunodeficienze Primitive) o acquisite per varie cause (IDS, Immunodeficienze Secondarie):**
 - a. le IDP sono generalmente rare
 - b. le IDS sono più frequenti nel sesso femminile
 - c. le IDP si manifestano sempre nel primo anno di vita
 - d. le IDS sono tipiche dell'età adulta

7. **Le IDP si manifestano con un alto rischio di contrarre infezioni, che tendono ad assumere:**
 - a. maggiore severità clinica
 - b. sono causate solo da agenti patogeni opportunisti
 - c. nelle forme batteriche la risposta agli antibiotici è inefficace
 - d. di solito non si associa la febbre

- 8. Si può sospettare la diagnosi di IDP ricorrendo, in età pediatrica, a punti critici di riferimento:**
- si, in base a una tabella dell'ESID (European Society for Immunodeficiencies)
 - no, perché non si conosce il background genetico del paziente
 - in rapporto agli agenti patogeni identificati
 - se la febbre ricompare dopo aver concluso un ciclo di antibiotici
- 9. La malattia da HIV (AIDS):**
- si associa a maggior rischio di crescita neoplastica
 - può essere sospettata solo se si manifestano infezioni gravi dopo il contagio (entro un mese)
 - è curabile con farmaci antiretrovirali se i linfociti T sono numerosi
 - nessuna delle precedenti affermazioni è vera
- 10. Il termine di IDP non convenzionali nasce dall'osservazione che:**
- nel malato è presente il difetto o l'assenza di una sola componente nel quadro della risposta immunitaria
 - il deficit espone l'organismo ad una sola specifica infezione
 - i difetti genetici riguardano in gran parte la risposta immunitaria innata
 - tutte le affermazioni sono vere
- 11. Le IDS sono più frequenti delle IDP e si manifestano in un organismo precedentemente sano; identificare quale delle seguenti affermazioni è falsa:**
- colpiscono prevalentemente il sesso maschile
 - la loro evoluzione clinica è tendenzialmente reversibile se vengono eliminate le cause che l'hanno determinata
 - il morbillo può causare uno stato di depressione immunitaria transitoria e favorire l'instaurarsi di complicazioni (per esempio polmonite)
 - l'età neonatale e l'invecchiamento sono predisponenti a IDS per la presenza di un sistema immunitario meno efficace
- 12. Ogni medico è in grado di sospettare la presenza di uno stato di immunodepressione; punti essenziali sono:**
- un'anamnesi accurata (soprattutto familiare)
 - l'identificazione della comparsa dei sintomi (respiratori e dell'apparato digerente) nel corso del tempo
 - il recidivare delle infezioni batteriche ma non virali
 - la risposta c non è vera
- 13. L'agammaglobulinemia X-linked, identificata da O.C. Bruton, è stato il primo deficit immunitario descritto. Per la diagnosi di questa patologia è fondamentale:**
- disporre del protidogramma elettroforetico
 - disporre degli antibiotici per curare le malattie infettive conseguenti al difetto immunitario
 - l'osservazione clinica continua
 - la correlazione "logica" dei parametri a, b e c

- 14. La diagnosi di X-linked agammaglobulinemia è caratterizzata dal decremento delle IgG, IgA e IgM; in corso di infezioni recidivanti si osserva un aumento del volume dei linfonodi:**
- quando l'agente patogeno è un virus
 - se il bambino affetto dalla malattia ha meno di 6 mesi di vita
 - quando una terapia antibiotica è inefficace
 - mai
- 15. L'Immunodeficienza Comune Variabile è un deficit della risposta anticorpale caratterizzato da varie alterazioni delle cellule immunocompetenti; nel sospettare questa forma di patologia è necessario considerare:**
- che ICV ha un'insorgenza relativamente tardiva (anche dopo i 40 anni di età)
 - si manifesta sempre se all'anamnesi familiare un parente di primo grado ha avuto un difetto immunitario
 - l'epatosplenomegalia non si manifesta mai
 - non si associano malattie autoimmuni
- 16. Dopo l'infezione da HIV l'evoluzione clinica assume diversi caratteri:**
- stato clinico inizialmente silente in circa l'80% dei casi
 - andamento acuto all'esordio con quadro talora di tipo simil mononucleosico
 - grave stato con infezioni se i linfociti T CD4+ sono meno di 200/mm³
 - le tre condizioni a, b e c sono possibili
- 17. Il sarcoma di Kaposi può far sospettare la presenza di una malattia da HIV:**
- solo in età pediatrica
 - no
 - si
 - solo se il deficit immunitario non è conclamato
- 18. Il protidogramma elettroforetico consente di far diagnosi di alcune patologie; quale non è correlata al protidogramma:**
- mieloma
 - psoriasi
 - deficit delle gammaglobuline
 - tutte le precedenti
- 19. Nell'esame emocromocitometrico, se il numero dei leucociti neutrofilici scende al di sotto di 500/mm³:**
- si ha un maggior rischio di infezioni
 - le infezioni compaiono solo se i linfociti T sono ridotti
 - le infezioni si manifestano se il paziente è diabetico
 - le infezioni aumentano se sono di origine virale.
- 20. Le IDP devono essere considerate comunque malattie rare di sola competenza specialistica:**
- no
 - sono sospettabili nella pratica clinica comune
 - solo negli adulti
 - se all'anamnesi si ha una familiarità per agammaglobulinemia

21. Il Lupus Eritematoso Sistemico è anche correlato al ruolo degli estrogeni:

- a. sì
- b. qualche volta
- c. nella fase di sviluppo adolescenziale
- d. mai

22. Nella nefrite lupica è importante la diagnosi istologica; nella classe V il numero dei glomeruli coinvolti è inferiore al 50%:

- a. no
- b. sì
- c. nei casi più gravi
- d. dipende dalla terapia effettuata prima della biopsia

23. Per diagnosticare il LES sono utili vari parametri: l'anemia emolitica può far sospettare un LES?

- a. sì
- b. quando c'è stata anche una sola manifestazione febbrile
- c. sì, ma solo quando c'è un coinvolgimento renale
- d. come singola manifestazione mai se il paz. è allergico

24. Gli ANA non sono specifici per il LES però:

- a. si associano ad altre connettiviti in fase acuta
- b. si associano anche agli anticorpi anti DNADs
- c. sono correlati all'evoluzione vasculitica
- d. di solito non vengono richiesti negli esami di laboratorio

25. La sindrome da anticorpi anti fosfolipidi è

- a. presente in circa il 20% delle donne che hanno aborti ricorrenti
- b. si manifesta talora in corso di LES
- c. è possibile che l'interessamento cutaneo sia il primo segno della patologia
- d. tutte le affermazioni sono vere

26. In corso di sclerodermia/sclerosi sistemica varie cellule risultano attivate; quale condizione è corretta:

- a. ruolo critico svolgono i fibroblasti che secernono collagene in eccesso e determinano la fibrosi
- b. gli uomini sono più colpiti delle femmine
- c. le lesioni cutanee sono tardive
- d. nessuna delle affermazioni è vera

27. La morfea è una forma di sclerodermia localizzata:

- a. nel sesso femminile
- b. quando si somministrano farmaci antireumatici
- c. dopo lesioni traumatiche locali
- d. è un aspetto clinico della malattia

- 28. Nella procedura di diagnosi di sclerodermia è importante:**
- la storia familiare
 - il danno renale
 - la miocardite
 - l'impiego della capillaroscopia
- 29. La sindrome di Sjogren può manifestarsi in forma primitiva o in associazione con altre patologie autoimmuni; in generale**
- il sesso femminile è quello meno colpito
 - la secchezza oculare e orale sono tipici
 - i pazienti hanno difficoltà a deglutire cibi liquidi
 - i polmoni non sono mai interessati dal processo morboso
- 30. La dermatomiosite è:**
- una malattia infiammatoria idiopatica
 - si caratterizza spesso con il segno di Gottron
 - le manifestazioni cutanee possono precedere di anni il coinvolgimento muscolare
 - a, b e c sono corrette
- 31. Le vasculiti hanno rappresentato un problema complesso ai fini di un corretto inquadramento. In base al criterio CHCC del 2012 si considerano:**
- vasculite dei grandi vasi, dei medi vasi, dei piccoli vasi, vasculite con coinvolgimento di vasi di grandezza variabile
 - VES e PCR difficilmente sono elevati
 - la ricerca degli anticorpi anti-endotelio è inutile
 - il laboratorio ha scarsa importanza nella diagnosi delle vasculiti.
- 32. Nell'ambito delle allergie, ai fini della diagnosi, ha importanza:**
- la raccolta accurata dell'anamnesi nella sua interezza (familiare, fisiologica, patologica remota e patologica prossima)
 - il frequente ricorso ad uso di antibiotici
 - l'assenza dei sintomi al momento della visita medica
 - tutte le precedenti sono vere
- 33. Tutte le manifestazioni allergiche hanno come meccanismo d'azione il ruolo svolto dalle IgE**
- vero
 - falso
 - se il paziente ha un deficit immunitario
 - in corso di altra patologia, per esempio bronchite virale
- 34. Le riniti allergiche, spesso a carattere stagionale perché correlate alla presenza dei vari pollini nell'aria, sono:**
- non rischiose per la vita
 - possono evolvere verso l'asma
 - devono essere trattate con terapia desensibilizzante sempre
 - di solito guariscono se dipendono da polveri ambientali

35. Nelle reazioni allergiche da farmaco:

- a. la cute è l'organo più frequentemente interessato
- b. vanno sempre ripetuti i test "in vivo" per la conferma del sospetto diagnostico
- c. le reazioni da farmaco sono sempre di tipo immediato (pochi minuti)
- d. il fenomeno non è possibile nei deficit immunitari

36. Un problema sempre più frequente per il medico è la diagnosi di allergie alimentari:

- a. i segni clinici sono vari ma il prurito non viene segnalato
- b. gran parte dei fenomeni sono da ipersensibilità immediata IgE dipendente
- c. le allergie da farmaci si manifestano solo dopo l'adolescenza
- d. una reazione allergica da farmaco non mette mai a rischio la vita del paziente

37. Nella sindrome orticaria-angioedema:

- a. la causa rimane spesso sconosciuta
- b. per praticità si distinguono alcune varianti: spontanea, fisica, mista, tipica dell'età infantile
- c. chi pratica sport non soffre di questa patologia
- d. gli attacchi sono prevalentemente notturni, dopo una cena abbondante

38. Nell'approccio diagnostico nel sospetto di allergia a veleno di imenotteri:

- a. l'anamnesi è fondamentale
- b. i test in "vivo" sono importanti ma vanno effettuati in ambiente protetto perché la loro esecuzione può indurre shock anafilattico
- c. è utile disporre del pungiglione se prelevato nella sede della puntura (il pungiglione viene perduto dalle api ma non dalle vespe)
- d. tutte le affermazioni sono vere

Risposte esatte: 1/a - 2/d - 3/a - 4/d - 5/d - 6/a - 7/a - 8/a - 9/a - 10/d - 11/a - 12/d - 13/d - 14/d - 15/a - 16/d - 17/c - 18/b - 19/a - 20/a - 21/a - 22/a - 23/a - 24/b - 25/d - 26/a - 27/d - 28/d - 29/b - 30/d - 31/a - 32/a - 33/b - 34/b - 35/a - 36/b - 37/a - 38/d

GLOSSARIO

- **Ac anti-cardiolipina:** autoanticorpi diretti contro la cardiolipina, un fosfolipide di cui è ricca la membrana interna dei mitocondri. Fanno parte del gruppo di autoanticorpi rilevati nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi, caratterizzata da trombosi venose e/o arteriose ricorrenti e poliabortività.
- **Ac anti-dsDNA:** anticorpi diretti contro il DNA a doppia elica. Sono presenti in varie malattie autoimmuni e più frequentemente nel LES.
- **Ac anti-Jo-1:** anticorpi anti-nucleo estraibili (ENA) diretti contro l'enzima citoplasmatico histidyl-tRNA sintetasi. Può essere considerato un marker specifico per le miopatie idiopatiche infiammatorie ed è frequentemente riscontrato nei soggetti affetti da dermatomioste / poliomiosite.
- **Ac anti-PM-Scl:** anticorpi anti-nucleo estraibili (ENA) diretti contro complessi peptidici nucleolari. Vengono riscontrati nei pazienti affetti da sclerosi sistemica associata a miosite.
- **Acanti-RNP:** anticorpi anti-ribonucleo-proteine. Sono un gruppo di anticorpi diretti contro gli antigeni nucleari estraibili (ENA). Si possono rilevare in varie malattie autoimmuni.
- **Ac anti-Smith:** anticorpi anti-Smith antigen. Sono anticorpi diretti contro alcune componenti delle ribonucleo-proteine (RNP), in particolare contro la RNP-U1. Sono presenti in varie malattie autoimmuni, specialmente nel LES.
- **Ac anti-SSA/Ro:** antibody anti-Sjögren syndrome antigen A. Fanno parte degli anticorpi diretti contro gli antigeni nucleari estraibili (ENA). Sono più frequentemente presenti nella Sindrome di Sjögren e nel LES.
- **Ac anti-SSB/La:** antibody anti-Sjögren syndrome antigen B. Fanno parte degli anticorpi diretti contro gli antigeni nucleari estraibili (ENA). Sono più frequentemente presenti nella Sindrome di Sjögren e nel LES.
- **Adalimumab:** anticorpo monoclonale umanizzato anti-TNF-alfa.
- **ADCC:** antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. Risposta immunitaria nella quale si ha una cooperazione tra cellule effettrici e anticorpi contro un determinato bersaglio. Fa parte dell'immunità adattiva.
- **AGEP:** acute generalised exanthematous pustulosis. Reazione da farmaco severa, caratterizzata dalla comparsa di pustole sterili. Va posta in diagnosi differenziale con la psoriasi pustolosa generalizzata di von Zumbusch.
- **AIDS:** acquired immunodeficiency syndrome. Malattia infettiva cronica, caratterizzata da immunodeficienza. È causata dai retrovirus umani HIV-1 o HIV-2.
- **Allergene:** sostanza in grado di produrre una sensibilizzazione allergica.
- **Allergia:** risposta immune dell'organismo caratterizzata da risposte anomale di particolari anticorpi (detti reagine allergiche) verso sostanze apparentemente innocue (e.g. pollini).
- **ANA:** anticorpi anti nucleo. Presenti in diverse patologie autoimmuni, sono auto-anticorpi prodotti dall'organismo, diretti contro antigeni self localizzati all'interno del nucleo delle cellule.
- **Anafilassi:** reazione allergica grave e specifica che si verifica dopo il contatto con un antigene in un soggetto già sensibilizzato. La reazione si caratterizza per l'insorgenza di shock anafilattico.
- **ANCA:** anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili. Sono auto-anticorpi prodotti dall'organismo, diretti contro antigeni self localizzati all'interno del citoplasma dei neutrofili. Si possono suddividere in c-ANCA (cytoplasmic-ANCA) e p-ANCA (perinuclear-ANCA), in base alla disposizione che assumono legandosi a neutrofili. Sono associati con alcune forme di vasculiti.
- **Anticorpo:** glicoproteina prodotta dalle plasmacellule. Gli anticorpi sono diretti contro uno specifico antigene.
- **Antigene:** sostanza estranea all'organismo, che introdotta nello stesso interagisce in forma specifica con il sistema immunitario, provocando la risposta dell'organismo.
- **APC:** antigen presenting cell. Si tratta di cellule del sistema immunitario, tra cui macrofagi, linfociti B, monociti e cellule dendritiche, che rendono le molecole estranee compatibili con la risposta specifica dei linfociti T-helper. Sono dotate di molecole MHC-II.

- **APS:** sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (anti-phospholipid antibody syndrome, APS in inglese). Si tratta di una sindrome autoimmune caratterizzata da trombosi venose e arteriose e poliabortività. Può essere isolata (forma primaria) o associata ad altre malattie autoimmuni, tra cui il LES (forma secondaria). Nel siero dei pazienti vengono riscontrati lupus anticoagulant (LAC), anticorpi anti-cardiolipina e/o anti-beta2 glicoproteina-I (anti- β 2GPI).
- **CK:** creatinichinasi. Transferasi che catalizza la trasformazione della creatina in fosfocreatina.
- **Crioproteine:** sono proteine sieriche (IgG, IgA o IgM) che precipitano reversibilmente a temperature basse, inferiori a 4 °C. Si distinguono una forma monoclonale, una policlonale e una mista. Si possono riscontrare nelle patologie neoplastiche ematologiche, nella macroglobulinemia e in alcune malattie infettive e autoimmuni. Determinano iperviscosità ematica.
- **Fattore reumatoide:** classe di anticorpi diretti contro la porzione Fc delle IgG. Questa classe di anticorpi risulta elevata in diverse patologie, tra cui l'artrite reumatoide, la sindrome di Sjögren, il LES. Maggiore è il livello di fattore reumatoide sierico, maggiori sono il grado di interessamento articolare e il rischio di coinvolgimento sistemico.
- **AST:** aspartato aminotransferasi. Conosciuta anche con l'acronimo GOT, è una delle transaminasi epatiche.
- **ALT:** alanina aminotransferasi. Conosciuta anche con l'acronimo GPT, è una delle transaminasi epatiche.
- **HLA:** human leukocyte antigen. Detto anche complesso maggiore di istocompatibilità, rappresenta una serie di geni raggruppati in 3 classi che permette al sistema immunitario di distinguere tra *self* e *non-self*. HLA-B8 fa parte della prima classe, HLA-DR3 e HLA-DR4 della seconda.
- **IFN- α :** interferon alfa. Citochina prodotta principalmente dai monociti/macrofagi. È coinvolta nella risposta anti-virale, anti-parassitaria e anti-proliferativa. È utilizzata anche come farmaco in alcune patologie, tra cui le epatiti virali croniche e i linfomi cutanei.
- **IFN- γ :** interferon gamma. Citochina prodotta principalmente dai linfociti NK. Gioca un ruolo cruciale nell'immunità diretta contro i patogeni esterni, principalmente quelli virali.
- **Ig-E:** immunoglobuline di isotipo E, prodotte dalle plasmacellule in risposta al contatto tra linfociti T helper di tipo 2 e antigeni di superficie parassitari ed elmintici o allergeni. Il legame dell'antigene/allergene alle Ig-E presenti sulla superficie di mast-cellule e basofili ne induce la degranolazione e il rilascio di mediatori vasoattivi, responsabili delle reazioni di anafilassi sistemica e localizzata.
- **IL-1:** citochina prodotta principalmente dai fagociti mononucleati attivati la cui funzione principale è quella di mediare le risposte infiammatorie nell'immunità innata. Stimola la produzione di chemochine e di proteina della fase acuta.
- **IL-10:** citochina prodotta dai linfociti T helper e dai macrofagi attivati. La sua principale funzione è quella di inibire la risposta infiammatoria e di mantenere l'omeostasi delle reazioni immunitarie innate e cellulo-mediate.
- **IL-17:** citochina prodotta dai linfociti T helper 17. Ha un ruolo importante sia nella risposta infiammatoria contro gli agenti patogeni sia nella patogenesi delle malattie allergiche e autoimmuni. Stimola la produzione di diverse citochine proinfiammatorie e delle metallo-proteasi.
- **IL-2:** citochina prodotta dai linfociti T attivati. Agisce in modo autocrino stimolando la proliferazione degli stessi linfociti T e la loro regolazione. Inoltre, stimola la proliferazione e la differenziazione delle cellule NK e dei linfociti B.
- **IL-6:** citochina prodotta da molti tipi cellulari. Stimola la sintesi di proteina di fase acuta e la crescita dei linfociti B.
- **IL-17:** interleuchina 17, citochina pro-infiammatoria.
- **Immunità adattiva:** risposta immunitaria acquisita specifica, grazie alla quale l'organismo reagisce nei confronti di una sostanza estranea. Viene suddivisa in immunità cellulo-mediata e umorale.
- **Immunità attiva:** risposta dell'organismo nei confronti di un agente patogeno. Si realizza con attivazione cellulare, sintesi di anticorpi e intervento di diversi mediatori chimici.

- **Infliximab**: anticorpo monoclonale umano-murino chimerico diretto contro il TNF-alfa.
- **LAC**: lupus anticoagulante. Immunoglobulina che si lega ai fosfolipidi e alle proteine poste sulla membrana cellulare. Ha attività protrombotica.
- **LDH**: lattato deidrogenasi. È un indice aspecifico di danno muscolare. Può essere elevato in alcune patologie autoimmuni, tra cui la dermatomiosite.
- **MAAs**: myositis associated antibodies. Anticorpi antinucleo miosite-associati.
- **MCSF**: macrophage colony-stimulating factor. Fattore di crescita stimolante le colonie dei macrofagi.
- **Methotrexate**: farmaco antineoplastico e antireumatico. Antagonista competitivo dell'acido folico, interferisce con la sintesi e la riparazione del DNA e la proliferazione cellulare.
- **MHC-I**: major histocompatibility complex I: gruppo di geni localizzati nel cromosoma 6, che codificano per svariate proteine. Le molecole appartenenti allo MHC-I sono espresse su tutte le cellule nucleate dell'organismo umano.
- **MSAs**: myositis specific antibodies. Anticorpi miosite-specifici.
- **Patch-test**: test che consente di identificare le sostanze responsabili di una dermatite da contatto. Un cerotto contenente gli apteni da testare viene lasciato a contatto con la cute del dorso del paziente per 48-72 ore per valutare la reazione ritardata (IV tipo secondo Gell e Coombs), che si manifesta con reazioni eczematose.
- **PCR**: proteina C reattiva. Proteina della fase acuta. È un indice di infiammazione.
- **Perforina/granzima B**: proteine responsabili dell'attività citotossica dei linfociti citotossici. Queste due molecole agiscono in sinergia per innescare l'apoptosi cellulare.
- **Perforina**: proteina citolitica contenuta nei granuli di linfociti citotossici e cellule NK.
- **Prick-test**: test che permette di diagnosticare allergie verso specifici allergeni. Viene posta una goccia di estratto di allergene purificato sulla cute, in genere dell'avambraccio, del paziente, si punge la zona in modo da far penetrare la sostanza e dopo 20 minuti si rileva la reazione che, se positiva, è rappresentata dallo sviluppo di un pomfo, che è la manifestazione cutanea di una reazione Ig-E mediata, ovvero di tipo I secondo la classificazione di Gell e Coombs.
- **Recettore Fc**: recettori per le catene pesanti delle immunoglobuline.
- **Teleangectasia**: dilatazione di vasi sanguigni superficiali di forma ramificata, lineare, tortuosa, di colore rosso-bluastro.
- **T-helper 1**: sottopopolazione linfocitaria di linfociti T CD4+ secernente IL-2, IFN- γ e TNF- γ , con attività cellulo-mediata, fondamentale nell'ipersensibilità ritardata e nell'attivazione dei linfociti T citotossici.
- **T-helper 17**: sottopopolazione di linfociti T helper caratterizzata dalla produzione di IL-17 e da funzioni pro-infiammatorie, utili durante le infezioni. La loro disregolazione è associata ai disordini autoimmuni.
- **Tirosinasi**: enzima implicato nel processo di sintesi della melanina. Se mutato, può determinare la comparsa dell'albinismo oculocutaneo di tipo 3, in cui le alterazioni a carico dell'apparato visivo sono più lievi rispetto alle altre forme.
- **TLR 4**: like receptor 4. Proteina necessaria al riconoscimento dei patogeni e all'attivazione dell'immunità innata.
- **TNF- α** : tumor necrosis factor alfa. Citochina appartenente alla superfamiglia dei TNF coinvolta nell'infiammazione sistemica. Viene prodotta principalmente dai macrofagi. Il gene umano del TNF è posizionato nel locus 6p21.3.
- **Toll-like receptors**: proteine transmembrana che giocano un ruolo fondamentale nella risposta immunitaria innata. Sono in grado di riconoscere differenti strutture batteriche e virali, tra cui l'RNA virale a doppia elica, il lipopolisaccaride batterico e il DNA batterico.
- **VES**: velocità di eritrosedimentazione, di aggregazione dei globuli rossi, della loro separazione dal plasma, indice di infiammazione sistemica.

BIBLIOGRAFIA

- Abdelhakim S, Cafone J, Basak RB. Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency. *Indian J Paediatr Dermatol* 2017;18:155-9
- Aiuti F & Luzi G Il nostro meraviglioso sistema immunitario Ed. Guerini & Associati (2015 - Milano)
- Aiuti F New forms of “nonconventional” Primary immunodeficiencies. *Intern Trends in Immunity* 2016; 4: 1 – 10
- Barsotti S, Bruno C et al. One year in review 2017: systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35(suppl.106):S3-S20
- Barsotti S, Stagnaro C and Della Rossa A: Systemic sclerosis: a critical digest of the recent literature. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33 (Suppl. 91): S3-14.
- Both T, Dalm VA, van Hagen PM, van Daele PL Reviewing primary Sjögren’s syndrome: beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci.* 2017 ; 23-14(3):191-200.
- Bousfiha A et al. The 2015 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies *J Clin Immunol* 2015; 35: 727 - 738.
- Bradley A. L. et al. Laboratory Diagnosis of Primary Immunodeficiencies *Clinic Rev Allerg Immunol* 2014; 46:154 -168.
- Fanouriakis A, et al. Evolving Concepts in Systemic Lupus Erythematosus. *Isr Med Assoc J.* 2016; (12):749-753.
- Goules AV, Kapsogeorgou EK, Tzioufas AG. Insight into pathogenesis of Sjögren’s syndrome: Dissection on autoimmune infiltrates and epithelial cells. *Clin Immunol.* 2017;182:30-40.
- Immune Deficiency Foundation. *Patient & Family Handbook for Primary Immunodeficiency Diseases*, 5th Edition; 2013.
- Janeway CA Jr. How the immune system works to protect the host from infection: a personal view. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(13):7461-7468.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference on Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1-11
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37(2):187-192.
- Yatim KM, Lakkis FG. A brief journey through the immune system. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(7):1274-1281.
- Kuhn A et al Lupus erythematosus revisited. *Semin Immunopathol.* 2016 Jan;38(1):97-112.
- Luo YB, Mastaglia FL. Dermatomyositis, polymyositis and immune-mediated necrotising myopathies. *Biochimica et Biophysica Acta* 2015; 1852:561-692.
- Merashli M, Noureldine MH, Uthman I, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: an update. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(6):653-662.
- Reddy P. Laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome. *South Med J.* 2013; 106:439-446.
- Samarghitean C, Ortutay C, Vihinen M. Systematic classification of primary immunodeficiencies based on clinical, pathological, and laboratory parameters. *J Immunol.* 2009;183(11):7569-7575.
- Stagnaro C, Cioffi E, Talarico R, Della Rossa A. Systemic vasculitides: a critical digest of the most recent literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(2 Suppl 89):S-145-54.
- Teos LY, Alevizos I. Genetics of Sjögren’s syndrome. *Clin Immunol.* 2017;182:41-47.
- Van Den Hoogen F, Khanna d et al. Classification criteria of systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *ArthritisRheum.* 2013; 65:2737-47.