

# Parte I

**DEFINIZIONE E CAUSE DEL LES**



*Dott. Andrea Doria*

*Cattedra e Divisione di Reumatologia, Università di Padova*

Il principale desiderio di chi si ammala, a parte quello di guarire, è conoscere la malattia da cui è affetto e a cosa essa è dovuta.

Vi sono alcune malattie che sono semplici da illustrare ai “non addetti ai lavori”, altre invece richiedono un maggior impegno nel farlo, sia da parte del medico che spiega, sia da parte del paziente che ascolta. Ad esempio, tutti sanno cosa sono i batteri o i virus e capiscono facilmente cos'è una malattia infettiva (polmonite, influenza, epatite virale, etc) e come essa possa essersi sviluppata.

Il lupus è invece una malattia difficile da illustrare. Infatti, le cause non sono note mentre i meccanismi che portano allo sviluppo della malattia sono conosciuti solo in parte e piuttosto complessi.

In questo libro, dedicato ai pazienti, cercheremo, per quanto è possibile, di affrontare anche gli argomenti più difficili utilizzando un linguaggio semplice e comprensibile alla maggior parte dei lettori.

## **Perché si chiama lupus?**

L'origine della denominazione “lupus” è incerta. La parola “lupus” fu utilizzata per numerosi secoli per indicare malattie della pelle a carattere ulcerativo che nel tempo portavano alla formazione di cicatrici simili a quelle prodotte dal morso del lupo. Successivamente il termine fu associato all'aggettivo “eritematoso” per descrivere il colore rossastro delle manifestazioni cutanee e per distinguerlo da altre malattie dermatologiche ed infine venne aggiunto anche l'aggettivo “sistemico” per indicare quelle forme di malattia in cui oltre alle manifestazioni cutanee erano presenti anche manifestazioni a carico di altri organi. Al giorno d'oggi si classificano come “lupus eritematoso sistemico” (LES) anche le forme cliniche senza impegno cutaneo.

## **Chi è colpito da lupus?**

Attualmente si ritiene che vi sia un paziente affetto da LES ogni 5.000 abitanti. Secondo questa stima in Italia vi sarebbero 11.000 pazienti affetti da questa malattia.

Colpisce le donne con una frequenza 10 volte maggiore rispetto agli uomini. Nelle donne, inoltre, l'esordio della malattia è più frequente nell'età fertile, mentre nell'uomo la frequenza è simile nelle varie fasce d'età (Figura 1).

### Qual è la causa della malattia?

La causa precisa della malattia non è a tutt'oggi nota. Si ritiene comunque che intervengano più fattori contemporaneamente o in successione. Si tratta verosimilmente di fattori presenti nell'ambiente come microorganismi, in particolare certi tipi di virus, o sostanze tossiche tra cui alcuni tipi di farmaci.

Va subito chiarito che non si tratta di una malattia infettiva e pertanto non è trasmissibile per contatto tra persona e persona (di qualsiasi tipo esso sia).

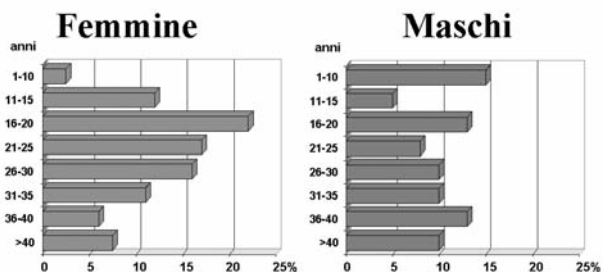
Probabilmente però non è sufficiente che una persona incontri il microorganismo o la sostanza tossica perché si sviluppi la malattia; è infatti indispensabile che la persona sia geneticamente predisposta.

### Che cos'è la predisposizione genetica per il lupus?

Si tratta della predisposizione ad ammalarsi di lupus. Questo concetto non coincide con quello di malattia ereditaria. Infatti, mentre nelle malattie ereditarie i genitori trasmettono ai figli la malattia, nel lupus si eredita solamente la predisposizione ad ammalare. La questione è piuttosto complessa, cercando di semplificarla potremmo dire che nel caso del lupus si ereditano alcuni geni specifici che regolano la risposta immunitaria. Ricordo che per risposta immunitaria si intende tutta quella serie di fenomeni che portano alla formazione di anticorpi. Queste sostanze vengono prodotte quando il sistema immunitario dell'uomo viene a contatto con una sostanza estranea all'organismo (virus, batteri o altro). Le persone che possiedono nel loro patrimonio genetico i geni che conferiscono la predisposizione alla malattia hanno la tendenza a sviluppare, in determinate circostanze e per effetto di stimoli ancora sconosciuti, risposte immunitarie anomale, cioè sbagliate, con produzione di autoanticorpi.

**Figura 1**

*Frequenza di esordio del LES nelle diverse fasce d'età.*



### **Cosa sono gli autoanticorpi?**

Gli autoanticorpi sono anticorpi che, anzichè essere diretti contro sostanze estranee, sono diretti contro costituenti propri dell'organismo stesso. Si conoscono diversi tipi di autoanticorpi: quelli più caratteristici del lupus sono gli anticorpi antinucleo. Ne esistono di diversi tipi e nel lupus si trovano frequentemente gli anticorpi anti-DNA nativo, anti-Sm, anti-nRNP ed anti-Ro/SSA.

Il meccanismo con cui questi anticorpi determinano il danno nei tessuti non è ancora chiarito del tutto. È noto invece che nei tessuti colpiti dalla "autoaggressione" si sviluppa un processo infiammatorio cronico che è, in ultima analisi, il responsabile delle manifestazioni cliniche della malattia.

Oltre agli anticorpi antinucleo nel lupus sono importanti gli anticorpi diretti contro le cellule del sangue che sono gli anticorpi anti-globuli rossi, anti-globuli bianchi, anti-linfociti ed anti-piastrine. Questi anticorpi distruggendo le cellule bersaglio provocano alcune delle manifestazioni cliniche del LES.

Gli anticorpi antifosfolipidi (anticardiolipina e lupus anticoagulant) sono un altro gruppo di autoanticorpi, scoperti di recente, e riscontrabili frequentemente nei pazienti affetti da LES. Anche se con meccanismo non completamente noto, essi attiverebbero la coagulazione del sangue all'interno dei vasi con formazione di trombosi arteriose e venose.

### **Che manifestazioni può dare il lupus?**

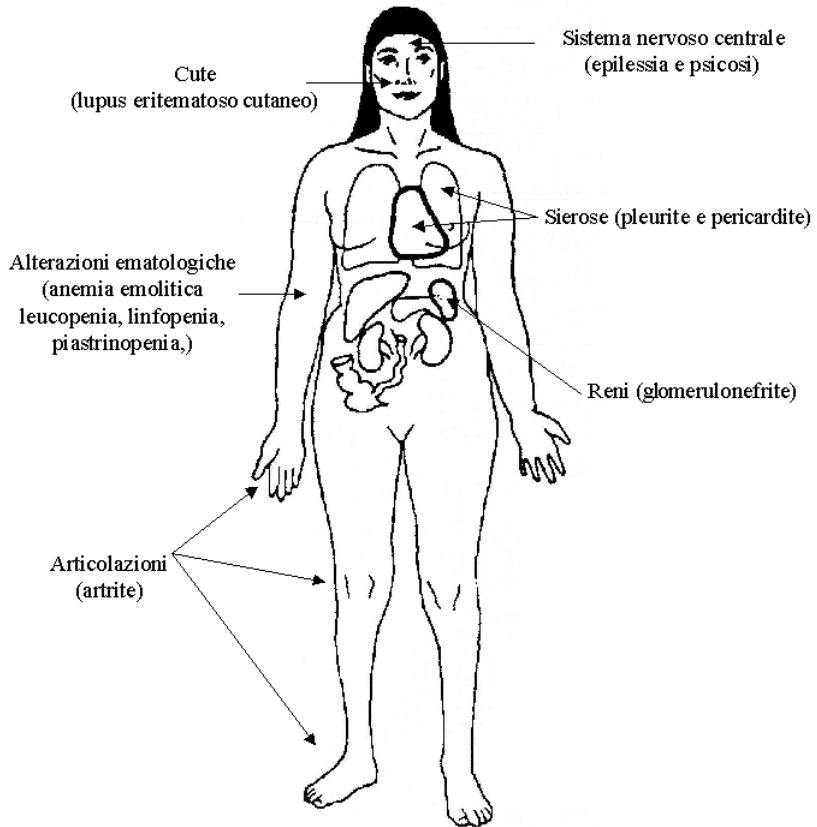
Il lupus è una malattia che, come poche altre, può dare manifestazioni a carico di qualsiasi organo o apparato. Questa affermazione va però interpretata in modo corretto. Infatti, anche se effettivamente il LES può dare numerosi quadri clinici, vi sono alcune manifestazioni che per frequenza e/o importanza vanno considerate particolarmente caratteristiche della malattia (Figura 2). Tra queste vi sono le manifestazioni cutanee, l'artrite, le sierositi (pleurite e pericardite), le alterazioni renali e per finire le alterazioni ematologiche. In Figura 3 è riportata la loro frequenza in una casistica personale di 338 pazienti.

Queste ed altre manifestazioni della malattia saranno trattate in dettaglio nei vari capitoli di questo libro.

Le *manifestazioni cutanee* comprendono il tipico eritema a farfalla, il lupus subacuto e quello cronico o discoide. Va poi ricordata la fotosensibilità, molto frequente nei pazienti affetti da questa malattia, come è dimostrato dal fatto che in molti di essi l'esordio della malattia o una sua riacutizzazione sono precedute dall'esposizione solare. La fotosensibilità può manifestarsi con gli eritemi tipici della malattia (a farfalla, subacuto, cronico), con eritemi diffusi del tutto aspecifici o con febbre, artralgie o altre manifestazioni. La questione, tuttavia, è molto complessa e verrà trattata nei dettagli nel capitolo 8.

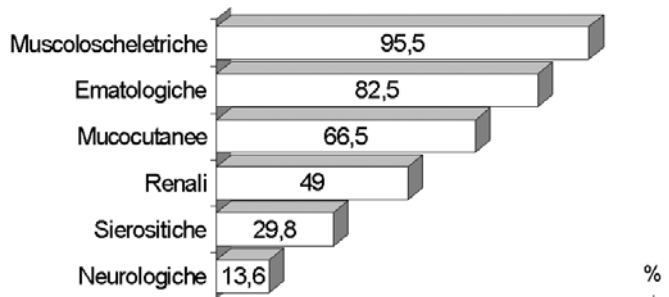
**Figura 2**

*Manifestazioni più comuni e caratteristiche del LES.*



**Figura 3**

*Prevalenza delle principali manifestazioni di impegno d'organo in una casistica personale di 338 pazienti affetti da LES.*



L'*artrite* è forse la manifestazione più frequente della malattia. Quasi tutti i pazienti lamentano dolori accompagnati da gonfiore e rigidità delle articolazioni con incapacità o difficoltà a compiere i movimenti. Possono essere colpite tutte le articolazioni, ma più spesso sono interessate le piccole articolazioni delle mani, i polsi, le ginocchia, le caviglie ed i piedi. Solo in una piccola percentuale dei pazienti si verificano deformità articolari (sindrome di Jaccoud) che, come vedremo più avanti, sono diverse da quelle che si possono osservare nell'*artrite reumatoide*.

La pleura ed il pericardio sono membrane che avvolgono rispettivamente il polmone ed il cuore. Con i termini di *pleurite* e *pericardite* s'intende l'infiammazione di queste due membrane, che si può manifestare con dolore al torace e talvolta con difficoltà a respirare.

A differenza delle manifestazioni che abbiamo fino a qui descritto e che sono caratterizzate dall'infiammazione dei tessuti colpiti, le alterazioni del sangue sono dovute all'azione di autoanticorpi diretti contro le cellule sanguigne. Gli anticorpi anti-globuli rossi determinano *anemia* che può manifestarsi con pallore cutaneo, astenia e, talvolta, palpitazioni. Gli anticorpi anti-globuli bianchi ed anti-piastrine determinano rispettivamente una diminuzione dei globuli bianchi/linfociti e/o delle piastrine circolanti definiti come *leucopenia/linfopenia* e *piastrinopenia*. Se tali alterazioni sono rilevanti possono dare delle manifestazioni cliniche: la leucopenia può portare ad un'aumentata suscettibilità alle infezioni mentre la piastrinopenia a facili sanguinamenti.

L'infiammazione dei reni (*glomerulonefrite*) è riscontrabile nel 50% dei casi circa. Molto spesso tale quadro si manifesta con alterazioni urinarie come la proteinuria e/o l'ematuria (perdita di proteine e/o di globuli rossi con le urine); vi possono essere talvolta manifestazioni cliniche quali stanchezza, perdita di appetito, gonfiore alle caviglie e/o alle gambe, mal di testa e aumento della pressione arteriosa.

Esistono vari tipi di infiammazione renale, più o meno gravi. Purtroppo le alterazioni urinarie e le manifestazioni cliniche sono più o meno uguali in tutti i casi di infiammazione renale e non consentono quindi di distinguere un tipo di infiammazione dall'altro. Pertanto, nei casi in cui compare la glomerulonefrite è molto utile eseguire la biopsia renale. Si tratta di un esame semplice e privo di rischi importanti che si esegue in anestesia locale e sotto guida ecografica. Si effettua pungendo la parete toracica e il rene sottostante con un ago speciale che consente il prelievo di un piccolo frammento di tessuto renale. Questo viene poi analizzato al microscopio e attraverso tale analisi è possibile riconoscere il tipo e l'entità dell'infiammazione renale. È molto importante poter distinguere una forma dall'altra perché ognuna richiede una terapia diversa.

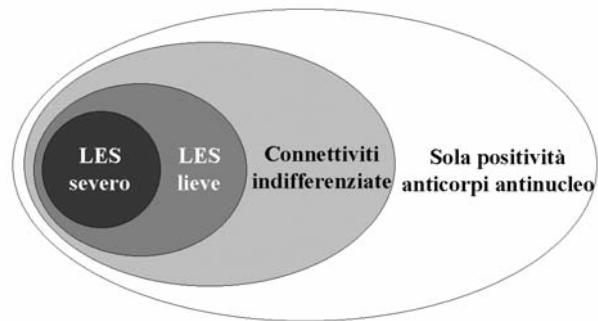
L'*interessamento neurologico* è, per lo meno nelle sue espressioni più severe, piuttosto raro. I quadri più caratteristici del lupus sono la sindrome cerebrale organica e l'epilessia. La sindrome cerebrale organica è caratterizzata da disturbi psichici che si manifestano in forma graduale o improvvisa e consistono nella perdita di memoria e di altre funzioni

intellettive. Si tratta di un quadro grave che però può risolversi completamente se curato in modo corretto. L'epilessia è più frequente del quadro precedente e può manifestarsi in forma di assenza (periodi della durata di numerosi secondi in cui l'individuo rimane con lo sguardo fisso nel vuoto e che poi non ricorda) o in forma di scosse muscolari, accompagnate o meno da perdita di coscienza. Dobbiamo però ricordare che l'epilessia è una manifestazione che non si osserva solo in corso di lupus, ma si riscontra anche in altre malattie o come quadro isolato. Tutte queste forme sono clinicamente indistinguibili. Pertanto, nei casi in cui l'epilessia ha preceduto l'esordio del lupus può non essere chiaro se tale disturbo debba o meno essere attribuito al LES. In linea generale dobbiamo considerare l'epilessia come quadro di lupus quando essa si manifesta nella fase di attività della malattia e quindi si accompagna ad altre manifestazioni cliniche ed alterazioni bioumorali. Quando invece essa precede di anni l'esordio della malattia è più probabile che debba essere inquadrata come una forma primitiva o comunque non legata al LES. La possibilità che i farmaci antiepilettici possano indurre il LES o il cosiddetto lupus da farmaci (forma lieve di lupus che si risolve con la sospensione del farmaco incriminato) complica ulteriormente la questione, che deve comunque essere tenuta in attenta considerazione.

Il quadro clinico del LES è quindi estremamente vario: accanto a forme lievi o non ben definite vi sono forme severe. È importante però sottolineare come i casi severi siano poco frequenti rispetto alle forme meno impegnative (Figura 4).

**Figura 4**

*LES e quadri simil-LES.*



### **Come si può essere sicuri che una persona abbia il LES?**

Il LES, soprattutto in fase precoce, può essere difficile da riconoscere. Infatti, molte manifestazioni della malattia sono assolutamente aspecifiche. Quelle generali come la febbre, l'astenia, la perdita di peso, i dolori muscolari e articolari sono comuni alla maggior parte dei processi morbosi di tipo sistemico. D'altra parte taluni quadri come la pleurite, la pericardite, l'artrite o la glomerulonefrite, sono del tutto sovrapponibili a quelli dovuti ad altre cause. Quando l'esordio della malattia avviene con uno solo dei quadri sopraccitati può non essere facile formulare l'ipotesi di LES.



Più semplice è il caso in cui tali quadri si associano tra loro o compaiono manifestazioni specifiche della malattia quali l'eritema a farfalla, il lupus discoide o alcuni anticorpi antinucleo specifici come l'anti-DNA nativo o l'anti-Sm.

Nel 1982 l'American College of Rheumatology (ACR) ha elaborato una serie di criteri per la classificazione del LES (Tabella 1). In base ad essi un determinato paziente viene classificato come malato di LES se presenta contemporaneamente o in successione almeno 4 degli 11 criteri elencati. Deve essere però ben chiaro che in presenza di un quadro clinico suggestivo la diagnosi di LES è possibile anche se essi non sono soddisfatti.

---

**Tabella 1**

*Criteri per la classificazione del LES elaborati nel 1982 e rivisti nel 1997 dall'American College of Rheumatology (ACR).*

---

1. Eritema a farfalla
  2. Eritema discoide
  3. Fotosensibilità
  4. Ulcere orali
  5. Artrite
  6. Sierosite (Pericardite e/o pleurite)
  7. Glomerulonefrite (Proteinuria >0,5 g/die e/o cilindri cellulari)
  8. Manifestazioni neurologiche (Psicosi/convulsioni)
  9. Alterazioni ematologiche
    - a. Anemia emolitica
    - b. Leucopenia (<4000 mm<sup>3</sup>)
    - c. Linfocitopenia (<1500 mm<sup>3</sup>)
    - d. Trombocitopenia (<100.000 mm<sup>3</sup>)
  10. Disordini immunologici
    - a. Autoanticorpi Anti-DNAs
    - b. Autoanticorpi Anti-Sm
    - c. - positività degli anticorpi antifosfolipidi:  
- aumentati livelli di anticardiolipina di tipo IgG o IgM  
- positività del lupus anticoagulant
  11. Autoanticorpi antinucleari (ANA)
- 

*Perché un paziente sia classificato come affetto da LES devono essere soddisfatti almeno 4 criteri.*

### **Come si cura il lupus?**

In questi ultimi anni sono stati compiuti enormi progressi nel trattamento di questa malattia. L'intervento terapeutico è diverso a seconda del quadro clinico. Le manifestazioni che non comportano particolari rischi per il paziente, quali quelle cutanee, articolari, l'infiammazione della pleura e del pericardio e la maggior parte delle alterazioni ematologiche, richiedono una terapia leggera con cortisone a dosi medio-basse e antimalarici di sintesi (idrossiclorochina).

Le manifestazioni renali e neurologiche richiedono, invece, un intervento terapeutico più energico, altrimenti vi è il rischio che possano sopravvenire complicanze permanenti. In questo caso quindi oltre al cortisone a dosi medio-alte si dovranno utilizzare i cosiddetti farmaci immunosoppressori. Questi sono farmaci che impediscono la moltiplicazione delle cellule e, tra queste, anche dei linfociti B che sono quelle responsabili della produzione degli autoanticorpi. L'uso di questi farmaci porta quindi alla riduzione o alla scomparsa degli anticorpi antinucleo. Purtroppo, oltre ad impedire la moltiplicazione dei linfociti B, impediscono anche la moltiplicazione delle altre cellule e possono quindi determinare vari effetti indesiderati. Per questo motivo l'uso di questi farmaci è indicato solo nei pazienti con manifestazioni che, per il rischio di complicanze permanenti, possiamo considerare "severe".

## LA CELLULA ED IL SISTEMA IMMUNITARIO: ORGANIZZAZIONE E FUNZIONI

*Dott.ssa Sandra Zampieri*

*Cattedra e Divisione di Reumatologia, Università di Padova*

### Che cos'è una cellula?

La cellula è la più piccola parte di materia vivente in grado di condurre vita autonoma. È l'unità fondamentale degli organismi viventi, sia dal punto di vista strutturale che funzionale. La forma delle cellule varia moltissimo per effetto di numerosi fattori e come conseguenza della specifica funzione all'interno dell'organismo, ma tutte presentano un piano organizzativo comune. La Figura 1 illustra schematicamente la struttura di una cellula animale.

**Figura 1**

*Rappresentazione schematica di una cellula animale nella quale si possono distinguere il nucleo ed il citoplasma. All'interno del citoplasma sono indicati gli organuli cellulari più importanti.*



### Com'è organizzata la cellula vivente?

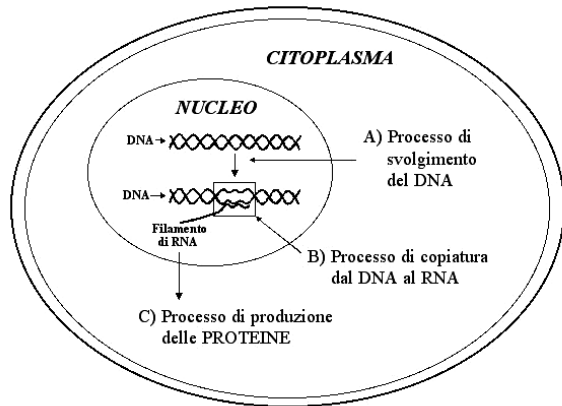
La cellula è separata dall'ambiente esterno da una struttura che la delimita, detta membrana plasmatica; all'interno della cellula si possono distinguere due zone principali: il nucleo ed il citoplasma.

Il **nucleo** è quel corpuscolo sferico generalmente situato al centro della cellula (Figura 1). Esso rappresenta la centrale di comando della cellula stessa. Al suo interno si trova il DNA, un filamento lunghissimo a forma di doppia elica (Figura 2) superavvolto su se stesso ed organizzato in strutture definite cromosomi. I cromosomi contengono i geni che hanno l'importante funzione di controllare e regolare tutte le attività vitali della cellula e

quindi dell'intero organismo nel suo insieme. I geni sono i portatori dei caratteri ereditari degli organismi e quindi determinano il sesso, il colore dei capelli e degli occhi e anche la predisposizione ad alcune malattie. Nel DNA è quindi contenuta la carta d'identità di ogni organismo.

**Figura 2**

*Schematizzazione del processo di produzione cellulare delle proteine a partire dal DNA. A) Processo di svolgimento del doppio filamento di DNA per rendere possibile la copiatura delle informazioni in esso contenute nel filamento di RNA. B) Processo di copiatura dal DNA al RNA. C) Processo di produzione delle proteine. I processi A e B avvengono all'interno del nucleo, mentre il processo C, la produzione delle proteine, a partire dall'RNA copiato, avviene nel citoplasma.*



Il **citoplasma** appare come una zona omogenea della cellula intorno al nucleo nella quale sono immersi dei corpi submicroscopici (si vedono solo con microscopi potentissimi) detti "organuli cellulari".

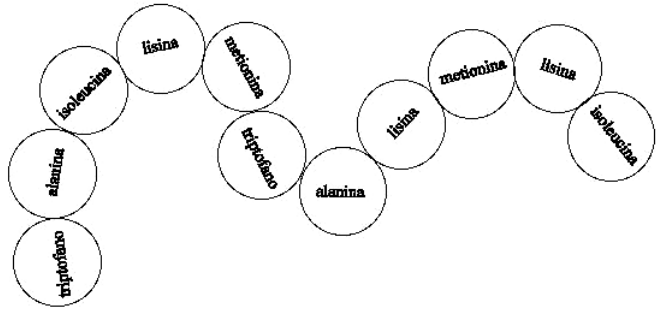
Gli organuli cellulari sono comuni a quasi tutte le cellule in quanto svolgono funzioni fondamentali per la vita della cellula. I più importanti sono: il "reticolo endoplasmatico", i "ribosomi", il "complesso di Golgi" ed i "mitocondri" (Figura 1).

Il "**reticolo endoplasmatico**" ed i "**ribosomi**" sono gli organuli deputati alla produzione delle proteine, lunghe catene ripiegate composte da una ventina di diverse unità base, gli aminoacidi, allineati lungo la catena secondo una sequenza che è tipica di ogni proteina e determinata dal patrimonio genetico di ogni persona (Figura 3). La sequenza specifica degli aminoacidi di ogni proteina è un'informazione contenuta nei geni di ogni individuo. L'informazione dal DNA viene copiata in un filamento di RNA (acido ribonucleico) e successivamente tradotta in sequenza di aminoacidi (Figura 2). Questo processo di copiatura del filamento di DNA in RNA avviene all'interno del nucleo cellulare e successivamente la traduzione del filamento di RNA in sequenza di aminoacidi che dà luogo alle singole proteine avviene grazie all'azione dei ribosomi all'interno del reticolo endoplasmatico.

Le proteine prodotte in questi organuli transitano successivamente attraverso il "**complesso di Golgi**", dove avviene la loro definitiva maturazione ed il trasporto all'esterno della cellula o verso una sede specifica all'interno della cellula stessa dove la proteina deve svolgere la sua funzione.

**Figura 3**

*Schematizzazione di una proteina, costituita da unità base, gli aminoacidi, uniti in lunghe catene ripiegate su se stesse. Ogni aminoacido è indicato da un nome che lo contraddistingue. La diversa sequenza degli aminoacidi differenzia le proteine tra loro.*



I “**mitocondri**” sono il polmone della cellula, dove avviene il processo di respirazione cellulare grazie al quale viene prodotta l’energia necessaria per il mantenimento di tutti i fenomeni vitali.

**Come sono organizzate le cellule tra loro?**

L’insieme di più cellule dà luogo ai tessuti che sono strutture con caratteristiche funzionali specifiche, ad esempio il tessuto osseo, muscolare, cartilagineo, nervoso e il sangue. I vari tessuti si combinano fra di loro per formare gli organi quali cute, rene, cuore, fegato.

Più organi con funzioni correlate tra di loro formano un apparato, come ad esempio l’apparato respiratorio, che comprende la cavità nasale, la laringe, la trachea, i bronchi ed i polmoni.

**Cos’è il sistema immunitario?**

È il sistema di difesa che protegge gli organismi viventi da agenti estranei. Esso entra in azione quando l’individuo viene a contatto con una sostanza che non riconosce come propria. Nella maggior parte dei casi si tratta di microorganismi, quali virus e batteri, o parassiti. La sua azione è quella di distruggere ed eliminare l’agente invasore. Tale azione è definita risposta immunitaria.

**Cos’è la tolleranza immunitaria?**

È la capacità del sistema immunitario di riconoscere i tessuti propri dell’organismo che deve difendere, distinguendoli da quelli di un agente “invasore”. In tal modo, il sistema immunitario impara, durante il suo sviluppo, a riconoscere le cellule ed i tessuti propri dell’organismo di cui fa parte, diventando tollerante nei suoi confronti. Da quel momento

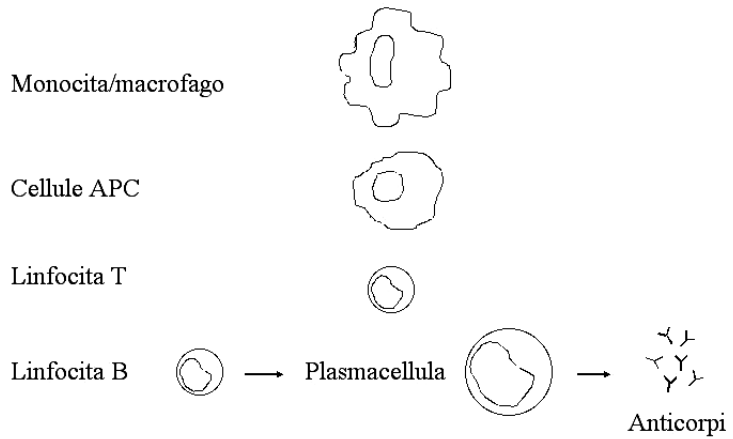
inizierà ad elaborare reazioni di difesa distruttive solamente nei confronti di agenti o sostanze estranee all'organismo stesso e che non ha imparato a riconoscere. Qualsiasi sostanza o cellula in grado di evocare una risposta immunitaria viene definita antigene.

### Com'è organizzato il sistema immunitario?

Il sistema immunitario è costituito da un insieme di cellule specializzate in azioni difensive (Figura 4), situate in vari organi e tessuti (sangue, midollo osseo, linfonodi, milza, timo).

**Figura 4**

*Cellule del sistema immunitario che intervengono nella risposta immunitaria. In Figura sono schematizzati anche gli anticorpi, particolari sostanze prodotte dai linfociti B dopo essere stati attivati.*



I monociti-macrofagi, le cellule che presentano l'antigene (APC: dall'inglese Antigen Presenting Cell), ed i linfociti sono le cellule che intervengono direttamente durante la risposta immunitaria.

I **monociti-macrofagi** sono le cellule del sangue che hanno dimensioni maggiori; la loro forma è irregolare e rotondeggiante; hanno un nucleo abbastanza grande e nel loro citoplasma sono ben rappresentati mitocondri, ribosomi, reticolo endoplasmatico ed apparato di Golgi. Sono cellule "spazzine" che agiscono ripulendo l'organismo da cellule estranee, morte o da sostanze prodotte da queste cellule. Svolgono la loro azione inglobando al loro interno il materiale da eliminare che successivamente distruggono, rendendolo in questo modo inoffensivo per l'organismo. Sono cellule in grado di muoversi dal sangue verso la zona in cui si trova il corpo estraneo, dove poi rimangono trasformandosi in macrofagi ed eliminando il bersaglio.

Le **cellule che presentano l'antigene (APC)** sono cellule accessorie, abbastanza grandi, che hanno la funzione di "presentare" l'antigene sulla loro membrana plasmatica dopo esserne venute a contatto ed averlo inglobato. In questo modo rendono ben visibile l'antigene alle altre cellule del sistema immunitario che vengono quindi stimulate ad agire.

I **linfociti** sono cellule di piccole dimensioni. Hanno un ampio nucleo a forma ovale con un citoplasma scarso. I linfociti intervengono dopo che l'organismo è stato informato della presenza di agenti "invasori" e mettono in atto una difesa altamente specifica diretta contro quel determinato tipo di agente estraneo che ha evocato la risposta immunitaria. I linfociti si possono distinguere in linfociti T e B.

I **linfociti T** entrano in azione nel momento in cui la sostanza estranea è venuta in contatto con le cellule sane dell'individuo. Essi agiscono distruggendo direttamente l'agente invasore e/o inviando ai linfociti B il messaggio di attacco. I linfociti B sono quindi chiamati in azione e vengono in questo modo "attivati".

I **linfociti B** attivati si trasformano in cellule di dimensioni più grandi rispetto ad un comune linfocita, con un numero molto elevato di ribosomi nel citoplasma. In seguito a questa trasformazione prendono il nome di plasmacellule ed hanno la funzione di produrre particolari sostanze, gli anticorpi, che si oppongono all'agente estraneo attaccandolo (Figura 4).

### Cosa sono gli anticorpi?

Sono delle sostanze che riconoscono in modo specifico l'antigene. Gli anticorpi agiscono legandosi all'antigene e contribuendo alla sua eliminazione. Sono costituiti da catene di proteine e sono anche chiamati immunoglobuline (Ig). Esistono cinque tipi di immunoglobuline diverse tra di loro per forma e modalità d'azione (Tabella 1).

**Tabella 1**

*Classi di immunoglobuline (anticorpi).*

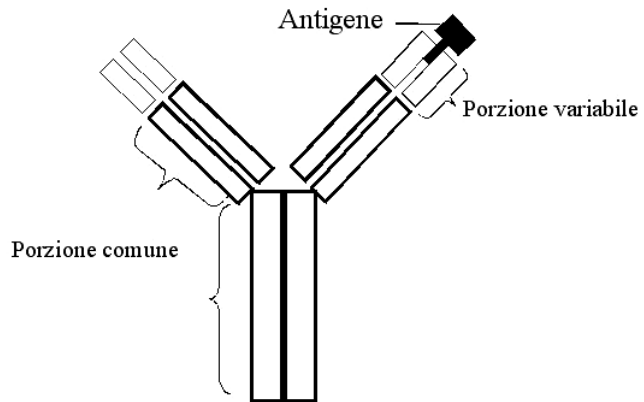
| <b>Immunoglobuline</b> | <b>Abbreviazione</b> |
|------------------------|----------------------|
| Immunoglobuline M      | IgM                  |
| Immunoglobuline G      | IgG                  |
| Immunoglobuline A      | IgA                  |
| Immunoglobuline E      | IgE                  |
| Immunoglobuline D      | IgD                  |

La caratteristica principale delle immunoglobuline è che sono rivolte solo verso l'agente estraneo che ha evocato la risposta immunitaria, essendo in grado di attaccare e distruggere solo quell'ospite indesiderato.

Le immunoglobuline sono formate da una porzione comune, uguale per tutte, e da una porzione che invece è sempre diversa, in cui si “incastra” solo l’antigene che ha evocato la risposta immunitaria (Figura 5). Per avere un’idea dell’unicità di questo legame basti pensare a una chiave che si inserisce in una sola serratura. Dopo che la sostanza estranea è stata distrutta ed eliminata dall’organismo, un piccolo numero di anticorpi rimane in circolo nell’individuo, a “memoria” del passato incontro, pronto ad intervenire nel caso in cui lo stesso antigene dovesse ripresentarsi.

**Figura 5**

*Struttura schematizzata di un’immunoglobulina (anticorpo). Sono indicate le porzioni comuni a tutte le immunoglobuline e quelle variabili, diverse in ognuna di esse. La porzione variabile ha il compito di interagire direttamente con l’antigene.*



Tra i diversi tipi di immunoglobuline riportate in Tabella 1, le **IgM** sono quelle che per prime vengono prodotte quando insorge un’infezione e sono anche il primo tipo di anticorpi che il bambino può produrre prima ancora di nascere.

Le **IgG** sono invece gli anticorpi prodotti in una fase più tardiva della risposta immunitaria ed in maggior numero rispetto ad altri tipi di immunoglobuline. Per questo motivo vengono considerate la classe principale di immunoglobuline nel sangue. Sono anche le uniche immunoglobuline in grado di passare dal sangue della madre al sangue del bambino durante la gravidanza.

Le **IgA** sono le immunoglobuline presenti nel sangue in maggior numero dopo le IgG. Si trovano anche nella saliva, nelle lacrime e nel latte materno.

Le **IgE** sono le immunoglobuline che intervengono a difesa dell’organismo soprattutto durante le reazioni allergiche.

Le immunoglobuline **IgD** agiscono in associazione con le IgM, ma non è ancora nota altra funzione al di fuori di questa.



### Cosa sono gli immunocomplessi?

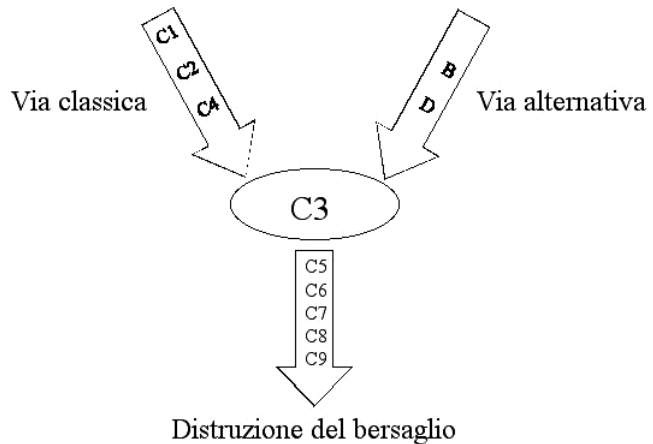
In seguito al riconoscimento dell'agente estraneo, gli anticorpi prodotti, si legano in modo molto forte ad esso e formano un complesso che viene definito immunocomplesso. La formazione dell'immunocomplesso è garanzia del fatto che le sostanze estranee siano bloccate dal legame all'anticorpo e non possano quindi agire liberamente ai danni dell'organismo ospite. L'immunocomplesso stesso, dopo essersi formato, viene "spazzato" via dai macrofagi o distrutto da specifiche proteine del sangue dette proteine del complemento.

### Cos'è il complemento?

È un gruppo di 25 proteine di cui 9 sono considerate i componenti principali, che vengono definite con un numero progressivo da 1 a 9 preceduto dalla lettera C (C1, C2, C3, etc.) e da due fattori indicati con la lettera B e D. Queste proteine sono presenti nel sangue in forma non attiva e vengono attivate per distruggere un immunocomplesso e/o una cellula estranea. La loro attivazione è un processo a catena, perché la prima proteina che viene attivata a sua volta attiva anche le altre. La reazione a cascata che si ottiene è illustrata schematicamente in Figura 6.

**Figura 6**

*L'attivazione delle proteine del complemento avviene a catena secondo una delle due vie indicate. Entrambe le vie convergono sulla proteina C3 che ha il ruolo chiave di portare avanti il processo di attivazione delle altre proteine del complemento.*



Vi sono due principali vie attraverso le quali ciascuna proteina attiva la successiva proteina: la via "classica" e quella "alternativa". Entrambe le vie convergono sulla proteina C3 attivandola. Da questo si può dedurre che la proteina C3 è la più importante tra le proteine del complemento perché ha un ruolo chiave nel portare avanti il processo di attivazione a catena delle altre proteine. Il risultato di questa attivazione è la distruzione del bersaglio.

### **Com'è regolata la risposta immunitaria?**

Le tappe della risposta immunitaria sono regolate da numerosi sistemi che sono controllati geneticamente. Vi sono geni che stimolano la risposta immunitaria e geni che la inibiscono.

Ad alcuni di questi geni è legata la "predisposizione genetica" all'autoimmunità. La predisposizione genetica è un fattore necessario, ma non sufficiente da solo per determinare la malattia. È necessario infatti anche l'intervento di alcuni fattori ambientali quali infezioni, raggi U.V. o sostanze tossiche.

Nel LES vi è una alterazione della regolazione della risposta immunitaria dovuta all'incontro in uno stesso soggetto di più geni che stimolano la risposta immunitaria. Si formano così molti anticorpi ed il sistema immunitario perde la "tolleranza" nei confronti delle strutture che ha imparato a riconoscere come facenti parte del proprio organismo, non distinguendole da quelle estranee.

In particolare i linfociti B producono **autoanticorpi**, cioè anticorpi diretti contro cellule e strutture del proprio organismo che vengono attaccate e distrutte come fossero sostanze estranee, dando così inizio alla malattia.

### **Che cos'è la risposta infiammatoria?**

La risposta infiammatoria è una reazione "fisiologica" che l'individuo mette in atto per proteggersi da agenti lesivi, ad esempio i traumi, il calore o il freddo, i microbi, stimoli immunologici etc., con lo scopo di ripristinare l'integrità anatomica e funzionale della parte colpita. Tra gli stimoli immunologici in grado di scatenare una risposta infiammatoria i principali sono gli immunocomplessi ed il complemento.

Gli agenti lesivi stimolano alcune cellule (granulociti, linfociti, macrofagi, cellule endoteliali) a produrre alcune sostanze che vengono chiamate mediatori chimici dell'infiammazione (citochine, chinine, etc.).

I mediatori chimici dell'infiammazione producono alterazioni nei tessuti colpiti. Se l'infiammazione è superficiale le alterazioni possono essere viste ad occhio nudo e sono: il rossore, il gonfiore ed il calore della pelle sopra l'area infiammata.

*Dott.ssa Marta Mosca*

*Unità Operativa di Reumatologia, Università di Pisa*

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia autoimmune sistemica, determinata da un alterato funzionamento del sistema immunitario.

Il sistema immunitario costituisce la nostra difesa naturale contro i nemici esterni (virus, batteri) o interni (cellule tumorali) e agisce attraverso alcune cellule chiamate linfociti. Talvolta il sistema immunitario non funziona in modo appropriato e perde la capacità di distinguere tra le cellule del nostro organismo e quelle sostanze (gli antigeni) che non gli appartengono; di conseguenza, anziché combattere gli antigeni estranei, combatte erroneamente contro le cellule dell'organismo stesso. Questa situazione viene indicata appunto come risposta autoimmune (*auto*, infatti, significa "proprio"). In una malattia autoimmune, gli anticorpi che sono diretti contro le cellule dell'organismo sono chiamati autoanticorpi.

La causa del LES è sconosciuta, tuttavia la maggior parte degli studiosi ritiene che non ne esista una sola, ma, piuttosto, che numerosi fattori intervengano a determinare la malattia in un soggetto che abbia una predisposizione genetica.

### **Qual è il ruolo dei fattori genetici nel LES?**

Alcune osservazioni suggeriscono che la predisposizione genetica possa avere un ruolo nella comparsa del LES (vedi capitolo 4). È stato infatti notato che i parenti di soggetti affetti da LES presentano, con una frequenza superiore rispetto alla popolazione generale, alcune alterazioni immunitarie, per esempio tiroiditi autoimmuni, altre malattie autoimmuni sistemiche o anche solo positività degli anticorpi antinucleo in assenza di manifestazioni cliniche; inoltre, gemelli monozigoti (cioè identici) presentano entrambi un'alta probabilità di ammalarsi.

La predisposizione ad ammalare di LES non è trasmessa da un unico gene. Sembra invece che siano coinvolti molti geni deputati alla regolazione della risposta immunitaria. Si tratta di geni che, in ultima analisi, amplificano tale risposta facilitando la produzione di autoanticorpi. Nei ceppi di topi che hanno la tendenza a sviluppare una malattia del tutto simile al lupus umano, è stato chiaramente dimostrato che nel confe-

rire la suscettibilità ad ammalare di lupus devono intervenire non meno di 13 geni che amplificano la risposta immunitaria. È ragionevole pensare che nell'uomo la trasmissione della predisposizione ad ammalare di LES avvenga con caratteristiche simili a quelle del topo. Occorre dire, però, che attualmente sono stati identificati solo alcuni dei geni predisponenti e quindi non è possibile eseguire alcun test sulla popolazione che consenta di individuare i soggetti a rischio.

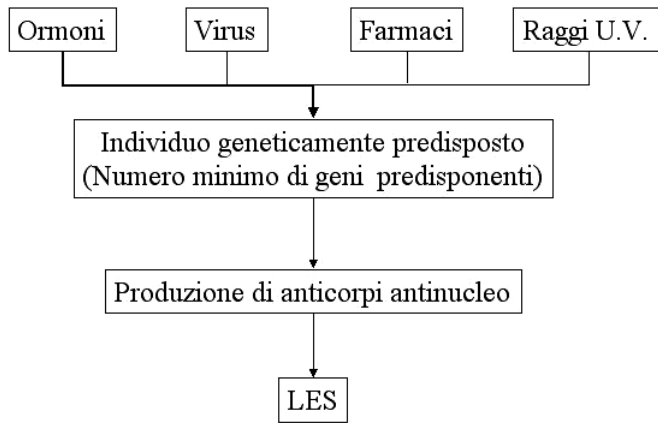
È stato recentemente ipotizzato che i pazienti affetti da LES abbiano un difetto genetico della DNAsi, un enzima che ha la funzione di spezzettare (tagliare in piccoli pezzi) il DNA, e che questo possa essere in qualche modo correlato alla comparsa degli anticorpi anti-DNA. Negli ultimi anni sono stati eseguiti molti studi su questo argomento, volti in particolare a capire se la somministrazione di questo enzima possa in qualche modo bloccare il LES. Recentemente sono state diffuse notizie molto ottimistiche su tale approccio terapeutico, ma in realtà, tali studi al momento non hanno mostrato alcun apparente beneficio sull'attività della malattia. Si tratta tuttavia di indagini che hanno coinvolto pochi pazienti e quindi molto deve essere ancora fatto per capire quale possa essere il ruolo della terapia con DNAsi nel LES.

I fattori genetici da soli, comunque, non sono sufficienti perché la malattia si sviluppi, costituiscono quindi solo il terreno favorevole su cui altri fattori devono agire per causare il LES. L'importanza dell'azione congiunta di numerosi elementi e non solo della predisposizione genetica nello sviluppo della malattia è dimostrata dal fatto che il numero di casi di LES osservati in una stessa famiglia è comunque molto basso e che non esiste alcuna evidenza di un passaggio diretto della malattia dal genitore al figlio.

### **Qual è il ruolo dei fattori individuali ed ambientali nel LES?**

L'idea che numerosi fattori ambientali (Figura 1) possano essere coinvolti nella genesi del LES deriva da numerose osservazioni. Per esempio, l'incidenza più elevata nel sesso femminile in età fertile e la tendenza della malattia a peggiorare in gravidanza suggeriscono l'intervento degli ormoni sessuali. La presenza di anticorpi antinucleo in una certa percentuale di conviventi non consanguinei di soggetti affetti da LES può suggerire il ruolo di fattori ambientali come i virus. Ancora, in un terzo circa dei pazienti la comparsa del LES o una sua esacerbazione sono precedute da una prolungata esposizione al sole o ai raggi UV. Infine, è stata osservata l'insorgenza di manifestazioni simili a quelle del LES a seguito dell'assunzione di alcuni farmaci.

Figura 1

*Le cause del LES.*

### 1) Gli ormoni sessuali

Un possibile ruolo degli ormoni sessuali come causa del LES è suggerito dall'osservazione che il LES è nove volte più comune nelle donne giovani ed in età fertile rispetto agli uomini e che può riacutizzarsi durante la gravidanza e nel puerperio. In particolare, gli ormoni sessuali femminili potrebbero modulare la risposta immunitaria con effetti stimolatori, mentre quelli maschili potrebbero avere effetti inibitori con un meccanismo di azione ancora non chiarito.

Per il ruolo che gli ormoni sessuali possono svolgere nello sviluppo della malattia o nello stimolare la sua attività, risulta molto difficile stabilire se le donne con LES possono fare uso di pillole anticoncezionali o di terapia sostitutiva ormonale dopo la menopausa in totale sicurezza. Pertanto ogni decisione sulle terapie ormonali deve essere presa in accordo con il medico che conosce le manifestazioni del LES in quella particolare paziente e potrà quindi valutare tutti i vantaggi e gli svantaggi di tale terapia.

### 2) Virus

I virus potrebbero avere un ruolo importante nello sviluppo del LES e a supporto di questa ipotesi esistono evidenze epidemiologiche, come la presenza di anticorpi antinucleo sia nei familiari non consanguinei di pazienti affetti da LES, che nel personale di laboratorio che maneggia i sieri dei pazienti affetti da questa malattia. Un elemento molto interessante a questo riguardo è appunto l'osservazione che nei pazienti con LES sono frequenti l'elevazione dei titoli anticorpali nei confronti di alcuni virus (rosolia, paramixovirus, ecc.) ed il reperto di alcuni corpuscoli di origine virale all'interno delle cellule.

Attualmente non sappiamo se un virus in particolare possa essere legato allo sviluppo della malattia, anche se è possibile che si tratti di agenti con i quali tutti noi veniamo normalmente in contatto.

### 3) La luce solare (raggi ultravioletti: UV)

Tutte le pazienti con LES sanno che la luce solare può causare una riattivazione della loro malattia non solo a livello cutaneo, ma anche sistemico. I meccanismi attraverso i quali la luce solare può causare/riattivare il LES possono essere numerosi: (1) i raggi UV possono causare la produzione, da parte delle cellule della pelle, di sostanze che facilitano lo sviluppo di infiammazione; (2) i raggi UV danneggiano le cellule cutanee e quindi la struttura del loro DNA e possono modificare le funzioni di regolazione delle cellule immunitarie (vedi capitolo 8).

### 4) I farmaci

Alcuni farmaci usati nella cura di numerose malattie (come per esempio l'ipertensione, alcune malattie del cuore, la depressione, alcune malattie neurologiche) possono causare delle manifestazioni simili a quelle del LES (il cosiddetto "LES da farmaci"). In questi casi il quadro clinico è assai simile a quello del LES classico, ma meno grave; in particolare, è raro l'interessamento renale. Generalmente in questi casi i sintomi scompaiono con la sospensione dei farmaci. Recentemente è stato osservato che il LES da farmaci può essere causato da molti altri agenti presenti in alcuni alimenti, ma soprattutto in farmaci "alternativi" (come quelli utilizzati dalla medicina cinese o i prodotti di erboristeria) e dunque è importante che l'assunzione di tali farmaci alternativi sia discussa con il proprio medico, proprio perché prodotti cosiddetti "naturali" e ritenuti innocui, possono talvolta contenere sostanze pericolose per i pazienti con LES.

### **Come si sviluppa il LES?**

Il LES è considerato il prototipo delle malattie autoimmuni ed è caratterizzato da una produzione eccessiva di autoanticorpi che sono in ultima analisi i maggiori responsabili dell'infiammazione dei vari tessuti. Come fanno tutti i fattori che abbiamo ricordato precedentemente a causare il LES? Certamente, la complessità delle anomalie della risposta immunitaria che caratterizzano questa malattia, ha reso molto difficile agli studiosi l'identificazione degli elementi chiave alla base delle diverse manifestazioni di questa. È possibile che diversi fattori siano responsabili di una stimolazione della risposta immunitaria e, in particolare, dei linfociti B (che sono quelli che producono gli anticorpi) che diventerebbero troppo attivi producendo quindi autoanticorpi. In alcuni topi che sviluppano spontaneamente il LES, è stato visto infatti che l'alterazione della risposta immunologica può essere determinata da fattori genetici e precede lo sviluppo degli autoanticorpi. È possibile che questo si realizzi anche nell'uomo. Gli anticorpi antinucleo, che si osservano nel LES, sono appunto autoanticorpi che reagiscono contro i costituenti delle cellule quando queste sono scambiate per sostanze estranee.

Gli autoanticorpi possono agire in molti modi differenti: danneggiando direttamente le cellule, depositandosi nei tessuti, penetrando nelle cellule stesse oppure bloccandone o stimolandone alcune funzioni:

1) Danno diretto da anticorpi: alcuni anticorpi (per esempio anti-globuli rossi, anticorpi linfocitotossici, anticorpi anti-piastrine) sono in grado di legarsi alla superficie delle cellule e di causarne la distruzione. Questo è il meccanismo attraverso cui si possono sviluppare, per esempio, l'anemia emolitica, la linfopenia o la piastrinopenia.

2) Deposizione degli anticorpi nei tessuti: come già accennato in precedenza, gli anticorpi possono legarsi all'antigene, formando i cosiddetti immunocomplessi. Il deposito di questi nei tessuti provoca un'inflammatione che a sua volta è la causa del danno tissutale. Attraverso questo meccanismo si sviluppa per esempio l'inflammatione nei reni responsabile della glomerulonefrite.

3) Penetrazione degli anticorpi nelle cellule: è stato dimostrato in laboratorio che alcuni autoanticorpi possono entrare nelle cellule, interferire con diversi processi cellulari e causare la morte cellulare per apoptosi. L'apoptosi (o morte cellulare programmata) è il processo con cui il nostro organismo elimina, in condizioni normali, le cellule vecchie. L'apoptosi sembra essere aumentata nel LES.

4) Interferenza degli anticorpi con le funzioni cellulari: legandosi a strutture poste sulla superficie delle cellule gli anticorpi possono modificarne le funzioni. Un esempio in tal senso sono gli anticorpi anti-fosfolipidi che interferiscono con i meccanismi fisiologici della coagulazione e rendono il sangue più coagulabile del normale.

### **Conclusioni**

Il LES è certamente una malattia molto complessa non solo nelle sue manifestazioni cliniche ma anche per quanto riguarda la sua genesi. Lo studio delle cause della malattia e la migliore comprensione del ruolo di variabili molto diverse fra di loro potranno aiutarci non solo a sviluppare nuove terapie ma anche a trovare nuove soluzioni per consentire ai pazienti affetti da LES di affrontare serenamente qualsiasi aspetto della vita quotidiana (gravidanza, contraccezione, esposizione alla luce solare ed altro).