



# Quarto nucleo tematico

## Le malattie autoimmuni

Percorso di potenziamento-orientamento

**“BIOLOGIA CON CURVATURA BIOMEDICA”**

*Seconda annualità*

*Dott.ssa Mariella Valenzise  
Specialista in Pediatria*

# Le malattie autoimmuni

- La principale funzione del sistema immunitario è quella di distinguere ciò che è proprio dell'organismo (**self**) da ciò che è estraneo (**non self**) verso cui rivolge la sua azione
- Nelle patologie autoimmuni il sistema immunitario fallisce in questa sua funzione, generando **autoanticorpi** e **cellule T autoreattive** che attivano la risposta immune nei confronti di strutture ed organi dell'organismo stesso
- Nella patogenesi delle malattie autoimmuni interviene quindi una **interruzione della tolleranza immunologica**



# LE MALATTIE AUTOIMMUNI

## NON ORGANO SPECIFICHE (SISTEMICHE)

## ORGANO SPECIFICHE

### ANTIGENE

- diffuso in tutto l'organismo

- localizzato in un organo

### LESIONI

- immuno complessi depositati sistematicamente, in modo particolare in reni, articolazioni, cute

- l'antigene nell'organo è il bersaglio dell'attacco immunologico

### OVERLAP

- con altre malattie ed anticorpi non organo specifici

- con altre malattie ed anticorpi organo specifici

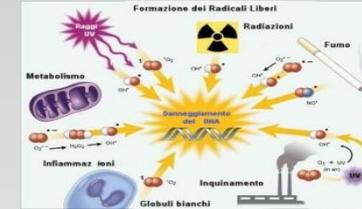


## Fattori Genetici



- Familiarità
- Geni HLA-correlati (DR3-DR4)
- Geni non HLA-correlati (CXCL10-PTP22-CTLA-4)

## Fattori Ambientali

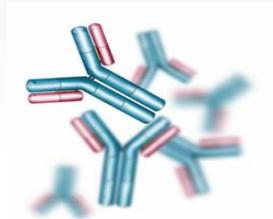


- Infezioni batteriche
- Infezioni virali

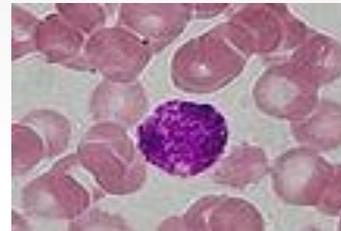
CADUTA TOLLERANZA IMMUNITARIA

Attivazione meccanismi autoimmuni

PRODUZIONE DIAUTOANTICORPI  
(Malattia Potenziale)



DANNO TISSUTALE  
(Malattia Subclinica)



MANIFESTAZIONI CLINICHE  
(Malattia Clinica)



# AUTOIMMUNITÀ

## AUTOIMMUNITÀ:

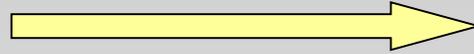
la risposta immunologica di tipo umorale o cellulare diretta verso costituenti "self"

Brunet: teoria della selezione clonale → delezione clonale dei linfociti fetali capaci di riconoscere determinanti antigenici self

Malattie autoimmuni sarebbero dovute a "**cloni proibiti**", cioè linfociti mutanti capaci di reagire con i costituenti self.



## PERDITA TOLLERANZA



conseguenza dell'espressione di MHC-II aberranti espresse su cellule che presentano l'Ag (macrofagi, linfociti B, dendritiche)



### Risposta autoimmune per:

1. Mancata espr. di un auto-Ag nel periodo fetale → poi Ag presente nell'adulto
2. Espress. MHC-II aberranti
3. Mimetismo antigenico (Ag di parassiti simili a molecole dell'organismo es. glicolipide I simile ad un Ag del micoplasma)

### FATTORI VIRALI :

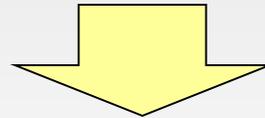
Eziol. virale postulata per molte malattie autoimmuni soprattutto *LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO* e *ARTRITE REUMATOIDE*.



# IL MIMETISMO ANTIGENICO

Può scatenare una risposta AUTOIMMUNE.

Molecole proprie di *virus* o *batteri* sono simili a molecole dell'organismo



IL SISTEMA IMMUNITARIO VIENE "INGANNATO"



Federazione Nazionale  
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione  
dell'Università e Ricerca

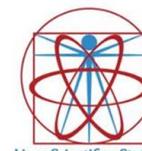


Liceo Scientifico Statale  
Leonardo da Vinci



# STORIA NATURALE DI UNA MALATTIA AUTOIMMUNE

Malattia	AutoAbs	Danno tissutale	Funzione	Soggetto
Preclinica (Potenziale)	Presenti	Assente	Normale	Sano
Subclinica (Silente)	Presenti	Presente	Normale (compenso)	Sano apparente
Clinica	Presenti	Presente	Alterata	Malato



# Ruolo del medico

- Valutazione clinica: sintomi diversi in relazione alle varie patologie autoimmuni
- Determinazione degli autoanticorpi sierici
- Valutazione funzionale basale e dinamica delle ghiandole e/o organi colpiti
- Valutazione mediante esami strumentali (es. ecografia tiroidea, biopsia intestinale)



# LE SINDROMI POLIGHIANDOLARI AUTOIMMUNI (SPA)

- Sono poliendocrinopatie clinicamente, geneticamente ed immunologicamente eterogenee.
- Si caratterizzano per l'interessamento autoimmunitario sincrono o metacrono di due o più ghiandole endocrine.
- Caratteristica frequente è la loro associazione con altri disordini autoimmunitari non endocrini organo e non organo specifici
- **Sono molto più frequenti di quanto non si pensi comunemente**



# Classificazione SPA

(According to Neufald and Blizzard, 1980)

SPA TIPO 1	Candidiasi mucocutanea cronica Morbo di Addison Ipoparatiroidismo	±	patologie autoimmuni e non autoimmuni
SPA TIPO 2	Morbo di Addison (sempre presente), DMT1 ± patologie minori		
SPA TIPO 3	TA e malattie autoimmuni organo e non organo specifiche (in assenza di Morbo di Addison)		
SPA TIPO 4	Due o più malattie autoimmuni organo specifiche che non rientrano nelle combinazioni precedenti		
IPEX	Enteropatia con diarrea, endocrinopatie (DMT1 e ipotiroidismo), malattie autoimmuni della cute		
POEMS	Polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gammopatia monoclonale e alterazioni cutanee		



Federazione Nazionale  
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione  
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale  
Leonardo da Vinci



# DIABETE MELLITO

- Distruzione autoimmune delle cellule  $\beta$  del pancreas
- Infiltrazione delle isole pancreatiche da parte di CD8+
- Auto Abs contro: *INSULINA, INSULE, RECETTORE INSULINA*



**PREDISPOSIZIONE  
GENETICA**

Geni HLA correlati e  
altri loci genici

**AGENTI AMBIENTALI  
LESIVI**

**Infezione virale:  
Mimetismo molecolare**

E/O

**Danno alle cellule beta**

Risposta immune contro  
cellule beta normali

E/O

Risposta immune contro  
cellule beta alterate

**ATTACCO AUTOIMMUNE**

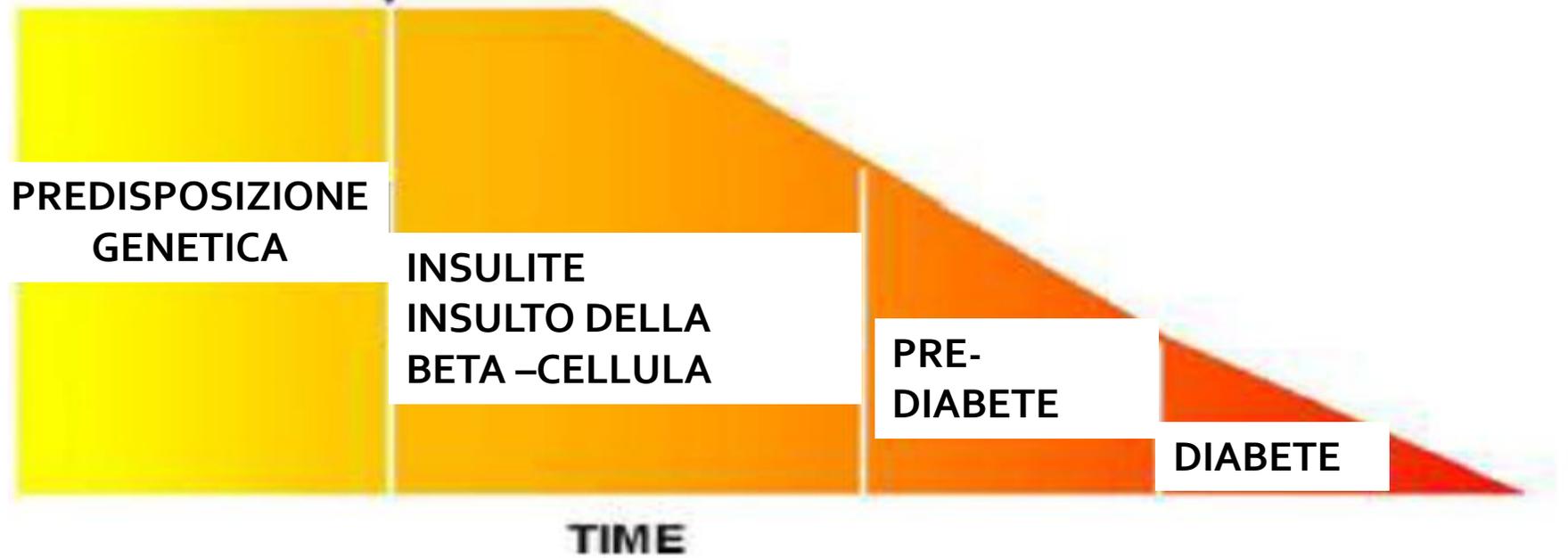
**Distruzione delle cellule beta**

**DIABETE DI TIPO 1**



# FATTORE AMBIENTALE

B  
E  
T  
A  
  
C  
E  
L  
L  
U  
L  
E



Federazione Nazionale  
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione  
dell'Università e Ricerca



# ***DM1 all'esordio : segni e sintomi***

- *PPPD (Poliuria, Polidipsia, Polifagia, Dimagrimento)*
- *Dolori addominali*
- *Alito acetoneo*
- *Dispnea, respiro di Kussmaul*
- *Vomito incoercibile*
- *Vulvovaginiti, balanopostiti*
- *Enuresi secondaria*
- *Convulsioni - "stato settico"*
- *Letargia, irritabilità, stato stuporoso, coma*



**TERAPIA**

**INSULINA PER TUTTA LA VITA**

**SCHEMI DI SOMMINISTRAZIONE**

**TERAPIA MULTINIETTIVA  
USO DI MICROINFUSORI**



Federazione Nazionale  
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione  
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale  
Leonardo da Vinci



# TIREOPATIE AUTOIMMUNI

## Tiroidite di Hashimoto

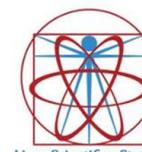
## Morbo di Graves



Federazione Nazionale  
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione  
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale  
Leonardo da Vinci

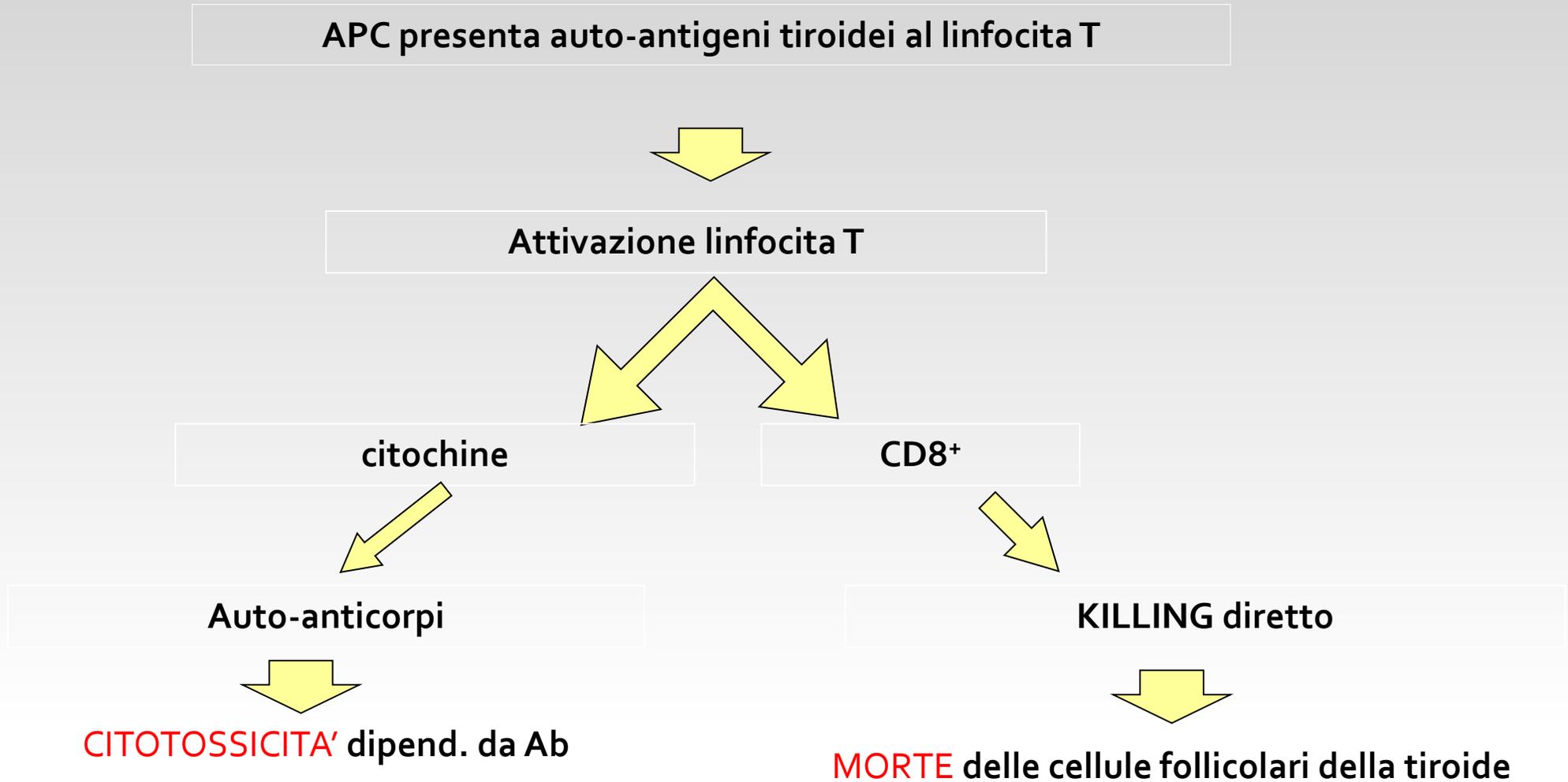


# Caratteristiche epidemiologiche della tiroidite di Hashimoto

- La più frequente causa di gozzo e di ipotiroidismo in aree iodio-sufficienti
- Rara prima dei 5 anni
- Prevalenza generale 1.3 – 3 %
- Picco di incidenza fra 10 e 18 anni
- Preponderanza netta nel sesso femminile
- Precedenti familiari di tireopatia nel 30 % dei casi
- Frequente associazione con altre malattie autoimmuni e/o cromosomopatie (> Sindrome di Down)

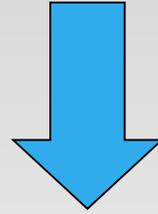


# Meccanismo patogenetico dell'ipotiroidismo: MODELLO PROPOSTO



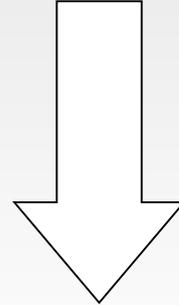
Ghiandola pituitaria

TSH



Tiroide

FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>



Metabolismo cellulare



Federazione Nazionale  
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione  
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale  
Leonardo da Vinci



# Presentazione clinica

La AITD si può presentare come :

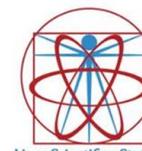
- **Eutiroidismo** e nessun sintomo
- **Ipotiroidismo** subclinico
- “ “ “ ipotiroidismo conclamato
- **Iperitiroidismo** subclinico
- **Iperitiroidismo** conclamato

Sintomi e segni di **ipotiroidismo** conclamato sono:

gozzo, scarso accrescimento staturale, ritardo maturazione ossea, ritardo dello sviluppo puberale, aumento di peso, irregolarità mestruali, ridotto rendimento scolastico, ipotermia, intolleranza al freddo, cute secca, perdita dei capelli,

Segni clinici di **iperitiroidismo** conclamato sono:

gozzo, nervosismo, irritabilità, iperattività, sudorazione, esoftalmo, difficoltà di concentrazione, mal di testa, tachicardia, ipertensione , diarrea, perdita di peso, intolleranza al caldo, tremori.



# Presentazione clinica

La AITD si può presentare come :

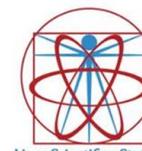
- **Eutiroidismo** e nessun sintomo
- **Ipotiroidismo** subclinico
- “ “ “ ipotiroidismo conclamato
- **Iperitiroidismo** subclinico
- **Iperitiroidismo** conclama

Sintomi e segni di **ipotiroidismo** conclamato sono:

gozzo, scarso accrescimento staturale, ritardo maturazione ossea, ritardo dello sviluppo puberale, aumento di peso, irregolarità mestruali, ridotto rendimento scolastico, ipotermia, intolleranza al freddo, cute secca, perdita dei capelli,

Segni clinici di **iperitiroidismo** conclamato sono:

gozzo, nervosismo, irritabilità, iperattività, sudorazione, esoftalmo, difficoltà di concentrazione, mal di testa, tachicardia, ipertensione , diarrea, perdita di peso, intolleranza al caldo, tremori.





### CRITERI DIAGNOSTICI:

1. Gozzo
2. Alterazioni ecografiche della ghiandola tiroidea
3. Presenza di anticorpi specifici (Ab anti perossidasi-Ab anti tireoglobulina )



Federazione Nazionale  
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione  
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale  
Leonardo da Vinci



# Hashitossicosi

- Non è una malattia a sé stante ma costituisce la fase ipertiroidica della HT
- Rilevabile nel 10-15% di tutti i casi di HT all'esordio
- E' di breve durata (solitamente < 6 mesi ma anche > 12 mesi)
- Si accompagna ad un innalzamento dei TPOA e solo raramente dei TRAB
- Tende ad autorisoluzione con evoluzione in eutiroidismo o ipotiroidismo



## **TERAPIA DELLA TIROIDITE DI HASHIMOTO**

**NON SEMPRE È NECESSARIA, SPECIE NELLA FASE DI EUTIROIDISMO**

**IN CASI DI IPOTIROIDISMO AVVIARE TERAPIA CON LEVO-TIROXINA**

**PERIODICAMENTE ESEGUIRE UN CONTROLLO DELLA FUNZIONALITÀ TIROIDEA E MODIFICARE EVENTUALMENTE LA POSOLOGIA DEI FARMACI IN BASE AI LIVELLI DI FT3 e FT4 ED AI SINTOMI CLINICI**



Federazione Nazionale  
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione  
dell'Università e Ricerca



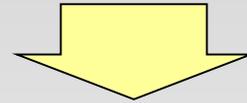
Liceo Scientifico Statale  
Leonardo da Vinci



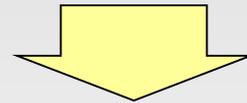
Presenza di uno stimolatore di lunga durata (LATS)

=

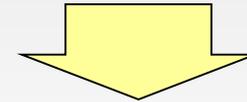
IgG



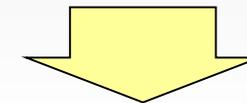
Legandosi al recettore TSH



Stim. adenilato ciclasi



Aumento rilascio ormoni TIROIDEI



**IPERTIROIDISMO**



# Malattia di Graves

## Manifestazioni cliniche maggiori

- Gozzo
- Nervosismo ed irritabilità
- Tachicardia
- Iper-reflessia ed Ipertensione
- Tremori
- Aumentata sudorazione
- Perdita di peso ed aumento appetito
- Ipercinesia e disturbi comportamento



# Terapia della malattia di Graves- Basedow

- **Farmaci tireostatici:** metimazolo (MMI) o Propiltiouracile (PTU) in casi selezionati (rischio di epatopatia da PTU nella popolazione pediatrica)-farmaco che bloccano la produzione degli ormoni tiroidei
- La terapia con I-131 va consigliata nei casi che non vanno in remissione dopo 12-18 mesi dall'avvio dei farmaci antitiroidei o in coloro che assumono dosi elevate
- La tiroidectomia è consigliata in età pediatrica solo : nei casi con importante tireomegalia (8 volte il volume della ghiandola o peso >80 g) e nei pazienti con noduli sospetti per carcinoma

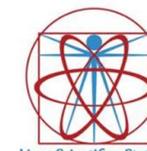
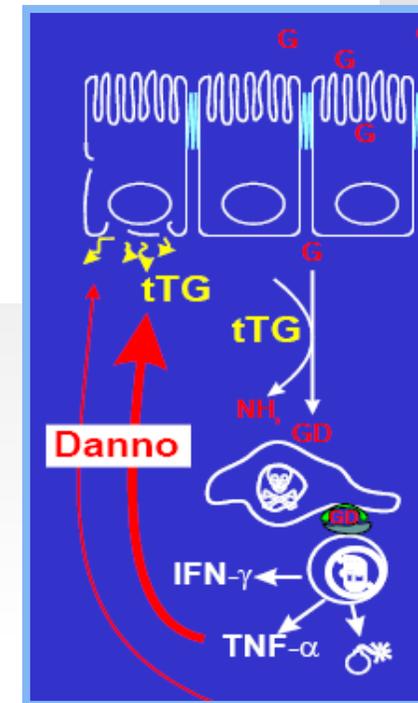


# LA CELIACHIA

- . E' una malattia **autoimmune** geneticamente determinata:
  - intolleranza permanente alla gliadina del grano
  - intestino come organo bersaglio
  - sintomatologia proteiforme con sintomi intestinali ed extraintestinali
- . Condizione frequente con una prevalenza in tutti i Paesi del mondo di 1:100
- . Meccanismo patogenetico ben conosciuto:

## Predisposizione genetica:

- 95-98% HLA DQ2-DQ8
- familiari di I grado di pazienti celiaci hanno un *rischio pari a*  $\approx 10\%$ ).
- Gemelli Monozigoti, concordanza = 85%
- Gemelli Dizigoti, concordanza = 16%



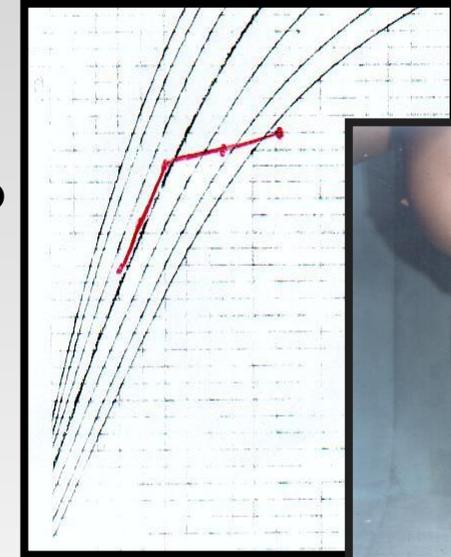
# La Celiachia nel Bambino



**Bambino distrofico:**

- Addome disteso
- Ipotrofia masse muscolari
- “Borse di tabacco” alle cosce e ai glutei
- Edemi disprotidemici

**Quadro raro ma ancora attuale!**



## CRISI CELIACA



Federazione Nazionale  
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione  
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale  
Leonardo da Vinci



# La Diagnosi

## MARKERS SIEROLOGICI

**AGA**  
**Ab antigliadina**  
**deamidati**

**VANTAGGI: Età < ai 2 anni**

**EMA**

**Ab antiendomiso**

**Alta sens. spec.**

**tTG**

**Ab antitransglutaminasi**

**Alta sens. e spec.**



Federazione Nazionale  
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione  
dell'Università e Ricerca



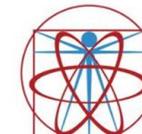
Liceo Scientifico Statale  
Leonardo da Vinci



# La Diagnosi

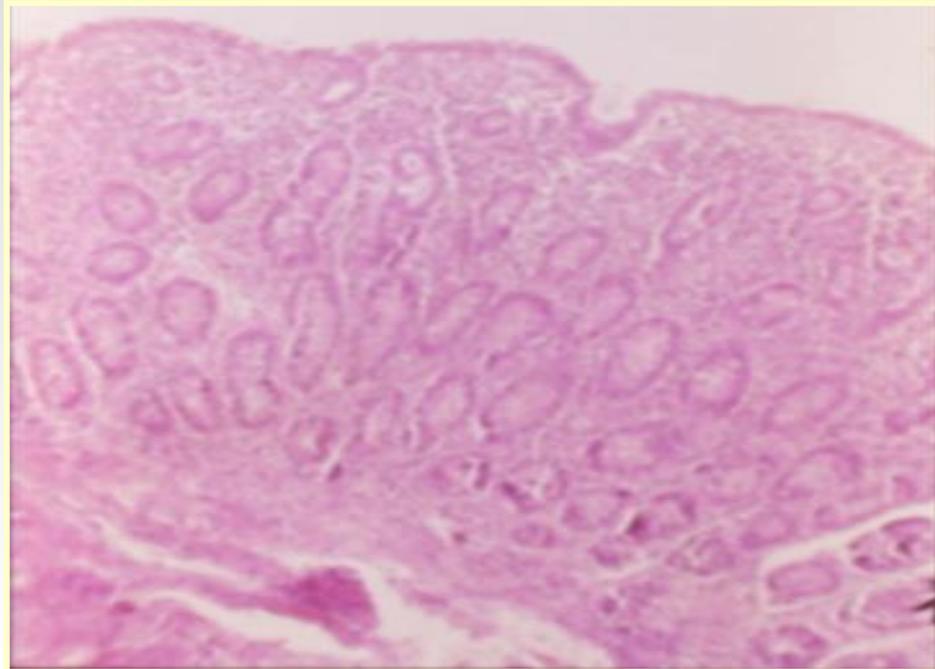
## DETERMINAZIONE GENOTIPO HLA

- DQ2/DQ8:
  - Il 90% dei soggetti celiaci presenta il genotipo DQ2  
Il 5% dei soggetti celiaci presenta il genotipo DQ8
  - DQ2/DQ8 presente nel 30% della popolazione generale
  - DEBOLE VALORE PREDITTIVO POSITIVO
  - FORTE VALORE PREDITTIVO NEGATIVO (un soggetto negativo per DQ2/DQ8 ha scarse probabilità di essere celiaco o di sviluppare in seguito la malattia).
- L'HLA spiega non più del 30% del rischio genetico

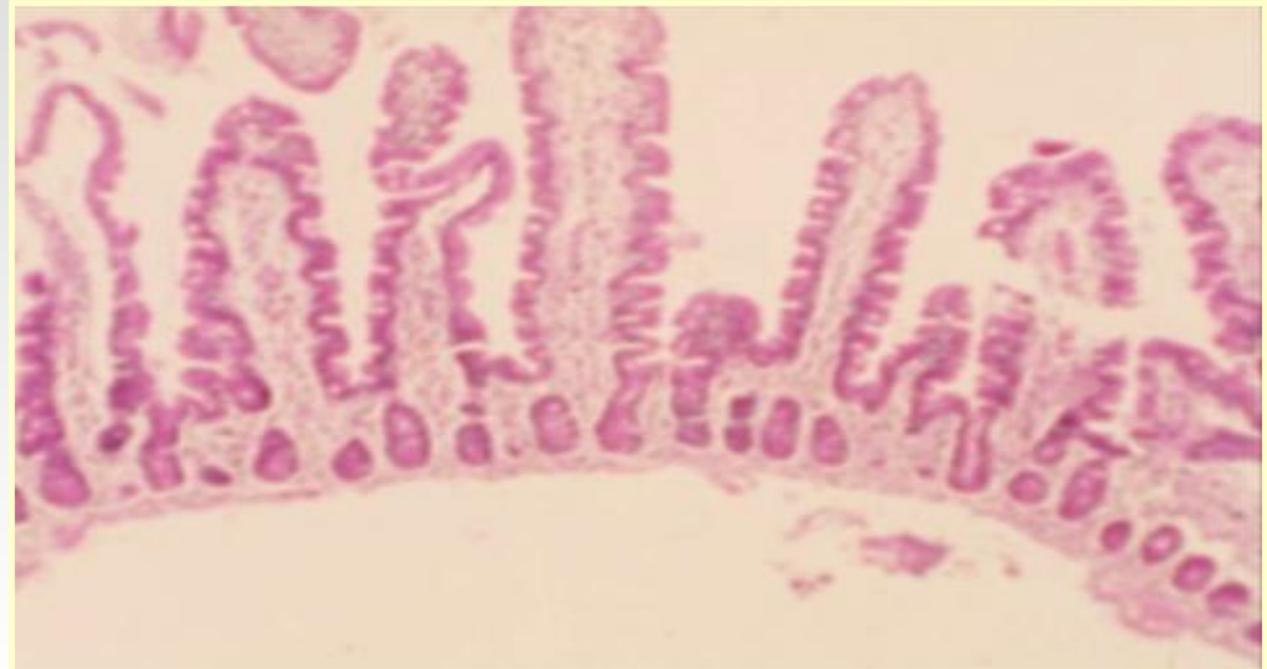


# Restitutio ad integrum del danno mucosale

**Celiachia alla diagnosi**



**Celiachia a dieta senza glutine**



**BIOPSIA INTESTINALE**



Federazione Nazionale  
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione  
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale  
Leonardo da Vinci



Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri  
REGGIO CALABRIA

# MESSAGGI DA PORTARE A CASA

- Nelle malattie autoimmuni il sistema immunitario genera una risposta “paradosa” attaccando gli antigeni self
- La diagnosi di malattia autoimmune si pone attraverso la determinazioni di anticorpi in associazione alla comparsa di segni clinici specifici
- La sola positività anticorpale può essere espressione di potenziale sviluppo della patologia ma non consente di porre la diagnosi
- In alcuni casi eliminando l’agente scatenante è possibile guarire dalla malattia autoimmune (celiachia), negli altri casi ci si avvale di terapie sintomatiche o immunomodulanti

