

**L'Immunologia Clinica nella Medicina Interna:  
esigenza della standardizzazione delle terapie  
nella malattie multisistemiche**

*Antonio Gaetano Tavoni*

# Le malattie autoimmuni: generalità.

## Cosa sono le malattie autoimmuni

Le malattie autoimmuni sono condizioni patologiche dovute ad una anomala attività del sistema immunitario che diventa "erroneamente" capace di attivare risposte infiammatorie di diverso grado a livello dei tessuti di uno o più organi.

Il sistema immunitario perde la cosiddetta "tolleranza", ovvero la capacità di discriminare il "self" dal "non self", con lo sviluppo di una anomala reattività rivolta verso componenti dei tessuti dell'organismo stesso.

# Le malattie autoimmuni: generalità.

## Eziopatogenesi

Le patologie autoimmuni sono il risultato di una risposta immunitaria diretta verso i costituenti dell'organismo (autoantigeni). Questa risposta immunitaria, caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi, provoca una patologia infiammatoria che può indurre un danno d'organo che determina la malattia.

# Le malattie autoimmuni: generalità.

Le malattie autoimmuni possono essere schematicamente suddivise in:

- Organo specifiche: la risposta immune è diretta nei confronti di un solo organo o apparato con conseguente danno localizzato allo stesso
- Sistemiche: la risposta immune è diretta contro antigeni ubiquitari, con manifestazioni cliniche a carico di diversi organi e apparati

# Malattie autoimmuni organo specifiche: caratteristiche generali

- Clinicamente si manifestano con ipofunzione o iperfunzione dell'organo bersaglio;
- Sono caratterizzate dalla presenza in circolo di autoanticorpi diretti contro antigeni caratteristici dell'organo colpito; in genere è presente una sola specificità autoanticorpale e questi autoanticorpi spesso svolgono un ruolo patogenetico diretto;
- Il riscontro dell'autoanticorpo corrispondente conferma la diagnosi e spesso, l'andamento nel tempo del titolo anticorpale rispecchia l'andamento clinico della malattia.

# Malattie autoimmuni sistemiche: caratteristiche generali

- Clinicamente si manifestano con sintomi sistemici e sintomi e segni espressione di un danno a carico di uno o più organi, in maniera diversamente associata e con diversi gradi di severità clinica;
- Sono malattie caratterizzate da un decorso cronico e fasi acute che possono richiedere il ricovero ospedaliero o l'accesso in urgenza alle strutture sanitarie.
- Sono in genere presenti molteplici specificità autoanticorpali che possono avere un ruolo patogenetico indiretto;
- Uno stesso autoanticorpo può essere presente in malattie diverse e nella stessa malattia possono essere presenti autoanticorpi diversi; il titolo e l'andamento di alcuni autoanticorpi segue quello della malattia: diminuisce o scompare se la malattia è in remissione, aumenta in presenza di una recidiva. E' questo il caso degli anticorpi anti-DNA nel LES e degli ANCA nelle vasculiti, che rivestono pertanto un ruolo diagnostico e di monitoraggio della malattia.

# Le malattie autoimmuni in medicina interna

- Malattie autoimmuni endocrino-metaboliche
- Malattie autoimmuni gastroenterologiche
- Malattie autoimmuni dermatologiche
- Malattie autoimmuni neurologiche
- Malattie autoimmuni oftalmologiche
- Malattie autoimmuni ematologiche



Ruolo dell'immunologo clinico come internista

- Malattie autoimmuni reumatologiche



Ruolo dell'immunologo clinico  
come specialista

# Malattie autoimmuni endocrino-metaboliche

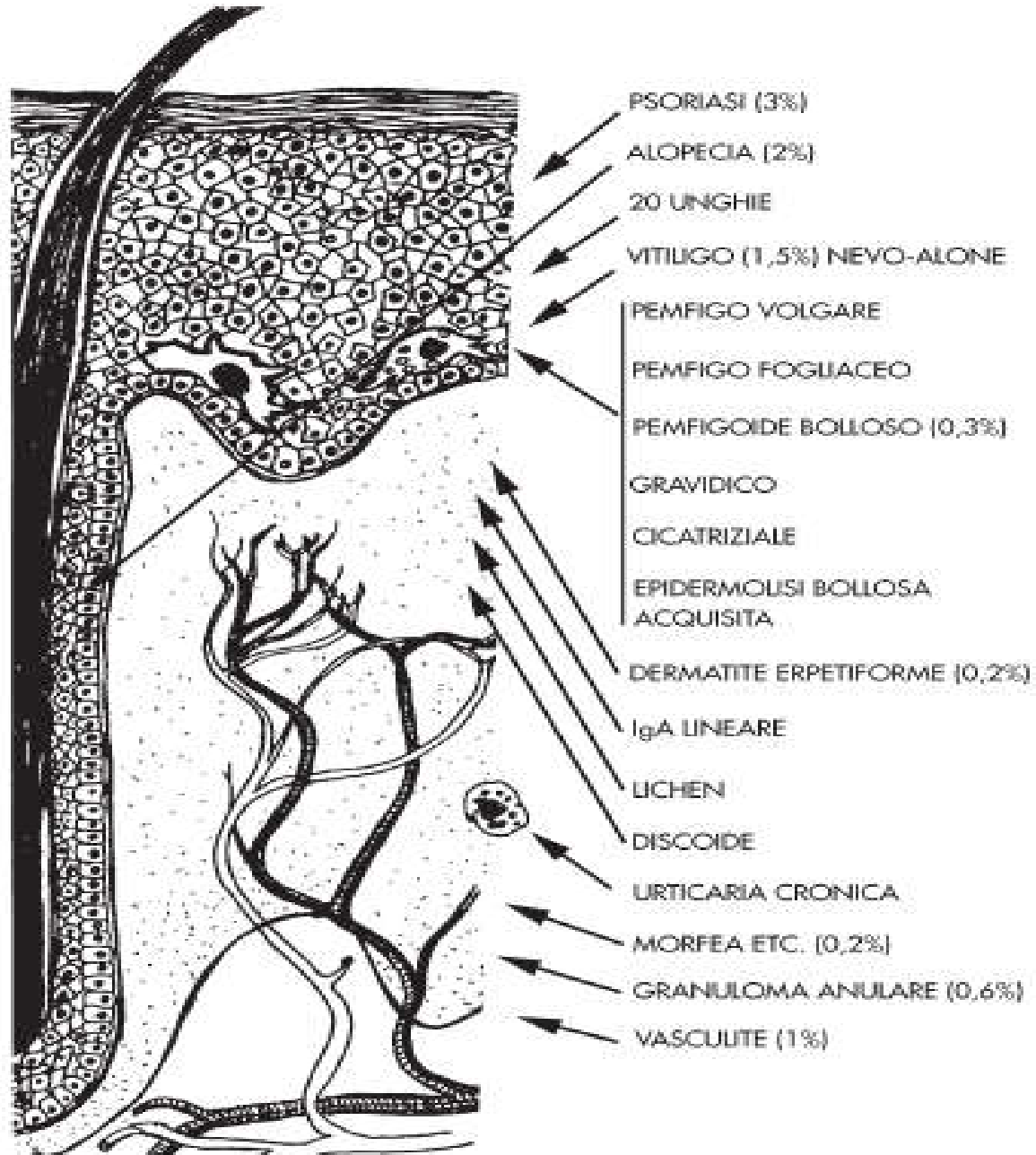
- Tiroidite di Hashimoto
- Morbo Basedow
- Diabete mellito tipo I
- Ipogonadismo autoimmune
- Morbo Addison
- Ipoparatiroidismo
- Ipofisite autoimmune
- Sindromi poliendocrine autoimmuni



# Malattie autoimmuni gastroenterologiche

- Gastrite atrofica
- Morbo celiaco
- Epatiti autoimmuni
- Cirrosi biliare primitiva
- Malattie infiammatorie croniche dell'intestino

TOPOLOGIA DELLE MALATTIE AUTOIMMUNI DELLA CUTE



# Malattie autoimmuni dermatologiche

# Malattie autoimmuni neurologiche

- Sclerosi multipla
- Miastenia gravis
- Sindrome Guillan Barrè
- PACNS
- Sindrome Stiff Person

# Malattie autoimmuni oftalmologiche

- Malattia di Behçet,
- coroidite serpiginosa e multifocale,
- malattia di Vogt-Koynagi-Harada (VKH),
- retinopatia birdshot,
- sindrome di Sjögren,
- uveite di Fuchs,

uveite in corso di: artrite reumatoide, morbo di Crohn, rettocolite ulcerosa, sindrome di Reiter, lupus eritematoso sistemico (LES).



# Malattie autoimmuni ematologiche

- Anemie emolitiche autoimmuni
- Porpora trombotica trombocitopenica

# Malattie autoimmuni reumatologiche

## Classificazione delle malattie osteo-articolari e dei tessuti connettivi

1. ARTRITI PRIMARIE E SPONDILO-ENTESOARTRITI
2. CONNETTIVITI E VASCULITI
3. ARTRITI DA AGENTI INFETTIVI
4. ARTROPATIE DA MICROCRISTALLI E DISMETABOLICHE
5. ARTROSI (OSTEOARTROSI)
6. AFFEZIONI DOLOROSE NON TRAUMATICHE DEL RACHIDE
7. REUMATISMI EXTRA-ARTICOLARI
8. SINDROMI NEUROLOGICHE NEUROVASCOLARI E PSICHICHE
9. MALATTIE DELL'OSSO
10. MALATTIE CONGENITE DEL CONNETTIVO
11. NEOPLASIE E SINDROMI CORRELATE
12. ALTRE MALATTIE CON MANIFESTAZIONI REUMATOLOGICHE
13. MISCELLANEA

SIR (Società Italiana di Reumatologia)

# Malattie autoimmuni reumatologiche

## **ARTRITI PRIMARIE E SPONDILO-ENTESOARTRITI (REUMATISMI INFIAMMATORI ARTICOLARI)**

### **Artrite reumatoide**

### **Artriti croniche primarie giovanili**

Artrite sistemica (Malattia di Still)

Poliartrite sieropositiva per il fattore reumatoide

Poliartrite sieronegativa per il fattore reumatoide

Oligoartrite cronica dell'infanzia

### **Spondiloartriti – entesoartriti dell'adulto**

Spondilite anchilosante

Artrite psoriasica

Spondilo-entesoartriti enteropatiche (ex in corso di m. di Crohn, rettocolite ulcerosa)

Spondilo-entesoartriti reattive (ex Sd di Reiter)

Sindrome SAPHO (sinovite, acne, pustolosi, iperostosi, osteite)

Spondilo-entesoartriti indifferenziate

### **Spondiloartriti – entesoartriti giovanili**

### **Artriti transitorie o ricorrenti**

Reumatismo palindromico

Idrartro intermittente

Sinovite transitoria dell'anca

Sindrome RS3PE (Remitting Symmetrical Synovitis with Pitting Edema)

Febbre mediterranea familiare

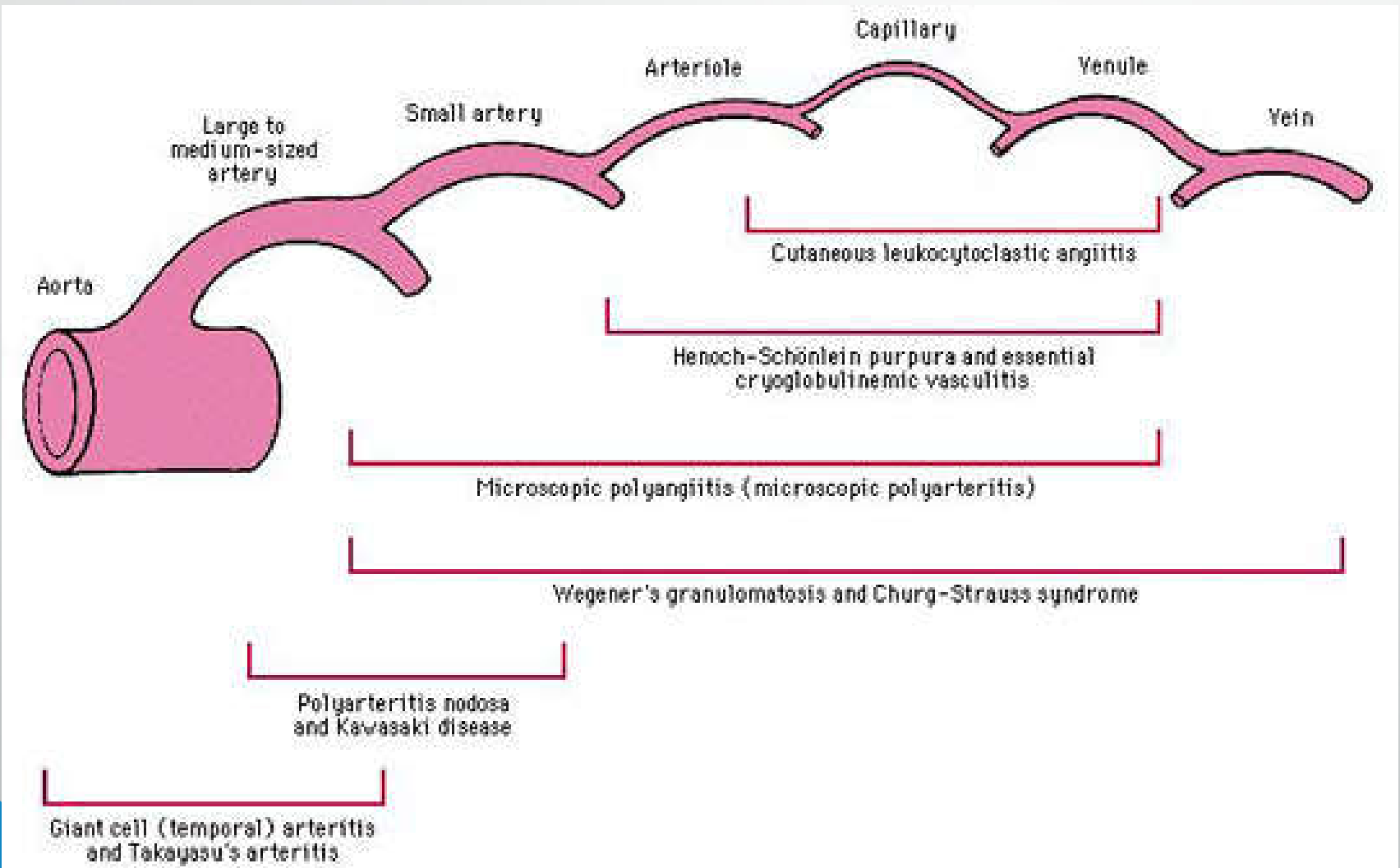
# Malattie autoimmuni reumatologiche

## Connettiviti: **classificazione S.I.R. 1998**

- **Lupus eritematoso**
- **Sindromi sclerodermiche**
- **Vasculiti sistemiche**
  
- **Sindrome di Sjögren**
- **Sindromi da sovrapposizione (*overlap*)**
- **Connettiviti indifferenziate**
- **Miositi**
- **Sindrome da anticorpi antifosfolipidi**
- **Polimialgia reumatica**
- **Eritema nodoso**
- **Panniculiti**
- **Policondriti**



# Malattie autoimmuni reumatologiche



# Malattie autoimmuni reumatologiche

Sono caratterizzate da  
un decorso cronico e possibili fasi acute

Il decorso cronico di malattia  
richiede accessi frequenti e  
ripetuti alle strutture sanitarie  
(ancor più se si considera che  
l'esordio avviene spesso in  
giovane età)


Le fasi acute richiedono accessi  
in urgenza alle strutture  
sanitarie

# Il «peso» sociale delle malattie autoimmuni sistemiche

La gestione di malattie con decorso cronico: quali sono le implicazioni per il paziente e per il sistema sanitario?

Le implicazioni per il sistema sanitario

- Visite specialistiche
- Esami ematochimici e strumentali in fase diagnostica e nel follow up
- Ospedalizzazioni per la gestione delle riacutizzazioni o eventuali complicanze (es. complicanze infettive nel paziente che assume immunosoppressori, necessità di indagare l'impegno d'organo di un distretto precedentemente non interessato o il peggioramento di un danno d'organo già noto)


- 
- Terapie da somministrare in ambito ospedaliero (es. somministrazione di farmaci biologici o immunoglobuline ev in regime di day hospital)
  - Riabilitazione (es. artriti, spondiloartriti)
  - Gestione delle complicanze di malattia come ad esempio
    - dialisi in pazienti con LES o vasculiti
    - medicazione ulcere sclerodermiche
    - interventi chirurgici ortopedici in artriti inveterate
    - interventi chirurgia vascolare nei pazienti con vasculite

# Il «peso» sociale delle malattie autoimmuni sistemiche

La gestione di malattie con decorso cronico: quali sono le implicazioni per il paziente e per il sistema sanitario?

Le implicazioni per il paziente:

- Spese per visite specialistiche e acquisto di farmaci
- Acquisto di dispositivi specifici o necessità di adeguamento degli ambienti abitativi (es. artriti, spondiloartriti)
- Giornate lavorative perse/impossibilità a proseguire la propria attività lavorativa



Il «peso» sociale delle malattie autoimmuni  
sistemiche:

## LE EMERGENZE REUMATOLOGICHE

- Vasculite intestinale
- Vasculite cerebrale
- Arterite a cellule giganti

# Il ruolo dello specialista

Il ruolo dello specialista nella gestione delle malattie autoimmuni è legato alle conoscenze teoriche e pratiche in materia di:

- Fisiopatologia delle malattie autoimmuni
- Clinica
- Terapia

# FISIOPATOLOGIA

- Molteplici fattori interagiscono nello sviluppo delle malattie autoimmunitarie, tra cui fattori genetici, infettivi, ormonali.
- È possibile che la patogenesi delle malattie autoimmuni sia basata su una risposta immunitaria aberrante in risposta ad uno stimolo microbico, in soggetti GENETICAMENTE PREDISPOSTI.



# FISIOPATOLOGIA

È ampiamente dimostrato il ruolo della predisposizione genetica nella patogenesi delle malattie autoimmuni



Il soggetto geneticamente predisposto avrà la tendenza a sviluppare una risposta immunitaria aberrante che può essere alla base della patogenesi di malattie autoimmuni sia sistemiche sia organo specifiche



Non è raro osservare clinicamente una sovrapposizione tra queste due condizioni apparentemente distinte

# FISIOPATOLOGIA

## LA PREDISPOSIZIONE GENETICA NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI

Ruolo dei geni MHC II	IDDM (HLA-DR <sub>3</sub> , HLA DR- <sub>4</sub> ) Artrite reumatoide (HLA DR- <sub>4</sub> )
Ruolo dei geni MHC I	HLA-A, HLA-B
Ruolo dei geni non MHC	C <sub>4</sub> , C <sub>2</sub> , TNF alfa, LT

regolazione della  
differenziazione e della  
proliferazione linfocitaria

selezione timica

regolazione dell'espressione di  
alleli che codificano per alcune  
sequenze aminoacidiche della  
tasca delle molecole MHC

# CLINICA

La corretta gestione del paziente con malattia autoimmune richiede:

- Saper individuare sintomi e segni dell'impegno dell'organo/degli organi coinvolti già nelle fasi PRECOCI di malattia per poter ridurre le complicanze e le problematiche connesse alla disfunzione degli organi coinvolti;
- Saper richiedere e interpretare correttamente gli esami di laboratorio e il dosaggio degli autoanticorpi che possono avere ruolo diagnostico o prognostico;
- Saper interpretare e valutare eventuali alterazioni riscontrate agli esami strumentali tenendo conto della molteplicità dei possibili quadri della malattia ma anche dei possibili fattori confondenti.

# TERAPIA

Il ruolo dello specialista nella gestione delle *malattie autoimmuni organo specifiche*:

- Counseling nella scelta e nel monitoraggio di terapie immunosoppressive
- Le conoscenze internistiche consentono la scelta delle terapie immunosoppressive più appropriate che tengano conto non solo della forma morbosa da trattare ma anche di eventuali altre comorbidità: compromissione della funzione epatica o renale, ipertensione arteriosa, malattie endocrino-metaboliche, malattie respiratorie, immunodeficit primitivi, etc...

# TERAPIA


Il ruolo dello specialista nel trattamento e nella gestione delle **malattie autoimmuni sistemiche**.

La complessità delle malattie autoimmuni sistemiche richiede che siano gestite da parte dello specialista che opera nel campo e che sappia tener conto di:

- Opzioni terapeutiche disponibili e standardizzate per il trattamento di una certa patologia
- Opzioni terapeutiche disponibili per patologie diverse da quella in esame ma con meccanismi patogenetici strettamente correlati come eventuale successiva linea di trattamento in caso di fallimento delle terapie standard (terapie off label)
- Eventuali comorbidità che possono condizionare la scelta di un farmaco rispetto ad un altro così come la posologia, il monitoraggio, ect...
- aspettative del paziente relative alla propria persona e al proprio stato di salute (es. desiderio di autosufficienza nel paziente anziano, desiderio di maternità nella donna giovane)




MEDICINA DI PRECISIONE



# La medicina di precisione nelle malattie autoimmuni sistemiche: DEFINIZIONE

La medicina di precisione è un modello medico che propone un approccio personalizzato al paziente, attraverso scelte cliniche e terapeutiche su misura.



# La medicina di precisione nelle malattie autoimmuni sistemiche: GLI OBIETTIVI

- PREVENZIONE
- MONITORAGGIO
- TERAPIA

# La medicina di precisione nelle malattie autoimmuni sistemiche: LA PREVENZIONE

Le sfide della medicina di precisione in materia di prevenzione:

Conoscere in maniera sempre più dettagliata l'associazione tra determinate varianti geniche e:

- Il livello di gravità della malattia che il paziente potrebbe sviluppare
- La rapidità della progressione della malattia che il paziente può sviluppare

Disporre di strumenti accessibili e disponibili ad un costo adeguato per l'analisi genomica del paziente



- Monitorare in modo più accurato i pazienti in cui ci si aspetta una progressione più rapida e grave
- Adottare un approccio terapeutico precoce e aggressivo nei pazienti con un profilo genico associato a una progressione di malattia più rapida e grave



# La medicina di precisione nelle malattie autoimmuni sistemiche: IL MONITORAGGIO

La conoscenza di biomarkers (es. autoanticorpi) attuali e futuri associati a:

- Tipo di impegno d'organo
- Gravità dell'impegno d'organo
- Gravità della malattia



Potrà consentire di:

- Ricercare in maniera accurata i segni di impegno d'organo già in fase precoce e prevenire l'evoluzione del danno

Adottare precocemente strategie terapeutiche più aggressive se presenti biomarkers associati a maggiore gravità di malattia/ progressione più rapida

# La medicina di precisione nelle malattie autoimmuni sistemiche: LA TERAPIA

Le sfide della medicina di precisione in materia di terapia:

La Farmacogenomica

pianificare strategie terapeutiche personalizzate per il singolo paziente, basate sulla risposta individuale ai farmaci.

# La medicina di precisione nelle malattie autoimmuni sistemiche: LA TERAPIA

L'obiettivo della farmacogenomica è quello di utilizzare l'analisi genomica per individuare:

- Il farmaco giusto per il paziente
- La dose corretta al fine di ottenere:
  - Migliore risposta farmacologica
  - Minor numero possibili di eventi avversi.



# Patients' unmet needs in Lupus

MAJOR REPORTED PROBLEMS WITH SLE (N = 377)<sup>a</sup>

	No. reporting Yes	Percentage
Low depressed feelings	246	65
Reduced leisure activity	242	64
Stress/tension	225	60
Change in body image	193	51
Difficult planning future	204	54
Anxiety	174	46
Difficulties with job	163	42
Lack self-confidence	147	39
Lack of information from doctor	121	32
Lack of information about disease	119	32
Lack of information to family	118	31
Fear of changed lifestyle	112	30
Changed close relationships	106	28
Lack of information about diet	96	25
Lack of information about exercises	92	24
Loneliness	91	24
Lack of information about medication	84	22
Lack of medical staff to contact	78	21
Fear of dying	57	15

*Patient Education and Counseling*, 14 (1999) 203 – 242  
Elsevier Scientific Publishers Ireland Ltd.

### Management Rounds

## The Unmet Needs of Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Planning for Patient Education

Adrian Bauman<sup>a</sup>, Carol Barnes<sup>b</sup>, Leslie Schrieber<sup>c</sup>,  
Julie Dunsmore<sup>b</sup> and Peter Brooks<sup>c</sup>

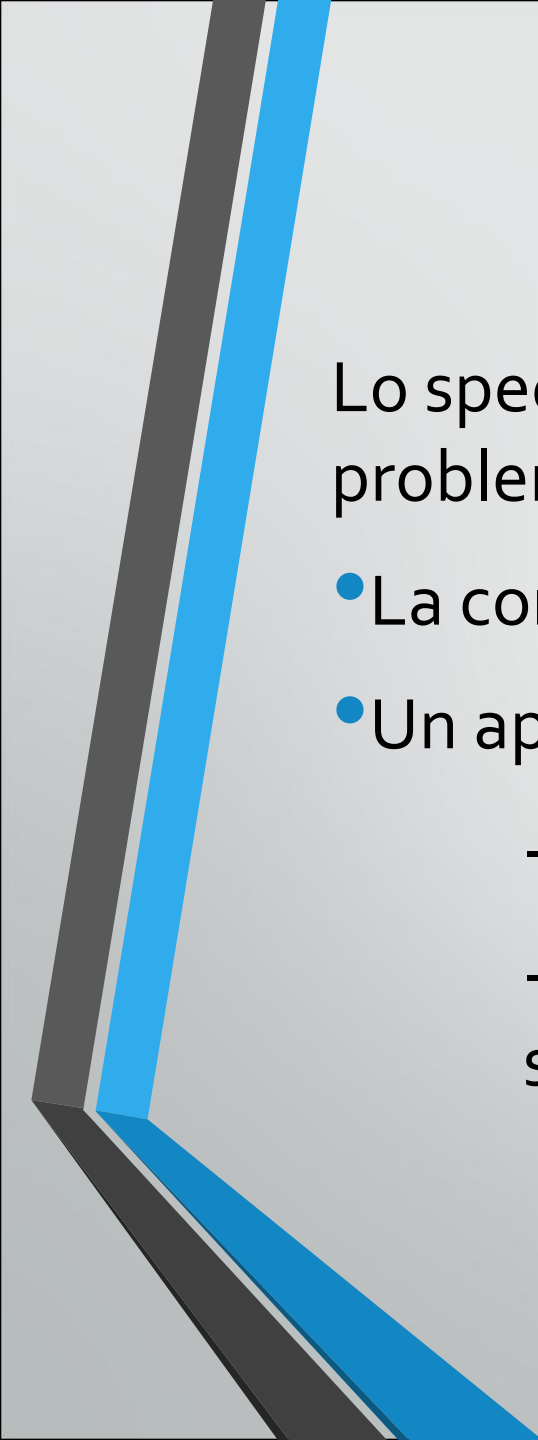
See also: *Patient Education and Counseling* 57 (2005) 30-38  
Prevalence and correlates of perceived unmet needs of people  
with systemic lupus erythematosus

Netta Moses<sup>a\*</sup>, John Wiggers<sup>a</sup>, Craig Nicholas<sup>b</sup>, Jill Cockburn<sup>a</sup>

# In sintesi

Le principali problematiche nell'approccio e nella gestione delle malattie autoimmuni sono:

- Fisiopatologia spesso poco chiara o non nota;
- Quadri clinici spesso complessi ed estremamente proteiformi;
- Mancanza di linee guida e **STANDARDIZZAZIONE** delle terapie



Lo specialista ha il compito di provare a superare queste problematiche attraverso:

- La conoscenza dei meccanismi patogenetici noti
- Un approccio INTEGRATO al paziente che tenga conto di:
  - impegno sistemico/multiorgano delle malattie autoimmuni
  - rapporto rischio beneficio nell'utilizzo di terapie non standardizzate

# Terapie non standardizzate: rapporto rischio beneficio



Rischio potenziale in termini di efficacia e sicurezza



Beneficio potenziale per il paziente affetto da malattie complesse che può aver già fallito una o più linee di trattamento o che può aver sviluppato eventi avversi

Solo l'esperienza e la cultura dello specialista che opera nel settore consente di stabilire di caso in caso quando una terapia possa rappresentare un'opzione valida, seppure **NON STANDARDIZZATA.**



GRAZIE PER L'ATTENZIONE.