

Ao6

Biagio Didona
Dario Didona
Giuseppe Luzi

Immunodermatologia

La diagnosi a colpo d'occhio





Aracne editrice

www.aracneeditrice.it

info@aracneeditrice.it

Copyright © MMXIX

Gioacchino Onorati editore S.r.l. – unipersonale

www.gioacchinoonoratieditore.it

info@gioacchinoonoratieditore.it

via Vittorio Veneto, 20

00020 Canterano (RM)

(06) 45551463

ISBN 978-88-255-2494-9

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento anche parziale,
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

*Non sono assolutamente consentite le fotocopie
senza il permesso scritto dell'Editore.*

I edizione: settembre 2019

*Alle nostre mogli Grazia Maria e Licia,
che ci hanno supportato pazientemente e con amore*

Biagio – Giuseppe

Indice

- 9 *Premessa*
- 11 *Capitolo I*
La cute nel sistema immunitario – DARIO DIDONA
- 17 *Capitolo II*
Il sistema immunitario – GIUSEPPE LUZI
- 41 *Capitolo III*
Deficit della risposta immunitaria – GIUSEPPE LUZI
- 63 *Capitolo IV*
Psoriasi – DARIO DIDONA
- 79 *Capitolo V*
Eczema – BIAGIO DIDONA
- 91 *Capitolo VI*
Orticaria – VALENTINA CARDINALETTI e BIAGIO DIDONA
- 103 *Capitolo VII*
Le reazioni avverse da farmaci – DARIO DIDONA e BIAGIO DIDONA
- 123 *Capitolo VIII*
Malattie bollose autoimmuni – BIAGIO DIDONA
- 151 *Capitolo IX*
Lupus eritematoso sistemico – ELIANA TROIANI e BIAGIO DIDONA
- 177 *Capitolo X*
Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi – GIULIA PRANTEDA
- 185 *Capitolo XI*
Dermatomiosite e Polimiosite – ELIANA TROIANI e BIAGIO DIDONA

- 197 Capitolo XII
Sclerodermia – ROSALBA PETRUCCELLI e BIAGIO DIDONA
- 209 Capitolo XIII
Sindrome di Sjögren – ELIANA TROIANI e BIAGIO DIDONA
- 217 Capitolo XIV
Morbo di Addison – VALENTINA CARDINALETTI e BIAGIO DIDONA
- 223 Capitolo XV
Manifestazioni cutanee in corso di rettocolite ulcerosa – ELIANA TROIANI e BIAGIO DIDONA
- 229 Capitolo XVI
Diabete mellito – VALENTINA CARDINALETTI e BIAGIO DIDONA
- 241 Capitolo XVII
Tiroidite autoimmune – BIAGIO DIDONA
- 247 Capitolo XVIII
Vitiligine – DARIO DIDONA
- 257 Capitolo XIX
Vasculiti – CLAUDIA PAPI e MASSIMO PAPI
- 275 Capitolo XX
Malattie rare in dermatologia – BIAGIO DIDONA
- 301 Capitolo XXI
Alopecia areata – BIAGIO DIDONA
- 305 *Glossario*

Premessa

Gli straordinari progressi che nel XX secolo e nel corso dei primi anni del XXI secolo hanno rivoluzionato le nostre conoscenze nella ricerca immunologica permettono oggi di comprendere la patogenesi di numerose malattie. In particolare, nella Dermatologia le nuove acquisizioni sulla fisiopatologia del sistema immunitario hanno chiarito aspetti clinici non altrimenti interpretabili in passato. Anche il linguaggio si è “ampliato” e sotto il profilo definitorio è stato introdotto il termine SIS (Skin Immune System), modo sintetico per collocare la pelle nell’ambito funzionale del sistema immunitario. Già i clinici nostri maestri erano ben consapevoli che, al di fuori delle genodermatosi, non esistono le “malattie della pelle”, ma che la Dermatologia è un aspetto importante della Medicina Interna: potremmo dire soprattutto dell’Immunologia Clinica. Si prendano per esempio la vitiligine e la psoriasi, malattie per lungo tempo a patogenesi sconosciuta e “reinterpretate” ai nostri giorni con cognizione di causa dopo i fondamentali progressi acquisiti sulla funzione del sistema immunitario.

In questo lavoro gli autori hanno unito la loro esperienza con la volontà di fornire a chi si avvicina alla scienza medica (studenti universitari, medici di medicina generale, specializzandi e specialisti di ogni branca) un agile strumento per una “lettura” immediata di patologie cutanee che hanno importanti implicazioni nella biologia del sistema immunitario.

I capitoli non pretendono certo di esaurire l’analisi di ogni argomento trattato, ma hanno il fine di specificare il ruolo del sistema immunitario nelle malattie prese in esame. Sono capitoli brevi, ma compendiosi con notizie storiche, dati epidemiologici, patogenesi, aspetti clinici e note di terapia, soprattutto arricchiti da quelle immagini essenziali per inquadrare la morfologia della lesione e permettere di arrivare a una “diagnosi a colpo d’occhio”. Le immagini sono commentate accuratamente proprio per sottolineare quegli aspetti diagnostici che generalmente vengono trascurati anche nei testi specializzati. Tra gli argomenti di particolare interesse, per esempio, quello sulle patologie rare e sulle malattie autoinfiammatorie, che non sono di solito trattate nei testi non specialistici. Infatti il libro non è un testo per specialisti, ma anche per specialisti.

È auspicio degli autori che il volume sia presente sulla scrivania del medico, dello studente di medicina e dell’infermiere nel suo nuovo ruolo nell’ambito assistenziale, affinché sia consultato in tempo reale per chiarire

dubbi diagnostici e/o per formulare le giuste domande nei casi clinicamente più complessi.

Nell'intenzione degli autori il lavoro è un primo passo per costruire ulteriori aggiornamenti seguendo l'evoluzione scientifica ormai così veloce da rischiare talora di essere dispersiva. Al lavoro hanno contribuito giovani medici, già specialisti o specializzandi, rivedendo in particolare alcuni capitoli e contribuendo al miglioramento del testo nel suo insieme. Ad essi va il nostro affettuoso ringraziamento e un augurio per il loro futuro professionale: Giulia Pranteda (Dermatologa), Eliana Troiani (Specializzanda in Patologia Clinica e Biochimica Clinica), Valentina Cardinaletti (Specializzanda in Igiene e Medicina Preventiva), Claudia Papi (Specializzanda in Neurologia) e Rosalba Petruccelli (Medico Chirurgo).

Tutti i capitoli sono stati rivisti, corretti e aggiornati da Biagio Didona e, per quanto riguarda gli aspetti strettamente immunologici, da Giuseppe Luzi. Il commento e la descrizione delle immagini sono stati scritti da Biagio Didona.

La dott.ssa Grazia Maria Ruga e la dott.ssa Licia Marti hanno contribuito a rendere i capitoli più leggibili, con una costante revisione "letteraria" del testo, consentendo un accurato controllo dell'assetto generale e della chiarezza espositiva.

In merito ai diritti di riproduzione, riguardo alle immagini numero 20.10, 20.11, 20.12, 20.18 del capitolo XX, poiché non è stata possibile reperire la loro fonte, gli autori e l'editore si dichiarano disponibili a regolare eventuali spettanze.

La cute nel sistema immunitario*

Gli strati della cute

La cute, con la sua superficie di circa due metri quadrati, rappresenta l'organo di senso più esteso del nostro corpo. È costituita da due componenti: *epidermide* e *derma*. Esternamente l'epidermide presenta numerosi rilievi, che a livello dei polpastrelli assumono una conformazione caratteristica, formando i dermatoglifi (le note "impronte" digitali). L'epidermide si compone in ogni sede corporea di *quattro strati*: strato basale, strato spinoso, strato granuloso e strato corneo. A livello palmo-plantare è possibile osservare un quinto strato, lo strato lucido, situato tra quello granuloso e quello corneo.

Lo *strato basale* è il più profondo ed è costituito da un singolo strato di cellule piccole congiunte, tramite gli emidesmosomi, alla membrana basale. In questo strato è possibile osservare due gruppi distinti di cheratinociti: il gruppo delle cellule staminali (2-7% dei cheratinociti basali) e quello delle cellule in moltiplicazione transitoria [1]. Solo le prime, localizzate in profondità nei solchi epidermici, possono dividersi un numero quasi illimitato di volte; le altre, invece, vanno incontro a differenziazione dopo alcune divisioni mitotiche.

Lo *strato spinoso* si trova al di sopra di quello basale. È così chiamato per la possibilità di evidenziare in microscopia ottica le giunzioni intercellulari presenti tra i cheratinociti. Queste strutture di connessione, infatti, hanno l'aspetto di piccole spine. È anche detto *malpighiano*, dal nome dello scienziato italiano, Marcello Malpighi (1628-1694), che per primo ne descrisse la struttura.

Lo *strato granuloso* è costituito da 2-3 file di cellule, estremamente appiattite. La sua denominazione deriva dalla possibilità di vedere alla microscopia ottica una caratteristica granulazione con il colorante all'ematossilina-eosina. I granuli sono costituiti dalla cheratoialina, una proteina estremamente importante per la funzione di barriera della cute.

Lo *strato corneo* è il più superficiale ed è formato da cellule con morfologia piatta. L'assenza di nucleo costituisce l'aspetto peculiare di queste

* Dario Didona.

cellule, dette anche *corneociti*. Essi, cellule non vitali e prive di desmosomi, si distaccano facilmente e sono di volta in volta sostituiti da cellule che, partendo dallo strato basale, in circa 28 giorni maturano e raggiungono lo strato corneo.

Lo strato lucido, infine, localizzato solamente a livello palmo-plantare tra lo strato granuloso e quello corneo, è costituito da 1-2 file di cellule piatte, prive di nucleo. Nel citoplasma dei cheratinociti dello strato lucido è presente l'eleidina, una lipoproteina che non si colora con l'ematossilina-eosina e che conferisce allo strato lucido un aspetto rifrangente, giustificandone il nome.

Al di sotto dell'epidermide si trova il derma. È suddiviso in due parti: derma papillare e derma reticolare. Il derma papillare è così denominato perché presenta un'alternanza di papille dermiche e creste epidermiche, delineando un profilo a cerniera. Questa porzione di derma, localizzata tra l'epidermide e il plesso vascolare superficiale, è costituita da un intreccio lasso di fibre connettivali, frammiste a fibre reticolari e a fibre elastiche. Il derma reticolare costituisce la struttura portante del derma e si trova tra il plesso vascolare superficiale e il tessuto sottocutaneo. È definito reticolare perché sia le fibre collagene sia quelle elastiche si raggruppano in grossi fasci, formando un intreccio compatto.

Epidermide

I cheratinociti rappresentano circa il 90% delle cellule dell'epidermide. Il loro aspetto e la loro struttura variano a seconda degli strati dell'epidermide e la loro funzione è principalmente quella di costituire l'impalcatura dell'organo cutaneo. Possiedono anche un ruolo chiave nella risposta immunitaria. Infatti, sono in grado di esprimere una serie di molecole (*Toll-like receptors*, *Nod-like receptors*) in grado di riconoscere componenti di organismi patogeni. Inoltre, producono numerose chemochine e citochine [2].

I melanociti sono cellule di derivazione neuroectodermica localizzati a livello dello strato basale dell'epidermide. Ogni melanocita forma un'unità funzionale melano-epidermica, prendendo contatto con circa 36 cheratinociti basali e sovrabasali [1]. Questo rapporto numerico non presenta differenze tra i due sessi o tra soggetti caucasici e afro-caraibici. Infatti, la differente pigmentazione cutanea nelle due razze è dovuta esclusivamente alle caratteristiche dei melanosomi, peculiari organuli citoplasmatici visibili al microscopio elettronico, che risultano più grandi e più numerosi nei soggetti afro-caraibici. I melanociti vengono evidenziati istologicamente grazie all'utilizzo di colorazioni speciali. La funzione fondamentale dei melanociti è quella di produrre pigmento melanico, che viene incluso nei

melanosomi. Il pigmento viene captato dai cheratinociti dello strato basale, grazie alla presenza dei prolungamenti dendritici dei melanociti tra le cellule basali. I melanociti, inoltre, sono cellule in grado di presentare l'antigene [3] e producono un neuropeptide dalle molteplici funzioni, denominato *α -melanocyte stimulating hormone*. Questo non solo è in grado di modulare la sintesi della melanina e del sebo, ma esercita anche effetti immunomodulanti e immunosoppressivi [4, 5].

Le *cellule di Langerhans* sono cellule dendritiche. Localizzate soprattutto a livello dello strato spinoso, costituiscono circa il 2–4% delle cellule epidermiche [1]. Si possono distinguere dalle altre cellule dendritiche della cute per il peculiare assetto antigenico. Infatti, esprimono un esclusivo antigene di superficie, denominato langherina. Si ritiene che esistano due differenti popolazioni di cellule di Langerhans: la prima, numericamente più consistente, di derivazione midollare; la seconda, invece, costituita da cellule CD14+ residenti nel derma, che acquisiscono il fenotipo di cellula di Langerhans sotto lo stimolo del TGF β [6]. Un altro elemento che rende uniche queste cellule è il *granulo di Birbeck*, evidenziabile a livello del citoplasma con la microscopia elettronica. La funzione di questo organello è attualmente sconosciuta, ma si ritiene che possa avere un ruolo nel trasporto di materiale nello spazio extracellulare. Le cellule di Langerhans sono ben note per essere cellule presentanti l'antigene "professionali" e hanno una capacità maggiore rispetto alle altre cellule dendritiche di presentare l'antigene alle cellule linfocitarie T CD8 [7]. Le cellule di Langerhans sono anche in grado di indurre la differenziazione di linfociti T citotossici altamente specifici per le cellule neoplastiche maligne.

Le *cellule di Merkel* sono cellule di tipo neuro-endocrino e si localizzano poco al di sopra della membrana basale dell'epidermide. La loro origine embriologica è ancora dibattuta (epidermica o neuroectodermica). Attualmente si conoscono due categorie di cellule di Merkel: quelle innervate (più numerose) e quelle prive di innervazione [8]. Ogni cellula di Merkel innervata è in contatto con una terminazione nervosa non mielinizzata, proveniente da un neurone di tipo I a lento adattamento (subset di fibre A β meccanocettive) e forma, così, il complesso MC-neurite (detto anche *Merkel disk*). La sua funzione è quella di meccanocettore a lento adattamento. Le cellule di Merkel non innervate, invece, fanno parte del sistema neuro-immuno-endocrino della cute. I diversi neuropeptidi che queste cellule sono in grado di produrre agiscono come neuromodulatori e neurotrasmettitori e giocano un ruolo importante nella differenziazione dei cheratinociti e nel trofismo delle fibre nervose cutanee.

I *linfociti cutanei* sono linfociti T di memoria (*memory*), distribuiti nell'epidermide (prevalentemente CD8+) e nel derma (per lo più CD4+). Il loro numero è straordinariamente alto [2]. Il 10% di questi sono linfociti T di tipo

regolatorio. Si ritiene che siano proprio i linfociti T cutanei (e non quelli provenienti dal circolo periferico) a svolgere un ruolo determinante contro gli agenti patogeni esterni. Inoltre, è stato dimostrato che queste cellule svolgono un ruolo importante in alcune patologie cutanee, come la psoriasi: nei modelli sperimentali murini, infatti, l'espansione dei linfociti T dermici precede la comparsa delle alterazioni caratteristiche a livello epidermico [9].

Derma

Il *fibroblasto* rappresenta la cellula dermica per eccellenza. Sono stati individuati vari tipi di fibroblasti, che si possono differenziare in base a particolari recettori e molecole presenti sulla superficie cellulare e in base alla loro funzione [1]. La funzione fondamentale dei fibroblasti è quella di produrre collagene, fibre elastiche e componenti della sostanza amorfa del derma. I fibroblasti contribuiscono anche alla demolizione del collagene, mediante le metalloproteinasi. È noto che queste cellule possiedono anche attività paracrina ed autocrina. Infatti, producono diverse sostanze, tra le quali il TGF β , che promuove la sintesi del collagene da parte dei fibroblasti e stimola i cheratinociti a produrre diversi componenti della membrana basale, come il collagene di tipo IV [1].

I *mastociti*, localizzati principalmente intorno ai vasi, hanno funzione di cellule secretive altamente specializzate. I loro granuli contengono istamina, ma anche alcune citochine [1]. Tra queste, sono da ricordare l'IL-4, in grado di modulare la differenziazione dei linfociti T, l'IL-1 e il TNF α , citochine in grado di attivare le cellule endoteliali. Inoltre, in caso di attivazione, producono un numero estremamente elevato di molecole, tra le quali ricordiamo l'IL-8 (attivazione e reclutamento dei neutrofilo), l'IL-3 e l'IL-5, coinvolte entrambe nell'attivazione e nel reclutamento dei leucociti eosinofili.

I *dendrociti dermici residenti* sono cellule del sistema immunitario cutaneo. Se ne possono riconoscere due tipi, distinti in base alla presenza o all'assenza del CD14. Le cellule CD14- sono considerate immature, in grado di determinare solo moderate risposte immunitarie mediate dai linfociti T; quelle CD14+ sono, invece, ritenute estremamente importanti nella regolazione dell'immunità umorale. Se attivate, rilasciano IL-6 e IL-12, stimolano le cellule B naïve attivate a secernere grandi quantità di IgM [7].

La componente più importante della matrice *acellulare del derma* è il *collagene*. Fino ad ora sono state identificate otto tipologie differenti di collagene, sintetizzate da diverse cellule (fibroblasti, cheratinociti, cellule muscolari lisce, cellule dell'endotelio vasale) [1]. Ogni fibra collagene si forma per polimerizzazione di sub-unità filamentose più piccole e ha uno spessore variabile, a seconda del grado di maturazione, da 700 a 1400 Å.

Nel derma la componente più numerosa è costituita dal collagene di tipo I (80%); la restante parte è costituita, invece, da fibre collagene di tipo III (10%), IV (5%) e V (5%). La distribuzione delle varie tipologie di collagene varia con la topografia. Infatti, nel derma papillare è presente il collagene di tipo III, nel derma reticolare il collagene di tipo I e a livello della membrana basale si trova il collagene di tipo IV. La funzione principale del collagene è quella di costituire l'impalcatura della cute. Il network di *fibre elastiche* conferisce plasticità al derma, permettendo il ritorno a una situazione basale dopo l'applicazione di una forza meccanica tangenziale alla superficie. Le fibre elastiche rappresentano meno del 2-4% del peso secco del derma. Esse sono composte da due elementi: l'elastina (90%), che costituisce il *core* delle fibre mature, e le microfibrille associate (10%), che comprendono diverse proteine tra le quali le fibuline, le emiline e la fibrillina [1].

La *sostanza amorfa* costituisce il mezzo nel quale sono immersi tutti gli elementi fibrillari. I proteoglicani sono gli elementi che la costituiscono e sono composti da due porzioni: un *core* centrale proteico e un numero variabile di catene laterali, che prendono complessivamente il nome di *glicosaminoglicani*. Tra le tipologie di glicosaminoglicani [1] più rappresentate nel derma ricordiamo l'acido ialuronico. Tra le funzioni della sostanza amorfa si annoverano la capacità di trattenere liquidi (contribuendo all'elasticità della cute), quella di fungere da supporto per altre componenti tissutali dermiche e quella di legare diversi fattori di crescita, citochine e molecole di adesione cellulare.

Nelle *strutture nervose* e *vascolari* possiamo distinguere due tipologie di fibre nervose: quelle sensitive e quelle del sistema simpatico autonomo [1]. Le prime possono essere organizzate in corpuscoli recettoriali oppure possono essere libere. La loro concentrazione è maggiore in determinate aree del corpo, come le labbra. I corpuscoli recettoriali sono suddivisi tra derma papillare, derma reticolare e tessuto sottocutaneo. Nel primo strato troviamo i *corpuscoli di Meissner* (sensibilità tattile), mentre nel secondo strato sono presenti le *clave di Krause* (freddo). A livello del tessuto sottocutaneo, invece, si localizzano i *corpuscoli di Pacini* (recettori a rapido adattamento per la sensibilità tattile e pressoria) e di *Ruffini* (sensibilità al caldo). Le fibre nervose del sistema simpatico, localizzate nel derma, innervano le ghiandole sudoripare, i muscoli lisci delle pareti vasali, i muscoli erettori del pelo e le ghiandole sebacee. Le fibre nervose formano un plesso profondo a livello del derma reticolare e raggiungono, tramite prolungamenti, il derma papillare superficiale, formando il plesso sub-papillare.

La cute è dotata di una fitta rete di vasi che nel derma reticolare formano il plesso orizzontale. Da questo si dipartono verso l'alto diramazioni che raggiungono la giunzione dermo-epidermica, formando il plesso vascolare sub-papillare. Le sue diramazioni raggiungono le papille dermiche, irrorate da capillari di tipo arterioso.

Bibliografia

- [1] McGRATH J.A., *The structure and the function of skin*, in: CALONJE E., BRENN T., LAZAR A., eds. *McKee's pathology of the skin*, 4th ed, Edinburgh, UK: Saunders, 2012: 1–31.
- [2] HEATH W.R., CARBONE F.R. *The skin-resident and migratory immune system in steady state and memory: innate lymphocytes, dendritic cells and T cells*, in «Nature Immunology», 2013; 14: 978–985.
- [3] LE POOLE I.C., LUITEN R.M., *Autoimmune etiology of generalized vitiligo*, in «Current Directions in Autoimmunity», 2008; 10: 227–243.
- [4] BÖHM M., LUGER T.A., *Alpha-melanocyte-stimulating hormone. From bench to bedside*, «Hautarzt», 2010; 61: 497–504.
- [5] MAZZA J.M., ZIPPIN J.H., *Alpha-melanocyte stimulating hormone analogues: the perils and the promise*, «Journal of Drugs in Dermatology», 2009; 8: 772–776.
- [6] SAID A., WEINDL G., *Regulation of Dendritic Cell Function in Inflammation*, «Journal of Immunology Research», 2015; 2015: 743169.
- [7] SAADEH D., KURBAN M., ABBAS O., *Plasmacytoid dendritic cell role in cutaneous malignancies*, «Journal of Dermatological Science», 2016 May 13; pii: S0923-1811.
- [8] ZIMMERMAN A., BAI L., GINTY D.D., *The gentle touch receptors of mammalian skin*, «Science», 2014; 346(6212): 950–4.
- [9] BOYMAN O., HEFTI H.P., CONRAD C., *Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor alpha*, in «The Journal of Experimental Medicine», 2004; 199: 731–736.

Il sistema immunitario*

Anatomia funzionale della risposta immunitaria

Virus, batteri, funghi e numerosi altri microrganismi sono presenti nell'ambiente intorno a noi. Con essi si è sviluppata la nostra specie e con essi “dobbiamo” interagire quotidianamente. I mammiferi sono dotati di un sistema immunitario di controllo e difesa in grado di esercitare una sorveglianza costante e, in generale, abbastanza efficace per limitare i danni che causano i diversi microrganismi patogeni.

Le difese immunitarie possono essere schematicamente distinte in “tre” livelli di intervento:

- a) barriere fisico–chimiche (cute, membrane mucose, secrezioni);
- b) risposta innata (azione fagocitaria, cellule *natural killer*, risposta infiammatoria, cellule che presentano l'antigene);
- c) risposta adattativa (immunità specifica con riconoscimento selettivo dell'antigene e genesi della memoria).

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 caratteristiche fondamentali:

- a) riconoscimento selettivo delle sostanze estranee (definite antigeni);
- b) elaborazione di una memoria che consente, nel tempo, un'azione più efficace e veloce verso il bersaglio che deve essere eliminato [1].

La risposta innata *non*–specifico comprende, oltre alle barriere fisiche, il sudore, le lacrime, il muco, l'acidità dello stomaco. La finalità consiste nel bloccare l'ingresso dell'agente patogeno e nel limitare alla fonte la diffusione dei microrganismi. Poiché i microrganismi che invadono il nostro corpo hanno proprietà biologiche diverse, la risposta immunitaria utilizza reazioni mirate a contenere i danni di patogeni che presentano caratteristiche diverse

* Giuseppe Luzi.

di aggressività. Naturalmente non è corretto pensare all'intervento del sistema immunitario secondo tempi e modi schematici, temporalmente distinti e rigidamente consequenziali. La narrazione "didattica" deve necessariamente differenziare componenti, modalità e caratteristiche funzionali, ma il processo di controllo è il risultato di un *meccanismo integrato* e come tale va interpretato in termini di equilibrio omeostatico.

In sostanza la struttura del sistema immunitario è evoluta, nel corso del tempo, assieme all'organismo del quale fa parte, e pertanto ha acquisito proprietà che permettono alle cellule che lo compongono 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 rispondere ad almeno *due esigenze* prioritarie:

- a) *riconoscere* il bersaglio;
- b) *distinguere* tra le componenti del proprio organismo e le strutture non-*self*; se il riconoscimento "funzionale" non si realizza emergono potenzialmente condizioni gravi (malattie autoimmuni), nel corso delle quali il sistema immunitario aggredisce il proprio organismo.

In prima approssimazione è corretto distinguere una risposta immunitaria innata da una risposta adattativa o specifica. La risposta innata è costituita da una serie di meccanismi di difesa evolutivamente antichi, presenti fin dalla nascita. Questi meccanismi (cellulari e molecolari) sono presenti prima dell'esposizione all'antigene e formano una vera barriera di difesa dell'organismo per contenere o bloccare gli agenti patogeni. Le cellule della risposta immunitaria innata sono granulociti, monociti, macrofagi, cellule *natural killer*, le cellule dendritiche, i linfociti NKT, i linfociti $\gamma\delta$ e i linfociti T della mucosa. Esiste anche un corredo di molecole (sistema complementare, lisozima, citochine) che devono essere incluse in questo raggruppamento. Nel corso degli studi sul sistema immunitario, sulla struttura delle componenti cellulari e molecolari che lo contraddistinguono, si è visto come esso rappresenti uno degli strumenti di controllo e *modulazione* di vari aspetti biologici, miranti a stabilizzare l'omeostasi dell'organismo. Tra l'altro non sfuggano le analogie che esistono confrontando il sistema nervoso con il sistema immunitario: entrambi, dopo la nascita, affinano le proprie capacità di risposta, sono operativamente flessibili e risultano dotati di meccanismi di memoria [2].

I momenti operativi della risposta immunitaria sono il frutto di un'evoluzione darwiniana, di un processo interattivo con l'ambiente. Inoltre il sistema immunitario risulta dotato di funzioni autoregolative che permettono al *pool* cellulare di conservare le proprie funzioni senza compromettere, entro certi

limiti, l'organismo di appartenenza in caso di errori (per esempio perdita totale o parziale della tolleranza e comparsa di autoimmunità). D'altro canto le malattie allergiche a patogenesi immunitaria (non tutte le manifestazioni di intolleranza o "allergiche" possono essere ricondotte a una causa immunitaria) sono il risultato di una reazione che, in alcuni individui, è "fuori misura", rivolta cioè verso il giusto bersaglio ma effettuata con risultati anomali e dannosi. Pertanto la "lettura" delle malattie conseguenti o associate ad alterazioni del sistema immunitario è basata sul concetto di sorveglianza.

Lo strumento concettuale con il quale si è tentato di comprendere la capacità di discriminazione per *self* e non-*self* si basa sulla *teoria della selezione clonale* di McFarlane Burnet (1959). Questo primo modello [3], in sigla SNS [Self-NonSelf] ipotizza che il sistema immunitario distingue tra ciò che appartiene all'organismo (*self*), e che viene tollerato, da ciò che viene identificato come estraneo (non-*self*), che viene attaccato e distrutto. La teoria di Burnet, pietra miliare nel pensiero immunologico, tuttavia utilizzava la conoscenza "operativa" dei soli linfociti B (che producono anticorpi), non essendo stati ancora identificati i linfociti T. La scoperta dei linfociti T-helper CD4+, la dimostrazione che essi giocano un ruolo critico nell'attivazione dei B e che per attivarsi vengono stimolati da cellule che presentano l'antigene (APC) con doppio segnale di co-stimolazione furono elementi che portarono Charles Janeway [4] a rileggere l'approccio originale, delineando la teoria così detta di *Infectious-Non self Model* (1989). In sostanza questo modello si basava sull'assunto che le Antigen Presenting Cell (APC) si attivano grazie a Pattern Recognition Receptor (PRRs), in grado di riconoscere strutture evolutivamente lontane e conservate definite Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs) e presenti sui batteri [*infectious non-self*]. Strutture noninfectious-*self* invece non innescano processi di attivazione. Il modello, suggestivo e interessante, pecca tuttavia per la mancanza di alcuni elementi estensivi ad altri fenomeni (per esempio in corso di infezioni virali, nella risposta ai trapianti, nel contesto della risposta anti-neoplastica). Alcuni anni dopo, nel 1994, Polly Matzinger [5] propose il *Danger Model*: il sistema immunitario non distingue realmente tra *self* e non-*self*, ma discrimina fra quanto è pericoloso per l'organismo e quanto, invece, può essere tranquillamente accettato. In pratica viene messo in atto un sistema di ricognizione dei patogeni e dei segnali di allarme che derivano da cellule lesionate o "stressate". Per la risposta immunitaria, dunque, conta l'integrità dei tessuti. Quando infezioni, traumi di varia natura, trasformazione neoplastica o altro modificano le cellule dei tessuti interessati, questi possono secernere o esprimere sulla loro superficie sistemi molecolari definite Damage (o Danger) Associated Molecular Patterns (DAMPs). I DAMPS rappresenterebbero dunque il segnale discriminante per la risposta immunitaria.

Un aspetto fondamentale della risposta immunitaria si svolge a livello della *cute* e a livello delle *mucose*.

La *cute*, fino all'inizio degli anni Ottanta del XX secolo, era considerata poco più di una semplice barriera tra il nostro organismo e l'ambiente. In quegli anni viene descritto un tipo di tessuto linfatico strettamente associato alla *cute* e venne proposto il termine SALT (*Skin-Associated Lymphoid Tissue*). I progressi successivi hanno evidenziato un vero e proprio sistema immunitario autonomo, con componenti localizzate sia nell'epidermide sia nel derma. Si è così affermato il termine più ampio di *Skin Immune System* [6].

Le mucose quali sedi di risposta immunitaria includono barriere difensive con la funzione primaria di bloccare in loco l'aggressione dei vari patogeni, impedendo che essi entrino nel circolo ematico. Lo stesso dicasi per la funzione protettiva esercitata verso antigeni che, inappropriatamente esposti, potrebbero causare danni biologici. È questo un aspetto critico nella comprensione della risposta immunitaria mucosale e le considerazioni "operative" che ne derivano sono caratterizzate da una notevole complessità. A livello mucosale, per esempio, dell'apparato digerente, deve svolgersi una sofisticata operazione di controllo e discriminazione: come "accettare" le molecole utili per il nutrimento e come "eliminare" le componenti nocive o potenzialmente nocive. Più in generale si ritiene che alcuni linfociti T abbiano il compito di tenere sotto controllo i meccanismi aggressivi in grado di danneggiare la stessa struttura mucosale, attivando o regolando quel complesso macchinario che consente l'espletarsi della tolleranza verso molecole immunogene di provenienza orale.

L'immunità locale [7] svolge 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. È evidente che la nostra unità organica dipende dal costante scambio di materiale con il mondo esterno: mangiamo, respiriamo, eliminiamo scorie di varia natura. Le membrane che formano questa ampia superficie di interfaccia con l'ambiente sono strutturalmente abbastanza vulnerabili: se analizziamo la loro composizione possiamo identificare un complessa rete di difesa e sorveglianza sinteticamente definita MALT (acronimo in lingua inglese per *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*). La superficie mucosa contiene cellule dendritiche specializzate (DCs) in grado di rispondere a stimoli esterni e "organizzare" una risposta locale. In caso di microrganismi patogeni le cellule dendritiche "montano" una risposta potente e protettiva. I recettori *Toll-like* rappresentano un meccanismo primordiale ma efficace di riconoscimento dell'Ag (antigene): identificano molecole di solito associate ad organismi pericolosi o dannosi. Se vari patogeni superano la barriera meccanica della mucosa intestinale,