

Università degli Studi di Ferrara

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Anno Accademico 2015-2016



Cofer

www.cofer.com

Corso di Anatomia Patologica

Dr. Stefano Ferretti

Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e Medicina Sperimentale

Università di Ferrara

Immunopatologia



Risposta immune

meccanismi di difesa

Non specifici:

Barriere

fisico-chimiche

Fattori citologici

e umorali

Specifici:

Sistema MHC

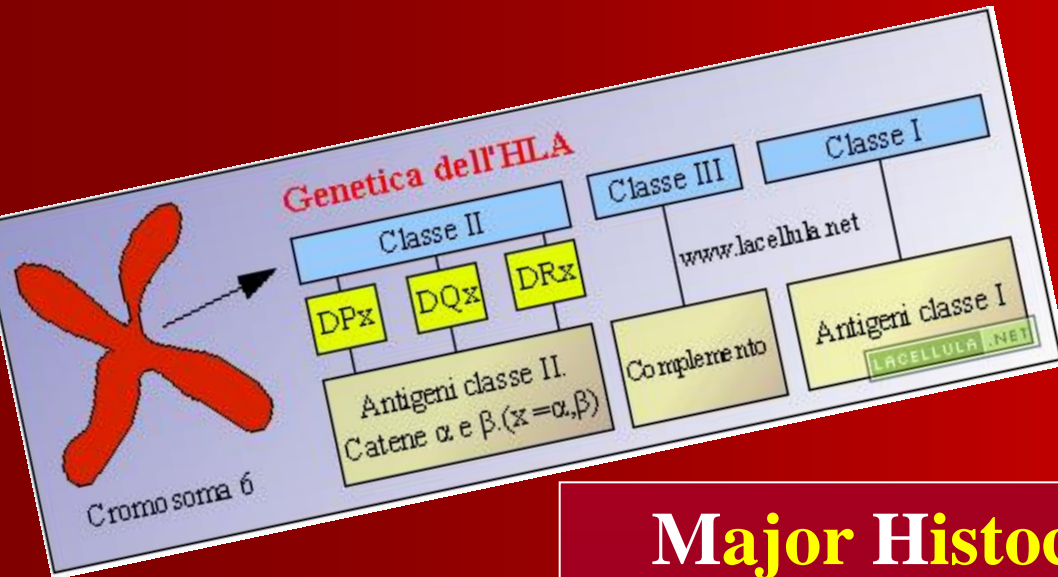
Funzioni

di antigene

Immunità

specifica

Immunità specifica



Major Histocompatibility Complex (complesso maggiore di istocompatibilità)

Molecole di classe I (MHC I, HLA -A -B -C)
Presenti in **TUTTE** le cellule

Molecole di classe II (MHC II, HLA-DP, -DQ, -DR)
Presenti in linfociti B, T attivati, APC

Immunità specifica

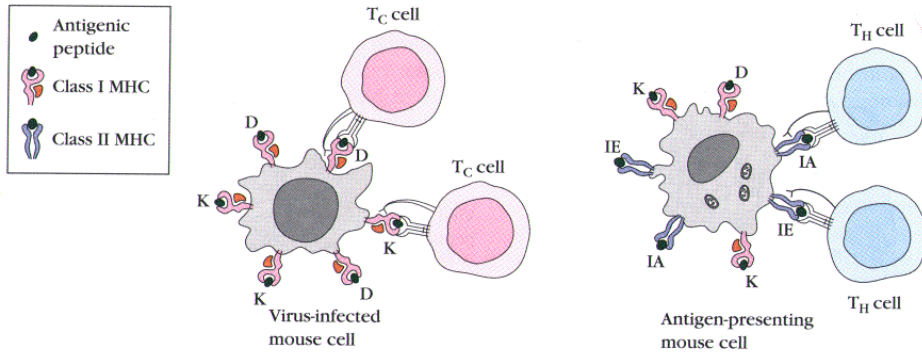
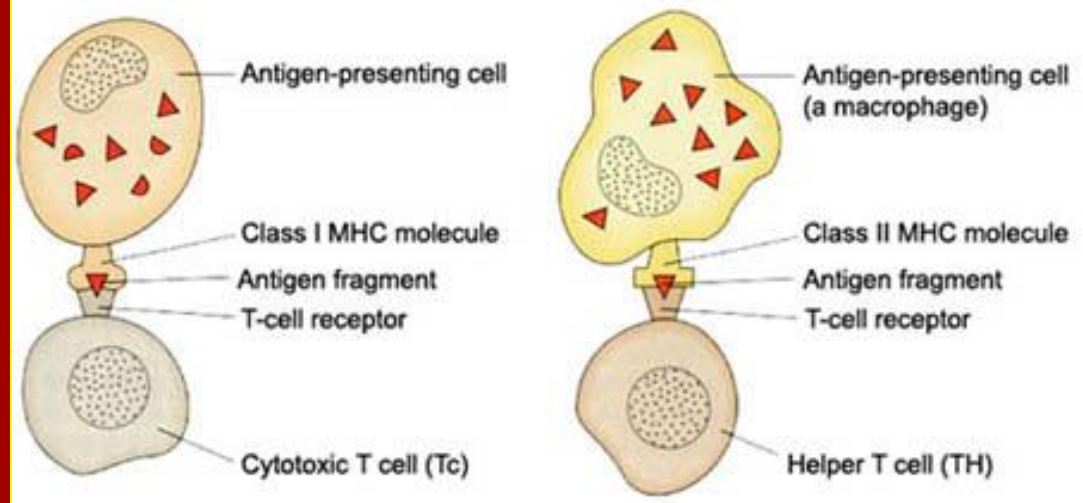


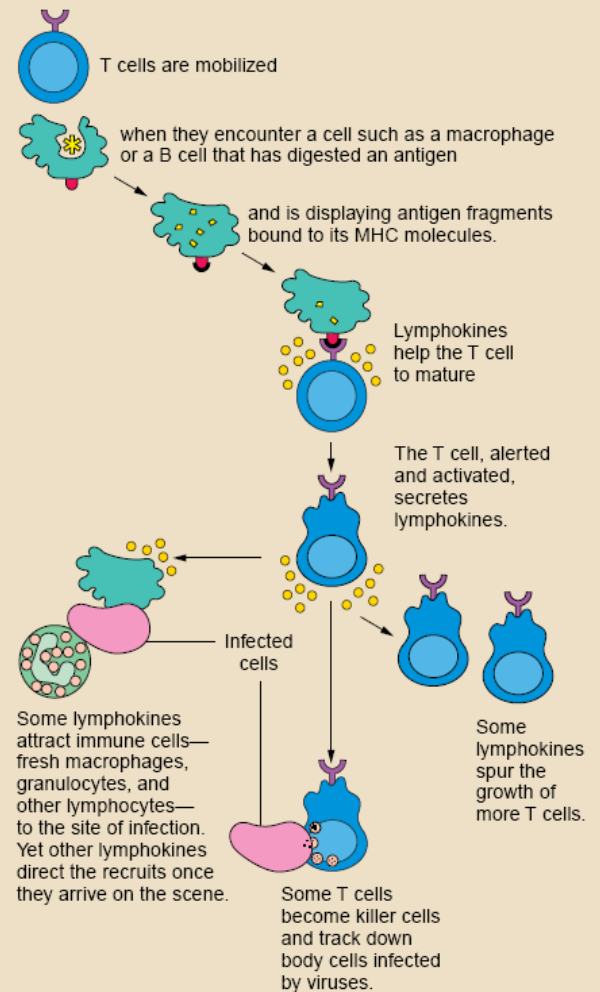
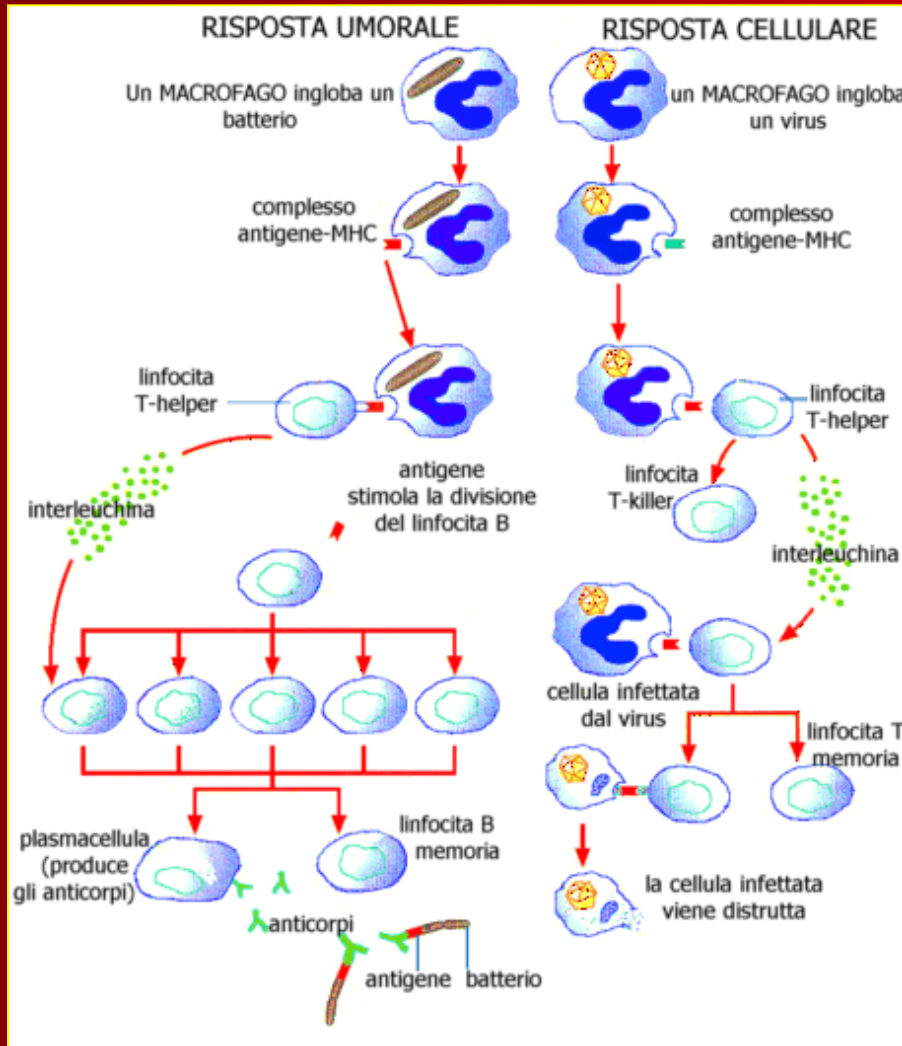
FIGURE 1-9

Role of MHC molecules in antigen recognition by T cells. Class I MHC molecules are encoded by the *K* and *D* loci in mice (*A*, *B*, and *C* loci in humans) and are expressed on nearly all nucleated cells. Class II MHC molecules are encoded by the *IA* and *IE* loci in mice (*DP*, *DQ*, and *DR* loci in humans) and are expressed only on antigen-

presenting cells. CD4⁺ T cells only recognize antigenic peptides displayed with a class II MHC molecule; they generally function as T helper (T_H) cells. CD8⁺ T cells only recognize antigenic peptides displayed with a class I MHC molecule; they generally function as T cytotoxic

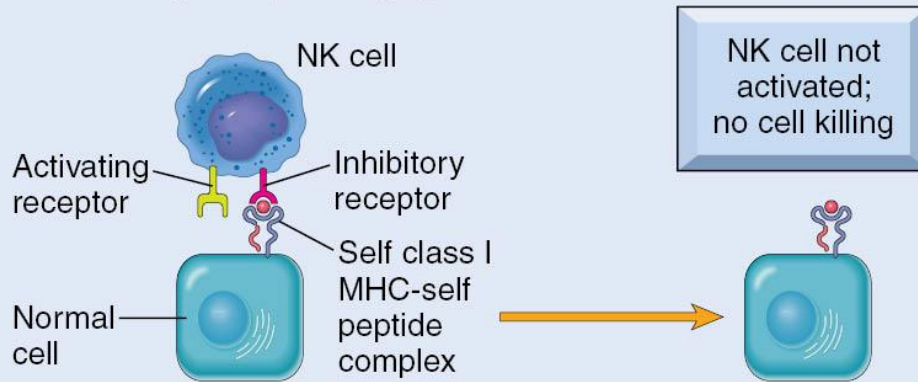


Risposta immune



Cellule della difesa: linfociti

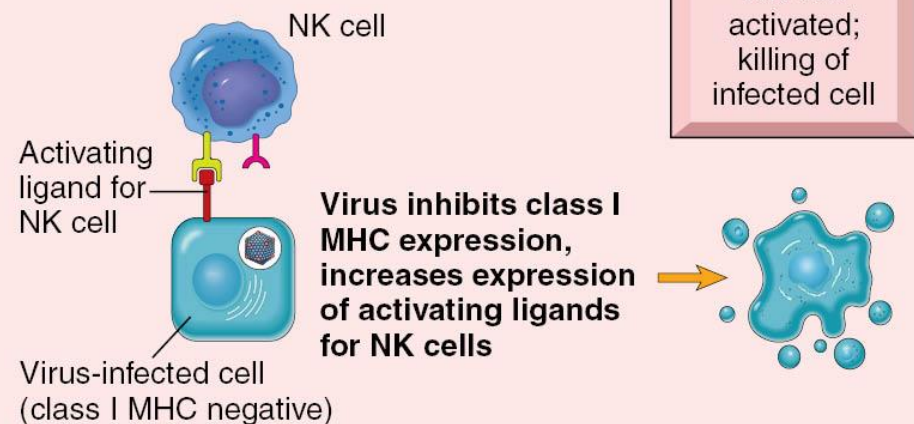
A. Inhibitory receptor engaged



Copyright © 2010 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Azione cellule NK

B. Inhibitory receptor not engaged, activating receptor engaged



Copyright © 2010 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Disordini immunitari

immunodeficienze

autoimmunità

ipersensibilità

*malattie
immunoproliferative*

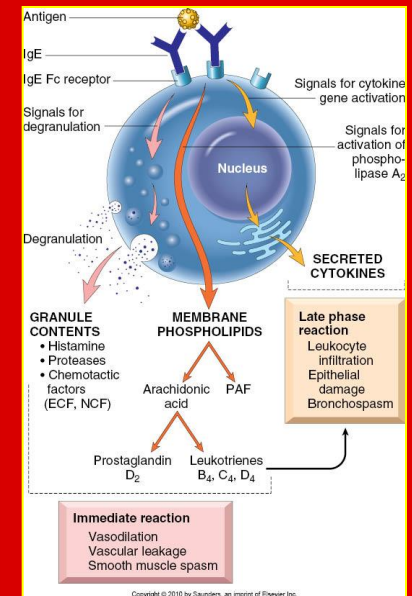
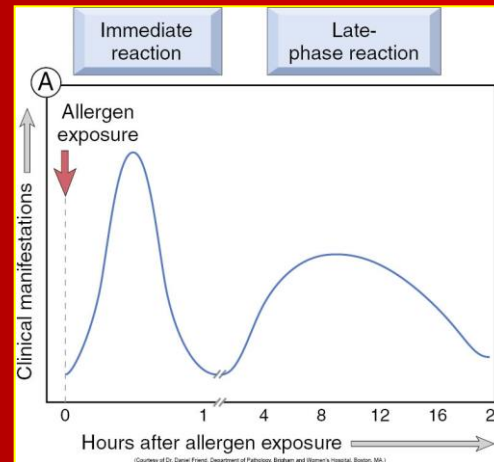
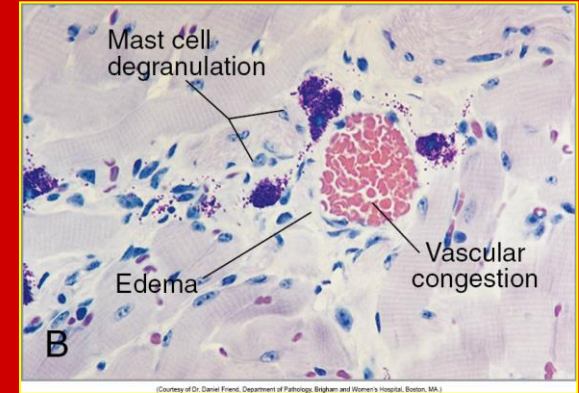
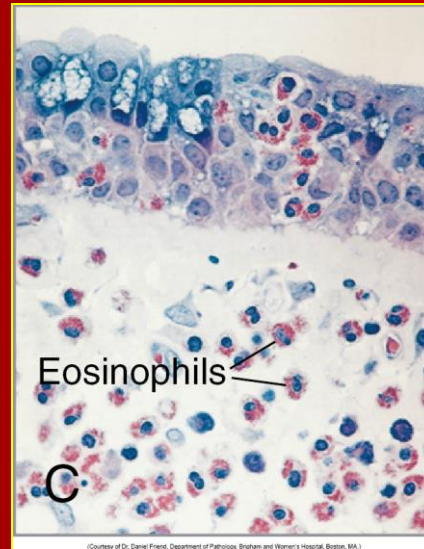
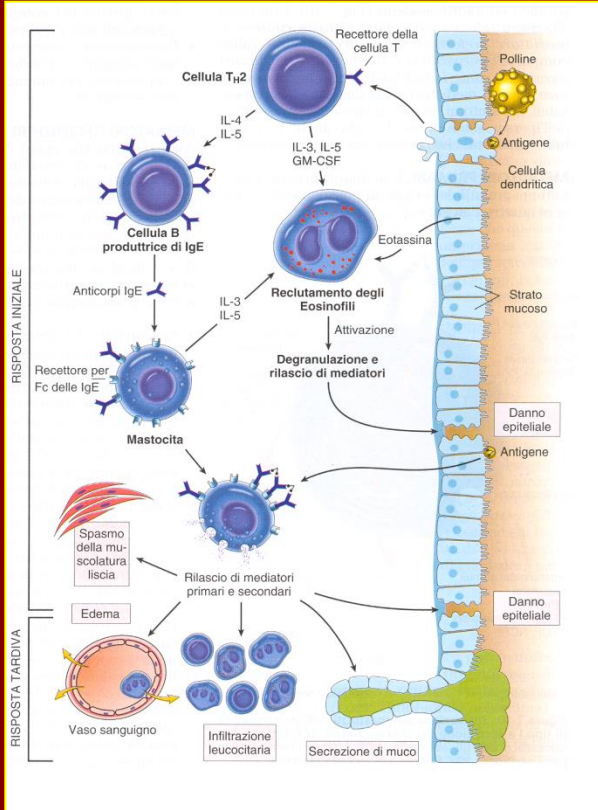
Reazioni di ipersensibilità

Type	Immune Mechanisms	Histopathologic Lesions	Prototypical Disorders
Immediate (type I) hypersensitivity	Production of IgE antibody → immediate release of vasoactive amines and other mediators from mast cells; later recruitment of inflammatory cells	Vascular dilation, edema, smooth muscle contraction, mucus production, tissue injury, inflammation	Anaphylaxis; allergies; bronchial asthma (atopic forms)
Antibody-mediated (type II) hypersensitivity	Production of IgG, IgM → binds to antigen on target cell or tissue → phagocytosis or lysis of target cell by activated complement or Fc receptors; recruitment of leukocytes	Phagocytosis and lysis of cells; inflammation; in some diseases, functional derangements without cell or tissue injury	Autoimmune hemolytic anemia; Goodpasture syndrome

Type	Immune Mechanisms	Histopathologic Lesions	Prototypical Disorders
Immune complex-mediated (type III) hypersensitivity	Deposition of antigen-antibody complexes → complement activation → recruitment of leukocytes by complement products and Fc receptors → release of enzymes and other toxic molecules	Inflammation, necrotizing vasculitis (fibrinoid necrosis)	Systemic lupus erythematosus; some forms of glomerulonephritis; serum sickness; Arthus reaction
Cell-mediated (type IV) hypersensitivity	Activated T lymphocytes → (1) release of cytokines, inflammation and macrophage activation; (2) T cell-mediated cytotoxicity	Perivascular cellular infiltrates; edema; granuloma formation; cell destruction	Contact dermatitis; multiple sclerosis; type 1 diabetes; tuberculosis

tipo I anafilattica

Reazioni di ipersensibilità



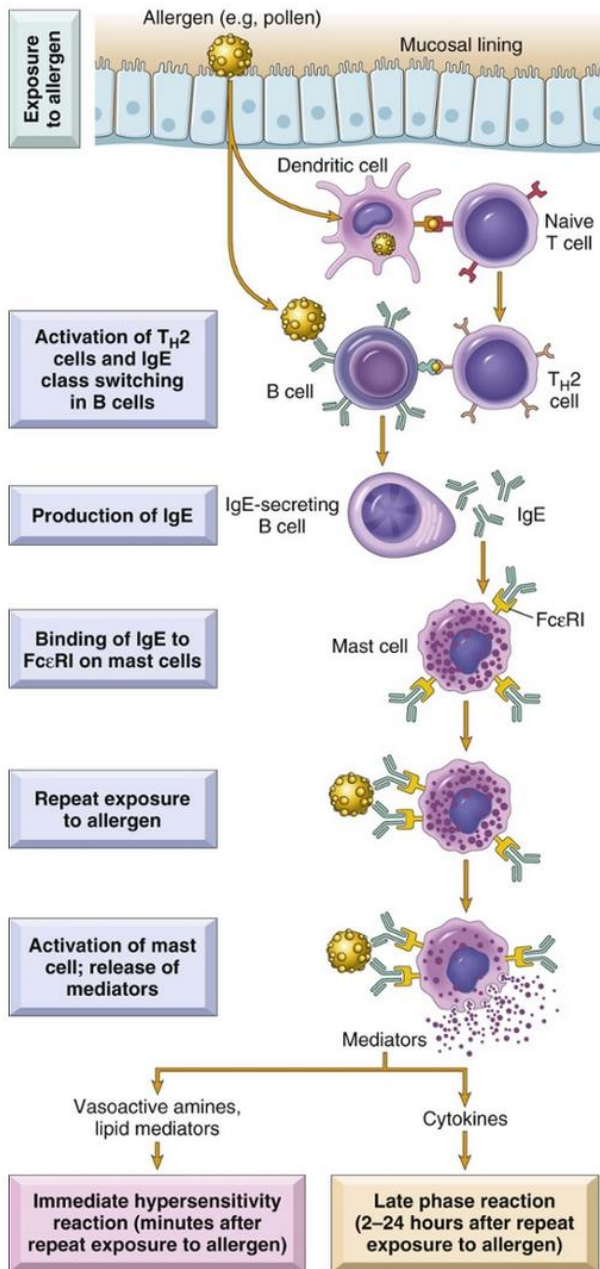
Reazioni di ipersensibilità

tipo I anafilattica

Sindrome clinica	Quadro clinico-patologico
Anafilassi	Ipotensione (shock), broncospasmo, edema laringeo
Asma bronchiale	Ostruzione vie aeree, infiammazione, danno tessutale
Rinite allergica	Ipersecrezione, infiammazione
Allergie alimentari	Aumento peristalsi

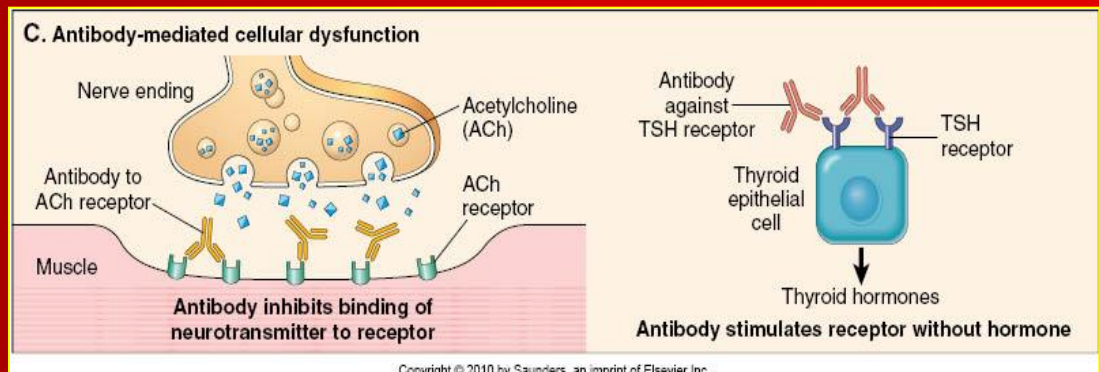
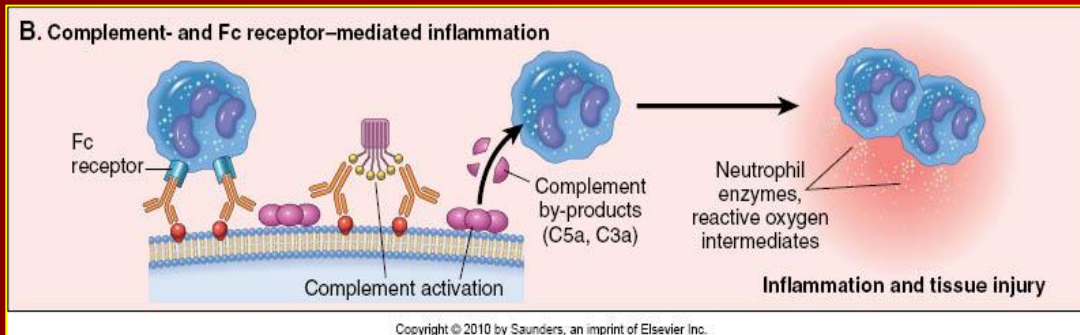
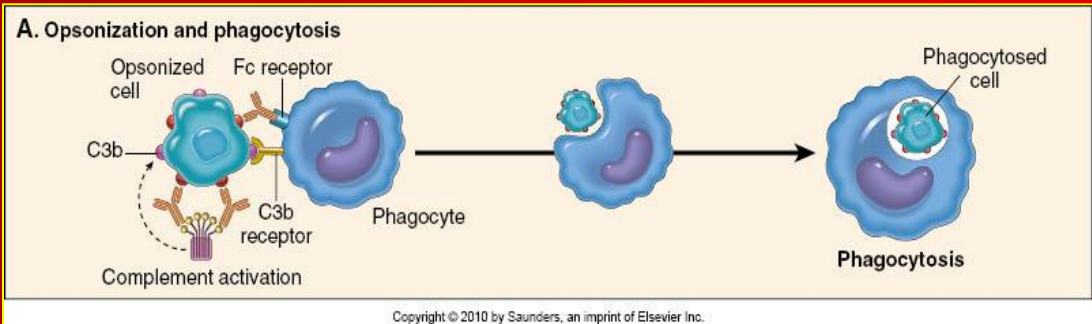
Concetti-chiave ipersensibilità I tipo

- Induzione da antigeni ambientali
- Stimolazione T_H2 e produzione IgE
- Rilascio di mediatori dai mastociti
- Mediatori:
 - Istamina, proteasi, prostaglandine
 - Leucotrieni, citochine
- Correlazioni anatomico-cliniche:
 - Attivazione muscolatura liscia
 - Infiammazione
 - Manifestazioni locali/sistemiche



**tipo II
anticorpo -mediata**

Reazioni di ipersensibilità



tipo II anticorpo -mediata

Disease	Target Antigen	Mechanisms of Disease	Clinicopathologic Manifestations
Autoimmune hemolytic anemia	Red cell membrane proteins (Rh blood group antigens, I antigen)	Opsonization and phagocytosis of red cells	Hemolysis, anemia
Autoimmune thrombocytopenic purpura	Platelet membrane proteins (GpIb : IIIa integrin)	Opsonization and phagocytosis of platelets	Bleeding
Pemphigus vulgaris	Proteins in intercellular junctions of epidermal cells (epidermal cadherin)	Antibody-mediated activation of proteases, disruption of intercellular adhesions	Skin vesicles (bullae)
Vasculitis caused by ANCA	Neutrophil granule proteins, presumably released from activated neutrophils	Neutrophil degranulation and inflammation	Vasculitis
Goodpasture syndrome	Noncollagenous protein in basement membranes of kidney glomeruli and lung alveoli	Complement- and Fc receptor-mediated inflammation	Nephritis, lung hemorrhage

Reazioni di ipersensibilità

Disease	Target Antigen	Mechanisms of Disease	Clinicopathologic Manifestations
Acute rheumatic fever	Streptococcal cell wall antigen; antibody cross-reacts with myocardial antigen	Inflammation, macrophage activation	Myocarditis, arthritis
Myasthenia gravis	Acetylcholine receptor	Antibody inhibits acetylcholine binding, down-modulates receptors	Muscle weakness, paralysis
Graves disease (hyperthyroidism)	TSH receptor	Antibody-mediated stimulation of TSH receptors	Hyperthyroidism
Insulin-resistant diabetes	Insulin receptor	Antibody inhibits binding of insulin	Hyperglycemia, ketoacidosis
Pernicious anemia	Intrinsic factor of gastric parietal cells	Neutralization of intrinsic factor, decreased absorption of vitamin B ₁₂	Abnormal erythropoiesis, anemia

tipo III da immunocomplessi

Reazioni di ipersensibilità

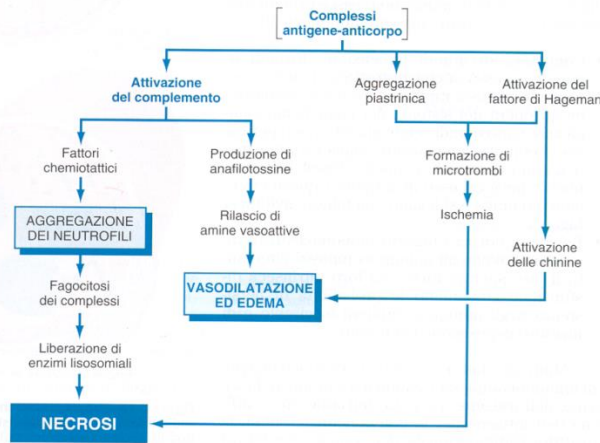
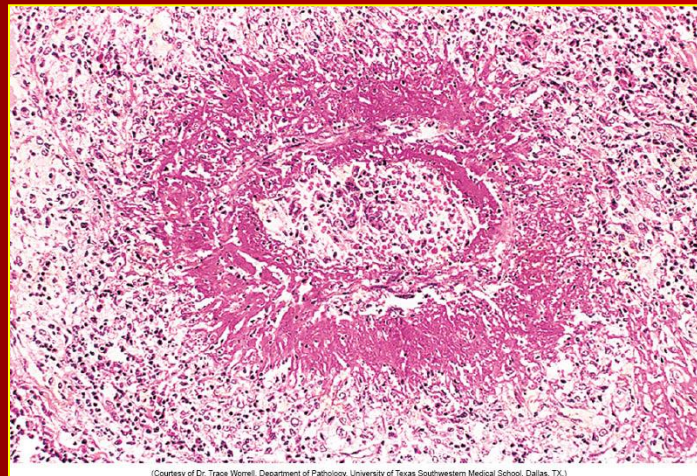
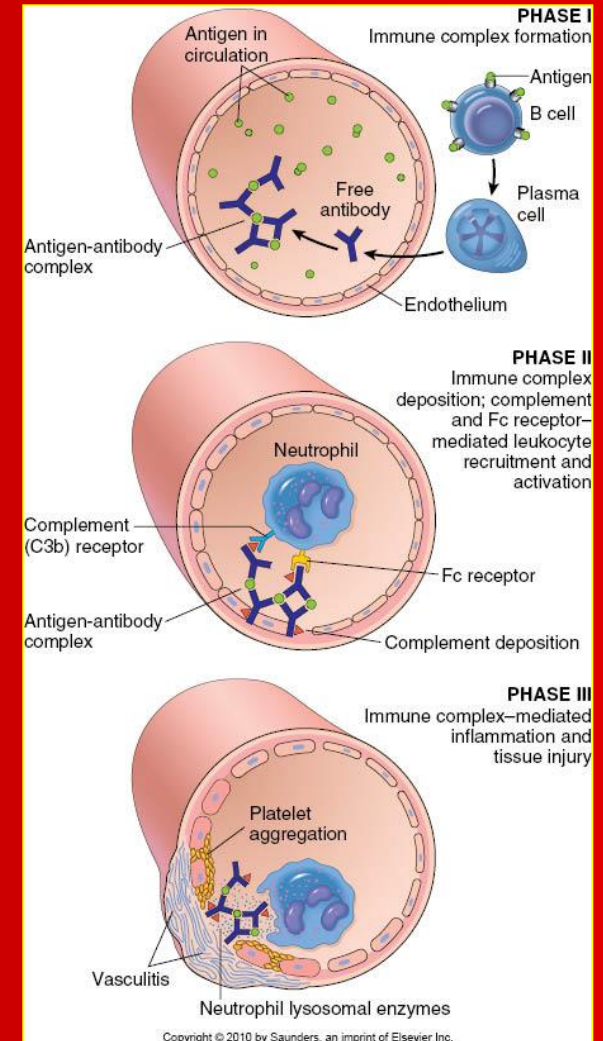


Figura 7-13. Rappresentazione schematica dei meccanismi patogenetici del danno tissutale mediato da immunocomplessi. Le conseguenze a livello morfologico sono indicate nei riquadri.



(Courtesy of Dr. Trace Worme, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)



Copyright © 2010 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

tipo III da immunocomplessi

Reazioni di ipersensibilità

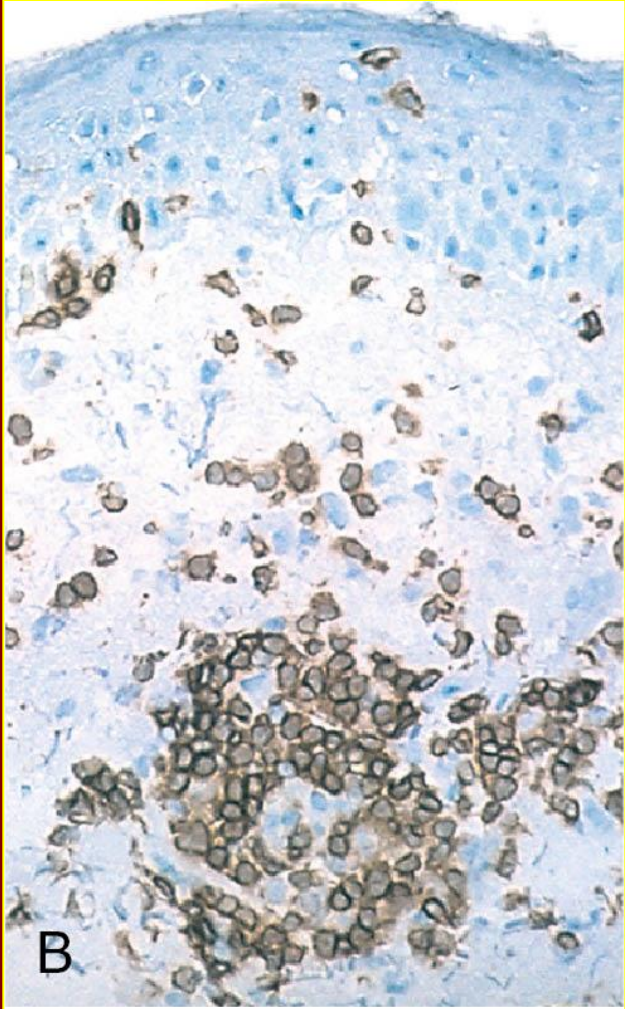
Disease	Antigen Involved	Clinicopathologic Manifestations
Systemic lupus erythematosus	Nuclear antigens (circulating or "planted" in kidney)	Nephritis, skin lesions, arthritis, others
Poststreptococcal glomerulonephritis	Streptococcal cell wall antigen(s); may be "planted" in glomerular basement membrane	Nephritis
Polyarteritis nodosa	Hepatitis B virus antigens in some cases	Systemic vasculitis
Reactive arthritis	Bacterial antigens (e.g., <i>Yersinia</i>)	Acute arthritis
Serum sickness	Various proteins, e.g., foreign serum protein (horse antithymocyte globulin)	Arthritis, vasculitis, nephritis
Arthus reaction (experimental)	Various foreign proteins	Cutaneous vasculitis

Concetti-chiave ipersensibilità II-III tipo

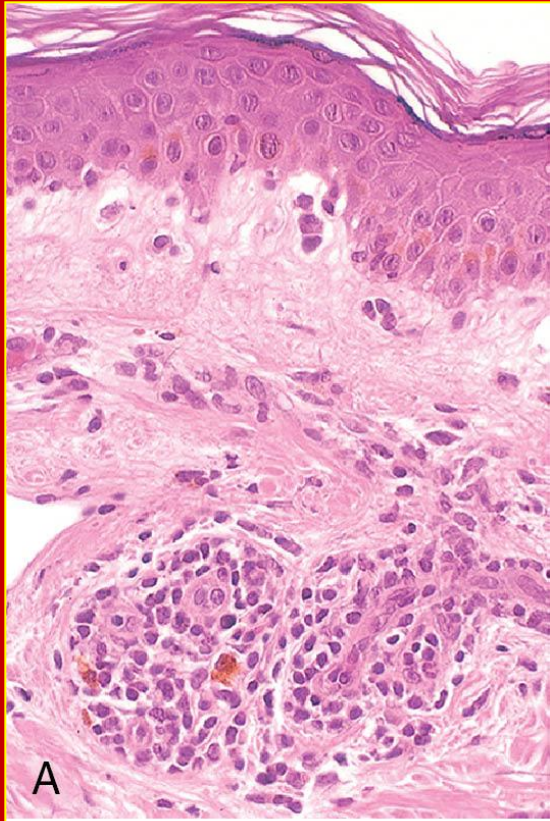
- **Reazione Ab con/senza attivazione complemento**
- **Attivazione fagocitosi**
- **Deplezione/opsonizzazione cellulare**
- **Deposizione Ab e Ic**
- **Attivazione complemento**
- **Inflammatione acuta**
- **Danno tessutale**
- **Inibizione recettoriale dal legame anticorpale**
- **Disfunzione cellulare/sistemica**

Reazioni di ipersensibilità

tipo IV
cellulo-mediata



(Courtesy of Dr. Louis Picker, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

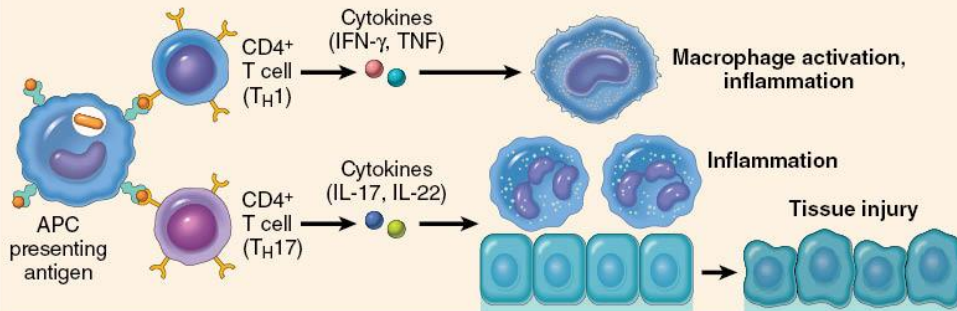


(Courtesy of Dr. Louis Picker, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

tipo IV cellulo-mediata

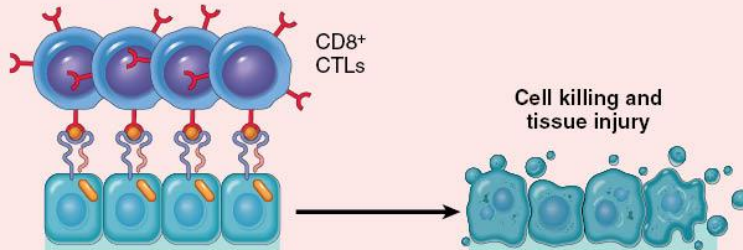
Reazioni di ipersensibilità

A. Delayed-type hypersensitivity and immune inflammation



Copyright © 2010 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

B. T cell-mediated cytotoxicity



Copyright © 2010 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

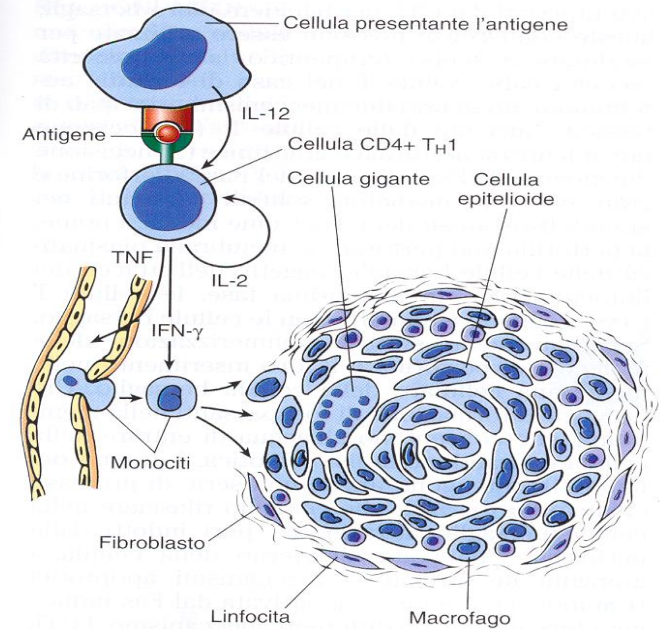


Figura 7-17. Rappresentazione schematica degli eventi che conducono alla formazione di un granuloma nelle reazioni di ipersensibilità di tipo IV. Da notare il ruolo giocato dalle citochine prodotte dalle cellule T.

Disease	Specificity of Pathogenic T Cells	Principal Mechanisms of Tissue Injury	Clinicopathologic Manifestations
Rheumatoid arthritis	Collagen? Citrullinated self proteins?	Inflammation mediated by T _H 17 (and T _H 1?) cytokines; role of antibodies and immune complexes?	Chronic arthritis with inflammation, destruction of articular cartilage
Multiple sclerosis	Protein antigens in myelin (e.g., myelin basic protein)	Inflammation mediated by T _H 1 and T _H 17 cytokines, myelin destruction by activated macrophages	Demyelination in CNS with perivascular inflammation; paralysis,
Type 1 diabetes mellitus	Antigens of pancreatic islet β cells (insulin, glutamic acid decarboxylase, others)	T cell-mediated inflammation, destruction of islet cells by CTLs	Insulinitis (chronic inflammation in islets), destruction of β cells; diabetes
Inflammatory bowel disease	Enteric bacteria; self antigens?	Inflammation mediated by T _H 1 and T _H 17 cytokines	Chronic intestinal inflammation, obstruction
Psoriasis	Unknown	Inflammation mediated mainly by T _H 17 cytokines	Destructive plaques in the skin
Contact sensitivity	Various environmental chemicals (e.g., urushiol from poison ivy or poison oak)	Inflammation mediated by T _H 1 (and T _H 17?) cytokines	Epidermal necrosis, dermal inflammation, causing skin rash and blisters

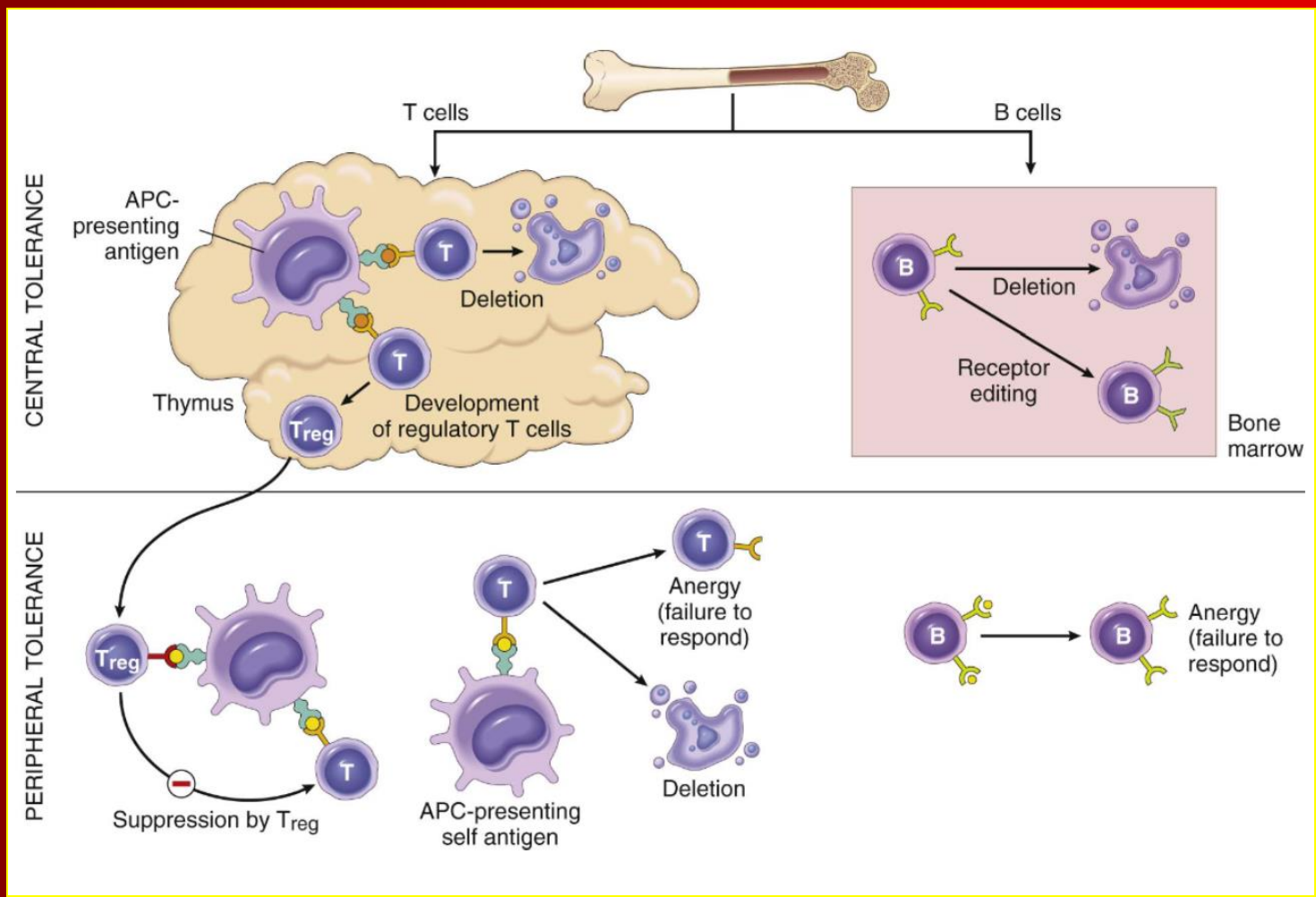
Reazioni di ipersensibilità

**tipo IV
cellulo-mediata**

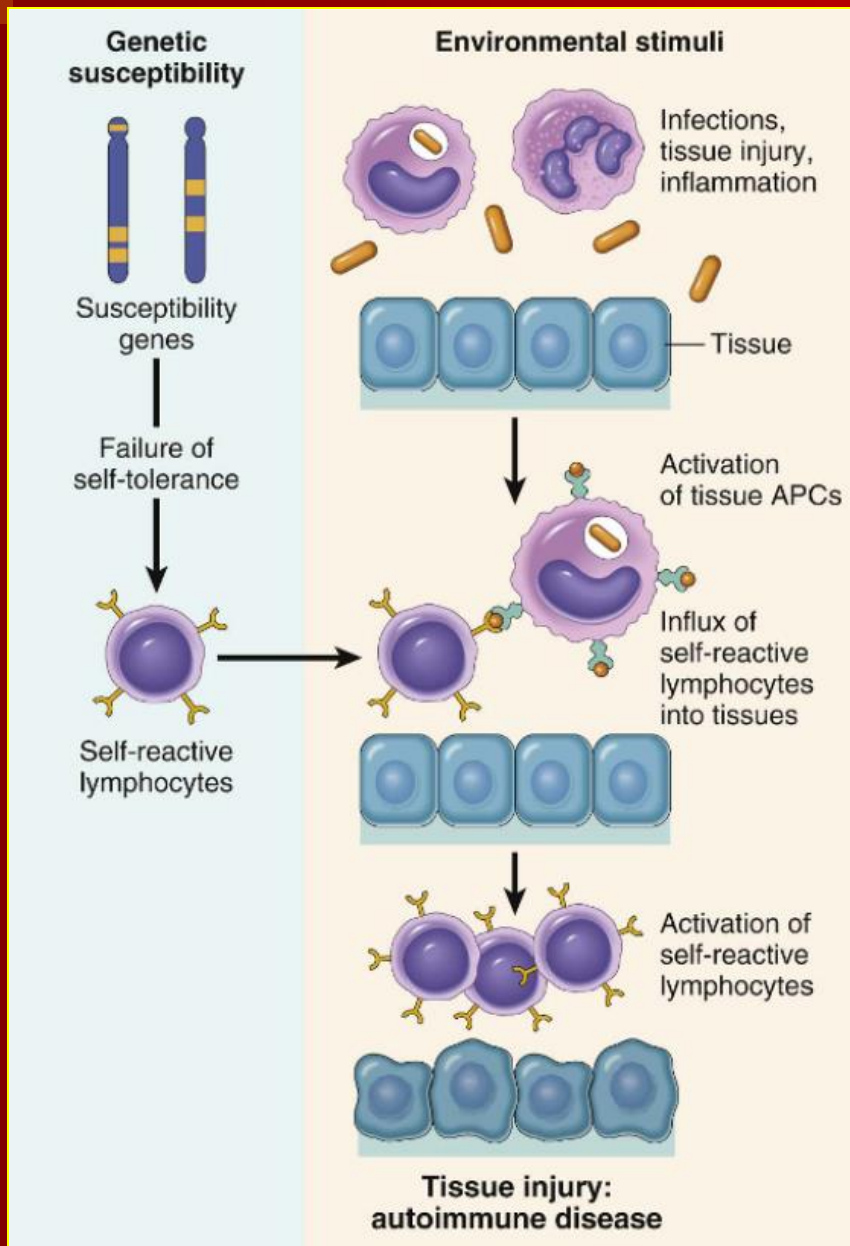
Concetti-chiave ipersensibilità IV tipo

- **Infiammazione mediata da citochine**
 - **Aumento T CD4+**
 - **Attivazione citochine**
 - **Produzione IFN-γ**
 - **Attivazione macrofagica**
 - **Danno cellulare, fibrosi (T_H1)**
 - **Flogosi (T_H17)**
- **Reazione infiammatoria T (ritardata)**
- **Citotossicità mediata da linfociti T**

Autoimmunità



Autoimmunità



Disease	HLA allele	Odds Ratio [†]
Rheumatoid arthritis (anti-CCP Ab positive) [†]	DRB1, 1 SE allele [†]	4
	DRB1, 2 SE alleles	12
Type 1 diabetes	DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201 haplotype	4
	DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0302 haplotype	8
	DRB1*0301/0401 haplotype heterozygotes	35
Multiple sclerosis	DRB1*1501	3
Systemic lupus erythematosus	DRB1*0301	2
	DRB1*1501	1.3
Ankylosing spondylitis	B*27 (mainly B*2705 and B*2702)	100-200
Celiac disease	DQA1*0501-DQB1*0201 haplotype	7

Organ-Specific	Systemic
Diseases Mediated by Antibodies	
Autoimmune hemolytic anemia	Systemic lupus erythematosus
Autoimmune thrombocytopenia	
Autoimmune atrophic gastritis of pernicious anemia	
Myasthenia gravis	
Graves disease	
Goodpasture syndrome	
Diseases Mediated by T Cells 1	
Type 1 diabetes mellitus	Rheumatoid arthritis
Multiple sclerosis	Systemic sclerosis (scleroderma) [†] 2
	Sjögren syndrome [†] 2
Diseases Postulated to Be Autoimmune	
Inflammatory bowel diseases (Crohn disease, ulcerative colitis) [‡] 3	
Primary biliary cirrhosis 2	Polyarteritis nodosa 2
Autoimmune (chronic active) hepatitis	Inflammatory myopathies 2

Malattie autoimmuni

Condizioni:

1. Presenza di reazione immune contro antigeni del *self*
2. Assenza di secondarietà nei confronti di preesistente danno tessutale
3. Assenza di altra causa definita di malattia

Concetti-chiave

1. Ruolo patogeno dei linfociti T con associato danno anticorpale
2. Patogenesi autoimmune sospettata, ma non (ancora) dimostrata
3. Patogenesi da ipersensibilità a microorganismi commensali, autoimmunità o entrambe



Malattia reumatica acuta

Definizione: malattia sistemica
(dell'infanzia), spesso ricorrente, conseguente a
infezione da streptococco beta emolitico di gruppo A

Epidemiologia ed eziopatogenesi

- Insorgenza generalmente tra 5 e 15 aa.
M<F
- Alta incidenza in Paesi in via di sviluppo
- Incidenza 5x100.000 nei Paesi occidentali
- Associazione con deprivazione, densità popolazione
- Insorgenza generalmente invernale
- Patogenesi da ritardata risposta a infezione streptococcica (latenza 1-3 settimane)
- Eziologia streptococcica (M tipi 1,3,5,6,18,24)

Clinica

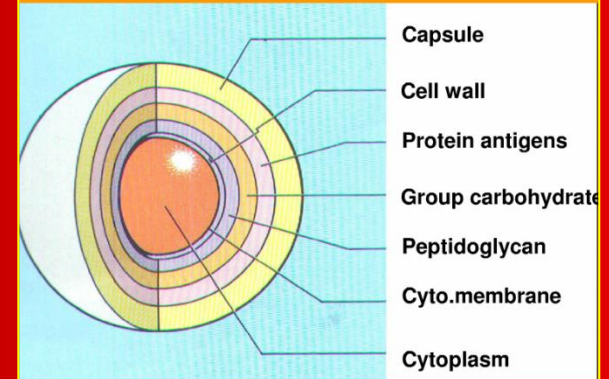
- Coinvolgimento di cuore, vasi, legamenti, tessuto sottocutaneo, SNC
- Pancardite > endocardite
- Artrite, artralgia
- Noduli sottocutanei di Aschoff
- Lesioni ai nuclei della base > corea
- Eritema marginato
- (*Glomerulonefrite (raramente associata)*)
- Andamento ricorrente (post-infezione streptococcica)

Anatomia patologica

- Edema, flogosi
- Degenerazione fibrinoide del connettivo
- Noduli di Aschoff

Malattia reumatica

Diagrammatic structure of the group A
beta hemolytic streptococcus





Malattia reumatica

diagnosi

Manifestazioni maggiori:

- Poliartrite migrante
- Cardite
- Noduli sottocutanei
- Corea di Sydenham
- Eritema marginato della cute

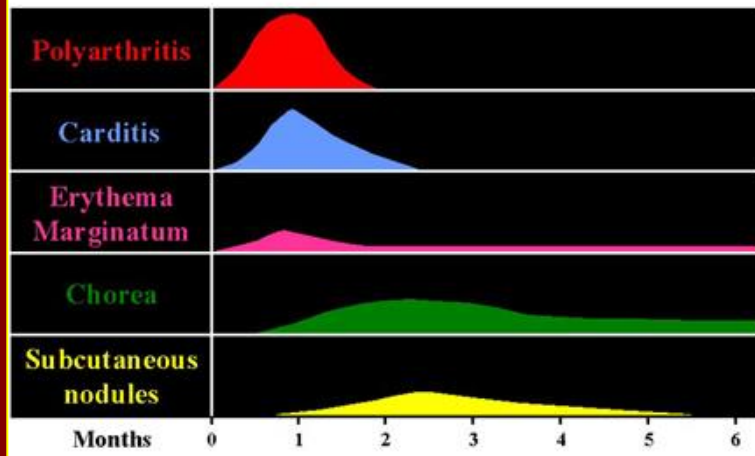
Manifestazioni minori:

- Febbre
- Artralgia
- Proteine plasmatiche della fase acuta

Criteria di Jones:

- storia di precedente infezione da streptococchi
- due manifestazioni maggiori **OPPURE:**
- una manifestazione maggiore e due minori

Clinical Manifestations of Acute Rheumatic Fever



Malattia reumatica



Clinica (artite)

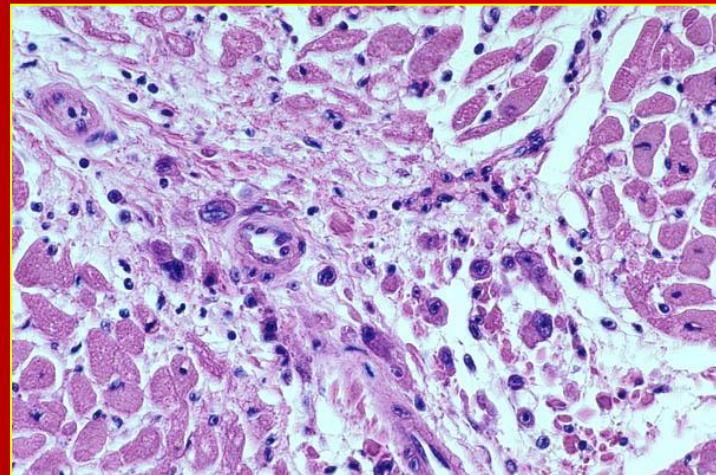
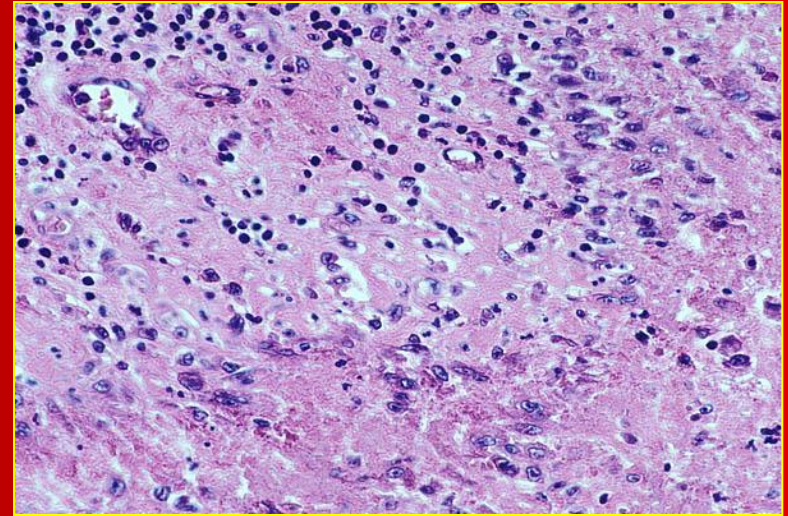
- Poliartrite migrante (nell'80% dei casi di MR)
- Localizzazione a ginocchia, anca, gomito e polso
- Cardite > artrite nei bambini
- Quadro non cronicizzante

Anatomia patologica (artrite)

- Focolai di consistenza soffice
- ispessimento membrana sinoviale con essudato fibrinoso
- Necrosi fibrinoide sottocutanea
- Assenza di cronicizzazione della flogosi (artrite)



Malattia reumatica





Artrite reumatoide

Definizione: malattia infiammatoria cronica sistemica non suppurativa con interessamento multiorganico, e più frequente localizzazione a membrana sinoviale e legamenti (sinovite proliferativa con distruzione articolare e anchilosi).

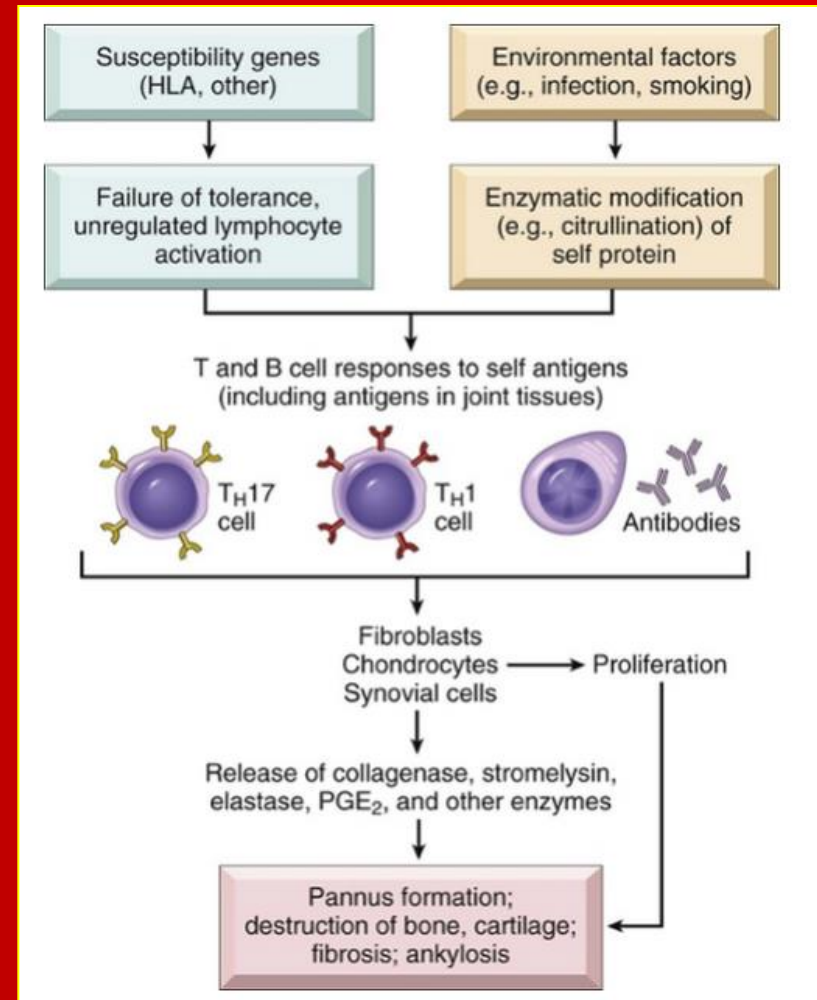
Epidemiologia, patogenesi

- Incidenza stimata 30x100.000, prevalenza 0,1-5%
- M:F=1/2:3
- Picco di incidenza 30-55 aa (5% donne > 65 aa.)
- Fattori di rischio:
 - Sesso femminile
 - Nulliparità
 - Fumo
 - Variante gene HLA-DR β 1; PTPN22
 - Polimorfismo genico TNF- α , STAT-4, PTPN, TCR
- Risposta autoimmune di cellule CD4+ >> prod. citochine
 - IFN- γ dai macrofagi T_H1 attivati
 - IL-17 dalle cellule T_H17 (neutrofili e monociti)
 - TNF e IL-1 (produzione proteasi)
 - RANKL (dai T linf.) >> attiv. rimodellamento osseo

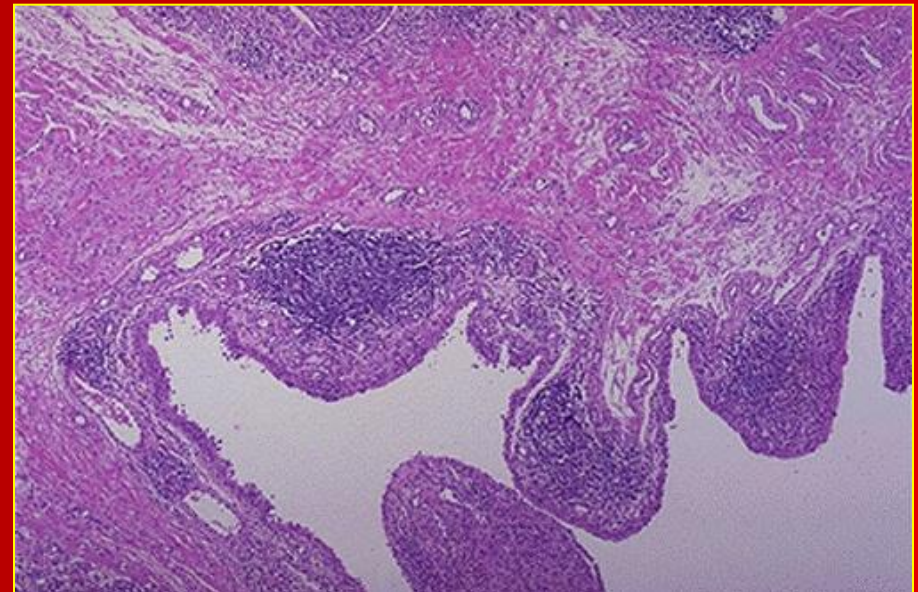
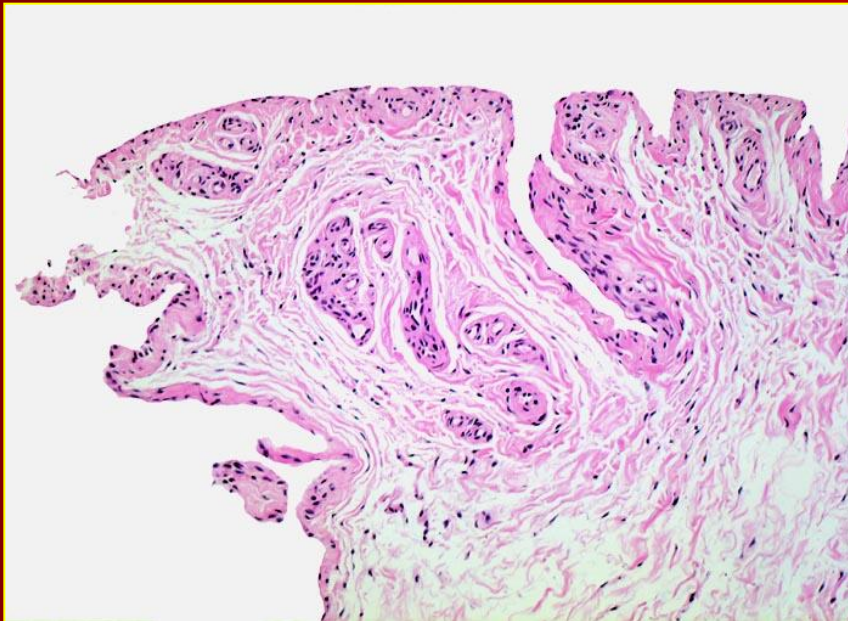
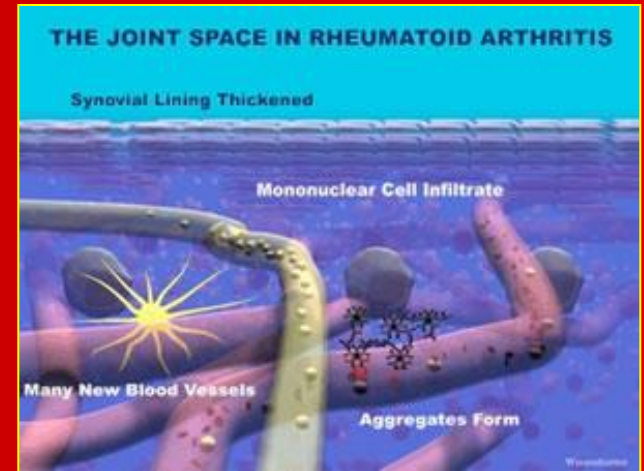
Effettori del danno

- Immunità cellulo-mediata
- IFN γ ; IL17 (stimolo sinoviociti, az. pro-infiammatoria)
- IL-1, IL-6, IL-23, TNG, PGE, NO (az. pro-infiammatoria)

Artrite reumatoide

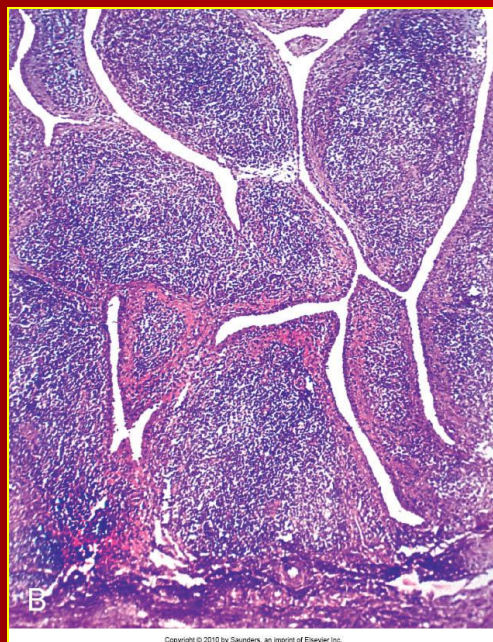
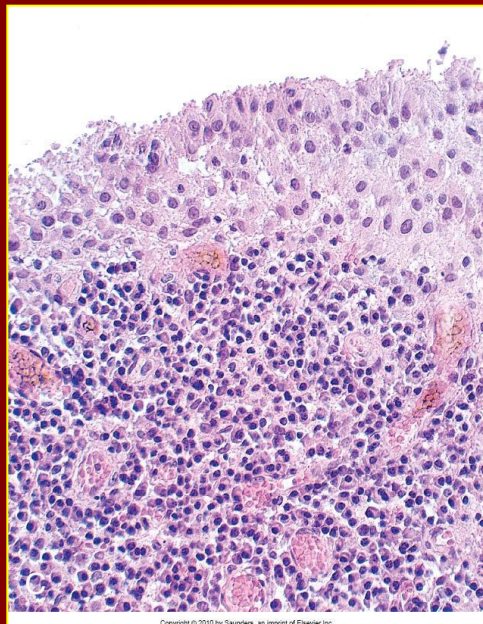


Artrite reumatoide

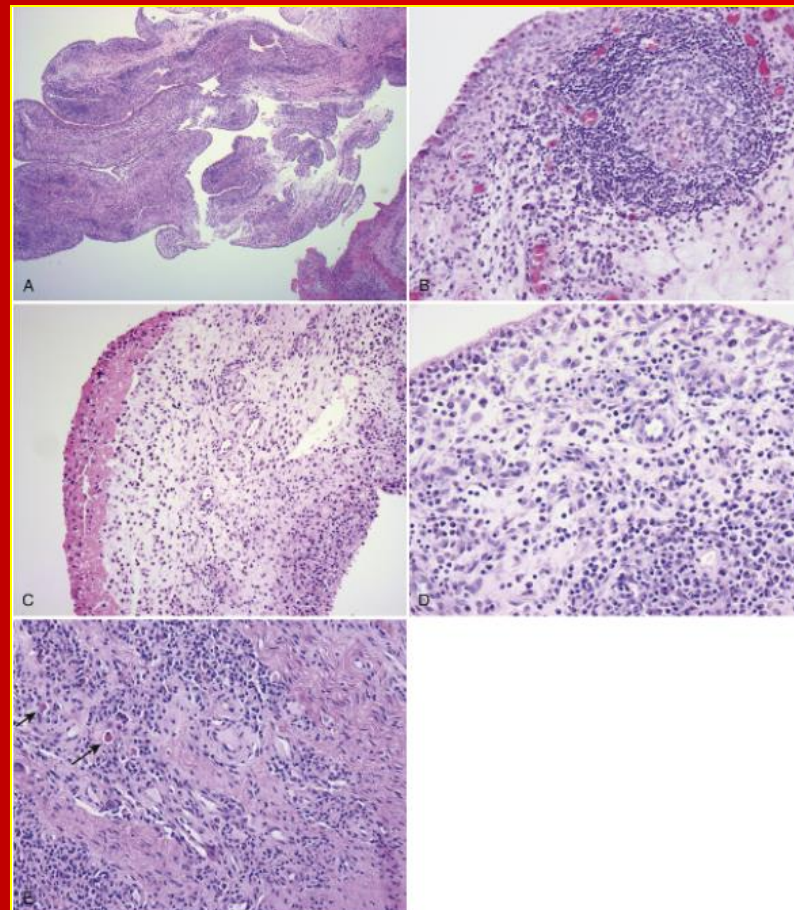


Morfologia del danno

- Infiltrato denso linfocitario perivascolare sinoviale (CD4+, cell. B, plasmacellule, cellule dendritiche, macrofagi)
- Proliferaazione vascolare con depositi emosiderinici
- Deposito di essudato fibrinoso articolare e intrarticolare
- Accumulo di neutrofili sinoviali
- Attività osteoclastica ossea sottostante con penetrazione della membrana sinoviale nell'osso con erosioni, cisti, osteoporosi
- Panno sinoviale
- Anchilosi



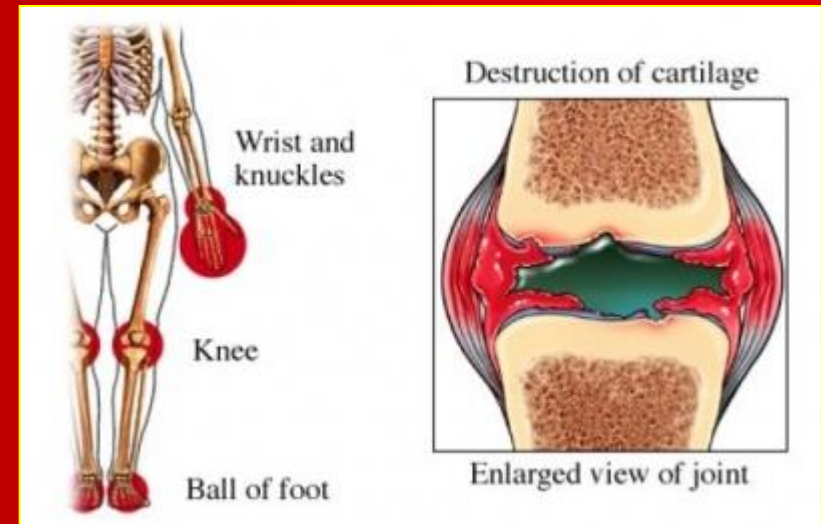
Artrite reumatoide



Clinica

- **Interessamento articolare:**
 - Poliartrite simmetrica periferica
 - Raramente presentazione monoartritica
 - **Articolazioni:**
 - Metacarpo/tarso-falangea
 - Legamenti interfalangei prossimali
 - Polso, gomito, ginocchio
 - Legamenti assiali (raramente)
- **Sintomi:**
 - Rigidità mattutina
 - Tumefazione e arrossamento articolare
 - Dolore, deformità, deficit funzionali
 - Noduli sottocutanei
 - Affaticabilità
- **Interessamento multiorganico:**
 - Anemia
 - Noduli sottocutanei
 - Miosite, vasculite, dermatite, peri/miocardite
 - Polmonite cronica interstiziale
- **Laboratorio**
 - FR (IgM 50-70%)
 - Auto-Ab anti Fc IgG
- **Reperti sinoviali:**
 - Leucocitosi prev. neutrofila (< vs artrite settica)
 - Glucosio ridotto
 - Basso C3-C4
 - Bassa viscosità sinoviale

Artrite reumatoide



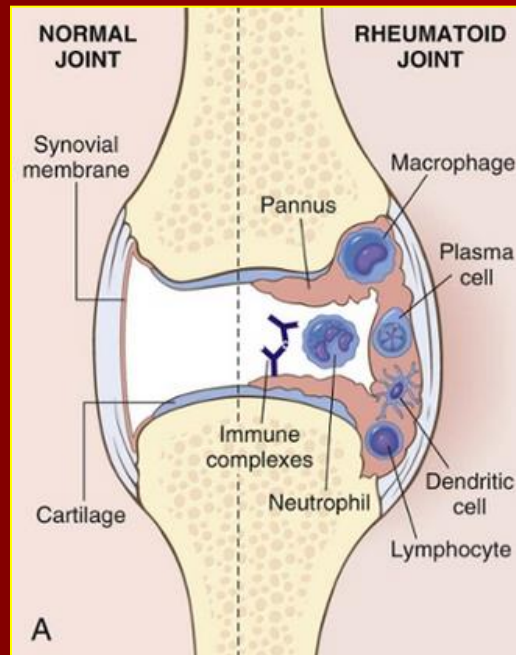
- **Prognosi:**
 - Decorso variabile
 - Talora remissioni
 - Danni strutturali cumulativi e irreversibili
 - Possibile esito (senza trattamento) in distruzione articolare e anchilosi
- **Trattamento:**
 - NSAIDs
 - Terapia immunosoppressiva
 - Chirurgia
 - Sinoviectomia
 - Ricostruzione legamenti

Artrite reumatoide

Anatomia patologica

Macroscopica

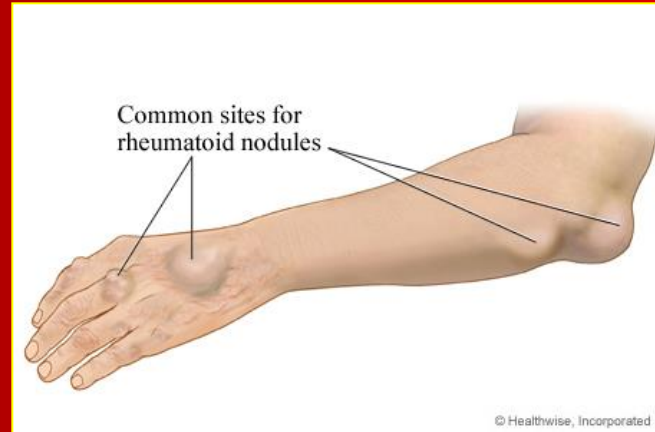
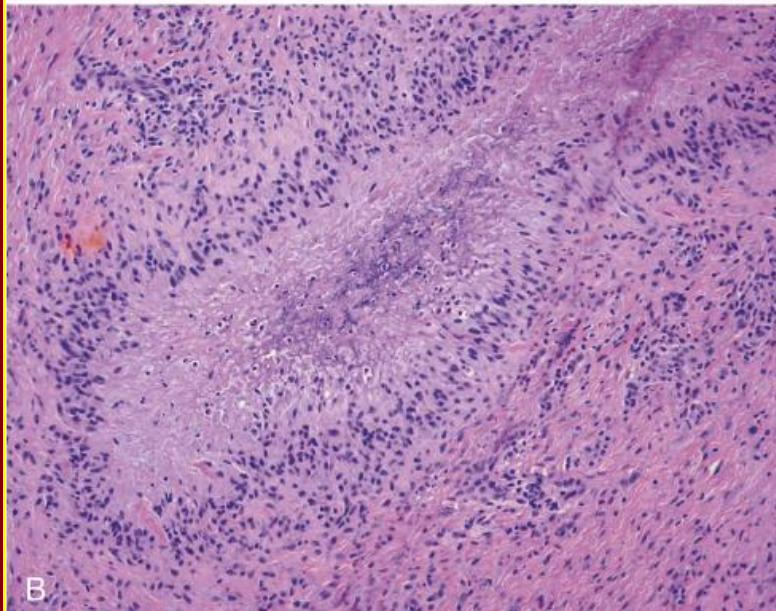
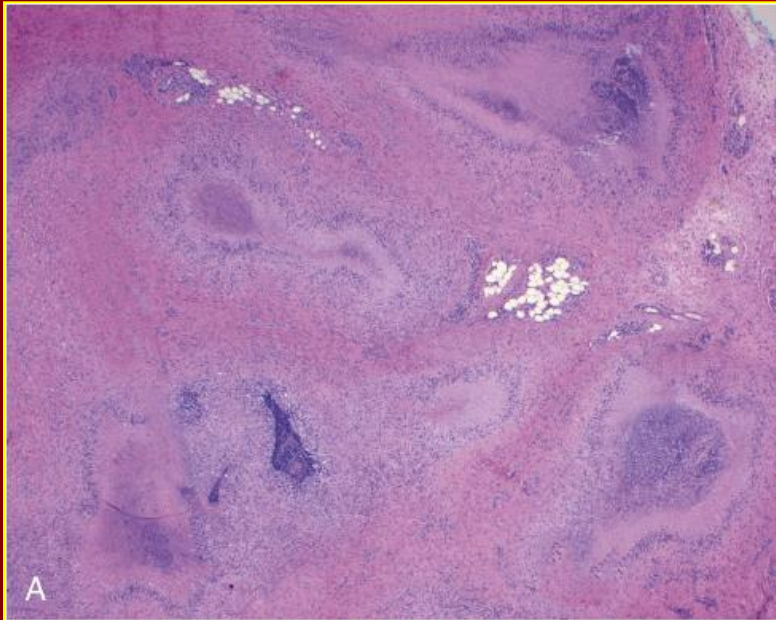
- Distruzione e deformità dei legamenti
- Assenza o scarsità di tessuto riparativo, condrosintesi, osteosclerosi, osteofitosi (vs osteoartrite)
- Iperplasia sinoviocitaria con ispessimento ed edema della membrana (aspetti a bulbo)



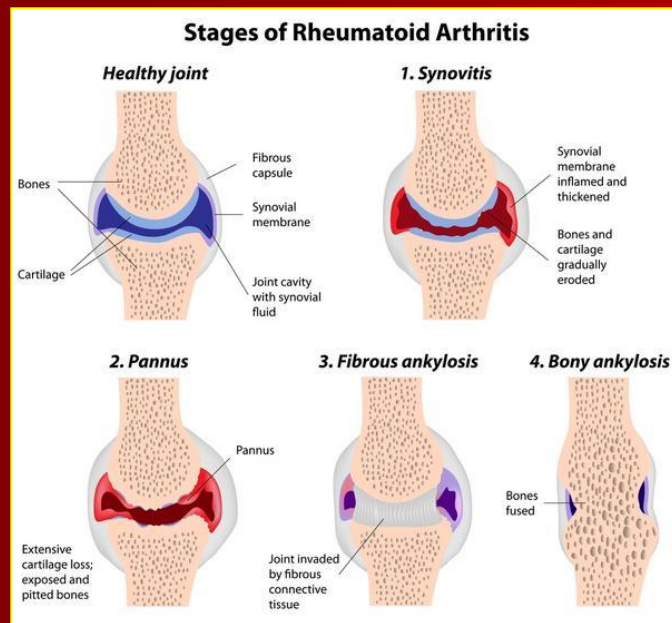
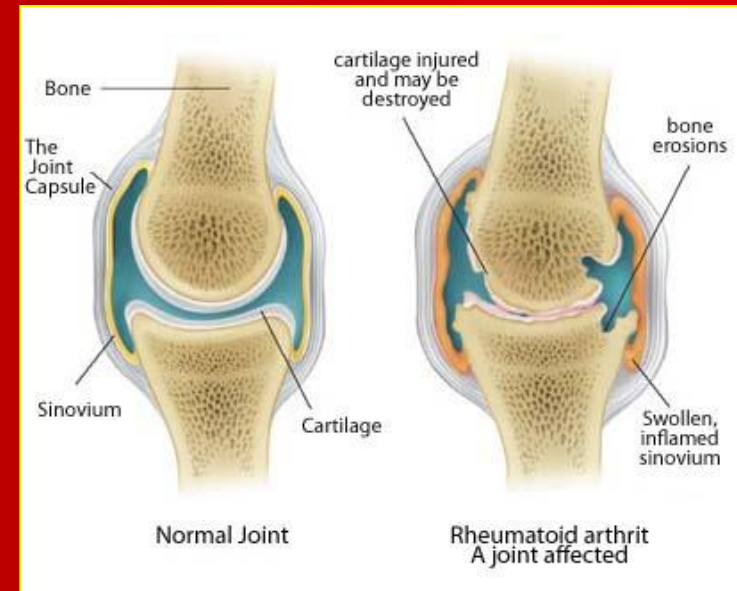
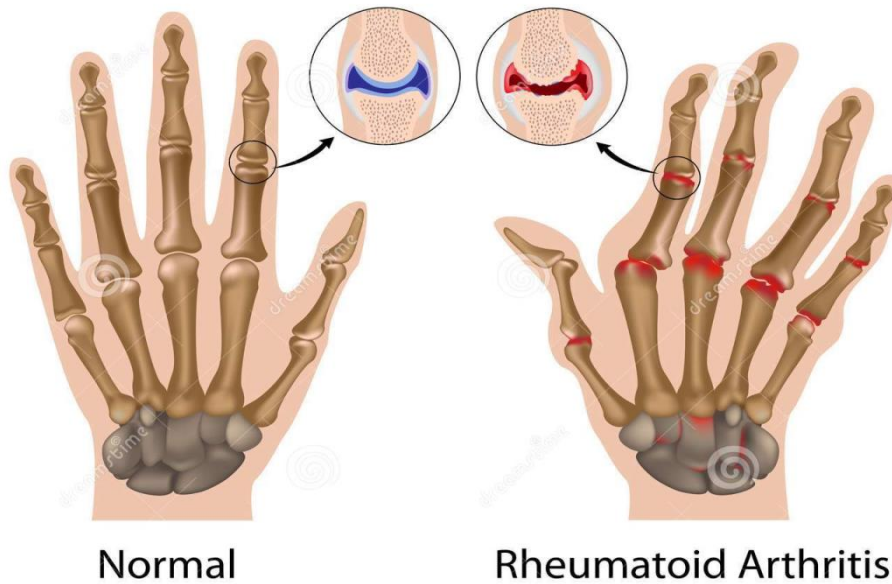
Microscopica

- Iperplasia sinoviociti con multinucleazione
- Flogosi cronica, raramente con follicoli linfatici e pl.cellule
- Intensa angiogenesi
- Essudato fibrinoide neutrofilo
- Aumento attività osteoclastica con invasione sinoviale dell'osso
- Depositi fibrinoidi intra-articolari (*rice-bodies*)
- Membrana sinoviale reattiva estesa a tutto lo spazio articolare (panno) con distruzione cartilaginea (lacune condrocitarie)
- Ispessimento nodulare delle arterie sinoviali
- Interessamento flogistico dell'osso subcondrale
- Sinovite blanda nelle lesioni avanzate
- Noduli reumatoidi (25% casi)
 - Superfici estensorie arti superiori
 - Localizzazioni viscerali (e sinoviali) meno frequenti
 - Necrosi fibrinoide centrale con istiociti a palizzata, cellule giganti e linfociti/pl-cellule

Artrite reumatoide



Artrite reumatoide



- ### Criteria diagnostici:
- rigidità mattutina (>30')
 - tre o più (piccoli) legamenti interessati
 - interessamento legamenti mani
 - distribuzione simmetrica
 - noduli reumatoidi
 - fattore reumatoide serico
 - modificazioni radiografiche tipiche



Artrite reumatoide



Rx

- Tumefazioni legamenti e tessuti molli
- Osteopenia iuxta-articolare
- Erosioni osteocartilaginee (marginali)
- Riduzione spazio articolare
- Deformità legamenti con deviazione polso-dita

Artrite reumatoide



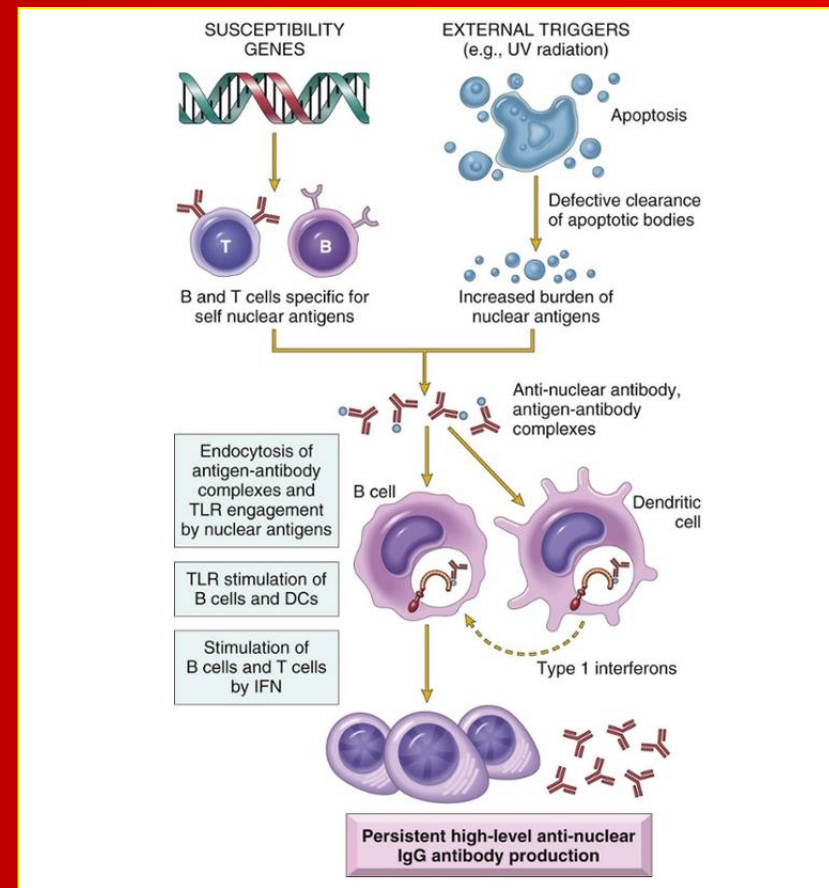


Lupus eritematode sistemico

Definizione: malattia autoimmune coinvolgente diversi organi e apparati, caratterizzata da ampio spettro di auto-anticorpi, in primis ANA

Epidemiologia, patogenesi

- Prevalenza 1:2.500 – 1:700
- M:F=1:9 (età fertile); M:F=1:2 (età pediatrica e senile)
- OR 2-3 in razza nera e ispanica (vs caucasica)
- Produzione di auto-anticorpi (ANA >> DNA, istoni, non-istoni, Ag nucleolari)
- Difetto di self-tolerance
 - Da fattori genetici (HLA-DQ; complemento)
 - 20% di penetranza in gemelli monozig.; 3% fratelli
 - Da fattori immunologici (mancato controllo self-tolerance)
 - Da fattori ambientali (UV, ormoni sessuali, Cr. X, farmaci (*anti-TNF*))
 - Auto-Ab vs emazie, leucociti, piastrine, fosfolipidi
 - Deficit C2, C4, C1q: aumento IC circolanti
 - Interferon 1 >>> attivazione linfocitaria B >>> TNF
- Danno tissutale
 - IC (ipersensibilità tipo III)
 - Auto-Ab (RBC, WBC PTL) >> opsonizzazione
 - *LE bodies* (ANA /nuclei con lisi cellulare)
 - *LE cells* (fagocita del nucleo)
 - Ab anti fosfolipidi (trombosi, ischemia cerebrale)
 - Ab-anti neuroni (manif. neuropsichiatriche)



Clinica

- Insorgenza acuta o insidiosa
- Andamento cronico con recidive/remissioni
- Presenza di febbre e malessere
- Danni prominenti a cute, legamenti, rene e sierose
- Coinvolgimento multiorgano
 - Vasi, rene, cute, legamenti, SNC, sierose(endoteli), cuore,milza, polmoni...
- Forme cliniche
 - LES
 - Lupus discoide cronico
 - Lupus eritematoso cutaneo subacuto/cronico
 - LES iatrogenico

LES

American College of Rheumatology revised criteria 1997

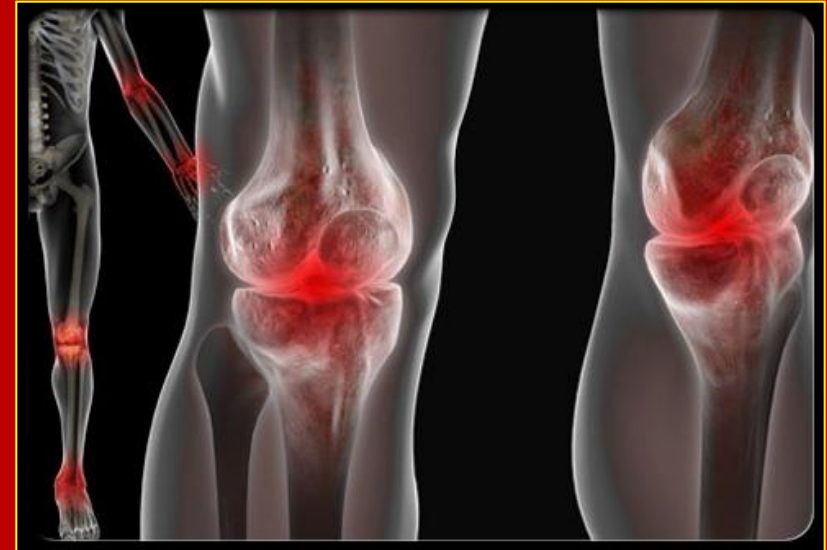
Criteri e lesioni indice	Quadro clinico-patologico
Rash malare	Eritema fisso, piano o rilevato, «a farfalla»
Rash discoide	Papule eritematose cheratosiche con ostruzione follicolare e cicatrici atrofiche
Fotosensibilità	Rash da ipersensibilità alla luce
Ulcere orali	Ulcere orali e nasali non dolorose
Artrite	Artrite non erosiva coinvolgente due o più legamenti con tumefazione
Sierosite	Pleurite/pericardite con frizione e dolore; versamenti
Disordini renali	Proteinuria persistente >0,5g/dl o > 3 se non quantificata; cilindri
Disordini neurologici	Convulsioni, quadri psicotici, in assenza di disordini metabolici o farmaco-tossicità
Disordini ematologici	Anemia emolitica con reticolociti con leucopenia (<4.000/mmc) o linfopenia (<1.500/mmc) in due o più occasioni o trombocitopenia (<100.000/mmc) in assenza di farmaco-tossicità
Disordini immunologici	Ab anti-DNA nativo in titoli anomali o anti-Sm; presenza di Ab anti fosfolipidi (1.Ig anticardiolipine; 2. test LES+ 3.TPHAfalso+)
Anticorpi antinucleo	Presenza di Ab anti-nucleo in qualsiasi momento, non associati a reazioni da farmaci

Sintomi	Prevalenza
Ematologici	100%
Osteoarticolari (artriti, artralgie, mialgie)	80-90%
Cutanee	85%
Febbre	55-90%
Generali (affaticabilità, perdita peso)	90-100%
Renali	50-70%
Neuropsichiatrici	25-35%
Sierositici (pleuriti, pericarditi)	25-45%
Gastrointestinali	20%
Vasomotorie (Raynaud)	15-40%
Oculari	5-15%
Neuropatiche	15%

LES

Clinica lesioni osteoarticolari

- **Artrite, artralgia:**
 - Artrite polistazionaria, spesso simmetrica, con acme al mattino, coinvolgente membrana sinoviale e guaine, marginalmente cartilagine e osso, con induzione lenta di deformità articolari
- **Mialgia:**

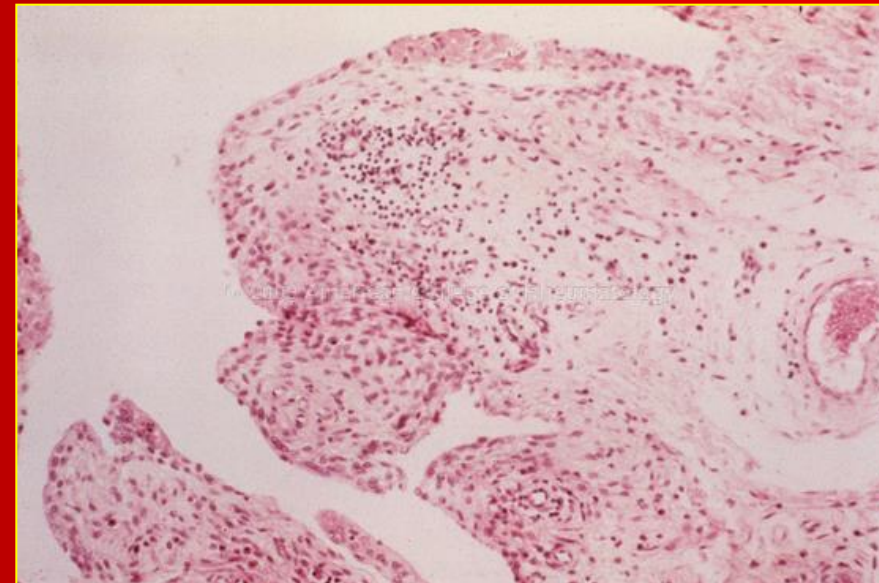
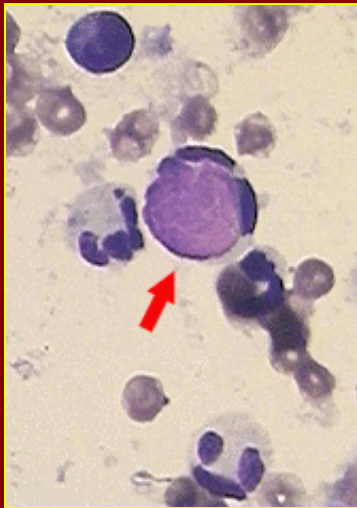
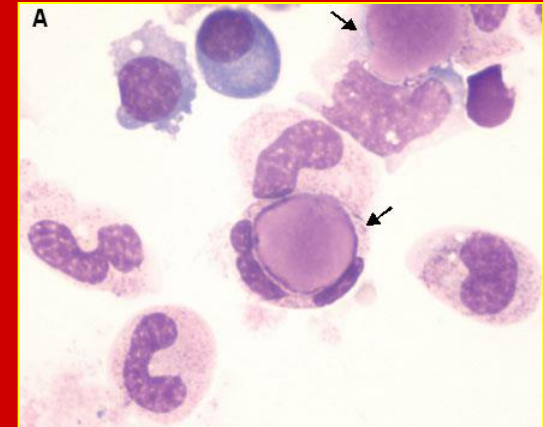


Sintomi	LES	AR
Rigidità mattutina	si	si
Simmetria	comune	obbligatoria
Deviazione ulnare dita	reversibile	irreversibile
Erosioni articolari (Rx)	no	si
Noduli sottocutanei	non comuni	comuni
Flogosi sinovia	moderata	marcata

Anatomia patologica (artrite lupica)

- Flogosi sinoviale modesta
- Iperplasia sinoviociti
- Edema, proliferazione vascolare
- Necrosi fibrinoide (simil-AR)
- Tenosinovite non erosiva
 - Sindrome del tunnel carpale
 - Rottura dei tendini (da carico, maschi, terapia steroidea protratta)
- Presenza di modeste deformità (vs AR)
- Mialgia:
 - Presente in fase acuta (40-50%)
 - Prevalente interessamento cingolare
- Miosite (associazione 5-10%)

LES





Sclerosi sistemica progressiva

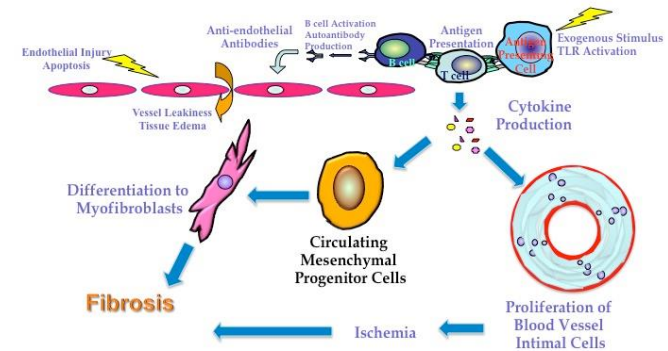
Definizione: malattia caratterizzata da 1. flogosi cronica su base autoimmune, 2. danno microvascolare generalizzato, 3. fibrosi interstiziale e perivascolare progressiva cutanea e multiorganica

Sclerosi sistemica

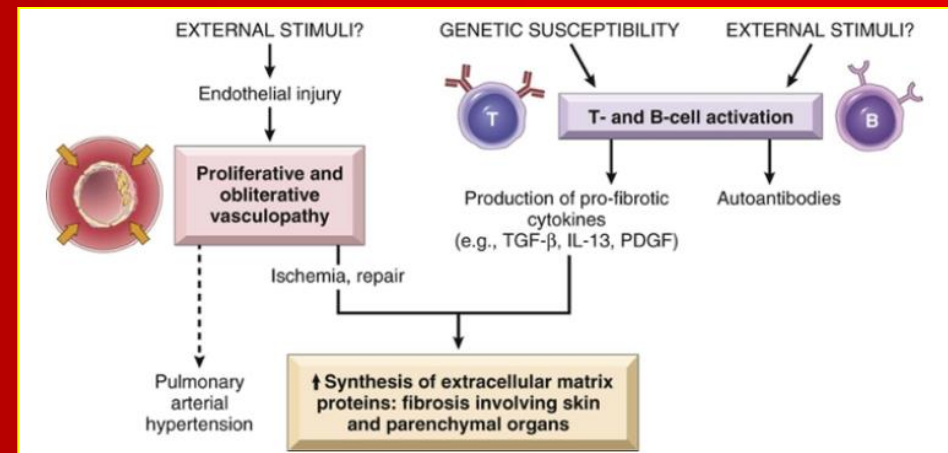
Epidemiologia, patogenesi

- M:F=1:3
- Picco di incidenza in VI decade
- Incidenza: 43 casi per milione*
- Prevalenza 341 casi per milione*
- *(Ferrara district, 2011)
- Patogenesi in relazione a tre eventi fondamentali:
 - **Reazione autoimmune**
 - Risposta CD4+ ad Ag ignoto
 - Produzione di citochine (TNF-β, IL-13)
 - Attivazione flogosi e fibrosi
 - Inappropriata attivazione immunità umorale
 - Presenza di ANA
 - **Danno vascolare**
 - Proliferazione intimale
 - Danno capillare
 - Attivazione endoteliale trombigena
 - Rilascio di PDGF, TGF-β
 - Induzione fibrosi perivascolare
 - **Fibrosi**
 - Esito del processo flogistico
 - Risposta alla necrosi ischemica tessutale

A Model for Systemic Sclerosis Pathogenesis



The pathogenesis of SSc includes early stage perivascular cellular infiltrates with T lymphocytes, monocyte/macrophages, and mast cells. This is followed by an obliterative vasculopathy of the small and medium arteries with subsequent fibrosis of the skin and internal organs.

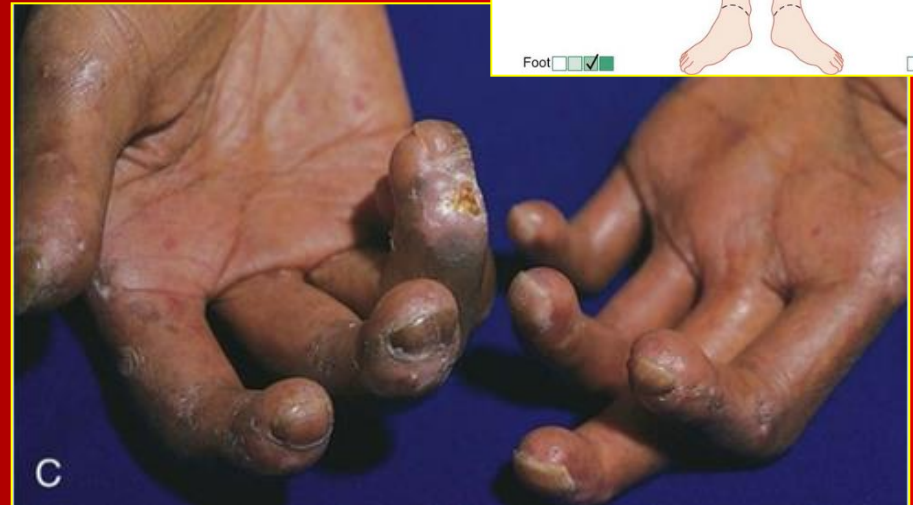
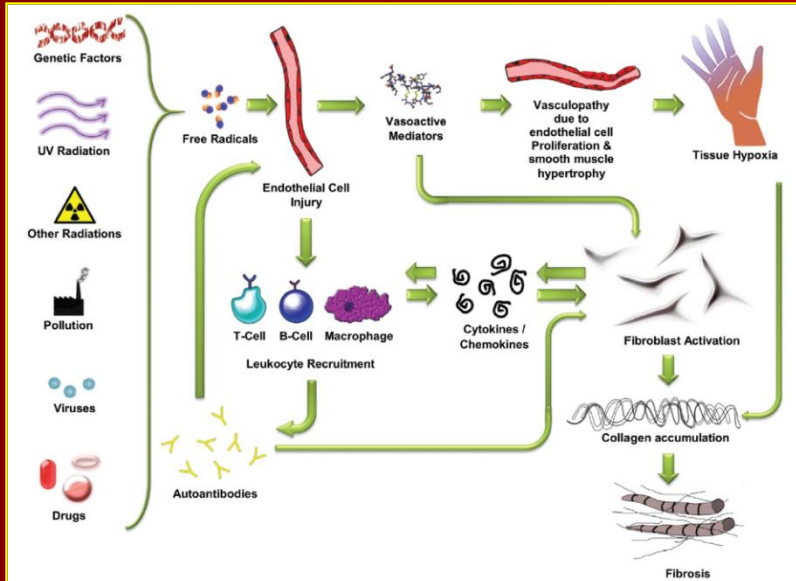
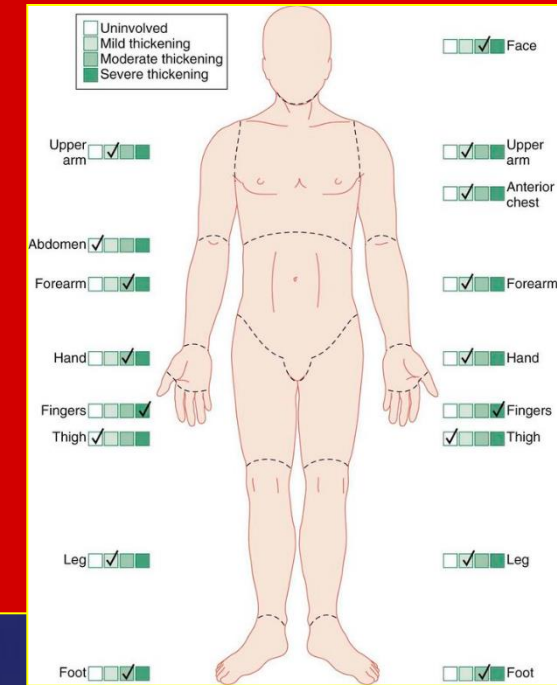


Clinica

- Quadro simile ad altre collagenopatie (LES, AR), ma con caratteri peculiari
- Ispessimento cutaneo
- Fenomeno di Raynaud (70% dei pazienti)
- Disfagia (50% dei pazienti)
- Danno parietale esofageo (atonia, dilatazione)
- Dolore addominale, ostruzione intestinale
- Malassorbimento; perdita peso
- Anemia (carenziale)
- Fibrosi polmonare
- Proteinuria (30%) fino alla s. nefrosica
- Ipertensione maligna, insuff. renale cronica

Sclerosi sistemica

Calcinosi
Raynaud
Esophageal dysmotility
Sclerodactily
Teleangectasia

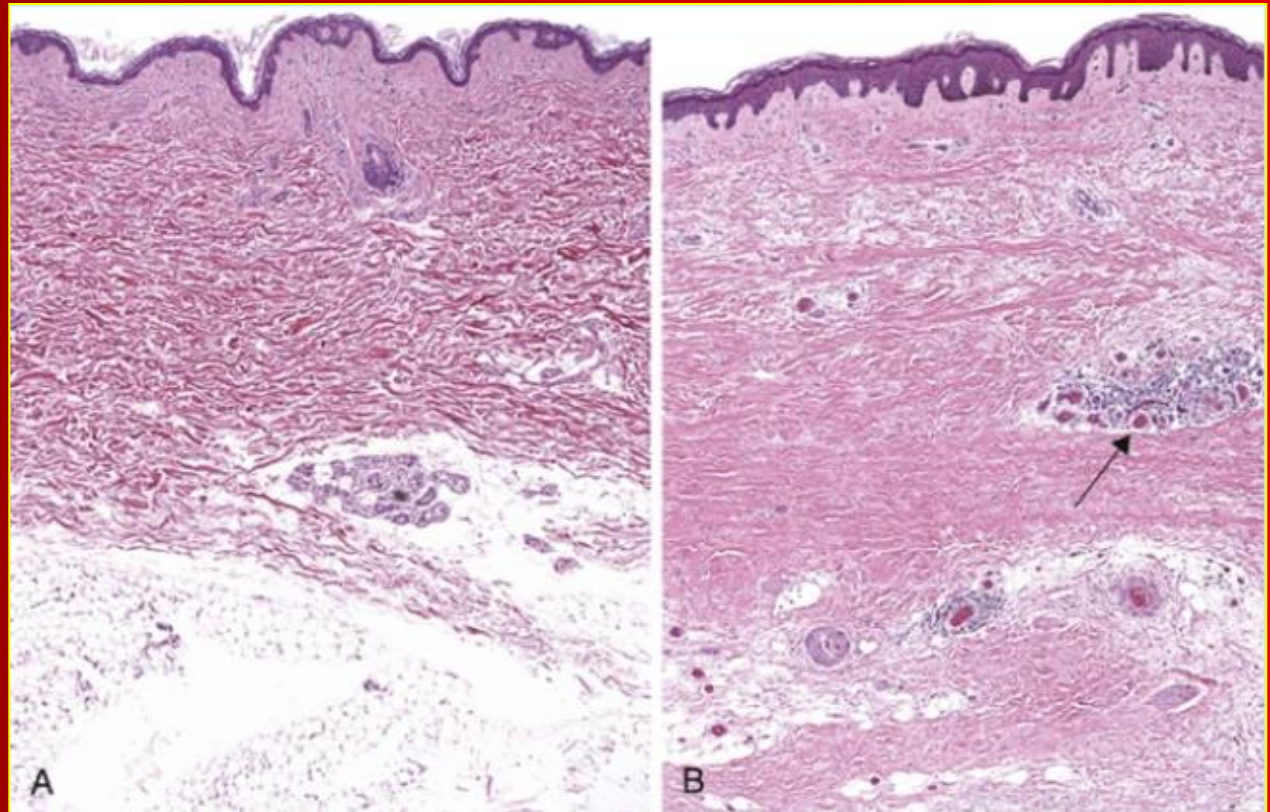


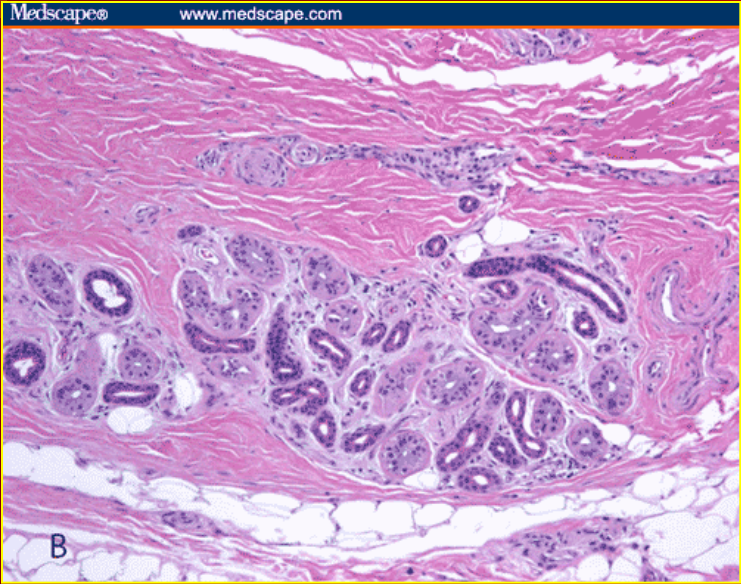
Anatomia patologica

Apparato muscolo-scheletrico

- Flogosi sinoviale
- Ipertrofia e iperplasia dei sinoviociti (stadio precoce)
- Fibrosi (stadio tardivo)
- Lesioni simili all'AR, ma senza distruzione dei legamenti
- Miosite di accompagnamento nel 10% dei pazienti

Sclerosi sistemica





Sclerosi sistemica

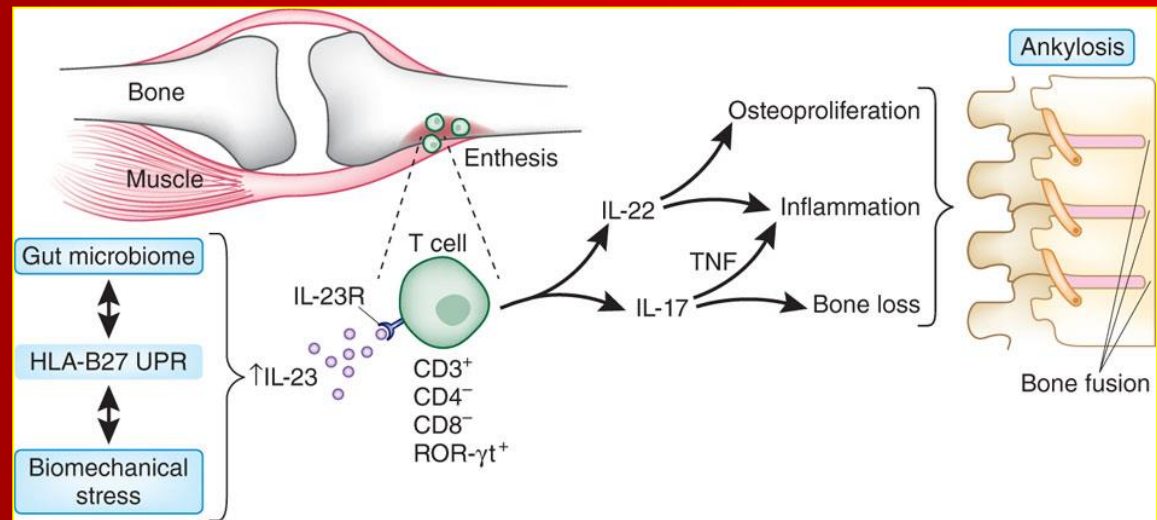




Spondilite anchilosante

Spondilite anchilosante

Definizione: sinovite cronica con distruzione della cartilagine articolare e anchilosi



Epidemiologia, patogenesi

- Prevalenza 0,2-8%
- Aplotipo HLA-B27 nel 90% dei soggetti
- Associazione con gene ARTS1 (presentazione HLA classe 1)
- Associazione con gene per recettore di IL-23 (risposta T_H17)
- Attribuibile al rischio genetico il 90% dei casi incidenti e delle complicanze

TABELLA 1. CRITERI CLASSIFICATIVI DELLE SPONDILOARTRITI DELL'EUROPEAN SPONDYLOARTHRITIS STUDY GROUP

Criteria maggiori (almeno uno)

- Dolore infiammatorio vertebrale (cervicale, dorsale o lombare) con almeno 4 delle seguenti caratteristiche:
 - a) durata superiore a 3 mesi
 - b) esordio insidioso
 - c) miglioramento con l'esercizio
 - d) associato a rigidità mattutina
 - e) insorto in soggetto di età inferiore a 45 anni
- Artrite periferica asimmetrica o prevalentemente localizzata agli arti inferiori

Criteria minori (almeno uno)

- Familiarità (primo o secondo grado) per spondilite anchilosante, psoriasi, artrite reattiva, uveite acuta o malattia infiammatoria intestinale
- Psoriasi (pregressa o in atto, documentata da un medico)
- Malattia infiammatoria intestinale (malattia di Crohn o colite ulcerosa, confermati con esame radiologico o endoscopico)
- Dolore gluteo alternante (riferito o in atto)
- Entesopatia (dolore spontaneo, riferito o in atto, o dolorabilità alla pressione dell'inserzione calcaneare del tendine d'Achille o della fascia plantare)
- Uretrite o cervicite non gonococcica o diarrea acuta nel mese precedente l'insorgenza dell'artrite
- Reperto radiologico di sacro-ileite definita (se bilaterale grado 2-4, se monolaterale grado 3-4)

Sensibilità 87%, specificità 87% (con sacro-ileite)

Sensibilità 77%, specificità 89% (senza sacro-ileite)

(Da: Dougados M et al Arthritis Rheum 1991; 34:1218-1227)

TABELLA 5. CRITERI DIAGNOSTICI PER LA LOMBALGIA INFIAMMATORIA

In soggetti con lombalgia cronica (durata <3 mesi) e con esordio della sintomatologia a un'età inferiore a 50 anni, il dolore può essere definito "infiammatorio" se sono presenti almeno 2 dei seguenti 4 criteri:

- rigidità mattutina di almeno 30 minuti di durata
- miglioramento del dolore alla schiena con l'esercizio, ma non con il riposo
- risveglio per il dolore alla schiena nella seconda metà della notte
- glotalgia alternante (dolore localizzato nella regione delle natiche spesso alternante e irradiato alla faccia posteriore delle cosce, cosiddetta "sciatica mozza")

(Da: Rudwaleit M et al Arthritis Rheum 2005; 52:1000-1008)

Spondilite anchilosante

Clinica

- Localizzazione preferenziale sacro-iliaca e apofisaria (tuberosità ischiatica)
- Flogosi e successiva ossificazione del legamento tendinoligamentoso
- Fusione dei corpi vertebrali
- Iperplasia osteoide con immobilità severa spinale
- Insorgenza (sintomi) in II-III decade
- M:F=2/3:1
- Algie dorsali a decorso progressivo
- Interessamento articolazioni ginocchio, anche, spalle nel 30% dei casi
- Complicanze
 - Fratture colonnari
 - Uveiti
 - Aortiti
 - Amiloidosi
 - Osteoporosi
- Decorso variabile, talora favorevole nelle donne

TABELLA 4. DIFFERENZE TRA LOMBALGIA INFIAMMATORIA E MECCANICA

	Inflammatoria	Meccanica
Esordio	Insidioso	Acuto
Durata	Lunga	Anche breve
Età	<40 anni	15-90 anni
Dolore notturno	++	±
Rigidità mattutina	+++	+
Con il riposo	Peggiora	Migliora
Con il movimento	Migliora	Peggiora
Risposta ai FANS	+++	+

Spondilite anchilosante

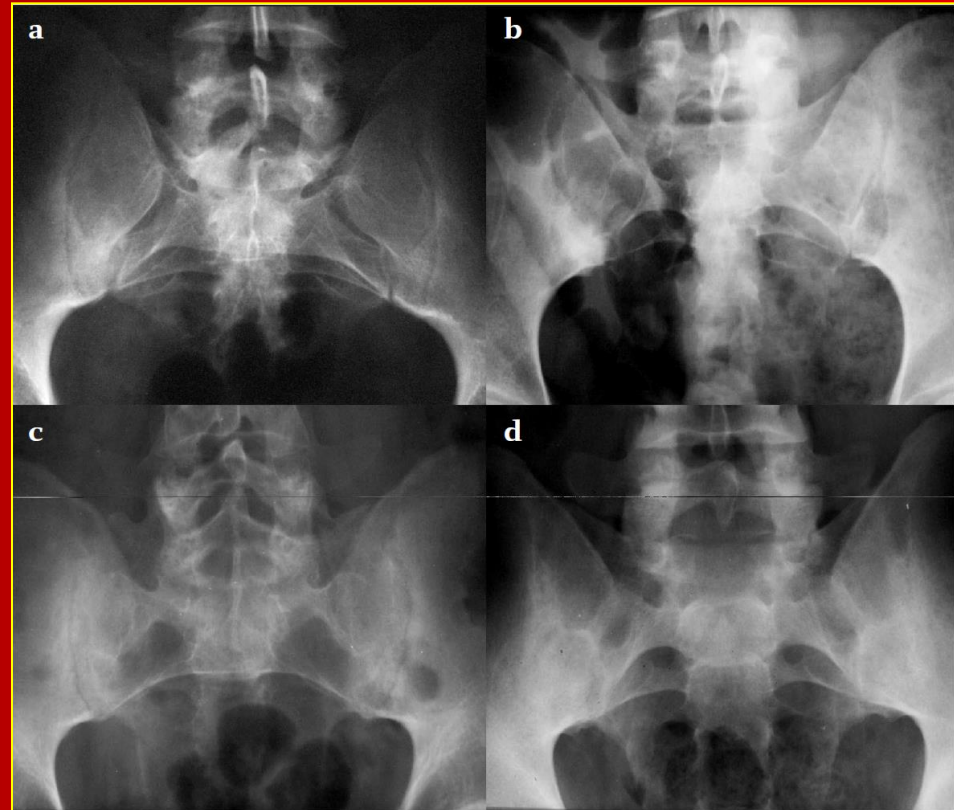
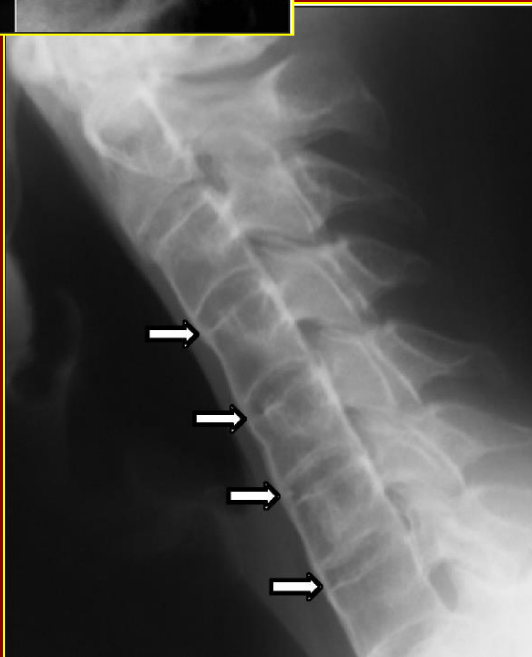
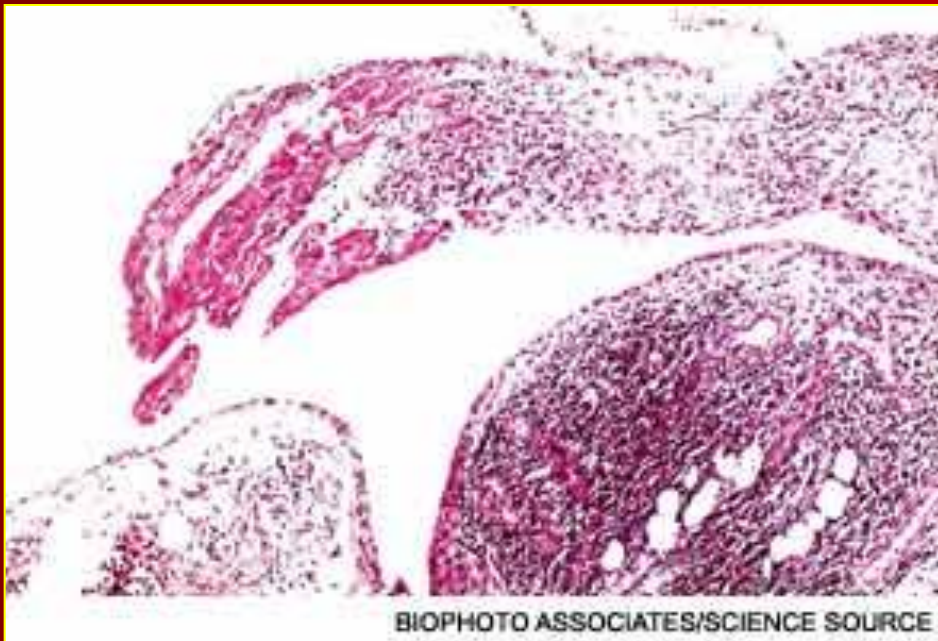


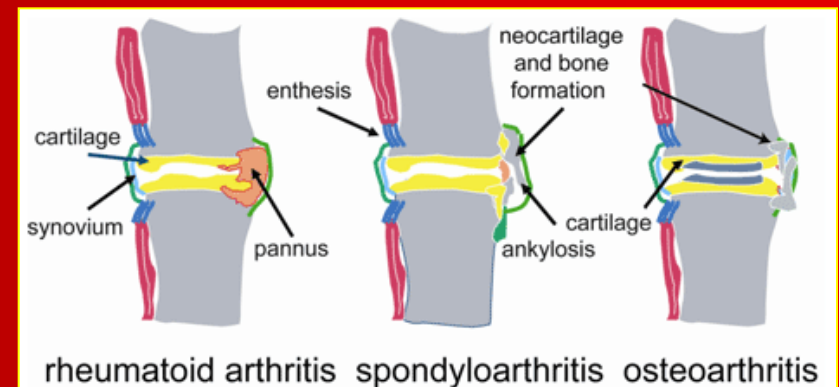
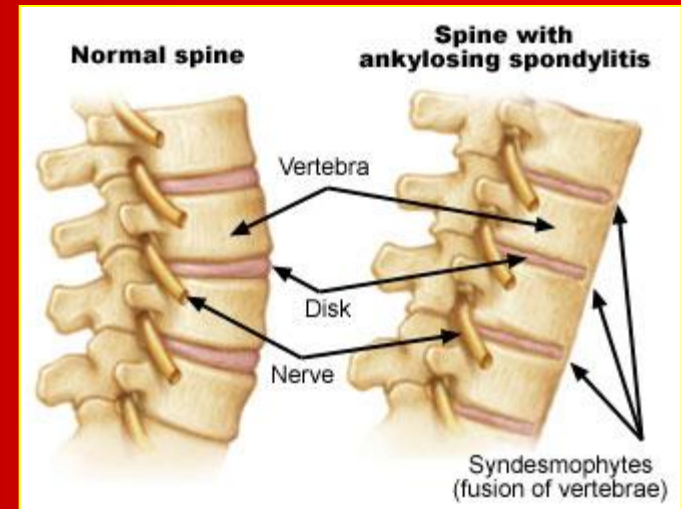
FIGURA 1. Gradi della sacro-ileite valutabili al radiogramma standard (proiezione antero-posteriore) del bacino. **a** Grado 1=dubbio. **b** Grado 2=sclerosi, piccole erosioni, pseudo-allargamento. **c** Grado 3=sclerosi, erosioni grossolane. **d** Grado 4=anchilosi

Anatomia patologica

- Flogosi
- Neoformazione ossea
- Sito primario del danno: entesi (inserz. ossa-legamenti)
- Granulomatosi del connettivo fibroso lasso subcondrale
- Edema dello spazio midollare
- Erosione della corticale ossea (aumento attività osteoclastica)
- Successiva fibrosi entesica da attivazione fibroblastica
- Metaplasia cartilaginea, proliferazione tessuto reattivo
- Erosione e osteosintesi (osteite)
- Ossificazione di tendini, legamenti e capsule



Spondilite anchilosante



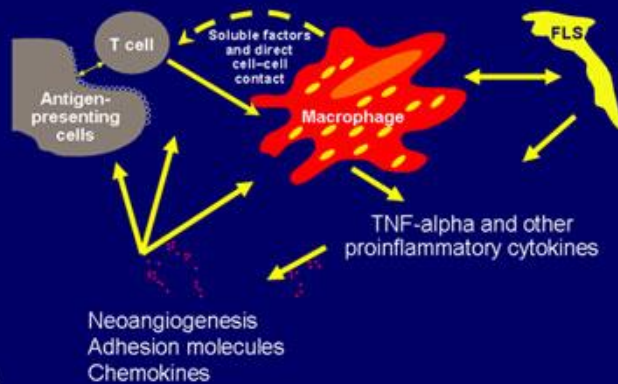


Artrite psoriasica

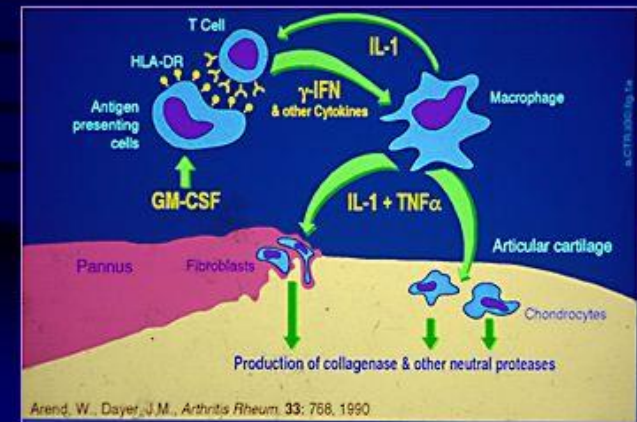
Artrite psoriasica

Definizione: artropatia cronica infiammatoria coinvolgente legamenti assiali e periferici, associata a psoriasi

Pathogenesis of PsA



Cellular and Cytokine Interactions in Psoriatic Synovium



Epidemiologia, patogenesi

- Associazione con HLA-B27 e HLA-Cw6
- Insorgenza nel 10% (5-30%) dei pazienti psoriasici
- Manifestazione tra i 30 e i 50 anni
- Decorso lento (rapido nel 30% dei pazienti)

Clinica

- Associazione con psoriasi
- Interessamento legamenti assiali, periferici (entesi)
- Localizzazione iniziale (50%) ai legamenti interfalangei distali («dita a salsicciotto»)
- Possibile il coinvolgimento di articolazioni maggiori
- Localizzazione sacro-iliaca e spinale nel 20-40% dei casi)
- Manifestazione extra-articolari non frequenti (eccetto congiuntiviti ed iriti)
- Sintomi:
 - Rigidità mattutina
 - Dolori/tumefazioni articolari
 - Riduzione ampiezza dei movimenti
 - Onicolisi

Varietà cliniche (Moll & Wright, 1973)

1. Forma classica: coinvolgimento delle piccole articolazioni interfalangee distali

2. Artrite mutilante

3. Artrite simil-reumatoide: poliartrite simmetrica

4. Oligoartrite simmetrica: grandi e piccole articolazioni coinvolte con dattilite

5. Spondilite anchilosante: con o senza coinvolgimento periferico

Artrite psoriasica

Fattori prognostici sfavorevoli

Presenza di alterazioni radiologiche

Tumefazione di un elevato numero di articolazioni

Risposta inadeguata a precedente terapia

Estensione molto diffusa delle lesioni psoriasiche cutanee

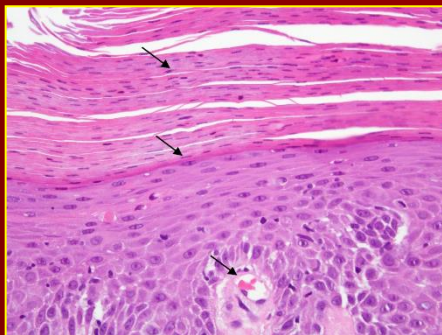
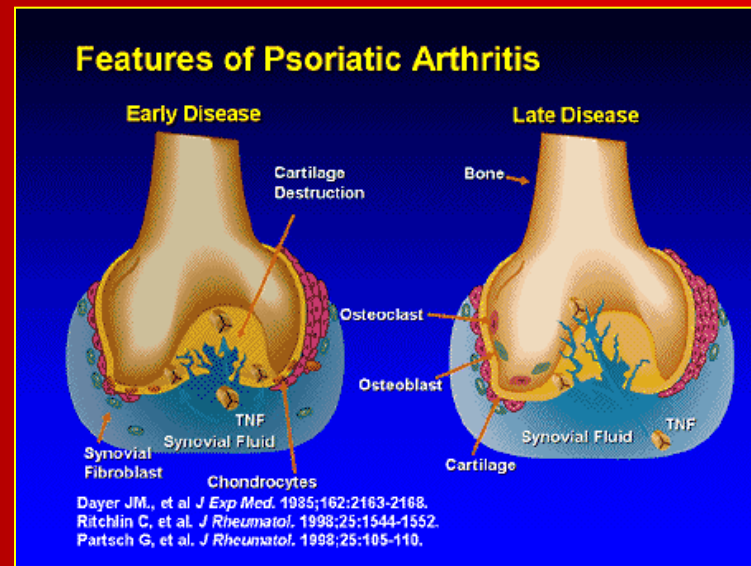
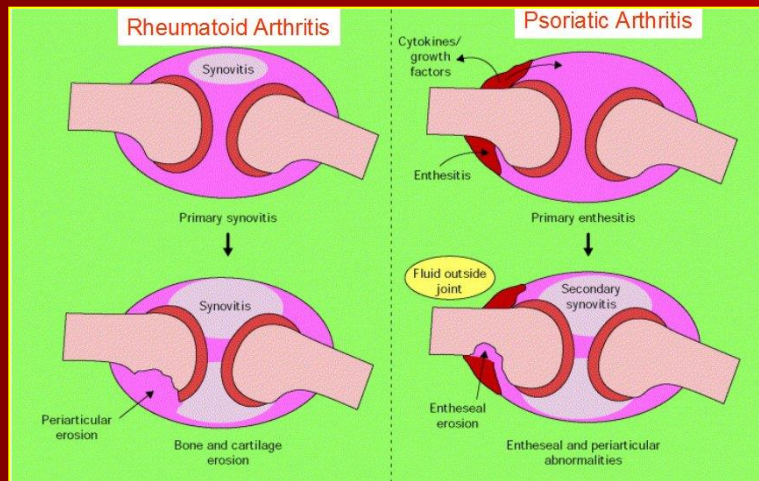
Giovane età all'esordio

Presenza di Ag di istocompatibilità (HLA)

Artrite psoriasica

Anatomia patologica

- Quadro simile all'AR, ma meno severo
- Remissioni frequenti
- Distruzione legamenti meno frequente



Artrite psoriasica





Continúa...