

Le patologie autoimmunitarie nel cavallo, parte 1

Negli ultimi anni la medicina veterinaria ha affinato notevolmente le proprie capacità diagnostiche, specialmente per quanto concerne le patologie che coinvolgono il sistema immunitario.

Possiamo considerare facenti parte di questo gruppo tutta una serie di patologie che coinvolgono più distretti, caratterizzate da sintomatologia aspecifica e molto variabile. Se ne deduce che per una corretta diagnosi appare indispensabile l'ausilio della diagnostica di laboratorio.

CENNI DI IMMUNOLOGIA

Possiamo distinguere almeno sei differenti tipologie di cellule del sistema immunitario che condizionano i diversi tipi di risposta dell'organismo nei confronti della noxa patogena.

> **Macrofagi & neutrofilii:** arrivano molto velocemente nel sito di infezione e agiscono nei confronti degli agenti patogeni tramite fagocitosi, effettuata con l'aiuto di mediatori (opsonine, immunoglobuline, interleuchine, ...) che rendono questo processo rapido ed efficace.

> **Cellule dendritiche & linfociti B:** arrivano in un secondo momento, hanno il compito di fagocitare e/o presentare l'antigene del patogeno ai linfociti T per innescare la cascata della risposta citotossica (richiamo di macrofagi, mastzellen, eosinofili, basofili, ...) e di attivare contemporaneamente la produzione di immunoglobuline (o Ig) che daranno successivamente luogo ad un tipo differente di risposta immunitaria, quella umorale.

> **Linfociti T & Natural killer:** invece hanno un ruolo importante nel coordinare l'immunità cellulo-mediata, attraverso la produzione di mediatori (citochine, TNF, ...) che modulano la fagocitosi e l'eliminazione del patogeno tramite le cellule del sistema reticolo endoteliale.

Immunoglobuline

I linfociti B, opportunamente attivati in presenza di stimolazione da parte di un antigene, iniziano la

produzione di anticorpi (immunoglobuline, una classe particolare di globuline), che vanno in circolo e, legandosi al loro antigene, riconoscendo una zona dello stesso detta "epitopo" formano un complesso antigene- anticorpo (Ag-Ac). Questi complessi sono creati per favorire l'inattivazione ed eliminazione tramite fagocitosi del patogeno, attivando quindi tutti i meccanismi di difesa dell'organismo (opsonine, mastzellen, attivazione del complemento, ...).

Nelle malattie autoimmunitarie questi meccanismi subiscono una disregolazione con compartecipazione di differenti fattori quali predisposizione genetica, presenza di virus, somministrazione di farmaci e vaccini, danno tissutale con esposizione di antigeni cosiddetti "self" che vengono trattati come facenti parte di organismi estranei. Anche le immunoglobuline stesse possono comportarsi da antigeni, specialmente se di specie differente: se si inocula per esempio un siero iperimmune prodotto da una specie diversa in un organismo, possiamo avere una reazione immunitaria grave detta "malattia da siero" (vedi prossimo approfondimento "Le Patologie autoimmunitarie, parte 2").

In questo modo si spiega la produzione di autoanticorpi (cioè anticorpi prodotti contro antigeni dello stesso organismo) che, immessi in circolo, provocano elevate quantità di complessi Ag-Ac, eccesso di degranolazione di mastzellen e basofili con liberazione massiva di istamina e altre catecolamine, cascata di eventi che può avere esiti anche fatali per il soggetto colpito.

Abbiamo visto che una parte della reattività del sistema immunitario comporta la produzione di immunoglobuline, che sono delle proteine composte da sub-unità variabili (paratopi) che si adattano alle varie componenti antigeniche proprie della noxa patogena. Ne deriva che ogni immunoglobulina immessa in circolo si attiva per l'eliminazione di un agente specifico.

Le varie immunoglobuline si differenziano però sia morfologicamente che per le diverse modalità di azione e localizzazione, in dettaglio:

> **IgG:** sono in grado di neutralizzare direttamente i virus, batteri e tossine legandosi a loro (opsonizzazione), agevolano il complemento e le opsonine che attivano i fenomeni di fagocitosi, sono specialmente prodotte dopo inoculazione di vaccini e sono responsabili della cosiddetta “memoria umorale”. Sono presenti (assieme alle IgA) nel colostro e vengono assorbite dall’epitelio intestinale del puledro attraverso dei recettori particolarmente attivi nelle primissime ore dalla nascita (con picco massimo di assorbimento entro le prime 12 ore).

> **IgM:** sono prodotte precocemente in corso di infezione poiché caratterizzate dalla capacità di legare più epitopi differenti contemporaneamente, anche se con minore affinità rispetto alle IgG, ma con maggiore “avidità” rispetto a queste ultime. Con questa rapida azione di prima linea, attivano il complemento e inattivano virus e batteri, ma vengono eliminate altrettanto velocemente e non danno una protezione umorale di lunga durata.

> **IgA:** sono responsabili della risposta immunitaria mucosale, infatti si localizzano nella lamina propria delle mucose digerente e respiratoria e, inattivando gli agenti patogeni, li “scaricano” nel lume dell’organo, dove vanno a mescolarsi al muco prodotto dalle cellule epiteliali, che verrà poi eliminato. Costituiscono una difesa di barriera importantissima soprattutto per i neonati.

> **IgE:** sono le maggiori responsabili delle reazioni allergiche in quanto attivano la degranulazione delle mastzellen e la fagocitosi da parte di basofili ed eosinofili, con rilascio di istamina, leucotrieni e trombossani, tutte sostanze che provocano i sintomi tipici dell’allergia (pomfi, edemi, broncospasmo, prurito, ...). Entrano in gioco rapidamente, si trovano soprattutto nella tonaca sottomucosa di cute, apparati respiratorio e digerente, completando la prima linea difensiva di barriera dopo le IgA. L’antigene che scatena la reazione in questo caso è anche detto “allergene”.

DISORDINI IMMUNITARI

Cosa può succedere quando i delicati meccanismi che regolano la funzione del sistema immunitario smettono di agire nel migliore dei modi, causando reazioni esagerate (allergia ed anafilassi) o dirette contro le cellule dello stesso organismo (reazioni autoimmunitarie)?

Nei fenomeni di autoimmunità si verifica una risposta immunitaria anomala con rottura della tolleranza immunologica verso le cellule dello stesso organismo, che coinvolge sia i linfociti B e T che le cellule del sistema di istocompatibilità. Queste cellule diventano per questo motivo “auto-reattive” sia direttamente contro i tessuti dello stesso organismo che indirettamente attraverso la produzione di auto-anticorpi, con lo stesso meccanismo tipico delle reazioni di ipersensibilità (che danneggiano, distruggono ed infiammano i tessuti).

A questo proposito possiamo distinguere **4 tipi di reazione di ipersensibilità**, a seconda del tipo di cellule e di mediatori coinvolti:

> reazione del tipo I (orticaria & allergia alimentare) che coinvolge IgE, mastzellen, basofili

> reazione del tipo II (anemia emolitica, trombocitopenia, vasculiti, pemfigo e allergia ai farmaci) che coinvolge sia IgM che IgG, che agiscono attivando neutrofili e complemento

> reazione del tipo III (porpora, glomerulonefrite, malattia da siero) che coinvolge IgM e IgG con formazione di immunocomplessi che poi danneggiano organi e tessuti

> reazione del tipo IV (granulomi e dermatiti da contatto) che coinvolge linfociti T e macrofagi.

Ogni patologia autoimmunitaria presenta un tipo di reattività dominante che è responsabile del quadro sintomatologico caratteristico.

Vediamo in dettaglio in questo approfondimento le principali patologie immunomediata che interessano l’apparato tegumentario e il sistema ematopoietico.

MALATTIE IMMUNOMEDIATE CUTANEE

> **Eritema & ipersensibilità cutanea:** si tratta generalmente di una reattività di tipo I mediata da IgE, con sintomatologia legata alla liberazione di istamina e mediatori dell'infiammazione a livello cutaneo, con sintomi quali prurito, edema, alopecia ed escoriazioni diffuse, che tendono a ripresentarsi con cadenza regolare in determinati periodi dell'anno corrispondenti alla comparsa dell'allergene nell'ambiente.

In una fase precoce di esposizione dell'allergene ai linfociti T/B (con aumento dei linfociti Th2 e diminuzione dei linfociti T regolatori), si innesca la produzione di IgE, queste ultime vanno in circolo e causano la cosiddetta "sensibilizzazione" delle mastzellen, che diventano pertanto iperreattive ad una seconda esposizione dell'allergene in oggetto, con rapida e massiva degranulazione. La continua esposizione ambientale innesca e mantiene la sintomatologia in modo cronico con tendenza all'aggravamento nel corso degli anni.

Diagnostica: disponiamo di un'ampia varietà di test allergologici per il cavallo, effettuabili su siero. La metodica usata è l'ELISA che rileva la presenza di IgE/IgG specifiche per i vari allergeni.

Abbiamo a disposizione molti pannelli che comprendono allergeni ambientali come pollini, muffe, funghi, acari, insetti e alimenti.

È possibile anche rilevare la presenza di IgE e mastzellen sensibilizzate nel sottocute attraverso l'esecuzione dello skin test, la cui attendibilità è però operatore-dipendente.

Dopo la rilevazione della positività ai vari allergeni per un determinato paziente, possiamo allestire una soluzione iposensibilizzante o ASIT specifica per quel soggetto, contenente diverse concentrazioni di antigeni. La somministrazione per via sottocutanea ad intervalli regolari di questa soluzione ci permette di "desensibilizzare" il sistema immunitario proprio verso quegli allergeni che causano la sintomatologia, favorendo un meccanismo di "tolleranza immunologica".

> **Pemfigus vulgaris, foliaceus o complex:** si tratta di una serie di patologie - piuttosto rare nel

cavallo – durante le quali si verifica la produzione di auto-anticorpi diretti contro molecole che determinano l'adesività delle cellule (desmine) dell'epitelio cutaneo squamoso. Questo fatto porta a perdita di coesione di cute e mucose, con formazione di vescicole, erosioni, bolle croste, e fenomeni di acantolisi. Possiamo anche avere febbre, anemia, iperglobulinemia, iperfibrinogenemia, ma la diagnosi di sospetto si conferma tramite esame citologico o meglio istologico da biopsia della cute con lesioni.

MALATTIE IMMUNOMEDIATE DEL SISTEMA ERITROPOIETICO

> **Anemia emolitica:** può essere innescata dalla presenza di parassiti ematici oppure infezioni di origine batterica o virale. Il meccanismo reattivo è di tipo II. La sintomatologia dipende dall'entità e dalla velocità del processo emolitico: possiamo avere ittero, emoglobinuria, kernittero, febbre, anoressia, mucose porcellana, tachicardia, tachipnea.

Nei puledri l'isoeritrolisi neonatale, innescata dalle IgG presenti nel colostro materno, agisce con questo tipo di meccanismo immunologico, con forme di gravità variabile, a seconda della quantità di IgG assunte (vedi più avanti).

Patogenesi: i globuli rossi vengono legati dagli autoanticorpi in circolo (sia IgG che IgM) che attivano il complemento innescando reazioni di emolisi sia intravasale (con bilirubina indiretta elevata ed emoglobinuria) che extravasale (bilirubina indiretta aumentata e splenomegalia).

Esame emocromocitometrico: si riscontra un'anemia rigenerativa con aumento di MVC e basso o normale contenuto medio di emoglobina dell'eritrocita. Allo striscio si riscontrano megacariociti e fenomeni di eritro-fagocitosi (siderociti).

Esame biochimico: aumento della bilirubina indiretta (pre-epatica).

Test di Coombs diretto: positivo. Dimostra la presenza di anticorpi adesi alla superficie delle emazie.

> **Anemia aplastica:** la riscontriamo quando gli autoanticorpi distruggono le cellule mieloidi oppure per neoplasie che infiltrano il midollo osseo, alterando la normale crasi ematica. Possono essere coinvolte solo alcune linee cellulari (si parla allora di anemia, trombocitopenia, linfopenia, ...) oppure tutte (pancitopenia).

> **Isoeritrolisi neonatale (NI):** in questo caso gli anticorpi di origine materna assunti dal puledro tramite colostro agiscono contro i globuli rossi dello stesso puledro, causando rapida emolisi con ittero, anemia, debolezza e decubito, emoglobinuria, di solito dopo 2 - 3 giorni dalla nascita, quando appunto le immunoglobuline colostrali sono state assimilate e si ritrovano in circolo.

Patogenesi: vi è un' incompatibilità di gruppo sanguigno tra madre e puledro o una sensibilizzazione della madre al gruppo sanguigno del puledro dovuta a contatti ematici durante parti precedenti o per trasfusioni ricevute in passato dalla fattrice stessa.

Esame emocromocitometrico e biochimico: vedi anemia emolitica.

Test di Coombs diretto: identifica - a patologia ormai in atto – la presenza di anticorpi anti-eritrociti sulla superficie dei globuli rossi del redo.

Prevenzione: i gruppi sanguigni maggiormente coinvolti sono Aa e Qa. Qualora non sia possibile una tipizzazione sanguigna prima dell'accoppiamento, in cavalle a rischio è sempre possibile effettuare al momento del parto, prima della somministrazione del colostro, un **test di agglutinazione** tra il sangue del puledro e il sangue/siero o colostro della fattrice.

> **Trombocitopenie immunomediate:** si verificano quando ho la presenza di auto-anticorpi, sia sulla superficie delle piastrine che in sede di produzione a livello di linfociti B nel midollo, per cui le piastrine vengono eliminate in quanto riconosciute come "non-self". Questa patologia usualmente si manifesta con con epistassi, petecchie, ematomi, emorragie, febbre, anoressia e debolezza quando il numero delle piastrine si abbassa sotto i 30.000/microl. Può essere associata a infezione da *Anaplasma phagocytophilum*, anemia infettiva, somministrazione di sulfamidici, reazioni vaccinali, linfomi, emangiosarcomi, infezioni batteriche (*Streptococcus*, *Rhodococcus*, ...) .

È descritta anche una forma da ingestione di anticorpi di origine colostrale, similmente a quello che succede nella isoeritrolisi neonatale.

Esame emocromocitometrico: si riscontra un' anemia cronica rigenerativa da stilloidico, una piastrinopenia con aumento del volume piastrinico medio e, sullo striscio, presenza di megacariociti, o parassiti ematici.

Profilo coagulativo: si osserva un aumento del tempo di sanguinamento con aumento di FDP. PT e APTT possono essere nella norma.

*Nel **prossimo approfondimento** ci occuperemo delle patologie immunomediate del tratto gastroenterico e respiratorio, dei muscoli, del sistema nervoso, delle vasculiti e del Lupus.*