LYL Le Guide Love Your Life

QUANDO LA DIFESA PERDE LA MISURA

Autoimmunità: comprendere perché il sistema immunitario attacca l'organismo e come ritrovare l'equilibrio

Giovanni Chetta

Fisiologia, tolleranza immunologica, patogenesi, diagnostica, medicina del terreno e approccio integrato



Versione 1.2 – 2026

QUANDO LA DIFESA PERDE LA MISURA

Autoimmunità: comprendere perché il sistema immunitario attacca l'organismo e come ritrovare l'equilibrio

Giovanni Chetta

Versione definitiva revisionata – Settembre 2026

Nota editoriale

Quest'opera ha finalità divulgative e formative. Le informazioni riportate non sostituiscono la valutazione medica individuale, la diagnosi o la prescrizione terapeutica. Farmaci, integratori, indagini diagnostiche e programmi di esercizio devono essere adattati alla persona, alla fase della malattia, alle comorbilità e alle terapie in corso.

© 2026 Giovanni Chetta. Tutti i diritti riservati. Nessuna parte dell'opera può essere riprodotta, archiviata o trasmessa con qualsiasi mezzo senza autorizzazione dell'autore, salvo gli utilizzi consentiti dalla legge.

Sommario

Guida alla lettura ... 18
Introduzione ... 18
Il sistema immunitario: difesa, riconoscimento e tolleranza ... 19
Difendere non significa reagire contro tutto ... 19
La tolleranza è una funzione attiva ... 20
L'immunità vive dentro l'intero organismo ... 20
Il riconoscimento immunitario è probabilistico, non assoluto ... 20
Dalla sorveglianza alla risposta ... 20
Autoimmunità, attività e danno devono rimanere distinti ... 21
La fisiologia della misura ... 21
Messaggi chiave ... 21
Immunità innata e adattativa: due sistemi che lavorano come una sola rete ... 22
La risposta innata riconosce il contesto ... 22
Gli interferoni collegano difesa antivirale e autoimmunità ... 23
L'immunità adattativa costruisce memoria ... 24
Le barriere fanno parte dell'immunità innata ... 24
Neutrofili, macrofagi e cellule NK ... 24
Il complemento amplifica e organizza la risposta ... 25
Interferoni: la qualità del segnale conta quanto la quantità ... 25
Messaggi chiave ... 25
Antigeni, anticorpi e presentazione antigenica ... 26
Presentazione antigenica e HLA ... 26
Il self può cambiare ... 26
Gli anticorpi possono avere funzioni diverse ... 27
Antigene, immunogenicità e contesto ... 27
HLA come piattaforma di selezione ... 27
Costimolazione e terzo segnale ... 27
Autoanticorpi: struttura e conseguenze ... 28

Messaggi chiave 29
Linfociti T e B: specificità, memoria e controllo della risposta adattativa 30
Linfociti T 30
Linfociti B e centri germinativi 30
Cooperazione T-B e immunometabolismo 31
La diversità dei recettori nasce prima dell'antigene 31
CD4: programmi funzionali e plasticità 32
Centri germinativi e maturazione dell'affinità 32
Memoria e plasmacellule a lunga vita 32
Messaggi chiave 32
Treg e mantenimento della tolleranza immunologica 34
FOXP3, IL-2 e CTLA-4 34
Treg, Th17 e microambiente 34
Metabolismo, microbiota e checkpoint 34
Origine timica e periferica dei Treg 34
FOXP3 come programma, non come semplice etichetta 35
Treg nei tessuti e riparazione 35
Nessun test semplice misura la tolleranza 35
Messaggi chiave 35
Tolleranza centrale e periferica 37
Tolleranza centrale dei linfociti T 37
Tolleranza dei linfociti B 37
Tolleranza periferica e immunoprivilegio 38
Il timo costruisce un repertorio utilizzabile ma non perfetto 38
AIRE e FEZF2 ampliano il catalogo del self 38
B autoreattivi: editing, anergia e delezione 38
Tolleranza periferica come sorveglianza continua 38
Messaggi chiave 39
Come nasce l'autoimmunità 40
Il modello della soglia 40
Trigger, danno e memoria 40

Il tessuto seleziona il fenotipo 40
Il modello multifattoriale deve mantenere una gerarchia 40
La fase preclinica modifica il concetto di esordio 41
Dal trigger al circuito autosostenuto 41
Remissione non significa cancellazione della predisposizione 41
Messaggi chiave 42
Predisposizione genetica ed epigenetica 43
HLA e geni della tolleranza 43
Epigenetica e metabolismo 43
Sesso, cromosoma X e trained immunity 43
Architettura poligenica e rischio cumulativo 43
Gemelli e penetranza incompleta 44
Epigenetica e memoria cellulare 44
Gene e ambiente non sono sistemi separati 44
Messaggi chiave 44
Trigger ambientali 45
Esposizioni con maggiore plausibilità 45
Barriere e microambiente 45
Evitare il determinismo ambientale 45
Il concetto di esposoma 45
Fumo come modello di interazione gene-ambiente 46
Silice e professione 46
Interferenti endocrini e prudenza interpretativa 46
Messaggi chiave 46
Infezioni e mimetismo molecolare 47
Mimetismo molecolare 47
Infezioni, acidi nucleici e interferoni 47
EBV e il problema della causalità 47
Bystander activation 47
Superantigeni e attivazione ampia 48
EBV come esempio di associazione forte ma non sufficiente 48

Ricercare il patogeno giusto al momento giusto 48
Messaggi chiave 48
Danno tissutale, antigeni criptici ed epitope spreading 49
Morte cellulare e DAMP 49
Antigeni criptici e self modificato 49
Epitope spreading e cronicità 49
Apoptosi ed efferocitosi 49
NET e materiale nucleare 49
Citrullinazione e altri neoepitopi 50
Danno e fibrosi non sono la stessa cosa 50
Messaggi chiave 50
Permeabilità intestinale e barriere biologiche 51
Giunzioni e trasporto 51
Tolleranza mucosale 51
Il limite dei test commerciali 52
La barriera intestinale è un organo funzionale 52
Tight junctions e regolazione 52
Barriera respiratoria e cutanea 52
Riparare significa correggere la causa 52
Messaggi chiave 53
Microbiota e sistema immunitario 54
Metaboliti e tolleranza 54
Disbiosi non è una singola diagnosi 54
Probiotici e trapianto fecale 54
Ecologia microbica e funzione 54
SCFA e immunoregolazione 54
Acidi biliari e triptofano 55
Microbiota orale e altre nicchie 55
Messaggi chiave 56
Infiammazione cronica di basso grado 57
Adiposità viscerale e metabolismo 57

Mitocondri, redox e inflammasoma 57
Risoluzione 57
Infiammazione di basso grado e immunità adattativa 57
Tessuto adiposo come organo immunologico 57
Inflammasoma NLRP3 58
Risoluzione e ritorno alla funzione 58
Messaggi chiave 58
Stress cronico, asse HPA e immunità 59
Cortisolo e ritmo 59
Stress, sonno e barriere 59
Gestione dello stress 59
Asse HPA: feedback e adattamento 59
Resistenza ai glucocorticoidi 59
Stress e comportamento 60
Insufficienza surrenalica vera 60
Messaggi chiave 60
Sistema nervoso autonomo e riflesso infiammatorio 61
Il riflesso infiammatorio 61
Flessibilità autonomica 61
HRV e limiti 61
Neuroimmunità bidirezionale 61
Circuito colinergico antinfiammatorio 61
HRV come indice indiretto 62
Esercizio e flessibilità autonomica 62
Messaggi chiave 62
Sonno e ritmi circadiani 63
Orologi e traffico immunitario 63
Sonno e immunità 63
Cronoterapia 63
Il nucleo soprachiasmatico coordina il tempo centrale 63
Traffico leucocitario e immunità nel tempo 63

Sonno profondo, REM e recupero 64
Cronoterapia e aderenza 64
Ancoraggi circadiani pratici 64
Messaggi chiave 64
Ormoni sessuali e maggiore prevalenza femminile 66
Estrogeni, progesterone e androgeni 66
Cromosoma X e mosaicismo 66
Gravidanza, postpartum e menopausa 66
Perché la prevalenza femminile varia tra malattie 66
Gravidanza come modello di tolleranza dinamica 66
Prolattina e asse endocrino 67
Menopausa e rischio sistemico 67
Messaggi chiave 67
Metabolismo, obesità viscerale e insulino-resistenza 68
Adiposità viscerale 68
Insulino-resistenza e lipotossicità 68
Muscolo, mTOR e AMPK 68
Leptina e adiponectina 68
Fegato e metabolismo lipidico 68
AGE e matrice extracellulare 69
Sarcopenia e obesità sarcopenica 69
Messaggi chiave 69
Mitocondri, ROS e immunometabolismo 70
ROS come segnali 70
mtDNA, mitofagia e segnali di pericolo 70
Metaboliti che diventano segnali 70
Programmi metabolici delle cellule immunitarie 70
Glutatione, NADPH e rete redox 70
Autofagia e mitofagia 71
Ormesi e capacità di recupero 71
Messaggi chiave 71

Vitamina D e immunoregolazione 72
25(OH)D e funzione 72
Immunoregolazione 72
Rete minerale 72
Sintesi cutanea e variabilità individuale 72
VDR nelle cellule immunitarie 72
Deficit, insufficienza e obiettivi 73
Magnesio e metabolismo della vitamina D 73
Messaggi chiave 73
Omega-3 e mediatori pro-risolutivi 74
Mediatori pro-risolutivi 74
Evidenze e contesto 74
Omega-3 Index 74
Dalle membrane agli eicosanoidi 74
Risoluzione non significa soppressione 74
Dose reale e qualità 75
Interazioni e rischio emorragico 75
Messaggi chiave 75
Micronutrienti rilevanti 76
Zinco, rame e selenio 76
Magnesio e ferro 76
B12, folati e omocisteina 76
Zinco e barriera 76
Selenio e tiroide 76
Ferro: quantità, distribuzione e infiammazione 77
B12 e gastrite autoimmune 77
Fitocomposti e nutraceutici con evidenza clinica: che cosa merita davvero attenzione 77
Curcuminoidi: tra i fitocomposti con dati clinici più concreti 77
N-acetilcisteina: un caso interessante nel lupus, ma ancora non terapia standard 77
Resveratrolo e quercetina: segnali clinici promettenti ma ancora preliminari 78
Boswellia: attività antinfiammatoria plausibile ma evidenza autoimmune debole 78

Berberina: più interessante per il terreno metabolico che come terapia autoimmune 78
Omega-3, vitamina D, micronutrienti e probiotici: usare ciò che è già stato definito nei capitoli dedicati 78
Messaggi chiave 80
Alimentazione e autoimmunità 81
Qualità complessiva 81
Glutine, latticini e diete di eliminazione 81
Digiuno e timing 81
Proteine e massa magra 81
Carboidrati e controllo glicemico 81
Grassi e qualità della dieta 82
Personalizzare significa anche evitare la malnutrizione 82
Un modello mediterraneo personalizzato come base, non come dogma 82
Proteine e massa muscolare 82
Messaggi chiave 82
Exercise Physiology e modulazione immunitaria 84
Forza, aerobico e mobilità 84
Fasi attive e recupero 84
Muscolo come organo endocrino 84
La dose dell'esercizio 84
Forza e potenza 84
Aerobico e mitocondri 85
Pacing e fatica 85
Exercise Physiology: dalla raccomandazione generica alla vera prescrizione 85
Messaggi chiave 86
Fumo, alcol, inquinanti e interferenti endocrini 87
Fumo e aerosol 87
Silice, solventi e inquinamento 87
Detox e biomonitoraggio 87
Fumo e immunità mucosale 87
Alcol: dose e contesto 87

Inquinamento atmosferico 88
Interferenti endocrini 88
Messaggi chiave 88
Farmaci e possibili trigger 89
Autoimmunità farmaco-indotta 89
Biologici e checkpoint 89
Sospensione e riattivazione 89
Lupus farmaco-indotto 89
Checkpoint oncologici come prova fisiologica 89
Interferoni come farmaci e come trigger 90
Farmaci, temporalità e dechallenge 90
Messaggi chiave 90
Autoanticorpi: cosa significano realmente 91
Patogeni, marker e reperti 91
Titolo, pattern e metodica 91
Monitoraggio 91
Specificità e sensibilità non sono equivalenti 91
Autoanticorpi funzionali 91
Immunocomplessi e complemento 92
Pre-test e post-test 92
Messaggi chiave 92
Diagnostica: quando un dato indica malattia e quando no 93
Cinque livelli da distinguere 93
Laboratorio e organo 93
Criteri di classificazione 93
Anamnesi orientata al meccanismo 93
Esami di primo e secondo livello 93
Biopsia e istologia 94
Diagnosi differenziale 94
Messaggi chiave 94
Perché un ANA positivo non equivale automaticamente a una malattia autoimmune 96

Probabilità pre-test 96
Pattern e approfondimenti 96
Ripetere ANA 96
Come nasce il test ANA 96
Pattern principali 96
ANA nelle persone sane 97
Quando approfondire 97
Messaggi chiave 97
Terapia farmacologica: corticosteroidi, DMARD, immunosoppressori, biologici e JAK-inibitori 98
Corticosteroidi e DMARD convenzionali 98
Biologici e piccole molecole 98
Screening e treat-to-target 98
Corticosteroidi: potenza e costo 98
Metotrexato e csDMARD 98
Biologici: scegliere il bersaglio 99
JAK e segnali intracellulari 99
Messaggi chiave 99
Benefici, limiti e rischi dell'immunosoppressione 100
Rischio infettivo 100
Tossicità e monitoraggio 100
La minima dose efficace 100
Rischio infettivo per meccanismo 100
Vaccini vivi e non vivi 100
Neoplasie e sorveglianza 101
Gravidanza e terapia 101
Messaggi chiave 101
Tiroidite di Hashimoto 102
Anticorpi e funzione 102
Iodio, selenio e associazioni 102
Levotiroxina 103
Autoimmunità e funzione tiroidea 103

Hashitoxicosis e diagnosi differenziale 103
Assorbimento della levotiroxina 103
Non inseguire gli anticorpi 104
Messaggi chiave 104
Malattia di Graves-Basedow 106
Diagnosi e manifestazioni 106
Terapie 106
Monitoraggio e interferenze 106
TRAb stimolanti, bloccanti e complessità recettoriale 106
Orbitopatia: tessuto diverso, malattia collegata 106
Farmaci antitiroidei 107
Radioiodio e chirurgia 107
Messaggi chiave 107
Artrite reumatoide 108
Sinovia e pannus 108
Autoanticorpi e fattori di rischio 108
Diagnosi e trattamento precoce 108
Dalla mucosa alla sinovia 108
Pannus e distruzione articolare 108
Manifestazioni sistemiche 109
Riabilitazione e carico 109
Messaggi chiave 109
Psoriasi e artrite psoriasica 110
Cute e asse IL-23/IL-17 110
Artrite psoriasica 110
Metabolismo e terapia per domini 110
Psoriasi: una malattia oltre la cute 110
Entesite e biomeccanica 110
Artrite assiale e periferica 111
Obesità e risposta terapeutica 111
Messaggi chiave 111

Malattie infiammatorie croniche intestinali 112
Crohn e colite ulcerosa 112
Biomarcatori e imaging 112
Terapia e nutrizione 112
Barriera e immunità nelle MICI 112
Crohn transmuralità e complicanze 112
Manifestazioni extraintestinali 113
Mucosal healing e treat-to-target 113
Messaggi chiave 113
Celiachia 114
Glutine, TG2 e HLA 114
Diagnosi 114
Dieta e follow-up 114
Perché HLA-DQ2/DQ8 non basta 114
Transglutaminasi tissutale e deamidazione 114
Deficit di IgA e sierologia 115
Recupero della mucosa 115
Messaggi chiave 115
Lupus eritematoso sistemico 116
La firma interferonica 116
Autoanticorpi, complemento e organi 116
Terapia e prevenzione 116
Acidi nucleici e sensori innati 116
BAFF e cellule B 116
Nefrite lupica 117
Antifosfolipidi e trombosi 117
Messaggi chiave 117
Sclerosi multipla 118
Barriera, linfociti e glia 118
Mitocondri e riserva 118
Il paradosso dell'IFN-β 118

Diagnosi e terapie modificanti 118
Demyelination e conduzione 118
Fenotipi clinici 119
Cellule B e terapie anti-CD20 119
EBV, vitamina D e fumo 119
Messaggi chiave 119
Sjögren, sclerodermia e altre connettiviti 120
Sjögren 120
Sclerosi sistemica 120
Miositi e overlap 120
Sjögren e ghiandole esocrine 120
Linfoma nello Sjögren 120
Microangiopatia nella sclerosi sistemica 121
Fibrosi come processo attivo 121
Messaggi chiave 121
Diabete di tipo 1 122
Fase preclinica 122
Insulina, C-peptide e chetoacidosi 122
Tecnologia, nutrizione ed esercizio 122
Autoimmunità e intervento precoce 122
Perdita progressiva delle cellule β 122
Stadiazione preclinica 123
Luna di miele 123
Esercizio e rischio glicemico 123
Messaggi chiave 123
Autoimmunità multipla e sindromi polighiandolari 124
Autoimmunità multipla 124
Sindromi polighiandolari 124
Addison, gastrite autoimmune e priorità 124
Condivisione dei meccanismi 124
APS-1 e autoimmunità monogenica 125

APS-2 e insufficienza surrenalica 125
Vitiligine, alopecia e gastrite autoimmune 125
Messaggi chiave 125
Medicina integrata nell'autoimmunità 126
Una gerarchia necessaria 126
Terreno e funzione 126
Nutraceutica selettiva 126
Integrare significa definire priorità 126
Obiettivi misurabili 126
Nutraceutica e interazioni 127
La funzione come risultato clinico 127
Medicina del terreno: definizione operativa 127
Sequenza della medicina integrata 127
Messaggi chiave 128
Monitoraggio nel tempo 129
Trend e valori basali 129
Monitoraggio specifico per organo 129
Funzione e vita reale 129
Baseline prima della terapia 129
Frequenza del monitoraggio 129
Activity score e limiti 130
Wearable e dati domiciliari 130
Messaggi chiave 131
Prevenire le riacutizzazioni 132
Controllo di fondo e aderenza 132
Infezioni e fattori individuali 132
Resilienza 132
Definire il proprio pattern di flare 132
Tapering e rischio di recidiva 132
Vaccinazioni e prevenzione infettiva 133
Viaggi e continuità 133

Messaggi chiave 133
Il terreno autoimmune: predisposizione non significa destino 134
Rischio e resilienza 134
Modificabile e non modificabile 134
Evitare pseudoscienza e colpevolizzazione 134
Omeostasi e allostasi 134
Barriere, metabolismo e riserva 134
Prevenzione primaria e secondaria 135
Predisposizione e responsabilità 135
Messaggi chiave 135
Conclusioni: non spegnere semplicemente l'immunità ma comprenderne la disregolazione 136
La parola centrale è regolazione 136
Attività, danno e funzione 136
La medicina deve organizzare la complessità 136
Dalla guerra alla regolazione 136
La precisione terapeutica 137
Conservare la funzione 137
Il traguardo fisiologico 137
Messaggi chiave 137
Glossario 138
Bibliografia 140
Nota bibliografica 143
L'Autore 144
Copyright e note legali 144
Chiusura 145

Guida alla lettura

Questo libro utilizza l'autoimmunità come filo conduttore per comprendere il funzionamento integrato del sistema immunitario e dell'intero organismo. Il percorso parte dalla fisiologia normale della difesa e della tolleranza e arriva progressivamente ai meccanismi della malattia, alla diagnostica, alle terapie e alla prevenzione.

L'autoimmunità non viene descritta come una semplice iperattività della difesa. Il problema centrale riguarda la perdita di precisione con cui il sistema distingue il self, valuta il contesto, calibra l'intensità della risposta e la interrompe quando non è più necessaria. Questa prospettiva permette di collegare immunologia, metabolismo, mitocondri, barriere, microbiota, sistema nervoso autonomo, ormoni, sonno, composizione corporea ed Exercise Physiology.

I capitoli possono essere consultati singolarmente ma l'ordine proposto costruisce progressivamente il ragionamento. I box "Fermati un attimo" riportano l'attenzione sul concetto centrale, i Take home message sintetizzano l'idea da conservare e i Messaggi chiave permettono un rapido ripasso. Il glossario finale raccoglie le principali sigle e i termini tecnici ricorrenti ed è richiamato qui proprio per agevolare la lettura progressiva del volume. Le immagini schematiche e le tabelle sono state inserite con funzione didattica e riassuntiva.

Introduzione

Il sistema immunitario deve riconoscere una quantità enorme di possibili minacce senza reagire contro le strutture che appartengono all'organismo e senza trasformare alimenti, microbi commensali o normali segnali tissutali in pericoli.

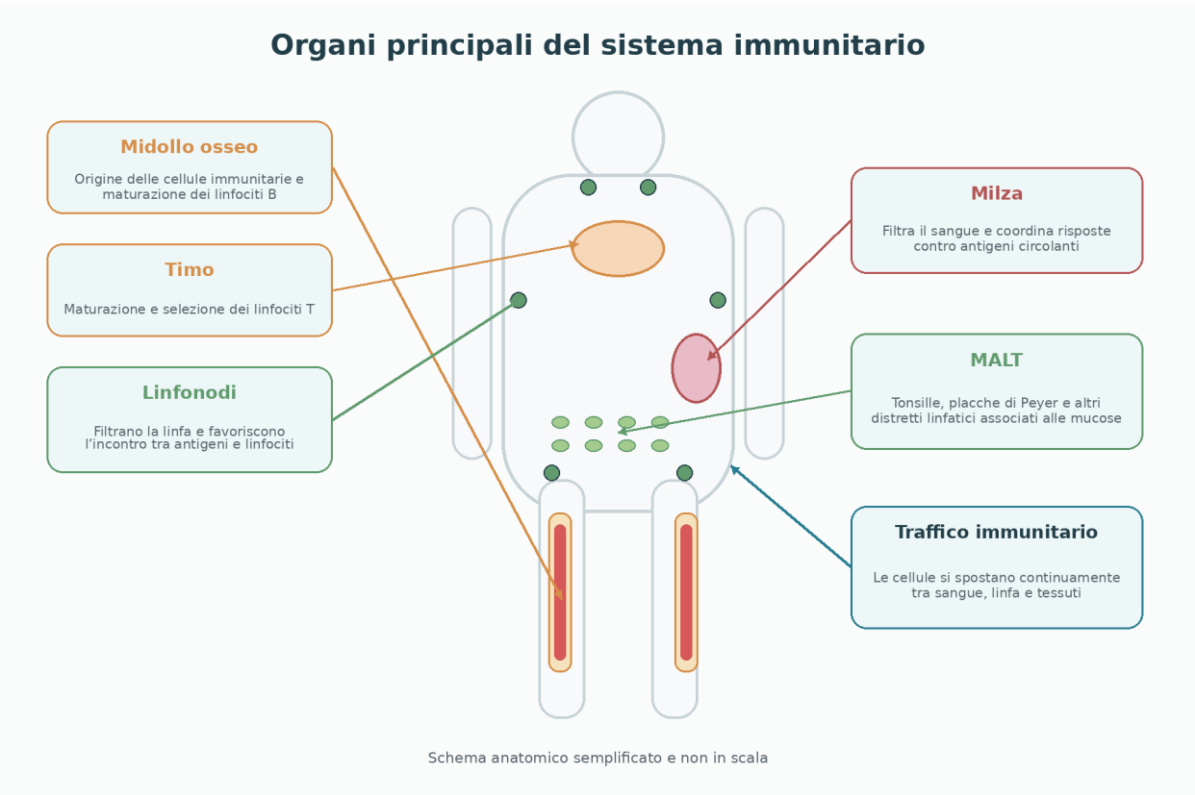
Questa capacità dipende da una rete che comprende timo, midollo osseo, linfociti, cellule dendritiche, barriere, endotelio, microbiota, ormoni e metabolismo. Le malattie autoimmuni diventano quindi una finestra privilegiata attraverso la quale osservare l'integrazione tra sistemi.

Il libro evita due semplificazioni opposte. La prima riduce ogni malattia autoimmune a un problema da sopprimere farmacologicamente senza considerare il resto dell'organismo. La seconda attribuisce l'autoimmunità a una singola causa universale e promette di correggerla attraverso una dieta, un integratore o un generico riequilibrio. La fisiologia reale richiede invece gerarchia, precisione e integrazione.

Il sistema immunitario: difesa, riconoscimento e tolleranza

Il sistema immunitario protegge l'organismo soltanto se riesce a combinare difesa e tolleranza. La stessa capacità di generare recettori estremamente diversi che permette di riconoscere milioni di antigeni produce inevitabilmente anche cellule capaci di riconoscere il self.

Una certa autoreattività potenziale non rappresenta quindi di per sé una malattia. Il problema compare quando il riconoscimento del self riceve segnali sufficienti per diventare una risposta persistente e capace di produrre danno.



Schema anatomico descrittivo degli organi principali del sistema immunitario: timo, midollo osseo, linfonodi, milza e tessuto linfatico mucosale.

Difendere non significa reagire contro tutto

Alimenti, microbi commensali e molte molecole ambientali sono estranei all'organismo ma non devono essere eliminati. Il sistema immunitario deve quindi valutare sia l'identità dell'antigene sia il contesto nel quale esso compare. Riconoscimento e attacco rappresentano due passaggi differenti.

L'infiammazione costituisce uno strumento fisiologico. Una risposta acuta può eliminare un pericolo e avviare la riparazione mentre una risposta persistente o mal diretta può danneggiare i tessuti. Autoimmunità e infiammazione possono sovrapporsi ma non sono sinonimi.

La tolleranza è una funzione attiva

Timo, midollo osseo, anergia, delezione, cellule regolatorie e checkpoint costruiscono più livelli di sicurezza. Questi sistemi non impediscono ogni riconoscimento del self ma limitano la probabilità che quel riconoscimento venga trasformato in una risposta patologica.

Una malattia autoimmune diventa clinicamente rilevante quando l'autoreattività modifica struttura o funzione di un organo. La gravità dipende quindi anche dal tessuto coinvolto e dalla sua capacità di recupero.

L'immunità vive dentro l'intero organismo

Metabolismo, mitocondri, ormoni, sistema nervoso autonomo, sonno, endotelio, matrice extracellulare e microbiota modificano il microambiente nel quale le cellule immunitarie operano. Nessuno di questi sistemi rappresenta da solo la causa universale dell'autoimmunità ma tutti possono contribuire alla regolazione.

La parola più utile non è quindi "forza" ma "misura". Una difesa efficace deve produrre il segnale giusto, nel luogo giusto e per il tempo necessario.

Il riconoscimento immunitario è probabilistico, non assoluto

Il sistema immunitario non possiede un catalogo perfetto nel quale ogni struttura venga classificata una volta per tutte come propria o estranea. I recettori incontrano molecole in contesti diversi e la decisione finale deriva dalla somma di segnali provenienti dall'antigene, dal tessuto, dalle cellule presentanti e dallo stato generale dell'organismo. Questa architettura rende possibile una risposta flessibile ma impedisce una separazione assoluta tra self e non-self.

Il modello moderno considera quindi insufficiente la semplice dicotomia tra proprio ed estraneo. Un alimento è estraneo ma deve essere tollerato, un batterio commensale è estraneo ma può convivere con l'ospite mentre una cellula propria infettata deve diventare temporaneamente un bersaglio. Il significato immunologico di una struttura dipende dalla sua identità ma anche dal luogo e dalle condizioni nelle quali viene riconosciuta.

Dalla sorveglianza alla risposta

Ogni tessuto contiene sistemi di sorveglianza che registrano integrità cellulare, presenza di microrganismi e variazioni del microambiente. Quando il segnale supera una determinata soglia, endotelio e cellule residenti modificano la produzione di mediatori e permettono il reclutamento di nuove cellule. La risposta nasce quindi attraverso una sequenza di decisioni e non attraverso un unico interruttore.

Questa organizzazione spiega perché la stessa molecola possa produrre effetti differenti in due persone oppure nello stesso soggetto in momenti diversi. Età, farmaci, infezioni recenti, stato metabolico e integrità del tessuto modificano la soglia. La variabilità non rappresenta un difetto della fisiologia ma una conseguenza della necessità di adattarsi a condizioni continuamente mutevoli.

Autoimmunità, attività e danno devono rimanere distinti

Un sistema immunitario può mostrare segni di autoreattività senza produrre immediatamente una perdita funzionale. Autoanticorpi, cellule autoreattive, infiammazione tissutale e danno d'organo appartengono a livelli differenti della stessa storia biologica. Confondere questi livelli porta a sovrastimare alcuni reperti e a sottovalutare altri.

La medicina deve quindi chiedersi non soltanto se esista un fenomeno autoimmune ma se quel fenomeno sia attivo, quale organo stia coinvolgendo e quanta funzione sia ancora preservata. Questa distinzione tornerà nei capitoli diagnostici perché rappresenta il passaggio necessario per interpretare esami e terapie.

La fisiologia della misura

Una risposta adeguata possiede quattro caratteristiche: seleziona il bersaglio, raggiunge un'intensità sufficiente, rimane confinata quanto possibile al distretto necessario e si risolve quando il pericolo diminuisce. Ogni deviazione può produrre un costo. Una risposta insufficiente lascia spazio all'infezione mentre una risposta eccessiva o persistente aumenta il danno collaterale.

Il titolo del libro nasce da questa idea. La difesa perde la misura quando una funzione indispensabile supera il proprio intervallo fisiologico oppure viene indirizzata verso il bersaglio sbagliato. Comprendere l'autoimmunità significa quindi studiare i meccanismi che mantengono quella misura e quelli che, progressivamente, possono comprometterla.

Fermati un attimo

Il sistema immunitario non deve scegliere semplicemente tra reagire e non reagire. Deve decidere contro che cosa reagire, con quale intensità, in quale tessuto e per quanto tempo.

Take home message

L'autoimmunità emerge quando una normale capacità di difesa perde parte della precisione con cui riconosce, regola e interrompe la risposta.

Messaggi chiave

- Difesa e tolleranza sono funzioni complementari.
- Riconoscere il self non equivale automaticamente a malattia.
- Infiammazione e autoimmunità non sono sinonimi.
- La gravità dipende anche dalla vulnerabilità del tessuto.
- La parola centrale è regolazione.

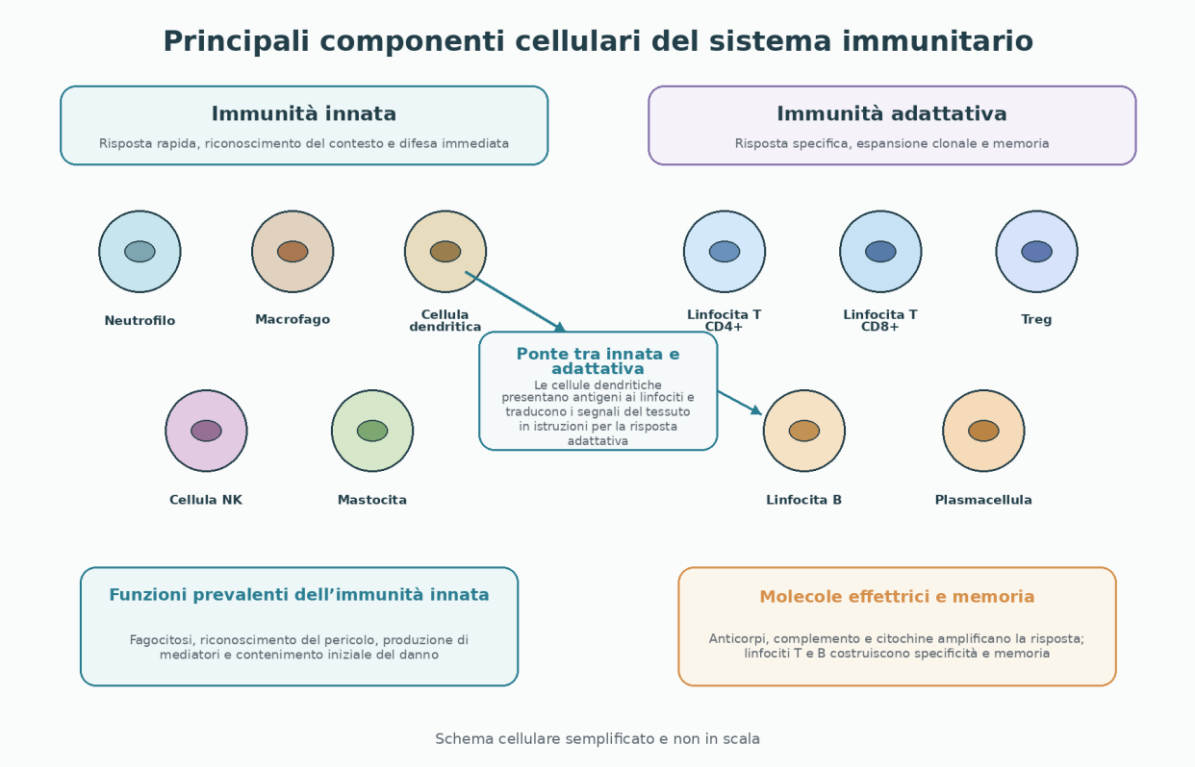
Immunità innata e adattativa: due sistemi che lavorano come una sola rete

Immunità innata e adattativa vengono spesso descritte separatamente ma funzionano come parti della stessa rete. La prima riconosce rapidamente segnali associati a infezione o danno mentre la seconda costruisce specificità e memoria attraverso linfociti T e B.

La risposta innata riconosce il contesto

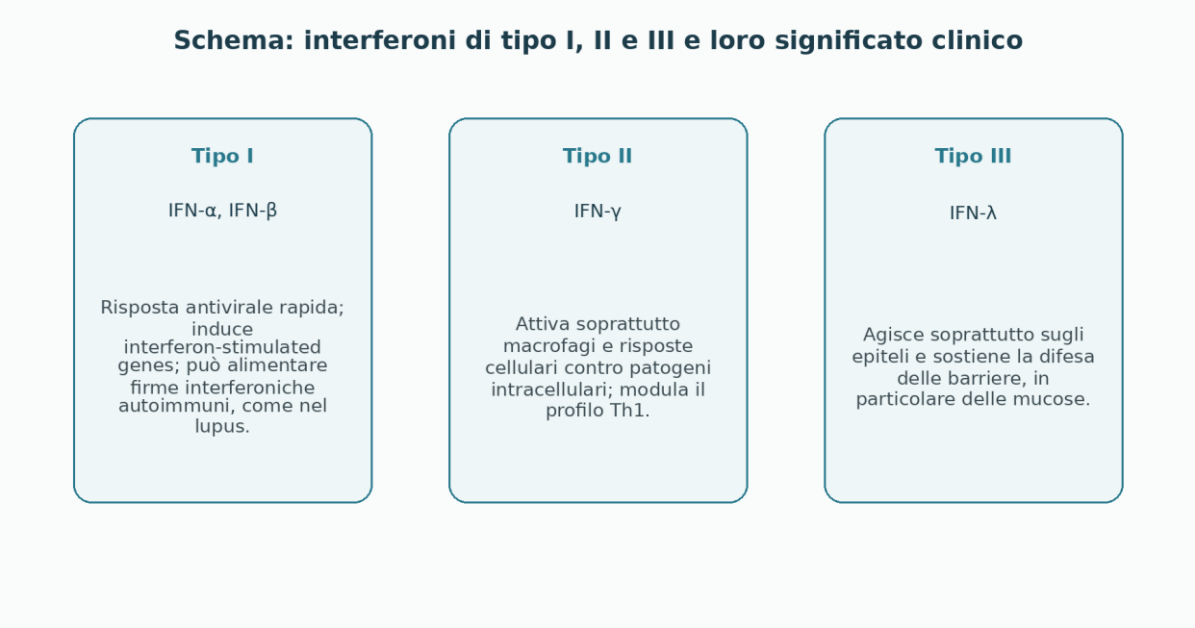
Barriere, neutrofili, macrofagi, cellule dendritiche, cellule NK e complemento intervengono rapidamente. I Pattern Recognition Receptors riconoscono PAMP microbici e DAMP derivati dal danno tissutale. Questo sistema comunica se il contesto merita una risposta intensa.

Le cellule dendritiche rappresentano un nodo decisivo perché acquisiscono antigeni e li presentano ai linfociti. La qualità della presentazione dipende anche dai segnali di pericolo ricevuti nel tessuto.



Schema descrittivo dei principali componenti cellulari del sistema immunitario, con distinzione tra immunità innata e immunità adattativa.

Gli interferoni collegano difesa antivirale e autoimmunità



Schema descrittivo degli interferoni di tipo I, II e III e del loro significato clinico.

Tabella di sintesi sugli interferoni e sul loro significato fisiopatologico.

Gruppo	Molecole principali	Sorgenti prevalenti	Ruolo fisiologico	Rilevanza autoimmune/clinica
Tipo I	IFN-α, IFN-β	Soprattutto cellule dendritiche plasmacitoidi e cellule infettate	Difesa antivirale, induzione di geni antivirali e di interferon-stimulated genes	Può sostenere firme interferoniche nel lupus; IFN-β è usato in alcune forme di sclerosi multipla
Tipo II	IFN-γ	Linfociti T e cellule NK	Attivazione dei macrofagi e supporto delle risposte cellulari	Rilevante nelle risposte Th1 e in diversi circuiti infiammatori
Tipo III	IFN-λ	Epiteli e cellule immunitarie in contesti mucosali	Protezione antivirale delle barriere e delle mucose	Importante per la fisiologia degli epiteli e per la difesa locale

Gli interferoni di tipo I comprendono soprattutto IFN-α e IFN-β, l'interferone di tipo II è rappresentato da IFN-γ mentre gli interferoni di tipo III comprendono gli IFN-λ. I tre gruppi utilizzano recettori differenti e svolgono funzioni solo parzialmente sovrapponibili.

IFN-α e IFN-β attivano attraverso vie JAK-STAT numerosi interferon-stimulated genes che rendono le cellule meno permissive alla replicazione virale. Le cellule dendritiche plasmacitoidi possono produrne grandi quantità quando riconoscono acidi nucleici. Se DNA o RNA propri vengono

riconosciuti nel compartimento sbagliato, lo stesso programma antivirale può contribuire a circuiti autoimmuni.

IFN-γ sostiene soprattutto l'attivazione dei macrofagi e le risposte contro alcuni patogeni intracellulari. Gli IFN-λ agiscono in modo particolarmente importante sugli epiteli. La persistenza di un segnale interferonico può però interferire con la normale riparazione del tessuto.

Il lupus mostra il lato patologico di una risposta di tipo I persistente mentre l'IFN-β può essere utilizzato terapeuticamente in alcune forme di sclerosi multipla. Questo apparente paradosso dimostra che una citochina non è semplicemente buona o cattiva: contano tipo, dose, sede, durata e circuito biologico.

L'immunità adattativa costruisce memoria

I linfociti T riconoscono soprattutto peptidi presentati dalle molecole HLA mentre i linfociti B possono riconoscere direttamente molte strutture e differenziarsi in plasmacellule. L'espansione clonale permette di aumentare rapidamente la popolazione capace di affrontare lo specifico antigene.

La memoria consente risposte future più rapide. La stessa proprietà diventa problematica quando il bersaglio è il self perché una risposta autoreattiva già organizzata può riattivarsi con maggiore facilità.

Le barriere fanno parte dell'immunità innata

Prima che intervengano neutrofili e macrofagi, l'organismo utilizza strutture che riducono la probabilità dell'invasione. Cute, muco, ciglia, peptidi antimicrobici, pH e giunzioni epiteliali costituiscono una prima difesa fisica e chimica. Queste barriere non sono passive perché percepiscono i segnali ambientali e dialogano con le cellule immunitarie sottostanti.

Una barriera efficace consente di affrontare molte esposizioni senza innescare una risposta sistemica. Quando la barriera viene danneggiata, aumenta invece il numero di antigeni e segnali microbici che raggiungono il tessuto. L'effetto non produce automaticamente autoimmunità ma può cambiare il contesto nel quale i linfociti incontrano gli antigeni.

Neutrofili, macrofagi e cellule NK

I neutrofili sono specializzati nella risposta rapida e possono fagocitare microrganismi, produrre specie reattive e liberare reti extracellulari. Questi strumenti sono efficaci ma possono danneggiare anche il tessuto quando l'attivazione è intensa o persistente. I macrofagi svolgono invece funzioni che spaziano dalla fagocitosi alla presentazione antigenica, dalla produzione di citochine alla riparazione.

Le cellule NK riconoscono soprattutto cellule che mostrano segnali di stress oppure una ridotta espressione di molecole HLA di classe I. La loro citotossicità rappresenta un ponte tra sorveglianza antivirale e antitumorale. Anche in questo caso l'efficacia dipende dalla capacità di combinare segnali attivatori e inibitori.

Il complemento amplifica e organizza la risposta

Il sistema del complemento comprende proteine plasmatiche che possono essere attivate attraverso vie differenti. Opsonizzazione, richiamo dei leucociti e formazione del complesso di attacco alla membrana aumentano l'efficienza della difesa. La cascata deve però essere strettamente regolata perché la sua amplificazione può estendere rapidamente il danno.

Alcune malattie autoimmuni utilizzano il complemento come meccanismo effettore mentre in altre il suo consumo diventa un indicatore indiretto di attività. Il complemento dimostra quindi come una normale funzione antimicrobica possa diventare parte della fisiopatologia quando viene attivata contro strutture proprie.

Interferoni: la qualità del segnale conta quanto la quantità

Gli interferoni di tipo I inducono uno stato antivirale in molte cellule attraverso l'espressione coordinata di centinaia di geni. Questo programma riduce la replicazione virale ma modifica anche presentazione antigenica, sopravvivenza cellulare e comunicazione tra cellule innate e adattative. Una breve attivazione può essere protettiva mentre un'esposizione persistente cambia profondamente il microambiente.

IFN-γ appartiene al tipo II e possiede un ruolo particolarmente importante nell'attivazione dei macrofagi e nella risposta contro patogeni intracellulari. Gli IFN-λ, appartenenti al tipo III, agiscono soprattutto negli epiteli. La distinzione evita l'errore di parlare degli interferoni come se costituissero un'unica sostanza con un solo effetto.

Fermati un attimo

Gli interferoni mostrano bene perché "stimolare l'immunità" rappresenta un concetto troppo generico. Lo stesso segnale può proteggere da un virus, alimentare una malattia autoimmune oppure essere utilizzato come terapia.

Take home message

Innata e adattativa formano un sistema unico nel quale riconoscimento del pericolo, presentazione antigenica, specificità e memoria devono rimanere coordinati.

Messaggi chiave

- PRR, PAMP e DAMP appartengono alla risposta innata.
- Le cellule dendritiche collegano immunità innata e adattativa.
- Gli interferoni si distinguono principalmente nei tipi I, II e III.
- Una risposta interferonica persistente può diventare patologica.
- La memoria adattativa è utile ma può stabilizzare l'autoreattività.

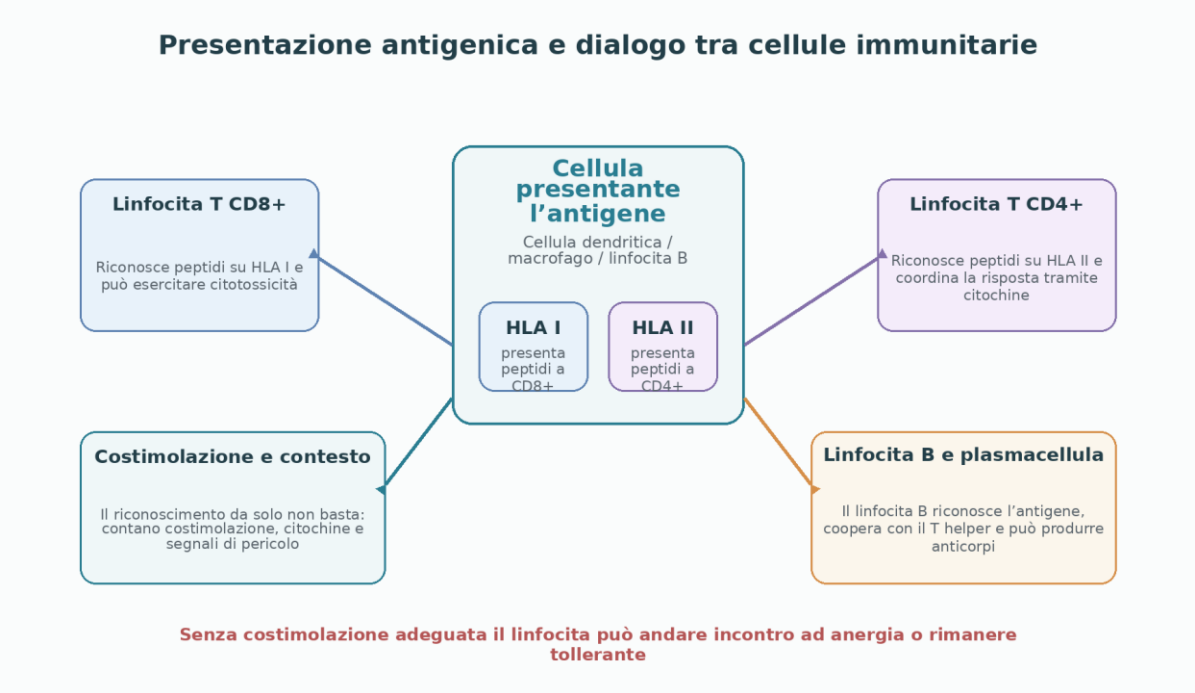
Antigeni, anticorpi e presentazione antigenica

Un antigene rappresenta una struttura riconoscibile dal sistema immunitario mentre un epitopo costituisce la parte specifica che viene effettivamente riconosciuta. Antigenicità e immunogenicità non sono sinonimi perché una molecola può essere riconosciuta senza indurre una risposta significativa.

Presentazione antigenica e HLA

I linfociti T riconoscono soprattutto peptidi esposti dalle molecole HLA. HLA di classe I presenta prevalentemente peptidi derivati dall'interno della cellula ai linfociti CD8+ mentre HLA di classe II presenta soprattutto materiale acquisito dall'esterno ai linfociti CD4+.

La presentazione non basta da sola. Costimolazione e ambiente citochinico contribuiscono a determinare se il linfocita rimarrà tollerante oppure svilupperà una risposta effettoria.



Schema descrittivo della presentazione antigenica attraverso HLA di classe I e II e del dialogo tra cellule presentanti l'antigene, linfociti T e linfociti B.

Il self può cambiare

Ossidazione, glicazione e citrullinazione possono modificare proteine proprie e generare epitopi differenti. Il danno può inoltre rendere accessibili antigeni criptici normalmente poco visibili al sistema immunitario.

Una clearance inefficiente dei residui cellulari aumenta la permanenza di DNA, RNA e altre componenti intracellulari nell'ambiente extracellulare. In alcuni contesti questi materiali possono alimentare presentazione antigenica e risposte interferoniche.

Gli anticorpi possono avere funzioni diverse

Un autoanticorpo può rappresentare soltanto un marker oppure può contribuire direttamente al danno. Alcuni anticorpi stimolano o bloccano recettori mentre altri formano immunocomplessi e attivano complemento e cellule effettrici.

L'epitope spreading permette a una risposta inizialmente limitata di ampliarsi verso nuovi epitopi. Il fenomeno non significa che l'autoimmunità si diffonda casualmente da un organo all'altro ma descrive l'estensione dei bersagli all'interno di un contesto immunologico già attivo.

Antigene, immunogenicità e contesto

Una molecola può legarsi a un anticorpo oppure essere riconosciuta da un recettore senza provocare necessariamente una risposta clinicamente significativa. L'immunogenicità dipende dalla forma dell'antigene, dalla quantità, dalla via di ingresso, dalla presenza di segnali di pericolo e dalla predisposizione dell'ospite. Per questo motivo il semplice reperimento di una reattività non dimostra automaticamente patogenicità.

Anche la persistenza modifica il risultato. Un antigene transitorio può generare una risposta che si risolve mentre un'esposizione continua favorisce memoria, maturazione dell'affinità e amplificazione. Nelle malattie autoimmuni il bersaglio appartiene all'organismo e può quindi rimanere disponibile per periodi molto lunghi.

HLA come piattaforma di selezione

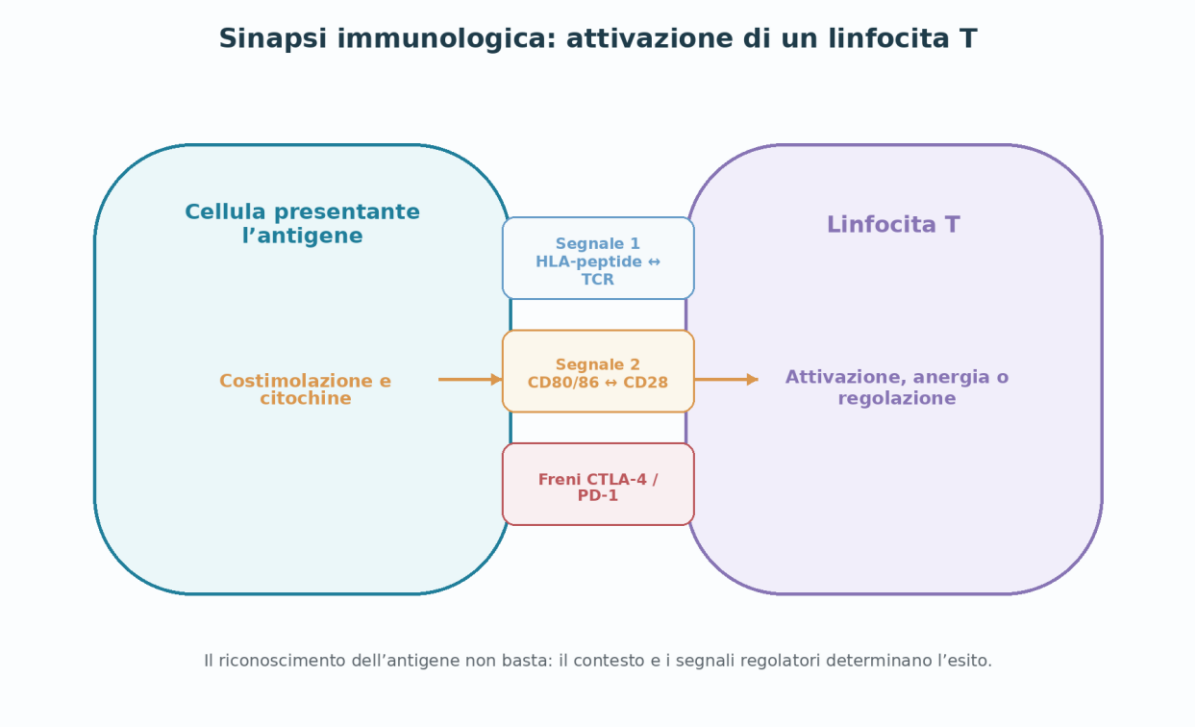
Le molecole HLA legano soltanto una parte dei peptidi disponibili. Piccole differenze nella tasca di legame modificano quali frammenti vengono presentati con maggiore efficienza. Questo meccanismo spiega una parte delle forti associazioni tra specifici alleli HLA e alcune malattie autoimmuni.

Il rischio genetico non implica tuttavia che il peptide presentato debba generare per forza una malattia. La presentazione aumenta la possibilità dell'incontro ma la risposta dipende dalla presenza del clone, dalla costimolazione e dai freni della tolleranza.

Costimolazione e terzo segnale

Il recettore del linfocita T fornisce il segnale di specificità ma una piena attivazione richiede normalmente ulteriori informazioni. Molecole costimolatorie come CD80 e CD86 comunicano che la cellula presentante si trova in uno stato compatibile con l'attivazione mentre le citochine orientano il programma funzionale che verrà sviluppato.

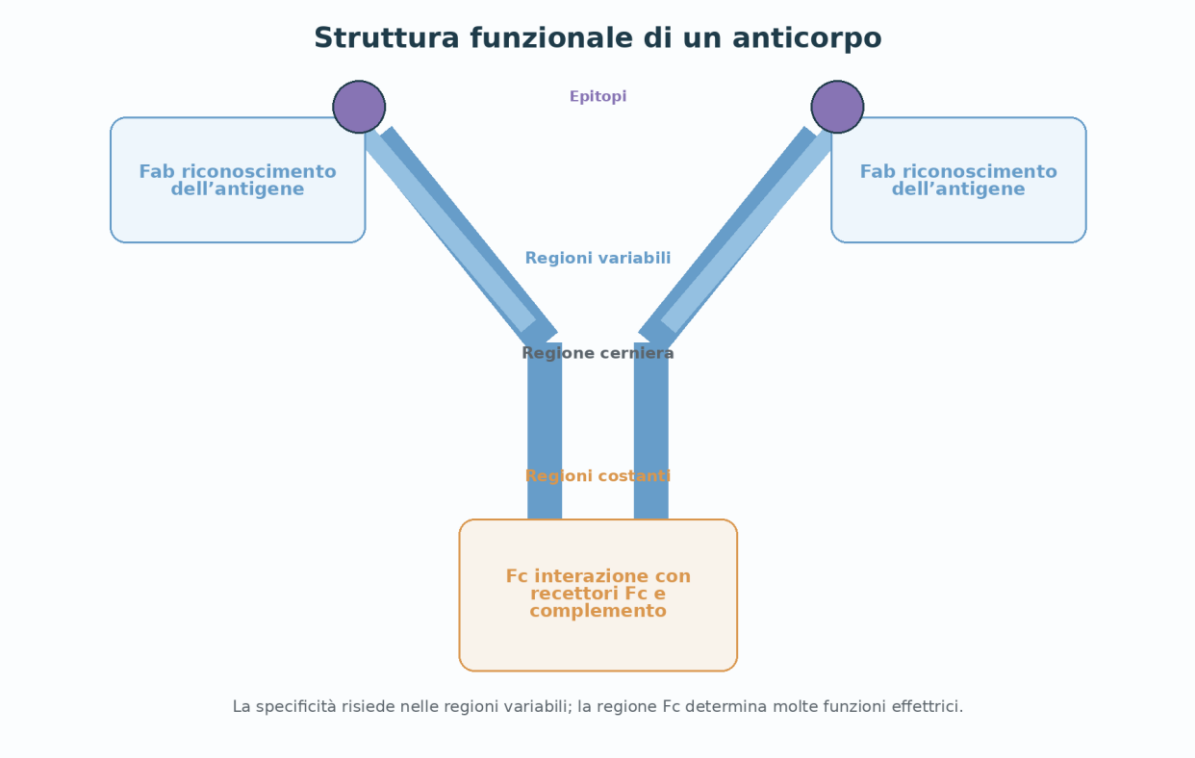
Questa architettura riduce la probabilità che il semplice incontro con un antigene proprio produca una risposta effettoria. L'infiammazione può però aumentare costimolazione e presentazione e trasformare un incontro precedentemente innocuo in un segnale biologicamente più potente.



Sinapsi immunologica: il riconoscimento HLA-peptide/TCR, la costimolazione e i checkpoint contribuiscono insieme a determinare l'esito della risposta del linfocita T.

Autoanticorpi: struttura e conseguenze

Le immunoglobuline possiedono regioni variabili che riconoscono l'antigene e regioni costanti che determinano parte delle funzioni effettrici. Lo switch isotipico permette a una stessa specificità di acquisire proprietà differenti senza cambiare il bersaglio. IgG, IgA, IgM e altre classi non sono quindi intercambiabili.



Struttura funzionale di un anticorpo: le regioni Fab riconoscono l'antigene mentre la regione Fc media numerose funzioni effettrici.

Un autoanticorpo può bloccare un recettore, stimolarlo, opsonizzare una cellula oppure formare immunocomplessi. La stessa parola autoanticorpo comprende quindi meccanismi molto differenti e il suo significato clinico deve essere interpretato malattia per malattia.

Fermati un attimo

Un antigene non è necessariamente un nemico. Il sistema immunitario deve interpretare che cosa vede e contemporaneamente dove, come e in quale contesto lo vede.

Take home message

La trasformazione del riconoscimento in malattia dipende da presentazione, costimolazione, contesto infiammatorio e sistemi di tolleranza.

Messaggi chiave

- Antigene ed epitopo sono concetti differenti.
- Antigenicità non equivale a immunogenicità.
- HLA di classe I e II presentano peptidi a popolazioni T differenti.
- Il self modificato può diventare immunologicamente più visibile.
- Gli autoanticorpi non sono tutti patogeni.

Linfociti T e B: specificità, memoria e controllo della risposta adattativa

L'immunità adattativa genera milioni di recettori differenti prima di conoscere gli antigeni che incontrerà. Questa strategia consente una grande flessibilità ma produce inevitabilmente anche cloni potenzialmente autoreattivi.

Linfociti T

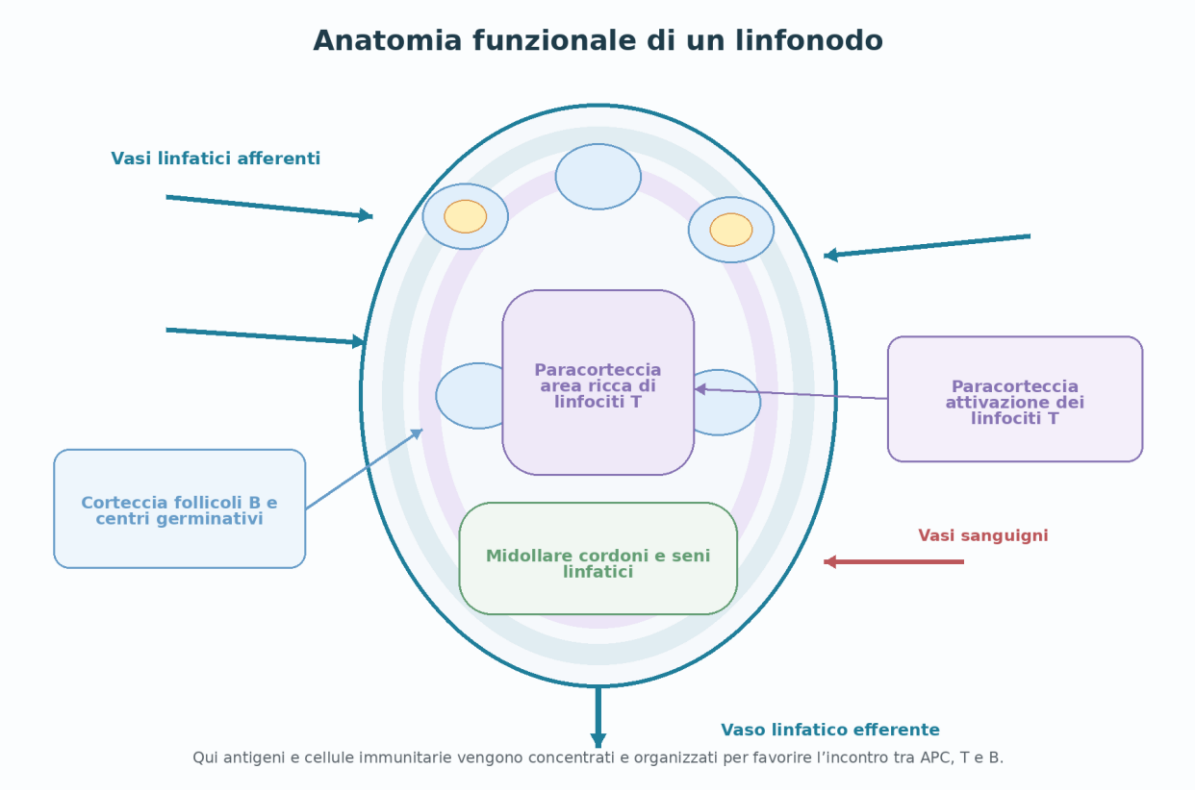
I linfociti CD4+ possono differenziarsi in programmi funzionali come Th1, Th2, Th17, T follicular helper e T regolatori. Queste categorie descrivono stati funzionali e non popolazioni rigidamente immutabili.

I linfociti CD8+ possono esercitare citotossicità contro cellule infettate o alterate. La stessa capacità può contribuire al danno quando il bersaglio è una cellula propria, come avviene nel diabete di tipo 1.

Linfociti B e centri germinativi

I linfociti B riconoscono l'antigene, possono presentarlo ai linfociti T e possono differenziarsi in plasmacellule. Nei centri germinativi maturazione dell'affinità e switch isotipico rendono la risposta anticorpale più efficace.

La selezione del centro germinativo deve essere rigorosa perché l'ipermutazione somatica può generare nuova autoreattività. Plasmacellule a lunga vita e cellule B della memoria possono mantenere la risposta per periodi prolungati.



Anatomia funzionale semplificata di un linfonodo: corteccia con follicoli B, paracorteccia ricca di linfociti T e regione midollare organizzano l'incontro tra antigeni e cellule immunitarie.

Cooperazione T-B e immunometabolismo

La cooperazione tra cellule T e B rende la risposta più precisa ma può rendere molto efficiente anche una risposta autoimmune. BAFF rappresenta uno dei fattori che contribuiscono alla sopravvivenza delle cellule B.

L'attivazione richiede energia e modifica il metabolismo cellulare. mTOR, AMPK e disponibilità dei nutrienti partecipano quindi alla possibilità di mantenere programmi effettori, regolatori o di memoria.

La diversità dei recettori nasce prima dell'antigene

I geni dei recettori dei linfociti vengono ricombinati attraverso processi che producono un repertorio enorme prima che il sistema conosca gli antigeni futuri. La casualità controllata di questa ricombinazione permette di affrontare agenti mai incontrati ma genera inevitabilmente specificità inutili o autoreattive.

La selezione successiva elimina una parte dei cloni più pericolosi ma non può azzerare l'autoreattività senza impoverire eccessivamente il repertorio. La tolleranza diventa quindi un processo che deve accompagnare la diversità per tutta la vita.

CD4: programmi funzionali e plasticità

I linfociti CD4 non appartengono a categorie completamente rigide. Th1, Th2, Th17, Tfh e Treg descrivono programmi dominanti sostenuti da combinazioni di fattori trascrizionali e citochine. Le cellule possono modificare parte delle proprie caratteristiche quando cambia il microambiente.

Questa plasticità impedisce di ridurre una malattia a un singolo rapporto numerico. Un asse Th17 può essere importante nell'artrite psoriasica mentre altri circuiti assumono maggiore peso nel lupus o nelle malattie tiroidee. Il modello deve servire a comprendere la rete e non a trasformarla in una classifica fissa di cellule.

Centri germinativi e maturazione dell'affinità

Dopo una stimolazione adeguata, alcune cellule B entrano nei centri germinativi dove i geni delle immunoglobuline accumulano mutazioni. Le cellule che acquisiscono una maggiore affinità per l'antigene ricevono segnali di sopravvivenza e possono diventare plasmacellule o cellule della memoria.

Questo potente sistema richiede nuovi controlli perché le mutazioni possono generare specificità autoreattive che non esistevano nel repertorio iniziale. L'autoimmunità può quindi emergere non soltanto dalla selezione imperfetta della cellula naïve ma anche da errori durante la maturazione di una risposta.

Memoria e plasmacellule a lunga vita

Le cellule della memoria reagiscono più rapidamente e richiedono spesso meno segnali rispetto alle cellule naïve. Le plasmacellule a lunga vita possono continuare a produrre anticorpi anche quando l'antigene iniziale non è più evidente. Questi meccanismi aiutano a spiegare la persistenza di alcune positività sierologiche.

Il controllo terapeutico dell'infiammazione non elimina necessariamente tutte le cellule della memoria o le plasmacellule. Attività clinica e presenza degli autoanticorpi possono quindi seguire traiettorie differenti.

Fermati un attimo

L'enorme diversità dei recettori permette di affrontare antigeni mai incontrati ma rende inevitabile la nascita di cloni capaci di riconoscere il self.

Take home message

L'autoimmunità diventa possibile quando cloni autoreattivi riescono ad attivarsi, cooperare, espandersi e costruire memoria nonostante i sistemi che dovrebbero contenerli.

Messaggi chiave

- La selezione clonale amplifica le cellule specifiche per l'antigene.
- Th1, Th2, Th17 e Treg sono programmi funzionali dinamici.

- I linfociti B svolgono funzioni che vanno oltre la produzione di anticorpi.
- Memoria T, memoria B e plasmacellule possono sostenere la cronicità.
- Il metabolismo partecipa alla funzione immunitaria.

Treg e mantenimento della tolleranza immunologica

Le cellule T regolatorie rappresentano uno dei principali sistemi di tolleranza periferica. La loro funzione non consiste nel bloccare tutta l'immunità ma nel limitare risposte inappropriate e mantenere una proporzione tra attivazione e controllo.

FOXP3, IL-2 e CTLA-4

FOXP3 contribuisce in modo essenziale al programma regolatorio dei Treg. Queste cellule esprimono grandi quantità di CD25 e dipendono da IL-2 per sopravvivere. L'elevata affinità per IL-2 permette inoltre una competizione con altre popolazioni T.

CTLA-4 riduce la capacità costimolatoria delle cellule presentanti l'antigene. IL-10 e TGF-β contribuiscono a specifici programmi regolatori e modificano il comportamento di cellule innate e adattative.

Treg, Th17 e microambiente

Il rapporto tra Treg e Th17 cambia in funzione di citochine, metabolismo e segnali tissutali. Un ambiente fortemente infiammatorio può ridurre la stabilità della regolazione oppure rendere le cellule effettrici meno sensibili ai freni.

Il numero dei Treg nel sangue non descrive automaticamente la loro efficacia. Le cellule devono raggiungere il tessuto appropriato e mantenere la propria funzione nel microambiente locale.

Metabolismo, microbiota e checkpoint

Programmi metabolici, mTOR e AMPK influenzano la funzione regolatoria. Gli acidi grassi a corta catena prodotti dal microbiota possono contribuire a un ambiente favorevole alla tolleranza attraverso effetti metabolici ed epigenetici.

PD-1 e CTLA-4 mostrano il costo biologico della tolleranza. Il loro blocco può rafforzare l'immunità antitumorale ma può favorire tiroiditi, coliti e altre manifestazioni immunomediate.

Origine timica e periferica dei Treg

Una parte dei Treg nasce nel timo durante la selezione dei linfociti T mentre altre cellule acquisiscono un programma regolatorio in periferia. Le due origini permettono di combinare una sorveglianza costruita durante lo sviluppo con una capacità di adattamento agli antigeni incontrati successivamente nei tessuti.

I Treg periferici assumono particolare importanza nelle mucose dove il sistema deve tollerare alimenti e microbi commensali. La loro funzione dipende però da segnali locali e non può essere dedotta soltanto dal numero misurato nel sangue.

FOXP3 come programma, non come semplice etichetta

FOXP3 coordina numerosi geni che contribuiscono alla funzione regolatoria. Alterazioni profonde di questo programma possono produrre quadri di autoimmunità grave e precoce, come dimostra la sindrome IPEX. Questo dato costituisce una prova biologica della centralità dei Treg.

La presenza di FOXP3 deve tuttavia essere interpretata nel contesto cellulare perché l'identità regolatoria dipende anche da stabilità epigenetica, segnali extracellulari e metabolismo. Una singola molecola non descrive l'intero comportamento della cellula.

Treg nei tessuti e riparazione

Specifiche popolazioni regolatorie possono adattarsi al tessuto nel quale risiedono e svolgere funzioni che vanno oltre la soppressione immunitaria. Nel muscolo, nel tessuto adiposo e in altri distretti possono partecipare a programmi di riparazione e omeostasi.

Questa specializzazione rende poco utile l'idea che l'obiettivo debba consistere semplicemente nell'aumentare il numero totale dei Treg. Una regolazione efficace deve raggiungere il distretto appropriato e mantenere contemporaneamente la capacità dell'organismo di difendersi da infezioni e tumori.

Nessun test semplice misura la tolleranza

Il conteggio dei Treg circolanti non permette di diagnosticare un terreno autoimmune né di stabilire se una malattia sia controllata. Numero, localizzazione, stabilità e capacità funzionale possono divergere.

La tolleranza è una proprietà emergente della rete e non un valore di laboratorio singolo. Per questo motivo eventuali strategie rivolte ai Treg devono essere valutate con criteri clinici e non attraverso la sola variazione di una popolazione cellulare.

Fermati un attimo

La tolleranza non è assenza di immunità: è immunità capace di controllare sé stessa.

Take home message

I Treg rappresentano un freno attivo che integra segnali immunologici, metabolici e tissutali per limitare l'autoreattività patologica.

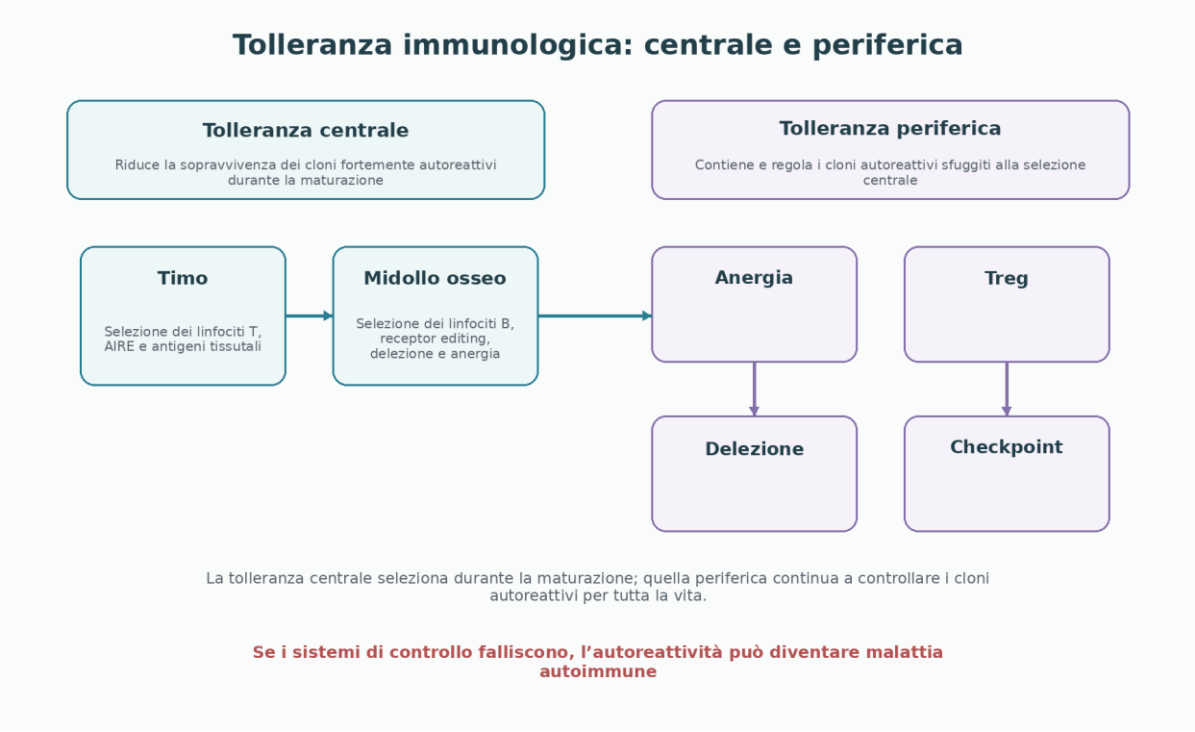
Messaggi chiave

- FOXP3 è fondamentale per molti Treg.
- IL-2 sostiene sia attivazione sia regolazione.
- CTLA-4 e PD-1 limitano l'attivazione.
- Treg e Th17 formano un equilibrio dinamico.

- Microambiente e metabolismo influenzano la funzione regolatoria.

Tolleranza centrale e periferica

La tolleranza immunologica utilizza una rete di sicurezza distribuita tra organi di maturazione e tessuti periferici. La tolleranza centrale riduce il numero dei cloni pericolosi mentre quella periferica controlla le cellule autoreattive che inevitabilmente raggiungono la circolazione.



Schema descrittivo della tolleranza immunologica, con distinzione tra tolleranza centrale e periferica.

Tolleranza centrale dei linfociti T

Nel timo la selezione positiva conserva i linfociti capaci di utilizzare le molecole HLA mentre la selezione negativa elimina molti cloni che reagiscono con eccessiva intensità contro il self.

AIRE e FEZF2 permettono alle cellule timiche di esprimere antigeni appartenenti a numerosi tessuti periferici. Alterazioni profonde di AIRE possono causare autoimmunità multipla e mostrano direttamente il valore della tolleranza centrale.

Tolleranza dei linfociti B

Nel midollo osseo i linfociti B fortemente autoreattivi possono essere eliminati, resi anergici oppure sottoposti a receptor editing. Quest'ultimo processo permette alla cellula di modificare parte del proprio recettore e ridurre il riconoscimento del self.

La selezione centrale rimane inevitabilmente incompleta perché non tutti gli antigeni vengono rappresentati nello stesso modo e alcune strutture compaiono soltanto dopo danno o modificazioni post-traduzionali.

Tolleranza periferica e immunoprivilegio

Ancoraggio insufficiente alla costimolazione, anergia, delezione, Treg e checkpoint mantengono sotto controllo i cloni autoreattivi in periferia. I tessuti partecipano attivamente attraverso mediatori, barriere e regolazione della presentazione antigenica.

Occhio, sistema nervoso centrale e altri distretti utilizzano forme particolarmente rigorose di controllo dell'infiammazione. L'immunoprivilegio non significa isolamento completo ma una regolazione adattata alla vulnerabilità del tessuto.

Il timo costruisce un repertorio utilizzabile ma non perfetto

La selezione positiva avviene soprattutto nella corteccia timica e conserva le cellule capaci di interagire con le molecole HLA. La selezione negativa coinvolge in modo importante la regione midollare e riduce i cloni che riconoscono con eccessiva intensità antigeni propri.

Il processo deve trovare un compromesso. Una selezione troppo permissiva aumenterebbe l'autoreattività mentre una selezione troppo severa ridurrebbe la capacità di riconoscere agenti infettivi che condividono frammenti molecolari con il self.

AIRE e FEZF2 ampliano il catalogo del self

Le cellule epiteliali timiche midollari esprimono proteine normalmente caratteristiche di organi lontani come pancreas, tiroide e altri tessuti. AIRE e FEZF2 contribuiscono a questa espressione ectopica e permettono ai linfociti in maturazione di incontrare una rappresentazione più ampia dell'organismo.

Il meccanismo non presenta però ogni possibile forma del self. Proteine modificate dall'età, dal danno o da specifiche condizioni metaboliche possono non essere state incontrate nello stesso modo durante la maturazione.

B autoreattivi: editing, anergia e delezione

Nel midollo osseo un linfocita B che riconosce fortemente un antigene proprio può riattivare la ricombinazione delle catene leggere e tentare di cambiare il proprio recettore. Questo receptor editing rappresenta una possibilità di correzione prima della delezione.

Quando l'autoreattività rimane elevata, la cellula può essere eliminata oppure resa anergica. Anche dopo l'uscita dal midollo esistono ulteriori checkpoint che controllano sopravvivenza, accesso ai follicoli e differenziamento.

Tolleranza periferica come sorveglianza continua

L'assenza di costimolazione, l'attivazione di recettori inibitori e l'azione dei Treg impediscono che ogni riconoscimento del self produca una risposta. Una stimolazione persistente in condizioni inappropriate può inoltre favorire delezione periferica.

L'immunoprivilegio aggiunge un controllo locale nei tessuti nei quali l'infiammazione causerebbe conseguenze particolarmente gravi. Anche questi distretti non sono però isolati e possono diventare sede di malattia quando barriere e segnali regolatori vengono superati.

Fermati un attimo

La salute non richiede l'eliminazione assoluta di ogni cellula autoreattiva. Richiede una rete capace di contenerla per tutta la vita.

Take home message

L'autoimmunità emerge quando più livelli della tolleranza diventano insufficienti e una risposta autoreattiva acquisisce la capacità di espandersi e produrre danno.

Messaggi chiave

- La tolleranza centrale agisce durante la maturazione.
- AIRE amplia la rappresentazione del self nel timo.
- Il receptor editing può correggere la specificità B.
- Anergia, delezione, Treg e checkpoint proteggono in periferia.
- L'immunoprivilegio è una regolazione speciale e non un isolamento assoluto.

Come nasce l'autoimmunità

L'autoimmunità comune nasce raramente da un singolo evento. Predisposizione genetica, perdita di tolleranza, segnali di pericolo e vulnerabilità del tessuto possono convergere fino a superare la capacità di compenso dell'organismo.

Il modello della soglia

Una singola vulnerabilità può essere compensata per anni. Quando predisposizione, infiammazione, danno e segnali costimolatori si sommano, il sistema può superare una soglia oltre la quale l'autoreattività diventa stabile.

La soglia non è identica per tutti. Una persona con forte predisposizione genetica può richiedere pochi fattori aggiuntivi mentre un'altra può rimanere sana nonostante numerose esposizioni.

Trigger, danno e memoria

Infezioni, fumo, farmaci e altre esposizioni possono agire da trigger ma raramente rappresentano l'intera causa. Il danno aumenta la disponibilità di antigeni e DAMP mentre la memoria immunologica può mantenere la risposta anche dopo la scomparsa del trigger iniziale.

L'epitope spreading può ampliare progressivamente i bersagli. La malattia diventa così sempre meno dipendente dall'evento che l'ha inizialmente favorita.

Il tessuto seleziona il fenotipo

Una predisposizione sistemica non spiega da sola perché venga colpita la tiroide, l'articolazione oppure la cellula β. Antigeni locali, capacità rigenerativa, endotelio e microambiente contribuiscono alla vulnerabilità d'organo.

La fase immunologica può precedere di anni i sintomi. La riserva funzionale permette all'organo di compensare fino a quando il danno non supera una soglia clinicamente evidente.

Il modello multifattoriale deve mantenere una gerarchia

Definire una malattia multifattoriale non significa attribuire lo stesso peso a ogni possibile variabile. Alcuni fattori hanno associazioni genetiche o epidemiologiche robuste mentre altri mostrano soltanto plausibilità biologica. Una buona interpretazione deve distinguere ciò che è dimostrato da ciò che rimane ipotetico.

Questa gerarchia protegge da due errori opposti: cercare una causa unica impossibile da identificare oppure considerare qualsiasi esposizione come potenzialmente decisiva. La complessità diventa utile soltanto quando viene organizzata.

La fase preclinica modifica il concetto di esordio

Una malattia può iniziare biologicamente molto prima della diagnosi. Autoanticorpi, alterazioni cellulari e piccoli cambiamenti funzionali possono precedere i sintomi di mesi o anni. L'esordio clinico rappresenta quindi spesso il momento nel quale la riserva dell'organo non riesce più a compensare.

Questo modello è particolarmente evidente nel diabete di tipo 1 e in alcune connettiviti. La possibilità di identificare soggetti ad alto rischio apre prospettive preventive ma richiede test capaci di discriminare chi progredirà realmente.

Dal trigger al circuito autosostenuto

Un'infezione o un danno possono fornire il primo impulso ma successivamente la memoria, la liberazione di nuovi antigeni e la modifica del tessuto possono mantenere la risposta. In questa fase rimuovere il trigger iniziale può non essere sufficiente.

Distinguere ciò che ha favorito l'inizio da ciò che sostiene la malattia nel presente è essenziale. Un intervento può essere biologicamente logico per il trigger ma irrilevante quando il circuito autoimmune è ormai autonomo.

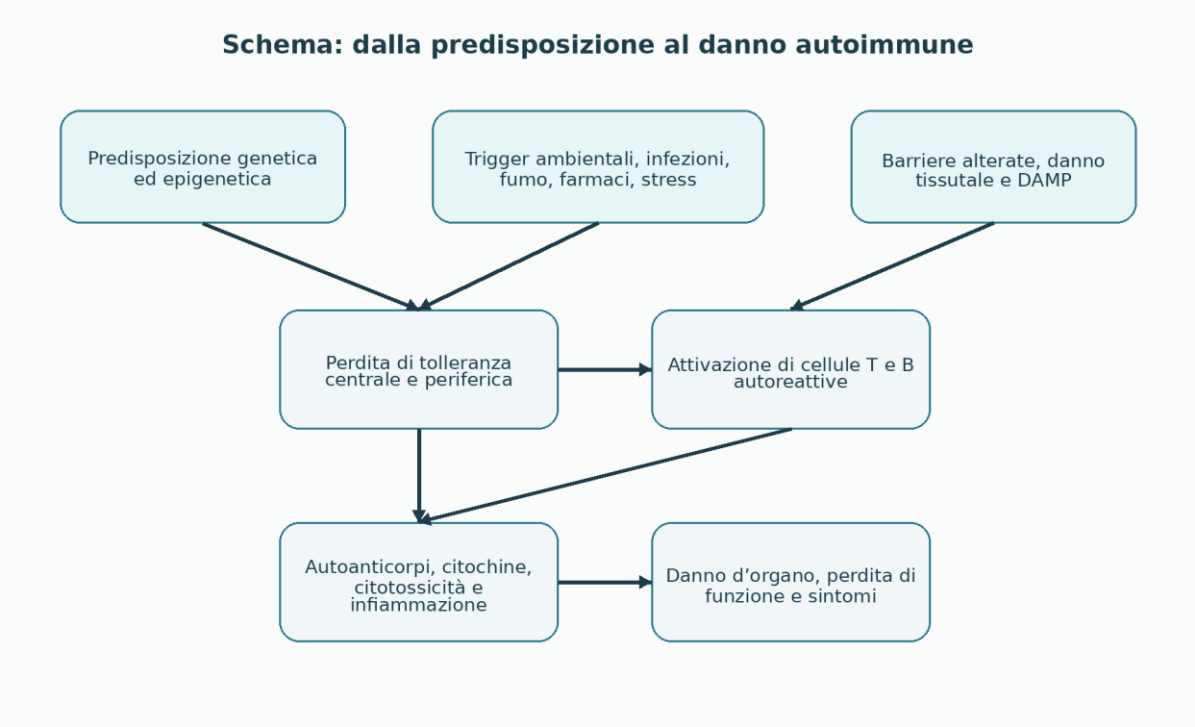
Remissione non significa cancellazione della predisposizione

Una malattia autoimmune può entrare in remissione perché l'attività si riduce sotto una soglia clinicamente significativa. La memoria immunologica, la predisposizione genetica o alcuni danni strutturali possono però rimanere.

Questo spiega perché il follow-up continui anche dopo un buon controllo e perché una riacutizzazione non debba essere interpretata come un ritorno improvviso al punto di partenza. La storia biologica del sistema modifica continuamente la probabilità futura.

Fermati un attimo

La domanda più utile non è soltanto "che cosa ha causato la malattia?" ma "quali condizioni hanno permesso alla risposta autoreattiva di superare i sistemi di controllo?"



Schema descrittivo del passaggio dalla predisposizione al danno autoimmune.

Take home message

L'autoimmunità rappresenta una convergenza di vulnerabilità e non una semplice reazione a una singola causa.

Messaggi chiave

- La soglia autoimmune varia tra persone.
- Un trigger contribuisce ma non spiega tutto.
- Danno e memoria possono rendere la risposta autosostenuta.
- Il tessuto partecipa alla selezione dell'organo bersaglio.
- La fase preclinica può precedere a lungo i sintomi.

Predisposizione genetica ed epigenetica

La maggior parte delle malattie autoimmuni comuni possiede una base poligenica. Numerose varianti modificano presentazione antigenica, soglie di attivazione e regolazione senza determinare da sole la malattia.

HLA e geni della tolleranza

Le varianti HLA rappresentano alcuni dei principali determinanti genetici del rischio perché modificano l'efficienza con cui specifici peptidi vengono presentati ai linfociti. La presenza di un allele associato aumenta la probabilità ma non equivale a diagnosi.

AIRE e FOXP3 mostrano attraverso rare forme monogeniche quanto la tolleranza dipenda da programmi genetici precisi. Le malattie comuni utilizzano però architetture molto più complesse.

Epigenetica e metabolismo

Metilazione del DNA, modificazioni degli istoni e RNA non codificanti regolano l'espressione genica senza cambiare la sequenza del DNA. Metaboliti come acetil-CoA, NAD+ e S-adenosilmetionina collegano direttamente stato metabolico ed epigenetica.

La stessa cellula può quindi utilizzare programmi differenti in momenti diversi. La plasticità epigenetica aiuta a spiegare perché la stessa predisposizione genetica possa rimanere silente oppure esprimersi in fasi diverse della vita.

Sesso, cromosoma X e trained immunity

Molti geni immunologicamente rilevanti si trovano sul cromosoma X e l'inattivazione non è completa per tutti i geni. Questo elemento interagisce con ormoni sessuali e contribuisce alla maggiore prevalenza femminile di numerose malattie autoimmuni.

Anche l'immunità innata può acquisire una memoria funzionale attraverso programmi metabolici ed epigenetici definiti trained immunity. Il fenomeno mostra che la storia biologica può lasciare tracce anche fuori dalla memoria classica dei linfociti.

Architettura poligenica e rischio cumulativo

Nelle malattie comuni centinaia di varianti possono contribuire con effetti piccoli. Alcune aumentano il rischio mentre altre possono essere protettive. Il fenotipo finale deriva dalla combinazione e non dalla semplice presenza di una singola mutazione.

I punteggi di rischio poligenico cercano di riassumere questa informazione ma la loro utilità clinica dipende dalla popolazione nella quale vengono applicati e dalla possibilità di modificare una decisione. Un numero genetico senza una conseguenza concreta può aggiungere più ansia che beneficio.

Gemelli e penetranza incompleta

I gemelli monozigoti condividono quasi tutto il DNA eppure la concordanza per molte autoimmunità è lontana dal cento per cento. Il dato dimostra che la predisposizione necessita di ulteriori condizioni e che la storia biologica individuale modifica profondamente l'esito.

La discordanza può derivare da esposizioni differenti, infezioni, epigenetica, composizione del microbiota e casualità biologica. Nessuno di questi elementi deve però essere trasformato automaticamente nella causa mancante.

Epigenetica e memoria cellulare

Metilazione del DNA e modificazioni degli istoni possono rendere alcuni geni più o meno accessibili. Questi stati aiutano una cellula a mantenere il proprio programma dopo l'attivazione e possono lasciare una memoria funzionale che persiste oltre lo stimolo iniziale.

Anche cellule non immunitarie possono acquisire una memoria dell'infiammazione. Fibroblasti ed epiteli precedentemente esposti a citochine possono reagire diversamente a stimoli successivi e contribuire alla tendenza del tessuto a riaccendersi.

Gene e ambiente non sono sistemi separati

Il genotipo modifica la risposta a un'esposizione mentre l'ambiente modifica l'espressione dei programmi genetici. Una variante che influenza una via redox o di presentazione antigenica può diventare rilevante soprattutto quando il sistema viene sottoposto a uno specifico carico.

La medicina personalizzata deve quindi integrare il genoma con fenotipo, età, sesso, farmaci, composizione corporea e storia clinica. Il DNA descrive possibilità ma non sostituisce la fisiologia reale.

Fermati un attimo

La predisposizione rappresenta un punto di partenza, non un verdetto.

Take home message

Genetica ed epigenetica modificano le probabilità attraverso un'interazione continua con metabolismo, ambiente, ormoni e storia immunologica.

Messaggi chiave

- La maggior parte delle autoimmunità comuni è poligenica.
- HLA modifica la presentazione antigenica e il rischio.
- Epigenetica e metabolismo sono strettamente collegati.
- Il cromosoma X contribuisce alle differenze tra i sessi.
- Predisposizione non significa inevitabilità.

Trigger ambientali

L'ambiente può modificare il rischio autoimmune ma il termine "trigger" deve essere utilizzato con precisione. Un'esposizione aumenta la probabilità soltanto se interagisce con una predisposizione e con un contesto biologico compatibile.

Esposizioni con maggiore plausibilità

Fumo, silice, alcuni solventi, specifici farmaci e alcune infezioni possiedono associazioni particolarmente rilevanti in determinate malattie. Dose, durata e fase della vita modificano il significato dell'esposizione.

Alcol, inquinamento, interferenti endocrini, sedentarietà e dieta possono contribuire al terreno attraverso vie metaboliche o infiammatorie ma il loro peso non è identico in tutte le patologie.

Barriere e microambiente

Le superfici respiratorie, intestinali e cutanee ricevono direttamente molti stimoli ambientali. Un danno locale può aumentare presentazione antigenica, costimolazione e modificazioni proteiche.

Il fumo rappresenta un esempio utile perché modifica tessuto respiratorio, stress ossidativo e citrullinazione. L'effetto diventa particolarmente rilevante nell'artrite reumatoide predisposta.

Evitare il determinismo ambientale

La presenza di una sostanza prima dell'esordio non dimostra automaticamente causalità. La maggior parte delle persone esposte non sviluppa autoimmunità e la stessa malattia può comparire in assenza di quella specifica esposizione.

La prevenzione deve quindi concentrarsi sui fattori modificabili con un rapporto beneficio-rischio favorevole senza creare una vita organizzata intorno alla paura di ogni sostanza.

Il concetto di esposoma

L'insieme delle esposizioni accumulate durante la vita viene spesso descritto con il termine esposoma. Fumo, lavoro, aria, dieta, farmaci, infezioni e condizioni socioambientali interagiscono con il patrimonio genetico. Il concetto è utile perché ricorda che gli effetti possono sommarsi nel tempo.

L'esposoma rimane però difficile da misurare integralmente. Molte sostanze non lasciano biomarcatori stabili e le esposizioni cambiano con il tempo. La ricostruzione anamnestica conserva quindi un ruolo fondamentale.

Fumo come modello di interazione gene-ambiente

Nell'artrite reumatoide il fumo può favorire citrullinazione e infiammazione delle mucose respiratorie. In soggetti con specifici alleli HLA l'associazione con la positività anti-CCP diventa particolarmente significativa.

Questo modello dimostra che il fattore ambientale e la predisposizione genetica non si limitano a sommare i propri effetti ma possono potenziarsi reciprocamente. Lo stesso fumo produce però conseguenze differenti in persone diverse.

Silice e professione

L'esposizione inalatoria a silice cristallina può attivare macrofagi, produrre stress ossidativo e modificare la funzione polmonare. Alcune associazioni con sclerosi sistemica, artrite reumatoide e altre malattie giustificano un'anamnesi lavorativa accurata.

Il rischio aumenta con dose e durata e riguarda soprattutto specifiche professioni. La prevenzione primaria attraverso protezione e riduzione dell'esposizione possiede un valore molto più concreto di qualunque strategia successiva di detossificazione.

Interferenti endocrini e prudenza interpretativa

Bisfenoli, ftalati e altre sostanze possono interagire con recettori ormonali e con vie metaboliche. L'interesse biologico è plausibile ma la quantificazione del loro contributo alla singola malattia autoimmune rimane complessa.

Una strategia ragionevole riduce le esposizioni evitabili senza creare comportamenti ossessivi. La medicina ambientale deve mantenere proporzione tra entità del rischio, qualità delle evidenze e costo delle misure preventive.

Fermati un attimo

Un trigger non è una causa universale. È un fattore che può spostare un sistema predisposto verso una soglia critica.

Take home message

Le esposizioni ambientali devono essere gerarchizzate in base alla qualità delle evidenze, alla dose e alla plausibilità biologica.

Messaggi chiave

- Il fumo rappresenta un fattore modificabile importante.
- Dose e durata dell'esposizione contano.
- Le barriere possono essere sedi di innesco locale.
- Associazione temporale non equivale a causalità.
- La prevenzione ambientale deve rimanere proporzionata.

Infezioni e mimetismo molecolare

Le infezioni possono influenzare l'autoimmunità attraverso mimetismo molecolare, danno tissutale, bystander activation e forti risposte interferoniche. Nessun meccanismo da solo spiega tutte le associazioni.

Mimetismo molecolare

Un antigene microbico può assomigliare sufficientemente a una struttura propria da generare reattività crociata. La febbre reumatica rappresenta un esempio classico nel quale una risposta contro lo streptococco può riconoscere componenti dell'ospite.

La somiglianza molecolare non basta però da sola. Il clone deve essere attivato, raggiungere il tessuto e superare i sistemi di regolazione.

Infezioni, acidi nucleici e interferoni

I sensori dell'immunità innata riconoscono RNA e DNA virali e inducono interferoni di tipo I. Una risposta intensa può aumentare costimolazione e presentazione antigenica mentre il danno può liberare materiale cellulare proprio.

Nel lupus i circuiti di riconoscimento degli acidi nucleici possono persistere anche senza infezione attiva. L'evento iniziale e il meccanismo che mantiene la malattia possono quindi essere differenti.

EBV e il problema della causalità

L'infezione da Epstein-Barr virus è stata associata in modo particolarmente forte alla sclerosi multipla e viene studiata anche in altre autoimmunità. La sua diffusione nella popolazione mostra però che l'infezione non è sufficiente da sola.

Alcune infezioni possono inoltre ridurre specifici rischi attraverso effetti sulla maturazione immunitaria. Il rapporto tra microrganismi e autoimmunità non segue quindi una semplice regola secondo la quale più infezioni significano più malattia.

Bystander activation

Durante un'infezione intensa molte cellule presentanti aumentano costimolazione e produzione di citochine. Linfociti autoreattivi presenti nello stesso microambiente possono ricevere segnali di sopravvivenza e attivazione anche se il loro antigene non appartiene al patogeno.

Questo meccanismo viene definito bystander activation e mostra come una risposta specifica contro un microrganismo possa creare condizioni favorevoli a una risposta collaterale. L'effetto richiede comunque un repertorio predisposto.

Superantigeni e attivazione ampia

Alcune molecole microbiche possono attivare grandi gruppi di linfociti T collegando HLA e recettore T in modo diverso dalla normale presentazione del peptide. Questa attivazione relativamente poco specifica può produrre una forte liberazione di citochine.

I superantigeni rappresentano un esempio estremo di come un'infezione possa cambiare la soglia del sistema. Non spiegano però la maggior parte delle autoimmunità e non devono essere utilizzati come modello universale.

EBV come esempio di associazione forte ma non sufficiente

Epstein-Barr virus infetta i linfociti B e persiste in forma latente. L'associazione con la sclerosi multipla è particolarmente importante e ha riacceso l'interesse per il ruolo delle infezioni persistenti nelle autoimmunità.

Quasi tutta la popolazione adulta incontra però EBV mentre soltanto una piccola quota sviluppa sclerosi multipla. Il virus può quindi rappresentare una componente necessaria o facilitante in specifici modelli senza diventare una spiegazione sufficiente.

Ricercare il patogeno giusto al momento giusto

Un ampio pannello di sierologie positive può riflettere infezioni remote e memoria immunologica. La presenza di IgG contro un virus non dimostra un'infezione attiva né che quel microrganismo stia mantenendo la malattia autoimmune.

La diagnostica infettiva deve rispondere a una domanda concreta basata su sintomi, immunosoppressione e rischio. Cercare indiscriminatamente patogeni aumenta la probabilità di risultati difficili da interpretare.

Fermati un attimo

Un'infezione può scomparire mentre la risposta autoimmune continua. Curare il trigger e controllare il circuito autoimmune rappresentano quindi problemi differenti.

Take home message

Le infezioni possono iniziare o amplificare una risposta attraverso più vie ma l'autoimmunità richiede sempre un contesto predisposto.

Messaggi chiave

- Mimetismo molecolare è un meccanismo possibile ma non universale.
- Bystander activation collega infiammazione e attivazione collaterale.
- Gli interferoni di tipo I partecipano alla risposta antivirale.
- EBV è associato fortemente alla sclerosi multipla ma non è sufficiente da solo.
- Il trigger infettivo può non essere più presente nella malattia cronica.

Danno tissutale, antigeni criptici ed epitope spreading

Il danno tissutale modifica il modo nel quale il sistema immunitario incontra il self. Materiale normalmente confinato può diventare accessibile e le stesse molecole possono essere presentate insieme a segnali di pericolo.

Morte cellulare e DAMP

L'apoptosi fisiologica permette una rimozione relativamente ordinata dei residui. Necrosi e altre forme di morte infiammatoria possono invece liberare DAMP, DNA, RNA e proteine intracellulari.

Una clearance inefficiente prolunga l'esposizione e aumenta la probabilità che materiale proprio venga acquisito da cellule presentanti l'antigene.

Antigeni criptici e self modificato

Alcuni antigeni rimangono normalmente poco visibili al sistema immunitario. Trauma, infiammazione o degradazione della matrice possono renderli accessibili. Ossidazione, citrullinazione e altre modificazioni possono inoltre generare nuovi epitopi.

Il problema non nasce dalla semplice presenza del materiale ma dalla combinazione tra disponibilità, costimolazione e perdita di tolleranza.

Epitope spreading e cronicità

Una risposta iniziale può ampliare progressivamente il proprio repertorio verso altri epitopi della stessa proteina oppure verso antigeni differenti dello stesso tessuto. Il danno prodotto dall'infiammazione aumenta così le opportunità di presentazione.

Fibrosi e modificazioni della matrice extracellulare possono stabilizzare un microambiente patologico anche quando l'intensità dell'infiammazione varia.

Apoptosi ed efferocitosi

L'apoptosi frammenta la cellula in modo ordinato e modifica la membrana per favorirne il riconoscimento da parte dei fagociti. Un'efferocitosi efficiente limita il rilascio di materiale intracellulare e favorisce mediatori associati alla risoluzione.

Quando la rimozione è lenta, le cellule apoptotiche possono andare incontro a necrosi secondaria e liberare componenti normalmente sequestrate. Questo passaggio è particolarmente rilevante nelle malattie nelle quali gli acidi nucleici diventano autoantigeni.

NET e materiale nucleare

I neutrofili possono liberare strutture extracellulari ricche di DNA e proteine granulari. Le NET contribuiscono alla difesa antimicrobica ma aumentano contemporaneamente la disponibilità di materiale nucleare e proteine modificate.

Una produzione eccessiva o una clearance inefficiente delle NET è stata studiata in diverse autoimmunità. Il fenomeno mostra ancora una volta come uno strumento protettivo possa diventare fonte di antigeni quando perde la propria proporzione.

Citrullinazione e altri neoepitopi

La conversione dell'arginina in citrullina modifica carica e struttura delle proteine. L'enzima PAD diventa particolarmente attivo in alcuni contesti infiammatori e può generare epitopi riconosciuti dagli anticorpi anti-proteine citrullinate.

Ossidazione e carbamilazione rappresentano ulteriori esempi di modificazioni post-traduzionali. La presenza della modifica non basta però a produrre autoimmunità perché sono necessari presentazione, cloni compatibili e perdita di controllo.

Danno e fibrosi non sono la stessa cosa

L'infiammazione può produrre una lesione reversibile mentre la deposizione persistente di matrice extracellulare può trasformare il tessuto e ridurre permanentemente la funzione. Fibrosi e infiammazione possono quindi richiedere strategie differenti.

Questo principio diventa particolarmente importante nella sclerosi sistemica, nelle MICI e nelle malattie d'organo croniche. Un marker infiammatorio che si normalizza non dimostra automaticamente che il tessuto abbia recuperato la propria struttura.

Fermati un attimo

Il tessuto danneggiato non rappresenta soltanto una vittima: può diventare una fonte crescente di segnali e antigeni che alimentano la risposta.

Take home message

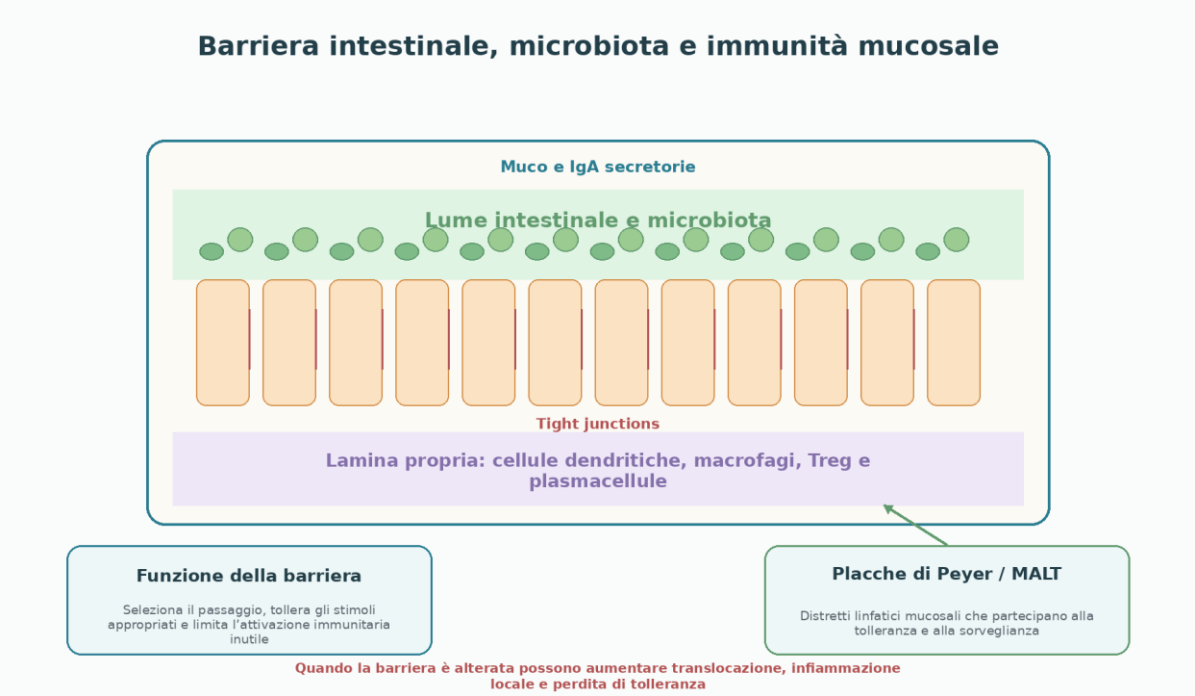
Danno, presentazione antigenica ed epitope spreading possono trasformare un evento iniziale in un circuito autosostenuto.

Messaggi chiave

- La modalità di morte cellulare modifica il contesto immunologico.
- I DAMP segnalano danno tissutale.
- Antigeni criptici possono emergere dopo lesione.
- Epitope spreading amplia i bersagli.
- Fibrosi e matrice alterata possono sostenere la cronicità.

Permeabilità intestinale e barriere biologiche

Le barriere biologiche controllano il passaggio di antigeni e microrganismi tra compartimenti. Una barriera integra non costituisce soltanto un muro ma un sistema attivo formato da epitelio, muco, giunzioni, immunità locale, microcircolo e microbiota.



Schema descrittivo della barriera intestinale, del microbiota e dell'immunità mucosale.

Giunzioni e trasporto

Claudine, occludina e proteine ZO contribuiscono alla regolazione del passaggio paracellulare mentre molti nutrienti utilizzano vie transcellulari selettive. La permeabilità deve quindi essere modulata e non semplicemente ridotta.

Infiammazione, infezioni e alcune condizioni metaboliche possono modificare le giunzioni. L'aumento di permeabilità rappresenta però un fenomeno e non una diagnosi autonoma.

Tolleranza mucosale

IgA, cellule dendritiche, Treg, muco e metaboliti microbici permettono alla mucosa di convivere con un'enorme quantità di antigeni. Gli interferoni di tipo III contribuiscono alla difesa antivirale locale degli epiteli.

Una risposta interferonica persistente può però ostacolare la riparazione. Anche sulle barriere la difesa deve quindi essere intensa quando serve e capace di spegnersi.

Il limite dei test commerciali

Il concetto di “leaky gut” viene spesso utilizzato per spiegare sintomi molto differenti. Nessun singolo test descrive in modo affidabile tutta la funzione di barriera e la zonulina possiede importanti limiti metodologici nei test disponibili.

La strategia deve cercare la causa concreta dell’alterazione e non una generica terapia di riparazione intestinale applicata a chiunque.

La barriera intestinale è un organo funzionale

L’epitelio intestinale si rinnova rapidamente e deve contemporaneamente assorbire nutrienti, trattenere microrganismi nel lume e comunicare con il sistema immunitario. Muco, cellule di Paneth, enterociti, IgA e microbiota partecipano alla stessa funzione.

La permeabilità deve quindi cambiare in modo controllato a seconda dei soluti e del segmento intestinale. Descrivere la barriera come un muro con buchi semplifica eccessivamente una fisiologia dinamica.

Tight junctions e regolazione

Claudine differenti possono rendere la via paracellulare più o meno permeabile a specifici ioni e molecole. Occludina e proteine della zonula occludens collegano le giunzioni al citoscheletro e permettono una regolazione rapida.

Citochine, infezioni e segnali metabolici possono modificare queste proteine. La conseguenza dipende dalla durata e dalla capacità di riparazione e non deve essere automaticamente interpretata come causa primaria di una malattia sistemica.

Barriera respiratoria e cutanea

Il concetto di barriera non appartiene soltanto all’intestino. Vie respiratorie e cute ricevono un carico antigenico enorme e utilizzano epitelio, muco, lipidi e immunità residente per mantenere il confine con l’ambiente.

Fumo, inquinanti e danno cutaneo possono modificare il modo nel quale antigeni e cellule immunitarie si incontrano. In alcune malattie la sede iniziale di perdita di tolleranza potrebbe quindi trovarsi in una mucosa diversa dall’intestino.

Riparare significa correggere la causa

Se una barriera è alterata da celiachia, infezione, farmaco, infiammazione intestinale o malnutrizione, la priorità consiste nel trattare il meccanismo responsabile. Integratori o sostanze che sostengono il trofismo non possono sostituire questa correzione.

Il concetto di riparazione acquista valore soltanto quando viene collegato a una lesione documentata e a un obiettivo misurabile. In assenza di questa precisione il termine rischia di diventare una spiegazione generica.

Fermati un attimo

Una barriera deve essere selettiva, non impermeabile. La salute nasce dal controllo del passaggio e dalla capacità di tollerare ciò che non rappresenta un pericolo.

Take home message

Le barriere influenzano il terreno autoimmune ma non devono essere trasformate in una spiegazione universale di ogni malattia.

Messaggi chiave

- Le tight junctions regolano il passaggio paracellulare.
- IgA e Treg sostengono la tolleranza mucosale.
- Gli IFN-λ proteggono soprattutto gli epiteli.
- Permeabilità aumentata non equivale a diagnosi autoimmune.
- I test commerciali di barriera richiedono prudenza interpretativa.

Microbiota e sistema immunitario

Il microbiota comprende batteri, virus, funghi e archei che vivono in relazione con l'organismo. La funzione di questa comunità conta spesso più della semplice presenza di un determinato microrganismo.

Metaboliti e tolleranza

Acidi grassi a corta catena, derivati del triptofano e metaboliti biliari possono influenzare epitelio, Treg e cellule innate. Il microbiota contribuisce quindi alla fisiologia della barriera e alla maturazione immunitaria.

La relazione rimane bidirezionale perché dieta, farmaci, sonno, transito e malattia modificano a loro volta la comunità microbica.

Disbiosi non è una singola diagnosi

Due persone sane possono possedere composizioni microbiche differenti. La semplice riduzione di un taxon oppure una minore diversità non definiscono automaticamente una patologia.

I test fecali fotografano soprattutto ciò che viene eliminato e non descrivono completamente mucosa, piccolo intestino e funzione metabolica della comunità.

Probiotici e trapianto fecale

Gli effetti dei probiotici sono specifici per ceppo, dose e indicazione. I risultati ottenuti con una preparazione non possono essere trasferiti automaticamente a un prodotto differente.

Il trapianto di microbiota possiede indicazioni consolidate soprattutto in specifiche forme di infezione da Clostridioides difficile. Non rappresenta una terapia generale dimostrata per le malattie autoimmuni.

Ecologia microbica e funzione

La composizione del microbiota varia tra individui e persino nello stesso individuo nel tempo. Due comunità differenti possono produrre funzioni metaboliche simili e la presenza di un singolo genere non permette di prevedere da sola il comportamento dell'ecosistema.

Per questo motivo l'interpretazione moderna tende a considerare vie metaboliche, metaboliti e resilienza della comunità oltre alla tassonomia. La funzione rimane però difficile da ricostruire con un singolo campione fecale.

SCFA e immunoregolazione

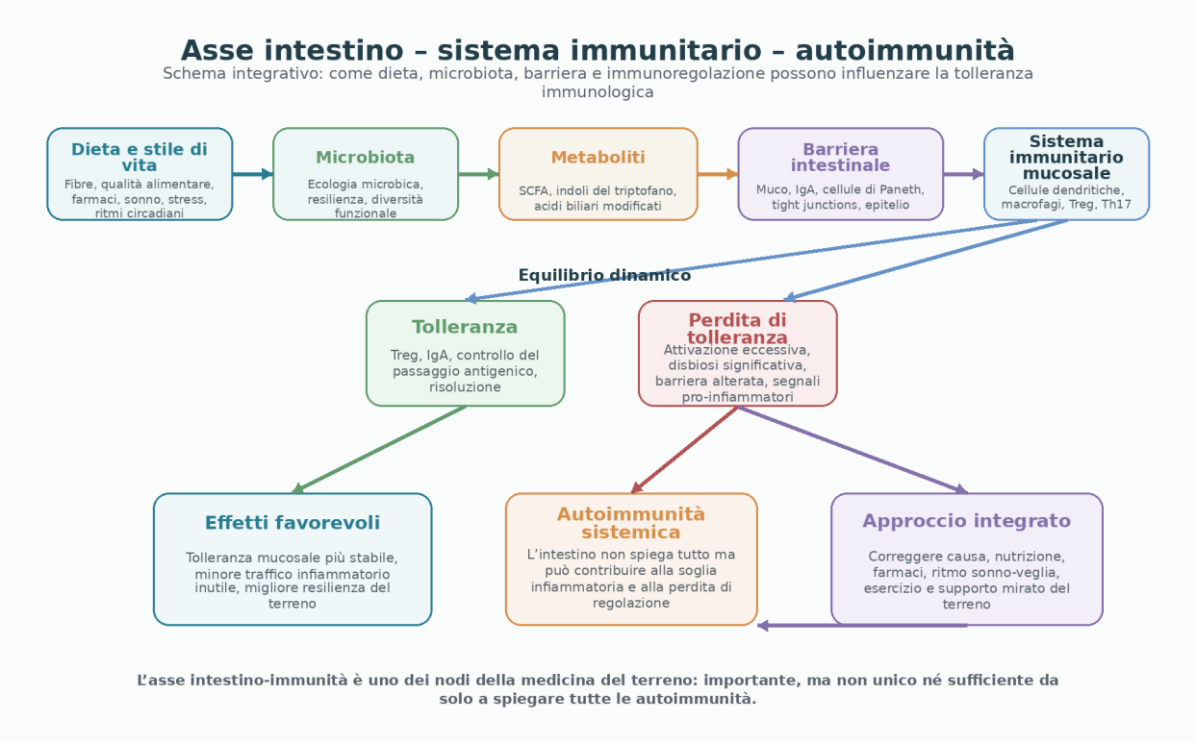
Acetato, propionato e butirrato derivano soprattutto dalla fermentazione microbica di substrati non digeribili. Il butirrato rappresenta un combustibile importante per i colonociti e può influenzare l'espressione genica attraverso enzimi epigenetici.

Questi effetti spiegano parte del collegamento tra dieta, microbiota e Treg ma non autorizzano a concludere che aumentare indiscriminatamente un singolo metabolita corregga l'autoimmunità. Dose, sede e condizione della mucosa modificano la risposta.

Acidi biliari e triptofano

I microbi trasformano parte degli acidi biliari e generano molecole capaci di interagire con recettori dell'ospite. Anche il metabolismo del triptofano produce indoli che possono modulare barriera e immunità attraverso vie come il recettore AhR.

Questa rete mostra come il microbiota partecipi alla fisiologia attraverso molecole e non soltanto attraverso la presenza fisica dei microrganismi.



Schema descrittivo dell'asse intestino–sistema immunitario–autoimmunità.

Microbiota orale e altre nicchie

La bocca contiene un ecosistema differente da quello intestinale. Periodontite e specifiche caratteristiche del microbiota orale sono state collegate soprattutto all'artrite reumatoide attraverso infiammazione locale e processi di modificazione proteica.

Anche cute e vie respiratorie possiedono comunità proprie. Parlare di microbiota dell'organismo come se fosse un'unica entità nasconde quindi differenze anatomiche e funzionali importanti.

Fermati un attimo

Il microbiota è parte della rete e non il direttore unico dell'immunità.

Take home message

La medicina del microbiota deve passare dalla ricerca del batterio “buono” o “cattivo” alla comprensione delle funzioni, dei metaboliti e del contesto dell’ospite.

Messaggi chiave

- Il microbiota influenza barriera e immunità.
- SCFA, bile e triptofano producono segnali sistemici.
- Disbiosi non è una singola diagnosi.
- I probiotici sono ceppo-specifici.
- Il trapianto fecale non è una cura universale dell’autoimmunità.

Infiammazione cronica di basso grado

L'infiammazione acuta rappresenta una risposta protettiva mentre quella cronica di basso grado mantiene il sistema in uno stato di attivazione più lieve ma persistente. Questo terreno può amplificare alcune autoimmunità senza coincidere con esse.

Adiposità viscerale e metabolismo

Il tessuto adiposo viscerale produce adipokine e citochine e può aumentare l'insulino-resistenza. La resistenza insulinica modifica a sua volta metabolismo lipidico, funzione endoteliale e disponibilità dei nutrienti.

Il circuito tra metabolismo e infiammazione può quindi mantenersi anche in assenza di una nuova esposizione immunologica.

Mitocondri, redox e inflammasoma

Mitocondri danneggiati possono liberare segnali capaci di attivare l'immunità innata. ROS e metaboliti possono influenzare inflammasomi e programmi trascrizionali.

Le specie reattive sono però anche normali segnali fisiologici. Lo stress ossidativo indica una perdita di equilibrio e non la semplice presenza di ROS.

Risoluzione

La fine dell'infiammazione richiede programmi attivi di efferocitosi, cambiamento dei macrofagi e mediatori pro-risolutivi. Resolvine, protectine e maresine appartengono a questa rete.

Una buona medicina non deve quindi chiedere soltanto come ridurre l'infiammazione ma anche come permettere al tessuto di completare la risoluzione e tornare alla funzione.

Infiammazione di basso grado e immunità adattativa

Un terreno infiammatorio non crea automaticamente linfociti autoreattivi ma può aumentare costimolazione, traffico cellulare e sopravvivenza di cloni già presenti. L'effetto consiste soprattutto nel modificare la soglia alla quale la risposta diventa sostenibile.

Questa distinzione evita di chiamare autoimmune qualsiasi condizione con PCR elevata. Obesità viscerale, infezioni croniche, neoplasie e molte altre situazioni possono produrre infiammazione senza una risposta contro il self.

Tessuto adiposo come organo immunologico

Con l'espansione del tessuto adiposo cambiano dimensione degli adipociti, perfusione e popolazioni immunitarie residenti. Macrofagi e altre cellule possono aumentare la produzione di mediatori che interferiscono con il segnale insulinico.

Le adipokine aggiungono un ulteriore livello. Leptina e adiponectina forniscono informazioni sullo stato energetico e possono modificare anche il comportamento immunitario.

Inflammasoma NLRP3

NLRP3 può essere attivato da numerosi segnali di stress cellulare e porta alla maturazione di IL-1β e IL-18. ATP extracellulare, cristalli e disfunzione mitocondriale rappresentano esempi di stimoli capaci di partecipare a questa attivazione.

L'inflammasoma collega metabolismo, danno e immunità innata ma non rappresenta il centro unico di tutte le malattie infiammatorie. La sua importanza cambia in relazione al tessuto e alla patologia.

Risoluzione e ritorno alla funzione

La risoluzione riduce il richiamo di nuovi neutrofili, favorisce efferocitosi e modifica il comportamento dei macrofagi. Non equivale quindi a un semplice spegnimento spontaneo della cascata.

Quando la risoluzione fallisce, il tessuto rimane in una condizione di allarme che può favorire ulteriore danno e fibrosi. Il trattamento ideale deve ridurre l'aggressione e permettere contemporaneamente il ritorno alla fisiologia.

Fermati un attimo
Infiammazione cronica e autoimmunità possono alimentarsi ma non sono la stessa cosa.
Take home message
Il terreno infiammatorio sistemico può abbassare alcune soglie di regolazione e aumentare il costo biologico della malattia autoimmune.

Messaggi chiave

- L'infiammazione acuta può essere protettiva.
- Adiposità viscerale e insulino-resistenza possono sostenere infiammazione di basso grado.
- ROS sono anche segnali fisiologici.
- Inflammasomi collegano danno e immunità innata.
- La risoluzione è un processo attivo.

Stress cronico, asse HPA e immunità

Lo stress acuto rappresenta una risposta adattativa mentre quello cronico può aumentare il carico allostatico. L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene collega cervello, cortisolo, metabolismo e immunità.

Cortisolo e ritmo

Il cortisolo possiede un ritmo circadiano e contribuisce alla mobilizzazione dell'energia e al controllo dell'infiammazione. La sua funzione non può essere interpretata attraverso un singolo valore casuale.

Una stimolazione cronica può modificare sensibilità recettoriale e feedback. Il problema non coincide necessariamente con una produzione semplicemente alta o bassa.

Stress, sonno e barriere

Stress cronico e privazione di sonno possono modificare comportamento alimentare, sensibilità insulinica, tono autonomico e funzione intestinale. Questi effetti possono aumentare il carico sistemico.

La relazione con l'autoimmunità rimane però modulatrice. Attribuire la malattia a un'incapacità psicologica di gestire lo stress sarebbe scientificamente debole.

Gestione dello stress

Attività fisica, tecniche respiratorie, psicoterapia, rilassamento e migliore organizzazione del carico possono aiutare persone differenti. Nessuna tecnica rappresenta una cura universale.

La cosiddetta adrenal fatigue non equivale a insufficienza surrenalica e non deve sostituire una valutazione endocrinologica appropriata.

Asse HPA: feedback e adattamento

L'ipotalamo libera CRH, l'ipofisi produce ACTH e il surrene secerne cortisolo. Il cortisolo ritorna poi a modulare ipofisi e ipotalamo attraverso feedback negativi. Questo circuito deve adattarsi rapidamente a richieste differenti.

Lo stress cronico non produce necessariamente un profilo uniforme. Alcune persone mostrano un aumento della secrezione, altre una modificazione del ritmo e altre ancora una ridotta sensibilità dei recettori glucocorticoidi. Un singolo valore mattutino non descrive quindi l'intero asse.

Resistenza ai glucocorticoidi

Un'esposizione persistente a mediatori infiammatori e glucocorticoidi può modificare l'espressione o la funzione del recettore. La cellula può diventare meno sensibile al segnale pur in presenza di concentrazioni apparentemente adeguate.

Questo meccanismo aiuta a spiegare perché stress cronico e infiammazione possano coesistere. Il modello è più complesso dell'idea che il cortisolo sia semplicemente troppo alto oppure troppo basso.

Stress e comportamento

Lo stress modifica anche scelte alimentari, movimento, alcol, sonno e aderenza terapeutica. Parte degli effetti osservati sul sistema immunitario passa quindi attraverso comportamenti e metabolismo oltre che attraverso segnali neuroendocrini diretti.

Una strategia efficace deve distinguere il carico inevitabile dalle componenti modificabili. Tecniche di gestione possono aiutare ma devono essere scelte in relazione alla persona e alla sostenibilità.

Insufficienza surrenalica vera

L'insufficienza surrenalica primaria o secondaria è una condizione endocrinologica definita e potenzialmente grave. Sintomi aspecifici come stanchezza non sono sufficienti per diagnosticarla.

Separare questa condizione dalla cosiddetta adrenal fatigue evita sia diagnosi improprie sia il rischio di trascurare una vera insufficienza che richiede valutazione e terapia specifiche.

Fermati un attimo

Lo stress può modificare la fisiologia ma non deve essere trasformato in una colpa attribuita alla persona.

Take home message

L'asse HPA rappresenta una componente della regolazione sistemica e deve essere letto insieme a sonno, metabolismo e sistema nervoso autonomo.

Messaggi chiave

- Stress acuto e cronico hanno significati differenti.
- Il cortisolo segue un ritmo circadiano.
- Il carico allostatico integra più sistemi.
- Gestire lo stress può migliorare recupero e sintomi.
- Adrenal fatigue e insufficienza surrenalica non sono sinonimi.

Sistema nervoso autonomo e riflesso infiammatorio

Il sistema nervoso autonomo regola cuore, vasi, intestino e numerosi processi metabolici. Simpatico e parasimpatico non rappresentano semplicemente un acceleratore e un freno ma sistemi che modificano la risposta in relazione al contesto.

Il riflesso infiammatorio

Il nervo vago partecipa a circuiti che rilevano e modulano segnali infiammatori. Vie colinergiche e recettori come α7-nAChR possono ridurre specifici programmi citochinici.

Questi circuiti non significano che una singola tecnica vagale possa curare una malattia autoimmune. La regolazione neuroimmune è distribuita e dipende da più organi.

Flessibilità autonomica

La salute non coincide con un tono vagale permanentemente alto. L'organismo deve aumentare l'attivazione quando serve e recuperare successivamente.

Sonno, esercizio aerobico, respirazione e controllo del dolore possono modificare la flessibilità autonomica. La risposta individuale conta più della ricerca di un numero ideale.

HRV e limiti

La variabilità della frequenza cardiaca riflette aspetti della modulazione autonomica ma dipende da respirazione, farmaci, allenamento, sonno ed età. Non rappresenta un biomarcatore diretto dell'attività autoimmune.

Il trend può essere utile in contesti specifici ma la misura deve essere collegata a una decisione concreta.

Neuroimmunità bidirezionale

Le citochine prodotte in periferia possono influenzare il cervello attraverso vie umorali, neurali e cellulari. Il sistema nervoso modifica a sua volta la funzione immunitaria attraverso neurotrasmettitori, ormoni e segnali autonomici.

Questa bidirezionalità spiega perché dolore, febbre, fatica e comportamento cambino durante l'infiammazione e perché lo stato neurologico possa modificare il recupero.

Circuito colinergico antinfiammatorio

Il riflesso infiammatorio utilizza segnali afferenti e vie efferenti per modulare la produzione di citochine. Il recettore nicotinico α7 su specifiche cellule rappresenta uno dei nodi studiati di questo circuito.

La milza partecipa a passaggi intermedi e il meccanismo non può essere ridotto a una semplice stimolazione diretta del nervo vago. La fisiologia reale utilizza più connessioni e popolazioni cellulari.

HRV come indice indiretto

La HRV descrive la variabilità temporale degli intervalli cardiaci e riflette soprattutto la modulazione autonomica sul nodo senoatriale. Respirazione, postura, farmaci, età e allenamento modificano fortemente il valore.

Una variazione di HRV può indicare cambiamenti nel recupero ma non misura direttamente il tono vagale di un organo né l'attività autoimmune. L'utilità aumenta quando il dato viene raccolto in condizioni standardizzate e interpretato come trend personale.

Esercizio e flessibilità autonomica

L'allenamento aerobico adeguato aumenta la capacità del sistema cardiovascolare di passare da attivazione a recupero. Anche il lavoro respiratorio può modificare temporaneamente la componente vagale cardiaca.

L'obiettivo non consiste nel mantenere il parasimpatico sempre dominante ma nel recuperare rapidamente dopo uno stress. Una fisiologia flessibile vale più di un sistema permanentemente frenato.

Fermati un attimo

Il sistema nervoso autonomo non controlla da solo l'immunità ma partecipa alla rete che decide come l'organismo passa dall'attivazione al recupero.

Take home message

La flessibilità autonomica descrive meglio la salute rispetto alla ricerca di una predominanza permanente di simpatico o parasimpatico.

Messaggi chiave

- Simpatico e parasimpatico cooperano nella regolazione.
- Il nervo vago partecipa al riflesso infiammatorio.
- α7-nAChR rappresenta una via colinergica importante.
- HRV possiede numerosi confondenti.
- La flessibilità conta più di un tono fisso.

Sonno e ritmi circadiani

Il sistema immunitario cambia nel corso delle ventiquattro ore. Il nucleo soprachiasmatico coordina l'orologio centrale mentre quasi tutti i tessuti possiedono oscillatori periferici.

Orologi e traffico immunitario

Numero e distribuzione dei leucociti, produzione citochinica, cortisolo e melatonina seguono ritmi temporali. Il momento della giornata modifica quindi il contesto nel quale una risposta viene generata.

Gli orologi periferici vengono sincronizzati anche da luce, pasti e movimento. Una forte irregolarità cronica può ridurre la coerenza tra questi segnali.

Sonno e immunità

Sonno NREM e REM svolgono funzioni differenti e la frammentazione può alterare metabolismo, dolore e risposta infiammatoria. Apnee ostruttive rappresentano una causa importante di sonno non ristoratore.

Stanchezza e sonnolenza non sono sinonimi. Una persona può sentirsi esausta per infiammazione, anemia o decondizionamento senza possedere una vera eccessiva propensione al sonno.

Cronoterapia

La risposta a un farmaco può dipendere dall'orario perché bersagli, metabolismo e sintomi cambiano durante il giorno. La cronoterapia cerca di utilizzare questa variabilità in modo razionale.

Un farmaco sedativo non ricrea necessariamente l'architettura fisiologica del sonno. Qualità e struttura del riposo devono essere considerate oltre la semplice durata.

Il nucleo soprachiasmatico coordina il tempo centrale

Il principale orologio circadiano si trova nell'ipotalamo e riceve dalla retina informazioni sulla luce ambientale. Questo segnale sincronizza temperatura corporea, secrezione ormonale, sonno e numerosi ritmi periferici. La luce mattutina e l'oscurità serale rappresentano quindi segnali biologici e non semplici condizioni ambientali.

Gli orologi periferici presenti in fegato, muscolo e cellule immunitarie vengono sincronizzati anche da pasti, attività fisica e ormoni. Quando questi segnali risultano cronicamente discordanti, la coerenza temporale dell'organismo può ridursi.

Traffico leucocitario e immunità nel tempo

Il numero di cellule immunitarie presenti nel sangue non rimane costante durante la giornata. Cortisolo, catecolamine e molecole di adesione modificano la distribuzione tra sangue, linfonodi e tessuti.

Un prelievo effettuato in orari differenti può quindi mostrare variazioni fisiologiche. Questo principio ricorda che il tempo del campionamento appartiene alla qualità della misura.

Sonno profondo, REM e recupero

Il sonno non è uno stato uniforme. Le fasi NREM e REM alternano attività cerebrale, tono autonomico e secrezione ormonale differenti. La frammentazione può quindi alterare la fisiologia anche quando la durata totale appare adeguata.

Apnee ostruttive producono ripetute desaturazioni, attivazione simpatica e micro-risvegli. In una persona con malattia autoimmune la loro correzione non cura l'autoimmunità ma può ridurre un importante carico sistemico.

Cronoterapia e aderenza

Alcuni farmaci possono avere un rapporto beneficio-rischio differente in base all'orario di somministrazione. La cronoterapia cerca di allineare farmacocinetica e bersaglio biologico con il ritmo della malattia.

Il principio deve però rimanere pratico. Un orario teoricamente perfetto perde valore se rende la terapia difficile da seguire. Coerenza e aderenza fanno parte dell'efficacia.

Ancoraggi circadiani pratici

Luce al mattino, orario di risveglio relativamente stabile, distribuzione di pasti e attività nelle ore diurne e riduzione della luce intensa nelle ore serali rappresentano i principali zeitgeber comportamentali. L'obiettivo non consiste nell'imporre una routine perfetta ma nel ridurre una desincronizzazione cronica evitabile.

Anche l'orario dell'esercizio deve essere adattato alla persona. Allenamenti molto intensi in tarda serata possono disturbare il sonno in alcuni soggetti mentre in altri non producono problemi. La risposta individuale e la regolarità contano più di una regola universale.

Fermati un attimo
La biologia utilizza il tempo come informazione.
Take home message
Sonno e ritmi circadiani partecipano alla regolazione immunometabolica e possono diventare parte della strategia integrata senza essere presentati come una cura autonoma.

Messaggi chiave

- Le cellule immunitarie seguono ritmi circadiani.
- Cortisolo e melatonina rappresentano importanti segnali temporali.
- Apnee e frammentazione riducono la qualità del sonno.

- Stanchezza e sonnolenza sono differenti.
- La cronoterapia sfrutta la variazione temporale della fisiologia.

Ormoni sessuali e maggiore prevalenza femminile

Molte malattie autoimmuni colpiscono più frequentemente le donne. Il fenomeno deriva probabilmente dall'interazione tra cromosoma X, ormoni sessuali, gravidanza e programmi immunologici differenti.

Estrogeni, progesterone e androgeni

Gli estrogeni possono potenziare oppure modulare risposte differenti in relazione a dose, recettore e tessuto. Il progesterone contribuisce ai profondi cambiamenti immunitari della gravidanza mentre gli androgeni possiedono in molti contesti effetti immunomodulanti.

Nessun ormone rappresenta una spiegazione unica. Le differenze tra malattie mostrano che il peso dei singoli segnali varia considerevolmente.

Cromosoma X e mosaicismo

Numerosi geni immunologicamente rilevanti si trovano sul cromosoma X e alcuni sfuggono parzialmente all'inattivazione. Il mosaicismo cellulare aggiunge ulteriore complessità.

La prevalenza femminile nasce quindi dall'incontro tra genetica e ambiente ormonale e non dalla semplice quantità di estrogeni.

Gravidanza, postpartum e menopausa

La gravidanza richiede un adattamento della tolleranza materna mentre il postpartum comporta una rapida riorganizzazione immunologica. Alcune malattie migliorano durante la gravidanza e si riattivano dopo il parto mentre altre seguono pattern differenti.

La menopausa modifica composizione corporea, osso e metabolismo. Questi cambiamenti possono influenzare il rischio globale anche senza aumentare direttamente l'attività autoimmune.

Perché la prevalenza femminile varia tra malattie

Il rapporto tra donne e uomini non è uguale in tutte le autoimmunità. Lupus e Sjögren mostrano una forte prevalenza femminile mentre altre condizioni presentano differenze più contenute. Questa variabilità dimostra che sesso biologico e ormoni interagiscono con meccanismi specifici della singola malattia.

Una spiegazione universale basata sugli estrogeni sarebbe quindi insufficiente. Dose, recettore, fase della vita e tessuto modificano l'effetto.

Gravidanza come modello di tolleranza dinamica

Durante la gravidanza il sistema immunitario materno deve tollerare antigeni fetali senza perdere la capacità di difendersi. Placenta, ormoni e cellule regolatorie costruiscono un microambiente peculiare che cambia nel corso dei trimestri.

Alcune malattie migliorano mentre altre possono rimanere attive o peggiorare. Il postpartum modifica rapidamente questo equilibrio e può rappresentare una fase di maggiore vulnerabilità per specifiche patologie.

Prolattina e asse endocrino

La prolattina possiede funzioni che vanno oltre la lattazione e può interagire con cellule immunitarie. I suoi effetti dipendono dal contesto e non giustificano l'interpretazione di ogni autoimmunità femminile come conseguenza di una singola alterazione ormonale.

Anche funzione tiroidea, cortisolo e ormoni sessuali possono influenzarsi reciprocamente. La valutazione endocrina deve quindi partire da una domanda clinica e non da pannelli indiscriminati.

Menopausa e rischio sistemico

La riduzione degli estrogeni modifica osso, distribuzione del grasso, sensibilità insulinica e funzione vascolare. Questi effetti possono aumentare comorbilità e fragilità anche senza modificare direttamente l'attività autoimmune.

Distinguere attività della malattia e cambiamenti fisiologici della menopausa evita di attribuire ogni sintomo all'autoimmunità.

Fermati un attimo

La maggiore prevalenza femminile non deriva da una singola causa ormonale.

Take home message

Sesso biologico, cromosoma X e transizioni riproduttive modificano il terreno immunitario in modo specifico per ciascuna malattia.

Messaggi chiave

- Estrogeni hanno effetti dipendenti dal contesto.
- Progesterone partecipa alla tolleranza della gravidanza.
- Il cromosoma X contiene numerosi geni immunologici.
- Postpartum può rappresentare una fase di instabilità.
- Menopausa modifica soprattutto il terreno metabolico e osseo.

Metabolismo, obesità viscerale e insulino-resistenza

Il metabolismo non costituisce soltanto il combustibile dell'immunità. La disponibilità di glucosio, lipidi e aminoacidi contribuisce a determinare quali programmi cellulari possono essere mantenuti.

Adiposità viscerale

Il tessuto adiposo viscerale produce leptina, adiponectina e citochine e ospita numerose cellule immunitarie. La sua espansione può aumentare insulino-resistenza e infiammazione di basso grado.

Il BMI non distingue grasso viscerale e massa muscolare. La composizione corporea descrive quindi meglio il terreno metabolico.

Insulino-resistenza e lipotossicità

L'insulino-resistenza aumenta il carico metabolico su fegato, muscolo e tessuto adiposo. Flussi elevati di acidi grassi e intermedi lipidici possono modificare segnali infiammatori e funzione mitocondriale.

Glicazione e prodotti avanzati possono alterare proteine e matrice ma non devono essere presentati come una causa universale dell'autoimmunità.

Muscolo, mTOR e AMPK

Il muscolo rappresenta un grande organo di utilizzazione del glucosio e produce miochine durante l'esercizio. La sarcopenia riduce la riserva metabolica anche quando il peso totale rimane normale.

mTOR e AMPK integrano nutrienti ed energia con crescita e adattamento. La salute dipende dalla capacità di alternare programmi anabolici e catabolici in relazione alle necessità.

Leptina e adiponectina

La leptina comunica la disponibilità energetica e può favorire specifici programmi immunitari, mentre l'adiponectina possiede effetti metabolici e vascolari differenti. Il rapporto tra adipokine cambia con la distribuzione del tessuto adiposo e con l'insulino-resistenza.

Questi segnali aiutano a comprendere perché l'adiposità viscerale sia biologicamente diversa dalla semplice massa corporea totale.

Fegato e metabolismo lipidico

Il fegato coordina produzione di lipoproteine, gluconeogenesi, metabolismo degli acidi grassi e sintesi di numerose proteine plasmatiche. La steatosi metabolica può quindi accompagnare un terreno infiammatorio e aumentare il rischio cardiovascolare.

Farmaci immunomodulanti possono inoltre modificare enzimi epatici o lipidi. Il monitoraggio metabolico deve quindi considerare sia malattia sia terapia.

AGE e matrice extracellulare

Un'esposizione cronica a glucosio elevato può aumentare glicazione e formazione di prodotti avanzati. Queste modificazioni possono alterare proteine, endotelio e matrice extracellulare e interagire con recettori come RAGE.

L’effetto è particolarmente importante come amplificatore metabolico e vascolare. Non dimostra però che la glicazione rappresenti il meccanismo iniziale della maggior parte delle autoimmunità.

Sarcopenia e obesità sarcopenica

Una persona può avere peso elevato ma massa muscolare ridotta. L’obesità sarcopenica combina eccesso adiposo e perdita di riserva muscolare e può peggiorare mobilità, sensibilità insulinica e capacità di recupero.

Per questo motivo peso e BMI non bastano. Circonferenze, forza, composizione corporea e performance possono fornire informazioni più utili.

Fermati un attimo

Una persona può avere la stessa diagnosi autoimmune e un terreno metabolico completamente differente.

Take home message

Composizione corporea, sensibilità insulinica e massa muscolare modificano il rischio sistemico e la capacità di recupero senza essere necessariamente la causa primaria dell’autoimmunità.

Messaggi chiave

- Il tessuto adiposo è un organo endocrino e immunologico.
- Insulino-resistenza può amplificare infiammazione di basso grado.
- BMI e composizione corporea non sono sinonimi.
- Il muscolo rappresenta una riserva metabolica.
- mTOR e AMPK collegano nutrienti e funzione cellulare.

Mitocondri, ROS e immunometabolismo

I mitocondri producono ATP ma regolano anche redox, apoptosi, calcio e disponibilità di metaboliti. Le cellule immunitarie modificano profondamente la funzione mitocondriale durante attivazione, differenziamento e memoria.

ROS come segnali

Le specie reattive dell'ossigeno partecipano alla segnalazione e alla difesa antimicrobica. Lo stress ossidativo compare quando produzione, riparazione e sistemi antiossidanti perdono equilibrio.

Glutatione e NADPH appartengono a una rete che deve essere continuamente rigenerata. L'obiettivo fisiologico non consiste nell'eliminare ogni ROS.

mtDNA, mitofagia e segnali di pericolo

Il DNA mitocondriale può assumere il significato di DAMP quando viene liberato nel compartimento sbagliato. Mitofagia e autofagia contribuiscono a rimuovere organelli danneggiati prima che diventino fonti persistenti di segnali.

Una buona salute mitocondriale dipende quindi dall'equilibrio tra produzione, uso, riparazione e rimozione.

Metaboliti che diventano segnali

Succinato, α-chetoglutarato, itaconato e NAD+ possono modificare programmi trascrizionali ed epigenetici. Il ciclo di Krebs non rappresenta quindi soltanto una catena energetica.

L'esercizio utilizza uno stress metabolico transitorio per produrre adattamento. Questo principio ormetico mostra ancora una volta che lo stesso segnale può essere favorevole o dannoso in funzione della dose e del recupero.

Programmi metabolici delle cellule immunitarie

Molte cellule effettrici aumentano rapidamente glicolisi e sintesi di macromolecole per sostenere proliferazione e produzione di mediatori. Le cellule della memoria e specifiche popolazioni regolatorie utilizzano invece in alcuni contesti una maggiore capacità ossidativa.

Queste differenze non sono assolute. Il metabolismo immunitario è plastico e cambia con tessuto, disponibilità dei nutrienti e fase della risposta.

Glutatione, NADPH e rete redox

Il glutatione ridotto neutralizza specifici ossidanti e deve essere rigenerato. NADPH fornisce potere riducente a numerosi sistemi ma viene anche utilizzato dalla NADPH ossidasi per produrre ROS durante la difesa.

La stessa molecola partecipa quindi sia alla produzione sia al controllo dei segnali redox. Questo paradosso apparente mostra perché la fisiologia non possa essere ridotta alla semplice quantità di antiossidanti.

Autofagia e mitofagia

L'autofagia trasferisce materiale cellulare ai lisosomi e permette riciclo e controllo di qualità. La mitofagia seleziona mitocondri danneggiati e riduce la probabilità che essi liberino mtDNA o ROS in modo persistente.

Stimolare soltanto la formazione di autofagosomi non garantisce un flusso efficace se la fase lisosomiale è compromessa. Conta l'intero processo.

Ormesi e capacità di recupero

Esercizio, restrizione energetica moderata e altri stimoli possono produrre transitori aumenti di ROS e segnali di stress che attivano adattamenti. L'effetto diventa favorevole quando il carico è seguito da recupero sufficiente.

Una persona in fase attiva o con riserva ridotta può tollerare meno stress rispetto a una persona stabile. L'ormesi non è quindi una giustificazione per aumentare indiscriminatamente lo stimolo.

Fermati un attimo

Un mitocondrio non è soltanto una centrale energetica: è anche un sensore e un generatore di informazioni.

Take home message

Immunometabolismo significa comprendere che la funzione immunitaria dipende dal modo in cui la cellula produce, utilizza e interpreta energia e metaboliti.

Messaggi chiave

- ATP e segnalazione mitocondriale sono inseparabili.
- ROS sono fisiologici entro un intervallo.
- mtDNA può agire come DAMP.
- Mitofagia mantiene la qualità mitocondriale.
- Succinato e altri metaboliti possono diventare segnali.

Vitamina D e immunoregolazione

La vitamina D agisce attraverso il recettore VDR presente in numerosi tessuti e cellule immunitarie. Il calcitriolo può essere prodotto anche localmente e influenzare differenziamento, presentazione antigenica e programmi regolatori.

25(OH)D e funzione

La 25-idrossivitamina D rappresenta il principale parametro utilizzato per valutare lo stato vitaminico mentre il calcitriolo costituisce la forma ormonalmente attiva. Le due misure non hanno lo stesso significato.

Associazioni tra bassi livelli e autoimmunità non dimostrano automaticamente causalità perché malattia, esposizione solare, adiposità e stile di vita possono modificare contemporaneamente la vitamina D.

Immunoregolazione

Il segnale VDR può favorire programmi più tollerogenici nelle cellule dendritiche, sostenere Treg e modificare la risposta Th17. Questi effetti rappresentano meccanismi plausibili e non dimostrano che dosi elevate curino una malattia autoimmune.

La correzione della carenza ha un significato fisiologico. L'inseguimento di concentrazioni estreme non offre automaticamente maggior beneficio.

Rete minerale

Vitamina D, calcio, fosforo, PTH, magnesio e rene funzionano come un sistema. Una supplementazione importante deve quindi essere interpretata dentro questa rete.

Latitudine, stagione, pigmentazione cutanea e capacità di assorbimento modificano il fabbisogno. La personalizzazione deve partire dal contesto e dal monitoraggio.

Sintesi cutanea e variabilità individuale

La radiazione UVB permette la sintesi cutanea di vitamina D3 ma latitudine, stagione, orario, pigmentazione, età, abbigliamento e superficie esposta modificano fortemente la produzione. La stessa esposizione non genera quindi la stessa quantità in tutte le persone.

Il fegato converte la vitamina D in 25(OH)D mentre il rene e numerosi tessuti possono produrre calcitriolo. La regolazione endocrina e quella locale non sono perfettamente sovrapponibili.

VDR nelle cellule immunitarie

Macrofagi, cellule dendritiche e linfociti esprimono VDR in gradi differenti. Il calcitriolo può ridurre alcuni programmi pro-infiammatori e favorire una presentazione antigenica più tollerogenica.

Questi effetti cellulari sono importanti per comprendere la plausibilità biologica ma non devono essere trasformati automaticamente in indicazioni a dosi farmacologiche.

Deficit, insufficienza e obiettivi

I cut-off utilizzati per definire deficit e insufficienza possono variare tra società scientifiche e contesti clinici. L'interpretazione deve considerare salute ossea, PTH, funzione renale e rischio individuale.

Un valore più alto non è automaticamente migliore. Ipercalcemia e tossicità diventano possibili con esposizioni eccessive e prolungate.

Magnesio e metabolismo della vitamina D

Numerosi enzimi coinvolti nel metabolismo della vitamina D richiedono magnesio. Un'importante carenza può quindi interferire con la risposta alla supplementazione.

Questo collegamento non significa che ogni persona con vitamina D bassa debba assumere automaticamente magnesio. Lo stato minerale deve essere valutato nel proprio contesto.

Fermati un attimo
La vitamina D è un regolatore fisiologico e non un interruttore dell'autoimmunità.
Take home message
Correggere una carenza è razionale; trasformare la vitamina D in una terapia universale dell'autoimmunità supera le evidenze.

Messaggi chiave

- 25(OH)D è il principale marker dello stato vitaminico.
- VDR è espresso anche nelle cellule immunitarie.
- Associazione non equivale a causalità.
- La carenza merita correzione.
- La vitamina D deve essere letta insieme al metabolismo minerale.

Omega-3 e mediatori pro-risolutivi

EPA e DHA partecipano alla struttura delle membrane e possono essere convertiti in mediatori lipidici coinvolti nella risoluzione dell'infiammazione. La loro funzione va quindi oltre la semplice riduzione delle citochine.

Mediatori pro-risolutivi

Resolvine, protectine e maresine contribuiscono a limitare il reclutamento infiammatorio, favorire efferocitosi e riportare il tessuto verso la funzione. La risoluzione non coincide con immunosoppressione.

La disponibilità di precursori rappresenta soltanto una parte del processo perché enzimi, tessuto e fase della risposta modificano la produzione dei mediatori.

Evidenze e contesto

Nell'artrite reumatoide gli omega-3 possono fornire un supporto sintomatico in alcune persone. In altre autoimmunità le evidenze risultano meno consistenti.

La dose deve essere valutata in base alla quantità reale di EPA e DHA e non al peso totale dell'olio. Qualità, ossidazione e interazioni con terapie che aumentano il rischio emorragico meritano attenzione.

Omega-3 Index

La composizione degli acidi grassi eritrocitari può offrire una stima dell'esposizione biologica nel tempo. L'Omega-3 Index rappresenta uno strumento possibile ma non costituisce un biomarcatore diretto di attività autoimmune.

Il dato diventa utile soprattutto quando aiuta a verificare aderenza o esposizione e modifica una decisione.

Dalle membrane agli eicosanoidi

EPA e DHA si incorporano nelle membrane e competono con altri acidi grassi per enzimi che generano mediatori lipidici. La composizione della membrana modifica quindi quali substrati risultano disponibili durante l'attivazione.

Il risultato non consiste in un semplice passaggio da infiammatorio ad antinfiammatorio. Prostaglandine, leucotrieni e mediatori pro-risolutivi svolgono funzioni differenti nelle diverse fasi.

Risoluzione non significa soppressione

I mediatori specializzati della risoluzione aiutano a limitare il reclutamento di neutrofili e favoriscono la rimozione dei residui senza bloccare completamente le difese antimicrobiche.

Questo principio distingue la risoluzione dall'immunosoppressione e rappresenta un modello interessante per la fisiologia dell'infiammazione.

Dose reale e qualità

Una capsula di olio di pesce può contenere quantità molto diverse di EPA e DHA. La valutazione deve quindi partire dai milligrammi effettivi dei due acidi grassi e dalla qualità del prodotto.

Ossidazione, conservazione e tollerabilità gastrointestinale influenzano l'uso reale. Un prodotto teoricamente efficace perde valore se non viene assunto con continuità.

Interazioni e rischio emorragico

Alle dosi nutrizionali gli omega-3 possiedono generalmente un profilo di sicurezza favorevole ma dosi elevate meritano maggiore attenzione in persone che assumono anticoagulanti o antiaggreganti.

Il rischio deve essere valutato insieme al beneficio e non attraverso divieti generalizzati.

Fermati un attimo

La risoluzione richiede mediatori attivi e non consiste semplicemente nello spegnimento dell'infiammazione.

Take home message

Gli omega-3 possono sostenere specifici aspetti della fisiologia ma mantengono un ruolo complementare rispetto al controllo della malattia.

Messaggi chiave

- EPA e DHA sono componenti strutturali delle membrane.
- SPM partecipano alla risoluzione.
- L'effetto varia tra malattie.
- Dose e qualità del prodotto contano.
- Omega-3 Index non misura direttamente l'autoimmunità.

Micronutrienti rilevanti

Micronutrienti differenti partecipano a enzimi, redox, emopoiesi, sintesi del DNA e funzione immunitaria. Il principio fondamentale consiste nel correggere una reale insufficienza senza trasformare la supplementazione in megadosaggio.

Zinco, rame e selenio

Lo zinco partecipa a numerosi enzimi e alla funzione di barriera ma un eccesso prolungato può ridurre l'assorbimento del rame. Il selenio entra nelle selenoproteine coinvolte nel redox e nella funzione tiroidea.

Una riduzione del titolo anticorpale dopo supplementazione non equivale automaticamente a un miglioramento clinico.

Magnesio e ferro

Il magnesio partecipa a reazioni dipendenti dall'ATP e alla funzione neuromuscolare. Il valore sierico descrive soltanto una parte del patrimonio corporeo e deve essere interpretato nel contesto.

Il ferro è indispensabile ma anche potenzialmente pro-ossidante. Ferritina, saturazione della transferrina, infiammazione ed epcidina devono essere considerate insieme.

B12, folati e omocisteina

Gastrite autoimmune, celiachia e alcuni farmaci possono ridurre l'assorbimento della vitamina B12. La B12 totale può risultare dubbia in alcune situazioni e parametri come acido metilmalonico o olotranscobalamina possono aiutare.

Folati, B12 e B6 partecipano al metabolismo dell'omocisteina ma il trattamento deve correggere il meccanismo della carenza e non inseguire un singolo biomarcatore.

Zinco e barriera

Lo zinco stabilizza proteine, partecipa a enzimi e contribuisce alla funzione epiteliale. Una carenza può compromettere gusto, riparazione e immunità ma un eccesso cronico può indurre carenza di rame attraverso la metallotioneina intestinale.

Il rapporto zinco-rame deve quindi rimanere fisiologico. Supplementare senza monitoraggio per lunghi periodi può creare il problema che si voleva prevenire.

Selenio e tiroide

Le deiodinasi e le glutatione perossidasi appartengono alle selenoproteine e collegano il selenio alla funzione tiroidea e al controllo redox. In aree di insufficienza la correzione può avere significato.

Nei soggetti già adeguati, aumentare ulteriormente l'assunzione non garantisce beneficio e può produrre tossicità.

Ferro: quantità, distribuzione e infiammazione

L'epcidina riduce l'esportazione del ferro attraverso ferroportina e aumenta durante l'infiammazione. Una ferritina normale o elevata può quindi coesistere con ridotta disponibilità funzionale del ferro.

Sideremia isolata è molto variabile. Saturazione della transferrina, ferritina, emocromo e contesto infiammatorio devono essere letti insieme.

B12 e gastrite autoimmune

Le cellule parietali producono acido cloridrico e fattore intrinseco. La gastrite autoimmune può inizialmente compromettere il ferro attraverso ipocloridria e successivamente ridurre l'assorbimento della B12 quando il fattore intrinseco diventa insufficiente.

Questo ordine temporale spiega perché una sideropenia ricorrente possa precedere l'anemia perniciosa.

Fitocomposti e nutraceutici con evidenza clinica: che cosa merita davvero attenzione

Nel campo dell'autoimmunità il termine "naturale" viene spesso confuso con "efficace". Le due parole non sono sinonimi. Alcune sostanze possiedono dati clinici utili come trattamento complementare in specifiche malattie mentre altre dispongono soprattutto di risultati preclinici. Nessuna di queste sostanze sostituisce una terapia capace di prevenire danno d'organo.

Curcuminoidi: tra i fitocomposti con dati clinici più concreti

La curcumina e i curcuminoidi modulano vie come il fattore nucleare kappa B (NF-κB), la cicloossigenasi-2 (COX-2), la lipossigenasi e diversi segnali redox. Nell'artrite reumatoide piccoli studi randomizzati e revisioni sistematiche hanno riportato miglioramenti di attività clinica e di alcuni indici infiammatori. Il limite principale riguarda la dimensione degli studi e la forte dipendenza dalla formulazione, perché la biodisponibilità della curcumina libera è bassa.

Negli studi clinici sull'artrite reumatoide sono state utilizzate formulazioni molto differenti, a esempio 500 mg/die di curcumina ad alta biodisponibilità oppure dosi di curcuminoidi fino a circa 500 mg due volte al giorno. Questi valori non sono intercambiabili perché una formulazione micellare, fosfolipidica o complessata può produrre esposizioni molto diverse rispetto alla polvere semplice.

Le principali cautele riguardano disturbi gastrointestinali, calcolosi o patologie delle vie biliari e possibili interazioni con farmaci che modificano coagulazione o aggregazione piastrinica. L'uso deve quindi essere considerato aggiuntivo e non sostitutivo.

N-acetilcisteina: un caso interessante nel lupus, ma ancora non terapia standard

La N-acetilcisteina (NAC) è un precursore del glutatione e agisce anche sul controllo redox e sul metabolismo cellulare. In un piccolo studio randomizzato nel lupus eritematoso sistemico dosi di 2,4-4,8 g/die per tre mesi hanno ridotto alcuni indici di attività e la fatica; la dose di 4,8 g/die ha

provocato nausea in una quota rilevante dei partecipanti. Il dato è biologicamente interessante ma non sufficiente per trasformare la NAC in una terapia standard del lupus.

La NAC merita quindi una considerazione selettiva, soprattutto quando esiste una logica redox o metabolica coerente. Il suo impiego richiede comunque attenzione a dose, tollerabilità e terapia concomitante.

Resveratrolo e quercetina: segnali clinici promettenti ma ancora preliminari

Il resveratrolo ha mostrato in un piccolo studio clinico sull'artrite reumatoide, alla dose di 1 g/die per tre mesi in aggiunta alla terapia convenzionale, una riduzione del Disease Activity Score su 28 articolazioni (DAS28) e di alcuni marker infiammatori. I risultati sono interessanti ma richiedono conferma in studi indipendenti e più ampi.

La quercetina presenta risultati umani meno uniformi. Uno studio randomizzato con 500 mg/die per otto settimane nell'artrite reumatoide ha riportato miglioramenti di alcuni sintomi e del DAS28 mentre altri studi non hanno mostrato modificazioni significative dei biomarcatori. Non può quindi essere considerata un trattamento affidabile della malattia autoimmune ma rimane un composto con plausibilità biologica e segnali clinici da approfondire.

Boswellia: attività antinfiammatoria plausibile ma evidenza autoimmune debole

Gli acidi boswellici inibiscono soprattutto la via della 5-lipossigenasi e possiedono un interesse farmacologico reale. Le evidenze cliniche più convincenti riguardano però l'osteoartrosi, che non è una malattia autoimmune. I vecchi studi nell'artrite reumatoide non hanno prodotto risultati sufficientemente solidi da collocare la Boswellia tra i principali interventi naturali dell'autoimmunità.

Berberina: più interessante per il terreno metabolico che come terapia autoimmune

La berberina attiva la AMP-activated protein kinase (AMPK), enzima sensore energetico, e modifica metabolismo glucidico e lipidico, microbiota e segnali infiammatori. Gli studi sperimentali suggeriscono effetti su macrofagi, linfociti T e immunometabolismo ma l'evidenza clinica diretta nelle malattie autoimmuni rimane insufficiente. La sua utilità può essere maggiore quando la persona presenta insulino-resistenza, dismetabolismo o adiposità viscerale che aumentano il carico infiammatorio complessivo.

La berberina può interagire con farmaci metabolizzati da enzimi e trasportatori intestinali ed epatici e può potenziare l'effetto ipoglicemizzante di altre terapie. Anche in questo caso la selezione deve partire dal problema reale da correggere.

Omega-3, vitamina D, micronutrienti e probiotici: usare ciò che è già stato definito nei capitoli dedicati

Gli omega-3 possiedono evidenze più solide come supporto in alcune condizioni infiammatorie, soprattutto nell'artrite reumatoide, mentre la vitamina D deve essere utilizzata principalmente per correggere insufficienza o carenza e sostenere la normale fisiologia. Zinco, selenio, magnesio, ferro, vitamina B12 e folati devono essere corretti quando il quadro clinico o laboratoristico lo richiede.

I probiotici non rappresentano una categoria terapeutica unica: efficacia e sicurezza dipendono da ceppo, dose, indicazione e stato della barriera. La scelta di un prodotto dovrebbe quindi essere collegata a dati specifici e non alla generica presenza di autoimmunità.

Tabella grigliata: sostanze naturali e livello pratico di evidenza nell'autoimmunità.

Sostanza	Contesto più studiato	Dati clinici	Utilità pratica	Limiti principali
Curcuminoidi	Artrite reumatoide	Piccoli studi randomizzati e controllati e revisioni sistematiche con segnali favorevoli	Possibile supporto aggiuntivo in soggetti selezionati	Formulazioni non equivalenti; studi piccoli; interazioni
N-acetilcisteina	Lupus eritematoso sistemico	Piccolo studio randomizzato con 2,4-4,8 g/die e miglioramento di alcuni indici	Interessante come intervento redox/metabolico selettivo	Evidenza non ancora sufficiente per uso standard; nausea ad alte dosi
Resveratrolo	Artrite reumatoide	Studio aggiuntivo con 1 g/die e segnali favorevoli	Promettente ma non consolidato	Serve conferma in studi più ampi
Quercetina	Artrite reumatoide	Risultati contrastanti in piccoli studi	Possibile supporto sperimentale	Effetto clinico non sufficientemente riproducibile
Boswellia	Soprattutto osteoartrosi	Evidenze migliori fuori dall'autoimmunità	Non prioritaria nell'autoimmunità	Dati deboli nell'artrite reumatoide
Berberina	Terreno metabolico; dati autoimmuni soprattutto sperimentali	Buona evidenza metabolica, scarsa evidenza diretta autoimmune	Utile se esiste insulino-resistenza o dismetabolismo	Interazioni farmacologiche; non è un farmaco modificante la malattia
Omega-3	Artrite reumatoide e risoluzione dell'infiammazione	Evidenza clinica discreta come supporto	Tra i supporti nutrizionali più razionali	Dose reale di EPA (acido eicosapentaenoico) + DHA (acido docosaesaenoico), qualità e terapia anticoagulante

Fermati un attimo

Un micronutriente necessario può diventare dannoso quando supera il proprio intervallo fisiologico.

Take home message

La nutraceutica acquista valore quando corregge una necessità documentata e considera interazioni tra nutrienti, farmaci e funzione d'organo.

Messaggi chiave

- Curcuminoidi e NAC possiedono segnali clinici specifici ma nessun fitocomposto sostituisce la terapia modificante la malattia.
- Zinco e rame devono rimanere in equilibrio.
- Selenio partecipa a selenoproteine e funzione tiroidea.
- Magnesio è strettamente collegato all'ATP.
- Ferritina può aumentare con l'infiammazione.
- B12 richiede attenzione nelle gastriti autoimmuni e nel malassorbimento.

Alimentazione e autoimmunità

Non esiste una dieta universale per tutte le malattie autoimmuni. La nutrizione deve sostenere energia, proteine, micronutrienti, microbiota e composizione corporea evitando restrizioni non necessarie.

Qualità complessiva

Un modello ricco di alimenti poco processati, vegetali tollerati, grassi di buona qualità e proteine adeguate rappresenta una base ragionevole. I carboidrati non sono intrinsecamente infiammatori e la loro qualità conta più dell'appartenenza a una categoria.

Fibra e varietà vegetale possono sostenere metaboliti microbici ma la quantità deve essere adattata alla tolleranza e alle eventuali patologie intestinali.

Glutine, latticini e diete di eliminazione

Nella celiachia il glutine deve essere eliminato in modo rigoroso. La stessa regola non può essere estesa automaticamente a ogni autoimmunità.

Diete di eliminazione e Autoimmune Protocol possono essere utilizzati in contesti selezionati ma le evidenze rimangono limitate e il rischio di carenze aumenta quando le esclusioni si sommano.

Digiuno e timing

Time-restricted feeding e digiuno possono modificare metabolismo e ritmo circadiano ma devono essere adattati a terapia, composizione corporea e stato nutrizionale. Sottopeso, sarcopenia, gravidanza e terapia insulinica cambiano profondamente il rapporto beneficio-rischio.

Il modello sostenibile conta più della ricerca della finestra alimentare perfetta.

Proteine e massa magra

Una malattia autoimmune attiva può aumentare catabolismo, ridurre appetito e limitare attività fisica. Un apporto proteico insufficiente favorisce perdita muscolare proprio quando la riserva funzionale diventa più importante.

Il fabbisogno deve essere adattato a età, attività, funzione renale e composizione corporea. Non esiste una quota universale valida per tutti.

Carboidrati e controllo glicemico

La qualità dei carboidrati, il grado di lavorazione, la fibra e la combinazione con proteine e grassi modificano la risposta glicemica. Definire tutti i carboidrati come pro-infiammatori non ha base fisiologica.

In presenza di insulino-resistenza può essere utile modificare quantità e distribuzione ma l'obiettivo rimane il controllo metabolico e non l'eliminazione dogmatica di una categoria alimentare.

Grassi e qualità della dieta

Acidi grassi monoinsaturi, polinsaturi e saturi hanno effetti differenti in relazione al contesto e al modello alimentare. La sostituzione di grassi meno favorevoli con fonti di migliore qualità possiede più significato della semplice riduzione del grasso totale.

La dieta mediterranea rappresenta un modello utile soprattutto per la qualità complessiva e la sostenibilità.

Personalizzare significa anche evitare la malnutrizione

Una persona con MICI attiva, celiachia appena diagnosticata o grave astenia può tollerare male una dieta ricchissima di fibre o molte restrizioni simultanee. La strategia deve adattarsi alla fase.

Un intervento nutrizionale è efficace soltanto se fornisce energia e nutrienti sufficienti e può essere mantenuto nel tempo.

Un modello mediterraneo personalizzato come base, non come dogma

Quando non esiste una indicazione specifica a esclusioni, un modello mediterraneo ricco di alimenti poco processati, olio extravergine di oliva, vegetali vari, legumi quando tollerati, pesce e fonti proteiche adeguate rappresenta una base ragionevole per ridurre rischio cardiometabolico e sostenere il microbiota. La personalizzazione deve considerare celiachia, malattie infiammatorie intestinali, allergie, funzione renale, farmaci e stato nutrizionale.

Proteine e massa muscolare

La quota proteica deve essere sufficiente a preservare massa magra, soprattutto in età avanzata, durante terapia corticosteroidea o in presenza di infiammazione e ridotta attività fisica. Il fabbisogno non può essere definito da una cifra unica perché dipende da età, peso, funzione renale, livello di attività e obiettivo clinico.

Fermati un attimo
La dieta più restrittiva non è necessariamente la più antinfiammatoria.
Take home message
La nutrizione deve ridurre il carico metabolico e prevenire carenze senza trasformare il cibo in una fonte permanente di paura.

Messaggi chiave

- Non esiste una dieta autoimmune universale.
- Il modello alimentare conta più del singolo alimento.
- Glutine va escluso rigorosamente nella celiachia.
- Le diete di eliminazione devono essere mirate e temporanee.

- Digiuno e timing richiedono personalizzazione.

Exercise Physiology e modulazione immunitaria

L'esercizio modifica simultaneamente muscolo, metabolismo, osso, endotelio, sistema nervoso autonomo e segnali immunitari. Per questo motivo deve essere considerato una vera terapia fisiologica e deve essere dosato.

Forza, aerobico e mobilità

Il lavoro contro resistenza preserva massa muscolare e osso mentre l'attività aerobica migliora capacità ossidativa, sensibilità insulinica e funzione cardiovascolare. Mobilità ed equilibrio completano il programma quando la malattia coinvolge articolazioni o sistema nervoso.

Nessuna modalità sostituisce completamente le altre. Il programma deve utilizzare combinazioni coerenti con la funzione reale.

Fasi attive e recupero

Durante una riacutizzazione il carico può richiedere una riduzione ma l'immobilità completa prolungata favorisce decondizionamento. L'obiettivo consiste nel mantenere il massimo movimento compatibile con sicurezza e recupero.

La scala di percezione dello sforzo (RPE, Rating of Perceived Exertion), risposta del giorno successivo, sonno e dolore permettono di adattare la dose. La stessa sessione può essere adeguata in una fase eccessiva in un'altra.

Muscolo come organo endocrino

Il muscolo produce miochine e rappresenta un grande serbatoio metabolico. Preservarlo migliora autonomia e resilienza durante periodi di malattia.

L'esercizio acuto produce anche segnali infiammatori transitori che fanno parte dell'adattamento. La risposta non deve essere confusa con una riacutizzazione autoimmune.

La dose dell'esercizio

Come un farmaco, l'esercizio possiede dose e risposta. Frequenza, intensità, durata, volume, densità e recupero definiscono lo stimolo mentre la condizione iniziale determina quanto quello stimolo sia impegnativo.

Una prescrizione generica di trenta minuti di attività non descrive quindi la vera esposizione fisiologica.

Forza e potenza

La forza protegge autonomia, articolazioni e osso mentre la potenza descrive la capacità di produrre forza rapidamente e tende a ridursi precocemente con età e inattività.

Nelle persone con malattia autoimmune il lavoro contro resistenza deve essere adattato a dolore, articolazioni coinvolte, osteoporosi e terapia corticosteroidea.

Aerobico e mitocondri

L'attività aerobica aumenta capacità ossidativa, capillarizzazione e sensibilità insulinica. La risposta comprende una temporanea attivazione della AMP-activated protein kinase (AMPK), enzima sensore energetico, e programmi di biogenesi mitocondriale.

La dose deve rimanere compatibile con il recupero. Un eccesso di volume in una fase di malattia attiva può aumentare fatica e ridurre l'aderenza.

Pacing e fatica

Il pacing distribuisce attività e recupero per evitare cicli di sovraccarico e immobilità. Non significa evitare ogni sforzo ma imparare a calibrare il carico sulla capacità reale.

Questo approccio è particolarmente utile quando la fatica rappresenta un limite importante ma non deve sostituire la ricerca di cause trattabili come anemia, ipotiroidismo o disturbo del sonno.

Exercise Physiology: dalla raccomandazione generica alla vera prescrizione

L'attività fisica diventa Exercise Physiology quando viene definita attraverso frequenza, intensità, tempo, tipo, volume e progressione. Nelle malattie autoimmuni la dose deve inoltre considerare attività di malattia, danno strutturale, terapia corticosteroidea, rischio cardiovascolare, osteopenia, sarcopenia e capacità di recupero.

Nelle fasi stabili l'obiettivo generale comprende lavoro aerobico, forza, mobilità ed equilibrio. In presenza di riacutizzazione il carico può essere temporaneamente ridotto senza trasformare la fase attiva in immobilità prolungata. La risposta nelle 24-48 ore successive è spesso più informativa della sola percezione durante la seduta.

Corticosteroidi, dolore cronico e inattività possono favorire perdita di massa muscolare. Il mantenimento della forza diventa quindi una misura di protezione metabolica e funzionale oltre che muscolo-scheletrica.

Tabella grigliata: componenti della prescrizione di esercizio nelle malattie autoimmuni.

Componente	Obiettivo	Monitoraggio pratico	Adattamento in fase attiva
Aerobico	Capacità cardiorespiratoria, endotelio, sensibilità insulinica	RPE, frequenza cardiaca quando appropriata, recupero	Ridurre volume/intensità, mantenere movimento tollerato
Forza	Massa muscolare, osso, autonomia, metabolismo	Carico, ripetizioni, qualità tecnica, risposta il giorno dopo	Evitare articolazioni fortemente infiammate; usare distretti tollerati

Componente	Obiettivo	Monitoraggio pratico	Adattamento in fase attiva
Mobilità	Conservare escursione articolare e ridurre rigidità	Escursione articolare e dolore	Movimenti dolci entro intervallo confortevole
Equilibrio/coordinazione	Ridurre cadute e migliorare controllo motorio	Stabilità e compiti funzionali	Mantenere quando sicuro, semplificando il compito
Recupero	Permettere supercompensazione e adattamento	Sonno, fatica, dolore, performance	Aumentare recupero e ridurre densità delle sedute

Fermati un attimo

L'esercizio non è una quantità generica di movimento: possiede tipo, intensità, durata, frequenza, volume, recupero e progressione.

Take home message

Exercise Physiology significa utilizzare il carico come segnale adattativo senza superare la capacità di recupero della persona.

Messaggi chiave

- Forza e aerobico svolgono funzioni complementari.
- L'inattività prolungata favorisce sarcopenia.
- Il carico deve essere adattato alla fase clinica.
- Il muscolo è un organo metabolico ed endocrino.
- Recupero e progressione fanno parte della prescrizione.

Fumo, alcol, inquinanti e interferenti endocrini

Le esposizioni ambientali devono essere valutate in base a intensità, durata e qualità delle evidenze. Fumo e silice possiedono associazioni robuste in specifiche malattie mentre altre sostanze mostrano relazioni più incerte.

Fumo e aerosol

Il fumo modifica epitelio respiratorio, stress ossidativo e risposta immunitaria e può aumentare il rischio o peggiorare il decorso di alcune autoimmunità. La cessazione offre benefici che vanno molto oltre il sistema immunitario.

L'aerosol delle sigarette elettroniche non rappresenta semplice vapore acqueo e contiene sostanze biologicamente attive. La sostituzione non deve quindi essere presentata come assenza di esposizione.

Silice, solventi e inquinamento

Esposizione professionale a silice e alcuni solventi può possedere rilevanza in specifiche connettiviti e malattie sistemiche. La storia lavorativa deve quindi far parte dell'anamnesi.

Inquinamento atmosferico e interferenti endocrini rappresentano aree plausibili ma il loro contributo individuale è più difficile da quantificare.

Detox e biomonitoraggio

Ridurre una fonte reale possiede maggiore significato che aggiungere un generico programma di detossificazione. Fegato, rene, intestino e polmone possiedono già sistemi fisiologici di trasformazione ed eliminazione.

Il biomonitoraggio ha senso quando misura un'esposizione plausibile e il risultato può modificare la condotta.

Fumo e immunità mucosale

Il fumo espone l'epitelio respiratorio a particolato e composti reattivi che modificano redox, citrullinazione e risposta delle cellule innate. La mucosa diventa quindi una possibile sede di interazione tra ambiente e predisposizione.

L'effetto sulla malattia varia. Nella sclerosi multipla, nell'artrite reumatoide e nell'orbitopatia di Graves il fumo rappresenta una priorità preventiva particolarmente importante.

Alcol: dose e contesto

L'alcol produce effetti differenti in relazione a dose, frequenza, sesso, fegato, farmaci e rischio oncologico. Osservazioni epidemiologiche apparentemente favorevoli in alcuni contesti non giustificano l'uso dell'alcol come intervento sanitario.

Nelle persone che assumono metotrexato, farmaci epatotossici o anticoagulanti la valutazione deve essere ancora più prudente.

Inquinamento atmosferico

Particolato fine e ossidi possono aumentare stress ossidativo e infiammazione respiratoria. La loro associazione con alcune autoimmunità è plausibile ma l'esposizione individuale è difficile da quantificare con precisione.

Ridurre l'esposizione quando possibile possiede senso generale per la salute cardiopolmonare indipendentemente dal contributo specifico all'autoimmunità.

Interferenti endocrini

Alcuni contaminanti possono interagire con recettori nucleari, metabolismo ormonale e vie epigenetiche. La ricerca è attiva ma la traduzione in raccomandazioni individuali richiede prudenza.

Il principio di precauzione deve rimanere proporzionato e non trasformarsi nella ricerca ossessiva della casa completamente priva di sostanze chimiche.

Fermati un attimo

Eliminare un'esposizione significativa è spesso più razionale che tentare di compensarla con integratori.

Take home message

La medicina ambientale deve concentrarsi sui rischi reali senza trasformare ogni sostanza quotidiana in una minaccia.

Messaggi chiave

- Fumo rappresenta una priorità modificabile.
- Silice e alcune esposizioni professionali meritano attenzione.
- L'aerosol delle e-cigarette contiene sostanze attive.
- Detox generico non sostituisce la riduzione della fonte.
- Biomonitoraggio deve rispondere a una domanda concreta.

Farmaci e possibili trigger

Alcuni farmaci possono indurre autoanticorpi, sindromi immunomediate oppure manifestazioni paradosse. Il rapporto tra terapia e autoimmunità deve essere ricostruito attraverso cronologia, meccanismo e risposta alla sospensione quando clinicamente appropriata.

Autoimmunità farmaco-indotta

Alcuni farmaci possono indurre quadri simili al lupus oppure favorire autoanticorpi senza una vera malattia clinica. Gli anticorpi anti-istone rappresentano un esempio frequente nel lupus farmaco-indotto ma non identificano da soli il quadro.

Specifici antitiroidei possono essere associati raramente a vasculiti ANCA-positive. Il rischio dipende dalla molecola e dal contesto.

Biologici e checkpoint

Farmaci anti-TNF possono produrre manifestazioni paradosse in una minoranza di persone. Gli inibitori dei checkpoint oncologici mostrano in modo ancora più evidente come la rimozione dei freni immunitari possa liberare autoimmunità.

Questi eventi non dimostrano che il farmaco sia intrinsecamente nocivo. Mostrano che la stessa via può essere favorevole in una malattia e problematica in un’altra.

Sospensione e riattivazione

Anche interrompere un farmaco efficace può provocare una riattivazione della malattia. La cronologia deve quindi distinguere un nuovo evento autoimmune da una recidiva dovuta alla perdita di controllo terapeutico.

Corticosteroidi prolungati richiedono particolare cautela perché una sospensione troppo rapida può provocare sia insufficienza surrenalica sia riattivazione della malattia.

Lupus farmaco-indotto

Alcune molecole possono generare un quadro simile al lupus con artralgie, sierosite e positività autoanticorpale. Il profilo clinico può differire dal lupus idiopatico e il coinvolgimento renale o neurologico è generalmente meno tipico per molti farmaci classici.

La sospensione della molecola responsabile porta spesso a una progressiva risoluzione ma la decisione deve essere clinica e non basata sulla sola positività anti-istone.

Checkpoint oncologici come prova fisiologica

CTLA-4 e PD-1 limitano l’attivazione T. Bloccarli può liberare una risposta antitumorale molto efficace ma può anche produrre endocrinopatie, colite, epatite, dermatite e altri eventi immunocorrelati.

Questi eventi mostrano direttamente che la tolleranza periferica richiede freni attivi. Rimuoverli cambia la probabilità di autoimmunità anche in persone che non avevano una precedente diagnosi.

Interferoni come farmaci e come trigger

Interferoni utilizzati terapeuticamente possono modificare la funzione tiroidea e favorire autoanticorpi in soggetti predisposti. Questo effetto ricorda che una potente citochina sistemica può cambiare le soglie di tolleranza.

Lo stesso principio rende necessario distinguere il ruolo terapeutico dell'IFN-β nella sclerosi multipla dalla possibile induzione di manifestazioni autoimmuni in altri contesti.

Farmaci, temporalità e dechallenge

La relazione causale diventa più plausibile quando l'evento compare dopo un'esposizione compatibile e migliora dopo la sospensione. Una nuova esposizione che riproduce l'evento può aumentare la certezza ma il rechallenge non deve essere provocato deliberatamente quando comporta rischi.

La cronologia rappresenta quindi uno strumento diagnostico fondamentale.

Fermati un attimo

Farmaco e autoimmunità possono interagire in entrambe le direzioni: una terapia può indurre un fenomeno immune oppure la sua sospensione può liberare una malattia già controllata.

Take home message

La valutazione deve essere meccanicistica e cronologica, non ideologica.

Messaggi chiave

- Autoanticorpi farmaco-indotti non equivalgono sempre a malattia.
- Checkpoint inhibitors possono provocare eventi immunocorrelati.
- Anti-TNF possono avere effetti paradossi.
- La sospensione di una terapia può riattivare la malattia.
- Il tapering dei corticosteroidi richiede attenzione.

Autoanticorpi: cosa significano realmente

Gli autoanticorpi possono essere patogeni, semplici marker oppure reperti incidentali. Il loro significato dipende da specificità, titolo, metodica, probabilità pre-test e funzione dell'organo bersaglio.

Patogeni, marker e reperti

Gli anticorpi contro il recettore del TSH nella malattia di Graves possono modificare direttamente la funzione. Anti-dsDNA e anti-Sm nel lupus possiedono un valore differente rispetto a ANA isolato. Anti-CCP aumenta fortemente la probabilità di artrite reumatoide nel contesto appropriato.

La presenza di un autoanticorpo non definisce automaticamente attività né gravità. Alcune positività persistono durante la remissione.

Titolo, pattern e metodica

Un risultato deve essere interpretato conoscendo la tecnica utilizzata e il laboratorio. Titer e pattern possono modificare il significato ma nessun valore deve essere isolato dalla clinica.

Il rischio di falsi positivi aumenta quando vengono richiesti grandi pannelli in persone con bassa probabilità pre-test.

Monitoraggio

Molti autoanticorpi non rappresentano buoni marker seriali. Ripeterli frequentemente ha poco valore quando il risultato non modifica diagnosi o terapia.

Alcune eccezioni esistono e devono essere valutate malattia per malattia. La funzione d'organo rimane comunque il riferimento clinico principale.

Specificità e sensibilità non sono equivalenti

Un test molto sensibile identifica la maggior parte delle persone con la malattia ma può risultare positivo anche in altre condizioni. Un test molto specifico riduce invece la probabilità di falsi positivi ma può non essere presente in tutti i casi.

ANA e anti-CCP illustrano bene questa differenza. La scelta del test deve quindi considerare il ruolo che esso svolge nel percorso diagnostico.

Autoanticorpi funzionali

Nel Graves gli anticorpi contro il recettore del TSH possono stimolarlo mentre nella miastenia gravis anticorpi contro componenti della giunzione neuromuscolare possono ridurne la funzione. Questi esempi dimostrano una patogenicità diretta.

In altre malattie l'autoanticorpo segnala una risposta ma il danno dipende soprattutto da cellule T o da altri meccanismi.

Immunocomplessi e complemento

Quando anticorpi e antigeni solubili formano complessi, questi possono depositarsi in vasi e glomeruli e attivare complemento e recettori Fc. Dimensione, clearance e quantità modificano il comportamento.

Questo meccanismo assume particolare importanza nel lupus e spiega perché complemento e urine possano offrire informazioni differenti dal semplice titolo anticorpale.

Pre-test e post-test

Il valore di un risultato cambia in base alla probabilità iniziale. Un test moderatamente specifico richiesto in una persona senza sintomi produce una quota maggiore di falsi positivi rispetto allo stesso test utilizzato in un quadro clinico coerente.

Interpretare correttamente gli autoanticorpi significa quindi applicare probabilità e non limitarsi alla presenza di un asterisco sul referto.

Fermati un attimo
Un autoanticorpo è un'informazione immunologica e non una diagnosi automatica.
Take home message
La domanda decisiva è sempre quale probabilità di malattia esista prima del test e quale conseguenza clinica abbia il risultato.

Messaggi chiave

- Autoanticorpi patogeni e marker sono differenti.
- La probabilità pre-test modifica il valore del risultato.
- Titolo e metodica contano.
- Positività persistente non equivale sempre ad attività.
- Ripetere un test ha senso soltanto se può cambiare una decisione.

Diagnostica: quando un dato indica malattia e quando no

La diagnosi autoimmune nasce dall'integrazione tra storia clinica, esame obiettivo, laboratorio, imaging, biopsia e funzione. Nessun singolo test può sostituire questo processo.

Cinque livelli da distinguere

La valutazione deve separare presenza di autoimmunità, attività, danno strutturale, disfunzione e comorbilità. Due persone con la stessa diagnosi possono trovarsi in livelli molto differenti.

Un sintomo persistente può derivare da attività, danno residuo, infezione, anemia, farmaco o decondizionamento. La stessa terapia non può essere applicata automaticamente a tutti questi meccanismi.

Laboratorio e organo

VES e PCR descrivono aspetti della risposta infiammatoria ma possono essere normali in malattie attive. Emocromo, C3, C4, urine, funzione renale ed epatica assumono significato in base al fenotipo.

Imaging e biopsia possono essere necessari quando bisogna distinguere infiammazione reversibile da danno strutturale oppure definire il coinvolgimento d'organo.

Criteri di classificazione

I criteri classificativi vengono sviluppati soprattutto per creare gruppi omogenei negli studi. Possono aiutare la diagnosi ma non sostituiscono il giudizio clinico.

Il trend nel tempo spesso possiede maggiore valore del singolo valore. La medicina longitudinale confronta la persona con la propria storia.

Anamnesi orientata al meccanismo

Distribuzione dei sintomi, durata, ritmo giornaliero, febbre, rash, secchezza, fenomeno di Raynaud, perdita di peso e coinvolgimento familiare aiutano a selezionare le ipotesi prima del laboratorio.

Anche farmaci, infezioni, gravidanze, lavoro e fumo possono modificare la probabilità pre-test.

Esami di primo e secondo livello

Emocromo, creatinina, transaminasi, urine, PCR e VES forniscono una base generale mentre gli autoanticorpi vengono scelti in relazione al sospetto. Ordinare un pannello molto ampio senza un'ipotesi aumenta il rumore.

Gli esami di secondo livello devono quindi approfondire una domanda nata dall'anamnesi o da un reperto.

Biopsia e istologia

Una biopsia può dimostrare il tipo di infiltrato, il pattern di danno e il grado di fibrosi. Nel rene, nel muscolo, nell'intestino o nelle ghiandole salivari l'istologia può modificare diagnosi e trattamento.

L'invasività richiede però che l'esame risponda a una domanda capace di cambiare la gestione.

Diagnosi differenziale

Infezioni, neoplasie, farmaci e malattie metaboliche possono imitare manifestazioni autoimmuni. Febbre, artralgie, citopenie e aumento degli indici infiammatori non sono specifici.

Una diagnosi autoimmune robusta deve quindi spiegare i reperti meglio delle alternative e rimanere coerente nel tempo.

Fermati un attimo

Una diagnosi non è un test positivo ma una costruzione coerente tra meccanismo, organo, tempo e funzione.

Tabella: cinque livelli da distinguere nella valutazione diagnostica e clinica.

Livello	Che cosa descrive	Esempi pratici	Errore da evitare
Autoimmunità	Presenza di una risposta contro il self	Autoanticorpi, linfociti autoreattivi	Confonderla automaticamente con malattia clinica
Attività	Intensità del processo immunoinfiammatorio in atto	Sinovite, proteinuria attiva, nuove lesioni RM	Misurarla con test non pertinenti al fenotipo
Danno	Lesione strutturale residua o cumulativa	Erosioni, fibrosi, perdita neuronale	Scambiarlo per attività reversibile
Disfunzione	Conseguenza funzionale sull'organo	Ipotiroidismo, deficit neurologico, insufficienza insulinica	Dare per scontato che dipenda sempre da attività in corso
Comorbilità/terapia	Altri fattori che modulano sintomi e rischio	Anemia, infezione, effetti collaterali, decondizionamento	Attribuire ogni sintomo alla sola autoimmunità

Take home message

Il monitoraggio deve misurare ciò che può modificare una decisione e distinguere attività da danno.

Messaggi chiave

- Attività, danno e funzione sono livelli differenti.
- PCR e VES non sono marker universali.
- Urine e funzione renale possono essere decisive nelle malattie sistemiche.

- Imaging e biopsia rispondono a domande specifiche.
- Criteri classificativi e diagnosi clinica non sono la stessa cosa.

Perché un ANA positivo non equivale automaticamente a una malattia autoimmune

ANA rappresenta una famiglia di autoanticorpi diretti contro componenti nucleari e citoplasmatiche. Una positività isolata non equivale a lupus né a una generica malattia autoimmune sistemica.

Probabilità pre-test

ANA può risultare positivo anche in persone sane, soprattutto a bassi titoli e con l'aumentare dell'età. Infezioni, farmaci e altre condizioni possono modificare temporaneamente il risultato.

Il test acquista valore quando sintomi e segni suggeriscono una connettivite. Utilizzarlo come screening generale aumenta il rischio di reperti incidentali.

Pattern e approfondimenti

La metodica HEp-2 può produrre pattern differenti che orientano verso specifiche possibilità. Il pattern non costituisce però una diagnosi e deve essere integrato con ENA, anti-dsDNA e altri esami quando indicati.

Un ANA negativo riduce la probabilità di alcune connettiviti ma non esclude ogni malattia autoimmune.

Ripetere ANA

Un ANA già positivo può rimanere tale per anni e la sua variazione non descrive necessariamente l'attività clinica. Ripeterlo senza una domanda precisa produce spesso poco valore.

Il monitoraggio deve concentrarsi soprattutto sui parametri collegati alla funzione degli organi e al fenotipo della malattia.

Come nasce il test ANA

L'immunofluorescenza indiretta su cellule HEp-2 utilizza un substrato ricco di antigeni nucleari e citoplasmatici. Il siero viene diluito progressivamente e il titolo indica fino a quale diluizione rimane osservabile una fluorescenza.

Il risultato dipende anche da esperienza dell'operatore, reagenti e criteri del laboratorio. Confrontare titoli ottenuti con metodiche differenti richiede cautela.

Pattern principali

Pattern omogeneo, punteggiato, centromerico e nucleolare possono orientare verso specifiche famiglie antigeniche. L'International Consensus on ANA Patterns ha favorito una maggiore standardizzazione descrittiva.

Il pattern non sostituisce però la ricerca degli anticorpi specifici e non deve essere trasformato in una diagnosi automatica.

ANA nelle persone sane

Una quota non trascurabile della popolazione può presentare ANA, soprattutto a titoli bassi. La frequenza aumenta con età e in alcuni contesti infettivi o farmacologici.

Per questo motivo utilizzare ANA come check-up generale genera inevitabilmente molti risultati che non corrispondono a malattia.

Quando approfondire

Il sospetto aumenta se la positività si associa a manifestazioni coerenti come fotosensibilità, artrite infiammatoria, Raynaud patologico, citopenie, proteinuria o secchezza obiettivabile.

Gli approfondimenti vengono quindi selezionati in base al fenotipo e non soltanto al titolo.

Fermati un attimo
ANA positivo significa che è stato rilevato un segnale sierologico, non che sia stata automaticamente dimostrata una connettivite.
Take home message
Il valore del test dipende dalla probabilità clinica prima del prelievo e dalla coerenza con gli altri dati.

Messaggi chiave

- ANA può essere positivo anche in persone sane.
- Il titolo modifica ma non determina il significato.
- I pattern HEp-2 orientano ma non diagnosticano.
- ENA e anti-dsDNA vengono richiesti in contesti appropriati.
- Ripetere ANA frequentemente è spesso poco utile.

Terapia farmacologica: corticosteroidi, DMARD, immunosoppressori, biologici e JAK-inibitori

La farmacologia autoimmune utilizza strumenti con intensità e selettività differenti. L'obiettivo non consiste nel sopprimere tutta l'immunità ma nel ridurre il circuito che minaccia l'organo con il miglior rapporto possibile tra beneficio e rischio.

Corticosteroidi e DMARD convenzionali

I corticosteroidi riducono rapidamente numerosi programmi infiammatori e risultano preziosi nelle fasi acute. L'esposizione cumulativa può però favorire osteoporosi, diabete, sarcopenia, infezioni e altre complicanze.

Metotrexato e altri csDMARD modificano l'attività di specifiche malattie e permettono spesso di ridurre l'uso cronico di steroidi. La scelta dipende dal fenotipo e dall'organo.

Biologici e piccole molecole

I biologici possono bloccare TNF, IL-6, IL-17, IL-23, BAFF, integrine oppure specifiche popolazioni cellulari. Gli inibitori JAK agiscono invece su vie intracellulari utilizzate da numerose citochine.

Lo stesso segnale può avere significati differenti tra malattie. Gli interferoni rappresentano un esempio importante: una firma di tipo I può essere patogenica nel lupus mentre IFN-β può essere usato terapeuticamente nella sclerosi multipla.

Screening e treat-to-target

Prima di specifiche terapie devono essere valutati rischio infettivo, vaccinazioni, tubercolosi, epatiti e altri fattori pertinenti. Il monitoraggio continua durante il trattamento.

Il treat-to-target definisce un obiettivo e modifica la terapia se tale obiettivo non viene raggiunto. La strategia rende il trattamento dinamico e legato alla risposta reale.

Corticosteroidi: potenza e costo

I glucocorticoidi agiscono sul recettore intracellulare e modificano trascrizione di numerosi geni. La rapidità e l'ampiezza dell'effetto li rendono preziosi nelle urgenze immunologiche.

L'uso prolungato può però influenzare osso, muscolo, glucosio, pressione, occhio, pelle e rischio infettivo. La strategia moderna cerca quindi di ridurre l'esposizione cumulativa quando esistono alternative efficaci.

Metotrexato e csDMARD

Il metotrexato a basse dosi modifica vie metaboliche e infiammatorie ed è un farmaco cardine in diverse artriti. Folati, funzione epatica, emocromo e funzione renale entrano nel monitoraggio.

Altri DMARD convenzionali possiedono meccanismi e profili di sicurezza differenti. La scelta dipende dalla malattia e dalle comorbilità.

Biologici: scegliere il bersaglio

Anticorpi monoclonali e proteine di fusione possono neutralizzare citochine, bloccare recettori o modificare popolazioni cellulari. TNF, IL-6, IL-17, IL-23, BAFF, integrine e CD20 rappresentano esempi di bersagli.

Una maggiore selettività non significa assenza di rischio perché ogni via svolge anche funzioni fisiologiche.

JAK e segnali intracellulari

Numerose citochine utilizzano JAK e STAT per trasmettere il segnale dal recettore al nucleo. Gli inibitori JAK riducono contemporaneamente più vie e rappresentano una forma di immunomodulazione orale.

Il profilo di rischio richiede attenzione a infezioni, trombosi e fattori cardiovascolari in relazione alla molecola e alla persona.

Fermati un attimo

La farmacologia moderna cerca sempre più di colpire nodi specifici senza cancellare l'intera funzione immunitaria.

Take home message

Il farmaco giusto dipende dal meccanismo dominante, dall'organo a rischio, dalla fase e dalla persona.

Messaggi chiave

- Corticosteroidi sono efficaci ma possiedono tossicità cumulativa.
- csDMARD e biologici agiscono su livelli differenti.
- JAK-inibitori modulano vie intracellulari di più citochine.
- Gli interferoni mostrano che lo stesso mediatore può avere ruoli opposti.
- Treat-to-target lega terapia e obiettivo clinico.

Benefici, limiti e rischi dell'immunosoppressione

L'immunosoppressione possiede un costo biologico perché l'immunità protegge anche dalle infezioni e contribuisce alla sorveglianza tissutale. Il rischio deve però essere confrontato con quello di una malattia autoimmune non controllata.

Rischio infettivo

Tipo di farmaco, dose, combinazioni, età e comorbilità modificano la probabilità di infezioni. Tubercolosi, herpes zoster e altre infezioni opportunistiche assumono particolare importanza con specifiche terapie.

Vaccinazioni e screening devono essere programmati in relazione al trattamento. La prevenzione infettiva appartiene alla terapia autoimmune e non rappresenta un capitolo separato.

Tossicità e monitoraggio

Emocromo, funzione epatica, rene e altri parametri devono essere controllati in relazione alla molecola. Alcune tossicità sono inizialmente silenti e il monitoraggio ha quindi una funzione preventiva.

Rischio oncologico e cardiovascolare devono essere interpretati in modo specifico. Anche la malattia non controllata può aumentare alcuni rischi.

La minima dose efficace

Ridurre un farmaco può essere desiderabile quando la remissione è stabile ma la sospensione non deve diventare un obiettivo ideologico. Riacutizzazioni ripetute possono produrre più danno di una terapia di mantenimento ben tollerata.

La decisione deve quindi confrontare rischi concreti e non il semplice numero dei farmaci assunti.

Rischio infettivo per meccanismo

Bloccare TNF aumenta la rilevanza della tubercolosi latente mentre interferire con specifiche popolazioni B o vie JAK modifica altri aspetti della difesa. Il concetto di immunosoppressione non descrive quindi un rischio uniforme.

Screening e vaccinazioni devono essere adattati al farmaco previsto.

Vaccini vivi e non vivi

I vaccini non vivi possono essere utilizzati in molti contesti immunosoppressivi mentre i vaccini vivi attenuati richiedono maggiore cautela e possono essere controindicati durante specifiche terapie.

Programmare le vaccinazioni prima dell'inizio di un'immunosoppressione importante può aumentare sicurezza e risposta.

Neoplasie e sorveglianza

Il rapporto tra immunomodulazione e tumori dipende dalla molecola, dalla durata e dal rischio di base. Anche l'infiammazione cronica non controllata può aumentare alcuni rischi oncologici.

La decisione richiede quindi confronti assoluti e non l'idea generica che ogni immunosoppressore provochi cancro.

Gravidanza e terapia

Alcuni farmaci sono compatibili con gravidanza e allattamento mentre altri devono essere sospesi con tempi specifici. La malattia attiva può a sua volta aumentare i rischi materni e fetali.

Pianificare la gravidanza durante una fase stabile consente di scegliere la terapia più appropriata evitando sospensioni improvvise.

Fermati un attimo

Non trattare una malattia aggressiva costituisce anch'esso un rischio terapeutico.

Take home message

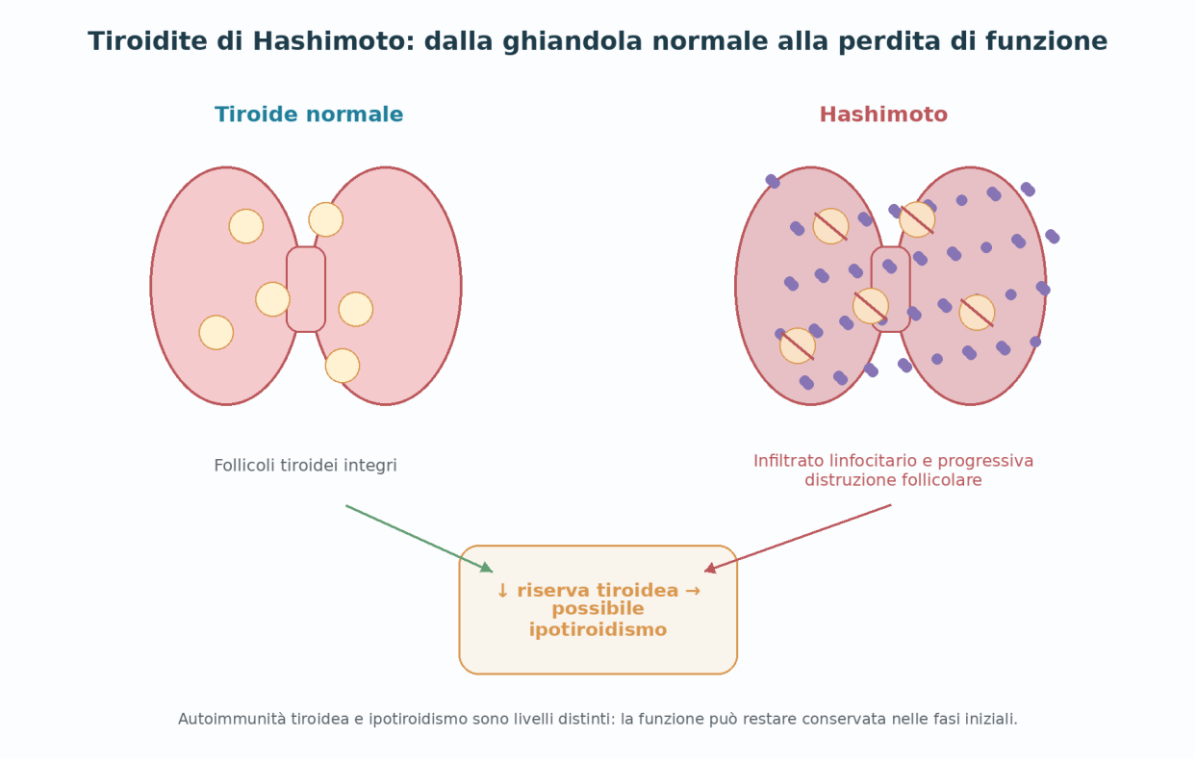
La buona immunomodulazione utilizza la minima interferenza necessaria per proteggere gli organi e mantenere la remissione.

Messaggi chiave

- Il rischio infettivo dipende da farmaco e persona.
- Vaccinazioni e screening fanno parte della sicurezza.
- Il monitoraggio previene tossicità silenti.
- Malattia non controllata e terapia possiedono entrambi rischi.
- Ridurre la terapia non deve diventare un obiettivo ideologico.

Tiroidite di Hashimoto

La tiroidite di Hashimoto è una malattia autoimmune della tiroide che può condurre progressivamente a ipotiroidismo. Autoimmunità tiroidea e perdita funzionale rappresentano però due livelli differenti.



Tiroidite di Hashimoto: rappresentazione semplificata dell'infiltrazione linfocitaria e della progressiva perdita di integrità follicolare, distinta dalla funzione tiroidea residua.

Anticorpi e funzione

Anti-TPO e anti-tireoglobulina supportano il contesto autoimmune ma non misurano direttamente la quantità di ormone disponibile. TSH e FT4 rappresentano i parametri principali della funzione mentre FT3 assume significato in situazioni selezionate.

L'ecografia può mostrare un parenchima disomogeneo o ipoecogeno ma deve essere richiesta quando risponde a una domanda concreta.

Iodio, selenio e associazioni

Lo iodio è indispensabile alla sintesi ormonale ma un eccesso può essere problematico in soggetti predisposti. Il selenio partecipa alla funzione tiroidea ma la supplementazione indiscriminata non è giustificata.

Hashimoto può associarsi a celiachia, gastrite autoimmune, diabete di tipo 1 e altre autoimmunità. Sideropenia e deficit di B12 meritano un approfondimento etiologico quando compaiono.

Levotiroxina

La levotiroxina sostituisce l'ormone che la tiroide non produce sufficientemente e non rappresenta una cura immunologica. Dose, età, struttura corporea, gravidanza, funzione cardiaca e assorbimento modificano il fabbisogno.

Calcio, ferro e alcune condizioni gastrointestinali possono interferire con l'assorbimento. Il trattamento deve quindi essere monitorato attraverso la funzione e non attraverso il titolo degli anticorpi.

Autoimmunità e funzione tiroidea

La presenza di anti-TPO o anti-tireoglobulina indica una risposta contro componenti tiroidei ma la funzione dipende dalla quantità di tessuto ancora capace di produrre ormoni e dalla stimolazione attraverso TSH. Una persona può quindi presentare anticorpi elevati con TSH e FT4 normali per anni.

Quando la capacità di compenso si riduce, TSH tende ad aumentare prima che FT4 scenda chiaramente. Questo andamento permette di riconoscere fasi subcliniche e manifeste senza utilizzare il titolo anticorpale come misura della funzione.

Hashitoxicosis e diagnosi differenziale

Una fase iniziale di distruzione follicolare può liberare ormoni preformati e produrre temporaneamente tireotossicosi. Questo quadro, definito spesso hashitoxicosis, differisce dalla produzione aumentata tipica di Graves.

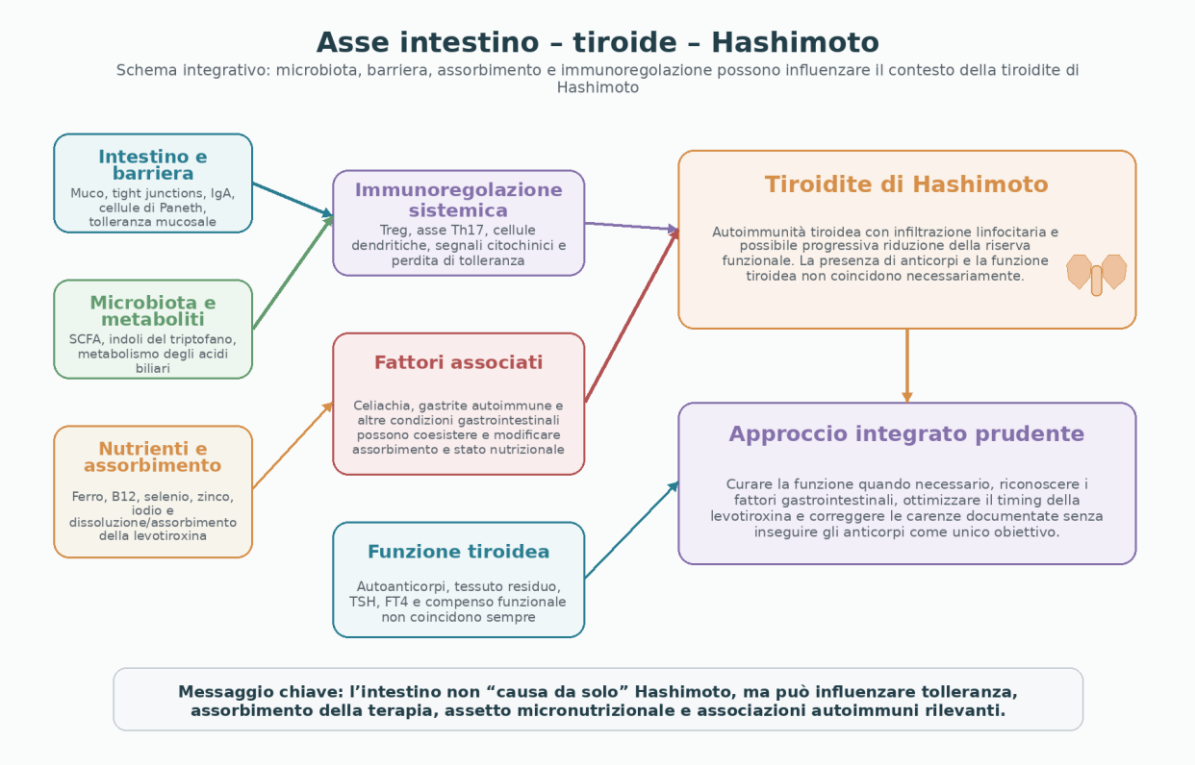
TRAb, ecografia, captazione quando indicata e andamento temporale aiutano a distinguere i meccanismi. La stessa concentrazione di FT4 può quindi derivare da fisiopatologie differenti.

Assorbimento della levotiroxina

La levotiroxina viene assorbita soprattutto nel piccolo intestino ma la dissoluzione della compressa dipende anche dall'ambiente gastrico. Gastrite atrofica, celiachia e specifici farmaci possono aumentare il fabbisogno.

Ferro e calcio possono ridurne l'assorbimento se assunti troppo vicino. La gestione deve quindi considerare timing e regolarità prima di attribuire ogni variazione del TSH alla progressione della malattia.

Questi elementi suggeriscono di considerare anche il rapporto tra intestino e tiroide. Barriera, microbiota, stato micronutrizionale e assorbimento dei farmaci possono modificare il contesto clinico senza costituire una spiegazione unica della tiroidite di Hashimoto. Il loro valore aumenta quando emerge una condizione documentabile, come celiachia, gastrite autoimmune, carenza nutrizionale o ridotto assorbimento della levotiroxina.



Schema integrativo dell'asse intestino–tiroide–Hashimoto.

Non inseguire gli anticorpi

Il titolo anti-TPO può variare indipendentemente dai sintomi e non rappresenta un target terapeutico standard. Una riduzione numerica senza cambiamento della funzione non dimostra un beneficio clinicamente rilevante.

Il follow-up deve proteggere funzione tiroidea, gravidanza, metabolismo, osso e associazioni autoimmuni quando clinicamente plausibili.

Fermati un attimo

Hashimoto e ipotiroidismo non sono sinonimi: una persona può avere autoimmunità con funzione ancora conservata.

Take home message

La terapia deve correggere la funzione quando necessario e contemporaneamente riconoscere associazioni e fattori che ne modificano l'assorbimento.

Messaggi chiave

- Anti-TPO e anti-Tg sono marker di autoimmunità.
- TSH e FT4 descrivono soprattutto la funzione.
- Iodio adeguato e iodio eccessivo sono differenti.

- Celiachia e gastrite autoimmune possono associarsi.
- Levotiroxina sostituisce l’ormone ma non elimina automaticamente l’autoimmunità.

Malattia di Graves-Basedow

Nella malattia di Graves-Basedow gli autoanticorpi contro il recettore del TSH possono stimolarlo e produrre ipertiroidismo. La malattia mostra in modo particolarmente chiaro come un autoanticorpo possa modificare direttamente una funzione fisiologica.

Diagnosi e manifestazioni

TSH tende a ridursi mentre FT4 e FT3 possono aumentare. TRAb o TSI supportano la diagnosi e aiutano a distinguere Graves da altre cause di tireotossicosi.

Tachicardia, perdita di peso, tremore, osteopenia e alterazioni glicemiche derivano dall'eccesso ormonale. L'orbitopatia rappresenta una manifestazione autoimmune specifica e il fumo ne aumenta il rischio.

Terapie

Farmaci antitiroidei riducono la sintesi ormonale mentre beta-bloccanti controllano soprattutto sintomi adrenergici. Radioiodio e chirurgia rappresentano opzioni definitive in contesti selezionati.

La scelta dipende da età, dimensioni tiroidee, orbitopatia, gravidanza, probabilità di remissione e preferenze della persona.

Monitoraggio e interferenze

Biotina ad alte dosi può interferire con alcuni immunodosaggi tiroidei e deve essere considerata nell'interpretazione. Iodio e farmaci possono modificare il quadro.

Una normalizzazione dell'ormone e una remissione dell'autoimmunità non coincidono necessariamente. Il follow-up deve distinguere funzione, anticorpi e manifestazioni extratiroidee.

TRAb stimolanti, bloccanti e complessità recettoriale

Gli anticorpi contro il recettore del TSH possono avere effetti funzionali differenti. Nella maggior parte dei Graves prevale l'attività stimolante che aumenta sintesi e crescita tiroidea.

La misurazione dei TRAb supporta diagnosi e può aiutare a stimare la probabilità di remissione o il rischio fetale in gravidanza in specifiche situazioni.

Orbitopatia: tessuto diverso, malattia collegata

Fibroblasti orbitali esprimono recettori e partecipano alla produzione di glicosaminoglicani, edema e rimodellamento. L'attività orbitale può non seguire perfettamente quella tiroidea.

Fumo, controllo della funzione tiroidea e gestione specialistica diventano quindi fondamentali. Una terapia efficace sull'ipertiroidismo non garantisce automaticamente la risoluzione dell'orbitopatia.

Farmaci antitiroidei

Metimazolo e molecole correlate riducono la sintesi degli ormoni tiroidei attraverso l'inibizione della tireoperossidasi. Agranulocitosi ed epatotossicità sono complicanze rare ma importanti e richiedono informazione sui segnali di allarme.

La scelta della molecola cambia in gravidanza e in situazioni particolari. Il monitoraggio iniziale utilizza FT4 e FT3 perché TSH può rimanere soppresso più a lungo.

Radioiodio e chirurgia

Il radioiodio riduce progressivamente la massa tiroidea mentre la chirurgia rimuove il tessuto in modo rapido. Entrambe le strategie possono condurre a ipotiroidismo che viene successivamente trattato con levotiroxina.

La scelta deve considerare volume tiroideo, noduli, orbitopatia, età, gravidanza futura e preferenze della persona.

Fermati un attimo
Graves mostra che un autoanticorpo può funzionare come un agonista recettoriale e modificare direttamente l'endocrinologia di un organo.
Take home message
Controllare la tireotossicosi e gestire l'autoimmunità rappresentano obiettivi collegati ma non identici.

Messaggi chiave

- TRAb/TSI possono stimolare il recettore del TSH.
- Orbitopatia e tiroide possono avere attività differenti.
- Il fumo peggiora il rischio orbitario.
- Farmaci, radioiodio e chirurgia hanno ruoli differenti.
- Il monitoraggio deve distinguere funzione e processo autoimmune.

Artrite reumatoide

L’artrite reumatoide è una malattia autoimmune sistemica nella quale la sinovia diventa sede di una risposta persistente capace di produrre erosioni e perdita funzionale.

Sinovia e pannus

Cellule immunitarie, fibroblasti sinoviali e mediatori come TNF, IL-6 e IL-1 costruiscono un tessuto infiammatorio proliferante. RANKL favorisce l’attivazione degli osteoclasti e contribuisce alle erosioni.

I fibroblasti sinoviali non rappresentano semplici spettatori e possono acquisire programmi che mantengono il microambiente patologico.

Autoanticorpi e fattori di rischio

Fattore reumatoide e anti-CCP possiedono significati differenti. Anti-CCP è più specifico e collega la malattia ai processi di citrullinazione.

Fumo, predisposizione HLA e salute parodontale rappresentano elementi importanti in alcuni fenotipi. Nessun singolo fattore è sufficiente.

Diagnosi e trattamento precoce

Rigidità mattutina, tumefazione e distribuzione delle articolazioni orientano la diagnosi. Ecografia con Power Doppler e risonanza possono mostrare attività non evidente alla sola visita.

Il treat-to-target utilizza DMARD precoci per prevenire erosioni e danno. Esercizio, controllo metabolico e gestione cardiovascolare completano la protezione della persona.

Dalla mucosa alla sinovia

Una parte dei modelli patogenetici ipotizza che la perdita di tolleranza possa iniziare in sedi mucosali come polmone e parodonto prima dell’artrite clinica. Citrullinazione e risposta anti-CCP possono precedere di anni la sinovite.

Questa fase preclinica non dimostra però che ogni artrite reumatoide inizi nello stesso organo. La malattia rimane eterogenea.

Pannus e distruzione articolare

La sinovia infiammata prolifera e forma un tessuto capace di invadere cartilagine e osso. Fibroblasti, macrofagi e linfociti producono mediatori che mantengono il circuito.

RANKL stimola la differenziazione degli osteoclasti e favorisce erosioni. Il danno strutturale può quindi progredire anche quando il dolore non appare proporzionalmente elevato.

Manifestazioni sistemiche

L’artrite reumatoide aumenta il rischio cardiovascolare e può coinvolgere polmone, occhio e altri organi. Il controllo dell’infiammazione sistemica rappresenta quindi una forma di prevenzione oltre che una strategia articolare.

Fumo, ipertensione, lipidi e composizione corporea devono essere gestiti insieme alla malattia.

Riabilitazione e carico

Un'articolazione infiammata richiede adattamento del carico ma la riduzione completa del movimento favorisce rapidamente perdita di forza. Esercizi di mobilità, forza e capacità aerobica devono quindi essere modulati in relazione all’attività.

La protezione articolare non coincide con immobilità.

Fermati un attimo

Il dolore articolare non equivale automaticamente a sinovite attiva.

Take home message

Nell’artrite reumatoide il trattamento precoce serve soprattutto a impedire che un processo potenzialmente reversibile diventi erosione permanente.

Messaggi chiave

- Sinovia e fibroblasti partecipano alla cronicità.
- TNF, IL-6 e RANKL sono vie importanti.
- Anti-CCP e fattore reumatoide non sono equivalenti.
- Imaging può chiarire attività subclinica.
- Treat-to-target protegge la struttura articolare.

Psoriasi e artrite psoriasica

Psoriasi e artrite psoriasica appartengono allo stesso spettro immunomediato ma cute, articolazioni, entesi e colonna possono mostrare attività molto differente nella stessa persona.

Cute e asse IL-23/IL-17

I cheratinociti partecipano attivamente alla risposta e non rappresentano semplici bersagli. L'asse IL-23/Th17/IL-17 e TNF costituisce uno dei principali circuiti biologici della psoriasi.

Traumi locali possono favorire nuove lesioni attraverso il fenomeno di Koebner.

Artrite psoriasica

La malattia può coinvolgere articolazioni periferiche, colonna, entesi e dita attraverso dattilite. L'entesi rappresenta un'interfaccia biomeccanica e immunologica nella quale carico e infiammazione possono convergere.

RF e anti-CCP aiutano nella diagnosi differenziale ma non esiste un singolo biomarcatore diagnostico. Ecografia e risonanza possono chiarire entesite e sinovite.

Metabolismo e terapia per domini

Obesità viscerale, sindrome metabolica e rischio cardiovascolare sono particolarmente rilevanti. La composizione corporea può influenzare funzione e risposta terapeutica.

La terapia deve essere scelta in base al dominio dominante perché un farmaco molto efficace sulla cute può avere un profilo differente su colonna o entesi.

Psoriasi: una malattia oltre la cute

La placca psoriasica deriva dall'interazione tra cheratinociti, cellule dendritiche e linfociti. La rapida proliferazione epidermica rappresenta quindi la conseguenza visibile di un circuito immunitario più ampio.

Unghie, cuoio capelluto e pieghe possono avere un impatto funzionale elevato anche quando la superficie corporea coinvolta è limitata.

Entesite e biomeccanica

L'entesi trasferisce forze tra tendine, legamento e osso. Microdanni fisiologici e segnali meccanici possono interagire con una predisposizione immunitaria e rendere questa interfaccia particolarmente vulnerabile.

Il dolore entesitico deve però essere distinto da sovraccarico meccanico puro. Ecografia e quadro clinico aiutano nella differenziazione.

Artrite assiale e periferica

Il coinvolgimento assiale può produrre dolore infiammatorio e rigidità mentre la forma periferica interessa articolazioni in pattern differenti. Dattilite combina infiammazione di più strutture del dito.

La terapia deve considerare tutti i domini perché cute, entesi, colonna e articolazioni possono rispondere diversamente.

Obesità e risposta terapeutica

L'eccesso adiposo aumenta il carico meccanico e modifica citochine e farmacocinetica di alcune terapie. Ridurre adiposità viscerale può migliorare rischio cardiovascolare e capacità funzionale.

Questo beneficio non deve essere interpretato come prova che l'obesità sia la causa unica della psoriasi.

Fermati un attimo

Psoriasi e artrite psoriasica non devono essere ridotte alla pelle o alle articolazioni.

Take home message

La malattia attraversa cute, entesi, articolazioni e metabolismo e richiede una terapia costruita sul dominio realmente attivo.

Messaggi chiave

- IL-23/IL-17 rappresenta un asse centrale.
- L'entesi è un'interfaccia biomeccanica e immunologica.
- Dattilite ed entesite sono manifestazioni caratteristiche.
- Cute e articolazioni possono avere attività discordante.
- La terapia viene scelta per domini.

Malattie infiammatorie croniche intestinali

Le malattie infiammatorie croniche intestinali comprendono soprattutto malattia di Crohn e rettocolite ulcerosa. Entrambe derivano da una risposta immunitaria alterata nella mucosa ma differiscono per distribuzione, profondità e complicanze.

Crohn e colite ulcerosa

La colite ulcerosa interessa il colon in modo continuo a partire dal retto e coinvolge soprattutto la mucosa. Il Crohn può colpire qualsiasi tratto gastrointestinale in modo discontinuo e può interessare tutta la parete.

Fistole, stenosi e ascessi riflettono soprattutto la natura transmurale del Crohn. Attività infiammatoria e danno fibrotico devono essere distinti.

Biomarcatori e imaging

Calprotectina fecale può riflettere l'infiammazione intestinale meglio di alcuni marker sistemici. PCR, emocromo, ferro, B12, folati, albumina e vitamina D completano la valutazione nutrizionale e sistemica.

Endoscopia e biopsia descrivono la mucosa mentre risonanza ed ecografia intestinale aiutano a valutare piccolo intestino e complicanze.

Terapia e nutrizione

Corticosteroidi servono soprattutto all'induzione e non rappresentano una buona terapia di mantenimento. 5-ASA possiede un ruolo maggiore nella colite ulcerosa mentre immunomodulatori, biologici e piccole molecole vengono scelti in base al fenotipo.

La nutrizione deve cambiare con la fase e prevenire malnutrizione. Restrizioni indiscriminate possono peggiorare la composizione corporea.

Barriera e immunità nelle MICI

La mucosa intestinale deve contenere una comunità microbica enorme mantenendo contemporaneamente tolleranza. Varianti genetiche, funzione epiteliale e risposta alle componenti microbiche possono modificare questo equilibrio.

NOD2 rappresenta un esempio di gene associato soprattutto al Crohn e mostra il collegamento tra riconoscimento innato e malattia.

Crohn transmuralità e complicanze

Quando l'infiammazione attraversa tutta la parete, la guarigione può produrre restringimenti fibrotici mentre la penetrazione può generare fistole o ascessi. Queste complicanze non rispondono tutte nello stesso modo alla terapia antinfiammatoria.

Distinguere una stenosi prevalentemente infiammatoria da una fibrotica modifica quindi la strategia.

Manifestazioni extraintestinali

Artrite, uveite, eritema nodoso e colangite sclerosante possono accompagnare le MICI. Alcune manifestazioni seguono l'attività intestinale mentre altre possiedono una storia parzialmente indipendente.

La persona deve quindi essere monitorata oltre i sintomi gastrointestinali.

Mucosal healing e treat-to-target

La scomparsa dei sintomi non garantisce che la mucosa sia guarita. Calprotectina, endoscopia e imaging permettono di valutare una remissione più profonda.

L'obiettivo moderno cerca di prevenire danno cumulativo e chirurgia attraverso un controllo precoce e verificabile.

Fermati un attimo
Sintomi intestinali e attività infiammatoria non coincidono sempre.
Take home message
Il treat-to-target nelle MICI cerca di controllare l'infiammazione e prevenire stenosi, fistole e danno cumulativo senza trascurare nutrizione e funzione.

Messaggi chiave

- Crohn e colite ulcerosa hanno distribuzioni differenti.
- Calprotectina è un biomarcatore intestinale utile.
- Infiammazione e fibrosi devono essere distinte.
- Corticosteroidi non sono terapia di mantenimento ideale.
- Nutrizione e composizione corporea fanno parte del monitoraggio.

Celiachia

La celiachia è una malattia autoimmune innescata dal glutine in persone geneticamente predisposte. Rappresenta un modello particolare perché possiede un trigger necessario noto e rimovibile.

Glutine, TG2 e HLA

Peptidi del glutine resistenti alla digestione possono essere deamidati dalla transglutaminasi tissutale 2 e presentati più efficacemente attraverso HLA-DQ2 o DQ8. Questi assetti sono necessari nella grande maggioranza dei casi ma sono molto più frequenti della malattia.

IL-15, linfociti intraepiteliali e risposta T contribuiscono al danno della mucosa.

Diagnosi

Anti-transglutaminasi IgA ed EMA rappresentano test fondamentali e devono essere interpretati insieme alle IgA totali. In specifiche situazioni vengono utilizzati anticorpi contro peptidi deamidati della gliadina.

Il percorso diagnostico dovrebbe essere completato mentre la persona assume glutine quando possibile. La biopsia duodenale può mostrare linfociti intraepiteliali, iperplasia delle cripte e atrofia villare.

Dieta e follow-up

La terapia consiste in una dieta senza glutine rigorosa e permanente. Frumento, orzo e segale devono essere esclusi mentre l'avena richiede prodotti certificati e valutazione individuale.

Alimenti industriali gluten-free non sono automaticamente più salutari. Il follow-up deve valutare sintomi, sierologia, ferro, B12, folati, vitamina D e salute ossea.

Perché HLA-DQ2/DQ8 non basta

Una quota molto ampia della popolazione possiede DQ2 o DQ8 mentre soltanto una minoranza sviluppa celiachia. L'assenza di questi assetti rende la diagnosi molto improbabile ma la loro presenza possiede un basso valore predittivo positivo.

Il test genetico è quindi utile soprattutto per escludere o chiarire situazioni particolari, non per diagnosticare da solo.

Transglutaminasi tissutale e deamidazione

TG2 modifica specifici residui dei peptidi del glutine e aumenta l'affinità per HLA predisponenti. I linfociti T attivati sostengono una risposta che modifica l'architettura villare.

Gli anticorpi anti-TTG derivano dalla stessa rete e diventano un marcatore diagnostico molto utile.

Deficit di IgA e sierologia

Una carenza selettiva di IgA può rendere falsamente negativi i test IgA. Per questo motivo il dosaggio delle IgA totali accompagna normalmente la sierologia iniziale.

In presenza di deficit vengono utilizzati test IgG appropriati.

Recupero della mucosa

Il miglioramento clinico può precedere la completa guarigione istologica. Età, severità iniziale e contaminazioni influenzano i tempi.

Il follow-up deve quindi verificare aderenza e carenze senza attribuire ogni disturbo persistente a un'esposizione nascosta al glutine.

Fermati un attimo

La celiachia dimostra che conoscere il trigger cambia radicalmente la terapia ma questo modello non può essere esteso automaticamente a tutte le autoimmunità.

Take home message

Una dieta senza glutine è terapia nella celiachia e non un protocollo universale per ogni malattia autoimmune.

Messaggi chiave

- HLA-DQ2/DQ8 predispone ma non diagnostica.
- TG2 modifica peptidi del glutine.
- Anti-TTG IgA ed EMA sono test fondamentali.
- La diagnosi va preferibilmente completata prima della dieta gluten-free.
- La terapia richiede esclusione rigorosa del glutine.

Lupus eritematoso sistemico

Il lupus eritematoso sistemico è una malattia eterogenea nella quale autoanticorpi, immunocomplessi, acidi nucleici e interferoni di tipo I possono produrre manifestazioni in organi differenti.

La firma interferonica

Una clearance inefficiente dei residui cellulari aumenta la disponibilità di DNA e RNA. Immunocomplessi contenenti acidi nucleici possono essere internalizzati e attivare sensori innati nelle cellule dendritiche plasmacitoidi.

La produzione persistente di interferoni di tipo I aumenta l'espressione di interferon-stimulated genes e sostiene ulteriormente cellule B, presentazione antigenica e attivazione. La cosiddetta firma interferonica rappresenta quindi un vero asse fisiopatologico del lupus.

Autoanticorpi, complemento e organi

ANA è molto sensibile ma poco specifico mentre anti-dsDNA e anti-Sm possiedono maggiore specificità. C3 e C4 possono ridursi per consumo in specifiche fasi.

Nefrite, citopenie, manifestazioni cutanee, articolari, neurologiche e cardiovascolari richiedono monitoraggi differenti. Urine e proteinuria sono decisive quando il rene è a rischio.

Terapia e prevenzione

Idrossiclorochina rappresenta una terapia di fondo importante in molte persone e richiede monitoraggio retinico appropriato. Corticosteroidi, immunosoppressori e biologici vengono modulati in base all'organo.

Fotoprotezione, controllo cardiovascolare, salute ossea e pianificazione della gravidanza completano la gestione. Infezione e flare devono essere distinti con particolare attenzione.

Acidi nucleici e sensori innati

DNA e RNA propri vengono normalmente confinati e rimossi in modo efficiente. Quando immunocomplessi li trasportano all'interno di compartimenti endosomiali, recettori come TLR7 e TLR9 possono interpretarli attraverso logiche nate per riconoscere materiale microbico.

Le cellule dendritiche plasmacitoidi diventano così importanti fonti di interferoni di tipo I.

BAFF e cellule B

BAFF sostiene sopravvivenza e maturazione delle cellule B. Livelli eccessivi possono permettere a cloni autoreattivi di ricevere segnali che normalmente sarebbero insufficienti.

Il successo di terapie rivolte a BAFF rappresenta una conferma della rilevanza delle cellule B nel lupus.

Nefrite lupica

Immunocomplessi e complemento possono danneggiare il glomerulo e produrre proteinuria, ematuria e riduzione della funzione renale. La biopsia classifica il pattern e orienta intensità e tipo della terapia.

Un sedimento urinario alterato può quindi essere più importante di sintomi sistemici apparentemente modesti.

Antifosfolipidi e trombosi

Una parte delle persone con lupus presenta anticorpi antifosfolipidi che possono associarsi a trombosi o complicanze ostetriche. La sindrome antifosfolipidi richiede criteri clinici e di laboratorio e non coincide con la semplice positività.

Il rischio trombotico aggiunge una dimensione differente rispetto alla sola infiammazione.

Fermati un attimo

Nel lupus un programma nato per difendere dai virus può diventare un amplificatore cronico quando gli acidi nucleici propri vengono interpretati come segnali di pericolo.

Take home message

Il lupus dimostra in modo esemplare perché la risposta interferonica debba essere regolata nel tempo e nel compartimento corretto.

Messaggi chiave

- La firma interferonica di tipo I è un asse importante.
- Anti-dsDNA e anti-Sm hanno significato diverso da ANA.
- Complemento può essere consumato durante l’attività.
- La nefrite richiede monitoraggio urinario e renale.
- Infezione e flare possono imitarsi.

Sclerosi multipla

La sclerosi multipla è una malattia immunomediata del sistema nervoso centrale che coinvolge mielina, oligodendrociti, assoni e cellule gliali. Infiammazione e neurodegenerazione partecipano entrambe alla perdita funzionale.

Barriera, linfociti e glia

Cellule T e B possono attraversare una barriera ematoencefalica modificata e sostenere focolai infiammatori. Bande oligoclonali nel liquor mostrano una produzione anticorpale intratecale persistente.

Microglia e astrociti partecipano alla fase infiammatoria e alla riparazione. La demielinizzazione aumenta il costo energetico della conduzione assonale.

Mitocondri e riserva

Un assone demielinizzato deve utilizzare più energia per mantenere i gradienti ionici. Alterazioni mitocondriali e della Na+/K+-ATPasi possono quindi contribuire alla vulnerabilità progressiva.

Remielinizzazione e neuroplasticità compensano parte del danno ma la riserva può ridursi nel tempo.

Il paradosso dell'IFN-β

IFN-β appartiene agli interferoni di tipo I ma può ridurre ricadute e attività radiologica in alcune forme recidivanti. Il suo effetto terapeutico dipende dal modo in cui modifica traffico leucocitario, presentazione antigenica e altri circuiti e non da una generica stimolazione antivirale.

Questo dato non contraddice il ruolo patologico degli interferoni di tipo I nel lupus. La stessa famiglia di mediatori produce effetti differenti in base a sede, dose e rete di segnali.

Diagnosi e terapie modificanti

Risonanza, liquor e clinica permettono di dimostrare disseminazione nello spazio e nel tempo. NMOSD, MOGAD, carenze di B12 o rame e altre condizioni devono entrare nella diagnosi differenziale.

Le terapie modificanti comprendono piattaforme storiche e strategie ad alta efficacia che agiscono su traffico cellulare, recettori S1P o cellule B. La scelta deve bilanciare controllo precoce e rischio.

Demyelination e conduzione

La mielina aumenta la velocità di conduzione permettendo al potenziale d'azione di saltare tra i nodi di Ranvier. La perdita di mielina costringe l'assone a redistribuire canali ionici e aumenta il costo energetico.

Questa compensazione può sostenere la funzione per un periodo ma rende l'assone più vulnerabile a deficit energetico e alterazioni del calcio.

Fenotipi clinici

La forma recidivante-remittente alterna episodi di nuova attività e recupero mentre le forme progressive mostrano una crescita più continua della disabilità. Infiammazione focale e processi neurodegenerativi possiedono pesi differenti nelle varie fasi.

Le categorie aiutano la scelta terapeutica ma la biologia individuale forma un continuum.

Cellule B e terapie anti-CD20

L'efficacia delle terapie rivolte a CD20 ha mostrato con forza il ruolo delle cellule B oltre la produzione di anticorpi. Presentazione antigenica e produzione di citochine contribuiscono alla loro funzione.

Le plasmacellule mature esprimono poco CD20 e non vengono eliminate nello stesso modo, un dettaglio che aiuta a comprendere il meccanismo.

EBV, vitamina D e fumo

EBV, bassi livelli di vitamina D, fumo e latitudine sono associati al rischio ma nessuno descrive da solo il destino. La forza delle evidenze varia e la causalità può essere più complessa dell'associazione.

Questi fattori diventano più utili quando vengono tradotti in prevenzione generale e stratificazione del rischio senza promesse deterministiche.

Fermati un attimo

Il fatto che IFN-β possa essere terapeutico nella sclerosi multipla e che una firma interferonica sia patologica nel lupus non rappresenta una contraddizione ma una lezione sulla dipendenza dal contesto.

Take home message

Nella sclerosi multipla il risultato clinico nasce dall'interazione tra attività infiammatoria, danno assonale e riserva del sistema nervoso.

Messaggi chiave

- La malattia coinvolge mielina e assoni.
- Le cellule B hanno un ruolo importante.
- Demielinizzazione aumenta il costo energetico assonale.
- IFN-β mostra la dipendenza dal contesto dei segnali interferonici.
- Risonanza e clinica devono essere integrate.

Sjögren, sclerodermia e altre connettiviti

Sjögren, sclerosi sistemica, miositi e connettiviti overlap mostrano come autoimmunità, microvascolarizzazione e matrice extracellulare possano produrre fenotipi molto differenti.

Sjögren

La sindrome di Sjögren colpisce soprattutto ghiandole esocrine ma può avere manifestazioni sistemiche. Anti-Ro/SSA e anti-La/SSB supportano la diagnosi mentre Schirmer, flusso salivare e biopsia possono documentare il coinvolgimento.

Secchezza oculare e orale possiedono molte cause non autoimmuni. Il rischio di linfoma aumenta in una minoranza di persone e richiede una sorveglianza basata sul fenotipo.

Sclerosi sistemica

La sclerosi sistemica combina autoimmunità, microangiopatia e fibrosi. Raynaud secondario e alterazioni capillaroscopiche possono precedere il danno fibrotico.

Fibroblasti, TGF-β e rigidità della matrice possono costruire un circuito di meccanotrasduzione che mantiene la fibrosi. Polmone, arterie polmonari, rene, cuore ed esofago devono essere monitorati in modo specifico.

Miositi e overlap

Le miositi autoimmuni possono produrre debolezza prossimale, aumento di CK e manifestazioni cutanee o polmonari. Gli autoanticorpi aiutano a definire specifici fenotipi ma non sostituiscono la valutazione funzionale.

Connettivite mista e forme indifferenziate ricordano che le categorie diagnostiche non descrivono sempre perfettamente la biologia individuale.

Sjögren e ghiandole esocrine

L’infiltrazione linfocitaria e l’alterazione dell’epitelio ghiandolare riducono secrezione lacrimale e salivare. La secchezza cronica aumenta rischio di carie, infezioni orali e danno corneale.

Una gestione efficace deve quindi proteggere i tessuti oltre a controllare l’attività sistemica.

Linfoma nello Sjögren

Il rischio relativo di alcuni linfomi B è aumentato ma la maggioranza delle persone non svilupperà questa complicanza. Ingrossamento persistente delle ghiandole, crioglobulinemia e specifici reperti possono aumentare l’attenzione.

Comunicare il rischio in termini assoluti evita allarmismi inutili.

Microangiopatia nella sclerosi sistemica

Il danno endoteliale e il rimodellamento dei piccoli vasi contribuiscono al Raynaud, alle ulcere e all'ipertensione polmonare. La capillaroscopia periungueale permette di osservare direttamente parte di questa microangiopatia.

La vasculopatia può precedere la fibrosi evidente e rappresenta quindi un asse fondamentale.

Fibrosi come processo attivo

TGF-β, fibroblasti e rigidità della matrice possono rinforzarsi reciprocamente attraverso meccanotrasduzione. Il tessuto fibrotico non rappresenta soltanto una cicatrice passiva ma un ambiente biologicamente attivo.

Questo principio spiega perché controllare l'infiammazione non sempre basta a invertire una fibrosi avanzata.

Fermati un attimo

Nelle connettiviti sistemiche bisogna monitorare gli organi a rischio e non soltanto il nome della malattia.

Take home message

Autoimmunità, microcircolo e matrice extracellulare formano una rete particolarmente evidente nella sclerosi sistemica.

Messaggi chiave

- Sjögren può essere sistemico.
- Raynaud secondario richiede attenzione al microcircolo.
- Sclerosi sistemica combina vasculopatia e fibrosi.
- Miositi richiedono valutazione muscolare e polmonare.
- Gli overlap mostrano i limiti delle categorie rigide.

Diabete di tipo 1

Nel diabete di tipo 1 il sistema immunitario distrugge progressivamente le cellule β pancreatiche e riduce la capacità di produrre insulina. La carenza insulinica rappresenta la conseguenza funzionale di un processo autoimmune iniziato spesso molto prima dei sintomi.

Fase preclinica

Autoanticorpi contro insulina, GAD65, IA-2 e ZnT8 possono comparire prima dell'iperglicemia. La presenza persistente di più autoanticorpi aumenta in modo importante il rischio di progressione.

Gli anticorpi rappresentano soprattutto marker mentre i linfociti T partecipano direttamente alla distruzione delle cellule β.

Insulina, C-peptide e chetoacidosi

Il C-peptide viene liberato insieme all'insulina endogena e permette di stimare la funzione β residua. Il valore deve essere interpretato insieme a glicemia, funzione renale e momento del prelievo.

Quando l'insulina diventa gravemente insufficiente aumentano lipolisi e produzione di chetoni e può comparire chetoacidosi diabetica. Questa condizione non deve essere confusa con la chetosi nutrizionale.

Tecnologia, nutrizione ed esercizio

Insulina basale e prandiale cercano di riprodurre una fisiologia che normalmente utilizza una secrezione dinamica portale. Sensori, pompe e sistemi automatizzati migliorano la capacità di adattamento ma richiedono educazione.

Esercizio e composizione del pasto modificano rapidamente il fabbisogno insulinico. L'attività fisica deve quindi essere pianificata considerando glicemia, insulina attiva e chetoni quando indicato.

Autoimmunità e intervento precoce

Diabete di tipo 1 può associarsi a tiroidite autoimmune e celiachia. La fase preclinica apre la possibilità di interventi immunologici capaci di ritardare la progressione in persone selezionate.

Sostituire l'insulina e preservare la massa β residua rappresentano due obiettivi differenti.

Perdita progressiva delle cellule β

Il diabete di tipo 1 non compare nel momento esatto in cui inizia l'autoimmunità. La massa β diminuisce progressivamente mentre il pancreas utilizza la propria riserva per mantenere la glicemia.

Quando la capacità di compenso diventa insufficiente, l'iperglicemia accelera e compaiono poliuria, polidipsia e perdita di peso.

Stadiazione preclinica

La presenza di più autoanticorpi con normoglicemia definisce una fase di rischio molto elevato mentre la comparsa di disglicemia indica una progressione ulteriore. La stadiazione permette di studiare interventi prima dell'esordio sintomatico.

Questo modello rappresenta una delle applicazioni più avanzate della medicina preventiva autoimmune.

Luna di miele

Dopo l'inizio dell'insulina una parte delle persone recupera temporaneamente una certa secrezione endogena e richiede dosi inferiori. Questa fase viene definita luna di miele.

La riduzione del fabbisogno non significa che la malattia sia scomparsa e l'insulina non deve essere sospesa senza una valutazione appropriata.

Esercizio e rischio glicemico

L'attività aerobica tende spesso a ridurre la glicemia mentre esercizi intensi possono produrre aumenti transitori attraverso catecolamine. Insulina attiva, pasto e momento della giornata modificano la risposta.

Il programma deve quindi essere accompagnato da educazione specifica e monitoraggio, soprattutto quando si utilizzano pompe o sistemi automatizzati.

Fermati un attimo

Il diabete di tipo 1 possiede due livelli: una perdita autoimmune di cellule β e una conseguente insufficienza endocrina che deve essere sostituita con insulina.

Take home message

La tecnologia può migliorare enormemente la gestione ma non elimina la necessità di comprendere metabolismo, esercizio e rischio di chetoacidosi.

Messaggi chiave

- Autoanticorpi possono precedere i sintomi.
- Linfociti T sono importanti effettori del danno β-cellulare.
- C-peptide stima la secrezione endogena.
- Chetoacidosi e chetosi nutrizionale sono differenti.
- Insulina rimane indispensabile quando la carenza è assoluta.

Autoimmunità multipla e sindromi polighiandolari

Le malattie autoimmuni possono aggregarsi nella stessa persona perché condividono parte della predisposizione genetica e dei meccanismi di tolleranza. La presenza di una prima autoimmunità aumenta alcune probabilità ma non rende inevitabile una seconda malattia.

Autoimmunità multipla

Tiroidite autoimmune, diabete di tipo 1, celiachia, gastrite autoimmune, vitiligine e alopecia possono comparire in combinazioni differenti. Autoanticorpi multipli non equivalgono però a malattie multiple.

Lo screening deve essere guidato dalle associazioni note, dai sintomi e dalla funzione d'organo invece di utilizzare pannelli indiscriminati.

Sindromi polighiandolari

La sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 1 è una rara forma monogenica legata ad AIRE e può comprendere candidiasi mucocutanea cronica, ipoparatiroidismo e insufficienza surrenalica primaria.

La forma di tipo 2 comprende insufficienza surrenalica autoimmune associata a malattia tiroidea autoimmune e/o diabete di tipo 1. Le classificazioni successive sono meno uniformi e hanno meno importanza della combinazione clinica reale.

Addison, gastrite autoimmune e priorità

L'insufficienza surrenalica primaria può provocare ipotensione, perdita di peso, iponatriemia e iperkaliemia e può evolvere in crisi surrenalica. Gli anticorpi contro 21-idrossilasi supportano l'origine autoimmune.

La gastrite autoimmune può produrre sideropenia prima del deficit di B12 e successivamente anemia perniciosa. In una persona con insufficienza surrenalica non riconosciuta, una rapida correzione dell'ipotiroidismo può aumentare il rischio di scompenso e la funzione surrenalica assume quindi una priorità clinica.

Condivisione dei meccanismi

Varianti HLA e geni della regolazione possono aumentare il rischio di più malattie. Una persona con tiroidite autoimmune non è destinata a sviluppare celiachia o diabete ma possiede una probabilità diversa rispetto alla popolazione generale.

Questo principio giustifica uno screening selettivo quando esistono sintomi o associazioni forti.

APS-1 e autoimmunità monogenica

Le mutazioni bialleliche di AIRE compromettono la rappresentazione timica del self. Il quadro classico comprende candidiasi mucocutanea cronica, ipoparatiroidismo e insufficienza surrenalica ma possono comparire numerose altre manifestazioni.

La sindrome mostra in modo particolarmente chiaro come un difetto centrale della tolleranza possa coinvolgere organi differenti.

APS-2 e insufficienza surrenalica

Nella sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 2 l'insufficienza surrenalica si associa a tiroidite autoimmune e/o diabete di tipo 1. La forma è poligenica e molto differente dall'APS-1.

Riconoscere Addison è prioritario perché una crisi surrenalica può essere pericolosa.

Vitiligine, alopecia e gastrite autoimmune

Vitiligine e alopecia areata possono comparire insieme ad altre autoimmunità senza indicare necessariamente una sindrome endocrina. La gastrite autoimmune merita attenzione per ferro e B12.

L'anamnesi familiare e la presenza di nuove manifestazioni devono guidare gli approfondimenti.

Fermati un attimo
Una prima malattia autoimmune deve aumentare l'attenzione ma non trasformare il follow-up in una caccia permanente a nuove diagnosi.
Take home message
L'autoimmunità multipla mostra che la vulnerabilità può essere sistemica mentre il danno deve essere dimostrato organo per organo.

Messaggi chiave

- Autoanticorpi multipli non equivalgono a malattie multiple.
- AIRE causa la forma polighiandolare di tipo 1.
- Addison è il nucleo della sindrome di tipo 2.
- Gastrite autoimmune può causare ferro e B12 bassi.
- Lo screening deve essere selettivo.

Medicina integrata nell’autoimmunità

La medicina integrata non consiste nel contrapporre farmacologia e stile di vita. Consiste nell'assegnare a ogni intervento il proprio livello: controllo della malattia, protezione dell’organo, correzione delle carenze, recupero della funzione e riduzione dei fattori sistemici modificabili.

Una gerarchia necessaria

Quando un organo è minacciato, il controllo della malattia viene prima di qualsiasi ottimizzazione. Una nefrite, una vasculite o una grave manifestazione neurologica richiedono una priorità differente rispetto a un supporto nutraceutico.

Dopo la stabilizzazione aumenta lo spazio per composizione corporea, sonno, nutrizione, riabilitazione ed Exercise Physiology.

Terreno e funzione

Insulino-resistenza, sarcopenia, obesità viscerale, carenze e disturbi del sonno possono coesistere con la malattia e aumentare il rischio complessivo. Correggerli non significa aver trovato la causa primaria.

Forza, capacità aerobica e qualità di vita devono essere considerate risultati clinici reali e non semplici aspetti accessori.

Nutraceutica selettiva

Ogni integratore dovrebbe avere un obiettivo, una dose, una durata e un criterio di verifica. Aggiungere molti prodotti contemporaneamente aumenta interazioni e riduce la possibilità di capire ciò che sta funzionando.

Naturale non significa farmacologicamente inattivo. Estratti e nutraceutici possono modificare coagulazione, metabolismo epatico e risposta ai farmaci.

Integrare significa definire priorità

Una strategia integrata parte dalla domanda più importante: quale rischio deve essere ridotto per primo? In una nefrite attiva la priorità è proteggere il rene; in una remissione stabile con sarcopenia può diventare più importante ricostruire massa e forza.

La stessa persona può quindi richiedere priorità differenti in momenti differenti.

Obiettivi misurabili

Ogni intervento dovrebbe possedere un endpoint. La terapia farmacologica può essere valutata attraverso attività e danno, la nutrizione attraverso stato nutrizionale e metabolismo, l’esercizio attraverso forza e capacità funzionale.

Senza un criterio di verifica la medicina integrata rischia di diventare accumulo di trattamenti.

Nutraceutica e interazioni

Polifenoli, estratti vegetali e supplementi possono modificare enzimi epatici, pressione, glicemia e coagulazione. La loro natura non elimina gli effetti farmacologici.

Una revisione periodica dello stack consente di eliminare prodotti senza obiettivo o senza beneficio dimostrabile.

La funzione come risultato clinico

Ridurre un biomarcatore non basta se la persona rimane incapace di camminare, lavorare o dormire. Dolore, mobilità, forza, fatica e partecipazione sociale devono quindi entrare nella valutazione.

La medicina integrata acquista significato quando collega il controllo biologico alla vita reale.

Medicina del terreno: definizione operativa

La medicina del terreno non identifica una terapia alternativa alla reumatologia, all'endocrinologia o alla neurologia. Descrive il lavoro sui sistemi che modificano la soglia di vulnerabilità, la resilienza e la capacità di recupero della persona: metabolismo, composizione corporea, sonno, ritmo circadiano, barriere, microbiota, micronutrienti, capacità fisica, sistema nervoso autonomo ed esposizioni ambientali.

Il terreno deve essere misurabile. Se l'obiettivo è migliorare la sensibilità insulinica si valutano metabolismo e composizione corporea; se l'obiettivo è contrastare sarcopenia si misurano forza e massa muscolare; se esiste un sospetto di carenza si utilizzano biomarcatori appropriati. Un concetto di terreno che non produce domande verificabili rischia di diventare retorica.

Sequenza della medicina integrata

Una strategia realmente integrata segue una sequenza: prima identifica l'attività autoimmune e gli organi a rischio; successivamente corregge carenze e comorbilità; quindi interviene su alimentazione, esercizio, sonno, ritmi circadiani, composizione corporea e fattori ambientali; infine rivaluta periodicamente quali interventi mantengano un beneficio misurabile.

Tabella grigliata: medicina del terreno e obiettivi misurabili.

Area del terreno	Che cosa valutare	Intervento possibile	Endpoint da verificare
Metabolismo	Glicemia, insulino-resistenza, lipidi, adiposità viscerale	Alimentazione, esercizio, perdita di grasso se indicata, eventuale supporto farmacologico/nutraceutico	Miglioramento dei parametri metabolici e della composizione corporea
Muscolo e funzione	Forza, massa magra, capacità aerobica, autonomia	Exercise Physiology e apporto proteico adeguato	Forza, performance, riduzione del decondizionamento

Area del terreno	Che cosa valutare	Intervento possibile	Endpoint da verificare
Sonno e ritmo circadiano	Durata, frammentazione, apnee, regolarità, luce	Igiene circadiana, diagnosi dei disturbi del sonno, timing di luce/pasti/esercizio	Qualità del sonno, sonnolenza, recupero
Barriere e microbiota	Sintomi, diagnosi gastrointestinali, farmaci, dieta	Trattare la causa, fibra/probiotici quando indicati	Sintomi, tolleranza, marker specifici quando appropriati
Micronutrienti	Vitamina D, ferro, B12, folati, magnesio e altri in base al caso	Correzione selettiva della carenza	Normalizzazione clinica/laboratoristica senza eccesso
Esposizioni	Fumo, silice, solventi, inquinanti, alcol	Riduzione o cessazione dell'esposizione reale	Riduzione del rischio e delle esposizioni misurabili
Stress e sistema autonomo	Carico, recupero, dolore, variabilità della frequenza cardiaca quando contestualmente utile	Tecniche di recupero, attività fisica, supporto psicologico quando indicato	Funzione, sonno, sintomi, qualità di vita

Fermati un attimo

Dieci interventi non coordinati non formano una medicina integrata.

Take home message

Integrare significa costruire una gerarchia nella quale la terapia specifica protegge gli organi e gli interventi sistemici recuperano la migliore fisiologia possibile.

Messaggi chiave

- La medicina del terreno deve tradursi in obiettivi misurabili e non in una spiegazione generica dell'autoimmunità.
- La protezione dell'organo viene prima dell'ottimizzazione.
- Stile di vita e farmaci agiscono su livelli differenti.
- Composizione corporea e funzione sono obiettivi clinici.
- Nutraceutica deve essere selettiva e misurabile.
- La sostenibilità fa parte dell'efficacia.

Monitoraggio nel tempo

Il monitoraggio deve distinguere attività della malattia, danno strutturale, funzione d'organo, tossicità della terapia e comorbilità. Ripetere continuamente gli stessi esami non garantisce un controllo migliore.

Trend e valori basali

Il valore basale permette di interpretare meglio le variazioni successive. Spesso il trend possiede maggiore significato del singolo numero perché mostra la direzione del cambiamento.

Variabilità biologica, idratazione, esercizio e differenze di metodica devono essere considerate prima di attribuire ogni oscillazione alla malattia.

Monitoraggio specifico per organo

Urine, proteinuria e funzione renale sono decisive quando il rene è a rischio. Calprotectina descrive l'intestino, risonanza può mostrare attività nella sclerosi multipla ed ecografia può chiarire sinovite o entesite.

Un esame deve essere scelto per la domanda alla quale deve rispondere.

Funzione e vita reale

Forza, capacità aerobica, dolore, sonno e autonomia completano il laboratorio. Una remissione sierologica non rappresenta un risultato completo se la persona rimane gravemente decondizionata.

Monitoraggio domiciliare di pressione o glicemia può essere utile quando produce informazioni dinamiche ma troppi dati possono generare rumore e ipervigilanza.

Baseline prima della terapia

Conoscere emocromo, funzione renale, epatica, pressione, composizione corporea e altri parametri prima di iniziare una terapia permette di distinguere problemi preesistenti da effetti successivi.

Una buona baseline evita interpretazioni retrospettive basate su ricordi incompleti.

Frequenza del monitoraggio

La frequenza dipende dalla velocità con cui il parametro può cambiare e dal rischio associato. Un farmaco appena iniziato può richiedere controlli ravvicinati mentre una remissione stabile permette intervalli più lunghi.

Controllare troppo spesso aumenta rumore e falsi allarmi senza necessariamente aumentare sicurezza.

Activity score e limiti

Indici compositi possono standardizzare il monitoraggio ma ogni score possiede limiti. Dolore da danno strutturale o fibromialgia può aumentare alcuni punteggi senza indicare la stessa quantità di infiammazione.

Il numero deve quindi essere interpretato insieme alla visita.

Wearable e dati domiciliari

Dispositivi indossabili possono fornire sonno, frequenza cardiaca e attività ma la precisione varia tra parametri. Il valore maggiore si trova spesso nel trend piuttosto che nel singolo dato.

Il monitoraggio non deve trasformare la persona in un osservatore continuo di ogni variazione fisiologica.

Fermati un attimo

Il valore di un esame dipende da quanto riesce a cambiare una decisione.

Tabella: monitoraggio integrato di attività, funzione, danno e sicurezza terapeutica.

Obiettivo del monitoraggio	Esempi di strumenti	Quando è particolarmente utile	Limite da ricordare
Attività di malattia	PCR/VES quando pertinenti, urine, proteinuria, calprotectina, imaging mirato	Quando il dato può modificare la terapia	Nessun marker è universale
Funzione d'organo	TSH/FT4, eGFR, C-peptide, forza, test del cammino	Per capire quanto l'organo stia realmente lavorando	Può restare alterata anche in remissione immunologica
Danno strutturale	Radiografie, ecografia, RM, biopsia in contesti selezionati	Per distinguere esiti permanenti da attività reversibile	Non descrive sempre l'attività del momento
Sicurezza terapeutica	Emocromo, transaminasi, creatinina, screening infettivo	Con farmaci immunomodulanti o immunosoppressori	Va personalizzato in base alla molecola
Comorbilità e resilienza	Composizione corporea, sonno, pressione, glicemia, capacità aerobica	Per ridurre fragilità e rischio globale	Richiede un'interpretazione longitudinale

Take home message

Monitorare bene significa seguire pochi parametri appropriati alla malattia, all'organo e alla terapia e interpretarli nel tempo.

Messaggi chiave

- Attività e danno devono essere separati.
- I trend sono spesso più utili dei valori isolati.
- Ogni organo richiede marker differenti.
- La funzione appartiene al monitoraggio.
- Più dati non significano automaticamente migliore cura.

Prevenire le riacutizzazioni

Una riacutizzazione indica un aumento dell'attività della malattia e non semplicemente un aumento dei sintomi. Infezioni, danno residuo, stress, sonno insufficiente e decondizionamento possono imitare un flare.

Controllo di fondo e aderenza

La prevenzione più importante consiste nel mantenere un controllo stabile della malattia. Una remissione ottenuta durante terapia non dimostra automaticamente che il processo sia scomparso.

Riduzioni e sospensioni devono essere programmate. La minima terapia efficace non coincide necessariamente con l'assenza completa di trattamento.

Infezioni e fattori individuali

Un'infezione può attivare il sistema immunitario oppure simulare una riacutizzazione. Aumentare indiscriminatamente l'immunosoppressione senza distinguere i due scenari può essere pericoloso.

Ogni persona può riconoscere pattern differenti legati a sonno, infezioni, esposizione solare nel lupus o specifiche fasi ormonali. Il dato personale acquista valore quando si ripete e viene confermato.

Resilienza

Preservare muscolo, stato nutrizionale e funzione cardiovascolare non impedisce ogni flare ma riduce la fragilità durante le fasi attive. L'esercizio deve essere modulato in relazione alla capacità di recupero.

Un piano scritto che definisce segnali di allarme e modalità di contatto riduce sia il rischio sia l'ansia.

Definire il proprio pattern di flare

Alcune malattie producono segnali riconoscibili prima di una riacutizzazione mentre altre cambiano senza sintomi evidenti. Registrare eventi realmente confermati può aiutare a riconoscere un pattern personale.

Un episodio isolato dopo una notte insonne non dimostra però causalità. La ripetizione e la coerenza aumentano il valore dell'osservazione.

Tapering e rischio di recidiva

Ridurre corticosteroidi o altri immunomodulatori troppo rapidamente può permettere la riattivazione. La velocità deve considerare durata della remissione, malattia, dose e danno potenziale.

Il desiderio di eliminare il farmaco deve essere bilanciato con il costo biologico di una nuova riacutizzazione.

Vaccinazioni e prevenzione infettiva

Ridurre le infezioni prevenibili limita sia il rischio diretto sia la possibilità che un'infezione complichi l'interpretazione di una fase sintomatica. Vaccini, igiene e gestione delle esposizioni devono essere adattati all'immunosoppressione.

La prevenzione non significa isolarsi dalla vita quotidiana.

Viaggi e continuità

Viaggi, fusi orari e cambi di routine possono alterare orari dei farmaci, sonno e accesso alle cure. Una pianificazione semplice riduce il rischio di dimenticanze e interruzioni.

Il piano deve includere disponibilità dei farmaci, documentazione essenziale e gestione delle emergenze rilevanti.

Fermati un attimo

Una riacutizzazione non dimostra che la persona abbia commesso un errore.

Take home message

La prevenzione riduce il rischio modificabile e soprattutto limita la probabilità che un flare temporaneo si trasformi in nuovo danno permanente.

Messaggi chiave

- Flare e aumento dei sintomi non sono sinonimi.
- Aderenza terapeutica è fondamentale.
- Infezione e riacutizzazione possono imitarsi.
- Sonno e carico fisico vanno adattati alla persona.
- Resilienza riduce le conseguenze anche quando il flare non è evitabile.

Il terreno autoimmune: predisposizione non significa destino

Il termine terreno autoimmune può essere utile soltanto se viene collegato a elementi biologici concreti. Genetica, epigenetica, barriere, metabolismo, microbiota, ormoni, sonno e composizione corporea descrivono condizioni che modificano la probabilità e la capacità di compenso.

Rischio e resilienza

Una predisposizione genetica può rimanere silente per tutta la vita. Il rischio biologico è probabilistico e dipende dall'interazione tra fattori predisponenti e protettivi.

La resilienza descrive la capacità di assorbire una perturbazione e recuperare funzione. Muscolo, sonno, nutrizione e salute cardiovascolare contribuiscono a questa riserva.

Modificabile e non modificabile

HLA, sesso biologico e parte della storia immunologica non possono essere cambiati. Fumo, sedentarietà, carenze, sonno insufficiente e alcune esposizioni possono invece essere migliorati.

Prevenire significa agire su ciò che è modificabile senza promettere che ogni malattia possa essere evitata.

Evitare pseudoscienza e colpevolizzazione

Il terreno non deve sostituire la diagnosi specifica né diventare una spiegazione generica per qualsiasi sintomo. Ogni intervento deve mantenere un collegamento con fisiologia e dati misurabili.

Una persona può seguire uno stile di vita eccellente e sviluppare comunque autoimmunità. Prevenzione e causalità non devono essere confuse.

Omeostasi e allostasi

L'omeostasi mantiene variabili entro intervalli compatibili con la funzione mentre l'allostasi permette di cambiare temporaneamente assetto per affrontare una richiesta. Stress, infezione e esercizio richiedono adattamenti che devono successivamente rientrare.

Un terreno vulnerabile può essere interpretato come una riduzione della riserva disponibile per questi adattamenti.

Barriere, metabolismo e riserva

Una barriera efficiente riduce il carico antigenico, un muscolo adeguato migliora la gestione del glucosio e un sonno regolare sostiene la coerenza circadiana. Questi elementi non cancellano l'autoreattività ma migliorano la fisiologia nella quale essa opera.

Il concetto di terreno acquista valore quando viene tradotto in funzioni concrete.

Prevenzione primaria e secondaria

Prima della malattia manifesta è ragionevole ridurre fumo, sedentarietà e carenze indipendentemente dal rischio autoimmune. Nelle persone con autoanticorpi o forte familiarità la sorveglianza può diventare più mirata.

La prevenzione deve evitare sia l'inerzia sia il trattamento di una malattia che non esiste.

Predisposizione e responsabilità

Una persona non sceglie HLA, sesso biologico, infezioni remote o gran parte delle esposizioni infantili. Anche i fattori modificabili operano dentro condizioni sociali e biologiche differenti.

Il concetto di terreno non deve quindi essere utilizzato per attribuire la malattia a un presunto stile di vita sbagliato.

Fermati un attimo

Il terreno non è una sentenza e non è un'entità invisibile. È il contesto biologico nel quale rischio e capacità di compenso si incontrano.

Take home message

Predisposizione non significa destino: una parte del rischio rimane immodificabile mentre un'altra parte può essere migliorata senza promesse irrealistiche.

Messaggi chiave

- Terreno deve essere definito scientificamente.
- Rischio genetico non equivale a destino.
- Resilienza dipende anche da riserve funzionali.
- La prevenzione agisce soprattutto sui fattori modificabili.
- La malattia non deve diventare una colpa personale.

Conclusioni: non spegnere semplicemente l'immunità ma comprenderne la disregolazione

L'autoimmunità non rappresenta semplicemente una guerra dell'organismo contro sé stesso. Rappresenta una perdita di precisione all'interno di una rete che deve continuamente decidere quando reagire, quanto reagire e quando fermarsi.

La parola centrale è regolazione

Tolleranza centrale e periferica, Treg, checkpoint, citochine e microambiente lavorano insieme per evitare che una normale capacità di riconoscere il self diventi danno.

Gli interferoni offrono un esempio particolarmente chiaro: la stessa famiglia di segnali può proteggere da un virus, sostenere una malattia autoimmune oppure essere utilizzata terapeuticamente.

Attività, danno e funzione

Una terapia può ridurre l'attività senza ricostruire automaticamente un tessuto già danneggiato. Riabilitazione, Exercise Physiology, nutrizione e supporto funzionale diventano quindi indispensabili dopo il controllo immunologico.

Il risultato clinico deve essere misurato anche attraverso ciò che la persona riesce a fare e non soltanto attraverso i biomarcatori.

La medicina deve organizzare la complessità

Genetica, metabolismo, microbiota, sonno, ormoni e ambiente non devono diventare una lista infinita di possibili cause. La buona medicina identifica i nodi principali, stabilisce priorità e verifica se l'intervento produce un beneficio reale.

Il traguardo non consiste in un sistema immunitario silenzioso. Consiste in una difesa capace di mantenere la migliore proporzione possibile tra protezione, tolleranza e riparazione.

Dalla guerra alla regolazione

Descrivere l'autoimmunità come una guerra contro sé stessi può essere intuitivo ma nasconde la continuità tra fisiologia e patologia. Gli stessi linfociti, anticorpi e citochine che proteggono l'organismo vengono utilizzati in una configurazione non più proporzionata.

Il problema fondamentale riguarda quindi l'organizzazione della risposta e non l'esistenza degli strumenti immunitari.

La precisione terapeutica

La farmacologia moderna si sposta progressivamente da un'immunosoppressione ampia verso bersagli più selettivi. Questo percorso non elimina tutti i rischi ma permette di intervenire sui nodi maggiormente coinvolti.

Parallelamente, la medicina integrata deve diventare altrettanto precisa e abbandonare protocolli identici per tutti.

Conservare la funzione

Il tempo rappresenta un fattore terapeutico. Prevenire un danno renale, articolare o neurologico è spesso più efficace che tentare di recuperare una struttura già perduta.

La diagnosi precoce e il treat-to-target assumono quindi un significato che va oltre il controllo dei sintomi.

Il traguardo fisiologico

Il sistema immunitario ideale non è silenzioso. Deve rispondere alle infezioni, partecipare alla riparazione e contribuire alla sorveglianza dei tessuti.

La prospettiva finale non consiste quindi nel silenziare l'immunità ma nel ricostruire, per quanto possibile, una regolazione capace di proteggere senza produrre danno.

Fermati un attimo

Quando la difesa perde la misura, il problema non consiste semplicemente nel fatto che reagisce troppo. Il problema consiste nel fatto che reagisce contro il bersaglio sbagliato, nel tessuto sbagliato o per un tempo eccessivo.

Take home message

La cura migliore cerca di controllare la risposta patologica preservando il più possibile la funzione utile dell'immunità e dell'intero organismo.

Messaggi chiave

- Autoimmunità significa soprattutto perdita di regolazione.
- La stessa citochina può essere protettiva, patogena o terapeutica in contesti differenti.
- Attività e danno non sono sinonimi.
- La funzione della persona rimane un endpoint clinico reale.
- La medicina integrata deve avere priorità, misura e verifica.

Glossario

AIRE — Proteina che contribuisce alla tolleranza centrale permettendo al timo di esprimere numerosi antigeni dei tessuti periferici.

ANA — Famiglia di autoanticorpi diretti contro strutture nucleari o citoplasmatiche. Una positività isolata non equivale automaticamente a connettivite.

Anergia — Stato nel quale un linfocita rimane vivo ma risponde in modo insufficiente al proprio antigene.

Antigene — Struttura riconoscibile dal sistema immunitario adattativo.

Autoanticorpo — Anticorpo diretto contro una struttura propria dell'organismo.

Autoimmunità — Presenza di una risposta immunitaria contro il self, che non coincide necessariamente con una malattia clinicamente manifesta.

BAFF — Fattore che sostiene sopravvivenza e maturazione dei linfociti B.

Citochina — Molecola di comunicazione che modifica attività, migrazione e differenziamento delle cellule.

Costimolazione — Insieme di segnali aggiuntivi necessari per una piena attivazione di molti linfociti T.

DAMP — Molecola propria che segnala danno quando compare in un compartimento o contesto inappropriato.

DMARD — Farmaco modificante il decorso di una malattia reumatica.

Efferocitosi — Rimozione delle cellule apoptotiche da parte dei fagociti.

Epigenetica — Regolazione dell'espressione genica che non modifica la sequenza del DNA.

Epitope spreading — Progressiva estensione della risposta verso nuovi epitopi.

HLA — Sistema di molecole che presenta peptidi ai linfociti T.

IFN — Interferone; famiglia di citochine che comprende tipi I, II e III.

Immunocomplesso — Complesso formato dall'unione tra antigene e anticorpo.

Immunometabolismo — Studio della relazione bidirezionale tra metabolismo cellulare e funzione immunitaria.

Inflammasoma — Complesso intracellulare che attiva specifiche vie infiammatorie in risposta a segnali di pericolo.

Linfocita B — Cellula adattativa capace di presentare antigeni e differenziarsi in plasmacellula.

Linfocita T — Cellula adattativa che riconosce antigeni presentati dalle molecole HLA.

Mimetismo molecolare — Somiglianza tra antigeni microbici e strutture proprie capace di favorire reattività crociata.

PAMP — Pattern molecolare associato a gruppi di microrganismi.

PRR — Recettore dell'immunità innata che riconosce PAMP o DAMP.

Remissione — Condizione di assenza o marcata riduzione dell'attività di malattia secondo criteri definiti.

Resilienza fisiologica — Capacità dell'organismo di affrontare una perturbazione e recuperare funzione.

Risoluzione — Processo attivo che conclude l'infiammazione e favorisce riparazione e ritorno alla funzione.

Treg — Linfocita T regolatorio che contribuisce alla tolleranza periferica.

Tolleranza centrale — Controllo dei linfociti autoreattivi durante la maturazione nel timo o nel midollo osseo.

Tolleranza periferica — Insieme dei sistemi che controllano i cloni autoreattivi presenti nei tessuti e nella circolazione.

Trigger — Fattore che può favorire l'inizio o la riattivazione di un processo in un sistema predisposto.

Curcuminoidi — Polifenoli della Curcuma longa studiati per effetti antinfiammatori e immunomodulatori; la biodisponibilità varia molto tra formulazioni.

Medicina del terreno — Approccio integrato ai fattori biologici modificabili che influenzano vulnerabilità, resilienza e recupero senza sostituire la terapia specifica della malattia.

N-acetilcisteina (NAC) — Derivato della cisteina e precursore del glutatione utilizzato anche come modulatore redox in specifici contesti clinici.

RPE — Rating of Perceived Exertion, scala di percezione soggettiva dello sforzo utilizzata per calibrare l'intensità dell'esercizio.

Bibliografia

1. Murphy K, Weaver C. Janeway's Immunobiology. 10th ed. New York: Garland Science; 2022.

2. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. Cell. 2008;133(5):775-787.

3. Goodnow CC, Sprent J, Fazekas de St Groth B, Vinuesa CG. Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity. Nature. 2005;435(7042):590-597.

4. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. Nature. 2008;454(7203):428-435.

5. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. Nat Rev Immunol. 2010;10(12):826-837.

6. Vanderlugt CL, Miller SD. Epitope spreading in immune-mediated diseases. Nat Rev Immunol. 2002;2(2):85-95.

7. O'Neill LAJ, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. Nat Rev Immunol. 2016;16(9):553-565.

8. Pearce EL, Pearce EJ. Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence. Immunity. 2013;38(4):633-643.

9. Hotamisligil GS. Foundations of immunometabolism and implications for metabolic health and disease. Immunity. 2017;47(3):406-420.

10. Mills EL, Kelly B, O'Neill LAJ. Mitochondria are the powerhouses of immunity. Nat Immunol. 2017;18(5):488-498.

11. Murphy MP, O'Neill LAJ. Krebs cycle reimagined: the emerging roles of succinate and itaconate as signal transducers. Cell. 2018;174(4):780-784.

12. Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. Nat Med. 2019;25(12):1822-1832.

13. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. Nature. 2014;510(7503):92-101.

14. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. Cell. 2014;157(1):121-141.

15. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. Nature. 2016;535(7610):75-84.

16. Thaiss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. Nature. 2016;535(7610):65-74.

17. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. Nat Rev Immunol. 2009;9(11):799-809.

18. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. N Engl J Med. 1998;338(3):171-179.

19. Tracey KJ. The inflammatory reflex. Nature. 2002;420(6917):853-859.

20. Pavlov VA, Tracey KJ. Neural regulation of immunity: molecular mechanisms and clinical translation. Nat Neurosci. 2017;20(2):156-166.

21. Besedovsky L, Lange T, Haack M. The sleep-immune crosstalk in health and disease. Physiol Rev. 2019;99(3):1325-1380.

22. Scheiermann C, Gibbs J, Ince L, Loudon A. Clocking in to immunity. Nat Rev Immunol. 2018;18(7):423-437.

23. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. Biochem Soc Trans. 2017;45(5):1105-1115.

24. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine. Scand J Med Sci Sports. 2015;25 Suppl 3:1-72.

25. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, et al. The anti-inflammatory effects of exercise. Nat Rev Immunol. 2011;11(9):607-615.

26. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016;388(10055):2023-2038.

27. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2011;365(23):2205-2219.

28. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. N Engl J Med. 2017;376(10):957-970.

29. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2011;365(22):2110-2121.

30. Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16039.

31. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's syndrome. N Engl J Med. 2018;378(10):931-939.

32. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. Lancet. 2017;390(10103):1685-1699.

33. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. Lancet. 2017;389(10080):1741-1755.

34. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. Lancet. 2017;389(10080):1756-1770.

35. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. Lancet. 2018;391(10115):70-81.

36. Sollid LM, Jabri B. Triggers and drivers of autoimmunity: lessons from coeliac disease. Nat Rev Immunol. 2013;13(4):294-302.

37. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. Lancet. 2014;383(9911):69-82.

38. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes. Diabetes Care. 2015;38(10):1964-1974.

39. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):391-397.

40. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. N Engl J Med. 2016;375(16):1552-1565.

41. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. N Engl J Med. 2018;378(2):169-180.

42. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. Lancet. 2018;391(10130):1622-1636.

43. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. Science. 2022;375(6578):296-301.

44. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med. 2018;378(12):1132-1141.

45. Anderson MS, Venanzi ES, Klein L, et al. Projection of an immunological self shadow within the thymus by the AIRE protein. Science. 2002;298(5597):1395-1401.

46. Mathis D, Benoist C. Aire. Annu Rev Immunol. 2009;27:287-312.

47. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al. Treating rheumatoid arthritis to target. Ann Rheum Dis. 2010;69(4):631-637.

48. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. Nat Rev Immunol. 2017;17(4):233-247.

49. Irwin MR. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health. Nat Rev Immunol. 2019;19(11):702-715.

50. Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. Nature. 2016;535(7610):56-64.

51. Bennett L, Palucka AK, Arce E, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. J Exp Med. 2003;197(6):711-723.

52. PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. Lancet. 1998;352(9139):1498-1504.

53. Goel RR, Kotenko SV, Kaplan MJ. Interferon lambda in inflammation and autoimmune rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol. 2021;17(6):349-362.

54. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. N Engl J Med. 2019;381(7):603-613.

59. Javadi F, Ahmadzadeh A, Eghtesadi S, et al. The effect of quercetin on inflammatory factors and clinical symptoms in women with rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized controlled trial. J Am Coll Nutr. 2017;36(1):9-15.

58. Khojah HMJ, Ahmed S, Abdel-Rahman MS, Elhakeim EH. Resveratrol as an effective adjuvant therapy in the management of rheumatoid arthritis: a clinical study. Clin Rheumatol. 2018;37(8):2035-2042.

57. Lai ZW, Hanczko R, Bonilla E, et al. N-acetylcysteine reduces disease activity by blocking mammalian target of rapamycin in T cells from systemic lupus erythematosus patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2012;64(9):2937-2946.

56. Chandran B, Goel A. A randomized, pilot study to assess the efficacy and safety of curcumin in patients with active rheumatoid arthritis. Phytother Res. 2012;26(11):1719-1725.

55. Zeng L, Yang T, Yang K, Yu G, Li J, Xiang W, Chen H. Efficacy and safety of curcumin and Curcuma longa extract in the treatment of arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Immunol. 2022;13:891822.

Nota bibliografica

La bibliografia è essenziale e trasversale ma include i riferimenti fondamentali per i principali meccanismi discussi, compresi tolleranza immunologica, immunometabolismo, microbiota, interferoni, lupus, sclerosi multipla e diabete di tipo 1. Linee guida, criteri classificativi e possibilità terapeutiche devono essere verificati nelle future edizioni perché la gestione delle malattie autoimmuni evolve rapidamente.

L'Autore



Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico, con una formazione multidisciplinare nelle scienze biomediche e numerosi percorsi di alta specializzazione nell'ambito della fisiologia, nutrizione, nutraceutica, fitoterapia, biomeccanica.

L'intero percorso professionale si è sviluppato in ambito medico, in costante collaborazione con medici specialisti e altri professionisti sanitari. Questa esperienza gli ha consentito di coniugare il rigore delle scienze di base con le esigenze della pratica clinica, sviluppando una visione integrata dei meccanismi fisiologici e fisiopatologici che regolano l'organismo umano.

Dal 1988 si dedica allo studio del metabolismo, dell'infiammazione cronica, della bioenergetica cellulare e delle interazioni tra i sistemi che mantengono l'omeostasi.

La sua attività è orientata a integrare le conoscenze della fisiologia classica con le più recenti evidenze della ricerca scientifica, promuovendo un approccio che considera la terapia farmacologica e gli interventi sul terreno biologico come strumenti complementari di un'unica strategia terapeutica.

«Biochimica, fisiologia e biofisica compongono il linguaggio della medicina: comprenderne i meccanismi aumenta la consapevolezza riguardo salute, malattia e cura.»

giovannichetta.com

Copyright e note legali

Versione 1.2 – 2026

© 2026 Giovanni Chetta. Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione, anche parziale, del presente documento senza preventiva autorizzazione scritta dell'Autore, salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di diritto d'autore.

Le informazioni contenute in questa guida hanno finalità esclusivamente divulgative ed educative e non sostituiscono il parere del medico o di altri professionisti sanitari qualificati. Ogni decisione diagnostica o terapeutica deve essere presa nell'ambito di una valutazione clinica individuale.

Questa guida potrà essere periodicamente aggiornata alla luce delle nuove evidenze scientifiche. La versione riportata in copertina o frontespizio e/o in questa pagina identifica il testo di riferimento.

Chiusura

Il sistema immunitario deve difendere senza distruggere, reagire senza perdere il controllo e ricordare senza trasformare il self in un nemico. Quando questa capacità di misura viene compromessa può nascere l'autoimmunità.

Comprendere i meccanismi permette di superare sia la paura di un sistema immunitario percepito come incontrollabile sia l'illusione di poter correggere una malattia complessa attraverso una singola molecola, una singola dieta o un singolo esame.

La medicina integrata acquista valore quando protegge prima di tutto l'organo, controlla la malattia e contemporaneamente migliora il terreno biologico misurabile attraverso alimentazione, Exercise Physiology, sonno, ritmi circadiani, composizione corporea, microbiota, correzione delle carenze e riduzione delle esposizioni sfavorevoli.

Il traguardo più realistico e più fisiologico non è un sistema immunitario silenzioso ma un sistema immunitario capace di ritrovare, per quanto possibile, la propria misura.