

L'ipererotismo dell'adulto si osserva per lo più in corso di *malattie organiche a carico del pavimento del III ventricolo* (encefaliti, meningite tubercolare), in corso di *malattie mentali* (oligofrenia) e nei *tumori funzionanti di gonadi e surrene* (con iperandrogenismo o iperestrinismo).

Nei pazienti con aterosclerosi cerebrale rappresenta un chiaro sintomo di evoluzione verso la demenza.

La *frigidità* si manifesta con una *riduzione della libido* e, nella femmina, anche con *assenza dell'orgasmo*: tale ultima condizione è tuttavia registrabile in una larga percentuale di donne normali, per lo più a causa della brevità del rapporto sessuale che le viene offerto dal *partner*.

Le cause che più di frequente si accompagnano a frigidità sono rappresentate da alcune *malattie endocrine* (acromegalia, morbo di Cushing, tireotossicosi, ipotiroidismo, ipogonadismo primario, morbo di Addison), *malattie debilitanti* (stati cachettici, cirrosi epatica, diabete mellito, alcolismo, tossicodipendenze), *terapie ormonali* nel maschio (ciproterone o estrogeni) e da *cause psicogene*.

Tra le cause di *impotentia coeundi*, la *disfunzione erettile* è la più frequente. La sua etiogenesi può risiedere: a) nel *difettoso apporto di sangue arterioso* all'apparato genitale maschile (sindrome di Lèriche, arteriosclerosi delle arterie iliache interne e delle pudende); b) *eccessivo scarico venoso* attraverso la rapida fuga di sangue dai corpi cavernosi.

Altre cause di impotenza sono rappresentate da *processi distruttivi dei centri spinali dell'erezione* (S2-S3), come avviene nelle mieliti trasverse, nella sclerosi multipla a localizzazione lombo-sacrale e nella tabe dorsale; in *malattie endocrine con ipoandrogenismo*, e nelle più frequenti condizioni di *inibizione psichica*.

Tra le *alterazioni dell'eiaculazione*, la forma più comune è l'*eiaculazione precoce* la cui genesi va ricercata per lo più in uno stato di "ansia da prestazione" che determina una nevrosi da insoddisfazione sia nel maschio che nella propria compagna.

Il *priapismo* (condizione di persistente e dolorosa erezione), è determinato da un notevole rallentamento del ritorno venoso dai corpi cavernosi o, più frequentemente, dalla trombosi delle vene di scarico (come si verifica nel corso di patologie ematologiche quali leucemie, trombocitemie e policitemie).

La *dispareunia*, cioè la mancata attitudine al coito ed alla partecipazione ad esso da parte della donna, riconosce *cause organiche* (malattie vulvari e/o vaginali) o *funzionali*, come il *vaginismo*: contrazioni patologiche delle pareti della vagina che impediscono la penetrazione del membro.

In età avanzata, la fisiologica involuzione della mucosa vulvo-vaginale, con la sua secchezza dovuta al deficit secretivo e con il restringimento del canale vaginale, determina un vero e proprio ostacolo meccanico al rapporto che potrebbe realizzarsi solo in modo doloroso.

## SINTOMI GENERALI DI INTERESSE INTERNISTICO

### VOMITO

Il *vomito* è caratterizzato da una rapida e forzata espulsione di materiale alimentare, o di altra natura, attraverso la bocca. Generalmente è preceduto da una sgradevole sensazione di *nausea*, accompagnata da *sudorazione fredda*, *pallore* cutaneo e *scialorrea*. Tale riflesso si realizza attraverso a) rilasciamento della muscolatura dell'esofago, b) contrazione violenta del diaframma e dei muscoli addominali, c) chiusura della glottide e sollevamento del velopendulo.

A seconda del contenuto del materiale vomitato si parlerà di *vomito alimentare, biliare, caffèano, fecaloide*, ecc.

Ricordiamo inoltre come il vomito possa essere determinato dall'eccitazione del centro nervoso specializzato da parte di *sostanze tossiche* endogene che si liberano nel corso di *uremia, chetoacidosi diabetica, insufficienza epatica*, ovvero possa essere il segno di uno stato di *ipertensione endocranica* (*vomito a getto*, non accompagnato da nausea): in tale ultimo caso, la sintomatologia è caratterizzata dalla presenza anche di cefalea, bradicardia e papilla da stasi.

### SINGHIOZZO

Il *singhiozzo* è un atto riflesso coordinato da un centro integratore bulbare, da vie afferenti vagali e da vie efferenti freniche destinate al diaframma. Consiste in una repentina inspirazione, che comporta una brusca riduzione della pressione endotoracica, e chiusura rumorosa dell'epiglottide. Si osserva singhiozzo in corso di *rigurgito acido* dallo stomaco in esofago: tale condizione è per lo più transitoria ed autolimitante. Può tuttavia costituire sintomo di rilievo in corso di *occlusione intestinale, perforazione* di stomaco o duodeno, *pleuriti* diaframmatiche e *peritoniti* generalizzate.

### STARNUTO

Lo *starnuto* costituisce, insieme alla tosse, un riflesso di protezione delle vie respiratorie. Viene stimolato da terminazioni sensitive presenti nella mucosa nasale che decorrono nei nervi olfattivo e trigemino. È preceduto da un atto di profonda inspirazione con chiusura della glottide; la successiva fase espiratoria termina con la riapertura brusca della glottide e l'esplosiva espirazione a bocca chiusa. Lo starnuto si verifica in corso di *irritazione della mucosa nasale* per inalazione di polveri o gas, e nelle comuni riniti acute, e costituisce il sintomo cardinale dell'*oculorinite allergica*.

### TOSSE

La *tosse* rappresenta il sintomo più costante delle affezioni respiratorie. È un fenomeno riflesso che protegge le vie aeree dall'ingresso di corpi estranei e dall'accumulo di secrezioni, favorendone la loro espulsione. Il riflesso della tosse è coordinato da un centro integratore bulbare, da vie afferenti ed efferenti e la sua realizzazione avviene per stimolazione di recettori faringei

(nervo glosso-faringeo) e di recettori laringei, tracheali e bronchiali (nervo vago). Da segnalare inoltre la presenza di fibre afferenti di pertinenza pleurica ed esofagea: l'arco efferente comprende il nervo laringeo inferiore che interviene nella chiusura della glottide, ed i nervi spinali che determinano contrattura dei muscoli toraco-addominali.

L'atto della tosse è caratterizzato da diverse fasi: all'inizio del fenomeno, lo stimolo responsabile è causa di un'inspirazione profonda e rapida cui segue la chiusura della glottide, il rilassamento del diaframma e la contrattura dei muscoli espiratori intercostali; in tal modo la pressione vigente nelle vie aeree, nel torace e nell'addome (fase compressiva) aumenta significativamente. Segue l'improvvisa apertura della glottide, con caduta della pressione intratoracica, ed il diaframma viene proiettato verso l'alto: l'ampio gradiente pressorio che in quel momento si realizza tra vie aeree ed atmosfera fa sì che l'aria venga espulsa violentemente dalla cavità orale verso l'esterno.

I tipi principali di tosse sono due:

- la *tosse secca*, il cui fenomeno acustico è rappresentato dalla vibrazione delle corde vocali in quanto non è presente espettorazione (laringiti, tracheiti e irritazioni bronchiali non essudative, processi irritativi della pleura);
- la *tosse umida* (o grassa), che generalmente si accompagna ad espettorazione e riconosce nella sua etiogenesi, oltre al rumore della tensione delle corde vocali, quello provocato dal movimento delle secrezioni in un tratto dell'albero respiratorio (bronchiti acute e croniche, bronchiectasie, escavazione di processi tubercolari, edema polmonare, ecc.).

## Espettorato

L'*espettorazione* rappresenta l'atto attraverso cui viene eliminato all'esterno materiale che proviene dall'albero respiratorio. Il materiale emesso è l'*espettorato*.

Si distinguono diversi tipi di espettorato:

- *mucoso*, di aspetto biancastro, perlaceo, filante costituito quasi esclusivamente da muco (fasi iniziali della bronchite acuta);
- *muco-purulento*, di aspetto giallastro o verdastro, opaco (bronchite in fase secretiva, broncopolmonite, bronchiectasie, ascesso polmonare);
- *purulento*, con emissione di pus (ascessi pleuro-polmonari o sottodiaframmatici);
- *sieroso*, di aspetto schiumoso e talora tinto di rosa per la presenza di sangue (edema polmonare acuto), o di aspetto limpido incolore come l'acqua (rottura in un bronco di una cisti da echinococco polmonare);
- *fibrinoso*, con forma a stampo dei bronchi da cui proviene (bronchite fibrinosa, asma bronchiale);
- *emorragico*: può essere costituito da sangue puro (*emottisi*, da cancro del polmone, processi escavativi tubercolari, infarto polmonare, stenosi serrata della valvola mitrale); ovvero può essere presente sotto forma di striature di sangue (*emoftee*, da bronchiectasie); ovvero *rugginoso*, denso e vischioso (fase di epatizzazione rossa della polmonite lobare).

## SOSPIRO

Il *sospiro* è caratterizzato da un lento, profondo e prolungato atto inspiratorio che si accompagna ad un parziale restringimento delle corde vocali che lo rende rumoroso (nevrosi depressive, tristezza, angoscia, ipossiemie cerebrali).

## DISPNEA

La *dispnea*, che dal punto di vista clinico si estrinseca con una sintomatologia caratterizzata da una spiacevole *difficoltà respiratoria*, ed il cui elemento di percezione soggettiva più importante è la fame d'aria, rappresenta un sintomo cardine di molte patologie cardiache e respiratorie.

Per una descrizione più dettagliata dei diversi tipi di dispnea, si rinvia al *Capitolo 2 – Paragrafo Segni vitali*.

## CARDIOPALMO E PALPITAZIONI

Il *cardiopalmò* è la sensazione che il paziente avverte del proprio battito cardiaco (così come l'*arteriopalmò* è la sensazione soggettiva della pulsazione delle proprie arterie che si verifica nelle condizioni che si accompagnano ad aumento della pressione differenziale).

Generalmente nel soggetto normale il cardiopalmò non viene registrato se non come fisiologica conseguenza di importanti sforzi fisici in grado di determinare tachicardia ed aumento della gittata sistolica.

Le cause del cardiopalmò sono essenzialmente le seguenti:

- *tachicardie e tachisistolie* (*morbo di Flajani-Basedow, adenoma tossico di Plummer, feocromocitoma, tachicardia parossistica, aritmia completa da fibrillazione atriale*) (Fig. 1-2);
- *aumento della gittata sistolica* (*ipertiroidismo, insufficienza valvolare aortica, anemie severe, ecc.*);
- *cardiomegalia* (*ipertrofie ventricolari sinistre e destre, scompenso cardiaco*).

Le *palpitazioni* sono, invece, anormali sensazioni transitorie del battito cardiaco dovute per lo più alla presenza di battiti ectopici sopraventricolari o ventricolari (*extrasistoli*) o ad episodi di *tachicardia* o *tachiaritmia* (Fig. 1-3).

## VERTIGINE

La *vertigine* è la sensazione di capogiro avvertita dal paziente – come personale rotazione nello spazio (*vertigine soggettiva*) o come rapida rotazione degli oggetti esterni (*vertigine oggettiva*) – con incapacità di mantenere il normale equilibrio: il paziente può essere costretto a chiudere gli occhi e ad aggrapparsi a qualche sostegno che lo circonda per evitare di cadere a terra. Spesso la vertigine si accompagna a sintomi di ordine vegetativo come pallore, sudorazione e nausea.

*Vertigini vestibolari*: sono dovute a compromissione funzionale o anatomica del labirinto (sindrome di Menière, lesioni traumatiche, labirintiti virali o tossiche, ecc.).

*Vertigini centrali*: sono dovute a lesioni che interessano le strutture nervose che regolano l'equilibrio (tumori o ischemie cerebellari, sclerosi multipla, ecc.).

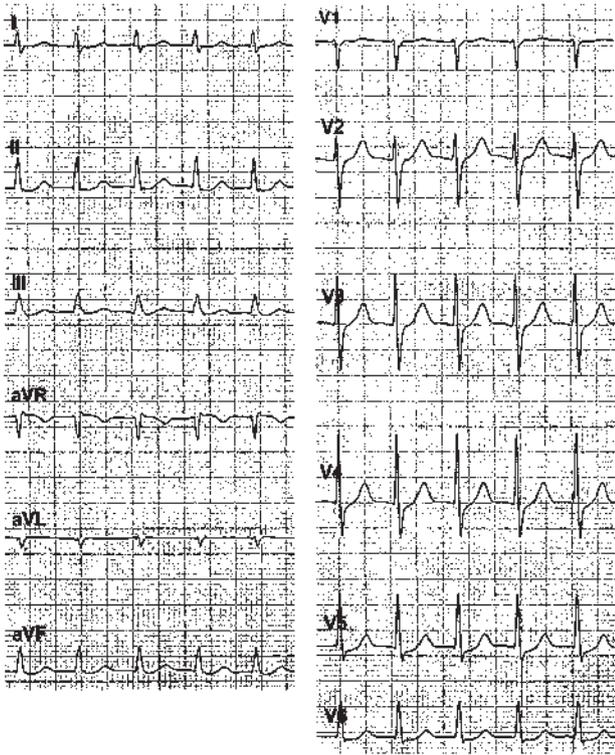


FIGURA 1-2

Tachicardia parossistica sopraventricolare a frequenza 130/min.

## PRURITO

Il *prurito* è la sensazione di irrefrenabile desiderio di grattarsi. Il grattamento comporta escoriazioni cutanee lineari che si ricoprono di sottili croste siero-ematiche (*lesioni da grattamento*).

Il prurito può interessare la maggior parte della superficie corporea (*prurito generalizzato*) o solo alcune aree di essa (*prurito localizzato*: tipico quello anale, vulvare, scrotale, al terzo inferiore di gamba, ecc.).

Nella maggior parte dei casi il prurito è dovuto alla liberazione a livello cutaneo di *istamina* o di *sostanze istamino-simili*.

Le cause del prurito possono essere *endogene* od *esogene*.

Il *prurito da cause endogene* è legato a diversi possibili fattori etiopatogenetici: *allergie* a farmaci o alimenti, che si associa a manifestazioni orticarioidi; *epatopatie colestatiche*, per il passaggio in circolo di sali biliari; *insufficienza renale cronica*, per la funzione emuntoria alternativa svolta dalla cute nei confronti di tossici endogeni come l'ammoniaca e l'urea; *diabete*



FIGURA 1-4

*Sarcoptes scabiei hominis*.

*mellito*, per lo più localizzato a livello genitale a causa di un'irritazione locale indotta dalla glicosuria o da lesioni micotiche delle pieghe inguinali (*intertrigine*); *senectus*, per la perdita della normale elasticità della cute dovuta all'età avanzata.

Il *prurito da cause esogene* di più frequente riscontro è dovuto al contatto con *agenti fisico-chimici* (detersivi, polveri irritanti, indumenti, ecc.) o all'infezione *da parte di parassiti* (scabbia, pediculosi, oxiuriasi, tricomoniasi, ecc.) (Fig. 1-4).

## DOLORE

Il *dolore* è una sensazione spiacevole percepita dal paziente con estremo disagio. Può presentarsi in *forma acuta* (ferite, traumi, interventi chirurgici, malattie acute come la calcolosi biliare o renale, ecc.) o *cronica*, nel qual caso può durare per settimane o mesi in rapporto con la patologia di base.

La cute, le strutture somatiche profonde (muscoli, tendini, legamenti ed ossa) ed i visceri sono dotati di *recettori* e di proprie *vie afferenti*.

I *recettori* sono distribuiti nelle *zone algogene*, cioè in distretti dell'organismo dotati di sensibilità dolorifica. Il sintomo-dolore è dovuto ad una stimolazione (fisica o chimica) di tali recettori o ad irritazione delle vie nervose o dei centri specifici della sensibilità dolorifica.

La mappa della *sensibilità radicolare* è rappresentata da *dermatomeri* che corrispondono alle radici spinali di senso: 7 cervicali (C1-C7), 12 dorsali (T1-T12), 5 lombari (L1-L5) e 5 sacrali (S1-S5). Il volto è innervato dai rami *oftalmico*, *mascelare superiore* e *mandibolare* del V paio dei nervi cranici (trigemino) (Fig. 1-5).

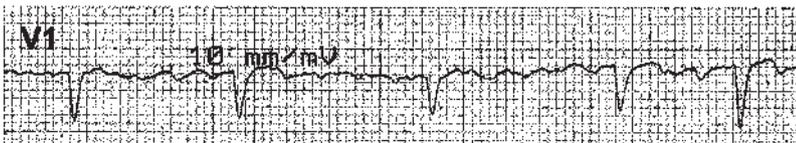
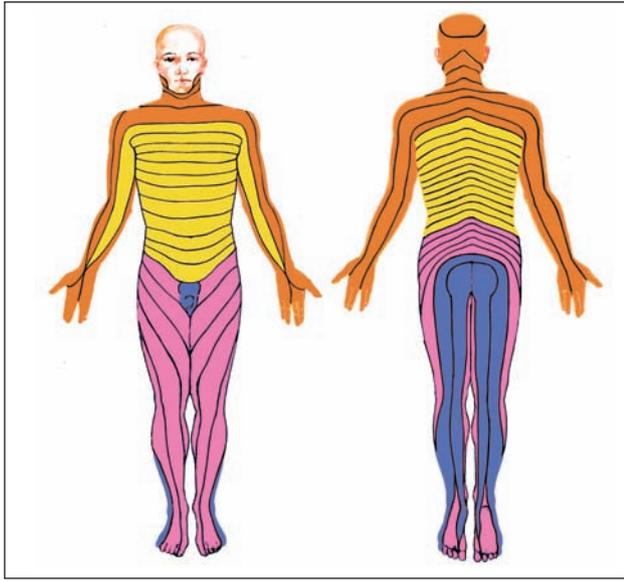


FIGURA 1-3

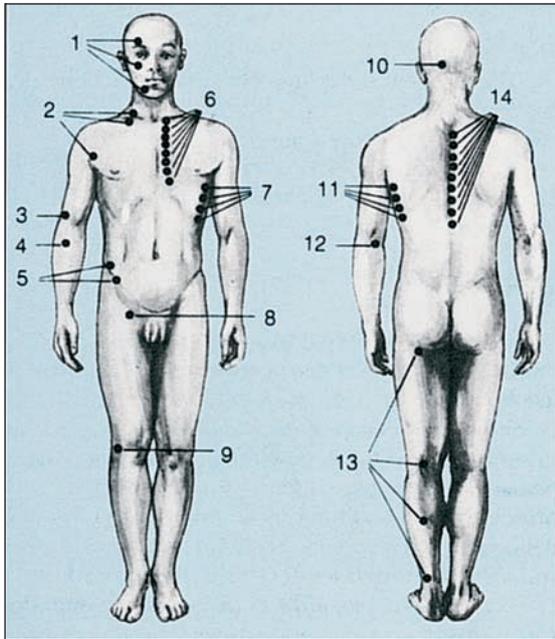
Aritmia completa da fibrillazione atriale: si noti la presenza delle caratteristiche onde f.



**FIGURA 1-5**  
In arancio i dermatomeri cervicali; in giallo i dermatomeri toracici; in viola i dermatomeri lombari; in azzurro i dermatomeri sacrali.

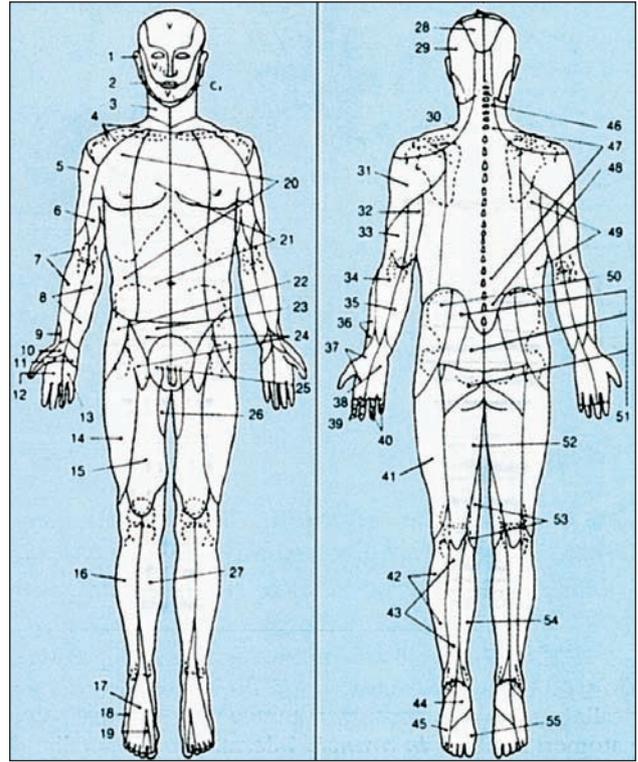
La mappa della *sensibilità cutanea tronculare* comprende i territori innervati dai singoli nervi di senso (Fig. 1-6).

L'impulso dolorifico che proviene dalla periferia raggiunge i *gangli radicalari* (nel caso del trigemino, il ganglio di



**FIGURA 1-7**  
I principali punti di Valleix.

1) Trigemino. 2) Plesso brachiale. 3) N. radiale. 4) N. mediano. 5) N. ileo ipogastrico. 6) NN. intercostali, punti parasternali. 7) NN. intercostali, punti laterali. 8) N. femorale. 9) N. sciatico. 10) N. sottoccipitale. 11) NN. intercostali, punti laterali. 12) N. ulnare. 13) N. sciatico. 14) NN. intercostali, punti paravertebrali.



**FIGURA 1-6**  
Topografia tronculare della sensibilità.

1) N. occipitale. 2) N. grande auricolare. 3) N. cutaneo del collo. 4) N. sopraclavicolar (P. cervicale). 5) N. circonflesso. 6) N. cutaneo brachiale interno. 7) N. muscolo radiale. 8) N. muscolo cutaneo ulnare. 9) R. superficiale (radiale). 10) R. palmare (mediano). 11) R. palmare (ulnare). 12) N. mediano. 13) N. ulnare. 14) N. femorocutaneo. 15) N. crurale. 16) N. cutaneo peroniero. 17) N. muscolo cutaneo. 18) N. safeno esterno. 19) N. tibiale anteriore. 20) R. cutanei laterali dei nervi intercostali. 21) R. cutanei ventrali dei nervi intercostali. 22) N. ipogastrico cutaneo ventrale. 23) N. ilioipogastrico cutaneo ventrale. 24) N. genito crurale. 25) N. ilioinguinale. 26) N. otturatore. 27) N. safeno interno. 28) N. grande occipitale. 29) N. piccolo occipitale. 30) R. plesso cervicale. 31) N. circonflesso. 32) N. accessorio brachiale cutaneo interno. 33) N. brachiale cutaneo dorsale. 34) N. cutaneo radiale. 35) N. cutaneo ulnare. 36) N. muscolo cutaneo. 37) R. superficiali (radiale). 38) R. superficiali (ulnare). 39) N. mediano. 40) N. ulnare. 41) N. femoro-cutaneo. 42) N. cutaneo peroniero. 43) N. surale. 44) N. tibiale posteriore. 45) N. plantare esterno. 46) R. cutanei dorsali (nervi spinali) cervicali. 47) R. cutanei dorsali toracici. 48) R. cutanei dorsali lombari. 49) R. cutanei laterali (nervi intercostali). 50) N. ilio-ipogastrico. 51) R. posteriori sacrali. 52) N. cutaneo femorale dorsale. 53) R. cutanei del N. otturatorio. 54) R. safeno interno. 55) N. plantare interno.

Da G. Campailla.

Gasser); da qui l'impulso raggiunge le cellule delle *corna posteriori del midollo spinale* (nel caso del V paio dei nervi cranici, lo specifico *nucleo sensitivo del trigemino*). Gli assoni di queste cellule raggiungono la colonna laterale bianca del midollo spinale costituendo il *fascio spino-talamico*: questo, dopo aver reclutato le fibre sensitive del trigemino a livello del tronco dell'encefalo, raggiunge il *talamo ottico*, principale nucleo sottocorticale della sensibilità, che elabora gli stimoli dolorosi e li trasmette alla *corteccia fronto-parietale*.

Il *dolore tronculare* è causato da stimoli algogeni che interessano un tronco nervoso periferico (*nevralgia di una singola branca del trigemino, nevralgie intercostali, ecc.*). In fase acuta è possibile evocare viva dolorabilità alla pressione dei punti di emergenza del nervo colpito (punti di Valleix) (Fig. 1-7).

## SEMEIOTICA DERMATOLOGICA

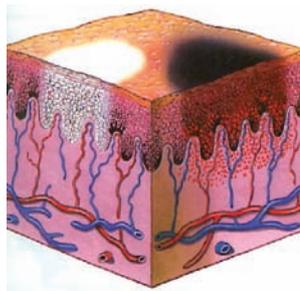
### MACULA

Viene definita come:

modificazione del colorito cutaneo in assenza di infiltrazione o rilevatezza della lesione stessa (Fig. 2-19). Può essere:

■ eritematosa o eritema, da iperemia attiva;

- cianematosa o cianema, da iperemia passiva;
- anemica, da difetto di vascolarizzazione;
- emorragica, da soffiatura nei tessuti superficiali;
- vascolare, da alterazione vasale;
- pigmentaria, da variazione quantitativa del pigmento melanico:
  - ipercromiche (nevi pigmentari, lentigo, ecc.);
  - ipocromiche ed acromiche (nevi acromici, vitiligine, ecc.);
  - da sostanze esogene (tatuaggi).



**FIGURA 2-19**

Macula.



**FIGURA 2-20**

Esempio di macula: si presenta comunemente come una lesione eritematosa di colorito roseo, può manifestarsi in elemento singolo, come nell'eritema fisso da farmaci, o in più elementi variamente distribuiti come nel caso di esantemi virali o di tossidermie iatrogene.



**FIGURA 2-21**

Numerosi elementi eritemato-maculosi sulla superficie flessoria degli arti superiori. Il coinvolgimento palmare indica l'aspetto proprio del sifiloderma roseolico, che si osserva nella fase secondaria della sifilide precoce.

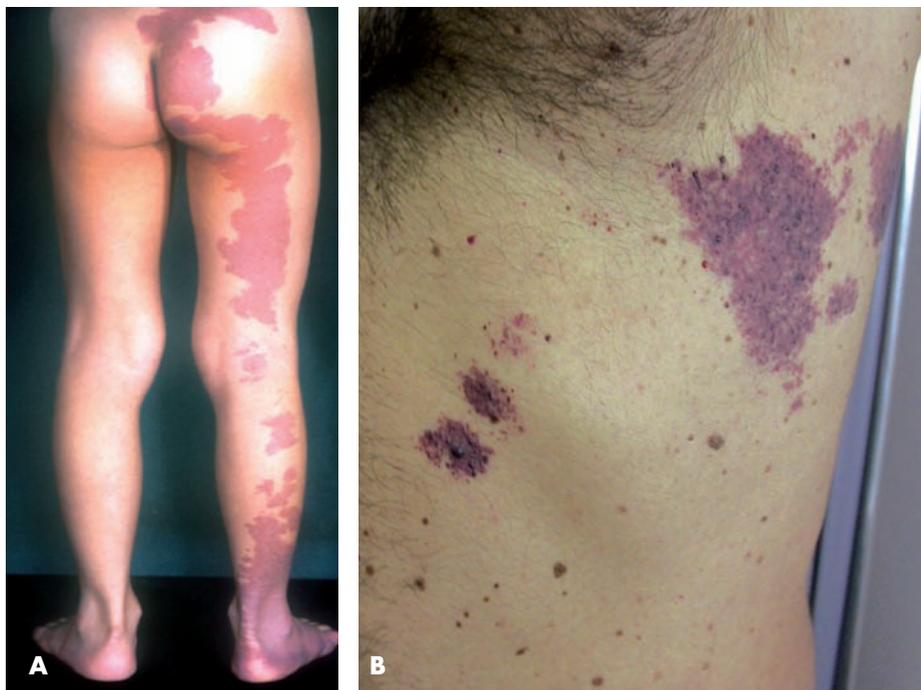
**FIGURA 2-22**

Esantema eritemato-maculoso roseoliforme. Particolare del tronco.



**FIGURA 2-23**

Lesioni eritematose figurate o lesioni a coccarda; sono costituite da lesioni eritematose anulari grossolanamente ovalari a volte figurate e di dimensioni varie a seconda della patologia. L'anello esterno, frequentemente di colorito rosso vivo, circonda un'area di cute di colorito roseo spento, a volte leggermente edematosa. Tali lesioni "a bersaglio", possono essere centrate da una vescicola o da una bolla. Costituiscono di frequente la manifestazione cutanea di patologie da farmaci o virali. Configurano l'aspetto dell'eritema essudativo polimorfo. Il coinvolgimento delle mucose con lesioni di tipo erosivo completa il quadro dell'eritema polimorfo nella Sindrome di Stevens-Johnson.

**FIGURA 2-24**

**A, B.** Lesione eritematosa di colorito rosso vinoso, non rilevata sul piano cutaneo, a disposizione dermatomerica, come si osserva nell'angioma piano. La distribuzione zosteriforme spesso è presente in alcune sindromi angiomatose complesse.

**FIGURA 2-25**

Efelidi: macule ipercromiche di colorito bruno localizzate in sedi fotosposte.

**FIGURA 2-26**

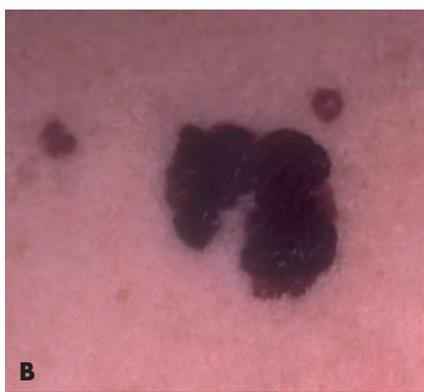
Chiazza mongolica: macchie o macule di grandi dimensioni, già presenti alla nascita, localizzate prevalentemente al dorso per lo più in sede lombosacrale dal colorito bluastro. Il tipico colore è dovuto alla localizzazione in sede dermica profonda o ipodermica del pigmento melanico.

**FIGURA 2-27**

Vitiligine: macule ipopigmentate acquisite con bordo irregolare, netto, talvolta iperpigmentato, secondario a scomparsa dei melanociti e conseguente assenza di pigmento melanico. La disposizione simmetrica e generalizzata configura l'aspetto clinico della Vitiligo Major. La localizzazione può essere presente nelle aree periorificali o alle pieghe. Tale aspetto clinico ha suggerito l'ipotesi che, oltre ad un danno di tipo autoimmune, un ruolo importante possa essere svolto dai traumi. È frequentemente associata a tiroidite e gastrite autoimmune o ad altre patologie di questo tipo.

**FIGURA 2-28**

Nevo di Sutton o vitiligine perinevica: clinicamente si apprezza una zona di depigmentazione a margini solitamente netti che circonda un nevo spesso in rilievo, di tipo composto. La sede più frequente è rappresentata dal dorso ed insorge spesso in piccoli pazienti atopici. Nonostante l'aspetto apparentemente inquietante rappresenta un fenomeno di regressione spontanea della lesione nevica ed è segnato da assoluta benignità.

**FIGURA 2-29**

**A, B, C.** Melanoma a diffusione superficiale (SSM): si presenta come una macula iperpigmentata, di colorito bruno-nerastro, di dimensioni superiori a 5 mm, di morfologia irregolare per la presenza di estroflessioni del pigmento, con completa assenza di simmetria, che riflette l'anarchia della produzione melanica da parte delle cellule melanomatoze. Spesso irregolare anche nella distribuzione del pigmento e nella varietà cromatica, può presentare fenomeni di regressione con comparsa di aree acromiche, oppure ulcerazioni o proliferazioni di tipo nodulare in seno al tumore primitivo. Dette alterazioni secondarie denunciano sempre un'evoluzione con invasione dermica, ed aggravamento dell'indice prognostico del melanoma.

**FIGURA 2-30**

**A, B.** Petecchie: macule purpuriche di colorito rosso rubino o violaceo, solitamente di piccole dimensioni, a volte confluenti in chiazze di aspetto emorragico, la cui caratteristica semeiologica è la persistenza della lesione alla diascopia. Sono spesso distribuite agli arti inferiori, ma ogni distretto cutaneo può essere coinvolto, come si osserva nel particolare della regione addominale. Dette lesioni configurano il quadro clinico cutaneo della porpora.







- 16 siti
- Facili da localizzare
- Non presente una gradazione
- Punteggio da 0 a 16

\* Entesi del lato controlaterale

**FIGURA 2-178**

Conta delle entesiti attive secondo l'indice SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*).

### Spondiloartrite assiale (SA)

Tra gli indici di attività più utilizzati nella SA ricordiamo il *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) (Fig. 2-179), che è un indice di malattia che valuta i sintomi avvertiti dal paziente nel corso dell'ultima settimana. I quesiti del BASDAI interrogano i pazienti sul grado di stanchezza, di dolore al collo, alla schiena, alle anche e quello provato a carico delle articolazioni periferiche, il fastidio provocato dal contatto/pressione sui punti dolorosi nonché l'intensità della rigidità mattutina. Le risposte sono riportate su scale analogiche che presentano un range di 0-10 dove 0 corrisponde a nessun dolore o fastidio e 10 a dolore importante.

Più recentemente l'*Assessment of SpondyloArthritis international Society* (ASAS) ha definito uno score di attività di malattia - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) - basato su un *core set* di variabili che prendono in considerazione il dolore a carico del rachide (domanda numero 2 del BASDAI), il giudizio globale del paziente, il dolore/tumefazione a carico delle articolazioni periferiche (domanda 3 del BASDAI), la durata della rigidità mattutina (domanda 6 del BASDAI), la Proteina C Reattiva (PCR) o la Velocità di Eritrosedimentazione (VES). Questo indice composito dimostra una maggiore capacità discriminativa ed un'augmentata sensibilità rispetto alle singole variabili. Nella Figura 2-180 vengono indicati i valori di

cut-off sullo stato di attività di malattia secondo l'Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) ed i criteri per valutare il grado di risposta al trattamento.

### Tecniche di valutazione articolare

Come già esposto, l'utilizzazione degli indici articolari richiede una standardizzazione delle manovre semeiologiche dell'esame obiettivo: a tale scopo bisognerebbe seguire training specifici presso strutture sanitarie accreditate, in modo da ridurre la variabilità inter- ed intra-esaminatore. I parametri valutati sono: dolorabilità, tumefazione articolare, limitazione funzionale, deformità.

Vengono qui di seguito riportate le articolazioni che devono essere esaminate e la tecnica di valutazione di ognuna di esse:

- **Articolazione temporo-mandibolare:** si valuta la presenza di tumefazione mediante digitopressione laterale, invitando il paziente ad aprire e chiudere la bocca o contrarre i masseteri per escludere la presenza di disfunzioni articolari non dovute all'artrite.
- **Articolazione sterno-claveare:** si preme con l'indice sul margine mediale della clavicola e si valuta la presenza di dolore e/o tumefazione.
- **Articolazione acromio-claveare:** si pone il pollice sul margine antero-inferiore dell'acromion, mentre le altre dita

**BASDAI (BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX)**

Risponda a ciascuna domanda indicando la risposta con una crocetta sulla linea graduata da 0 a 10. Tutte le domande si riferiscono a come si è sentito nell'ultima settimana.

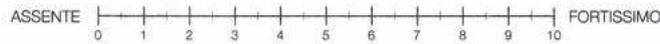
**1** Come indicherebbe il grado di stanchezza e/o di affaticamento



**2** Come indicherebbe il grado di dolore che ha provato a livello del collo, della schiena, o delle anche



**3** Come indicherebbe il grado di dolore che ha provato a livello delle altre articolazioni (esclusi collo, schiena e anche)



**4** Come indicherebbe il fastidio che lei prova nei punti che risultano dolorosi al contatto o alla pressione



**5** Come indicherebbe l'intensità della rigidità che Lei prova al risveglio



**6** Qual è la durata della rigidità che Lei prova al risveglio (espressa in minuti)



**FIGURA 2-179**

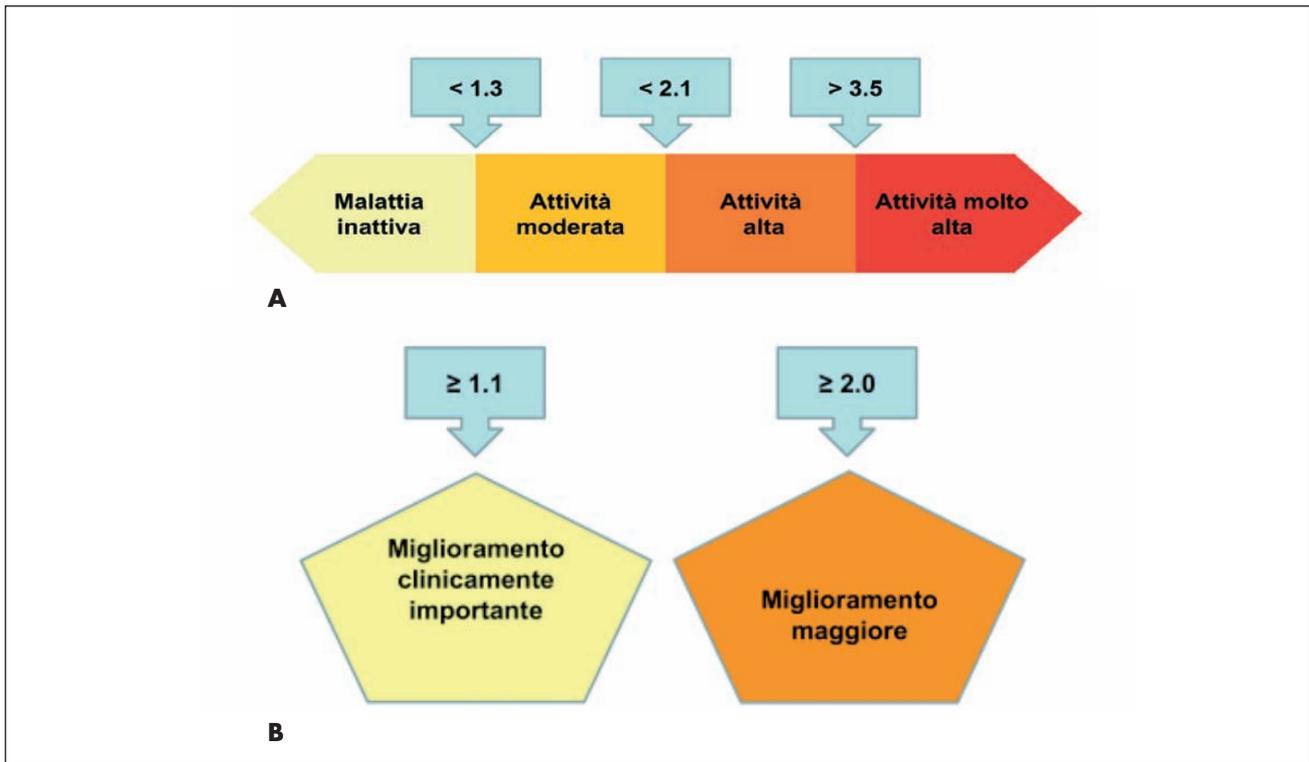
Indice BASDAI.

avvolgono il deltoide e si valuta la presenza di dolore e/o tumefazione.

- **Articolazione scapolo-omeroale:** l'esaminatore fa eseguire al paziente un'abduzione passiva con il braccio in semiflessione. Con la mano libera viene valutata la presenza di dolore al movimento o alla digitopressione, e di eventuale tumefazione.
- **Articolazione del gomito:** l'esaminatore mantiene il gomito del paziente in flessione di circa 70°-80°; il pollice e l'indice della mano libera si posizionano tra l'olecrano e l'epicondilo laterale e nella fossa cubitale, rispettivamente: in tal modo, si valuta la presenza di dolore e/o tumefazione.
- **Articolazione del polso:** con entrambe le mani si mantiene il polso del paziente in posizione neutra palpando con i pollici la rima radiocarpica ed i tendini estensori e si osserva la presenza di tumefazione e/o dolore alla digito-

pressione. Successivamente si valuta il dolore al movimento mediante flesso-estensione passiva.

- **Articolazioni metacarpo-falangee:** con entrambi i pollici l'esaminatore palpa i margini articolari valutando singolarmente ogni articolazione alla ricerca di tumefazione e/o dolore. La sensibilità della manovra aumenta mantenendo le dita del paziente in semiflessione.
- **Articolazioni interfalangee prossimali:** con il pollice e l'indice di una mano, l'esaminatore palpa il margine mediale e laterale di ogni singola articolazione. Con il pollice e l'indice dell'altra mano esegue una pressione sulla superficie superiore ed inferiore della medesima articolazione alla ricerca di tumefazione e/o dolore.
- **Rachide cervicale:** si chiede al paziente di eseguire dei movimenti attivi e si valuta l'eventuale presenza di dolore riferito.

**FIGURA 2-180**

**A.** Stato di attività di malattia secondo l'*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS). **B.** Punteggi ASDAS indicativi di risposta alla terapia

- **Articolazioni coxo-femorali:** si chiede al paziente di eseguire dei movimenti attivi e si valuta l'eventuale presenza di dolore riferito in regione inguinale.
- **Articolazione del ginocchio:** una mano dell'esaminatore avvolge con pollice ed indice i margini mediale e laterale dell'articolazione femoro-tibiale esercitando una compressione alla ricerca di dolore e/o tumefazione. Con il pollice dell'altra mano si esercita una pressione sulla rotula alla ricerca dell'eventuale ballottamento.
- **Articolazione tibio-tarsica:** con l'indice o il pollice posizionati tra il tendine dell'estensore breve dell'alluce e l'estensore comune delle dita, l'esaminatore valuta la presenza di tumefazione e/o dolore. Successivamente si esegue una flessione plantare e dorsale passiva alla ricerca di dolore al movimento.
- **Articolazione astragalo-calcaneare:** l'esaminatore fissa anteriormente la caviglia con una mano, facendo compiere al calcagno movimenti di inversione ed eversione di circa 5°-10° con l'altra mano e valuta la presenza di dolore a carico dell'articolazione.
- **Articolazione medio-tarsale:** l'esaminatore fissa anteriormente la caviglia con una mano, facendo compiere all'avampiede movimenti di inversione ed eversione, sollecitando con l'altra mano l'articolazione medio-tarsale. Si valuta così la presenza di dolore e/o tumefazione.
- **Articolazioni metatarso-falangee:** l'esaminatore valuta le singole articolazioni esercitando una pressione alternata con pollice ed indice sulla faccia dorsale e plantare, e valuta la presenza di tumefazione e/o dolore.

## SEMEIOTICA FISICA DEL TORACE

### LINEE TORACICHE DI RIFERIMENTO SEMEIOLOGICO

Per poter localizzare topograficamente i segni rilevabili mediante l'esame obiettivo della regione toracica, è necessario riferirsi a convenzionali linee di *reperere*.

#### Linee verticali:

- **linea mediosternale:** parte dalla fossetta giugulare e, seguendo la parte centrale dello sterno, ne raggiunge l'apofisi ensiforme;
- **linee marginosternali:** seguono il margine destro e sinistro dello sterno;
- **linee parasternali:** sono parallele alle precedenti, da cui sono distanziate verso l'esterno di due cm;
- **linee emiclaveari:** partono dalla metà della clavicola e scendono verticalmente in basso;
- **linee ascellari anteriori:** partono dal pilastro anteriore dell'ascella e scendono verticalmente in basso;
- **linee ascellari medie:** partono dall'apice del cavo ascellare e scendono in basso;
- **linee ascellari posteriori:** partono dal pilastro posteriore dell'ascella e scendono verticalmente in basso;
- **linee angolari della scapola:** passano per l'estremità inferiore della scapola dirette verso il basso;
- **linee paravertebrali:** seguono i margini della colonna vertebrale;

- **linea spondiloidea:** parte dall'apofisi spinosa della VII vertebra cervicale (vertebra prominente) e scende verso il basso seguendo le apofisi spinose delle vertebre toraco-lombari (Fig. 4-1).

#### Linee orizzontali:

Sono rappresentate dalle *coste* e dagli *spazi intercostali*.

Per identificare le coste ed i relativi spazi intercostali si deve localizzare l'*angolo di Louis*, formato dall'unione del manubrio con il corpo dello sterno: questo corrisponde all'inserzione sternale della II costa; si procede quindi verso il basso contando gli spazi intercostali (Fig. 4-2).

### ESAME OBIETTIVO DEL TORACE

L'esame fisico del torace viene condotto, con il paziente in posizione seduta, mediante le quattro canoniche manovre semeiologiche: ispezione, palpazione, percussione e ascoltazione.

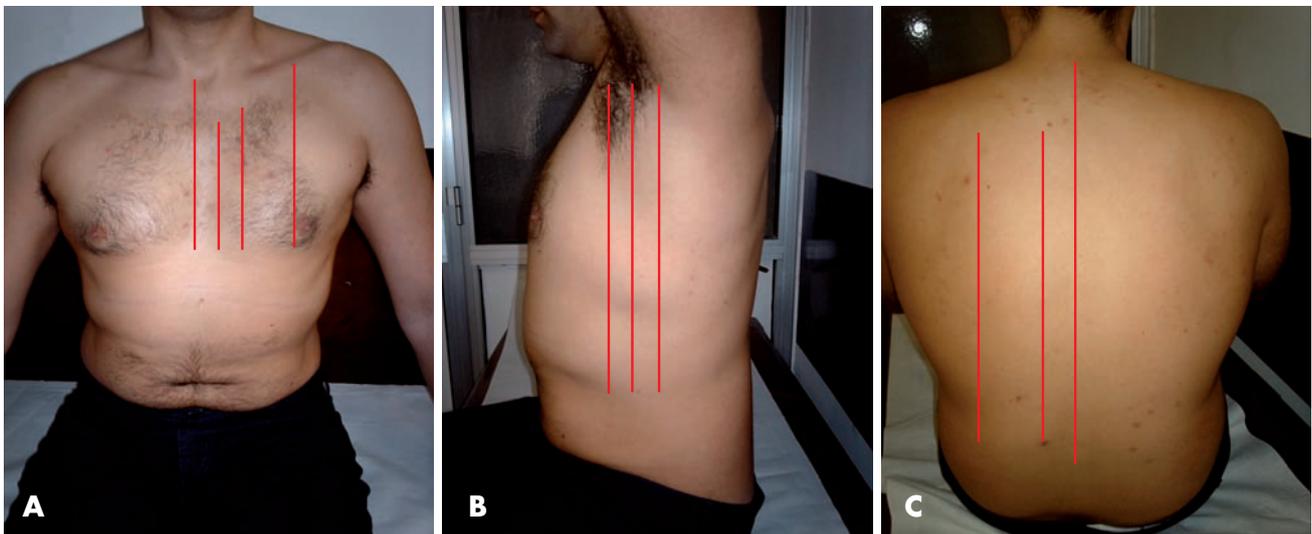
#### Ispezione

Il primo rilievo ispettivo riguarda la *forma del torace*.

Esistono forme diverse di conformazione toracica: alcune rientrano nell'*habitus costituzionale* del soggetto in esame ed altre sono di chiaro significato patologico.

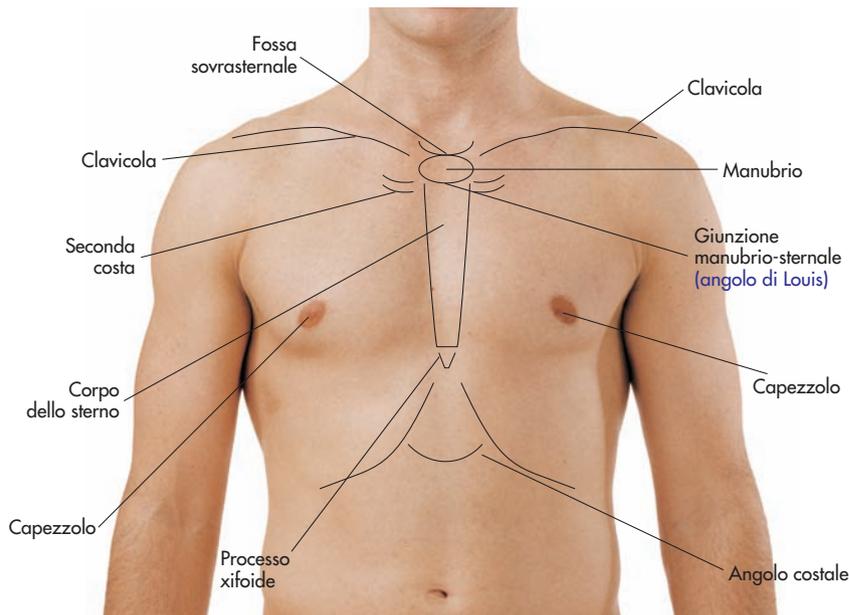
Rientrano nell'abito costituzionale dell'individuo:

- **torace lungo e cilindrico**, caratteristico del biotipo longilineo, con prevalenza dell'asse longitudinale su quello trasversale, notevole inclinazione delle coste ed angolo epigastrico (formato dagli archi costali in



**FIGURA 4-1**

**A**, Linee toraciche anteriori; **B**, linee toraciche laterali; **C**, linee toraciche posteriori.



**FIGURA 4-2**  
Punti di repere sul torace.

corrispondenza dell'apofisi ensiforme dello sterno) nettamente acuto;

- *torace corto e largo (picnico)*, tipico del soggetto brevilineo, con prevalenza dell'asse trasversale su quello longitudinale, minore inclinazione delle coste ed angolo epigastrico ottuso.

Le forme patologiche del torace dovute ad *alterazioni intervenute durante l'accrescimento* sono:

- *torace carenato*, con sterno proiettato in avanti per depressione delle cartilagini costali (esiti di rachitismo) (Fig. 4-3);
- *torace escavato* o da *calzolaio*, per presenza di un incavo, più o meno ampio e profondo, nei due terzi inferiori dello sterno (Fig. 4-4);
- *torace con marcata cifosi o cifo-scoliosi* (Fig. 4-5).

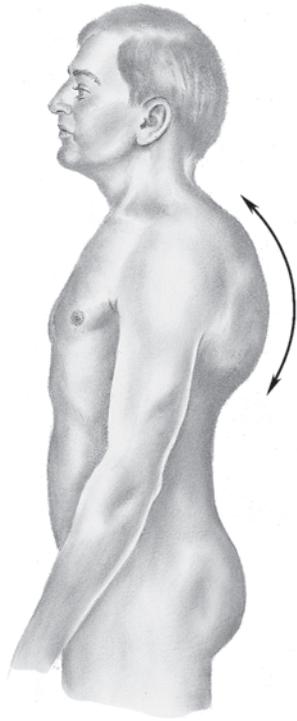
Le forme patologiche del torace dovute a *condizioni morbose pregresse o in atto* sono:



**FIGURA 4-3**  
Torace carenato da un solo lato in un giovane (torace di piccione).



**FIGURA 4-4**  
Petto escavato.

**FIGURA 4-5**

Accentuazione della curvatura dorsale nell'anziano.

- *torace a botte* dell'enfisema polmonare: costante posizione inspiratoria con aumento del diametro antero-posteriore, coste orizzontalizzate e spazi intercostali allargati (Fig. 4-6);
- *toraci asimmetrici*, per espansione o per retrazione di un emitorace.

Il meccanismo principale dell'*espansione* di un emitorace consiste nella diminuzione della pressione negativa endopleurica (versamenti, enfisema vicariante, pneumotorace).

I toraci asimmetrici per *retrazione* di un emitorace sono generalmente determinati da un aumento della pressione negativa endopleurica, oppure da diminuita espansione del polmone per atelettasia da ostruzione bronchiale, o per estesi esiti fibrotici parenchimali e/o pleurici (fibrotorace). L'emitorace retratto è caratterizzato da un volume ridotto rispetto al controlaterale, maggiore inclinazione delle coste, abbassamento della spalla omolaterale ed accentuazione della fossetta sopraclaveare.

Terminata l'ispezione statica, si passa alla *valutazione ispettiva dinamica*, che riguarda il ritmo, la frequenza degli atti del respiro e le possibili alterazioni fun-

zionali: tutto ciò deve essere effettuato in condizioni basali ed invitando il paziente a compiere profondi atti inspiratori. In tal modo l'osservatore, ponendosi posteriormente al paziente, potrà verificare la *simmetria* o meno dei due emitoraci e la loro *espansibilità*: i due emitoraci si espandono in modo uniforme e simmetrica (il torace è *normoespansibile*), o un emitorace si espande con ritardo rispetto al controlaterale (*respiro obliquo*), ovvero si espande di meno (*respiro asimmetrico*) (cfr. Cap. 2).

Le alterazioni più gravi del *ritmo respiratorio* sono le seguenti:

1. *Respiro di Cheyne-Stokes* – È dovuto a depressione tossico-ipossica del centro bulbare del respiro. È caratterizzato da periodi di attività respiratoria intervallati da periodi di apnea.

I periodi di attività respiratoria possono essere caratterizzati da uguale ampiezza degli atti respiratori, o da ampiezza decrescente fino all'apnea. Le cause più frequenti di tale respiro patologico sono le meningiti, le gravi insufficienze circolatorie e l'intossicazione uremica.

2. *Respiro di Biot* – È un respiro totalmente aritmico, talora superficiale e talaltra profondo, con pause irregolari spesso preceduto o seguito da un atto respiratorio prolungato. Questa grave alterazione del ritmo

**FIGURA 4-6**

Torace a botte.

**TABELLA 10-1** Caratteristiche salienti dei diversi isotipi di Ig

Isotipo	Sottoclassi	Emivita (giorni)	Concentrazione sierica (mg/dl)	Proprietà biologiche
IgG	IgG1,2,3,4	~ 23	700-1600	Prodotte nella risposta secondaria. Agglutinazione, opsonizzazione, attivazione del complemento, passaggio placentare, citotossicità anticorpo-dipendente (ADCC), neutralizzazione di tossine e virus, immobilizzazione dei batteri.
IgA	IgA1,2	~ 6	70-400	Presenza in grosse concentrazioni a livello delle mucose (vernice immunologica) e nelle secrezioni. Attività antibatterica, attività antivirale, agglutinazione.
IgM	Nessuna	~ 5	40-230	Insieme alle IgD rappresentano il recettore per l'antigene dei linfociti B. Prodotte nella risposta primaria. Agglutinazione, potente attivazione del complemento, scarso potere neutralizzante nei confronti di tossine e virus.
IgE	Nessuna	~ 2	0.002-0.02	Anticorpi responsabili dell'ipersensibilità immediata, ruolo protettivo nei confronti di alcuni parassiti.
IgD	Nessuna	~ 3	Tracce	Insieme alle IgM rappresentano il recettore per l'antigene dei linfociti B.

per i linfociti B e stimola la produzione di IgG ed IgE, mentre la IL-5, oltre ad essere un fattore di crescita e differenziazione degli eosinofili, favorisce lo *switch isotipico* verso le IgA.

Le due sottopopolazioni Th1 e Th2 hanno meccanismi di bilanciamento essendo in grado di inibirsi reciprocamente. La IL-10 è infatti una CK con potente attività immunosoppressiva ed inibisce le funzioni dei Th1 e dei macrofagi. Anche la IL-4 inibisce le funzioni Th1. Peraltro, i Th1 sono in grado di inibire le funzioni Th2 attraverso l'IFN- $\gamma$ .

Il ruolo cruciale svolto dai Th nella risposta immune è indirettamente evidenziato dalle manifestazioni cliniche dell'AIDS, malattia in cui la riduzione marcata di questa sottopopolazione linfocitaria si associa ad una profonda immunodepressione caratterizzata da infezioni opportunistiche disseminate ed aumentata frequenza di neoplasie.

Un'altra popolazione linfocitaria che sta "riscoverando" un ruolo fondamentale nella risposta immune è quella dei linfociti T regolatori (*T-reg*).

I *T-reg* furono originariamente descritti per la loro funzione di sopprimere i linfociti T effettori, ma recentemente è stato evidenziato che interagiscono anche con le cellule presentanti l'antigene. I *T-reg* controllano

la reattività delle cellule T dirette verso gli antigeni *self* che non sono stati eliminati durante la selezione timica e sono responsabili nel mantenere l'omeostasi del SI.

I *T-reg* sono anche la principale sorgente di transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) che ha un ruolo inibitorio sulla risposta dei linfociti e macrofagi.

Nella Figura 10-1 viene proposto uno schema riassuntivo delle principali cellule e molecole effettrici del SI.

## PRINCIPALI METODICHE IMMUNOLOGICHE UTILIZZATE NELLA DIAGNOSTICA

### TECNICHE PER LA RILEVAZIONE DI ANTIGENI O DI ANTICORPI

La immunofluorescenza (IF) è una metodica che si basa sull'utilizzo di anticorpi coniugati con fluorocromi, quali fluoresceina, ficoeritrina e rodamina.

Si distingue in:

- Immunofluorescenza diretta (IFD), quando l'anticorpo specifico, coniugato al fluorocromo, viene fatto reagire direttamente con l'antigene;

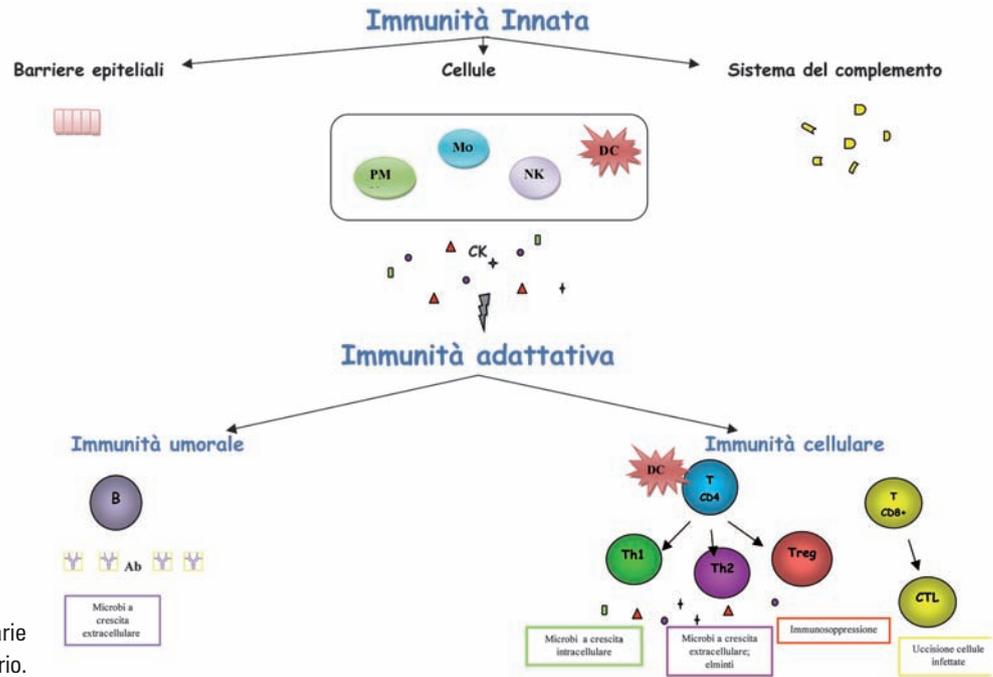


FIGURA 10-1

Schema rappresentativo delle varie componenti del sistema immunitario.

■ Immunofluorescenza indiretta (IFI), quando l'anticorpo diretto contro un determinato antigene (anticorpo primario), non coniugato con fluorocromi, viene fatto reagire con l'antigene. Dopo, si utilizza un secondo anticorpo coniugato con fluorocromi (anticorpo secondario), diretto contro l'anticorpo primario.

L'IF si utilizza per rilevare la presenza di antigeni, per esempio su tessuti e membrane cellulari, utilizzando anticorpi diretti contro quel determinato antigene o per documentare la presenza di anticorpi diretti contro un determinato antigene.

In quest'ultimo caso, il siero in esame viene fatto reagire con substrati cellulari o tessutali in cui è presente l'antigene. Dopo opportuni lavaggi, si applica un anticorpo anti-Ig coniugato con fluorocromi che sarà in grado di rilevare la presenza di anticorpi diretti contro quel determinato antigene.

L'IFI è una metodica molto utilizzata per determinare il fenotipo di membrana delle cellule (si pensi ai marcatori dei linfociti), sia per rilevare la presenza di autoanticorpi, per esempio in corso di malattie autoimmuni.

## RADIO-IMMUNO ASSAY (RIA) ED ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA)

Sia il RIA che l'ELISA trovano un vasto impiego nella diagnostica di laboratorio.

Si tratta di due metodiche concettualmente simili, nella prima gli anticorpi rilevatori sono coniugati con sostanze radioattive, nella seconda con enzimi. Servono per la determinazione e la quantificazione sia di antigeni che di anticorpi.

Per la determinazione degli antigeni la metodica più utilizzata è quella a "sandwich". Un supporto solido (nell'ELI-

SA piastre di polivinile o polistirene a 96 pozzetti) viene sensibilizzato con un anticorpo, spesso monoclonale (anticorpo di cattura), diretto contro un epitopo dell'antigene da determinare. Dopo incubazione ed opportuni lavaggi, viene dispensato un secondo anticorpo (anticorpo rilevatore) marcato con isotopi radioattivi (RIA) o enzimi (ELISA), diretto contro un epitopo spazialmente distante da quello riconosciuto dall'anticorpo di cattura.

In caso di RIA la quantità di antigene sarà proporzionale alla radioattività del campione in esame.

Nell'ELISA vengono utilizzati substrati cromogenici il cui colore vira in presenza dell'enzima. La lettura viene effettuata in appositi lettori per piastre con i quali si determina la densità ottica in ogni singolo pozzetto, che sarà proporzionale alla quantità di antigene. Inserendo in ogni piastra diluzioni seriali dell'antigene a concentrazione nota, si potranno ottenere agevolmente delle curve da cui estrapolare la concentrazione di antigene dei campioni in esame.

Per la determinazione di anticorpi diretti contro un determinato antigene, il supporto solido verrà sensibilizzato con l'antigene in questione. In seguito il siero o campione in esame verrà fatto reagire con l'antigene. La successiva incubazione con anticorpi radiomarcanti o coniugati con enzimi diretti contro le Ig, permetterà di rilevare la presenza di anticorpi specifici contro quel determinato antigene. La quantità di radioattività (RIA) o l'intensità della reazione colorimetrica (ELISA) saranno proporzionali alla quantità di anticorpo ricercato. Nella Figura 10-2 viene mostrata una piastra per ELISA con cui sono stati dosati gli anticorpi anti-lattoferrina.

Attualmente il fenotipo di membrana delle cellule immunocompetenti viene normalmente analizzato mediante citometria a flusso utilizzando un particolare citofluorimetro de-

**FIGURA 10-2**

Determinazione di anticorpi anti-lattoferrina mediante metodica ELISA. Come secondo anticorpo sono state utilizzate IgG di capra coniugate con perossidasi dirette contro le IgG umane. La lettura è stata effettuata a 492 nm. I pozzetti con maggiore intensità colorimetrica sono quelli in cui erano presenti maggiori quantità di IgG anti-lattoferrina.

nominato FACS (fluorescence-activated cell sorter). Questa metodica comporta:

1. Incubazione del campione cellulare con anticorpi monoclonali coniugati con fluorocromo e diretti contro il marcatore cellulare oggetto di analisi.
2. Eccitazione con raggi laser delle cellule che, se si sono legate all'anticorpo marcato, emettono luce.
3. Misurazione del numero di cellule positive in base ad un valore soglia, dell'intensità luminosa (espressione della densità dell'antigene sulla cellula) e delle dimensioni delle cellule.
4. Analisi dei parametri strutturali della cellula (dimensioni, struttura interna) e generazione di diversi tipi di diagrammi con cui è possibile mettere in evidenza curve di fluorescenza e percentuali di cellule positive e con determinate caratteristiche strutturali.

## IMMUNOBLOTTING O WESTERN-BLOT

È una metodica che prevede una prima fase in cui l'antigene degradato nelle sue componenti o una miscela di diversi antigeni vengono sottoposti ad elettroforesi su gel di poliacrilamide. In questo modo vengono separati in base al peso molecolare.

I peptidi così separati vengono trasferiti dal gel su un foglio di nitrocellulosa e quindi fatti reagire con anticorpi specifici o con campioni di siero o liquido biologico in cui si vuole determinare l'eventuale presenza di anticorpi diretti contro

un determinato antigene. La successiva incubazione con anticorpi secondari marcati permetterà di sviluppare la reazione.

È una metodica attualmente molto utilizzata. Per esempio, nella ricerca degli ENA nelle connettiviti permette di testare un siero contemporaneamente contro numerosi antigeni nucleari estraibili separati in base al peso molecolare.

## MALATTIE DEL SISTEMA IMMUNITARIO

A parte le neoplasie che possono colpire le cellule immunocompetenti e che verranno trattate in un altro capitolo, le malattie principali del sistema immune possono dividersi in patologie da difetto della risposta (immunodeficienze primitive o acquisite) e patologie in cui la risposta risulta anormale, o perché rivolta contro antigeni esterni che normalmente non evocano risposte (allergie) o perché rivolta contro strutture "self" verso le quali viene persa la tolleranza immunologica (malattie autoimmuni).

## IMMUNODEFICIENZE (ID)

Le immunodeficienze (ID) sono malattie causate da un difetto più o meno marcato della risposta immune ad agenti esterni. Il risultato è una sintomatologia caratterizzata da frequenti episodi infettivi anch'essi con uno spettro variabile di gravità. Le ID possono essere divise in ID primitive o congenite (IDP) e secondarie o acquisite (IDS), tra le quali è compresa la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

Le IDP possono coinvolgere la componente cellulare (linfociti B, linfociti T, cellule NK, fagociti) e/o quella umorale (immunoglobuline, complemento) del sistema immune. Pertanto si potranno avere IDP:

- da deficit dei linfociti B con ridotta, assente o alterata produzione di immunoglobuline;
- da deficit dei linfociti T con alterazioni della risposta cellulare;
- da deficit della cooperazione T-B;
- combinate, che possono coinvolgere in diversa misura sia la risposta B linfocitaria che T linfocitaria;
- da deficit di componenti del complemento;
- da deficit della fagocitosi.

Nella maggior parte dei casi, alla base delle IDP è presente un'anomalia (mutazione, delezione) di un singolo gene e le forme autosomiche dominanti sono le più frequenti.

Sono malattie rare e la loro incidenza stimata oscilla da 1 caso ogni 2 milioni di bambini nati vivi a 1

# Cenni di semeiotica immunoematologica

## GRUPPI SANGUIGNI: GENERALITÀ

Con il termine “gruppi sanguigni” vengono indicati, nella terminologia comune, antigeni (Ag) dei globuli rossi e non dei leucociti o delle piastrine. Più propriamente si dovrebbe parlare di sistemi gruppo-ematici, indicando in tal modo l'insieme di quegli Ag che sono prodotti da geni alleli di un singolo locus o quelli prodotti da loci che sono così concatenati da rendere impossibile o estremamente raro il crossing-over. Ad oggi, sono stati descritti oltre 600 gruppi sanguigni. Alcuni Ag eritrocitari hanno un'alta frequenza nella popolazione (>90% in una popolazione random Caucasica) e pertanto vengono detti pubblici; altri sono più rari (<1% in analoga popolazione) e sono definiti privati.

La maggior parte degli antigeni è stata scoperta a seguito del riscontro casuale del relativo anticorpo nel siero di un individuo a seguito dell'esecuzione di test immunoematologici. Gli anticorpi rivolti contro gli Ag eritrocitari sono di solito immunoglobuline di classe IgM e IgG, raramente IgA; vengono distinti in naturali e immuni. Gli Ag verso cui sono rivolti gli anticorpi naturali sono presenti non solo sui globuli rossi, ma sono anche estremamente diffusi in natura, da cui l'attributo “naturali”, dato ai relativi anticorpi. Sono solitamente di classe IgM e sono detti freddi, perché prediligono le basse temperature per il legame con l'antigene; questo non significa che non siano in grado di reagire anche a temperature superiori, quali la temperatura corporea. Gli anticorpi immuni sono prodotti dopo stimolo antigenico noto, rappresentato dalla trasfusione di sangue o dalla gravidanza. Sono, di solito, IgG con optimum termico di reazione a 37 °C.

I sistemi ABO e Rh sono i più importanti dal punto di vista clinico e pertanto, nella routine, la tipizzazio-

ne eritrocitaria è limitata ad essi. La determinazione del gruppo sanguigno di un individuo è importante: nello studio del donatore e del ricevente di sangue, di cellule staminali e di organi; durante la gravidanza, al fine di monitorare un'eventuale alloimmunizzazione materno-fetale e di effettuare una corretta profilassi; nel feto e nel neonato per effettuare la diagnosi e il trattamento della malattia emolitica neonatale; nei pazienti affetti da anemia emolitica auto- e alloimmune; negli studi genetici ed antropologici; nelle indagini forensi.

## SISTEMA ABO

La scoperta del sistema ABO risale al 1901 ad opera di Landsteiner: primo ad essere stato scoperto, rimane primo, a tutt'oggi, per importanza clinica, tra i gruppi sanguigni. Gli alleli principali di tale sistema sono tre: A, B e O. La trasmissione dei geni avviene secondo le leggi di Mendel e mentre A e B sono geni dominanti, il gene O è recessivo. Un altro gene del sistema ABO è il gene H, che risiede su un altro locus e che è responsabile della trasformazione di un precursore in sostanza H, la quale a sua volta viene trasformata in sostanza A o B dalla codificazione da parte dei relativi geni di enzimi particolari (transferasi): N-acetilgalattosamintransferasi per il gene A, D-galattosiltransferasi per il gene B. Il gene O è un gene amorfo, incapace cioè di dare luogo ad effetti sierologicamente dimostrabili. La struttura biochimica degli antigeni A, B, H è rappresentata da glicolipidi, ed è il tipo di monosaccaride terminale, legato dallo specifico enzima, a determinare la specificità antigenica: il fucosio per la sostanza H, la N-acetilgalattosamina per la sostanza A, il galattosio per la sostanza B (Fig. 11-1).

Esistono rari individui che non esprimono il gene H neppure allo stato eterozigote, possedendo l'allele h in omozigosi (h/h). Il gene h è amorfo e pertanto non è in grado di produrre alcuna transferasi; quindi la so-

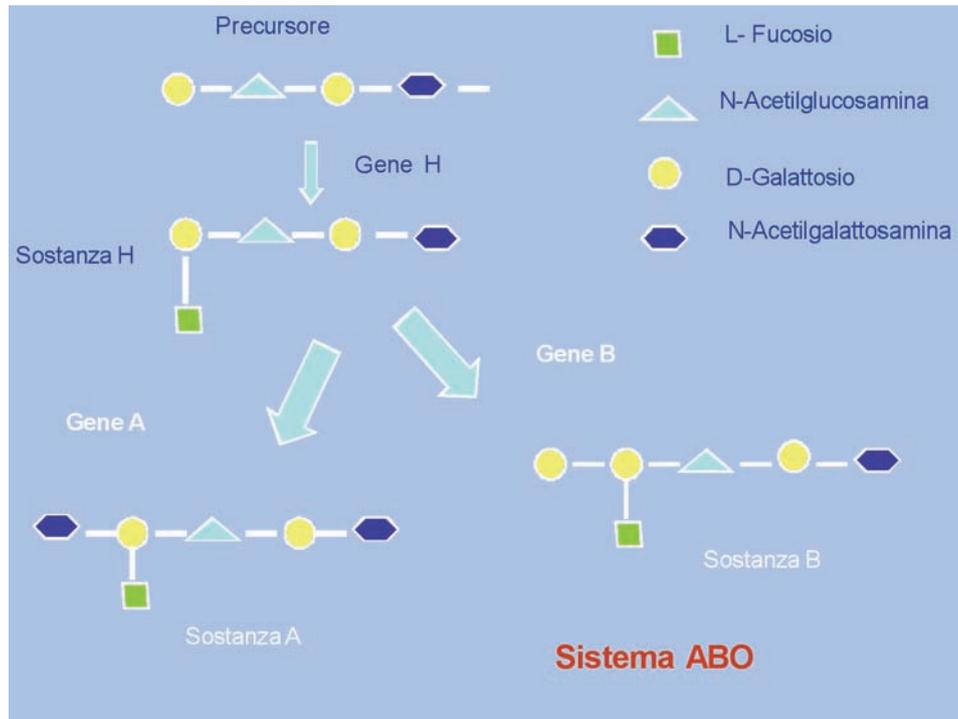


FIGURA 11-1

stanza H non può prodursi e di conseguenza i geni A o B, seppure ereditati, non possono dare origine all'antigene A o B e rimangono silenti. Tali individui sono definiti fenotipi Bombay o O apparenti (Oh). Una regola fondamentale del sistema ABO, dalla quale scaturisce l'importanza clinica di tale sistema, è che nel plasma di ogni individuo è sempre presente l'anticorpo (isoagglutinina naturale) per l'antigene mancante; pertanto i soggetti A possiedono l'anticorpo anti-B, i soggetti B l'anti-A, quelli di fenotipo O l'anti-A e l'anti-B, mentre gli individui AB non presentano nel plasma le isoagglutinine anti-A e anti-B. Tali anticorpi compaiono a par-

tire dal terzo mese di vita e, in condizioni fisiologiche, permangono per tutta la vita; sono anticorpi di classe IgM, capaci di indurre emolisi immunomediata degli eritrociti che veicolano il rispettivo antigene attraverso l'attivazione della cascata complementare. In caso di trasfusione ABO incompatibile, la crisi emolitica che ne deriva è tale da indurre emolisi intravascolare con emoglobinemia, emoglobinuria, tubulopatia ostruttiva, coagulazione intravascolare disseminata, tali da portare a morte il paziente (Fig. 11-2).

In laboratorio la tipizzazione ABO viene eseguita ricercando sulla superficie degli eritrociti gli antigeni A

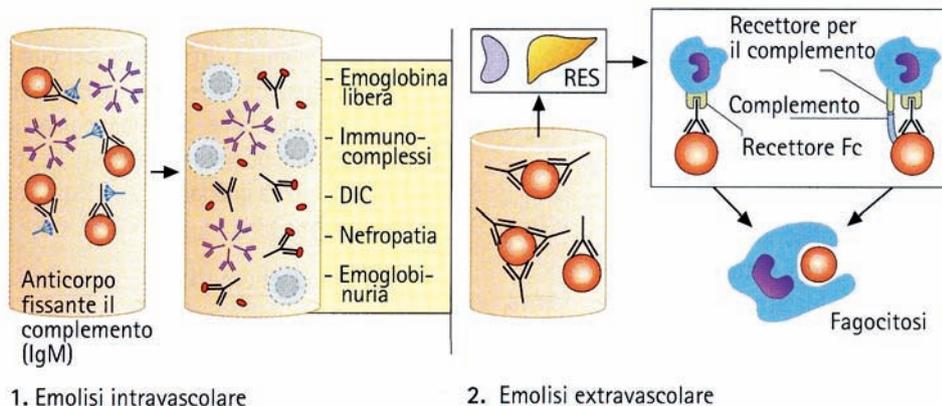
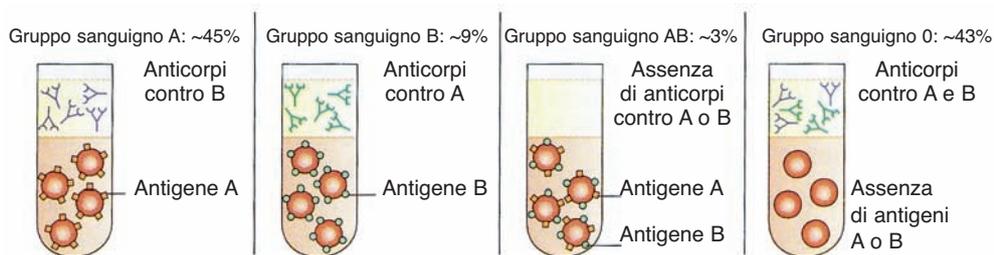


FIGURA 11-2

**TABELLA 11-1** Tipizzazione ABO dei globuli rossi (GR) e del plasma (P)

Fenotipo	Reazione dei GR con antisiero		Reazione del P con GR di fenotipo	
	Anti-A	Anti-B	A	B
O	-	-	+	+
A	+	-	-	+
B	-	+	+	-
AB	+	+	-	-



A. Sistema ABO

**FIGURA 11-3**

e B mediante l'impiego di antisieri anti-A e anti-B. Vengono definiti di fenotipo O quegli eritrociti che non reagiscono né con il siero anti-A né con il siero anti-B; pertanto la diagnosi viene posta per esclusione, non esistendo un antisiero anti-O. A conferma di quanto riscontrato sui globuli rossi, nel plasma del soggetto da tipizzare vengono ricercate le isoagglutinine, facendo reagire il plasma con eritrociti di fenotipo noto A e B, a temperatura ambiente. I risultati delle reazioni con il relativo significato sono riassunti nella Tabella 11-1.

Per quanto riguarda la trasfusione di globuli rossi, gli individui con eritrociti di fenotipo O, essendo tali cellule prive di antigeni A e B, sono considerati "donatori universali", mentre, se si deve trasfondere plasma, "donatore universale" è il fenotipo AB, poiché non possiede anticorpi (isoagglutinine) (Fig. 11-3).

## SISTEMA Rh

Il sistema Rh è stato scoperto nel 1940 da Landsteiner e Wiener. I due ricercatori iniettarono globuli rossi di una varietà di scimmia, Macaco Rhesus, donde la denominazione del sistema gruppo-ematico "Rh", in un coniglio. L'anticorpo, da questi prodotto, era capace di reagire con l'85% degli eritrociti umani. Fu così ipotizzato che questi eritrociti possedessero un antigene simile a quello presente sugli eritrociti del Macaco Rhesus, antigene denominato da quel momento Rh, anche se studi

successivi dimostrarono che in realtà i due antigeni presentano delle differenze. Il sistema Rh comprende più di 40 antigeni, tuttavia cinque sono i principali: D, C, c, E, e. Nell'uso comune, quando si parla di Rh-positivo o Rh-negativo, si allude alla presenza o all'assenza di un solo antigene di questo sistema, l'antigene D. Questo uso convenzionale è dovuto al grado di immunogenicità dell'antigene D, che è più alto in assoluto rispetto agli altri antigeni dello stesso sistema: l'antigene D è capace di indurre una risposta immunologica, se introdotto in un individuo che non lo possiede, con alta probabilità, superiore all'80%. L'anticorpo anti-D è un anticorpo clinicamente significativo, capace cioè di distruggere gli eritrociti che esprimono il relativo antigene, e quindi di dar luogo a reazioni emolitiche trasfusionali e alla malattia emolitica neonatale. L'anticorpo anti-D non attiva il Complemento e pertanto la distruzione in vivo determina emolisi extravascolare, essendo il risultato della reazione dei macrofagi, prevalentemente splenici, con l'immunoglobulina (Fig. 11-2). Routinariamente pazienti e donatori di sangue sono tipizzati, oltre che per gli antigeni del sistema ABO, per l'antigene D.

I globuli rossi da tipizzare vengono fatti reagire con un siero anti-D: se ha luogo una reazione di agglutinazione, si dice che i globuli rossi sono Rh-positivi; se nessuna reazione interviene, i globuli rossi vengono definiti Rh-negativi. L'antigene D è costituito da un mosaico di subunità o epitopi; alterazioni molecolari o mu-