

Presentato al Convegno organizzato dal Gruppo LES Lazio
LES e malattie autoimmuni: cosa c'è di nuovo?
Roma - Sabato 17 aprile 2004

Stress e malattie autoimmuni

Edoardo Rosato e Felice Salsano

**DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA
CATTEDRA e U.O.C. IMMUNOLOGIA CLINICA ED ALLERGOLOGIA
(Direttore: Prof. Felice Salsano)**

Hans Seley, padre del termine stress, nel 1975 lo definì: "Sindrome generale di adattamento (SGA), ovvero una risposta aspecifica a qualsiasi richiesta proveniente dall'ambiente". Lo stress è una risposta fisiologica dell'organismo ad un qualsiasi cambiamento operato da stressor (fattori interni o esterni), che possa turbare l'equilibrio psicofisico dell'individuo. Tale risposta, in termini comportamentali, è uno dei cardini della capacità di interazione con il mondo esterno ed è un meccanismo di cui è dotata la specie umana, finalizzato alla sopravvivenza individuale. Hans Seley distingueva fra stress positivo (eustress) e negativo (distress) anche in base alla controllabilità degli eventi da parte del soggetto. Accanto ad una tensione positiva, o eustress (dal greco eu = bene), ne esiste una negativa o distress (dal greco dis = suffisso che indica qualcosa di negativo e distruttivo). La condizione di eustress si verifica quando le pressioni agenti sul soggetto rientrano nell'ambito della tollerabilità. In tale condizione, il grado ottimale di attivazione psicofisiologica consente la mobilitazione delle risorse dell'individuo, migliorandone le capacità di attenzione, concentrazione, percezione, memoria ed apprendimento (es. la reazione attacco-fuga che consente di far fronte ad un pericolo). Il distress, invece, si sviluppa quando, per un periodo più o meno lungo, si è sottoposti sia a situazioni che possano mettere in discussione la capacità di affrontarle, sia a condizioni d'eccessiva o, al contrario, di scarsa stimolazione. Coinvolgendo la mente ed il corpo esso predispone il soggetto a sentimenti e a comportamenti spesso disadattativi sul piano personale e sociale. Il distress non dipende solo dall'accumularsi degli eventi, ma anche da come vengono valutati e dal peso emotivo che viene loro assegnato.

Fino agli inizi degli anni settanta, si pensava che la risposta allo stress attivasse soltanto il sistema nervoso vegetativo (anche noto come autonomo, in quanto deputato all'innervazione dei visceri e quindi fuori dal controllo volontario) e quello endocrino. Alcune ricerche condotte all'inizio degli anni settanta hanno dimostrato, invece, un'influenza dello stress sui processi immunitari. È ormai esperienza comune la riattivazione dell'herpes labialis in concomitanza con cambiamenti (stressor) che turbano le abitudini di vita del soggetto (febbre, esami, ciclo mestruale, etc.).

Partendo dall'ipotesi che la personale risposta emotiva possa influenzare, in termini di attivazione o di inibizione, il sistema immunitario, si è sviluppata una vasta area di ricerca, appartenente ad una scienza di recente nascita, denominata Psicoimmunologia, la quale è stata definita "la disciplina che studia in modo sistematico il sistema immunitario quale sistema in grado di reagire e modificare la sua attività anche sulla base delle interazioni tra individuo e ambiente mediate dal sistema nervoso relazionale" (Biondi, 1984). Il sistema immunitario, pertanto, diventa parimenti al sistema nervoso vegetativo e all'apparato endocrino un terzo sistema di regolazione della risposta allo stress. Le interazioni tra psiche da una parte e, sistema nervoso vegetativo, apparato endocrino, sistema immunitario dall'altra, sono oggetto di studio della psico-neuro-endocrino-immunologia. Il baricentro di tali interazioni è l'asse cortico-ipotalamicopituitario-surrene.

L'ipotalamo è una struttura neurale complessa con un ruolo determinante nelle risposte somatiche ed autonome relative agli stimoli emotivi. Esso fa parte integrante del sistema limbico sottocorticale, deputato all'elaborazione degli stimoli emozionali ed intimamente connesso con i centri corticali superiori. L'ipotalamo, a sua volta connesso con l'ipofisi posteriore attraverso fibre nervose, produce ormoni che stimolano o inibiscono la sottostante ipofisi. L'ipofisi è una ghiandola endocrina destinata alla produzione di ormoni che regolano la

funzione delle altre ghiandole endocrine del nostro organismo: ghiandole surrenali, tiroide, gonadi. Le ghiandole surrenali secernono: ormoni mineralcorticoidi, androgeni, cortisolo e catecolamine (80% adrenalina e 20% noradrenalina). L'adrenalina viene secreta come ormone di emergenza in tutte le situazioni di pericolo immediato (reazione attacco-fuga = eustress). Essa, in quanto ormone dell'eustress, consente un adattamento rapido dell'organismo ad una situazione di pericolo immediato, mettendo quest'ultimo nelle condizioni di superarlo. L'adrenalina infatti aumenta la frequenza cardiaca, la contrattilità della muscolatura striata, favorisce il rilasciamento della muscolatura liscia bronchiale e mobilita riserve energetiche di pronto utilizzo (glucosio). In condizioni di stress cronico, agisce sull'ipofisi, favorendo la produzione di ACTH (ormone adrenocorticotropo) che stimola la secrezione surrenalica di cortisolo, ormone prevalente in condizioni di distress. La noradrenalina, invece, ha la funzione di neurotrasmettitore del sistema nervoso vegetativo.

Recentemente è stata avanzata l'ipotesi che lo stress possa aumentare la predisposizione di un individuo all'insorgenza di malattie autoimmuni, infettive, neoplastiche. Nella patogenesi delle malattie autoimmuni si riconosce sempre un'importante fattore stressante nella vita del soggetto colpito (morte di un familiare, separazione dal coniuge, preoccupazioni per i figli). L'evento stressante può essere un fattore causale, un fattore trigger, o più semplicemente un epifenomeno. Tutti gli studi condotti fin'ora, per valutare gli effetti dello stress sul sistema immunitario, hanno evidenziato un'azione soppressiva. Gli eventi negativi della vita agiscono prevalentemente sul compartimento acquisito dell'immunità (cellule linfatiche) non lasciando intatta l'immunità innata. In individui che vivono in condizioni di stress cronico è stata osservata una riduzione dei linfociti ad azione regolatoria (T-suppressori), del numero delle cellule Natural Killer (NK), della loro funzione, e del numero dei linfociti con funzione helper (T-Helper). È ipotizzabile, pertanto, che la riduzione dei linfociti con attività soppressoria, associata ad una ridotta attività delle cellule NK, la cui funzione è la distruzione delle cellule infettate da virus e delle cellule neoplastiche, possa portare ad una disregolazione del sistema immunitario con risposta verso cellule self. In una rassegna, pubblicata su *Immunology Today* nel 1999 e dal titolo "The neuroendocrine immune basis of rheumatic disease", si afferma che la patogenesi delle malattie reumatiche dipende da una stretta correlazione tra sistema nervoso, endocrino ed immune. Infatti la produzione di cortisolo, favorita dal rilascio ipotalamico di CRH (corticotropin releasing hormone) e dall'ormone ipofisario ACTH, aumenta in tutte le condizioni di stress psicofisico e svolge un'azione immunosoppressiva, favorendo l'apoptosi (morte programmata) delle cellule T. Il sistema nervoso autonomo, fondamentale nelle reazioni acute a fattori stressanti, è importante nel mantenimento della flogosi che si riscontra nelle malattie autoimmuni (LES, artrite reumatoide, sclerosi sistemica, fenomeno di Raynaud idopatico o secondario, vasculiti). Nei pazienti affetti da artrite reumatoide si ha un'alterazione del controllo del sistema nervoso autonomo, sia in termini di attivazione che di inibizione. Le catecolamine, prodotte dall'attivazione di tale sistema, influenzano la proliferazione dei linfociti attraverso la presenza di specifici recettori adrenergici. Nel fenomeno di Raynaud primitivo o secondario, la componente emotiva gioca un ruolo determinante al pari della temperatura ambientale. Il vasospasmo, infatti, può essere scatenato da un forte stimolo emozionale, il quale attiva il sistema nervoso vegetativo, agendo sui recettori adrenergici della muscolatura liscia vascolare. Anche la prolattina prodotta dall'ipofisi sotto il controllo ipotalamico esercita un potente effetto immunomodulatore, aumentando la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule T. Gli ormoni prodotti dalle gonadi, sotto il controllo dell'asse ipotalamo-ipofisario, esercitano un controllo sulla funzione immunitaria. Gli ormoni maschili (androgeni) esercitano un'influenza inibitoria della risposta umorale e cellulare, gli ormoni femminili (estrogeni) sopprimono la risposta cellulare ma aumentano la risposta umorale. In donne in età fertile, affette da artrite reumatoide, A. Masi ha descritto una ridotta produzione di deidroepiandrosterone (DHEA). In pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES), la prolattina e l'estradiolo sono associati con attività clinica della malattia. L'influenza degli ormoni sessuali è ancora più evidente durante la gravidanza (iperestrogenismo) a causa della eccessiva stimolazione ormonale. È stata avanzata l'ipotesi che il DHEA possa essere un farmaco utile per il trattamento del LES, consentendo lo shift linfocitario da Th2 a Th1. In modelli sperimentali di laboratorio, è stata dimostrata una variabile reattività allo stress tra pazienti affetti da artrite reumatoide e pazienti affetti da osteoartrite. Tale reattività è legata ad una differente capacità dell'asse cortico-ipotalamicopituitario-surrene di regolare la secrezione di prolattina, ACTH e cortisolo. Nei

pazienti con artrite reumatoide vi è una aumentata risposta cardiovascolare allo stress associata ad una ridotta produzione di prolattina, rispetto ai pazienti con osteoartrite. In sintesi, lo stress, nei pazienti affetti da artrite reumatoide, attiva il sistema immune, ma non la conseguente down-regulation (regolazione in senso soppressivo). Nei veterani della guerra del golfo si ha una ridotta proliferazione cellulare antigene dipendente. Sui macrofagi sinoviali dei pazienti affetti da artrite reumatoide sono stati ritrovati recettori per androgeni, estrogeni, corticosteroidi, catecolamine corroborando l'ipotesi di una funzione regolatoria sul compartimento dell'immunità innata.

In conclusione, le cellule del sistema immunitario sono dotate di recettori per neurotrasmettitori ed ormoni e possono rispondere a tali mediatori con tre modalità differenti: ipofunzione (soppressione del sistema immunitario con aumentata suscettibilità alle infezioni); iperfunzione (iperattività delle cellule del sistema immunitario come si osserva nell'asma e nelle malattie allergiche); perdita della tolleranza al self (malattie autoimmuni).