

## Autoimmunità

Le patologie autoimmuni sono il risultato di una risposta immunitaria diretta verso i costituenti dell'organismo (**autoantigeni**). Questa risposta immunitaria, caratterizzata dalla presenza di **autoanticorpi**, provoca una patologia infiammatoria che può indurre un danno d'organo che determina la malattia. Le malattie autoimmuni possono essere schematicamente suddivise in:

- ↳ **organo-specifiche**: la risposta immune è diretta nei confronti di un solo organo o apparato con conseguente danno localizzato allo stesso, che clinicamente si manifesta con ipofunzione o iperfunzione dell'organo bersaglio; sono caratterizzate dalla presenza in circolo di autoanticorpi diretti contro antigeni caratteristici dell'organo colpito; è in genere presente una sola specificità autoanticorpale, e, infine, questi autoanticorpi spesso svolgono un ruolo patogenetico diretto;
- ↳ **non organo-specifiche o sistemiche**: la risposta immune è diretta contro antigeni ubiquitari, con manifestazioni cliniche a carico di diversi organi e apparati; sono in genere presenti molteplici specificità autoanticorpali che possono avere un ruolo patogenetico indiretto.

Gli autoanticorpi che si possono riscontrare nel siero di un paziente sono marcatori molto utili per la diagnosi e/o il monitoraggio delle malattie autoimmuni. Tuttavia il loro significato non è sempre di immediata lettura, per cui è necessario che qualunque risultato di laboratorio venga correttamente inquadrato nel contesto clinico di ogni paziente. Sono però possibili alcune *considerazioni generali*:

- ↳ nel sospetto di una patologia organo-specifica il riscontro dell'autoanticorpo corrispondente conferma la diagnosi e spesso l'andamento nel tempo del titolo anticorpale rispecchia l'andamento clinico della (vedere la tabella alla pagina seguente).
- ↳ nel sospetto di patologie sistemiche la situazione è più complessa: uno stesso autoanticorpo può essere presente in malattie diverse; inoltre nella stessa malattia possono essere presenti autoanticorpi diversi. Così ad esempio gli ANA (Anti-Nuclear-Antibodies o anticorpi anti-nucleo) sebbene costituiscano un criterio diagnostico di LES, non sono tuttavia specifici in quanto si ritrovano anche in pazienti con altre connettività.
- ↳ il titolo e l'andamento di alcuni autoanticorpi segue quello della malattia: diminuisce o scompare se la malattia è in remissione, aumenta in presenza di una recidiva. E' questo il caso degli anticorpi anti-DNA nel LES e degli ANCA nelle vasculiti, che rivestono pertanto un ruolo diagnostico e di monitoraggio della malattia.

Alcuni anticorpi sono particolarmente significativi per lo studio delle malattie autoimmuni in fase preclinica e pertanto possono essere utilmente impiegati nei programmi di screening finalizzati ad individuare i soggetti a rischio. E' il caso degli anti-ICA (anticorpi anti-insula pancreatica) e anti-gliadina, considerati rispettivamente marcatori di diabete mellito insulino-dipendente e di celiachia, questi ultimi utili soprattutto in età adulta quando la malattia si presenta in forma atipica o silente.

### Malattie Autoimmuni Organo-Specifiche: classificazione

Malattia	Organo Bersaglio	Autoanticorpi caratteristici
Tiroidite di Hashimoto	Tiroide	Ab anti-tireoglobulina Ab anti-tireoperossidasi
M. di Graves-Basedow	Tiroide	Ab anti-recettore TSH
Anemia perniciosa	Stomaco	Ab anti-fattore intrinseco Ab anti-mucosa gastrica (PCA)

<i>M. di Addison</i>	Surrene	Ab anti-surrene
<i>Infertilità maschile</i>	Testicolo	Ab anti-testicolo
<i>Menopausa precoce</i>	Ovaio	Ab anti-ovaio
<i>IDDM</i>	Pancreas	Ab anti-insula pancreatica (ICA)
<i>Miastenia Grave</i>	Placca neuro-muscolare	Ab anti-recettore acetilcolina
<i>Pemfigo</i>	Cute, mucose	Ab anti-desmosomi
<i>S. di Goodpasture</i>	Polmone, rene	Ab anti-membrana basale
<i>Anemia emolitica immune</i>	Globulo rosso	Ab anti-eritrociti
<i>ITP</i>	Piastrine	Ab anti-piastrine
<i>Cirrosi biliare primitiva</i>	Fegato	Ab anti-mitocondrio M2 (AMA)
<i>Epatite autoimmune tipo I</i>	Fegato	Ab anti-SMA
<i>Epatite autoimmune tipo II</i>	Fegato	Ab anti-LKM
<i>Morbo celiaco</i>	Intestino	Ab anti-gliadina Ab anti-endomisio

### *Frequenza di alcuni autoanticorpi nelle malattie autoimmuni sistemiche*

<i>Autoanticorpo</i>	<i>Patologie</i>	<i>Frequenza (%)</i>
<i>Ab anti-nucleo (ANA)</i>	Lupus Eritematoso Sistematico (LES) Lupus discoide (LED) Lupus indotto da farmaci Lupus cutaneo subacuto (SCLE) Sclerodermia Sindrome di Sjögren Artrite Reumatoide Polimiosite/Dermatomiosite Malattia Mista del Connnettivo Epatite autoimmune	99 5÷25 100 99 60÷90 70÷80 30÷50 30÷80 100 100
<i>Ab anti-ds-DNA*</i>	Lupus Eritematoso Sistematico	50÷80
<i>Ab anti-centromero*</i>	Sclerodermia limitata (S. CREST^) Sclerodermia diffusa	90 5
<i>Ab-anti-Scl-70* (Topoisomerasi I)</i>	Sclerodermia diffusa	60
<i>Ab anti-Sm*</i>	Lupus Eritematoso Sistematico	15÷30
<i>Ab anti-nRNP</i>	Malattia Mista del Connnettivo Lupus Eritematoso Sistematico Sclerodermia Polimiosite	100 30 5 2

<i>Ab anti-SSA/Ro</i>	Sindrome di Sjögren Lupus Eritematoso Sistemico Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi BAV congenito Lupus neonatale SCLE Artrite Reumatoide Polimiosite Sclerodermia	40÷70 40 20÷30 100 90 60 5 3 5
<i>Ab anti-SSB/La</i>	Sindrome di Sjögren LES neonatale Lupus Eritematoso Sistemico BAV congenito Artrite Reumatoide	30÷60 60 10÷15 80 3
<i>Ab anti-Jo1*</i>	Polimiosite	30
<i>Ab anti-PL7*</i>	Polimiosite	5
<i>Ab anti-PL11*</i>	Polimiosite	3
<i>Ab anti-PL12*</i>	Polimiosite	2
<i>Ab anti-ribosomi*</i>	LES	10
<i>Ab anti-PCNA</i>	LES	5
<i>Ab anti-istoni</i>	Lupus da farmaci LES Artrite reumatoide	100 50 30
<i>Fattore Reumatoide</i>	Artrite Reumatoide Sindrome di Sjögren Crioglobulinemia Lupus Eritematoso Sistemico Poliarterite Nodosa	80 90 >90 30 40
<i>c-ANCA (anti-PR3)*</i>	Granulomatosi di Wegener	90
<i>p-ANCA (anti-MPO)</i>	Malattia di Churg-Strauss Micropoliarterite	70÷80 80
<i>Ab anti-cardiolipina*</i>	Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi Lupus Eritematoso Sistemico	100 10÷30
<i>Ab anti-β<sub>2</sub> glicoproteina I*</i>	Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi Lupus Eritematoso Sistemico	100?
<i>Ab anti-endotelio</i>	Tromboangioite obliterante Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi Lupus Eritematoso Sistemico Granulomatosi di Wegener Vasculite associata ad AR Malattia di Kawasaki	60 88 50÷80 80 65

^CREST: variante di SSP caratterizzata da **Calcinosi**, **Raynaud**, Interessamento **Esofageo**, **Sclerodattilia**, **Telangectasia**.

\*Autoanticorpo con valore di marcatore diagnostico.

Le immagini relative alle determinazione degli autoanticorpi illustrate nei paragrafi che seguono sono disponibili nella galleria delle immagini di immunologia che si trova sul CD-ROM.

### ***Anticorpi anti-nucleo***

Gli *anticorpi anti-nucleo (ANA)* costituiscono un gruppo di autoanticorpi diretti verso antigeni presenti nel nucleo cellulare. Il metodo di riferimento per la determinazione degli ANA è la tecnica di ***immunofluorescenza indiretta (IFI)***. Il siero è diluito per raddoppio e successivamente messo a contatto con un substrato, costituito in genere da linee cellulari in coltura continua provenienti da neoplasie umane, come le cellule HEp2 (da carcinoma laringeo). Gli autoanticorpi eventualmente presenti nel siero in esame si legano agli antigeni nucleari del substrato. L'aggiunta di anticorpi anti-Ig totali (IgA, IgG, IgM) umane, coniugati con isotiocianato di Fluorescina, determina la formazione di un complesso fluorescente con gli anticorpi del campione legati al substrato. La lettura al microscopio in fluorescenza permette di evidenziare la positività per gli ANA e definire il pattern di fluorescenza, legato alla distribuzione della struttura che funge da bersaglio dell'autoanticorpo. Il risultato viene espresso come positività o negatività alla diluizione utilizzata e come pattern. Si distinguono i seguenti pattern principali: *omogeneo, periferico, granulare, nucleolare, centromericco e citoplasmatico*. A ciascuno di questi pattern può corrispondere una reazione con uno o più antigeni (vedere le prossima tabella), che può orientare verso la ricerca di specificità più precise. Questo esame rappresenta il test fondamentale di primo livello nella diagnostica delle malattie autoimmuni sistemiche. In un solo caso può essere ritenuto diagnostico e precisamente quando il pattern della fluorescenza è di tipo centromericco. In tutti gli altri casi è opportuno proseguire le indagini con test di secondo livello (ENA, DNA, AMA, SMA, LKM). Nei casi in cui l'esame risultasse negativo a fronte di fondati sospetti di malattia autoimmune è opportuno procedere con la ricerca di autoanticorpi che si legano a strutture non nucleari o a strutture scarsamente rappresentate nel nucleo (FR, ANCA, anti-fosfolipidi, anti-JO-1, anti-SSA). Gli ANA possono essere presenti anche in pazienti con malattie infettive acute e croniche (epatiti virali, mononucleosi, endocardite batterica subacuta, malaria, tubercolosi), con neoplasie, in trattamento con farmaci noti per indurre ANA positività e non sempre associati a manifestazioni cliniche (procainamide, idralazina, isoniazide, etc.), in parenti di pazienti con malattie autoimmuni e occasionalmente in soggetti senza alcuna patologia clinicamente evidente soprattutto se anziani e/o di sesso femminile. Per dare quindi un giusto valore ad un risultato positivo di ANA è necessario prendere in considerazione: a) il titolo anticorpale; b) l'opportunità di eseguire altre indagini, quali la ricerca di anticorpi anti-dsDNA e anti-ENA; c) il contesto clinico. Infatti, un titolo  $\geq 1:160$  si associa con elevata frequenza a patologie autoimmuni, mentre titoli inferiori sono spesso riscontrabili anche in soggetti senza patologie evidenti e il riscontro di anticorpi anti-dsDNA e anti-ENA può essere elemento determinante ai fini di una diagnosi specifica (vedere la tabella).

**Possibile corrispondenza tra pattern in IFI e principali antigeni coinvolti.**

<b>Antigene</b>	<b>Omogeneo</b>	<b>Periferico</b>	<b>Granulare</b>	<b>Nucleolare</b>	<b>Citoplasmatico</b>
<i>Istoni</i>	+				
<i>dsDNA</i>	+				
<i>Sm</i>			+		
<i>nRNP</i>				+	
<i>SSA/Ro</i>			+		+
<i>SSB/La</i>			+		+

<i>Topoisomerasi I</i>			+		
<i>Fibrillarina</i>				+	
<i>RNA polimerasi</i>				+	
<i>Aminoacil-tRNAsintetasi</i>					+
<i>rRNP</i>					+
<i>AMA</i>					+
<i>ANCA</i>					+
<i>SMA</i>					+
<i>Laminina</i>		+			

### ***Anticorpi anti-antigeni nucleari estraibili***

La ricerca degli *anticorpi anti-Antigeni Nucleari Estraibili (ENA)* viene utilizzata per la caratterizzazione degli ANA. La ricerca può essere effettuata con metodo ELISA, immunodiffusione doppia, controimmunoelletroforesi (CIE), Western Blot e Dot blot. Questi metodi differiscono spiccatamente per sensibilità e specificità oltre che per le caratteristiche dei preparati antigenici utilizzati. Il test ELISA utilizza antigeni nucleari estrattivi o ricombinanti, in miscellanea o singoli, immobilizzati a pozzetti di plastica. L'indagine mediante Western Blot utilizza antigeni estratti da cellule HEp-2 umane, frazionati secondo il loro peso molecolare in presenza di SDS mediante elettroforesi su gel di poliacrilamide. Il dot blot impiega singoli antigeni ricombinanti blottati su nitrocellulosa. L'immunodiffusione radiale doppia in gel d'agarosio e la CIE impiegano estratti di timo di coniglio o vitello, di milza umana oppure di linee cellulari. Con il termine ENA intendiamo classicamente la ricerca di anticorpi diretti verso sei antigeni: Sm, nRNP, SSA/Ro, SSB/La, Scl-70, Jo-1. Tuttavia con metodiche di Western blot o CIE che impiegano estratti totali è possibile mettere in evidenza anticorpi diretti verso altri antigeni nucleari (ad es. aminoacyl-tRNA sintetasi, fibrillarina, RNA-polimerasi, PCNA, ribosomi, etc). Il significato diagnostico di questo test è illustrato in tab. 9. Alcuni di questi autoanticorpi hanno particolare valore diagnostico in quanto quasi esclusivo riscontro in alcune patologie (ad es. Sm nel LES, Scl-70 nella SSP). Nessuno di questi anticorpi ha utilità nel monitoraggio della malattia. Il titolo non ha alcuna utilità ad eccezione degli anticorpi anti-nRNP che sono presenti a titoli molto più elevati nella malattia mista del connettivo rispetto al LES.

### ***Anticorpi anti-DNA***

Le metodiche in uso per la ricerca degli *anticorpi anti-DNA* sono rappresentate dalla IFI che utilizza come substrato la Crithidia Luciliae, la tecnica di Farr e l'ELISA. Il primo metodo si basa sulla caratteristica del chinetoplasto di C. Luciliae, un microrganismo unicellulare flagellato, di contenere esclusivamente DNA a doppia elica. La tecnica di Farr consiste nell'incubare il siero in esame con dsDNA radiomarcato e precipitare i complessi DNA-anti-DNA con una soluzione di Solfato di Ammonio saturo. L'ELISA utilizza dsDNA plasmidico replicato in E. Coli e trattato per rimuovere ssDNA, oppure DNA estrattivo. Queste tre metodiche differiscono quanto a sensibilità e specificità; le caratteristiche a confronto sono riportate nella tabella successiva. Gli anti-dsDNA sono autoanticorpi specifici per la diagnosi di LES in quanto non vengono in genere riscontrati in altre patologie, ad eccezione di rarissimi casi di S. di Sjögren ed epatite cronica attiva. Anticorpi anti-ssDNA sono invece riscontrabili in numerose patologie; è pertanto importante che il DNA impiegato nei test non contenga tracce di ssDNA. La loro determinazione è un utile strumento per monitorare la malattia: il titolo degli anticorpi nel siero in genere riflette l'attività della malattia, riducendosi o scomparendo durante le fasi di remissione. È stata inoltre segnalata un'associazione tra la presenza di anti-dsDNA ad alta affinità e interessamento renale nei pazienti affetti da LES.

## Caratteristiche dei diversi test per la ricerca degli anticorpi anti-DNA

	<b>Tecnica di Farr</b>	<b>IFI su C. Luciliae</b>	<b>ELISA</b>
<b>Principio</b>	Precipitazione	Fase solida	Fase solida
<b>Caratteristiche del DNA</b>			
Origine	Timo, E. Coli, plasmide	Protozoo	Timo, fago
Struttura	ds/ss oppure ds	ds	ds/ss oppure ds
<b>Parametro misurato</b>	Antigene legato	Anticorpo legato	Anticorpo legato
Affinità antincorpale	Alta	Alta	Bassa e alta
Isotipo	No	Si/No	Si/No
<b>Caratteristiche</b>			
Sensibilità	Elevata	Bassa	Elevata
Specificità	Elevata	Elevata	Bassa/Elevata
Precisione	Bassa	Bassa	Elevata
Durata	Lenta	Lenta	Rapida
Emivita dei componenti	Breve	Lunga	Breve
Punto debole	Radioattività	Soggettività	Sensibilità
<b>Sistema di misurazione</b>	Cpm	Fluorescenza	Assorbanza
<b>Unità di misura</b>	µg DNA legato	Titolo	Assorbanza
<b>Costo</b>	Elevato	Basso	Elevato

## Anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili

Gli *anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA)* sono un gruppo eterogeneo di anticorpi diretti verso antigeni citoplasmatici di granulociti neutrofili e monociti. Essi vengono in genere rilevati mediante tecnica di immunofluorescenza indiretta, utilizzando come substrato granulociti neutrofili, monociti ed eosinofili umani. Questa tecnica permette di differenziare almeno tre tipi di pattern di fluorescenza, che vengono indicati con l'acronimo *cANCA* (*pattern granulare citoplasmatico*), *pANCA* (*pattern di fluorescenza perinucleare*) ed *aANCA* (*pattern atipico*). La caratterizzazione dell'antigene che determina la fluorescenza è ottenibile con la tecnica ELISA. Le due principali specificità antigeniche sono rappresentate da *mieloperossidasi (MPO-ANCA)* e *proteinasi 3 (PR3-ANCA)*, che nel 90% dei casi corrispondono, rispettivamente, al pattern perinucleare e al pattern di tipo citoplasmatico. La determinazione dei PR3-ANCA è un utile strumento nella diagnosi di *Granulomatosi di Wegener*, possedendo una specificità del 95% ed una sensibilità che varia dal 50%, nelle fasi iniziali della malattia fino a quasi il 100% nella malattia in fase attiva generalizzata. La determinazione degli anticorpi anti-PR3 costituisce, inoltre, un parametro di valutazione di attività della malattia. Gli anticorpi anti-MPO sono meno specifici, ma ugualmente utili dal punto di vista diagnostico e prognostico: essi infatti possono essere ritrovati nel 70-80% dei casi di *sindrome di Churg-Strauss* e di *micropoliarterite*. Gli ANCA atipici sono di frequente riscontro nelle patologie infiammatorie intestinali. L'anticorpo è diretto nei confronti di Ag non ancora identificati.

## **Patologie associate a positività per ANCA**

<b>Patologia</b>	<b>ANCA in IFI</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Antigene bersaglio</b>	<b>Frequenza</b>
<b>Vasculiti sistemiche</b>				
<i>Granulomatosi di Wegener</i>	cANCA pANCA	85÷90%	PR3 MPO	80÷90% 10÷20%
<i>Poliangioite microscopica</i>	cANCA pANCA	80÷85%	PR3 MPO	20% 80%
<i>Sindrome di Churg-Strauss</i>	pANCA cANCA	50%	PR3 MPO	30÷40% 60÷70%
<i>Poliarterite nodosa classica</i>	PANCA	10%	MPO	90%
<i>Glomerulonefrite necrotizzante pauci-immune idiopatica</i>	cANCA pANCA	80%	PR3 MPO	20% 80%
<b>Malattie reumatiche</b>				
<i>Artrite reumatoide</i>	pANCA ANCA atipici	80%	LF*, sconosciuto	
<i>Lupus Eritematoso Sistemico</i>	pANCA	<20%	LF, ELA*, MPO	
<b>Malattie infiammatorie intestinali croniche</b>				
<i>Colite ulcerosa</i>	Panca	50÷80%	Sconosciuto	
<i>Morbo di Crohn</i>	pANCA	<10%	Sconosciuto	
<b>Altre malattie</b>				
<i>Epatite cronica autoimmune</i>	pANCA	?	sconosciuto	
<i>Infezioni</i>	ANCA?	?	sconosciuto	

\*LF: lattoferrina; ELA: elastasi

## **Fattore reumatoide**

Il **fattore reumatoide (FR)** è rappresentato nella maggior parte dei casi da IgM dirette verso il frammento Fc delle IgG umane. La ricerca del FR viene effettuata routinariamente mediante tecnica di nefelometria. Il fattore reumatoide è presente nel 70-80% dei casi di Artrite Reumatoide, ma può essere associato anche a diverse altre patologie (come illustrato nella tabella) ed anche in soggetti sani, specialmente oltre i 65 anni di età.

## **Malattie in cui è presente il fattore reumatoide**

<b>Malattie autoimmuni</b>	<b>Infezioni</b>	<b>Malattie polmonari</b>	<b>Miscellanea</b>
Artrite reumatoide (80%) Artrite cronica giovanile (20%) LES (30%) Malattia mista del connettivo Sindrome di Sjögren (90%) Crioglobulinemia (>90%)	Endocardite batterica Epatite virale Infezioni acute virali Infezioni parassitarie Tubercolosi Lebbra	Fibrosi interstiziale Bronchite cronica Silicosi Sarcoidosi	Cirrosi epatica Epatite cronica attiva Neoplasie Infarto del miocardio Post vaccinazione Età

## **Anticorpi anti-fosfolipidi**

Gli *anticorpi anti-fosfolipidi (APL)* rappresentano un gruppo di anticorpi che reagiscono con fosfolipidi a carica elettrica negativa. Nella pratica clinica sono misurati anticorpi di classe IgG e IgM, mediante ELISA, utilizzando come antigene la cardiolipina, un fosfolipide estratto da tessuto cardiaco bovino, oppure la  $\beta_2$ -glicoproteina I ( $\beta_2$ GPI), una apolipoproteina rappresentata in buona concentrazione nel siero di tutti i mammiferi. Quest'ultima costituisce un cofattore che si lega alla cardiolipina e media il legame dell'anticorpo con il fosfolipide e sembra essere il vero bersaglio degli anticorpi. Un terzo tipo di anticorpo è il lupus anticoagulant (LA), la cui presenza si evidenzia con alcuni esami della coagulazione (PT, PTT, dVVRT, KCT, CSCT) e il cui bersaglio antigenico non è ancora noto. La presenza di questi anticorpi costituisce un criterio diagnostico per la Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi, caratterizzata da trombosi arteriose e venose ricorrenti, poliabortività e piastrinopenia. Un altro autoanticorpo descritto in questa sindrome è l'anti-mitocondrio tipo M5. Questa sindrome può essere primitiva (PAPS), oppure secondaria ad altre patologie autoimmuni (SAPS), di cui la più frequente è il Lupus Eritematoso Sistematico. Una positività per anticorpi antifosfolipidi può essere inoltre riscontrata in altre condizioni quali infezioni, neoplasie o trattamenti farmacologici. In queste situazioni sono presenti per lo più anticorpi anti-cardiolipina di classe IgM e sono assenti gli anticorpi anti- $\beta_2$ -glicoproteina I.

## **Anticorpi anti-endotelio**

Gli *anticorpi anti-endotelio (AECA)* sono anticorpi che reagiscono con differenti strutture delle cellule endoteliali, anche se è stata evidenziata una cross-reattività con fibroblasti umani. Questi anticorpi sono evidenziati nel siero con metodica ELISA utilizzando come antigene cellule endoteliali isolate da vena di cordone ombelicale umano e fatte crescere in monostato in pozzetti a fondo piatto. Il legame Ab-Ag viene rivelato con anticorpi anti-IgG o IgM umane.

Gli anticorpi anti-endotelio sono stati evidenziati in diverse patologie (vedere la tabella *Frequenza di alcuni autoanticorpi nelle malattie autoimmuni sistemiche*) e attualmente rivestono uno scarso ruolo diagnostico e/o prognostico. La loro ricerca può tuttavia fornire un supporto nella diagnosi di malattia di Kawasaki: essi sono infatti gli unici autoanticorpi ad essere stati individuati in questa patologia e sembrano svolgere un ruolo patogenetico diretto. Nelle vasculiti sistemiche il livello di questi autoanticorpi può essere utilizzato per monitorare la malattia. Il loro titolo infatti sembra incrementare nelle fasi di attività della malattia.

## **Il complesso maggiore di istocompatibilità**

Il **complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)**, situato sul cromosoma 6, è costituito da un gruppo di geni altamente polimorfi che codificano per due classi di molecole, che rappresentano gli **antigeni di istocompatibilità (HLA)** classe I A, B, C e classe II DP, DQ e DR). Esiste una associazione più o meno marcata tra alcune patologie autoimmuni e uno specifico fenotipo HLA, per cui soggetti portatori di questi specifici fenotipi presentano un maggior rischio relativo di sviluppare la malattia (vedere la tabella successiva). Pur non essendo diagnostici, la loro ricerca può pertanto essere utile nel supportare un sospetto clinico. La loro ricerca viene effettuata mediante tecnica di biologia molecolare.

### **Associazione di HLA e patologia**

<b>Malattia</b>	<b>Allele HLA</b>	<b>Rischio relativo</b>
<b>Associata a MHC di classe II</b>		
Malattia di Hashimoto	DR5	3.2
Mixedema primario	DR3	5.7
Tireotossicosi (Graves)	DR3	3.7
Diabete insulino-dipendente	DQ8 DQ2/8 DQ6	14 20 0.2
Morbo di Addison	DR3	6.3
Sindrome di Goodpasture	DR2	13.1
Artrite reumatoide	DR4	5.8
Artrite reumatoide giovanile	DR8	8.1
Sindrome di Sjögren	DR3	9.7
Epatite autoimmune	DR3	13.9
Morbo celiaco	DQ2	250
Sclerosi multipla	DR2, DR6	12
Dermatite erpetiforme	DR3	56.4
Narcolessia	DQ6	38
<b>Associata a HLA-B27 (MHC di Classe I)</b>		
Spondilite Anquilosante	B27	87.4
Morbo di Reiter	B27	37
Artrite post-salmonellosi	B27	29.7
Artrite post-shigella	B27	20.7
Artrite post-yersinia	B27	17.6
Artrite post-gonococcica	B27	14
Uveite	B27	14.6
Amiloidosi in artrite reumatoide	B27	8.2
<b>Associazioni con altre molecole di classe I</b>		
Tiroidite subacuta	B35	13.7
Psoriasi	Cw6	13.3
Emocromatosi idiopatica	A3	8.2
Miastenia Grave	B8	4.4
Malattia di Behçet	B51	5-10