

Gli anticorpi anti-GM1 ed anti-solfatidi nelle Vasculiti sistemiche primitive, nel Lupus eritematoso sistemico e nella Crioglobulinemia mista: dosaggio sierico e correlazioni clinico-elettromiografiche

M. Alpa¹, B. Ferrero², R. Cavallo^{1,2}, C. Naretto¹, M. Gennaro¹, L. Bellizia¹, L.M. Sena¹ e D. Roccatello¹

¹ Centro Multidisciplinare di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare, CMID, Ospedale L. Einaudi (ASL-4) e Cattedre e Scuola di Specializzazione di Patologia Clinica, Università di Torino;

² Divisione di Neurologia, ASL-4 Torino

Riassunto

Premessa. Nell'ultimo ventennio numerosi studi clinici e sperimentali hanno evidenziato un ruolo eziologico degli anticorpi anti-GM1 ed anti-solfatidi nelle neuropatie autoimmuni. Obiettivo di questo studio è stato valutare se gli anticorpi anti-GM1 ed anti-solfatidi rivestano un ruolo nell'ambito di patologie autoimmuni sistemiche non "nervo-limitate" a frequente coinvolgimento renale.

Metodi. Sono stati arruolati 29 pazienti affetti da LES (19 con interessamento renale accertato biotopicamente), 28 affetti da Crioglobulinemia mista IgM-k0/IgG policlonale HCV-associata (18 con interessamento renale) e 19 affetti da vasculite ANCA-associata (12 con interessamento renale). Come gruppo di controllo sono stati studiati 34 soggetti reclutati da un pool di donatori sani. In tutti i 110 individui sono stati dosati i titoli sierici degli anticorpi anti-GM1 IgM ed IgG ed antisolfatidi secondo metodica immunoenzimatica indiretta di recente allestimento. Per ognuno dei pazienti sono stati inoltre esaminati i dati clinici neurologici ed elettromiografici.

Risultati. I pazienti affetti da LES presentavano titoli sierici medi di anticorpi anti-GM1 IgM di $1/643 \pm 1/531$ ed IgG di $1/444 \pm 1/309$, significativamente superiori a quelli dei controlli ($1/176 \pm 1/205$ e $1/204 \pm 1/103$) ($p < 0.0001$). Ciò è anche stato riscontrato per gli anticorpi anti-solfatidi IgM ($1/3032 \pm 1/2844$) ed IgG ($1:1560$) ($p < 0.0001$). Nei pazienti affetti da Crioglobulinemia il valore medio di anticorpi anti-GM1 IgM è di $1/524 \pm 1/403$ e quello degli anti-GM1 IgG di $1/501 \pm 1/415$, significativamente superiori rispetto ai controlli ($p < 0.0001$). Il livello degli anticorpi anti-solfatidi IgM di questi pazienti era di $1:1864 \pm 1:1189$ e quello degli anticorpi anti-solfatidi IgG è di $1:1350$, significativamente superiori rispetto alla norma ($p < 0.001$). Anche nei pazienti affetti da vasculite ANCA-associata il titolo degli anticorpi anti-solfatidi IgG ($1/1400$) è risultato significativamente superiore a quello dei controlli sani ($p < 0.0001$). Non sono emerse significative relazioni con indicatori sierologici di malattia vasculitica ed entità clinica o istologica di coinvolgimento renale. Dallo studio dei dati clinici neurologici ed elettrofisiologici è tuttavia emerso che nel 38% dei pazienti con LES ($p < 0.05$ al test del χ^2), nel 61% dei Crioglobulinemici ($p < 0.01$) e nel 42% dei pazienti con vasculite ANCA-associata ($p < 0.01$), il riscontro di anticorpi antinervo si associava alla presenza di neuropatia clinica o determinata con analisi elettromiografiche.

Conclusioni. Nei pazienti affetti da vasculiti sistemiche primitive, lupiche e crioglobulinemiche, si possono determinare anticorpi antinervo anti-GM1 ed anti-solfatidi. Il loro riscontro deve suggerire un'accurata valutazione neurologica essendo frequentemente associati a neuropatia anche subclinica. Questi anticorpi potrebbero sia riflettere un danno ischemico-vasculitico che espone autoantigeni segregati del sistema nervoso periferico che rappresentare un *trigger* diretto di danno neurologico.

PAROLE CHIAVE: Anticorpi anti-GM1 ed anti-solfatidi, Lupus Eritematoso Sistemico, Crioglobulinemia Mista, Vasculiti ANCA-associate

Anti-GM1 and anti-sulphatide antibodies in systemic idiopathic vasculitis, systemic lupus erythematosus and mixed cryoglobulinaemia: Serum detection and clinical and electrophysiologic correlations

Background. In the last two decades increasing interest has been focused on the association between autoimmune polyneuropathies and high titers of anti-nervous serum autoantibodies. High titer of IgG anti-GM1 antibody could be detected in Guillain Barré syndrome and in chronic painful axonal sensory immune-mediated polyneuropathy.

The possible occurrence of anti-nervous autoantibodies in autoimmune diseases not limited to the nervous system is still under study.

Methods. We evaluated 29 patients with systemic lupus erythematosus (SLE), 19 with biopsy-proven renal involvement, 28 patients with mixed IgM-K/IgG polyclonal cryoglobulinaemia (18 with glomerulonephritis) and 19 with small-sized vessel ANCA-associated vasculitis (12 with renal involvement) by using a sensitive immunoenzyme method of autoantibody detection.

Results. Compared to controls (1/176±1/205; 1:204±1:103), we found a significant increase in plasma IgM and IgG anti-GM1 titers (1:643±1:531; 1:444±1:309) in SLE patients ($p<0.0001$). We also found IgM (1:3032±1:2844) and IgG (1:1560) anti-sulphatide titers to be higher than the control group ($p<0.0001$).

Mean plasma IgM and IgG anti-GM1 titers of the cryoglobulinaemic patients were 1:524±1:403 and 1:501±1:415, respectively, once again higher than the controls ($p<0.0001$). Mean plasma IgM and IgG anti-sulphatide titers in this group were 1:1864±1:1189 and 1:1350 ($p<0.0001$). We found idiopathic systemic vasculitis patients to have significantly increased levels of anti-sulphatides IgG class autoantibodies (1:1400; $p<0.0001$). We found no correlation with the serologic markers for vasculitis or the clinical or histologic extent of renal involvement.

Electrophysiologic studies revealed that in 38% of SLE patients ($p<0.005$), 61% of cryoglobulinaemic patients ($p<0.01$) and 42% of ANCA-related vasculitic patients ($p<0.01$) the abnormal titers of antineuronal antibodies were associated with clinical or subclinical evidence of neuropathy.

Conclusions. In patients with systemic idiopathic or secondary vasculitis anti-GM1 and anti-sulphatide antibodies can frequently be found. Their presence should prompt an accurate neurological examination because these serologic abnormalities are significantly associated with neurologic, often subclinical, involvement.

Antineuronal reactivity might be the epiphenomenon of primary phlogystic damage, which exposes normally segregated neuronal epitops or be directly involved in triggering neurological injury. (*G Ital Nefrol* 2002; 19: 617-21)

KEY WORDS: AntiGM1 antibodies, Antisulphatide antibodies, Systemic Lupus Erythematosus, Mixed Cryoglobulinaemia, ANCA-associated vasculitis