



**CULTURA E VITA**  
Via Buon Pastore 126 - 41100 Modena



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI MODENA E REGGIO EMILIA

**a.a. 2014/2015**

**“STORIA DELLA MEDICINA E ANTROPOLOGIA MEDICA ” XI**

*Direttore prof. Ugo Fabio*

# **Rapporto tra Immunità, malattie reumatiche e genere**

**Maria Teresa Mascia**  
**Immunoreumatologia**

**Dipartimento di Medicina  
Diagnostica, Clinica  
e di Sanità Pubblica  
Università di Modena e  
Reggio Emilia**

# Lupus eritematoso sistemico - LES



XVIII secolo



LES

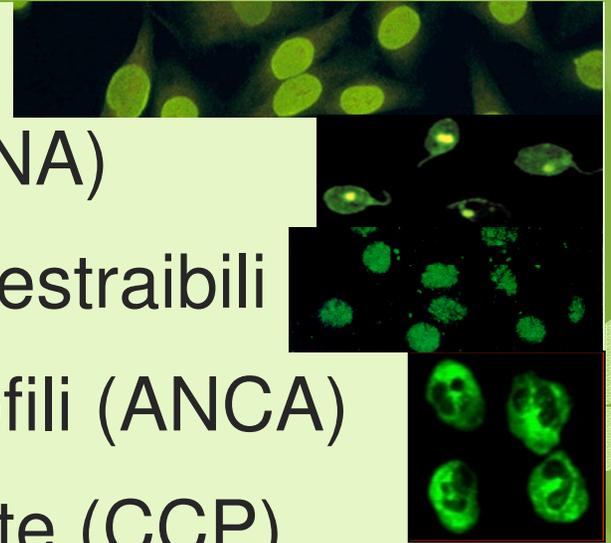


# Autoimmunità

**E' il risultato dell'alterazione o della carenza dei meccanismi che sono fisiologicamente responsabili della tolleranza verso il self con produzione di **autoanticorpi**, formazione di immunocomplessi e/o comparsa di cellule linfoidi attivate che reagiscono con costituenti "self" dell'organismo.**

## Autoanticorpi non organo specifici (anticorpi diretti verso strutture ubiquitarie)

- Anticorpi anti nucleo (ANA)
- Anticorpi anti DNA nativo (dsDNA)
- Anticorpi anti antigeni nucleari estraibili
- Anticorpi anti granulociti neutrofili (ANCA)
- Anticorpi anti proteine citrullinate (CCP)
- Anticorpi anti Istoni
- Anticorpi anti fosfolipidi\*



# Autoanticorpi organo-specifici

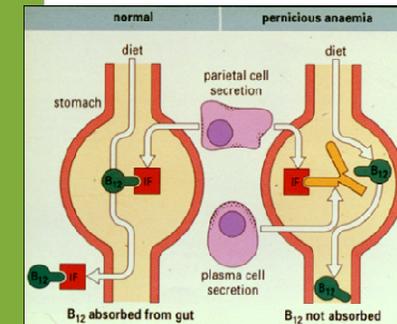
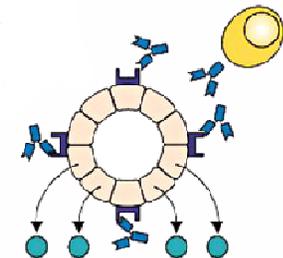
Anti-Tiroglobulina  
Anti-microsomiali

Anticellule parietali gastriche APCA

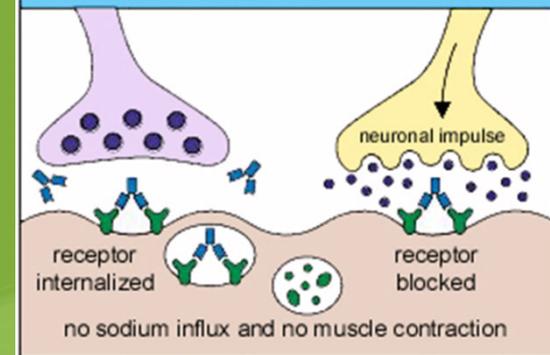
Anti-Mitocondrio  
Anti muscolo liscio

Anti-Membrana basale glomerulare  
Anti recettori acetilcolina  
Anti-insula pancreatica  
Anti GAD (decarbossilasi dell' acido glutammico)

Anti-TSH receptor antibodies continuously stimulate production of thyroid hormones



Anti-acetyl choline antibodies prevent muscles from responding to neuronal impulse



# Autoanticorpi : quanti sono!!??



Seminars in Arthritis and Rheumatism  
Volume 34, Issue 2, October 2004, Pages 501–537

**Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: More than 100 different antibodies found in SLE patients**

Yaniv Sherer, MD<sup>\*</sup>, Alexander Gorstein, MD<sup>\*</sup>, Marvin J. Fritzler, MD, PhD<sup>†</sup>, Yehuda Shoenfeld, MD<sup>\*</sup> 

<sup>\*</sup> Department of Medicine 'B' and Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, and Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Israel.  
<sup>†</sup> Dept. of Medicine, Calgary, Alberta, Canada, University of Calgary.

- 116 autoanticorpi ritrovati nel LES: anti-antigeni nucleari, citoplasmatici, di membrana, antifosfolipidi, cellule ematiche, antigeni endoteliali, del sistema nervoso, proteine plasmatiche e varie

2011

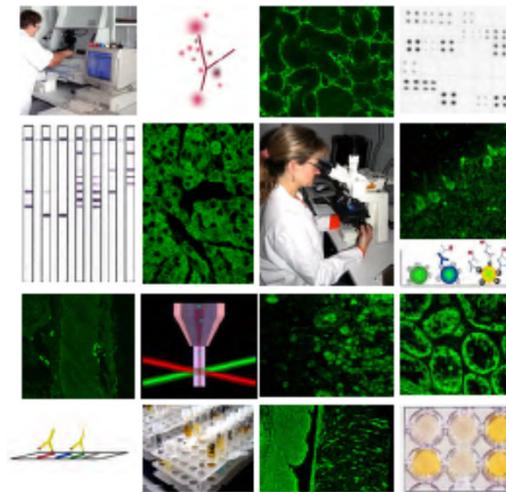
**159 autoanticorpi**

---

*Karsten Conrad, Werner Schöbler, Falk Hiepe,  
Marvin J. Fritzler*

**Autoantibodies in Organ Specific  
Autoimmune Diseases**  
*A Diagnostic Reference*

---



AUTOANTIGENS, AUTOANTIBODIES, AUTOIMMUNITY  
Volume 8 - 2011

---

PABST

# Condizioni associate ad ANA

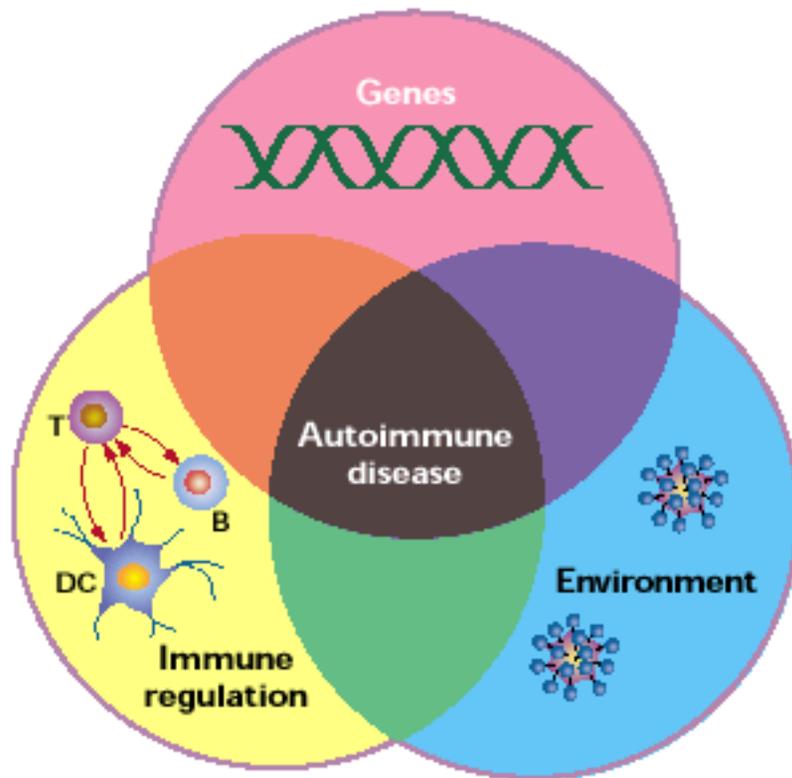
- Individui sani
  - Parenti di pazienti con connettiviti
  - Epatopatie
    - **epatiti croniche attive**
    - **epatiti alcoliche**
  - Patologie polmonari
    - **fibrosi**
    - **asbestosi**
  - Infezioni croniche
- Neoplasie
    - **linfomi**
    - **leucemie**
    - **melanomi**
    - **tumori solidi**
  - Varie
    - **endocrinopatie**
    - **sclerosi multipla**
    - **post-trapianto d'organo**

# Malattia autoimmune

- Gruppo di più di 80 sindromi/malattie che possono coinvolgere ogni organo od apparato
  - Sistema nervoso centrale o periferico
  - Gastro-intestinale
  - Endocrino
  - Cute o altro tessuto connettivo
  - Occhi
  - cardiovascolare
  - Apparato muscolo-scheletrico
- Si verifica quando vi è una disregolazione del sistema immune che attacca ciò che doveva proteggere

# Quanti pazienti?

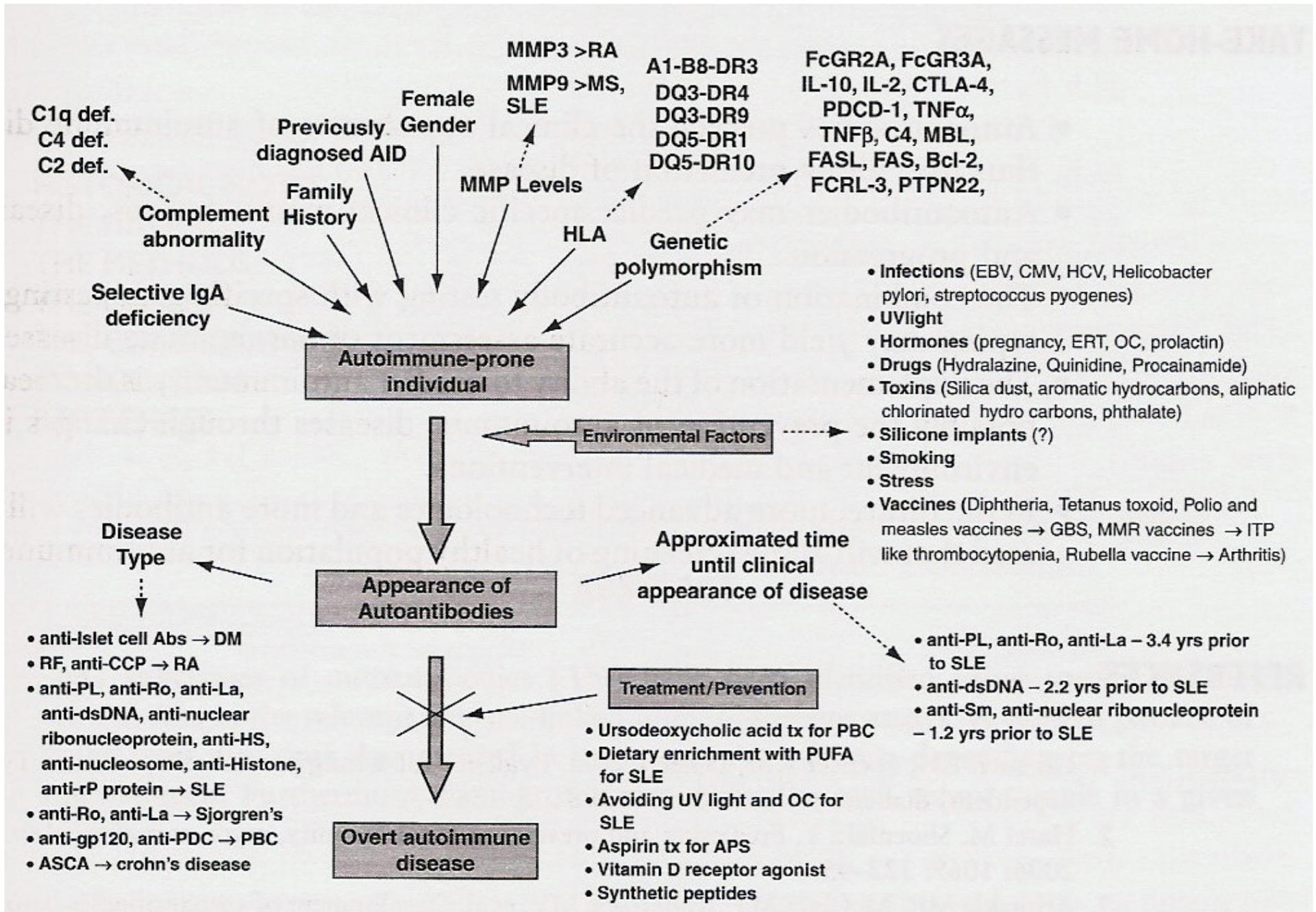
- La maggior parte sono patologie rare ma insieme colpiscono milioni di soggetti
- In tutto il mondo colpito approssimativamente il 2% della popolazione .



**Figure 1. Requirements for the development of an autoimmune disease.** The immune response of a genetically predisposed individual to an environmental pathogen, in association with defects in immunoregulatory mechanisms, can lead to the development of an autoimmune disease. The importance of the single components represented in this Venn diagram may vary between individuals and diseases. However, the appearance of an autoimmune disease requires the convergence of all three components. T, T cell; B, B cell; DC, dendritic cell.

## Fattori predisponenti

- HLA
- Familiarità
- Sesso
- Clima
- Agenti chimici
- Agenti infettivi



**ANA**

aPL  
Ro  
La

antidsDNA

antiSm  
antiRNP

**LES**

**3,4 a**

**2,4 a**

**1,2 a**

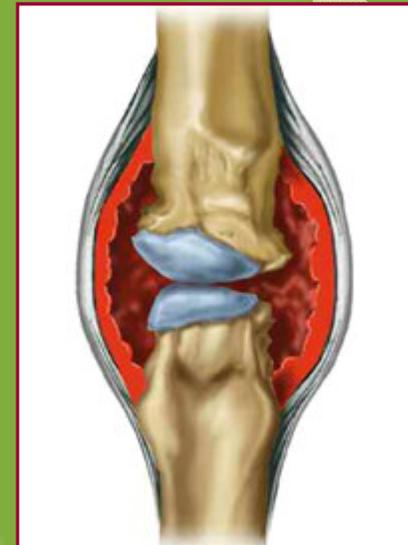
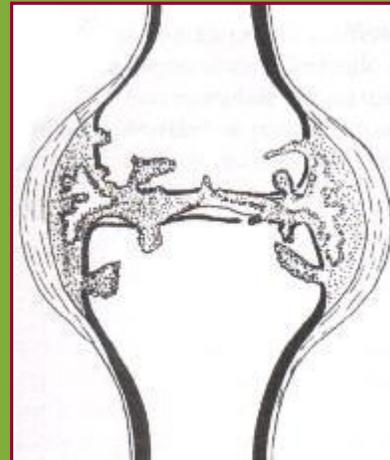
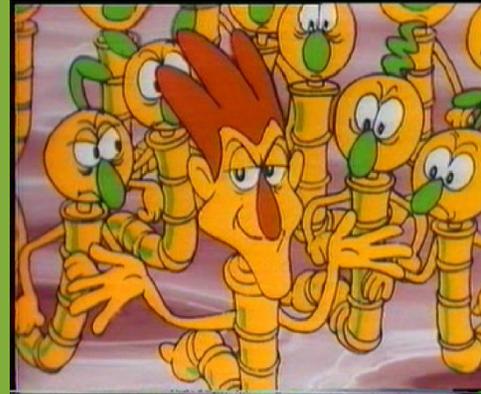


**Timinig**

# COME SI SVILUPPA?

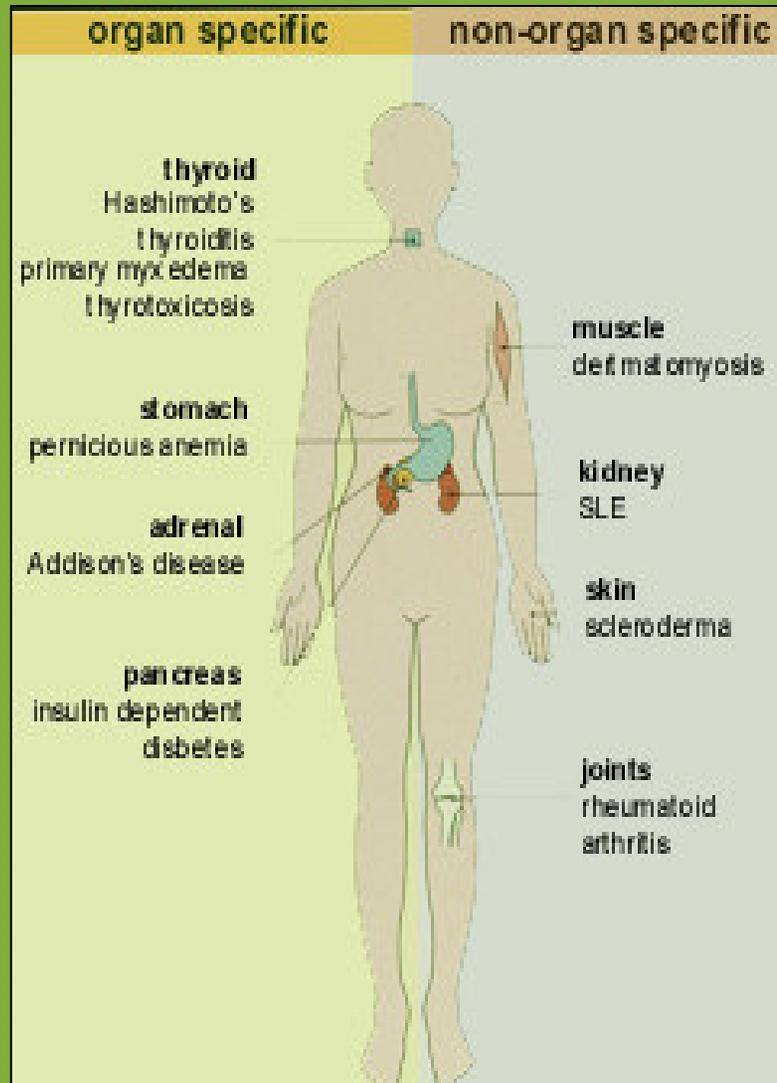


+



# Tessuti e organi coinvolti

Malattie organo-specifiche  
Il danno è confinato nell'organo contro il quale viene montata una risposta immunitaria



Malattie non-organo-specifiche  
La risposta immune è contro antigeni i quali non sono associati con l'organo implicato.

# CONNETTIVITI

## MALATTIE AUTOIMMUNI SISTEMICHE

- LES
- Sclerosi sistemica
- Sjogren
- Connettivite mista
- Dermatomiosite
- Sindromi overlap
- Connettivite indifferenziata

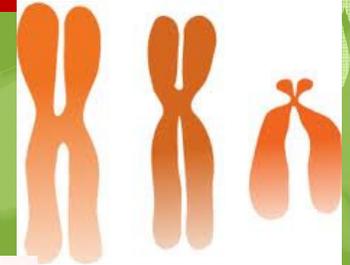
# Lupus eritematoso sistemico



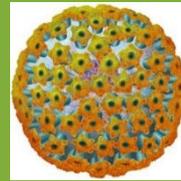
- Malattia infiammatoria, sistemica, cronica a patogenesi autoimmune.
- Prototipo delle malattie da immunocomplessi.

# Eziopatogenesi

- fattori genetici (alterazioni cromosoma ?)



- fattori ambientali



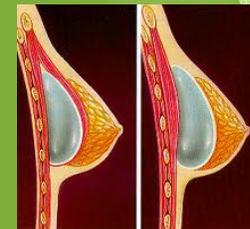
- virus (EBV?)

- farmaci

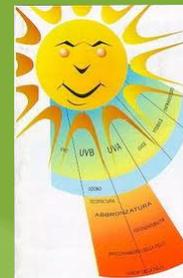


- idralazina, procainamide, isoniazide, etc

- protesi mammarie a base di silicone



- esposizione ai raggi UV



- fattori endocrini

- fattori immunologici

# Epidemiologia

- La malattia colpisce soprattutto le donne

- Femmine/maschi

**9/1**



- L'età d'insorgenza più frequente della malattia è compresa tra i **25 e i 40** anni
- Prevalenza tra **14 e 50 casi ogni 100.000** abitanti
- Sopravvivenza > 80-90% a 10 anni



10	Hashimoto's thyroiditis
9	Systemic lupus erythematosus
8	Sjogren's syndrome
7	Antiphospholipid syndrome-secondary
6	Primary biliary cirrhosis
5	Autoimmune hepatitis
4	Graves' disease
3	Scleroderma
2	Rheumatoid arthritis
2	Antiphospholipid syndrome-primary
2	Autoimmune thrombocytopenic purpura
2	Multiple sclerosis

	Sex ratio (female:male)
<i>Female predominance</i>	
Addison's disease	0.8–2.4:1
Antiphospholipid antibody syndrome	5:1
Autoimmune chronic hepatitis	7:1
Giant cell arteritis	2.5:1
Graves' disease	7:1
Hashimoto's disease	5–18:1
Idiopathic thrombocytopenic purpura	3:1
Multiple sclerosis	2:1
Myasthenia gravis	3:1
Myositis	2:1
Pernicious anemia	2:1
Primary biliary cirrhosis	10:1
Rheumatoid arthritis	2:1
Sjogren's syndrome	9:1
Systemic lupus erythematosus	9:1
Systemic sclerosis	5:1
<i>Sex equivalence</i>	
Acute disseminated encephalomyelitis	1:1
Bullous pemphigoid	1:1
Celiac disease	1:1
Pemphigus vulgaris	1:1
Primary systemic vasculitis	1:1
Rheumatic fever	1:1
Type 1 diabetes mellitus	1:1



## Malattie Reumatiche - Anno 2010

Tabella 8: Numero di esenzioni ticket rilasciate dalle Aziende USL della RER e attive al 31 dicembre 2010 per fasce di età e per genere

	maschi	%	femmine	%	TOT
006 Artrite reumatoide	2.433	24%	7.649	76%	10.082
028 Lupus eritematoso sistemico	326	14%	2.082	86%	2.408
030 Malattia di Sjogren	224	8%	2.754	92%	2.978
047 Sclerosi sistemica (progressiva)	127	9%	1.351	91%	1.478



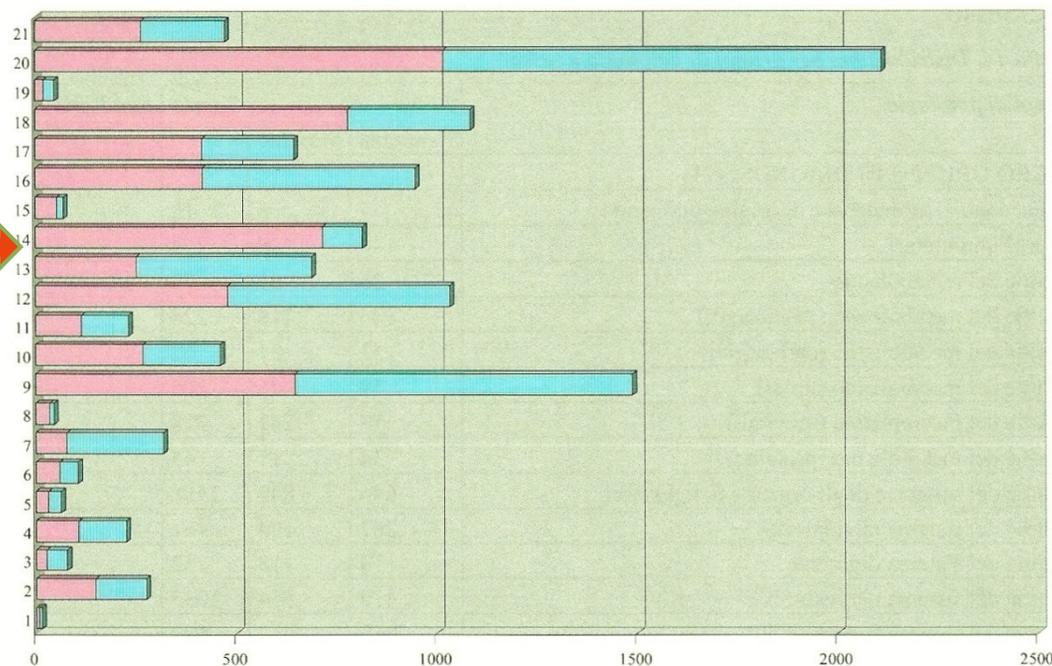
## Il Registro regionale per le malattie rare dell'Emilia-Romagna

Analisi dei dati di attività 2007-2012  
e confronto con altri flussi informativi

- QUARTA EDIZIONE -



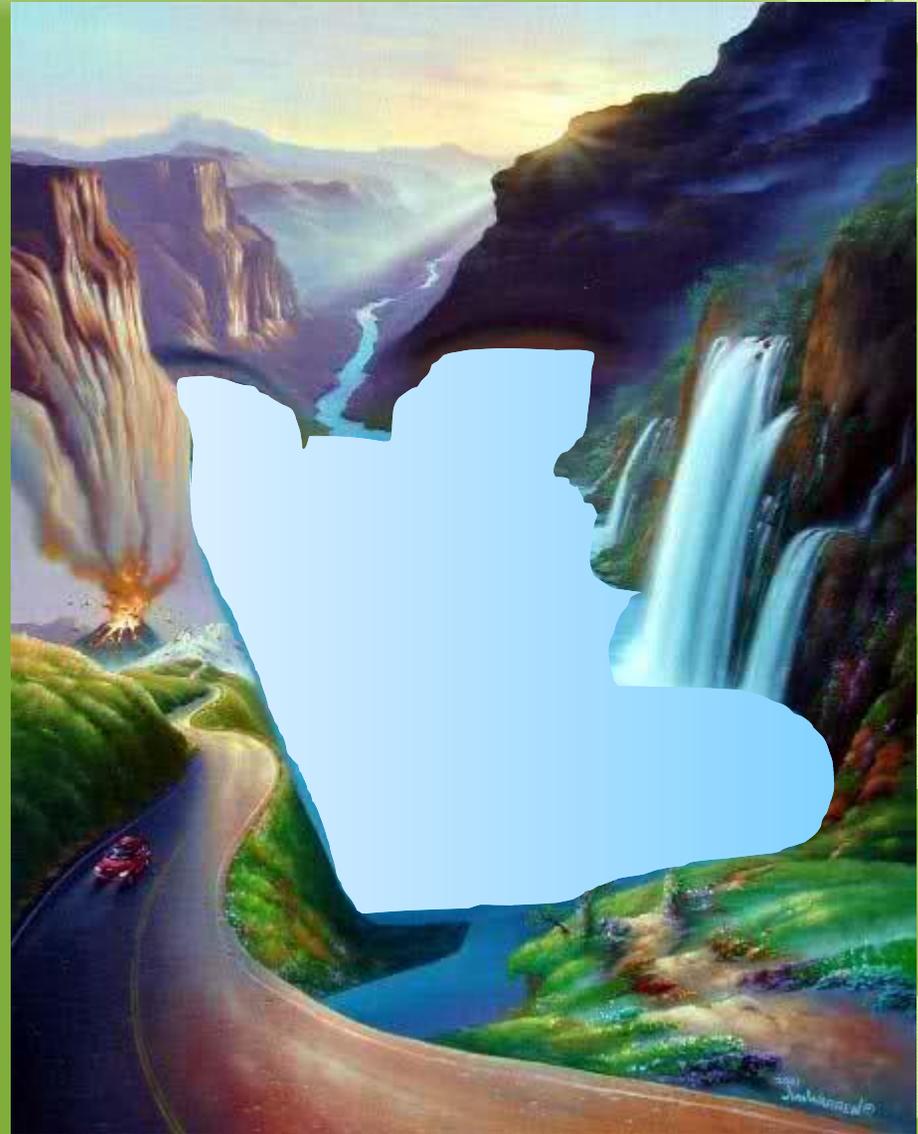
Codice gruppo/malattia	Nome gruppo/malattia
RC0110	CRIOGLOBULINEMIA MISTA
RC0210	BEHÇET MALATTIA DI
RD0030	PORPORA DI HENOCH-SCHONLEIN RICORRENTE
RG0020	POLIANGIOITE MICROSCOPICA
RG0030	POLIARTERITE NODOSA
RG0050	CHURG-STRAUSS SINDROME DI
RG0070	GRANULOMATOSI DI WEGENER
RG0080	ARTERITE A CELLULE GIGANTI
RG0090	TAKAYASU MALATTIA DI
RM0010	DERMATOMIOSITE
RM0020	POLIMIOSITE
RM0030	CONNETTIVITE MISTA
RMG010	CONNETTIVITI INDIFFERENZiate
RM0040	FASCITE EOSINOFILA
RM0060	POLICONDRITE

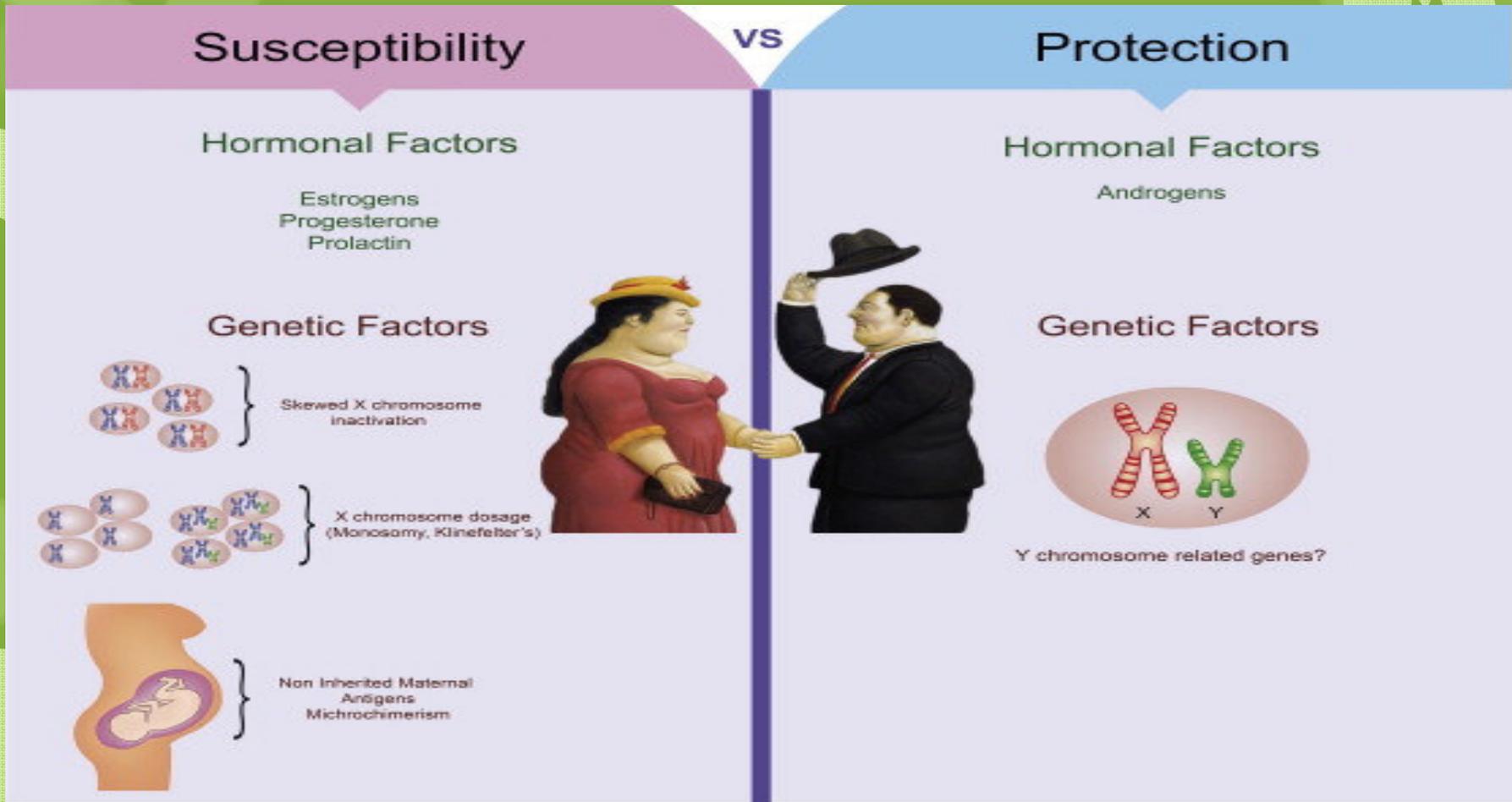


- |  |   |
|--|---|
| 1 Alcune condizioni morbose di origine perinatale  | 11 Malattie del sistema digerente                               |
| 2 Disturbi immunitari                              | 12 Malattie del sistema nervoso-SNC                             |
| 3 Malattie del metabolismo                         | 13 Malattie del sistema nervoso-SNP                             |
| 4 Malattie del metabolismo (aminoacidi)            | 14 Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo |
| 5 Malattie del metabolismo (carboidrati)           | 15 Malattie dell'apparato genito-urinario                       |
| 6 Malattie del metabolismo (lipidi)                | 16 Malattie dell'apparato visivo                                |
| 7 Malattie del metabolismo (minerali)              | 17 Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo              |
| 8 Malattie del metabolismo (proteine)              | 18 Malattie delle ghiandole endocrine                           |
| 9 Malattie del sangue e degli organi ematopoietici | 19 Malattie infettive e parassitarie                            |
| 10 Malattie del sistema circolatorio               | 20 Malformazioni congenite                                      |
|  | 21 Tumori   |

Figura 11. Distribuzione per gruppi di patologia e sesso

**Vedere le cose da un  
altro punto di vista**





Gender related factors influencing the development of autoimmune diseases (ADs). Main factors explaining the higher prevalence of several ADs in women include hormonal factors, since estrogens and prolactin are immune stimulants while andr...

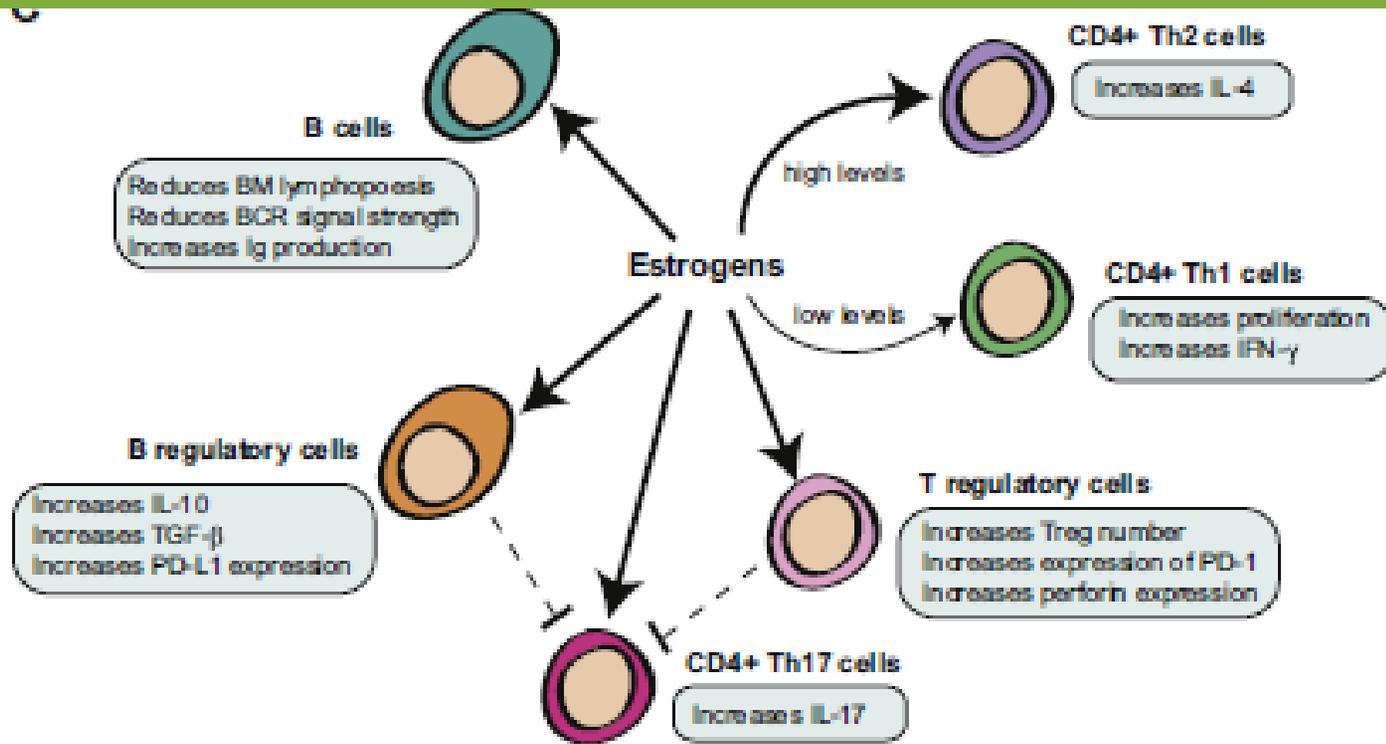
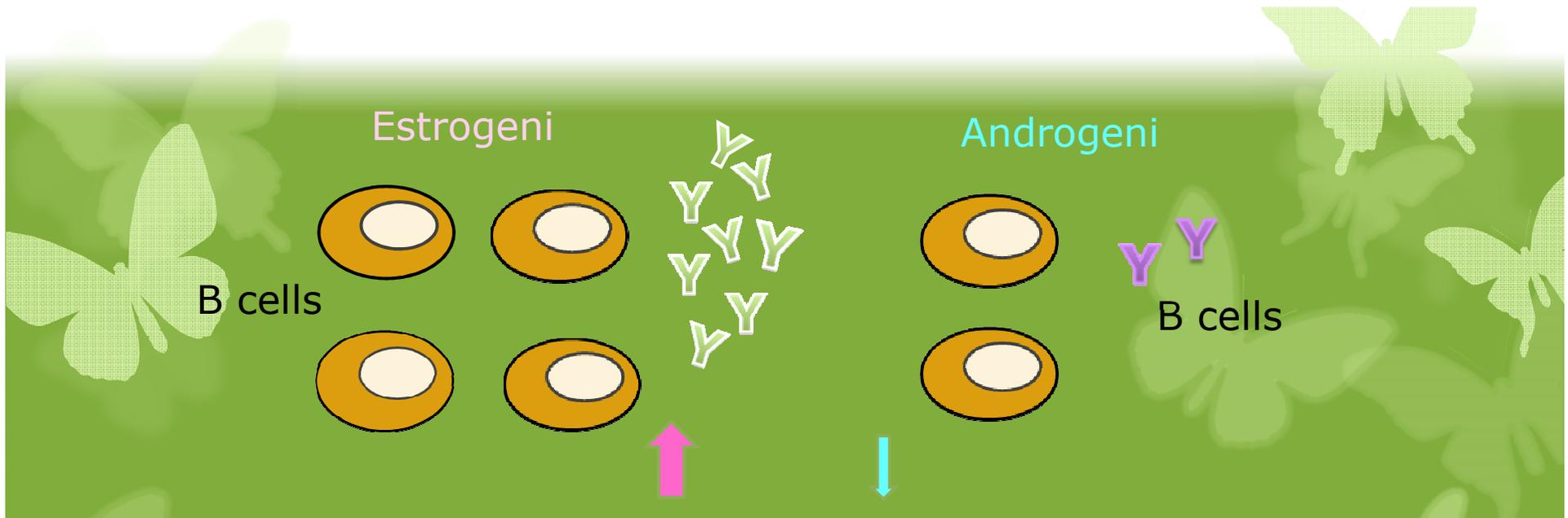
Olga L. Quintero , Manuel J. Amador-Patarroyo , Gladys Montoya-Ortiz , Adriana Rojas-Villarraga , Juan-Manuel Anaya

**Autoimmune disease and gender: Plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity**

Journal of Autoimmunity Volume 38, 2012

## Ormoni sessuali e LES

1. L'evidenza dell'importanza degli ormoni sessuali è derivata dai modelli animali lupici (NZB X NZWF1).
2. In questo modello le femmine sviluppano la malattia prima dei maschi e muoiono in età + giovane.
3. L'ovariectomia ritarda la malattia
4. I maschi castrati hanno una malattia + precoce e + grave
5. Trattamenti con estrogeni e prolattina causano una mortalità + precoce
6. I topi trattati con antagonisti del recettore degli estrogeni (tamoxifene) hanno una malattia – aggressiva e vivono + a lungo



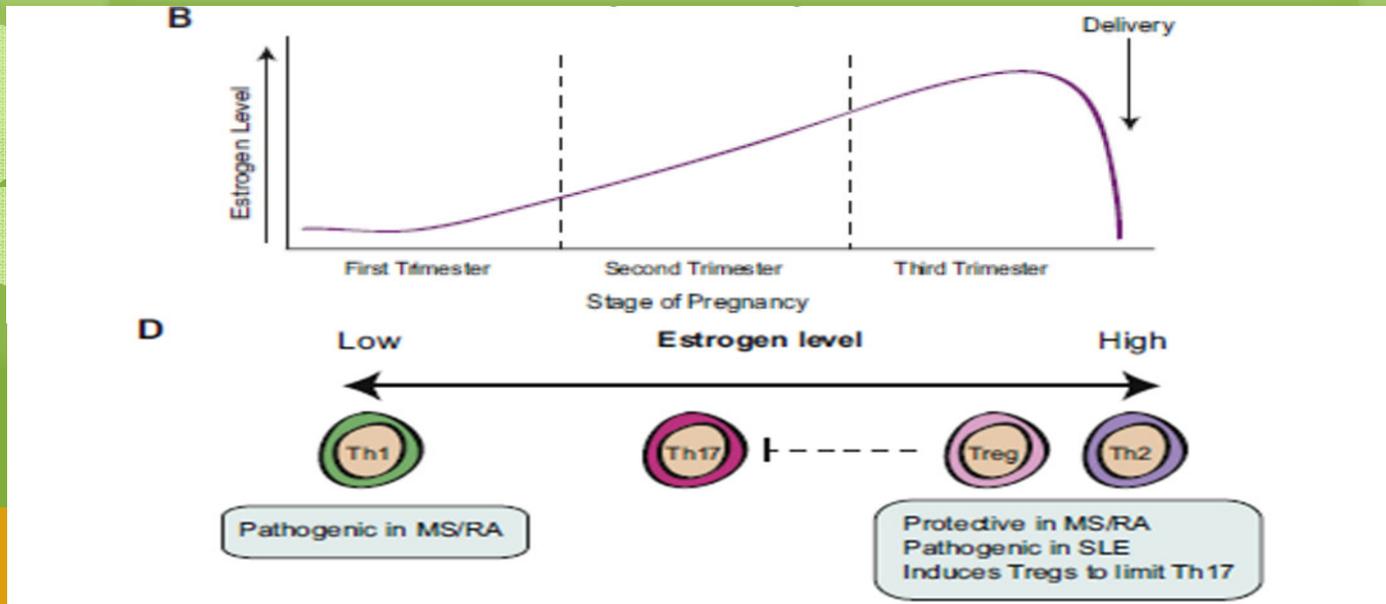
# Fattori ormonali e malattie autoimmuni



Le femmine hanno

- Una risposta immunitaria umorale e cellulare più attiva
- Livelli di Ig più elevati
- Migliore resistenza alle infezioni
- Maggiore produzione di autoanticorpi

# Gravidanza



## l'artrite reumatoide

- è più comune tra le donne in menopausa
- Subisce un notevole miglioramento durante la gravidanza
- Peggiora dopo il parto

Th1

IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$ , IL-2 e TNF- $\alpha$

Cell-mediated immune response

## Il lupus eritematoso sistemico

- È più frequente nell'età fertile
- tenda a peggiorare durante la gravidanza
- Peggiora nel post-partum

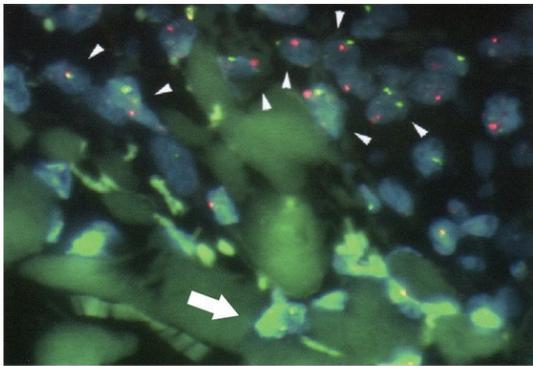
Th2

IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13

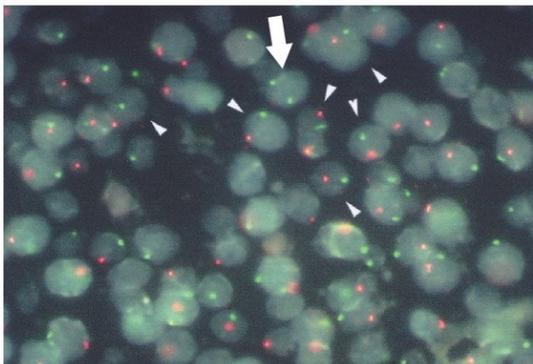
Humoral immune response

# Microchimerismo fetale-materno

- E' noto che durante la gravidanza cellule fetali passano nel sangue materno e possono essere ritrovate in circolo e nei tessuti della madre anche molti anni dopo l'espletamento del parto. Tale fenomeno è stato definito microchimerismo fetale ed è stato ipotizzato che possa essere coinvolto nella patogenesi di malattie autoimmuni. In effetti il "cell trafficking" fetale-materno non comporta di solito danni né per il feto né per la madre, ma in soggetti geneticamente predisposti una perdita di tolleranza nei confronti degli alloantigeni fetali presenti nella madre potrebbe contribuire in maniera determinante alla patogenesi delle malattie autoimmuni.

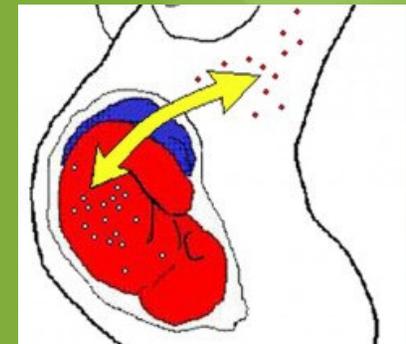
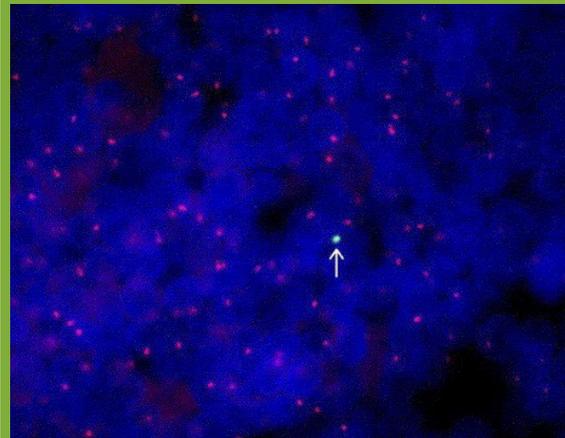


(a)



Maschio (b)

Xy verde/rosso  
XX verde/verde



- Case Rep Pediatr. 2012; 2012: 323681

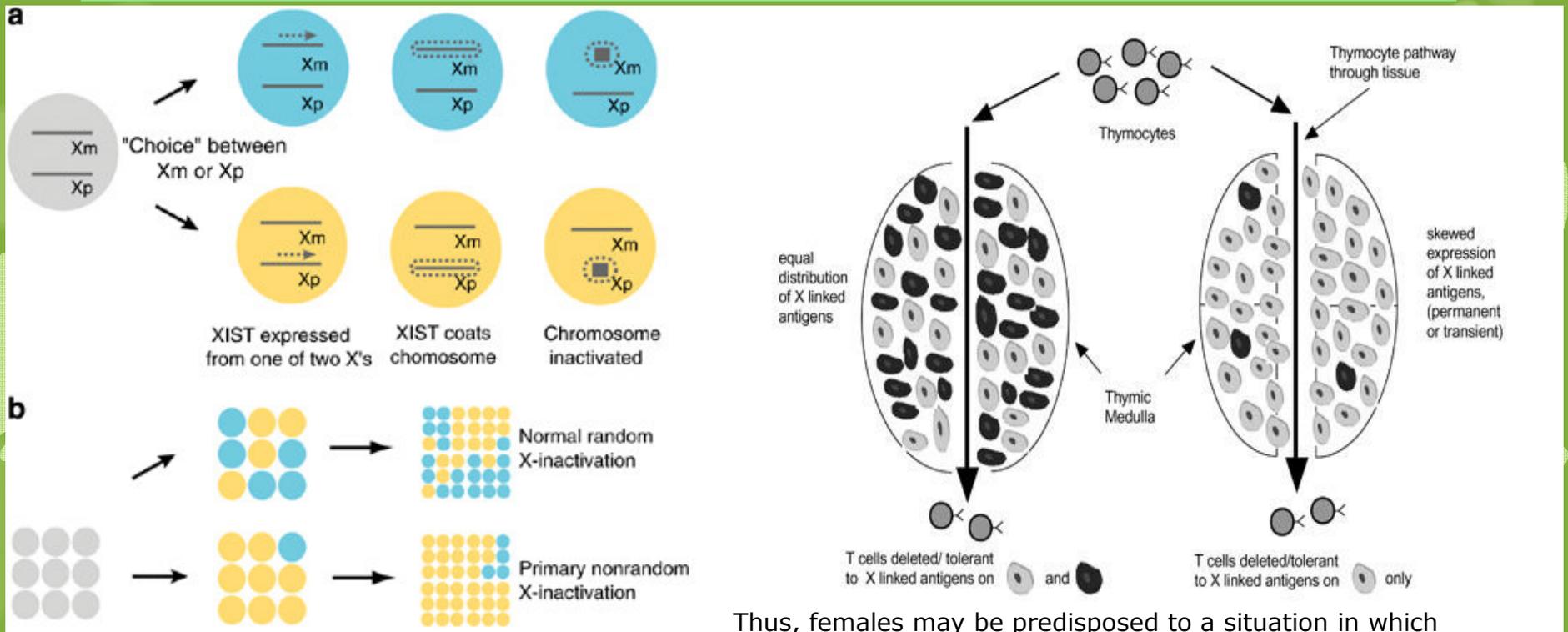
# Microchimerismo

- La **sclerodermia** può rappresentare un modello per studiare questa ipotesi dal momento che essa condivide alcune similitudini con la **graft-versus-host**, la reazione del trapianto contro l'ospite una condizione di chimerismo che si verifica dopo trapianto di midollo.
- In effetti in **donne sclerodermiche** è stata trovata una **maggiore quantità di DNA maschile** rispetto a donne sane.
- Cellule immunoregatorie potrebbero scatenare una reazione antimaterna simile a ciò che accade nella reazione di trapianto verso l'ospite.
- L'obiezione che donne che non hanno avuto gravidanze oppure che anche uomini soffrono di sclerodermia viene momentaneamente placata con il possibile chimerismo dovuto a trasfusioni.
- Un **nesso causale tra microchimerismo e malattia sclerodermica non è stato ancora dimostrato**, dal momento che il microchimerismo maggiormente accentuato rispetto alle donne sane potrebbe rappresentare un fenomeno secondario.
- Un **evento scatenante (virus, fattore ambientale etc.) potrebbe indurre una risposta anomala in un soggetto portatore di una disregolazione immunitaria silente da incompatibilità materno-fetale.**



# Inattivazione cromosoma X

fenomeno che avviene nella fase precoce dello sviluppo embrionario di soggetti femminili, per cui ciascuna delle cellule inattiva casualmente o il cromosoma X di origine paterna o quello di origine materna, così da avere alla fine circa il 50% delle cellule con l'uno, e l'altro 50% con l'altro cromosoma. Va ricordato infatti che le femmine hanno nel patrimonio genetico contenuto nelle loro cellule due cromosomi sessuali X, ereditati ognuno da uno dei due genitori, mentre i maschi hanno un cromosoma X ereditato dalla madre e uno Y ereditato dal padre.



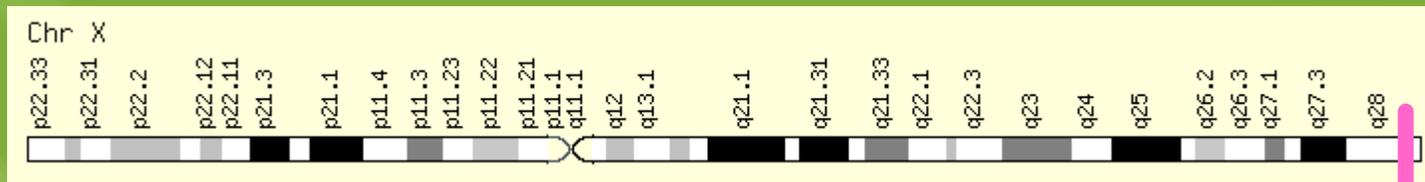
Thus, females may be predisposed to a situation in which they can occasionally express X-linked autoantigens in the periphery to which they have been inefficiently tolerized.

# IRAK 1 e MECP2



**Interleukin-1 receptor-associated kinase 1** is an [enzyme](#) that in humans is encoded by the *IRAK1* [gene](#) plays a critical role in initiating innate immune response against foreign pathogens

- The MECP2 (methyl CpG binding protein 2) gene is located on the long (q) arm of the [X chromosome](#) in band 28 ("Xq28"),





Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 April 14; 106(15): 6256–6261.  
Published online 2009 March 27. doi: [10.1073/pnas.0901181106](https://doi.org/10.1073/pnas.0901181106)  
Immunology

PMCID: PMC2669395

## Identification of *IRAK1* as a risk gene with critical role in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus

Chaim O. Jacob,<sup>a,1,2</sup> Jiankun Zhu,<sup>b,1</sup> Don L. Armstrong,<sup>a,c,1</sup> Mei Yan,<sup>b</sup> Jie Han,<sup>b</sup> Xin J. Zhou,<sup>b</sup> James A. Thomas,<sup>b</sup> Andreas Reiff,<sup>a,d</sup> Barry L. Myones,<sup>e</sup> Joshua O. Ojwang,<sup>f</sup> Kenneth M. Kaufman,<sup>f</sup> Marisa Klein-Gitelman,<sup>g</sup> Deborah McCurdy,<sup>h</sup> Linda Wagner-Weiner,<sup>i</sup> Earl Silverman,<sup>i</sup> Julie Ziegler,<sup>k</sup> Jennifer A. Kelly,<sup>f</sup> Joan T. Merrill,<sup>f</sup> John B. Harley,<sup>f</sup> Rosalind Ramsey-Goldman,<sup>l</sup> Luis M. Vila,<sup>m</sup> Sang-Cheol Bae,<sup>n</sup> Timothy J. Vyse,<sup>o</sup> Gary S. Gilkeson,<sup>p</sup> Patrick M. Gaffney,<sup>f</sup> Kathy L. Moser,<sup>f</sup> Carl D. Langefeld,<sup>k</sup> Raphael Zidovetzki,<sup>c</sup> and Chandra Mohan<sup>b,2</sup>

[Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) ►

Proc Natl Acad Sci U S A

**Annals of the RHEUMATIC DISEASES**  
The EULAR Journal

An international peer-reviewed journal for health professionals and researchers in the rheumatic diseases

Search this site  [Advanced search](#)

Signed in as: Professor MASCIA maria teresa  
[Update your details?](#)  
[Sign Out](#)  
[Recommend to your Institution](#)

[Register to receive email alerts](#)

[t](#) [f](#) [v](#) [b](#)

**ARE YOU A CREATIVE ACTIVIST?**  
Creative Visions Foundation uses media & the arts to inspire and support creative activists

Home > Online First > Article

*Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2012-202742

**Basic and translational research**

Extended report

**New insight on the Xq28 association with systemic sclerosis**

F David Carmona<sup>1</sup>, M Carmen Cénit<sup>1</sup>, Lina-Marcela Diaz-Gallo<sup>1</sup>, Jasper C A Broen<sup>2</sup>, Carmen P Simeón<sup>3</sup>, Patricia E Carreira<sup>4</sup>, José-Luis Callejas-Rubio<sup>5</sup>, Vicente Fonollosa<sup>3</sup>, Francisco J López-Longo<sup>6</sup>, Miguel A González-Gay<sup>7</sup>, Nicolas Hunzelmann<sup>8</sup>, Gabriela Riemekasten<sup>9</sup>, Torsten Witte<sup>10</sup>, Alexander Kreuter<sup>11</sup>, Jörg H W Distler<sup>12</sup>, Rajan Madhok<sup>13</sup>, Paul Shiels<sup>13</sup>, Jacob M van Laar<sup>14</sup>, Annemie J Schuerwegh<sup>15</sup>, Madelon C Vonk<sup>16</sup>, Alexandre E Voskuyl<sup>17</sup>, Carmen Fonseca<sup>18</sup>, Christopher P Denton<sup>18</sup>, Ariane Herrick<sup>19</sup>, Jane Worthington<sup>19</sup>, Frank C Arnett<sup>20</sup>, Filemon K Tan<sup>20</sup>, Shervin Assassi<sup>20</sup>, Timothy R D J Radstake<sup>2,16</sup>, Maureen D Mayes<sup>20</sup>, Javier Martín<sup>1</sup>,

**This Article**

- Abstract
- Full text
- PDF
- Supplementary Data

**Services**

- Email this link to a friend
- Alert me when this article is cited
- Alert me if a correction is posted
- Alert me when eletters are published
- Article Usage Statistics
- Similar articles in this journal
- Similar articles in PubMed
- Add article to my folders

The background of the slide is a solid green color with a pattern of semi-transparent, light green butterfly silhouettes scattered across it. The butterflies are in various orientations and sizes, creating a decorative and thematic backdrop for the text.

**Sesso** : caratteristiche attribuite alla biologia come cromosomi sessuali, o concentrazioni ormonali e fisiologia degli organi sessuali

**Genere**: aspetto culturale, sociale; correlato a modelli di relazione, ruoli, aspettative

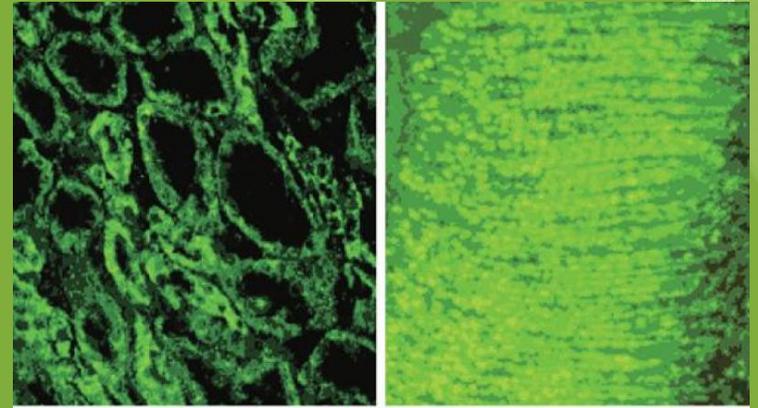
# Cirrosi biliare primitiva e genere

**La CBP ha un rapporto F/M 9:1**

**La caratteristica immunologica è la presenza di anticorpi antimitocondrio**

**Questo anticorpo cross-reagisce con prodotti di cosmetici, saponi, profumi**

**E' stato pertanto ipotizzato che abitudini prevalentemente femminili siano pertanto alla base dello sviluppo di questa predominanza**



# SINDROME DA ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI

Malattia caratterizzata da

1. trombosi arteriose e/o venose ricorrenti,
2. aborti ripetuti,
3. trombocitopenia,

in associazione a titoli medio-alti di anticorpi anti-fosfolipidi (anticardiolipina, antiB2GP1, LAC).

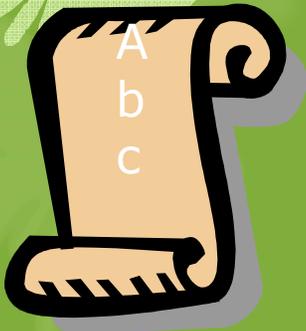
# Test per la sifilide I

**1906**

- Wasserman: nei sieri sifilitici anticorpi contro un antigene tissutale lipoideo (estratto di cuore di bue)

**1941**

- Panghorn : l'antigene lipoideo contiene fosfolipidi (cardiolipina)+ fosfatidilcolina e colesterolo



## Test per la sifilide II

**1952**

- **Moore:** 50% dei militari positivi al test di Wasserman non hanno segni di sifilide (*Biological false positive serological test for syphilis-BFP-STS*)

2 situazioni: **1 acuta** che compare dopo o durante infezione non sifilitica e scompare dopo giorni, settimane e mesi e **1 cronica** che dura almeno 6 mesi o tutta la vita

**1955**

- **Moore:** segnala un'alta incidenza di malati con patologie autoimmuni e BFP-STS cronici

# ANTICOAGULANTE LUPICO

**1952**

- Conley : riscontro di 2 pazienti con LES e inibitori della coagulazione

**1955**

- Lee: anticoagulante è un fosfolipide

**1957**

- Laurell: inibitori frequentemente associati a BFP-STIS

**1972**

- Fernstein: anticoagulante lupico

## Segnalazioni cliniche -

**1954**

- Beaumont: 1 paziente con anticoagulanti e 7 aborti

**1963**

- Bowie: lesioni trombotiche in pazienti con anticoagulante in circolo

**1965**

- Alarcon-Segovia: p con LES, vasculopatia periferica , anticoagulante e BFP-STS

**1980**

- Soulier: associazione fra trombosi, aborti e anticoagulante

# Anticardiolipina --



'50 - '70

**La scoperta dell'anticoagulante lupico in soggetti con aborti e con trombosi ricorrenti è riportata in modo aneddotico**





**1975-80**

- Dr G. Hughes reumatologo mentre lavora in una clinica reumatologica giamaicana nota

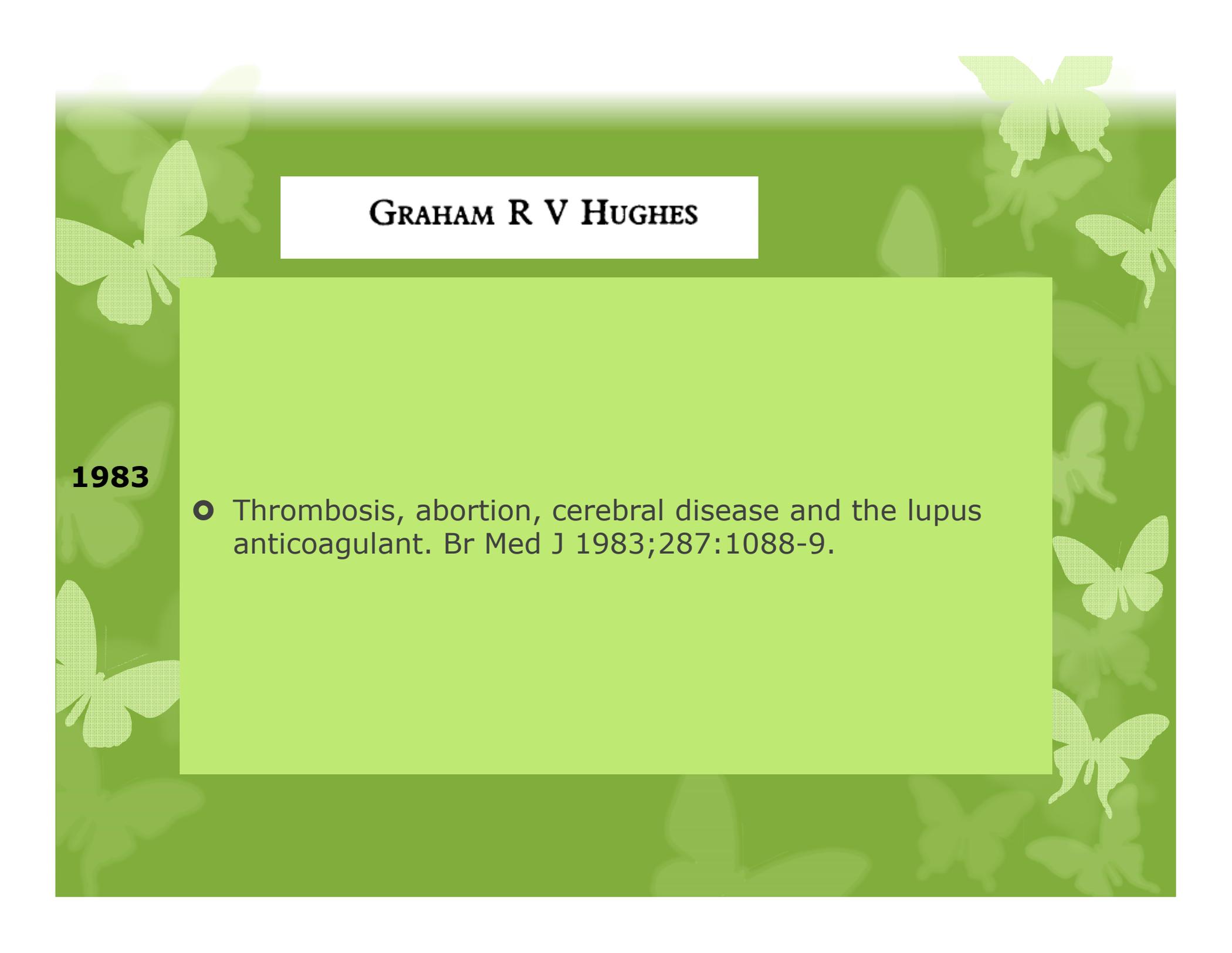
"there were a whole group of women, paralysed, and forced to use wheelchairs, with the same antibodies in their blood."

**1981 ...**

Quando torna a lavorare a Londra organizza un working party per studiare gli anticorpi che aveva trovato.

Rapidamente con la sua unità raccoglie un gruppo di pazienti che avevano gli anticorpi associati ad una serie di eventi strani da correlare:

- Multipli e inspiegabili problemi in gravidanza,
- trombosi cerebrali,
- deficit mnesici o cognitivi ( definita dai pazienti testa annebbiata)

The background of the slide is a light green color with a pattern of faint, semi-transparent butterflies and leaves scattered across it. A white rectangular box is positioned at the top center, containing the author's name.

## GRAHAM R V HUGHES

**1983**

- Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. Br Med J 1983;287:1088-9.



- La definizione del quadro nella sua interezza è dovuta invece alle osservazioni cliniche che hanno accompagnato e seguito la introduzione del test degli anticorpi anticardiolipina (Harris-radioimmunologico) (Loizou-ELISA)



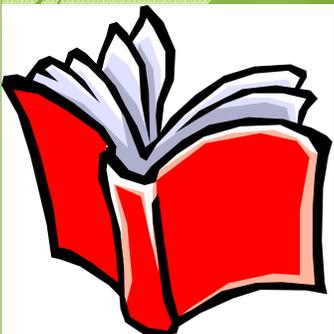
# SWAN BLACK SYNDROME



the whole subject of anticardiolipin antibodies and their clinical associations needed to be approached carefully, but there were sufficient clinical data available to argue that clinical associations, although unusual (like black swans), did exist.

# Sindrome da antifosfolipidi

- L'associazione di anticorpi anticardiolipina con manifestazioni cliniche quali trombosi venose e/o arteriose, aborti ricorrenti e piastrinopenie, ha suggerito l'esistenza di una "sindrome" prima chiamata da "anticorpi anticardiolipina" e in seguito "da anticorpi antifosfolipidi"
- Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV:  
Antiphospholipid antibodies. Clin Rheum Dis  
11:591,1985





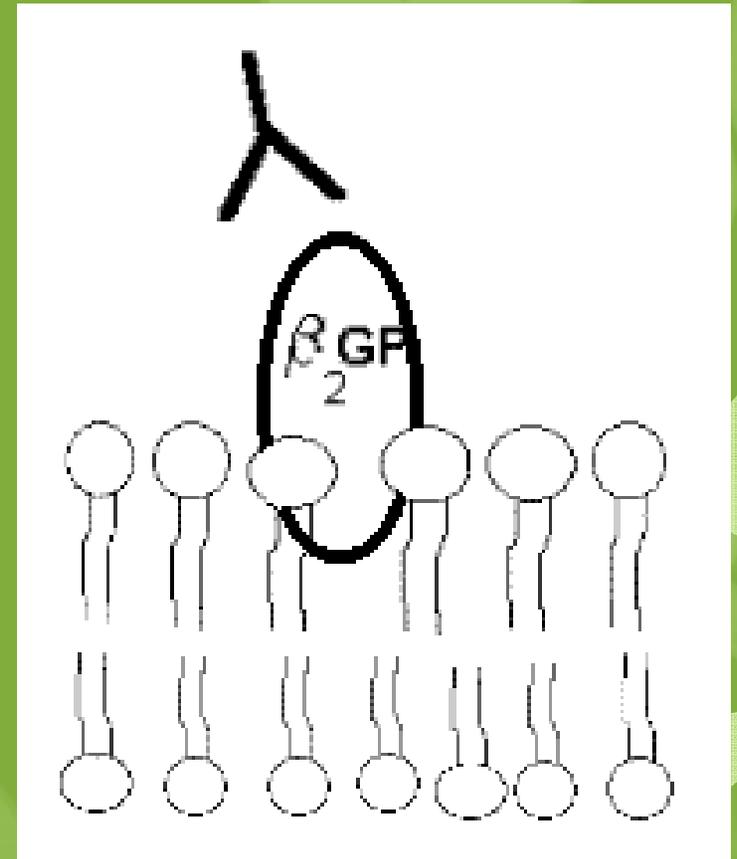
Prof. Cirillo Mussini

- Mussini C., Mascia M.T., Tincani A., Zanni G., Andreoli M., Manzini E.: Episodi di trombosi cerebrali in corso di LES con anticorpi anticardiolipina. Haematologica (supp) 2/226,1986.
- Mussini C, Mascia MT, Galli P, Tincani A, Allegri F: Recurrent cerebral thrombosis and anticardiolipin un SLE: a case report (therapeutic approach).2nd World Symposium on anti-phospholipid antibodies 4/4/1986, London

# Anticorpi anti cofattore proteico

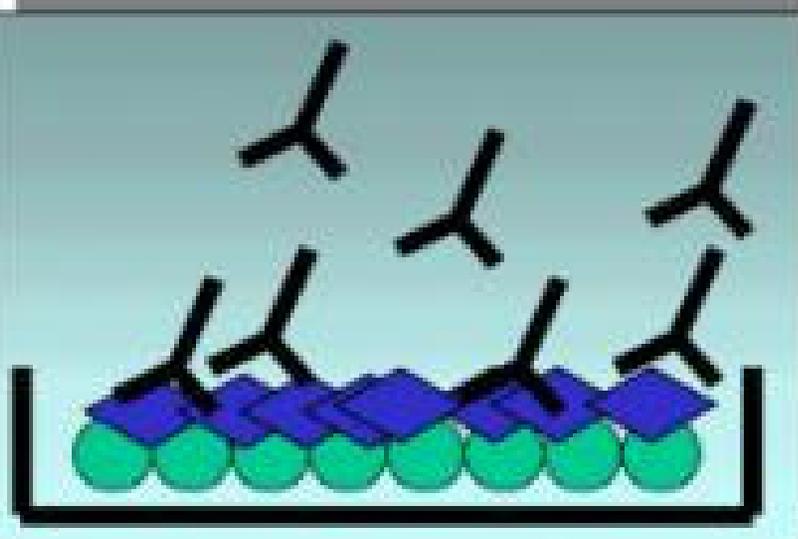
1990

- 3 gruppi di ricercatori indipendentemente scoprono che per il legame degli anticardiolipina, altamente purificati, alle micropiastre ricoperte con cardiolipina, è richiesto un componente del siero o del plasma.



Galli M, Confurius P, Maassen C et al: Anticardiolipin antibodies directed not to cardiolipin but to a plasma protein factor Lancet 1990: 335, 1544.

# Anticorpi antifosfolipidi Metodiche



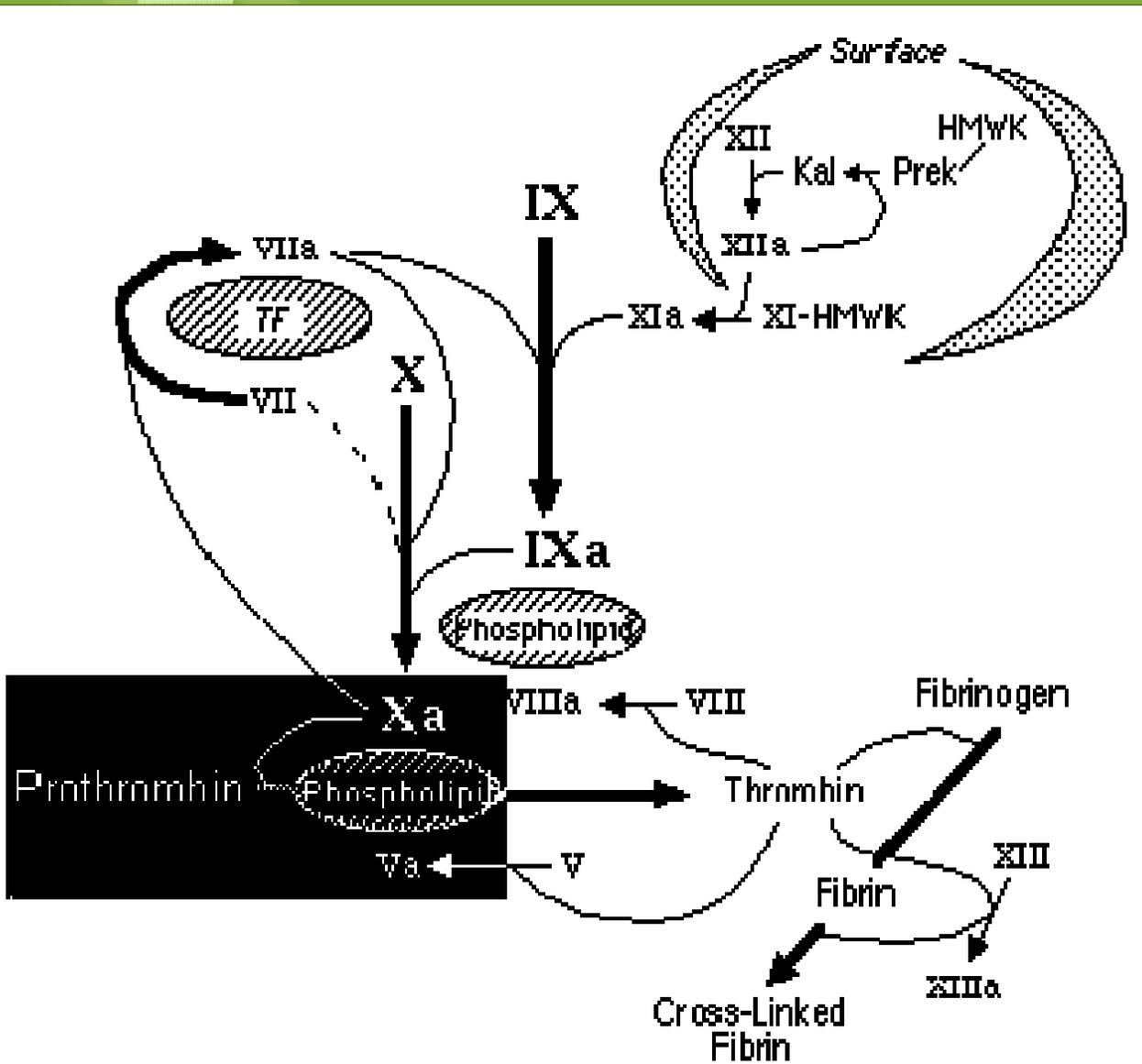
-  CARDIOLIPINA (CL)
-  β2 GLICOPROTEINA I UMANA

Principalmente  
in malattie infettive



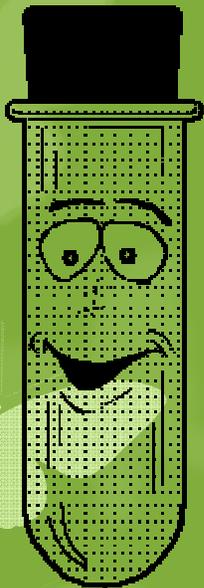
Veri aCL che reagiscono con  
il fosfolipide.

# LAC



- Ritarda in vitro la conversione della protrombina in trombina
- Prolunga tutti i test di coagulazione fosfolipido-dipendenti ed in particolare il PTTa

# APS - Laboratorio



## ACA IgG IgM

Determinazione  
quantitativa  
degli anticorpi  
anticardiolipina

IgG IgM

## B2-GPI

Ricerca  
quantitativa  
degli ac. anti

B2-GP1  
IgG IgM

## LAC

Determinazione  
dell'  
anticoagulante  
lupico

## Sindrome da antifosfolipidi

Al giorno d'oggi è  
conosciuta anche come  
« Sindrome di Hughes »

# Sindrome da antifosfolipidi

## *-classificazione-*

- Primaria
- Secondaria
  - Autoimmune
    - LES
    - altre malattie autoimmuni
  - Infettiva (AIDS, CMV)
  - Neoplastica
  - Da farmaci (procainamide)

# Caratteristiche della Sindrome da Antifosfolipidi

## CLINICA

- ❖ Trombosi venose
- ❖ Trombosi arteriose
- ❖ Perdite fetali ricorrenti
- ❖ Trombocitopenia

## LABORATORIO

- IgG aCL (livello medio-alto)
- IgM aCL (livello medio-alto)
- LAC positivo

Il riscontro di un dato clinico e di un dato di laboratorio è sufficiente per la diagnosi . Il test per aPL deve essere positivo in almeno due occasioni a distanza di più di tre mesi.

Harris EN, et al.; Br. J. Rheumatol. 1987; 26:324-7.

# APS - Criteri clinici

## 1. *Trombosi vascolari*

- uno o più episodi di trombosi

- arteriose

- venose

- dei piccoli vasi

in qualsiasi organo o tessuto, ad eccezione delle trombosi venose superficiali

*\*confermate da tecniche di imaging o doppler*

*\* confermate dall'istopatologia*

*(e senza segni di flogosi nelle pareti vasali)*

Consenso Internazionale sui Criteri classificativi della  
Sindrome da Antifosfolipidi -Sapporo- Wilson W, Gharavi A,  
et al.; Arthritis Rheum. 1999

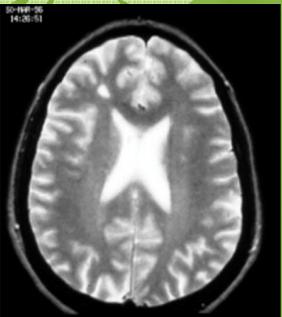
## APS - Criteri clinici- Patologia ostetrica

- **a) Una o più morti fetali inspiegabili, con morfologia fetale normale, oltre la 10<sup>^</sup> settimana**
- **b) Uno o più nascite premature di neonati morfologicamente normali, prima della 34<sup>^</sup> settimana, per preeclampsia o severa insufficienza placentare**
- **c) Tre o più aborti inspiegabili consecutivi prima della 10<sup>^</sup> settimana, escluse cause anatomiche materne, anomalie ormonali, alterazioni cromosomiche materne/paterne**

## APS: segni clinici

- Perdite fetali ricorrenti
- Trombosi venose
- Trombosi arteriose
- Ulcere agli arti inferiori
- Livedo reticularis
- Trombocitopenia

# APS: manifestazioni neurologiche



- Ischemia focale
  - TIA
  - Infarti
- Trombosi multiple dei piccoli vasi
  - demenza multininfartuale
  - encefalopatia ischemica
- Trombosi venosa cerebrale
  - occlusione dei seni sagittali
  - occlusione dei seni cavernosi
- Embolia
- Disturbi del movimento
  - corea
  - atassia cerebellare
- Sindrome spinale
  - mielopatia spinale
  - Guillain-Barré
- Emicrania
- Epilessia
- Pseudosclerosi multipla

# Antifosfolipidi e SNC

LAC positività  
associata con deficit di  
funzioni cognitive

Aprile 1999

## APS - Cute

- la livedo reticularis, dovuta a un rallentamento del circolo nei vasi del derma e non su base trombotica, pur essendo suggestiva per una diagnosi non è ritenuta oggi criterio classificativo



Segmenti circolari incompleti, non infiltrati, persistenti o irregolari con ampie ramificazioni

# Sindrome di Sneddon

- Giovani  
(soprattutto  
maschi)
- Livedo reticolare
- Ipertensione
- Ictus



# APS e Manifestazioni cardiache

- la frequenza dell'infarto miocardico è sconosciuta sebbene uno studio ha dimostrato che 1/5 dei giovani p infartuati ha aPL.
- Trombosi postangioplastica o post bypass

# APS e Trombosi venose

**Tromboflebite  
profonda**



## APS e disturbi del circolo



**Acrocianosi**



**Raynaud**

## SINDROME DA OCCLUSIONE CATASTROFICA

- Rari p. soffrono di multipli infarti in breve periodo (giorni o settimane).
- In alcuni casi un' infezione virale o reazione allergica, un intervento chirurgico possono scatenare l'evento ma in altri casi non vi sono eventi antecedenti.
- I p. presentano leucocitosi, alti livelli di enzimi tissutali, evidenza di coagulazione intravascolare risultante dall'esteso danno tissutale perciò assomigliano a p. con sepsi, CID o porpora trombotica trombocitopenica

# APL: Terapia

- Eliminare o ridurre gli aPL richiede l'uso di steroidi, immunosoppressori, plasmaferesi o alte dosi di Ig e.v.
- I risultati biologici sono inconsistenti e di frequente transitori.
- Il rischio ed i costi permettono solo trattamenti di breve durata.

# Antifosfolipidi e trombosi arteriosa e venosa: terapia



- In 147 pazienti trattati per oltre 10 anni

la terapia con anticoagulante orale a dosi

piene ( $\text{INR} \geq 3$ ) è il protocollo più efficace



- L'ASA e gli immunosoppressori non si sono dimostrati efficaci

Aprile 1999

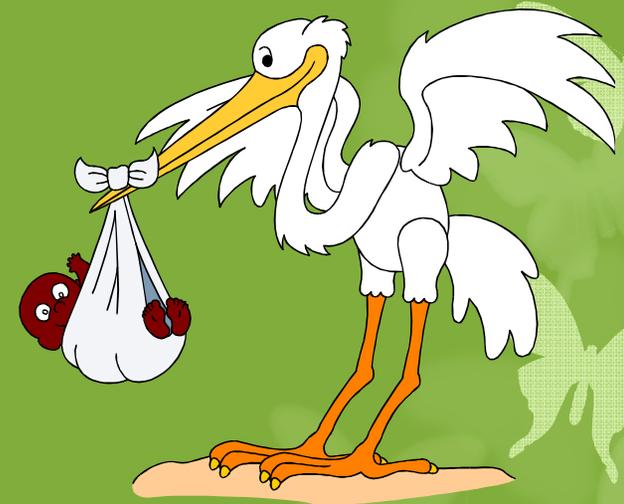
# APL e patologia ostetrica

- la Sindrome da Antifosfolipidi nel suo insieme, pare essere più frequentemente un problema dello sviluppo fetale e, meno frequentemente, un problema di impianto dell'embrione.
- La patologia ostetrica associata ad APL può avere, almeno in parte, origine da fatti trombotici.
- In effetti, fatti trombotici a livello dei vasi placentari sono stati descritti frequentemente.
- Verosimilmente tuttavia, altri meccanismi patogenetici, come una azione più diretta degli APL sul trofoblasto, sembra possano essere implicati nel danneggiamento del feto, talvolta sproporzionato rispetto ai fenomeni trombotici rilevati a livello placentare.

# Antifosfolipidi e gravidanza. terapia

- **Aspirina a basso dosaggio** in tutte le donne con antifosfolipidi
- **Eparina sottocutanea** nelle donne con precedenti trombosi (buoni risultati anche con eparina a basso peso molecolare)
- **Ig vena** in soggetti con precedenti perdite fetali nonostante trattamenti con eparina o steroidi

*Questo protocollo ha  
migliorato l'esito delle  
gravidanze*



Aprile 1999

# APS Assistenza in gravidanza

- Si programmano frequenti controlli pressori, urinari e del peso materno per escludere situazioni di pre-eclampsia
- Si programmano ecografie fetali dalla 18-20 settimana di gestazione ogni 4-6 settimane (per possibile insufficienza utero-placentare)
- Analisi del flusso dell'arteria ombelicale
- Battito cardiaco fetale dalla 32 settimana di gestazione
- *Controlli anche più frequenti se la precedente storia ostetrica è impegnativa*
- Cesareo rapido se vi sono segnali di sofferenza materna o fetale

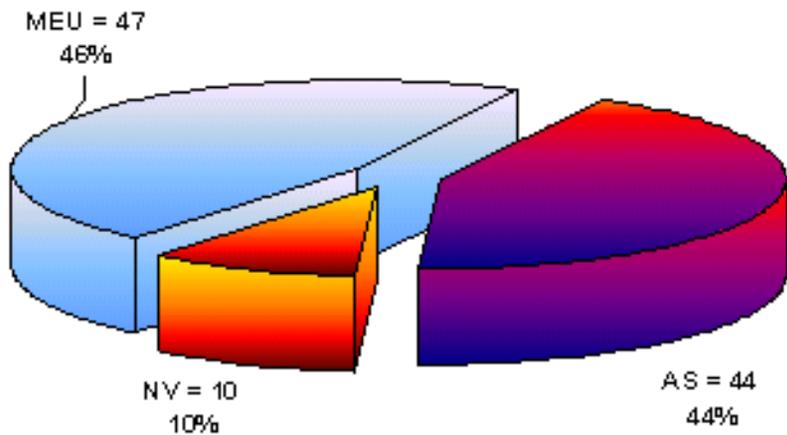
# APS Assistenza in gravidanza



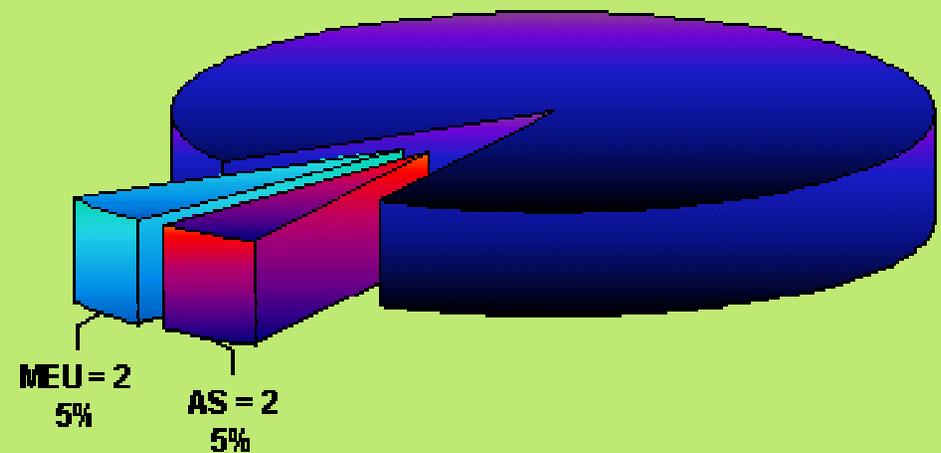
- **Le pazienti hanno un accesso diretto in ospedale 24 ore su 24 e sono regolarmente ricevute dal team multidisciplinare.**
- **La frequenza delle visite dipende dalla presenza di qualsiasi complicanza e da eventuali problemi pratici**
- **Bisogna istruire la paziente affinché possa avvisare immediatamente se sviluppa segni o sintomi di embolia o trombosi, pre-eclampsia o diminuzione dei movimenti fetali**

# APS e gravidanze

**101 GRAVIDANZE ANAMNESTICHE**  
Insuccessi 91 (90%), Successi 10 (9.9%).



**Gravidanze a buon fine= 40 90%**



Esperienza Brescia



## La sindrome di Hughes

È considerata la scoperta più importante in ostetricia del XX secolo

ha completamente rivoluzionato il trattamento e la vita delle donne con aborti.

## Genere

- Molte malattie autoimmuni colpiscono più frequentemente le donne
- La gravità può essere differente nei 2 sessi
  - L'artrite reumatoide è più aggressiva nelle donne
  - Il LES o la sclerosi sistemica sono ad evoluzione più rapida ed aggressiva nei maschi
  - Il quadro clinico della sclerosi multipla è diversa nei maschi e femmine
    - nelle femmine il decorso è di tipo riacutizzazione/remissione
    - nei maschi il decorso è cronico progressivo

TABLE 1: Nonrenal manifestations of SLE more prominent in males by cohort.

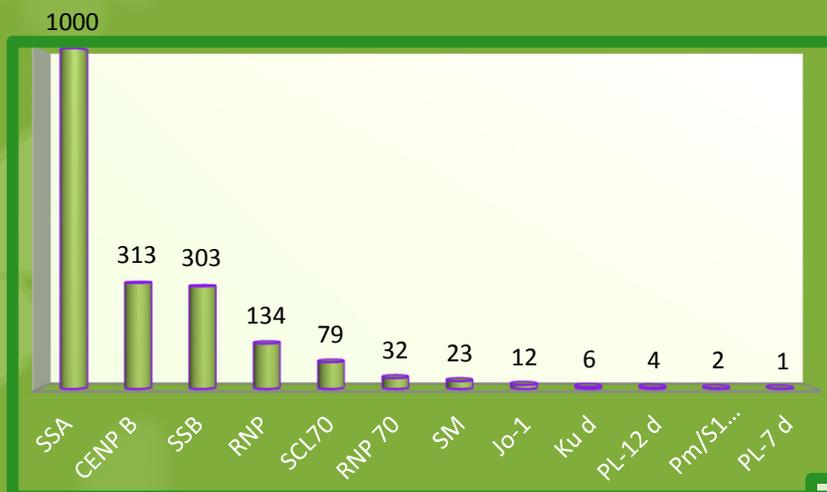
Cohort	Laboratory abnormalities found increased in males	Clinical manifestations increased in males	Clinical manifestations decreased in males
LUMINA [4]	Lupus anticoagulant	Organ damage accrual	Musculoskeletal (MSK) disease
Hopkins [16]	Lymphopenia	Neuropsychiatric	Malar rash
	anti-Sm	Renal	Photosensitivity
	direct Coombs	Cardiovascular disease	Oral ulcers
	Lupus anti-coagulant	Peripheral vascular disease	Alopecia
	low C3		Raynaud's phenomenon
	anti-dsDNA		Arthralgia

[4] R. M. Andrade, G. S. Alarcón, M. Fernández, J. D. Reveille, and LUMINA Study Group, "Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus: XLIV. Results from a multiethnic US cohort," *Arthritis & Rheumatism*, vol. 56, no. 2, pp. 622–630, 2007.

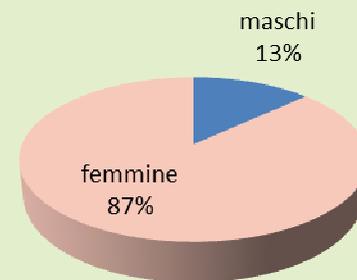
[16] T. C. Tan, H. Fang, L. S. Magder, and M. A. Petri, "Differences between Male and Female Systemic Lupus Erythematosus in a Multiethnic Population," *The Journal of Rheumatology*, vol. 39, no. 4, pp. 759–769, 2012.

# MODENA

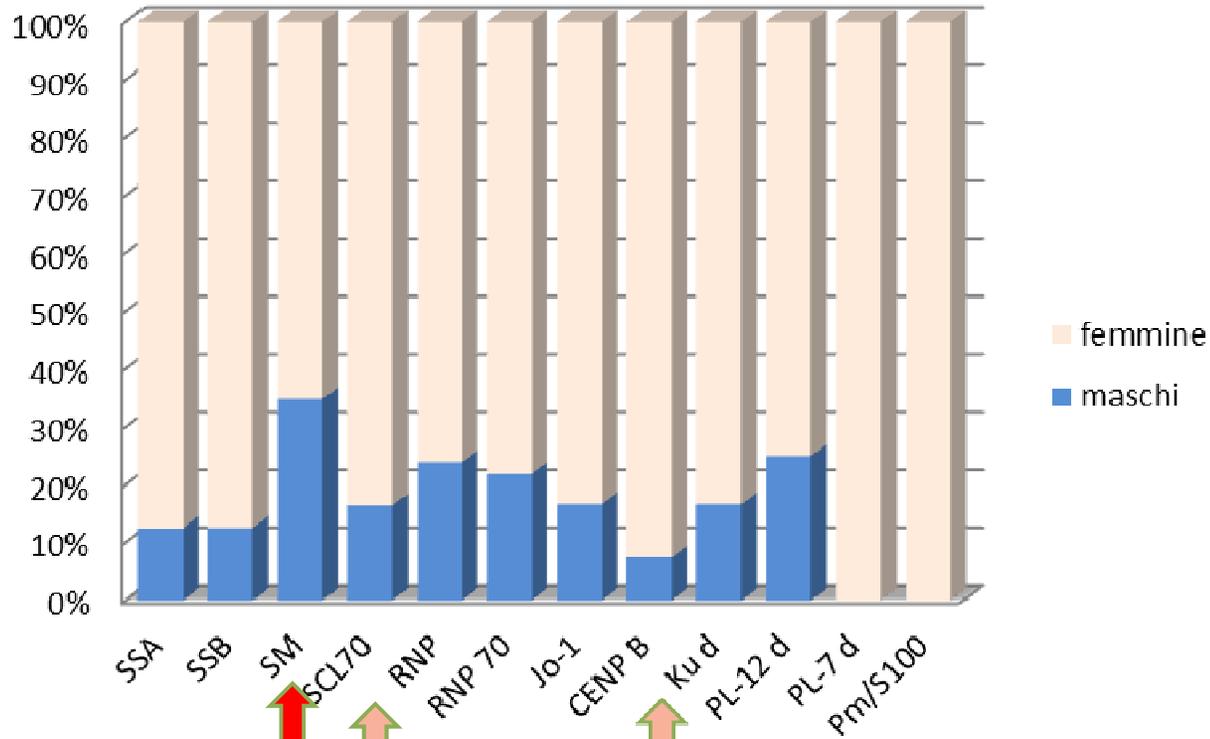
1909 ENA positivi dal 01.01.2011  
al 31.12.2012 ( 1909)



## ENA positivi Rapporto maschi/femmine



# ENA: RAPPORTO FEMMINE- MASCHI



## Autoimmunità- Genere - Gravità

Separazione per genere negli studi futuri sugli outcome delle terapie potrebbe

- identificare quale strategia può dare il maggior beneficio per ciascun gruppo
- identificare quale sottogruppo dovrebbe essere sottoposto a trattamenti più aggressivi alla diagnosi
- Sviluppare nuovi approcci terapeutici

- Le patologie sono classificate in accordo con il fenotipo clinico e con i meccanismi patogenetici.
- Nessuna classificazione utilizza il sesso per distinguere tra le varie patologie
- Se dividiamo le patologie autoimmuni fra
  - **ad alta predominanza femminile**
    - LES
    - Sjogren
    - Tiroiditi autoimmuni
    - CBP
  - **A leggera prevalenza femminile**
    - AR
    - Sclerodermia
  - **Senza differenza fra i sessi**
    - Diabete tipo 1
    - Vitiligine
  - **Predominanza maschile**
    - Goodpasture

Potremmo forse arrivare ad una migliore conoscenza della loro biologia e della eziologia

