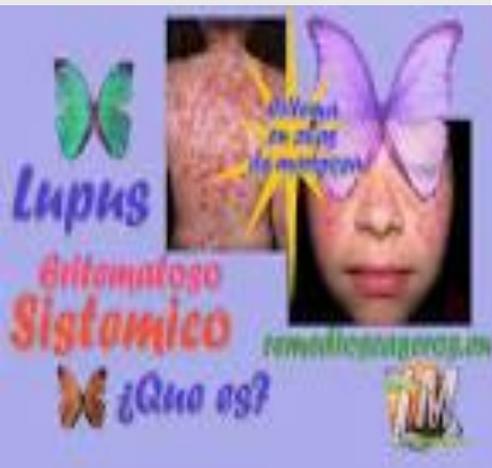


Medicina, Cura e Genere

Museo MAGI'900

Pieve di Cento

6 maggio 2016



*LES
una patologia
declinata al
femminile*

*Laboratorio, appropriatezza
e genere*

Dr.ssa Enrica Montanari

Gli studi di genere propongono una suddivisione, sul piano teorico-concettuale, tra due aspetti dell'identità umana:



Il **sesso** (sex) costituisce il corredo genetico, un insieme di caratteri biologici, fisici e anatomici che producono una dicotomia maschio / femmina

Il **genere** (gender) rappresenta una costruzione culturale, la rappresentazione, definizione e incentivazione di comportamenti che rivestono il corredo biologico e danno vita allo status di uomo/donna

Sesso e genere non costituiscono due dimensioni contrapposte ma interdipendenti: sui caratteri biologici si innesta il processo di produzione delle identità di genere

“La medicina ha ignorato per lungo tempo la differenza tra uomini e donne, che si ammalano in modo diverso, presentano sintomatologie differenti per identiche patologie e hanno reazioni diverse rispetto ai farmaci”

DE GRUYTER

DOI 10.1515/cclm-2012-0849 — Clin Chem Lab Med 2013; 51(4): 713–727

Review

Giovannella Baggio*, Alberto Corsini, Annarosa Floreani, Sandro Giannini
and Vittorina Zagonel

Gender medicine: a task for the third millennium

Uomo e Donna: dati a confronto



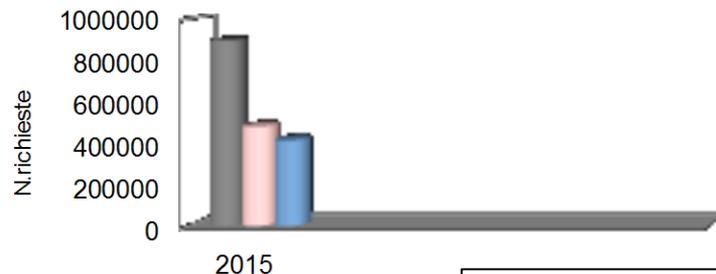
Gli ultimi dati del Ministero della Salute indicano che la speranza di vita delle donne italiane è in media 84,7 anni contro i 80,1 degli uomini, ma la misura della qualità della vita mostra una situazione capovolta.

Nel nostro Paese gli uomini che godono di buona salute sono il 75%, contro il 67% delle donne.

I maschi stanno meglio e hanno meno malattie croniche: in Italia, il 23,7% delle donne soffre di due o più patologie croniche contro il 16% degli uomini.

**Le donne si ammalano di più nonostante vivono più a lungo
PARADOSSO DONNA
più anni di vita in disabilità**

Le donne riportano e soffrono di un numero maggiore di patologie, di disabilità e di giorni di ospedalizzazione



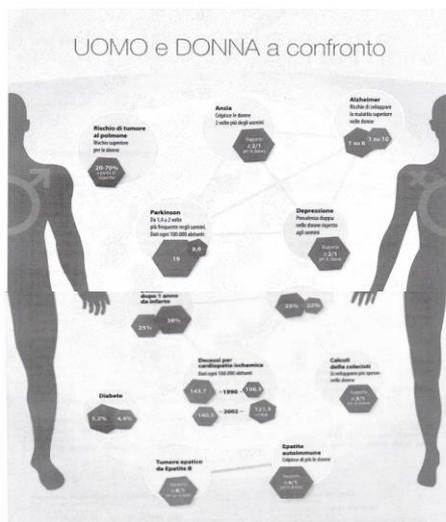
2015

478.239 vs 413.704

Le donne si rivelano più attente a tenere sotto controllo patologie e fattori di rischio, usufruendo maggiormente dei servizi di analisi e controllo dello stato di salute

(J Gen Intern Med., 2006, 21, 47-53).

Sono molte le patologie che colpiscono differentemente i due sessi



Alzheimer (6:1)
Malattie infiammatorie (5:1)
Ansia, Depressione (2:1)

Infarto del miocardio (5:1)
Malattie coronariche (3:1)
Parkinson (2:1)



Quali malattie rappresentano la “vera sfida” per la Medicina di Genere?

L'ambito nel quale la Medicina di Genere potrebbe aver il maggiore impatto è quello delle malattie cardiovascolari, forse perché la disciplina è nata in questa area, seguito da quello delle malattie autoimmuni, come la Sclerosi Multipla e il LES, malattie ad alta prevalenza femminile.

La medicina di genere non deve essere vista esclusivamente come la medicina per le donne. Il rischio per la popolazione maschile di incorrere in malattie che colpiscono con maggiore frequenza il genere femminile è troppo spesso trascurato.

La medicina di genere aspira a essere egualitaria e quindi a curare ogni individuo al meglio

SECONDO LA SOCIETA' AMERICANA PER LA SALUTE DELLA DONNA ESISTONO

10 DIFFERENZE TRA UOMO E DONNA

Malattie cardiache La cardiopatia ischemica è la principale causa di morte per le donne di tutti i paesi, con un tasso di mortalità lievemente superiore a quello maschile, ed è la prima causa di morte tra le donne di età compresa tra i 44 e 59 anni. Le donne hanno maggiori probabilità degli uomini di avere un secondo infarto entro un anno dal primo.

Depressione Le donne hanno una probabilità 2-3 volte superiore a quella degli uomini di essere colpite da depressione, anche a causa dei minori livelli di serotonina nel cervello.

Osteoporosi Le donne rappresentano l'80 per cento della popolazione colpita da questa malattia.

Cancro al polmone A parità di esposizione al fumo, le donne hanno maggiori probabilità di sviluppare tumore al polmone rispetto agli uomini. Il sesso femminile è, infatti, più sensibile alle sostanze cancerogene presenti nelle sigarette.

Malattie sessualmente trasmesse Rispetto agli uomini, le donne hanno una probabilità doppia di contrarre una malattia sessualmente trasmessa. E dieci volte superiore di contrarre l'Hiv a causa di rapporti sessuali non protetti.

Anestesia Le donne tendono a riprendersi dall'anestesia più velocemente degli uomini: in media, le donne impiegano 7 minuti contro gli 11 degli uomini

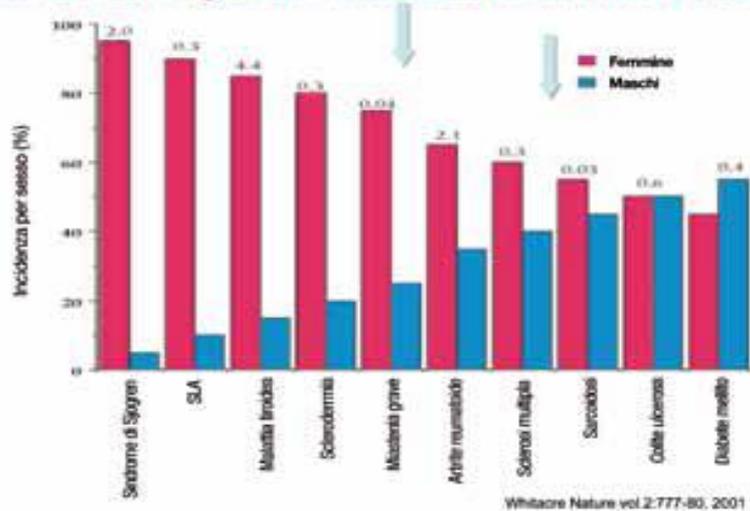
Reazioni ai farmaci Farmaci comuni, come antistaminici e antibiotici, possono provocare reazioni ed effetti collaterali diversi in donne e uomini.

Malattie autoimmuni **È di sesso femminile il 75 per cento delle persone che soffrono di malattie del sistema immunitario, come la sclerosi multipla, l'artrite reumatoide e il lupus.**

Alcool Le donne producono una minore quantità dell'enzima gastrico che metabolizza l'etanolo. A parità di consumo, dunque, le donne presentano una maggiore concentrazione di alcool nel sangue rispetto agli uomini, anche tenendo conto delle differenze di peso.

Dolore Gli oppioidi (morfina) potenti agenti analgesici hanno maggiore efficacia sulle donne.

Differenza di genere: incidenza di Malattie Autoimmuni



MALATTIA AUTOIMMUNE

Gruppo di più di 80 sindromi/malattie che possono coinvolgere ogni organo od apparato

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

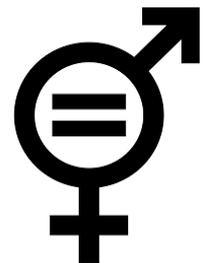


TABLE 1: Nonrenal manifestations of SLE more prominent in males by cohort.

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.

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

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 e sviluppare nuovi approcci terapeutici



Quando si ammala una donna



Sto bene,
sono solo un pò
stanca

Quando si ammala un uomo



Ascoltatemi
attentamente
miei cari...
queste ...
potrebbero essere
le mie ultime parole

GENERALITA' SULLE PATOLOGIE AUTOIMMUNI

Patologie autoimmuni:

insieme di patologie complesse ad eziologia multifattoriale, differenti per importanza clinica, rilevanza epidemiologica e meccanismi fisiopatologici, ma accomunate da reazioni immunologiche conseguenti a fenomeni di autoriconoscimento (azione autoaggressiva) da parte del S.I. di strutture SELF non-organo e organo specifiche

Nel loro complesso, hanno una prevalenza nella popolazione generale superiore a quella delle malattie dell'apparato cardiovascolare e delle neoplasie

Necessità di una diagnosi precoce e di un trattamento adeguato

E la molteplicità dei fattori eziologici e dei fattori patogenetici rappresenta il presupposto fondamentale che impone una

Appropriatezza diagnostica-terapeutica interdisciplinare

PATOLOGIE AUTOIMMUNI SISTEMICHE

→ Patologie autoimmuni a genesi multifattoriale

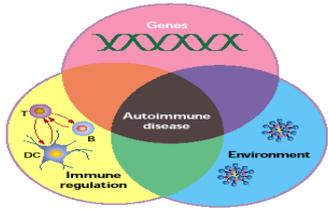


Figure 1. Requirements for the development of an autoimmune disease. The immune response of a genetically predisposed individual to an environmental pathogen, in association with defects in immunoregulatory mechanisms, can lead to the development of an autoimmune disease. The importance of the single 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.

Predisposizione genetica

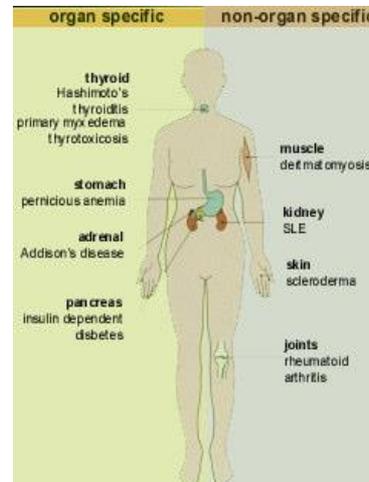
Disordine immunologico

Modificazioni omeostasi sist. nerv.

Fattori ormonali
Fattori ambientali

→ Coinvolgimento pluridistrettuale (articolazioni, muscoli, vasi, cute, cuore, polmoni etc.)

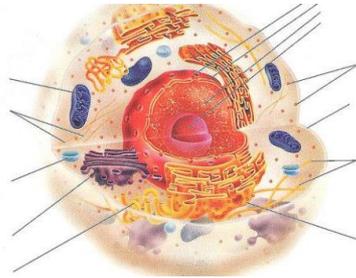
Il danno è confinato nell'organo contro il quale viene montata una risposta immunitaria



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

→ Reazione autoimmune non organo-specifica

AUTOANTICORPI



Gli autoanticorpi ed i correlati autoantigeni (molecole intracellulari a localizzazione sia nucleare che citoplasmatica) rappresentano i fondamentali protagonisti dell'interazione autoimmune*

**patogenetici o epifenomeno del disordine immunologico*

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

Autoanticorpi: quanti sono!!??



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



LES LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO



XVIII secolo

XVIII secolo

Il termine “lupus”
viene usato per
descrivere lesioni
cutanee

1872

Kaposi descrive la
natura sistemica
del lupus
eritematoso



1948

Hargraves
descrive
il fenomeno LE



COMUNICATO STAMPA

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: DONNE COLPITE 10 VOLTE PIÙ DEGLI UOMINI

Presentata a Roma la prima edizione del Libro Bianco sulla malattia lupica a cura di O.N.Da. Una patologia ancora poco conosciuta tra i cittadini e i medici di medicina generale, spesso diagnosticata in ritardo e che necessita di percorsi terapeutici personalizzati.

Obiettivo: illustrare gli aspetti clinici, diagnostici, terapeutici, economici e assistenziali del LES, evidenziando i principali bisogni dei pazienti e proponendo soluzioni operative finalizzate a migliorare l'accessibilità dei servizi sanitari per la diagnosi e il trattamento precoce della malattia.



Roma, 13 Maggio 2014
Camera dei Deputati

*“Il LES – sostiene **Raffaella Michieli**, Responsabile dell’Area Salute Donna SIMG - Società Italiana di Medicina Generale – è il tipico esempio di svantaggio del genere femminile: è una malattia rara, di difficile diagnosi, che coinvolge quasi tutti gli organi e che colpisce di più le donne, per l’appunto. Se a ciò, aggiungiamo che coinvolge le età più giovanili, con conseguenze sulla fertilità e sul bambino, abbiamo un quadro completo della tipica patologia di genere”*

Che cosa è il LES?

Malattia infiammatoria Sistemica, cronica a patogenesi autoimmune

Prototipo delle malattie da immunocomplessi

Qual'è la causa del LES?

La causa precisa non è nota.

Esistono sicuramente dei fattori predisponenti quali il sesso femminile, gli ormoni (estrogeni) e fattori genetici.

La predisposizione ereditaria e il sesso non sono però da soli determinanti nel provocare la malattia ma rappresentano il substrato su cui agiscono altri fattori scatenanti.

Anche questi non sono completamente conosciuti. Tra quelli noti sono i raggi ultravioletti e alcuni farmaci; è anche probabile che un ruolo importante sia svolto dalle infezioni, soprattutto dalle infezioni virali croniche

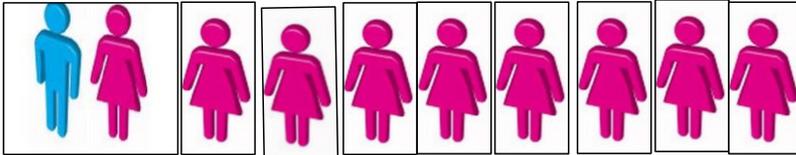
Chi si ammala di LES?

Chiunque può ammalarsi di LES, tuttavia, 9 pazienti su dieci sono donne.
Alcune popolazioni sono più colpite (Latino/Ispanici, Asiatici, Indiani Americani)
Afro-Americani e Latino/Ispanici tendono a sviluppare la malattia prima e in modo più conclamato. In tali popolazioni la malattia assume anche un andamento più aggressivo rispetto alla popolazione Caucasica

La malattia inizia più spesso nella fascia di età tra i 15 e i 44 anni (età fertile)
Tuttavia, più raramente può esordire anche in età pediatrica o in età avanzata

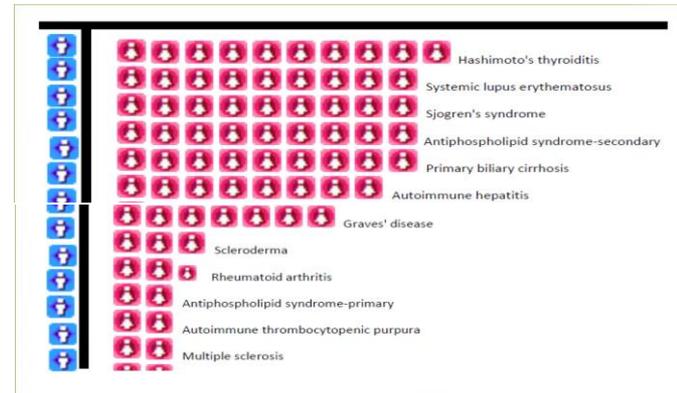
N.B. Lupus neonatale: è una sindrome che colpisce i neonati da madri affette da LES; tali bambini possono avere problemi cardiaci, cutanei, epatici ed ematologici
ma non hanno il LES!

EPIDEMIOLOGIA



La malattia colpisce soprattutto le donne

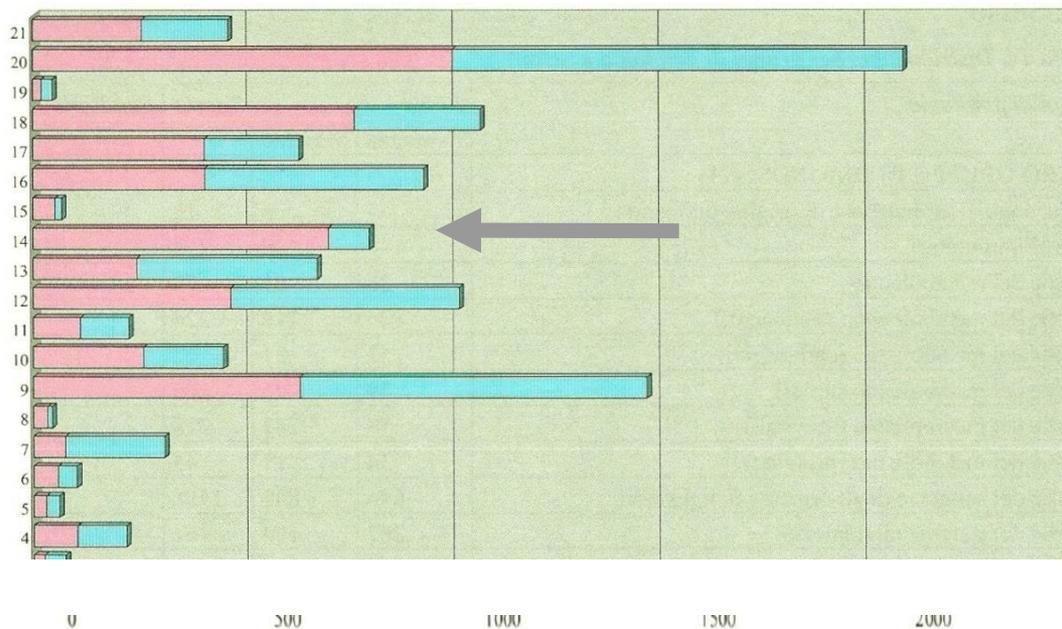
	Sex ratio (female:male)
<i>Female predominance</i>	
Addison's disease	0.8–2.4:1
Antiphospholipid antibody syndrome	5:1
Autoimmune chronic hepatitis	7:1
Giant cell arteritis	2.5:1
Graves' disease	7:1
Hashimoto's disease	5–18:1
Idiopathic thrombocytopenic purpura	3:1
Multiple sclerosis	2:1
Myasthenia gravis	3:1
Myositis	2:1
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



***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 -



- | | |
|--|---|
| 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

PREVALENZA

A review of 19 papers published between 1965 and 1995 gave a pooled incidence of SLE of 73 per 100.000 (0.73/1000)

Jacobson DL, et al. Clin Immunol immunopathol 1997

The incidence of SLE has more than tripled over the past four decades

Uramoto KM, et al. Arthritis Rheum 1999

The prevalence of SLE is

-approximately 1% in a general hospital population

-about 0.14% in women aged 16 to 64 years in a hospitalbased practice (1.4/1000)

Black ER, et al American college of Physicians 1999

Two studies in the USA both done by random telephone interviews found higher-than-expected prevalences of SLE in adult populations: 124 cases per 100.000 (**1.24/1000**)

Hochberg MC, et al. Lupus 1995

Only one population-based screening reported a prevalence of 200 cases per 100,000 women (18 to 65 years of age) in England (**2/1000**)

Johnson AE, et al. Lancet 1996



EZIOPATOGENESI

“Poco è noto circa i meccanismi patogenetici alla base del LES, ma alcuni di questi sono probabilmente connessi alla perdita della tolleranza immunologica ad antigeni intracellulari, in primo luogo antigeni nucleari“ (Robbins WC et al. 1957).

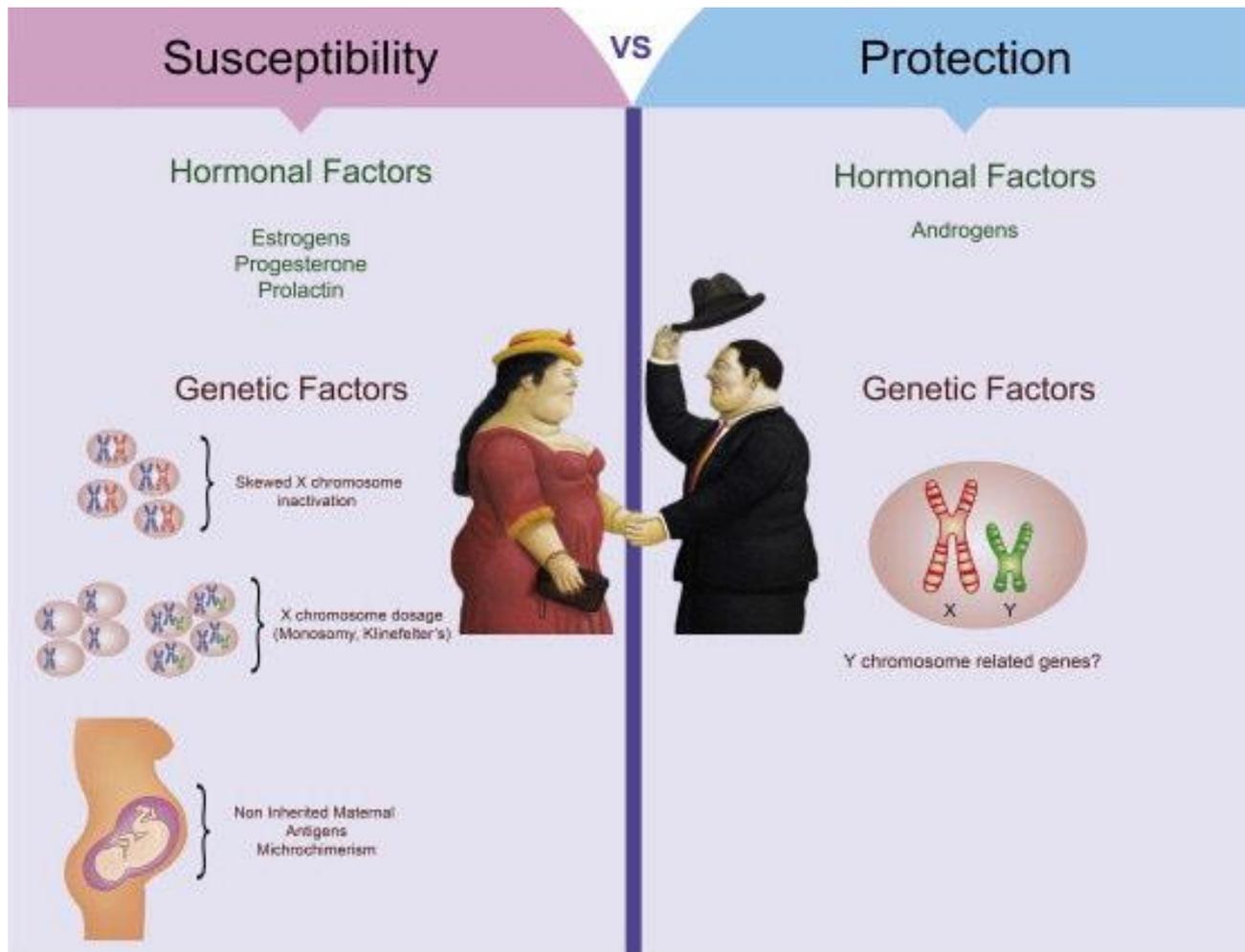
Autoanticorpi rivolti verso tali antigeni rappresentano una delle caratteristiche principali del LES

Cosa causa il LES?

EZIOLOGIA IGNOTA!!!!

Si ritiene che si tratti di una eziologia multifattoriale

Sono coinvolti fattori individuali di ordine genetico ed endocrino e fattori ambientali distinti in infettivi (virus?), fisici (raggi UV), chimico-farmacologici



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

Fattori ormonali e LES

Ormoni sessuali Gli estrogeni sono immunostimolanti, mentre gli androgeni sono immunosoppressori. Questo spiegherebbe la maggiore suscettibilità delle donne alle malattie autoimmuni

Fattori neuroendocrini: alterazioni della funzione ipotalamica; le più importanti sembrano essere un aumento della produzione di prolattina e una riduzione della produzione di cortisolo in risposta allo stress

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

È più frequente nell'età fertile

Tende a peggiorare durante la gravidanza

Peggiora nel post-partum

Th2

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

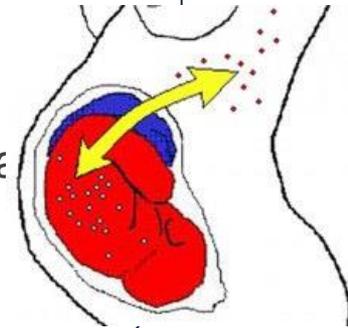
Humoral immune response

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



Fattori genetici

- Importanza evidenziata da studi familiari
concordanza tra gemelli omozigoti fino al 50% (negli eterozigoti 2-8%)
10-16% dei pazienti ha parenti affetti da LES o da altre malattie autoimmuni
- Differente prevalenza razziale
- Associazione con **HLA di classe II**. In molte popolazioni il LES è associato al DR2 e al DR3
- Associazione con **HLA di classe III**. La prevalenza del LES è particolarmente elevata in soggetti con deficit congeniti del complemento, tra i quali i più comuni sono quelli delle frazioni C2, C4

Fattori ambientali

Agenti infettivi: virus? Batteri? è possibile che possano indurre la malattia in soggetti predisposti o indurre una riacutizzazione

Raggi ultravioletti: l'esposizione ai raggi UV altera la struttura del DNA e aumentandone la immunogenicità. Nel LES è presente fotosensibilità e sono descritti casi di riacutizzazione o anche di esordio della malattia a seguito della esposizione ai raggi UV nei mesi estivi

Farmaci: LES da farmaci causato dalla assunzione di farmaci come la clorpromazina, la idralazina, la isoniazide, l'alfametildopa, la procainamide e la penicillamina

Cosmetici?
Conservanti?

Additivi?

Coloranti?

Come si manifesta?

La diagnosi di LES può essere a volte molto difficile a causa della estrema varietà delle manifestazioni possibili e la possibile somiglianza con altre malattie.

I sintomi variano da persona a persona

LES “..che si vede”

Manifestazioni cutanee
F. di Raynaud
Manifestazioni articolari
Edemi declivi
Convulsioni, deficit neurologici

LES “..che si sente”

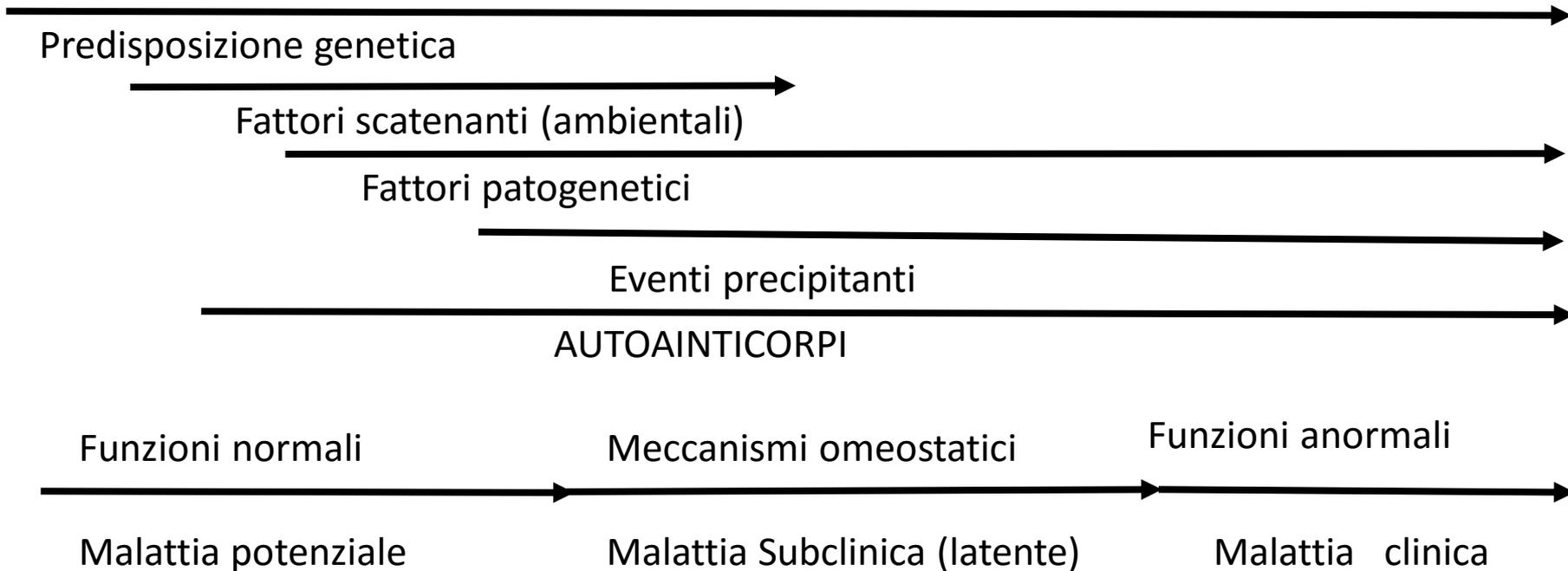
Astenia
Febbre/febbricola
Artromialgie
Xerostomia/xeroftalmia
Dolore toracico
Cefalea, disturbi del visus
Manifestazioni neuropsichiatriche

LES “..che si trova per caso”

Anemia
Leucopenia
Piastrinopenia
Sedimento urinario patologico
Allungamento aPTT

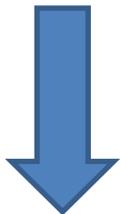
C3 e C4
Ipergammaglobulinemia
T. di Coombs+
VDRL

Storia naturale delle malattie autoimmuni



Malattia	AutoAbs	Danno tissutale	Funzione	Soggetto
Preclinica	Presenti	Assente	Normale	Sano
Subclinica	Presenti	Presente	Compenso	Sano apparente

**Inizio
sintomi
"aspecifici"**



Intolleranza al
sole

Stanchezza

Perdita di capelli

Febbricola

Aftosi
ricorrente



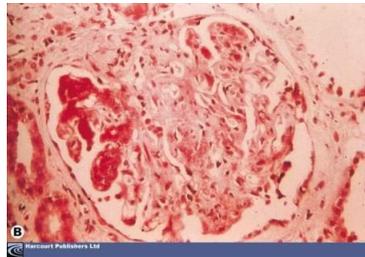
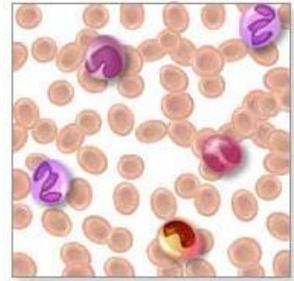
Impegno renale



DIAGNOSI

Tempo →

La malattia dei mille volti



Tempo

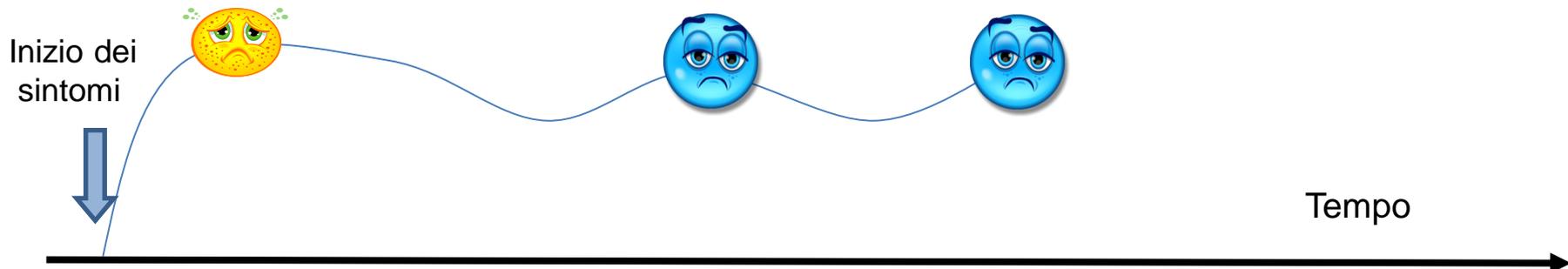
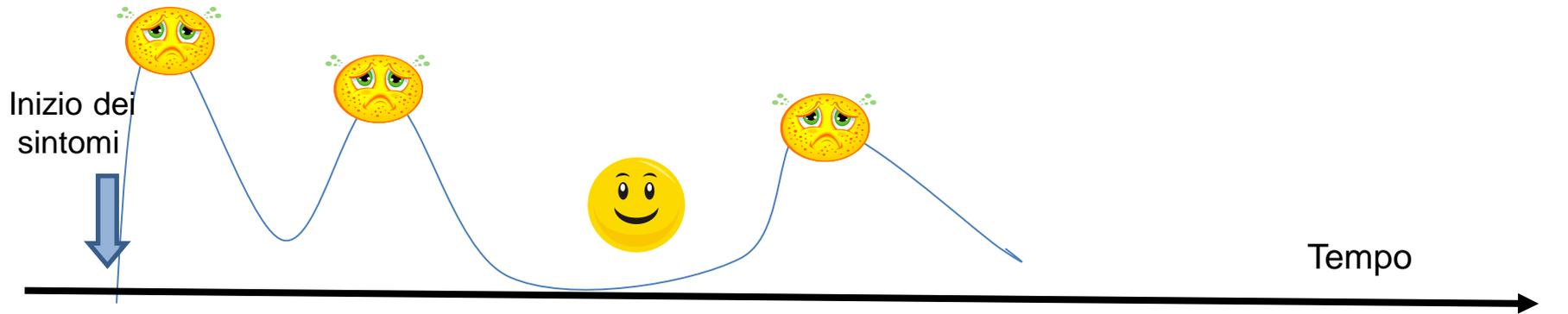
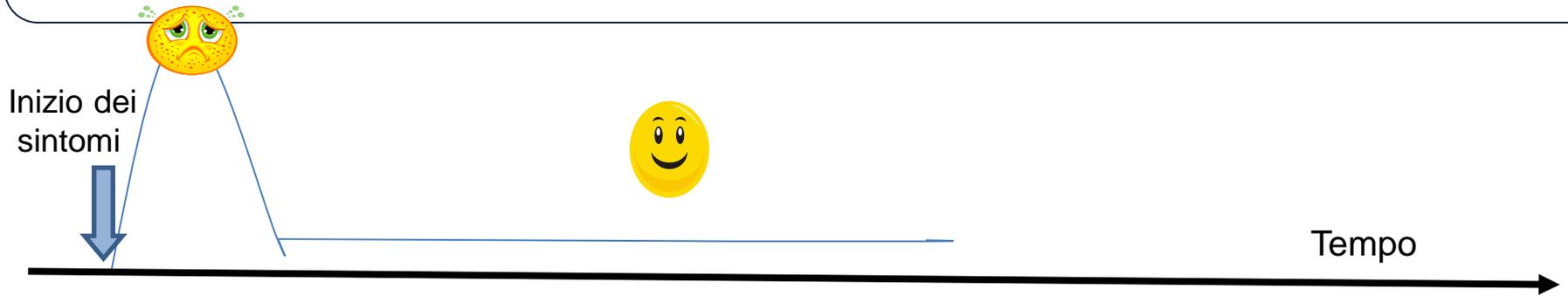
Ogni paziente ha un lupus diverso in momenti diversi

Manifestazioni cliniche diverse in tempi diversi

Attività di malattia fluttuante nel tempo

Attività di malattia fluttuante nel tempo

malattia che alterna fasi di remissione e di relativo benessere a fasi di riacutizzazione



PROGNOSI

Sviluppo di danno cronico:

20 % circa dei pazienti con impegno renale sviluppa insufficienza renale

Lesioni neurologiche permanenti

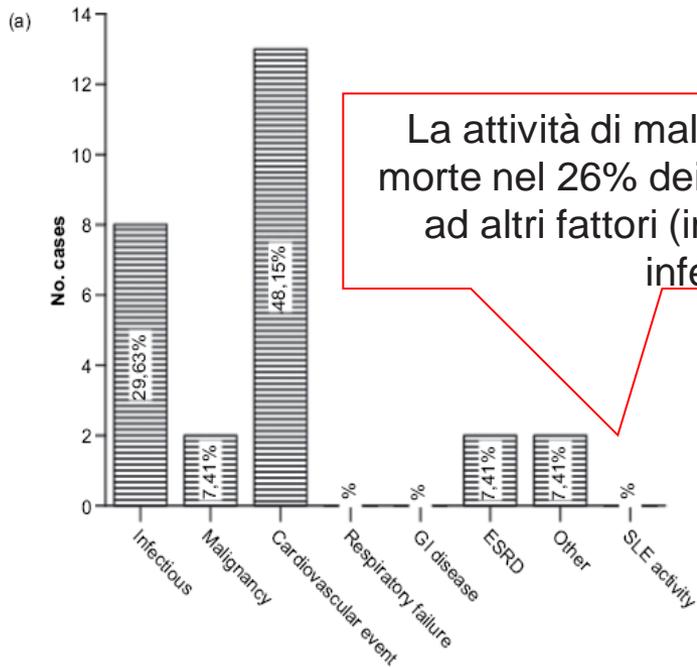
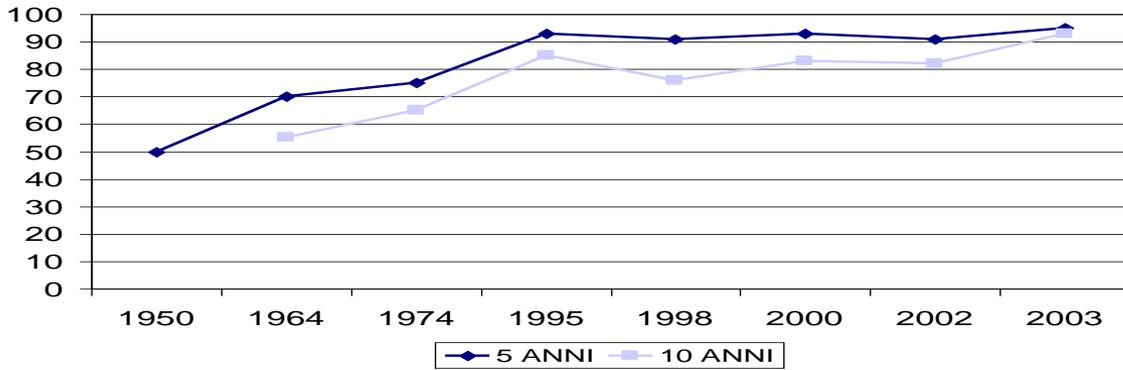
Esiti cicatriziali di impegno cutaneo

Netto miglioramento della sopravvivenza

Morte precoce (entro 5 anni)	LES attivo Nefrite Infezioni
Morte tardiva	LES inattivo Nessuna infezione IMA

Pattern di mortalità bimodale

Sopravvivenza a 5 e a 10 anni



- Ridotta mortalità

- Maggiore attenzione su morbilità:

- ✓ danno

- ✓ comorbilità

- ✓ qualità della vita

Criteri dell'American College of Rheumatology per la Classificazione del LES

Rash malare Eritema fisso, piano o rilevato sulle superfici malarie

Lupus discoide Placche eritematose ben demarcate talvolta rilevate, infiltrate con atrofia epidermica, teleangiectasie e desquamazione

Fotosensibilità Comparsa di manifestazioni eritematose, talvolta maculo-papulose, dopo esposizione ai raggi solari

Ulcere Orali Ulcere orali e nasofaringee osservate da un medico, di solito poco dolenti

Artrite Artrite non erosiva coinvolgente 2 o più articolazioni periferiche, caratterizzata da tumefazione, rigidità e versamento articolare

Pleuriti/pericarditi

- a. Pleurite: storia convincente di dolore pleurico o sfregamento pleurico evidenziato da un medico o evidenza di versamento pleurico, oppure:
- a. Pericardite documentata (ECG o sfregamenti) o evidenza di versamento pericardico

Disordini Renali

- a. Proteinuria persistente $> 500 \text{ mg}/24\text{h}$ ($> 3+$), oppure
- a. Cilindri cellulari; possono essere ematici, granulari, tubulari o misti

Disordini neurologici

- a. Crisi convulsive in assenza di farmaci tossici o di alterazioni metaboliche (es. uremia, chetoacidosi, alterazioni elettrolitiche), oppure:
- a. Psicosi in assenza di farmaci tossici o di alterazioni metaboliche (es. uremia, chetoacidosi, alterazioni elettrolitiche)

Disordini Ematologici

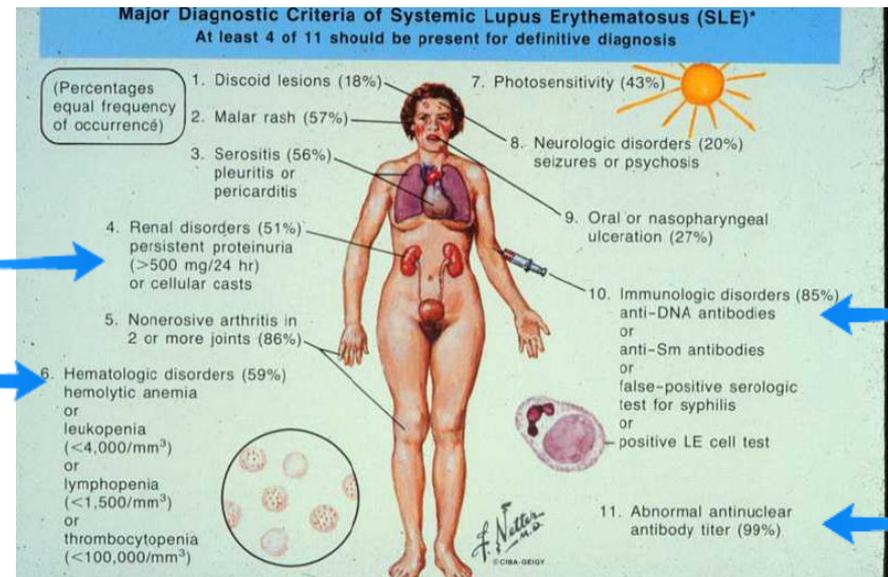
- a. Anemia emolitica con reticolocitosi, oppure:
- b. Leucopenia ($< 4000/\text{mm}^3$ in 2 o più occasioni) oppure:
- c. Linfopenia ($< 1500/\text{mm}^3$ in 2 o più occasioni) oppure:
- d. Trombocitopenia ($< 100000/\text{mm}^3$) in assenza di farmaci tossici

Disordini Immunologici

- a. Anti-DNA: anticorpi anti-DNA nativo (anti-dsDNA) a titolo elevato; oppure:
- b. Anti-Sm: presenza di anticorpi rivolti contro l'antigene nucleare Sm; oppure:
- c. Positività ad anticorpi anti-fosfolipidi basata su:
 1. un livello sierico elevato di ACA IgG o IgM, oppure:
 2. la positività ai test standard per Lac, oppure:
 3. una falsa positività ai test sierologici per la sifilide per almeno 6 mesi e confermati ai test TPI (Treponema Pallidum Immobilization) ed FTAT (Fluorescent Treponemal Antibody Test)

Anticorpi Anti-nucleo (ANA) Titolo elevato di ANA all'immunofluorescenza oppure ad un equivalente saggio in assenza di farmaci capaci di indurre ANA

Se presenti 4 criteri, anche non contemporanei, è possibile fare diagnosi di LES



(Hochberg, M.C., Updating American College of Rheumatology revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis & Rheum 1997; 40: 1725)

Esami di Laboratorio nelle Patologie Autoimmuni Sistemiche

Gli esami di laboratorio in Reumatologia possono essere richiesti per :

- **Orientamento diagnostico iniziale**
- Precisazione diagnostica
- Valutazione attività della malattia
- Valutazione prognostica
- Valutazione e controllo terapia



Esami per una valutazione generica o «di base»:

- Emocromo
- VES/PCR
- Profilo epatico
- Profilo renale
- Elettroforesi proteine
- Glicemia
- Es. Urine

I test di primo livello sono dosaggi che permettono un inquadramento generale della patologia e dello stato flogistico del soggetto in esame



Esami per una valutazione più specifica:

- **Anticorpi anti-nucleo (ANA)**
- FR e Anticorpi anti-CCP
- ANCA
- Anticorpi anti-fosfolipidi

- Enzimi muscolari
- Uricemia
- Ormoni tiroidei...

*La ricerca degli **ANA** rappresenta una delle indagini di I° livello per la diagnostica delle malattie reumatiche autoimmuni (MRA)*

La presenza di Autoanticorpi può NON configurare una stato di malattia

La presenza di ANA per lo più a basso titolo è riscontrabile anche in persone affette da patologie non reumatiche ed in soggetti sani

(fino al 32% se ANA = 1:40, 13.3% se 1:80, **5% se 1:160, 3.3% se 1:320 Tan.et al.)**

TABELLA I - ANA POSSONO ESSERE RISCOVTRATI IN MALATTIE NON AUTOIMMUNI

- Malattie infettive (ascessi cronici, tubercolosi, endocardite batterica sub-acute, malaria, infezioni da virus di Epstein Bar etc.).
- In corso di neoplasie.
- In corso di terapie con farmaci noti per essere in grado di indurre questo tipo di autoanticorpi e non sempre associati con manifestazioni cliniche (procainamide, idralazina, isoniazide, clorpromazina, beta bloccanti etc.).
- Parenti apparentemente sani di pazienti con malattie autoimmuni sistemiche.
- L'incidenza di positività per ANA aumenta dopo i 40 anni. ANA a basso titolo sono rinvenuti in circa il 18% di soggetti normali con età > 65 anni, ma solo nel 4% della popolazione giovane (15).

appropriata selezione dei pazienti = requisito fondamentale per migliorare l'efficienza del test ed il suo potenziale diagnostico

Per evitare, in caso di scarso sospetto clinico, la presenza di falsi positivi, test addizionali superflui, errori diagnostici, trattamenti inadeguati

LA RICHIESTA DI ESAMI PER L'INQUADRAMENTO DELLE MALATTIE AUTOIMMUNI VA SEMPRE CONTESTUALIZZATA

(anamnesi, sesso, età, terapie e/o patologie concomitanti ...)



«Linee guida per l'utilizzo dei test autoanticorpali nella diagnosi e nel monitoraggio delle malattie autoimmuni reumatiche sistemiche. Revisione 2015 (GdS-AI della SIPMeI)

«...In considerazione della non elevata specificità, il test ANA deve essere richiesto come supporto alla diagnosi di malattia in pazienti con caratteristiche cliniche suggestive di una patologia reumatica autoimmune»

Interpretazione in base a quadro clinico

(possibili falsi positivi e falsi negativi)

Parlare di **appropriatezza nella richiesta** per questo settore significa contribuire ad una richiesta sempre più mirata e utile alla diagnosi evitando un accumulo di esami

inoltre la richiesta aspecifica di una batteria di test depista a volte dal vero obiettivo diagnostico e risulta in un costo-beneficio negativo sia per l'utente che per il Laboratorio.

ALGORITMI DIAGNOSTICI IN AUTOIMMUNITA'

COME E QUALI STRUMENTI UTILIZZARE?
QUANDO USO IN FASE DI DIAGNOSI E MONITORAGGIO
PERCHE' APPROPRIATEZZA E RAZIONALIZZAZIONE

SINERGIA TRA CLINICI E LABORATORIO

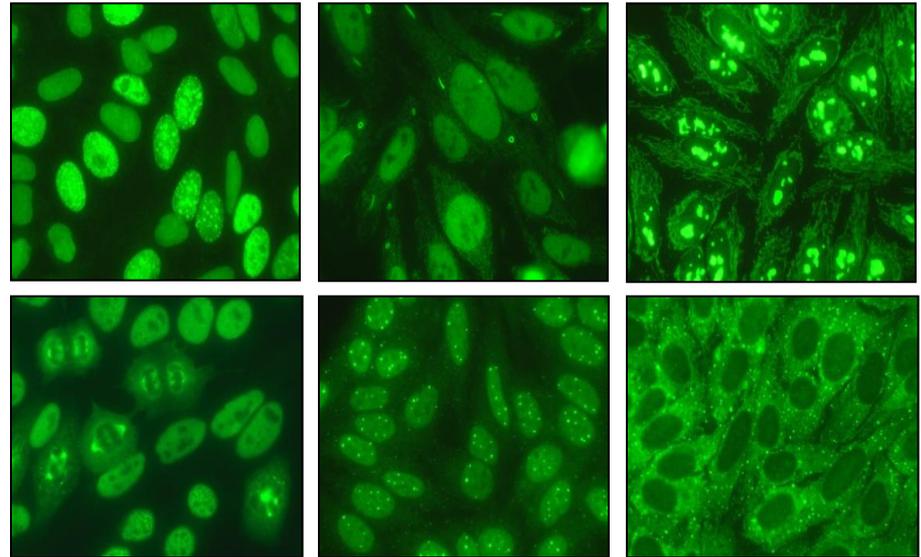
APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE

UTILIZZO DI PROTOCOLLI MIRATI

Il "gold standard" per la ricerca degli ANA è l'Immunofluorescenza indiretta (IFI) su cellule Hep-2

TEST I° LIVELLO *sensibilità*

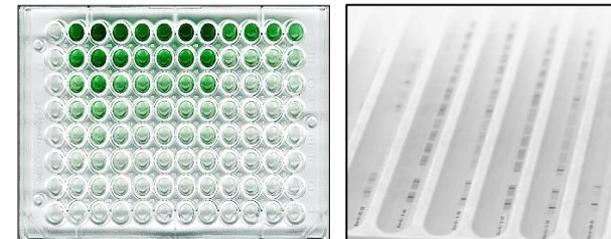
- visione a grand'angolo della **presenza autoanticorpale**
- Riconoscimento positività, definizione titolo e pattern



*Un substrato, tanti autoanticorpi
(caratteristiche di array)*

TEST II° LIVELLO *specificità*

- visione a ZOOM dell'**espressione/specifictà antigenica**
Es.: ELISA, FEIA, IMMUNODOT, IMMUNOBLOT etc.



La positività degli ANA ha un diverso peso diagnostico per le differenti malattie autoimmuni sistemiche

TABELLA I - PESO DIAGNOSTICO/PROGNOSTICO DELLA POSITIVITÀ PER ANA (DA KAVANAUGH A ET AL. ARCH PATHOL LAB MED 124: 71; 2000).

Utili per la diagnosi		Talvolta utili per la diagnosi	
Malattia	% Positività	Malattia	% Positività
LES	95-100	SS	40-70
SSc	60-80	PM/DM	30-80
Utili per il monitoraggio o per la prognosi		Parte integrante per la diagnosi	
Malattia	% Positività	Malattia	% Positività
Artrite Reumatoide giovanile (uveite)	20-50	LES da farmaci	100
Fenomeno di Raynaud	20-60	Epatite Autoimm.	100
MCTD	100		
Non utili per la prognosi		Non utili per la diagnosi	
Malattia	% Positività	Malattia	% Positività
AR	30-50	Imp. Silicone	15-25
Scl. Multipla	25	Fibromialgia	15-25
Porpora trombotica autoimm.	10-30	M. Tiroide	30-50
Parenti di paz. autoimmuni	5-25	LED	5-25
M. Infettive	varia		
Neoplasie	varia		

La caratterizzazione del singolo sistema antigene-anticorpo ha permesso di identificare marker specifici per le varie malattie autoimmuni sistemiche

Riv Ital Med Lab

Tabella 2 *Gli ANA nella diagnosi delle malattie reumatiche autoimmuni sistemiche (MRA). Alcuni anticorpi antinucleo sono utilizzati come criteri diagnostici per definite malattie autoimmuni sistemiche, altri sono a supporto alla diagnosi di MRA*

Malattia autoimmune sistemica	Ruolo degli anticorpi antinucleo	
	Criteri classificativo-diagnostici	Supporto alla diagnosi
Lupus eritematoso sistemico	ANA, anti-dsDNA, anti-Sm	
Connettivite mista	Anti-U1RNP (ad alto titolo)	
Sindrome di Sjögren	Anti-SSA/Ro-anti-SSB/La	
Sclerosi sistemica	Anti-centromero, anti-Topo I, anti-RNA polimerasi III	
Sindrome anti-tRNA sintetasi		Anti-tRNA sintetasi, altri anticorpi miosite-specifici
Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi secondaria (sAPS)		ANA, anti-dsDNA
Artrite cronica giovanile (stratificazione del rischio di uveite)		ANA

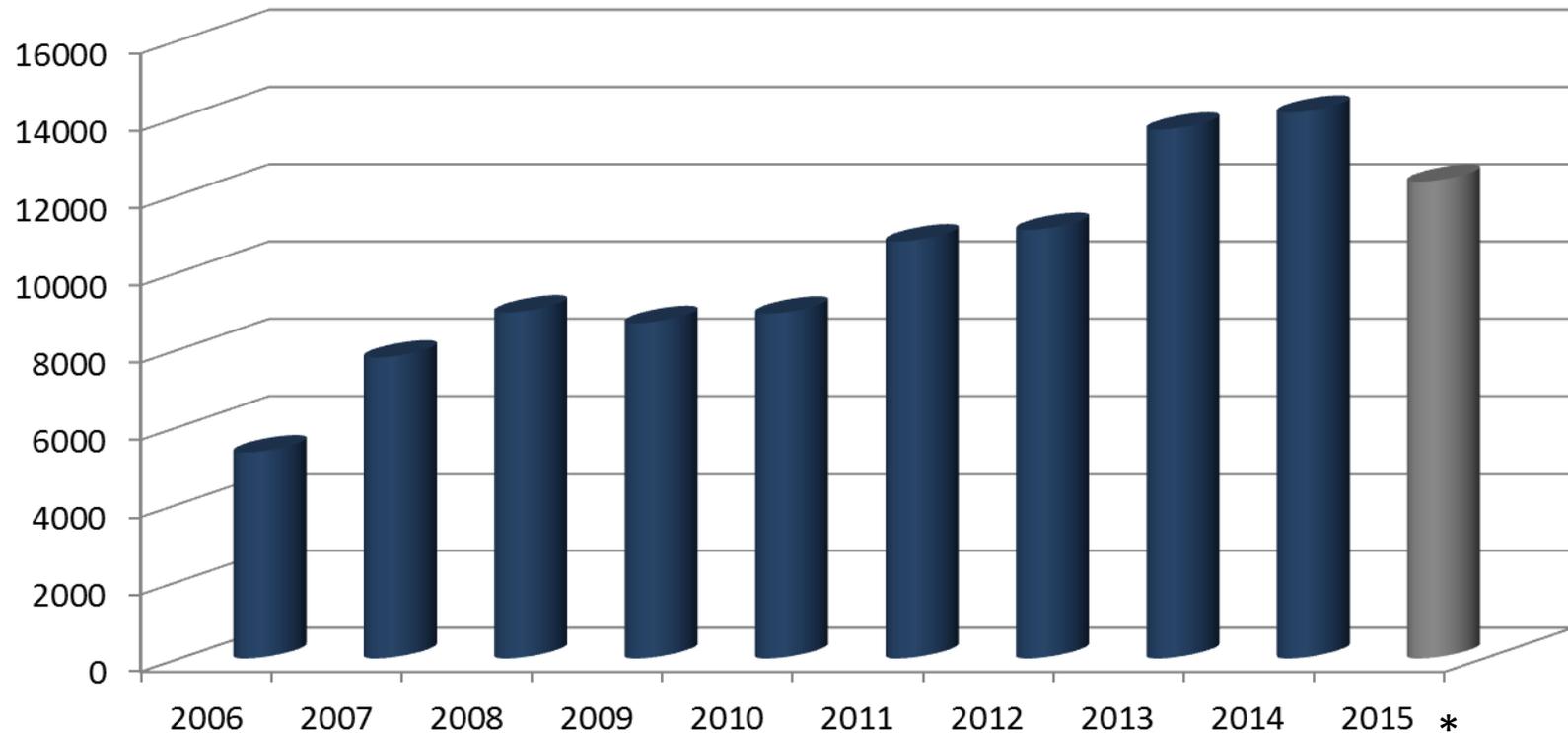
Anti-dsDNA: anti-DNA a doppio filamento; anti-U1RNP: anti-U1 ribonucleoproteina; anti-Topo I: anti-topoisomerasi I (Sc170)

Fonte: Wiik AS (2006) International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Guidelines for Antinuclear Antibody Testing 17:3 (modificata)

ANTICORPI ANTI-NUCLEO (ANA)

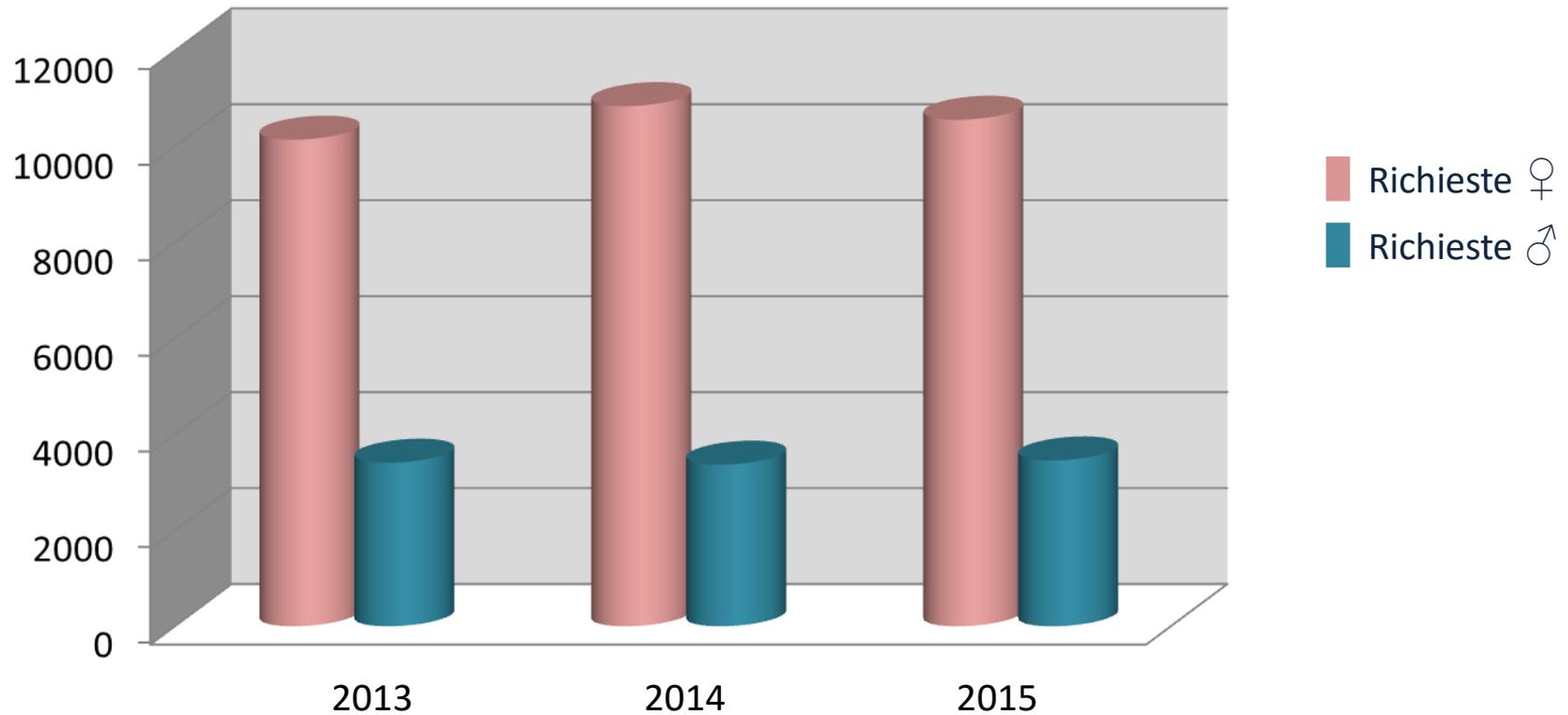
La richiesta degli autoanticorpi è cresciuta esponenzialmente in questi anni (evoluzione del ruolo diagnostico, prognostico, predittivo degli autoanticorpi, sviluppo diagnostica biumorale ma anche ... *uso inappropriato degli esami di Laboratorio*)

Test ANA 2006 - 2015 eseguiti dal Laboratorio



* dati a ottobre 2015

RICHIESTE Anticorpi Anti-Nucleo ♀ vs ♂ (2013-2015)



Richieste ♀ vs ♂ = 3:1

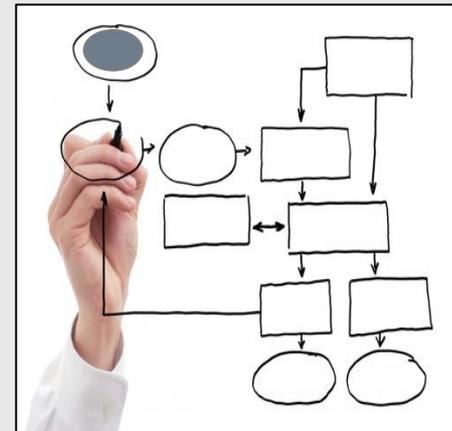
Strategia efficace per promuovere l'appropriatezza in fase prescrittiva di esami ad alto rischio di inappropriatezza, tra cui quelli legati alla diagnostica autoimmune:

- richiesta dettata da sospetto diagnostico
- esecuzione di esami in successione razionale e clinicamente contestualizzata
- definizione di algoritmi diagnostici basati su Linee Guida ed evidenze disponibili

Reflex test = richiesta di un test **front line** (I° livello) in risposta ad un sospetto clinico



Esecuzione di test di approfondimento (II° livello) a cascata in base alla positività del primo test





REGIONE EMILIA-ROMAGNA

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 11 FEBBRAIO 2013, N. 145

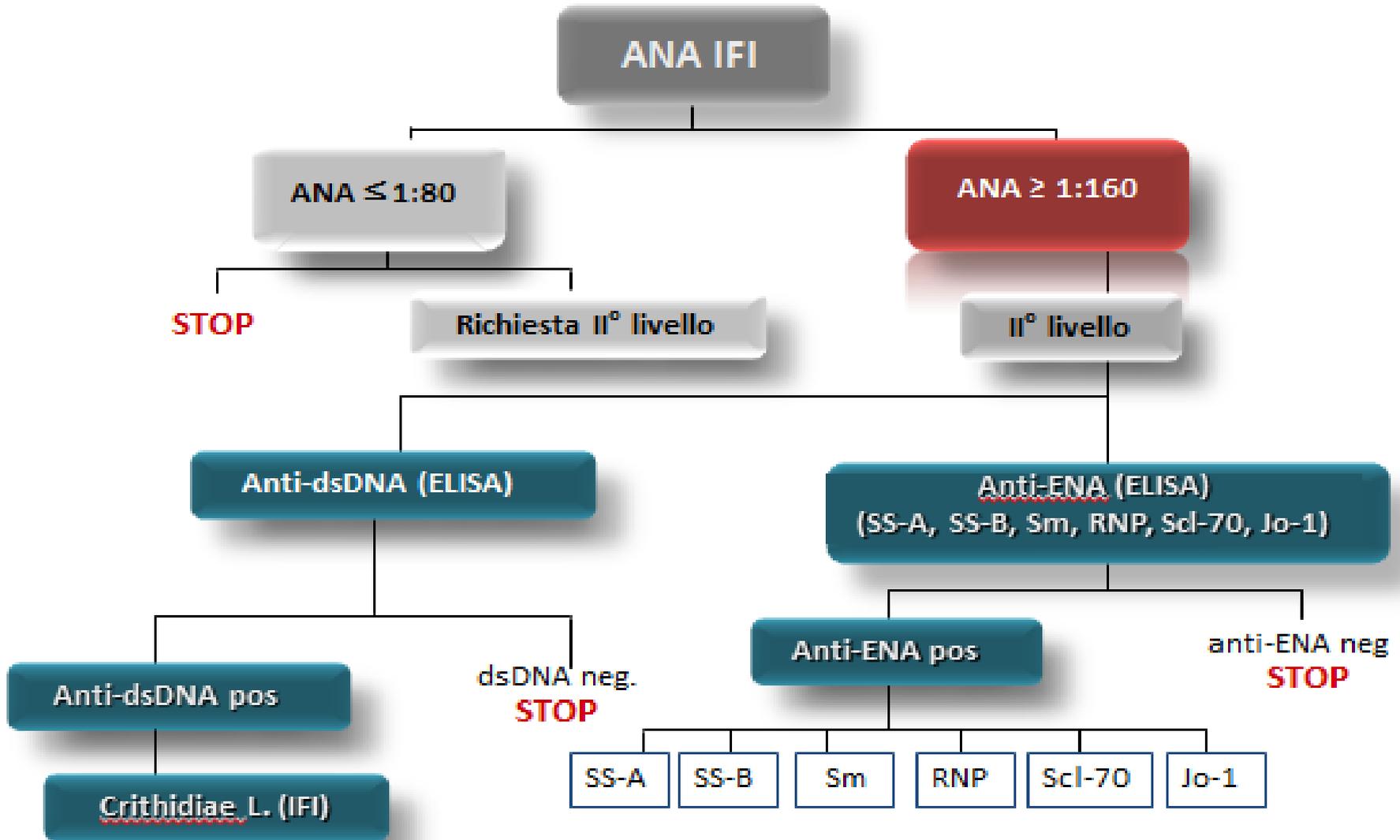
Nomenclatore tariffario regionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali: inserimento delle prestazioni HBV - Reflex, ANA - Reflex ed indicazione alla prescrizione dei markers tumorali: CEA, CA125, CA 19,9 E ALFA1FETOPROTEINA

Necessità di sostenere il processo prescrittivo e opportunità di evitare esami inappropriati (per esami particolarmente a rischio di inappropriatezza)

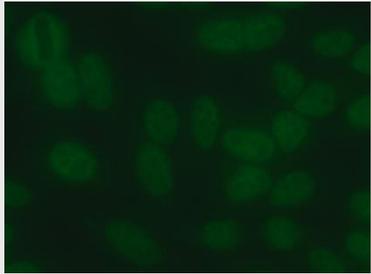
«Contenimento clinicamente corretto»

Peculiarità ANA-Reflex rispetto agli altri test-reflex:

- Test con valore predittivo basso
- ANA come test di primo livello per l'inquadramento non di una singola patologia, ma di svariate patologie reumatiche autoimmuni
- ANA con test di ingresso IFI, totalmente differente dagli altri test di ingresso: interpretativo (soggettivo-tra i più complessi da interpretare-variabilità metodica)



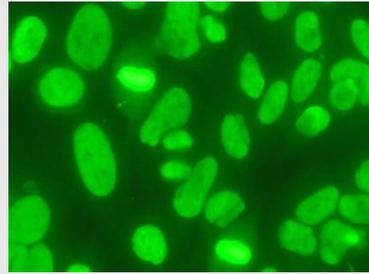
ANA-Reflex Regione Emilia-Romagna



ANA \leq 1:80



STOP



ANA \geq 1:160

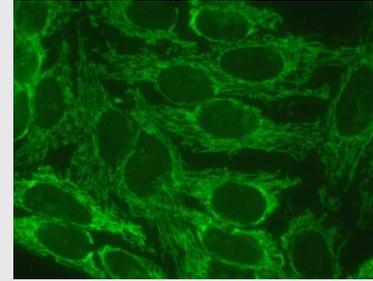


Positivo

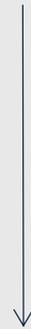
Pattern/Titolo



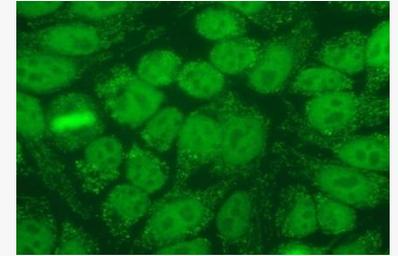
Anti-ENA e dsDNA



Citoplasma \geq 1:320



Anti-ENA e AMA

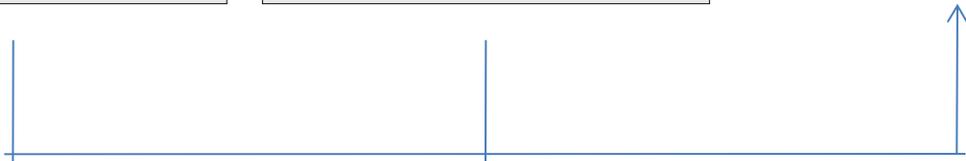


ANA \geq 1:160
+
Citoplasma \geq 1:320



Anti-AMA

Anti-ENA e dsDNA



VALUTAZIONE APPROPRIATEZZA DELLA RICHIESTA* PRIMA DELL'ATTIVAZIONE ANA REFLEX

INAPPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

↑ IN ECCESSO

Esami richiesti inappropriatamente

- (1) ANA negativi o con titolo 1:80 con approfondimento invece che **STOP**
- (2) ANA con positività citoplasmatica titolo < 1:320 con approfondimento invece che **STOP**

Oltre 60% delle richieste con approfondimenti non necessari

↓ IN DIFETTO

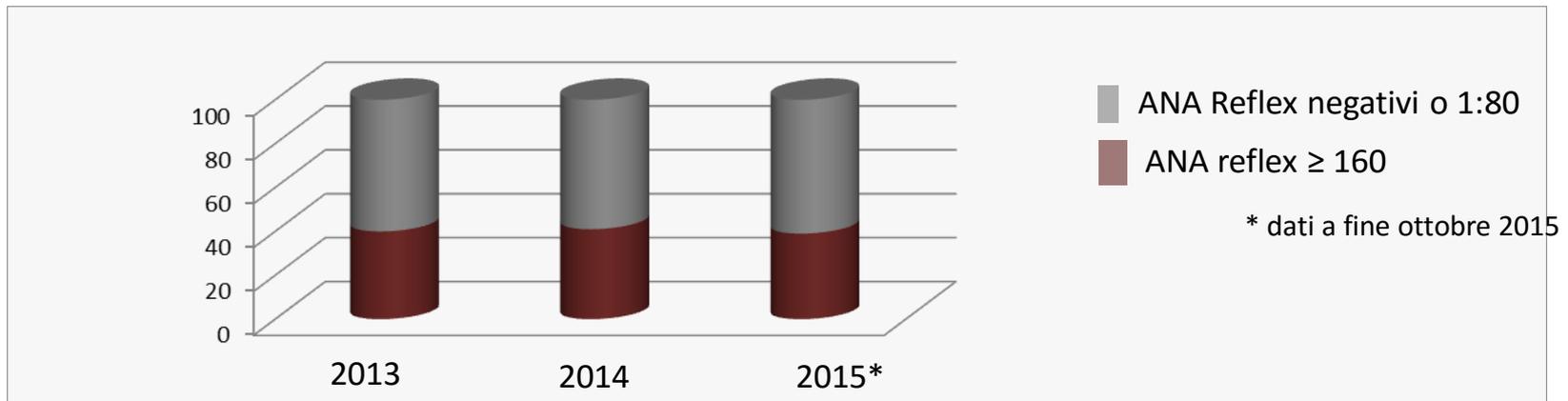
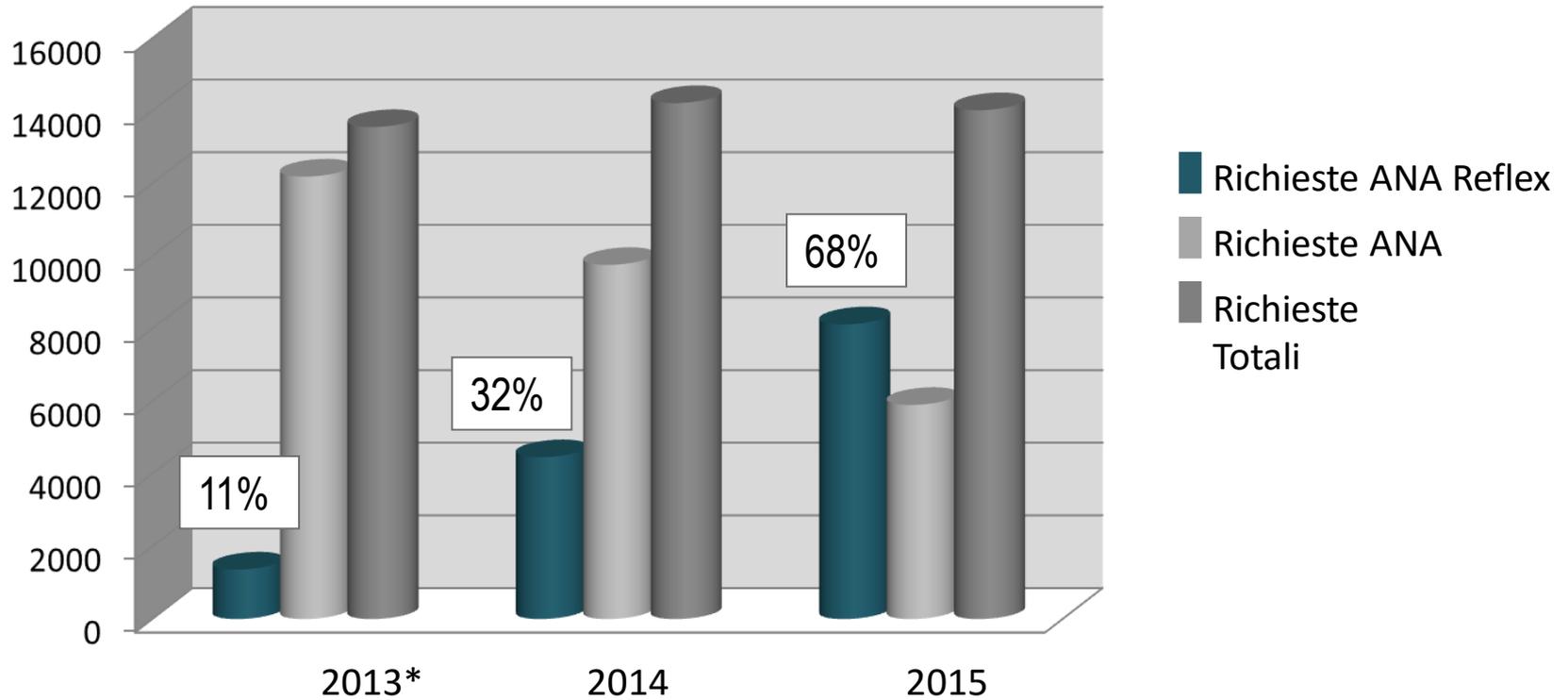
Esami inappropriatamente NON richiesti

- (1) ANA con titolo \geq 1:160 **senza** approfondimento
- (2) ANA con positività citoplasmatica titolo \geq 1:320 **senza** approfondimento

Oltre 80% delle richieste non correttamente approfondite

* Secondo logica «ANA-Reflex» su esami eseguiti tra maggio 2012-aprile 2013

TREND RICHIESTE ANA vs ANA-REFLEX (Esterni)



* dati a fine ottobre 2015

* Introduzione/Richiedibilità ANA Reflex da maggio 2013

ANA-Reflex: esempi di referti che NON richiedono approfondimento

«Un test ANA negativo ha un elevato valore predittivo negativo per il LES e la MCTD e non esclude comunque la possibilità che il paziente sia affetto da altra MRA»

*In caso di ANA negativi:
NON escludere a priori la possibilità di una connettivite
(SS, DM-PM, APS, Vasculiti)*

«La ripetizione della ricerca degli ANA risultati negativi o a basso titolo è giustificata in fase diagnostica in caso di successiva comparsa di segni clinici sospetti. In assenza di variazioni del quadro clinico, non è consigliabile la ripetizione degli ANA prima di 6-12 mesi»

Risultato positivo a basso titolo:

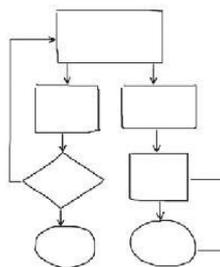
- *evenienza comune in popolazione con bassa probabilità pre-test*
- *caratteristiche di sensibilità analitica del test IFI può concorrere a ridurre la sensibilità diagnostica del test*

Il percorso ANA-Reflex può essere utile al MMG o non specialista che delega il laboratorio all'inquadramento sierologico di un paziente con potenziale malattia reumatica autoimmune sistemica

- AUMENTA il contenuto informativo del referto
- ACCELERA I TEMPI di un eventuale inquadramento clinico-diagnostico
- PROMUOVE risparmio (economico, tempo, campione...)

L'obiettivo è razionalizzare il percorso del paziente

Auspicabile: test «riflessivo» piuttosto che «test reflex»



ossia percorso ANA-reflex scandito da test di ingresso (ANA) seguito da test di secondo livello basati su informazioni cliniche da trasformare in algoritmo diagnostico.

Al momento di difficile attuazione

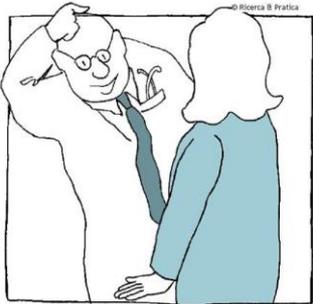


Proposta Emilia Romagna semplice e praticabile, ma si configura come test reflex:

- Non prende in considerazione il tipo di pattern come criterio per eseguire i test di 2° livello
- Non considera informazioni cliniche che da sole potrebbero giustificare comunque l'esecuzione dei test di 2° livello anche con ANA negativo o a basso titolo (SS, lupus neonatale, lupus cutaneo subacuto, DM-PM, ,...)

IL PAZIENTE

Le aspettative: “Voglio essere curato!!!”



«Ha una rara patologia chiamata 'buona salute'.
Francamente, non siamo affatto sicuri di come trattarlo».



L'APPROPRIATEZZA

In generale l'appropriatezza esprime il grado di utilità di un intervento sanitario in base alle conoscenze scientifiche disponibili e alle possibilità tecnico-organizzative attuali

In Medicina di laboratorio per parlare di appropriatezza occorre conoscere:

- ✓ lo scenario in cui si opera
- ✓ il test che si vuole applicare in quel dato scenario

Nella Medicina di laboratorio l'appropriatezza si applica sulla modalità della richiesta, sul processo analitico nel suo insieme, sulla modalità e i tempi della comunicazione dei risultati

CONCLUSIONI

- ***La ricerca degli autoanticorpi dovrebbe sempre essere effettuata in forma selettiva e in risposta ad un consistente sospetto clinico***
- *La definizione di algoritmi diagnostici ragionati basati su evidenze scientifiche o un procedimento diagnostico condotto con passaggi successivi clinicamente contestualizzati (reflex/reflective test) aumentano l'appropriatezza prescrittiva e l'efficacia diagnostica*
- *La diagnostica delle malattia autoimmuni, così come la clinica, è molto complessa e sempre più articolata data la disponibilità di un numero crescente di test a disposizione: SINERGIA TRA CLINICA E LABORATORIO per rispondere adeguatamente al quesito sottostante*

LA MEDICINA DI LABORATORIO

Ha un ruolo essenziale nei processi diagnostici

Ha il compito di dare risposte al quesito clinico esplicito o inespresso

Contribuisce a prendere una decisione e intraprendere una azione mediante la scelta del test appropriato

Risponde a criteri di equità , efficienza ed efficacia verso i pazienti mediante la scelta dei test e il mantenimento della qualità in tutto il percorso analitico

Garantisce adeguata rispondenza al quesito clinico attraverso la EBM, l'implementazione delle LG, la trasparenza dei percorsi diagnostici e la relazione con gli utenti finali



Linee guida per l'utilizzo dei test autoanticorpali nella diagnosi e nel monitoraggio delle malattie autoimmuni reumatiche sistemiche. Revisione 2015

Guidelines for the laboratory use of autoantibody tests in the diagnosis and monitoring of autoimmune rheumatic diseases. Revision 2015

Luigi Cinquanta¹ · Nicola Bizzaro² · Danilo Villalta³ · Gabriella Morozzi⁴ · Elio Tonutti⁵ ·
Marcello Bagnasco⁶ · Giampaola Pesce⁶ · Danila Bassetti⁷ · Brunetta Porcelli⁸ · Lucia Terzuoli⁸ ·
Antonio Antico⁹ · Antonella Radice¹⁰ · Gaia Deleonardi¹¹ · Marilina Tampoia¹² ·
Renato Tozzoli¹³

Il test ANA-reflex

The ANA-reflex test

Elio Tonutti¹ · Nicola Bizzaro² · Gabriella Morozzi³ · Renato Tozzoli⁴ · Danilo Villalta⁵ ·
Marilina Tampoia⁶ · Brunetta Porcelli⁷ · Antonella Radice⁸ · Martina Fabris¹ ·
Giuseppina Barberio⁹ · Maria Grazia Alessio¹⁰ · Ignazio Brusca¹¹ · Maria Angela Manfredi¹² ·
Gaetano Amato¹³ · Maria Concetta Sorrentino¹⁴ · Luigi Cinquanta¹⁵ · Danila Bassetti¹⁶ ·
Tiziana Imbastaro¹⁷ · Marcello Bagnasco¹⁸

Medicina, Cura e Genere

Museo MAGI'900

Pieve di Cento

6 maggio 2016



Un ringraziamento
particolare alla
Dott.ssa Boni

e

a tutto il personale
del settore
AUTOIMMUNITA'

*Laboratorio Analisi
Cona*



Grazie dell'attenzione

