

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PISA



DIPARTIMENTO DI FARMACIA

Corso di Laurea Magistrale in FARMACIA

TESI DI LAUREA

La farmacologia dei disordini autoimmuni in gravidanza

Relatore :

Prof.ssa Maria Cristina Breschi

Correlatore :

Dott.ssa Lara Testai

Candidata :

Giulia Lazzerini Denchi

Anno Accademico 2013-2014

INDICE

GLOSSARIO	5
INTRODUZIONE	8
CAPITOLO 1 : Malattie autoimmuni	11
1.1 Lupus eritematoso sistemico	11
1.2 Sindrome antifosfolipidica	13
1.3 Artrite infiammatoria e spondiloartriti	15
1.4 Vasculiti	17
1.5 Sclerosi sistemica	19
1.6 Malattie tiroidee autoimmuni	21
1.7 Malattie infiammatorie intestinali	22
1.8 Malattie autoimmuni epatiche	24
1.9 Sindrome di Sjogren	24
1.10 Miosite infiammatoria	25
2.1 Cambiamenti fisici nella gravidanza	26
CAPITOLO 2 : Trattamento farmacologico in gravidanza e in allattamento	28
1.1 Analgesici	28
1.2 Antimalarici	29
1.3 Immunosoppressori	30
1.4 Antitrombotici	31
1.5 Antiipertensivi	32
1.6 Farmaci da evitare	33
CAPITOLO 3 : Influenza della malattia autoimmune materna sul feto	35
1.1 Effetti delle malattie autoimmuni sul prodotto del concepimento	35
1.2 Parto prematuro e perdita del feto nelle malattie autoimmuni	36
CAPITOLO 4 : Rischio di trasmissione delle patologie autoimmuni dalla madre al neonato	39
1.1.1 L'evoluzione del sistema immunitario	39
1.1.2 Modificazioni del sistema immunitario in gravidanza	43

1.2	Intervento del sistema immunitario materno nella protezione fetale	44
1.3	Malattie autoimmuni neonatali	45
1.4	Il sistema immunitario neonatale è tollerogenico?	49
1.5	Malattie autoinfiammatorie neonatali	50
1.6	Possibili siti di attacco per contrastare la CAPS	55
1.6.1	Trattamento farmacologico delle CAPS	55
CAPITOLO 5 : Lupus eritematoso sistemico		57
1.1	Patogenesi del LES	59
1.2	Quadri clinici del LES	60
1.3	Le manifestazioni cliniche	62
1.4	Gli esami di laboratorio	64
1.5	Lupus neonatale	65
1.5.1	Aspetti storici	65
1.5.2	Epidemiologia e ruolo del sesso del bambino	66
1.5.3	Cosa sono Ro e La?	67
1.5.4	Patogenesi	68
1.5.5	Blocco cardiaco congenito	74
1.5.6	La genetica nel lupus neonatale	76
CAPITOLO 6 : Trattamento del lupus eritematoso sistemico in gravidanza e in allattamento		77
1.1.1	L'allattamento nelle donne affette da LES durante la terapia farmacologica	77
1.1.2	Che cosa influenza l'attraversamento della placenta da parte dei farmaci?	78
1.1.3	Paracetamolo	80
1.1.4	Farmaci antiinfiammatori non steroidei	82
1.1.5	Antimalarici	88
1.1.6	Corticosteroidi	90
1.1.7	Azatioprina	93
1.1.8	Ciclosporina	95

1.1.9 Farmaci utilizzati nelle patologie associate al LES	97
1.1.10 Farmaci da evitare	102
1.2 Il trattamento del lupus neonatale	104
CAPITOLO 7 : Terapia innovativa con farmaci biologici	109
1.1 Rituximab	109
1.2 Belimumab	112
CONCLUSIONI	116

GLOSSARIO

ACE-inibitori = inibitori dell'enzima di conversione dell' angiotensina

Ag = antigene

AIH = malattia autoimmune epatica

ANA = anticorpi antinucleo

ANCA = anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili

Anti-dsDNA = anticorpi anti-DNA a doppia elica

APRIL = ligando inducente la proliferazione delle cellule B

APS = sindrome antifosfolipidica

AR = artrite reumatoide

ATP = adenosina trifosfato

BAFF = fattore di attivazione delle cellule B

BCMA = B lymphocyte maturation antigen

BLyS = lo stimolatore dei linfociti B

CAPS = sindromi periodiche associate a criopirina

COX = ciclossigenasi

CPR = proteina C reattiva

CYP = citocromo

DAMPs = processi molecolari associati al pericolo

EMA = european medicines agency

ESR = velocità di sedimentazione eritrocitaria

ET-1 = endotelina -1

Fab = fragment antigen binding

FANS = farmaci anti-infiammatori non steroidei

Fc = frammento cristallizzabile

FCAS = la sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo

FDA = food and drug administration

FR = fattore reumatoide

GC = centro germinativo

HANA = anticorpi umani anti-chimerici

IBD = malattie infiammatorie intestinali

Ig = immunoglobuline

IL = interleuchina

INF = interferone

IUGR = restrizione della crescita uterina

IV = intravenosa

LAC = lupus anticoagulante

LECS = lupus eritematoso cutaneo subacuto

LED = lupus eritematoso discoide

LES = lupus eritematoso sistemico

LN = lupus neonatale

MWS = la Sindrome di Muckle Wells

NK = natural killer

NOMID = la malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale

PAMPs = processi molecolari associati a patogeni

PAN = poliartrite nodosa

PML = leucoencefalopatia multifocale progressiva

PRR = pattern recognition receptors

PTT = tempo di tromboplastina parziale attivata

SNC = sistema nervoso centrale

SOC = terapia standard

SSA = ribonucleoproteina Ro

SSB = ribonucleoproteina La

T4 = tiroxina

TACI = transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand
interactor

TGF β = fattore di crescita trasformante beta

TNF = tumor necrosis factor

TRLs = recettori di tipo Toll

TSH = ormone tireotropo

VOC = voltage operated channel

INTRODUZIONE

Le malattie autoimmuni si manifestano prevalentemente nelle donne e con notevole incidenza in età fertile. Fino a circa 15 anni fa , il consiglio , che veniva dato alle donne malate , era quello di evitare la gravidanza dato l'elevato rischio di morbilità e mortalità sia materna che fetale. Oggigiorno , è noto che le principali malattie reumatiche se controllate prima della gravidanza , e con il supporto di un'equipe multidisciplinare specializzata comprendente reumatologi , ginecologi ed ostetriche, offrono alle donne colpite dalla malattia la possibilità di diventare madri [1]. Il rischio di esiti sfavorevoli può essere ridotto evitando la gravidanza quando la malattia è in fase attiva e continuando una terapia appropriata per ridurre la probabilità di riacutizzazione della malattia durante la gestazione. L'impatto delle malattie autoimmuni sul feto è il risultato di molti fattori come: la fase in cui si trova la malattia della madre (fase attiva o di quiescenza) , la gravità degli organi danneggiati , gli anticorpi circolanti e il trattamento farmacologico. Queste condizioni devono essere sempre valutate in malattie multi -sistemiche , come il lupus eritematoso sistemico e la sindrome antifosfolipidica . Non c'è dubbio che le malattie autoimmuni possono influenzare il destino fetale , infatti oltre alla possibilità di trasmissione della malattia autoimmune della madre , possono manifestarsi anche i fattori di rischio che colpiscono i feti di madri sane. In genere , più del 50% delle gravidanze non arrivano a termine e l'aborto si presenta prevalentemente nel primo trimestre , a causa dell' età avanzata della gestante , delle anomalie anatomiche , dei difetti cromosomici e delle disfunzioni endocrine. La crescita fetale è influenzata sia dallo stile di vita , che dalla genetica della madre , infatti tra i principali fattori ritroviamo : lo stato di nutrizione , il peso corporeo , il fumo , l' alcool , le malformazioni e le alterazioni cromosomiche [2]. La restrizione della crescita uterina (IUGR) è connessa alla pre eclampsia , eclampsia , ipertensione cronica , diabete mellito , insufficienza renale cronica , anemia falciforme , infezioni , condizioni cardiache , tiroide , tumori maligni e malattie autoimmuni. Con la locuzione restrizione intrauterina , si descrive un feto che non riesce a raggiungere il potenziale genetico di crescita , quindi risulta più piccolo di

quanto dovrebbe essere rispetto allo stato gestazionale [3-5]. Il feto può essere considerato un organo trapiantato, per questo non è ancora chiaro come la placenta, avendo in ogni cellula anche il genoma paterno, sopravviva per nove mesi senza essere attaccata dal sistema immunitario materno. Il sistema immunitario, infatti, è una complessa rete integrata di mediatori chimici e cellulari, sviluppatasi per difendere l'integrità dell'organismo da qualsiasi forma di insulto chimico, traumatico o infettivo. La caratteristica fondamentale del sistema immunitario è la capacità di distinguere le strutture endogene, che non costituiscono un pericolo, e quindi devono essere preservate, e le strutture esogene, che invece si dimostrano nocive, e quindi devono essere eliminate. Per cui il successo della gravidanza dipende in prima istanza dai cambiamenti immunologici della madre, che riguardano sia l'immunità innata che quella acquisita, per impedire l'attacco della placenta da parte degli anticorpi e di conseguenza l'espulsione fetale [6,7]. Tra i componenti del sistema immunitario ritroviamo i linfociti Th1, Th2 e il sistema del complemento. I linfociti Th1 secernono le citochine proinfiammatorie, mediatori polipeptidici che fungono da segnale di comunicazione fra le cellule del sistema immunitario e i tessuti, come TNF- α , TNF- β , IFN- β , IL-1 β , IL-6 e IL-2 che sono coinvolte in reazioni immunitarie cellula mediate e possono avere un ruolo nell'impianto dell'embrione e nello sviluppo placentare [8]. I linfociti Th2, invece, si occupano della produzione delle citochine coinvolte nell'immunità umorale come IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 responsabili della crescita placentare e della protezione dal rigetto fetale [6-8]. I linfociti Th1 e Th2 sono anche connessi con l'aumento degli estrogeni, del progesterone e degli steroidi durante la gestazione [7,9]. Il sistema del complemento, elemento essenziale nei meccanismi di difesa umorale contro agenti infettivi, si può attivare e causare danni nei tessuti fetali, oltre ad essere responsabile della pre-eclampsia, aborti spontanei ricorrenti, ritardi nella crescita intra-uterina e della sindrome antifosfolipidica. Tuttavia non esistono dati certi che testimoniano la responsabilità del complemento nell'esito della gravidanza [10]. Gli autoanticorpi, immunoglobuline il cui bersaglio antigenico non è un agente esterno ma una struttura dell'organismo stesso, hanno influenze sulla fertilità e sul risultato del concepimento [11], la particolarità sta nel fatto che

nuovi studi hanno dimostrato che non il singolo autoanticorpo , ma combinazioni di diversi autoanticorpi [11-12] sono dei segnali per la perdita fetale.

CAPITOLO 1

Malattie autoimmuni

Le più comuni malattie autoimmuni che coinvolgono le donne , prevalentemente nell'età fertile , sono il lupus eritematoso sistemico , la sindrome antiantifosfolipidica , l'artrite reumatoide , le vasculiti e la sclerosi sistemica. In tutte queste , il principale predittore di un esito sfavorevole della gravidanza , e quindi del feto , è l'elevata attività della malattia nei 6 mesi precedenti alla gravidanza o al momento del concepimento. Infatti , la malattia in fase quiescente implica una migliore conclusione della gestazione , simile a quella ottenuta nella popolazione sana.

1.1 Lupus eritematoso sistemico

Il lupus eritematoso sistemico , indicato con la sigla LES , è una malattia cronica infiammatoria , che coinvolge molti organi e apparati. I sintomi sono dovuti sia allo stato di malattia infiammatoria , che al coinvolgimento di specifici organi. Tra i primi spiccano l'astenia , la perdita di peso e la febbre , tra i secondi il rash cutaneo in seguito all'esposizione al sole , l'artrite , le alterazioni a carico del sistema ematopoietico , le sierositi , le alterazioni renali e a carico del sistema nervoso centrale. Sicuramente , questa è la malattia autoimmune più studiata in gravidanza. In passato , si credeva che la malattia fosse aggravata dagli estrogeni , soprattutto durante la maternità. Negli ultimi anni si è consolidata l'ipotesi di un eventuale ruolo della prolattina , in quanto sono presenti alcune prove che confermerebbero l'associazione della prolattina con riacutizzazioni relative alla gravidanza e al post-parto [1]. Dati raccolti durante gli ultimi 10 anni , hanno mostrato che il rischio di riacutizzazione del lupus non è così elevato come si credeva e che le riacutizzazioni, quando si manifestano , in gravidanza , non sono necessariamente gravi . In passato le pazienti , a causa della scarsa informazione sull'effetto del trattamento terapeutico sul feto , venivano invitate ad interrompere la terapia una volta scoperto di essere incinte , ciò potrebbe aver contribuito all'aumento del rischio di riacutizzazione della malattia , soprattutto in pazienti con una storia di LES con coinvolgimento

renale. Oggigiorno , le donne affette dalla patologia devono essere messe al corrente prima della maternità , o nelle fasi iniziali , circa l'utilizzo di farmaci appropriati. Purtroppo sono pochi i dati certi sull'effetto dei farmaci sul feto , poiché risulta difficile confrontare studi che si occupano di comparare i vari rischi di riacutizzazione del lupus nella gravidanza a causa di variazioni nelle coorti di pazienti , soprattutto per quanto riguarda la scelta del gruppo di controllo e la misurazione dell'attività della malattia. Per questo , molti reumatologi non sono al corrente dei normali cambiamenti fisiologici che avvengono durante la gravidanza e delle complicazioni correlate alla gestazione , che possono essere simili per sintomi e segni al lupus [2]. Alcuni studi hanno evidenziato una percentuale di riacutizzazione più elevata in pazienti con lupus durante la gravidanza e nei tre mesi post-parto rispetto a pazienti con il LES non incinte analizzate durante lo stesso periodo di tempo di 12 mesi , ma la maggior parte erano lievi e trattabili con basse dosi di steroidi , idrossiclorochina e/o azatioprina [1]. Urowith [3] ha condotto uno studio che ha mostrato la riduzione della malattia nelle pazienti in cui la patologia era inattiva al momento del concepimento , rispetto alle pazienti con malattia attiva. E' inoltre più elevata la possibilità di peggioramento durante la gravidanza della paziente con complicanze renali rispetto a quelle che non manifestano questo disturbo. A tal proposito è strettamente necessario distinguere la nefrite dovuta al lupus in fase attiva , dalla pre eclampsia , nonostante si sia osservato che le due manifestazioni possono coesistere. La pre eclampsia è definita come lo sviluppo d'ipertensione , proteinuria ed edema periferico durante la maternità. E' noto che la presenza d'ipertensione in una paziente con proteinuria comparsa da poco , rende più probabile la pre eclampsia rispetto alla nefrite da lupus [4] , in quanto l'ipertensione non è una manifestazione precoce di patologia renale in atto. Nel caso invece della nefrite da lupus attivo , i markers per eccellenza sono la presenza di calcoli renali , sanguinamenti , globuli bianchi e rossi nelle urine con proteinuria , ma assenza di infezioni . Inoltre si verificano costanti aumenti della concentrazione di anticorpi anti dsDNA e riduzioni considerevoli delle proteine del complemento come la C3 e la C4 . Quest'ultima condizione deve essere attentamente valutata perché in una normale gravidanza e in caso di pre eclampsia [5] i livelli di C3 e C4

aumentano , per cui una riduzione intorno al 25% è indicativa della presenza di nefrite dovuta al lupus. I casi di riattivazione post parto sono abbastanza comuni e non possono essere prevenuti aumentando il dosaggio terapeutico , che prevede la somministrazione di steroidi. Gli steroidi dovrebbero essere mantenuti al dosaggio minimo richiesto per controllare il lupus attivo in quanto sono associati ad un aumentato rischio di ipertensione indotta nella gravidanza , pre eclampsia , diabete gestazionale , infezioni e possibile rottura delle membrane , in particolare ciò si verifica a dosaggi superiori ai 10 mg giornalieri . La maggior parte del prednisolone somministrato è metabolizzata , per cui solo una piccolissima percentuale attraversa la placenta , infatti la soppressione surrenalica neonatale è rara anche con dosi superiori ai 20 mg giornalieri. In casi gravi il metilprednisolone a rilascio pulsante può essere somministrato per ridurre rapidamente l'attività della malattia [4] .

1.2 Sindrome antifosfolipidica

La sindrome antifosfolipidica , indicata dalla sigla APS , è caratterizzata da trombosi venose e/o arteriose , inoltre è associata a manifestazioni neurologiche e cardiache. La gravidanza e le prime 6 settimane post parto sono associate ad uno stato pro -trombotico in cui il rischio di trombosi delle vene profonde , di embolia polmonare ed ictus aumenta notevolmente in tutte le pazienti. La possibilità di sviluppare eventi trombo-embolici venosi aumenta dalle 2 alle 4 volte in gravidanza e ancora di più in caso di parto cesareo , rispetto a quello vaginale [6]. Il rischio di trombosi arteriose e venose in pazienti incinte positive agli anticorpi antifosfolipidici , o agli anticorpi anticardiolipina è considerevole [7]. Nonostante non ci siano stati studi epidemiologici ufficiali , riguardo l'incidenza delle APS correlate con la gravidanza , molti ricercatori ritengono che le pazienti spesso presentino il primo evento trombotico in gravidanza o nel periodo post parto. Pazienti con una storia di eventi trombotici devono sottoporsi al trattamento con anticoagulanti , di cui la più indicata è sicuramente l'eparina a basso peso molecolare , ma non si è ancora sicuri sul dosaggio ottimale da somministrare e sul regime terapeutico da adottare nelle pazienti incinte con eventi trombotici [8]. La gestione di pazienti con anticorpi antifosfolipidici senza eventi trombotici è ancora più incerta ed è

probabilmente influenzata dal numero di aborti spontanei , che hanno avuto in passato. L'APS predispone alla manifestazione della pre eclampsia , che oltre ad essere più comune [7] si manifesta più precocemente [9], in particolar modo tra la 22^a e la 28^a settimana rispetto alle normali gravidanze. L'ipertensione , sintomo caratteristico della pre eclampsia , può migliorare con il riposo e un adeguato trattamento terapeutico con antiipertensivi , ma la risoluzione completa del problema , per evitare che progredisca alla più seria condizione di eclampsia , è partorire. Con il termine medico eclampsia , si intende una condizione di crisi ipertensive associate ad attacchi epilettici e rischio di coma. In queste situazioni , si interviene con terapie di supporto per normalizzare la pressione e contrastare gli attacchi epilettici , anche se , come nel caso della pre-eclampsia , il trattamento definitivo prevede il parto. In definitiva , sia l'eclampsia che la pre eclampsia contribuiscono all'aumento del rischio di parto prematuro in pazienti con anticorpi antifosfolipidici. Il parto prematuro prima della 34^a settimana si manifesta con un' incidenza così elevata da rappresentare un criterio di classificazione per la diagnosi della APS [7]. L'APS , inoltre , può causare una lieve trombocitopenia che può peggiorare con la gravidanza e ciò può essere confuso con gli effetti collaterali conseguenti alla somministrazione di eparina sottocute. Una caduta dei livelli piastrinici spesso preannuncia una trombosi , per cui è opportuno non ridurre i dosaggi di eparina , a meno che la conta delle piastrine non continui a diminuire e la protrombinasi , definita anche fattore X , non denotino un 'iperattività anticoagulante dell'eparina. In conclusione , è necessario ridurre la posologia di eparina solo in presenza di sanguinamenti causati dalla trombocitopenia o di segni e sintomi caratteristici della pre eclampsia o eclampsia.

1.3 Artrite infiammatoria e spondiloartriti

Con il termine medico spondiloartriti, si intende un ampio ed eterogeneo gruppo di artriti infiammatorie caratterizzate dal coinvolgimento della sinovia sia a livello della colonna (spondilo-) che delle articolazioni periferiche (-artriti). Sono comprese in questo gruppo l'artrite reumatoide, l'artrite psoriasica e la spondilite anchilosante.

L'artrite reumatoide è una malattia sistemica caratterizzata da uno stato infiammatorio cronico che interessa principalmente le articolazioni periferiche, anche se può potenzialmente coinvolgere ogni organo ed apparato. Questa patologia, infatti, favorisce lo sviluppo di altre malattie concomitanti, in particolare si assiste ad una maggiore incidenza di osteoporosi. I pazienti possono anche sviluppare una patologia polmonare grave o un'insufficienza renale, inoltre può aumentare l'incidenza di malattie cardiovascolari quali ictus, infarto del miocardio e vasculopatia periferica. L'artrite psoriasica, invece, è un'artropatia cronica infiammatoria associata a psoriasi ungueale e/o cutanea. La patologia presenta differenti modalità di espressione clinica, che si identificano prevalentemente come una compromissione dello scheletro assiale o una compromissione delle articolazioni periferiche, con interessamento soprattutto delle piccole articolazioni delle mani e dei piedi. Nelle artriti infiammatorie, come quella reumatoide e psoriasica, l'attività della malattia durante la gravidanza migliora diversamente da quanto accade nel LES. Si è osservato che più del 50% migliorano nel primo trimestre, molte addirittura vanno in remissione, e la percentuale rimanente in parte evidenzia una riduzione dell'attività della malattia nel secondo semestre, mentre meno del 25% dei casi non mostra né miglioramento né peggioramento della patologia. Questa discrepanza può essere giustificata con le seguenti ipotesi, tenendo presente che esistono prove a sostegno solo della prima [10]:

- 1) cambiamento del profilo della citochina presente durante la gravidanza, con un aumento delle risposte dei T-helper di tipo 2 connesso allo stato di non gravidanza, inoltre probabilmente l'interleuchina 10 svolge un effetto immunosoppressivo

nell'artrite reumatoide , ma nello stesso tempo promuove la produzione di autoanticorpi nel lupus ,

2) i peptidi antigenici derivati dal complesso maggiore di istocompatibilità di tipo 2 del feto , potrebbero competere con gli autoantigeni e sovvertire la risposta immunitaria evitando la risposta autoimmune ,

3) la gravidanza potrebbe promuovere lo sviluppo di cellule T regolatorie che eliminano la risposta immunitaria delle cellule T associate allo stato morboso .

In tutte le artropatie (con questo termine si intende qualunque malattia articolare) infiammatorie e spondiloartriti , il rischio di riacutizzazione della malattia aumenta nel post parto , inoltre , in questo periodo aumenta anche la possibilità di sviluppare per la prima volta la patologia [11] , probabilmente dovuta alla crescita dei livelli di prolattina associati con l'allattamento al seno. Il fatto che gli ormoni siano coinvolti nell'evolversi della patologia è giustificato anche dalla probabile protezione della pillola contraccettiva orale contro gli attacchi di artrite reumatoide. Al contrario , nelle donne affette da LES è da sempre sconsigliato l'uso di contraccettivi orali e intrauterini per le potenziali problematiche sulla malattia , rendendo particolarmente difficoltosa la vita sessuale e di coppia di tali pazienti e contribuendo ad una criticità emotiva e di vita di relazione con inevitabili ripercussioni sull' adattamento della malattia , che risente dei fattori ambientali tra cui lo stress . In passato , si riteneva un fattore di rischio per lo sviluppo dell'artrite reumatoide il non avere figli, in realtà studi recenti hanno dimostrato che avere figli e in particolare più di tre aumenta l'eventualità di sviluppare la patologia rispetto alle nullipare. Altri studi hanno proposto che esiti negativi della gravidanza come aborti spontanei , parti prematuri o feti morti possono incrementare il rischio di artrite reumatoide negli anni successivi [12] , nonostante il rischio di questi esiti negativi non sia più elevato in pazienti con questa patologia [13].

Nelle spondiloartriti durante la gravidanza , l'artrite e l'uveite migliorano mentre possono peggiorare i problemi a livello spinale in circa il 25% della gestanti affette dalla malattia [14]. Ciò può provocare delle complicanze , in quanto le pazienti con la spondilite anchilosante , che prevede un coinvolgimento del rachide e delle

articolazioni sacro-iliache accompagnato da formazioni di ponti ossei tra le vertebre, rispondono solo ad alti dosaggi di prednisolone e spesso hanno bisogno di codeina o analgesici oppiacei più forti. I FANS non sono raccomandati nelle prime fasi della gravidanza a causa del rischio di aborto spontaneo [15] e sono controindicati nell'ultima fase poiché accrescono notevolmente la possibilità di chiusura prematura del dotto arterioso [14]. Quest'ultimo chiamato anche dotto di Botallo, è un condotto arterioso che durante la vita fetale e nelle prime ore dopo la nascita garantisce un flusso di sangue tra l'arco dell'aorta e l'arteria polmonare. Il condotto è mantenuto pervio da elevati livelli di prostaglandine prodotte principalmente dalla placenta, questo è il motivo per il quale i FANS sono controindicati.

1.4 Vasculiti

Le vasculiti sono un insieme di patologie caratterizzate dall'infiammazione e dalla necrosi della parete delle vene di vario calibro e di qualsiasi organo e apparato, che possono portare alla riduzione del lume del vaso e talvolta a dilatazioni aneurismatiche ed a ischemia o emorragia dei parenchimi interessati. Generalmente, le vasculiti sono classificate sulla base del calibro dei vasi prevalentemente coinvolti nella patologia. Tra le vasculiti dei vasi di grande calibro troviamo: Artrite di Takayasu, che coinvolge l'aorta e i suoi rami, l'infiammazione può essere localizzata ad una parte dell'aorta toracica o addominale e ai suoi rami o può interessare l'intero vaso. La poliartrite nodosa (PAN) è una vasculite necrotizzante sistemica che tipicamente interessa le arterie di medio e piccolo calibro. La sindrome di Churg-Strauss invece, è una vasculite delle arterie muscolari di piccolo e medio calibro, spesso si associa alla presenza di granulomi, interessa classicamente le arterie polmonari e cutanee, ma può essere anche generalizzata. Infine, la Granulomatosi di Wegener è una vasculite che interessa oltre alle arterie di medio e piccolo calibro anche le arteriole e le venule. Tipicamente provoca flogosi granulomatosa delle vie respiratorie superiori e inferiori ed una glomerulonefrite necrotizzante.

A differenza del lupus, le malattie in questione sono generalmente più frequenti,

sia nell' uomo che nella donna , dopo il periodo riproduttivo. Studi prospettici e case reports di pazienti incinte affette da granulomatosi di Wegener , poliartrite nodosa e sindrome di Churg-Strauss suggeriscono che pazienti con quadro patologico quiescente al momento del concepimento solitamente non hanno problematiche di riacutizzazioni. Invece , quelle trattate in modo inappropriato , o con quadro patologico attivo o cronicizzato sono ad elevato rischio di peggioramento sia durante la gravidanza che nelle prime 6 settimane post parto , con serio rischio di mortalità sia materna che fetale [16]. Pertanto , si dovrebbe consigliare alle pazienti di evitare la gravidanza per almeno 6 mesi in caso di patologia in atto. Un fattore predisponente per lo sviluppo della sindrome di Churg-Strauss [17] è l'utilizzo di alte dosi di steroidi somministrate per via inalatoria al fine di trattare l'asma , per questo motivo si dovrebbe fare attenzione nel prescrivere alti dosaggi di desametasone nel tentativo di far sviluppare i polmoni fetali in caso di travaglio prematuro. Come per il lupus, è necessario fare una diagnosi differenziale tra preeclampsia e vasculite renale attiva controllando i calcoli e le cellule presenti nelle urine di pazienti affetti da questa patologia. La presenza d'ipertensione e l'assenza di altri segni di vasculiti , con rapido miglioramento della pressione e proteinuria , subito dopo il parto, anche in caso di danneggiamenti renali , sono markers che indicano la coesistenza di preeclampsia in pazienti con vasculite.

La sindrome di Behcet è un disordine infiammatorio multi sistemico recidivante a eziologia sconosciuta caratterizzata da afte orali , genitali , uveite , tromboflebite , e frequentemente coinvolge le articolazioni , la cute , il sistema nervoso centrale e il tratto gastrointestinale. In questa sindrome si manifesta un aumentato rischio di trombosi nella gravidanza , inoltre la trombosi venosa cerebrale si potrebbe osservare anche in pazienti trattate con eparina sottocutanea. E' pertanto necessario somministrare alle pazienti eparina per via endovenosa , cosa che accade anche per le pazienti con eventi trombotici comparsi in gravidanza dovuti alla APS [18].

Un'altra patologia caratterizzata da vasculite a carattere granulomatoso dei grandi rami arteriosi è l'artrite di Takayasu. I sintomi che si manifestano sono di origine infiammatoria e ischemica , si riscontrano : febbre , artrite , artralgia , linfadenopatia , dolore toracico e addominale. L'artrite di Takayasu spesso si

presenta in donne tra i 20-40 anni ed è la forma di vasculite più comune durante la gravidanza. Essa causa frequentemente ipertensione , ictus , insufficienza cardiaca e danno renale. Nelle donne affette da tale malattia , durante la gravidanza , si possono osservare pre eclampsia , emorragie pre parto , insufficienza cardiaca congestizia , sepsi e peggioramento della funzionalità renale [19]. Nella seconda fase del travaglio accresce il rischio di emorragie cerebrali legate all'aumento della pressione sistolica del sangue. Chandigarh ha condotto uno studio che ha evidenziato la rilevante correlazione tra gli esiti negativi perinatali e il coinvolgimento dell'aorta addominale con l'ipertensione non tenuta sotto controllo e il ritardo nell'ottenimento delle appropriate cure mediche [19].

1.5 Sclerosi sistemica

La sclerosi sistemica o sclerodermia è una complessa malattia cronica sistemica del tessuto connettivo , non molto frequente , caratterizzata da diffuse alterazioni vascolari e da fibrosi ed indurimento della cute e di alcuni organi. Gli organi coinvolti sono soprattutto i polmoni , l'apparato gastrointestinale , i reni e il cuore. In uno studio caso-controllo condotto in Italia [20], sembra che la gravidanza non sia un fattore di rischio per lo sviluppo della patologia , a dimostrazione di ciò il fatto che le nullipare sono più soggette allo sviluppo della malattia rispetto alle donne che hanno avuto figli. Studi precedenti suggerivano che le modificazioni immunobiologiche della gravidanza , e la presenza delle cellule microchimeriche fetali nei tessuti materni, potessero successivamente predisporre alla sclerosi sistemica e influenzare lo "schema" della malattia attraverso un processo patologico analogo a quello dell' "innesto -versus-ospite". Comunque , la prova della presenza di cellule fetali nella madre anche dopo la gravidanza, processo conosciuto come "microchimerismo" in cui un individuo può ricevere DNA o cellule da un altro individuo , non è riservato alle pazienti con sclerosi sistemica , ma si osserva anche in individui sani [21]. La sclerosi sistemica può manifestarsi per la prima volta in gravidanza o nel post parto , di solito non peggiora durante la gestazione se le condizioni sono stabili al momento del concepimento [22]. Non è semplice identificare i sintomi caratteristici della patologia durante la gravidanza perché si

manifestano come reflusso gastroesofageo e il respiro corto sotto sforzo , soprattutto durante il terzo trimestre , in quanto si ha un ingrandimento dell'utero. Per questa ragione sono difficilmente identificati in quanto si sviluppano anche nelle donne incinte sane. Alcune hanno sviluppato anche le lacerazioni di Mallory-Weiss (lacerazione esofagogastrica spesso associata all'ernia iatale), in particolare nelle donne con sclerosi sistemica con patologie a livello esofageo che hanno l'emesi in gravidanza . Questo può essere associato a emorragie con pericolo di vita , inoltre l'emesi ricorrente necessita di un trattamento ospedaliero tempestivo. La sclerosi sistemica esordisce per la maggior parte dei casi con il fenomeno di Raynaud , che può manifestarsi solo pochi mesi prima della comparsa della sclerosi cutanea oppure può precedere anche di anni le alterazioni cutanee. Si presenta come uno spasmo vascolare che provoca una variazione di colore della cute a livello delle mani e dei piedi che si presenta inizialmente con un tipico pallore , seguito da colorito bluastrò e infine rosso cupo dovuto alla diminuzione del flusso sanguigno in seguito alla diminuzione della temperatura cutanea. Per il trattamento di casi gravi del fenomeno di Raynaud si può somministrare nifedipina , ma i vasodilatatori dovrebbero essere impiegati in modo discontinuo se il paziente non ha una storia di ipertensione. Il rischio maggiore durante la gravidanza per la madre e per il feto deriva dalle crisi renali dovute ad attacchi ipertensivi acuti , tale fenomeno può essere confuso con pre-eclampsia poiché si manifesta con gli stessi sintomi. In realtà , si possono distinguere perché un aumento giornaliero dei livelli di creatinina nel siero e la mancanza di proteinuria sono tipiche delle crisi renali della sclerosi sistemica , mentre livelli elevati dei test di funzionalità epatica e proteinuria sono più comuni nell'eclampsia. Nonostante gli inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina non siano normalmente raccomandati in gravidanza , in quanto sono associati ad anomalie congenite tra cui la disfunzione renale fetale , sono essenziali per controllare l'ipertensione e le relative crisi renali in pazienti incinte con sclerosi sistemica [23]. Al contrario di quanto accade per l'eclampsia , partorire o meno non influenza l'ipertensione o l'insufficienza renale. Alle pazienti con patologia stabilizzata e una storia di crisi renali precedenti alla gravidanza si possono tenere sotto controllo i livelli pressori con la nifedipina , ma se

l'ipertensione comincia a peggiorare si dovrebbe ricominciare un'adeguata terapia con ACE inibitori in quanto tali farmaci possono essere dei veri salvavita. Grazie a una gestione accurata , la presenza di una storia di crisi renale non è controindicata per eventuali future gravidanze , purché la malattia sia stabile da alcuni anni prima di intraprendere la gestazione.

1.6 Malattie tiroidee autoimmuni

La ghiandola tiroidea fetale comincia a secernere gli ormoni tiroidei intorno alla 12^a settimana , e i recettori fetali per il TSH diventano sensibili all'ormone corrispondente intorno alla 20^a settimana. Gli anticorpi materni diretti contro i recettori del TSH (TPO-Abs) attraversano prontamente la placenta e possono causare una sovra stimolazione della ghiandola tiroidea fetale durante la seconda metà della gravidanza [24]. L'incidenza di anticorpi diretti contro la tiroide nelle donne sane , con ricorrenti aborti , sembra aumentato in paragone a donne in età riproduttiva senza precedenti manifestazioni di questo tipo [25]. L'associazione degli anticorpi con i ricorrenti aborti spontanei identificata da Marai e al. [26], non è stata confermata da Shoenfeld e al. , tuttavia essi hanno concluso che gli anticorpi diretti contro le tireoglobuline sono connessi con perdite fetali precedenti. In letteratura , viene anche descritta la relazione tra gli anticorpi e l'età avanzata della madre [27]. Recentemente , uno studio di coorte condotto in Asia , ha dimostrato che il rischio di aborto è 3 volte più comune nelle donne con TPO-Abs , inoltre le donne più mature con TPO-Abs sono ancora più inclini alla perdita fetale [28]. Toulis e al. hanno dimostrato che la presenza di TPO-Abs è associata ad un aumentato rischio di aborti spontanei nelle donne rimaste incinte grazie alla fecondazione assistita [29]. L'ipertiroidismo si verifica in molte gestanti , e la causa più comune è la malattia di Grave (80-85%) . Altre cause comprendono adenomi , tiroiditi e l'eccessiva quantità di ormoni tiroidei immessi in circolo [30]. L'ipertiroidismo non controllato può portare a gravi conseguenze fetali , che comprendono parto prematuro , distacco della placenta , e aumentato rischio di aborto e nati morti. L'ipertiroidismo fetale si manifesta in meno dello 0,01% delle gravidanze , e si può sospettare in presenza di tachicardia fetale , gozzo fetale ,

maturazione ossea accelerata , basso peso alla nascita e malformazioni [24]. Questo può essere il risultato del trasferimento degli ormoni tiroidei materni o della stimolazione materna alla produzione di anticorpi . I farmaci antitiroidei come metimazolo e propiltiouracile che riescono ad attraversare la placenta , vengono usati per il trattamento dell'ipertiroidismo materno e fetale , alla più bassa dose efficace allo scopo di ridurre il rischio di ipotiroidismo fetale [31]. Nel morbo di Hashimoto , sia l'ipotiroidismo che gli anticorpi tiroidei sono responsabili di complicazioni nella gravidanza. Oltre ad aumentare il rischio di nascita sottopeso , nati morti , problemi respiratori e anomalie congenite (idrocefalo) , è dimostrato che l'ipotiroidismo materno durante la gravidanza porta a disturbi neuropsicologici , che possono essere irreversibili. Come indicato in precedenza , la tiroide fetale non inizia a concentrare iodio fino alla 10-12^a settimana di gestazione , per cui durante questo periodo è la madre che deve provvedere a tutte le esigenze di tiroxina del feto , essenziali per il normale sviluppo del cervello [30]. Per cui è necessario fare degli screening o trattare ipotiroidismo materno con la L-tiroxina prima del concepimento o all'inizio del primo trimestre , così da rendere ottimale l'esito fetale [32].

1.7 Malattie infiammatorie intestinali

Le malattie infiammatorie intestinali (IBD) croniche sono diagnosticate in età precoce. Nel 50% dei pazienti viene identificata la malattia prima dei 35 anni , un quarto di esse rimangono incinte dopo la diagnosi della patologia [33].

Uno studio di meta analisi suggerisce che le donne incinte con IBD hanno un aumentato rischio di parti prematuri , nati sottopeso rispetto all'età gestazionale e parti cesari rispetto alle donne che non hanno la patologia. Il parto prematuro avviene con una probabilità 2 volte superiore alla popolazione sana. Tuttavia questi risultati devono essere interpretati con cautela , perché non è chiaro quali fattori siano responsabili dell'aumentato rischio [34]. Le pazienti con la malattia in remissione o con la malattia solo lievemente attiva , presentano un rischio di aborti spontanei simile alla popolazione comune (-10%) [35]. Gli anticorpi anti-Saccharomyces cerevisiae sono markers per il futuro sviluppo del morbo di Crohn

[36]. La malattia di Crohn o morbo di Crohn , nota anche come enterite regionale può colpire qualsiasi parte del tratto gastrointestinale , dalla bocca all'ano , provocando una vasta gamma di sintomi. Essa causa principalmente dolori addominali , diarrea (che può anche essere ematica se l'infiammazione è importante) vomito o perdita di peso , ma può anche causare complicazioni in altri organi e apparati , come eruzioni cutanee , artriti , infiammazione oculari , stanchezza e mancanza di concentrazione. Come dimostrato da Shoenfeld e al., il morbo di Crohn è associato con l'aborto spontaneo [37]. Un esito fetale sfavorevole sembra essere più alto nelle donne con il morbo di Crohn rispetto a quelle con la colite ulcerosa [38], caratterizzata dall'infiammazione del rivestimento interno del colon. La malattia di Crohn probabilmente causa restrizione di crescita fetale e travaglio prematuro , e anche l'aborto è stato significativamente connesso con l'attività della malattia al momento del concepimento [39]. Con l'aumento dell'attività cresce il rischio di aborto : fino al 60% se il morbo è grave , tra il 18 e 40% se è in fase attiva ma non c'è la colite fulminante , e sopra il 60% se c'è la colite ulcerosa fulminante , che richiede un tempestivo intervento chirurgico [40]. Alcuni studi hanno riportato gli effetti delle tiopurine sull'esito fetale. Nello studio di coorte CESAME [41], che comprendeva 215 donne incinte , in cui il 75,7% era affetta da Crohn e 21,8% da colite ulcerosa , ha dimostrato che l ' utilizzo di tiopurine in gravidanza non sono associate con un aumento dei rischi sfavorevoli per il nascituro , comprendendo anche le anomalie congenite. La sigmoidoscopia flessibile , esame utilizzato per valutare la parte inferiore dell'intestino crasso (colon) sembra essere sicura per il feto , comunque deve essere utilizzata solo quando strettamente necessario [42]. Grazie ai progressi nella gestione medica della malattia , pur essendoci poche descrizioni a riguardo , l'intervento chirurgico per la colite fulminante può essere eseguito con sicurezza sia per il feto che per la madre [43].

1.8 Malattie autoimmuni epatiche

Nel passato , la gravidanza in pazienti con malattia autoimmune epatica (AIH) era associata ad un alto rischio di complicazioni fetali , comprendendo il parto pretermine e nati morti , con indici superiore al 50% [44]. Attualmente , vi sono dubbi circa questa conclusione , dal momento che sono state incluse delle donne alle quali è stata diagnosticata l'epatite cronica attiva , probabilmente senza utilizzare i criteri revisionati dal gruppo internazionale per AIH [45]. Una recensione dell'istituto degli studi epatici , presso l'ospedale King's College di Londra , descrive lo studio effettuato su 35 donne incinte che rispettavano i criteri per AIH riportando i seguenti risultati : le perdite fetali si sono verificate nel 14,3% dei casi mentre i parti pre termine solo nel 6% [45]. Risultati simili sono stati confermati da Candida e al. attraverso uno studio condotto su 101 gravidanze , nel 19% dei casi i feti erano morti , inoltre ciò si verificava nella maggior parte dei casi prima di raggiungere la 20^a settimana gestazionale [46]. Poche recensioni sono state pubblicate circa l'effetto della cirrosi biliare sul feto , tuttavia è associata ad un aumento del rischio di nascite pre termine e nati morti [47]. L'acido ursodesossicolico e il desametasone possono essere impiegati per il trattamento della cirrosi biliare in fase attiva durante la gravidanza , poiché non portano ad alcun effetto negativo sul feto [47].

1.9 Sindrome di Sjogren

E' una malattia infiammatoria cronica , caratterizzata da xeroftalmia e xerostomia dovuta ad una riduzione della secrezione delle ghiandole lacrimali e salivari. Altri sintomi sono la presenza di filamenti di muco negli occhi , specie al mattino , la difficoltà a deglutire , per la mancanza della saliva , così come il reflusso acido gastrico , per l'assenza della funzione tampone della saliva sull'acidità gastrica , la secchezza del naso e della gola e la presenza di candidosi orale. Possono anche essere presenti artriti , vasculiti e patologie a carico dei polmoni e dei reni. Questa sindrome è una delle più comuni malattie autoimmuni , ma di solito si manifesta dopo la menopausa e non è frequente in gravidanza. Proprio per questo motivo esistono pochi dati riguardanti gli effetti della gravidanza su questa sindrome , ma

l'esperienza suggerisce che la prognosi è favorevole nel caso in cui la malattia sia stabile al momento del concepimento. E' importante che la paziente continui la terapia con farmaci appropriati , quali basse dosi di steroidi , idrossiclorochina e/o azatioprina e che eviti la gravidanza quando la patologia è in fase attiva.

1.10 Miosite infiammatoria

Sono così denominate le affezioni infiammatorie dei muscoli , e possono essere acute o croniche. Sede del processo infiammatorio è generalmente dapprima il tessuto connettivo che si trova tra i fascetti di fibre muscolari , e solo secondariamente degenerano o vengono distrutte le fibre muscolari stesse.

La miosite infiammatoria è una malattia autoimmune molto rara e si manifesta principalmente dopo l'età fertile , pertanto pochi studi sono disponibili circa il loro effetto sul feto. Il destino fetale e materno dipende dall'attività della malattia [48]. La prognosi fetale è più favorevole nella forma giovanile di miosite , con più del 70% di nati vivi a fine gravidanza [49], contro il 50% nel caso in cui la gravidanza si manifesti in una donna matura [50]. L'attività della miosite durante la gravidanza aumenta il rischio di perdita fetale fino al 43% , mentre quando la malattia è controllata la percentuale scende intorno al 13% [51]. Si osservano IUGR e parto prematuro nel 33% dei casi quando la malattia è in fase attiva. Se la malattia inizia durante la gestazione , nel 50% dei casi la gravidanza non va a buon fine perché si verificano perdite fetali e aumento della percentuale di parti prematuri [52].

Esito della gravidanza nelle malattie autoimmuni

Malattia	Aborto	Perdita fetale	Nascita prematura	IUGR
SLE	++	++	+++	++
APS	+++	+++	+++	++
Artriti infiammatorie e spondiloartriti	-	-	+	+
Vasculite : - artrite di Takayasu	++	++	++	++
- poliartrite nodosa	++	++	+++	NA
- granulomatosi di Wegener	+	+	++	NA
- sindrome di Churg-Strauss	+	+	+++	++
- sindrome di Behcet	+	+	+	NA
Sclerosi sistemica	+	+	++	++
Malattie autoimmuni tiroidee	++	+	+	+
Malattie infiammatorie intestinali	+	++	++	+
Malattie autoimmuni epatiche	+	+	-	NA
Sindrome di Sjogren	+	+	-	+

Fig. [1]

(+++) rischio molto elevato ; (++) rischio elevato ; (+) basso rischio ; (-)nessuna differenza con la popolazione comune ; (NA) nessun dato disponibile ; (LES) lupus eritematoso sistemico ; (APS) sindrome anticorpi antifosfolipidici.

2.1 Cambiamenti fisici nella gravidanza

La gravidanza prevede alterazioni del volume intravascolare , dell'immunità cellula mediata e degli stati trombotici. Questi cambiamenti possono essere particolarmente impegnativi nelle pazienti con malattie reumatiche perché possono imitare i sintomi della malattia , rendendo difficile la valutazione della riacutizzazione della patologia, oppure possono esacerbare la malattia reumatica. In genere , il volume intravascolare aumenta tra il 30 e 50% nelle normali gravidanze [53].

Quest'aumento può essere un problema nelle pazienti con malattie reumatologiche che presentano manifestazioni renali e cardiache della loro malattia. In aggiunta , la gravidanza causa l'innalzamento del fibrinogeno plasmatico , della protrombina e una riduzione della proteina S libera e totale , tutti fattori responsabili di una conseguente trombofilia . Tale stato pro-trombotico con l'aumentata stasi venosa , causata dall'espansione dell'utero , ha mostrato un aumento significativo di ben 5

volte del rischio di sviluppare trombo embolismi venosi [54]. Questo riguarda particolarmente i pazienti con il LES e/o anticorpi antifosfolipidici , data la loro predisposizione di base alle trombosi. La gravidanza può causare fatica , dispnea , melasma (un' alterazione a livello cromatico della cute caratteristica della gestazione), aumentato eritema palmare e facciale , mal di testa e perdita di capelli post-parto ; tali manifestazioni sono difficilmente distinguibili dalla riacutizzazione della malattia sia nel LES che nell' AR. L'aumentato peso corporeo e l'instabilità pelvica indotta dagli ormoni , contribuiscono al mal di schiena e ai dolori articolari nel 50% delle donne incinte [55]. Inoltre , la sindrome del tunnel carpale , neuropatia dovuta all'irritazione o alla compressione del nervo mediano nel suo passaggio attraverso il canale carpale , cavità localizzata a livello del polso , è comune in gravidanza specialmente durante il secondo e terzo trimestre [56]. Gli esami di laboratorio hanno osservato che durante la gravidanza può essere difficile distinguerli dalle riacutizzazioni della malattia. Per esempio , molte donne incinte diventano modestamente anemiche durante il terzo trimestre a causa della emodiluizione [57]. La trombocitopenia si manifesta approssimativamente tra il 7 e il 10% delle gravidanze in donne sane senza complicazioni [58]. Inoltre , è tipico l'aumento dei marcatori dell'infiammazione come l'ESR (velocità di sedimentazione eritrocitaria) fino a circa 40 mm/h e il CPR (proteina C reattiva) tra 2-5 mg/L. Con la sigla ESR , si intende il tasso di sedimentazione , ovvero un esame che misura quanto velocemente i globuli rossi si depositano sul fondo della provetta : è usato come misura dell' infiammazione delle articolazioni , solitamente è più elevato nei picchi di malattia e più lento durante le fasi di remissione. Invece , CPR serve per misurare il grado di infiammazione presente nel corpo , la sua concentrazione aumenta all'aumentare dell'infiammazione. Questo ha creato delle problematiche nei medici in quanto i test che utilizzano normalmente per monitorare l'attività della malattia possono non essere affidabili durante la gravidanza. Tuttavia , le gestazioni in soggetti sani tipicamente implicano un' aumentata sintesi dei componenti del complemento da 10- 50% [59]. Perciò i livelli del complemento possono essere utili nel monitorare l'attività della malattia durante la gravidanza , poiché sono ridotti in caso di malattia in fase attiva , specialmente se vi è interessamento renale.

CAPITOLO 2

Trattamento farmacologico in gravidanza e in allattamento

Non esiste un trattamento terapeutico o un farmaco privo di rischi , per cui decidere il medicinale più appropriato da utilizzare durante la gestazione è una sfida , vista la scarsità di informazioni riguardo la sicurezza del farmaco in questo delicato momento della vita di una donna. La mancanza d'informazioni è dovuta principalmente a vincoli etici e logistici di valutazione della sicurezza durante la gravidanza. Le informazioni disponibili attualmente , si basano su sistemi di classificazioni , come le categorie elaborate dal Food and Drugs Administration , testimonianze volontarie , e su studi osservazionali retrospettivi. Questi dati , a loro volta , si basano spesso su studi effettuati su modelli animali , ai quali sono state somministrate dosi di farmaco molto elevate , ne consegue un'inaccurata rappresentazione del vero rischio nell'assunzione del farmaco nell'uomo. La decisione sul tipo di trattamento da intraprendere è del medico , tuttavia , in ogni caso i potenziali rischi e benefici del farmaco devono essere attentamente discussi con la paziente così che sia consapevole della decisione presa.

1.1 Analgesici

I FANS sono ampiamente utilizzati nelle prime fasi della gravidanza nelle pazienti con artriti , pur essendoci prove che dimostrano un incremento del rischio di aborto spontaneo [1] , per cui dovrebbero essere evitati durante il concepimento e nel primo trimestre. Sono anche controindicati dopo la 34^a settimana , a causa del rischio di chiusura precoce del dotto arterioso e aumentato rischio di emorragie neonatali [2]. Associazioni di paracetamolo e codeina possono essere utilizzati in gravidanza , come pure la morfina , ma agonisti parziali come il tramadol devono essere evitati perché la depressione respiratoria che provoca nel neonato non può essere contrastata con il naloxone. L'aspirina , invece, viene utilizzata per la gestione della pre-eclampsia e della sindrome antifosfolipidica , poiché non è teratogena. Esistono prove a sostegno del fatto che l'aspirina possa ridurre il rischio di pre eclampsia in gravidanze ad alto rischio , ma non nella popolazione generale

[3] . Il rischio di complicanze nella madre e nel feto sono basse , purché l'aspirina sia assunta a stomaco pieno e si prescriva ranitidina se la paziente sviluppa dispepsia o reflusso acido. Gli inibitori di pompa protonica non sono consigliati perché teratogeni , mentre gli antiacidi come il Gaviscon® sono molto usati , ma non sono adatti a proteggere le pazienti che sviluppano ulcere peptiche o esofagiti dovute alla somministrazione di aspirina o steroidi. I dati sulla sicurezza dell'impiego dei COX-2 inibitori , noti anche come COXIB , in gravidanza sono insufficienti [4]. Tuttavia , sappiamo che i COX-2 inibitori dovrebbero essere evitati durante il concepimento , visto che possono potenzialmente interferire con l'ovulazione e l'impianto dell'ovulo [5]. Inoltre , il blocco della sintesi delle prostaglandine ad opera dei FANS e la ridotta attivazione dei recettori delle prostaglandine può diminuire la perfusione e causare l'oligoidramnios , poiché la COX-1 è espressa nei tubuli renali , mentre la COX-2 sulla midollare del rene [6]. Da non trascurare inoltre , che gli eventi avversi sulle funzioni renali fetali sono stati registrati sia per gli inibitori selettivi che per quelli non selettivi [7].

1.2 Antimalarici

L'idrossiclorochina può avere una certa attività antitrombotica in gravidanza , soprattutto in casi refrattari nelle donne affette dalla APS , ma ciò non è sostenuto da studi clinici [8]. Diversi studi osservazionali non hanno mostrato anomalie congenite in bambini nati da madri trattate con idrossiclorochina durante la gravidanza o subito prima del concepimento [9]. Infatti, dosi di farmaco tra i 200 e i 400 mg al giorno , durante il primo trimestre , non hanno portato ad un aumento delle malformazioni congenite e disturbi della conduzione cardiaca nei neonati esposti prima della nascita al farmaco. Alcuni studi hanno investigato sugli effetti a lungo termine nei bambini esposti in utero e durante l'allattamento all'idrossiclorochina. Nessuna diminuzione dell'acuità visiva , del campo visivo o dei colori , o alterazioni dell'elettroretinogramma e elettrooculogramma o danni dell'udito , sono state evidenziate nei bambini analizzati durante il primo anno di vita o fino a 4 anni [10].

La cloroquina essendo più pericolosa del suo derivato , deve essere evitata perché può causare anomalie congenite a carico dell'occhio e dell'orecchio. In particolare è embrio e fetotossica alle dosi tra 250-1,500 mg/kg negli animali da esperimento. Le malformazioni oculari si manifestano nel 45% degli animali esposti a una dose di 1000 mg/kg. Tale farmaco si accumula preferenzialmente nelle strutture che contengono la melanina , nel tratto uveale fetale e all'interno dell'orecchio se somministrata durante la gravidanza [11].

1.3 Immunosoppressori

Il capostipite della terapia delle malattie infiammatorie autoimmuni è la classe dei corticosteroidi. I glucocorticoidi non fluorurati , come il prednisone e il prednisolone sono frequentemente utilizzati per la gestione delle malattie reumatiche. La maggior parte del prednisolone assunto dalla madre è metabolizzata, per cui solo una parte passa la placenta a meno che la dose sia maggiore di 20mg/die [12]. Tuttavia , per favorire lo sviluppo dei polmoni del feto deve essere somministrato desametasone , perché solo gli steroidi fluorurati attraversano la placenta in concentrazioni rilevanti. La dose di prednisolone dovrebbe essere al di sotto di 10 mg/die , a causa dell' aumentato rischio di ipertensione materna , pre-eclampsia , diabete gestazionale e infezioni dal secondo semestre in poi , mentre nel primo semestre c'è il rischio di palatoschisi , in seguito all'assunzione del farmaco [13]. La palatoschisi è una malformazione del palato che si presenta come una fenditura del palato più o meno estesa della parte anteriore del palato duro. Per riacutizzazioni gravi potrebbe essere più sicuro dare boli di metilprednisolone in endovena piuttosto che alte dosi per via orale [12], ma non ci sono stati studi clinici controllati per confrontare questi 2 regimi terapeutici in termini di efficacia e sicurezza. Per mantenere la dose così bassa è necessaria la co-somministrazione di idrossicloroquina e azatioprina. L'azatioprina è stata largamente usata in gravidanza in pazienti con il LES o vasculiti , perché le anomalie congenite sono molto rare , se le dosi assunte sono al di sotto di 2,5mg/kg al giorno [14], inoltre può essere assunta anche durante l'allattamento con dosaggi inferiori a 2mg/kg al giorno.

L'immunosoppressione nel feto e infezioni virali come la malattia citomegalica

infantile sono molto rare. I rischi neonatali come conseguenza dell'utilizzo del farmaco includono : nascita prematura e ritardi nella crescita , ma è più probabile che siano dovuti alla malattia piuttosto che al farmaco. Alcune prove dimostrano che questi farmaci possono essere utilizzati quando è necessaria l'immunosoppressione durante la gravidanza. Similmente , la ciclosporina non porta ad un aumentato rischio di anomalia congenite nel nascituro per cui può essere utilizzata purché sia monitorata la funzione renale [15]. La ciclosporina viene utilizzata in pazienti con artrite , malattie reumatiche su base autoimmune incluso il LES se le altre terapie hanno fallito. L'uso in gravidanza potrebbe essere associato a un ridotto peso neonatale , ma poiché viene utilizzato in pazienti che sono già a rischio di complicazioni è difficile asserire se ciò sia dovuto al farmaco o meno.

1.4 Antitrombotici

Alcuni studi hanno dimostrato la diminuzione di perdite fetali in pazienti con APS trattate con aspirina , ma non ci sono stati studi randomizzati a conferma di ciò. Lima e al. [16] hanno mostrato che l'esito della gravidanza migliorava fino al 70% utilizzando basse dosi di aspirina in tutte le pazienti con anticorpi antifosfolipidici, con aggiunta di eparina sottocutanea in quelle che hanno avuto precedenti eventi trombotici. Rai e al. hanno condotto un trial randomizzato controllato e hanno osservato che l'aggiunta di eparina all'aspirina aumenta la percentuale di nati vivi dal 42% (trattamento con la sola aspirina) al 71%. Uno studio randomizzato più recente , non ha confermato questa conclusione , in quanto la percentuale di nati vivi era simile sia nelle pazienti trattate con l'aspirina che in quelle trattate con l'aspirina e l'eparina. Per cui i risultati ottenuti suggeriscono che il trattamento è pressoché lo stesso , tuttavia tale studio è stato criticato a causa dei criteri di selezione delle pazienti utilizzati per la partecipazione alle prove cliniche. Infatti, una recente meta analisi sembra confermare che l'aspirina e l'eparina insieme ridurrebbero significativamente la perdita fetale rispetto alla sola aspirina [17]. Per coloro con un'alta percentuale di anticorpi anticardiolipina e una storia di aborti al secondo trimestre , oltre alla somministrazione profilattica di aspirina e eparina , è bene illustrare i possibili rischi e benefici che derivano dall'utilizzo di una dose

terapeutica di eparina sottocutanea. Nelle pazienti trattate con eparina frazionata , c'è un aumentato rischio di osteoporosi , le fratture si possono verificare in circa il 2,2 % dei casi. Studi più recenti con eparina a basso peso molecolare suggeriscono un rischio molto minore di osteoporosi indotta dal farmaco [18]. Cowchock e al. [19] hanno condotto uno studio per verificare se l'utilizzo di prednisolone e aspirina sia migliore rispetto a quello con aspirina ed eparina. Le percentuali di nati vivi erano le stesse, però la morbilità materna e la frequenza di parti prematuri erano significativamente superiori nelle donne assegnate alla terapia con prednisolone. Silver e al [20] , invece , hanno condotto uno studio che ha fornito i seguenti risultati : nessuna morte perinatale ma molti più parti prematuri nelle pazienti trattate con aspirina e prednisolone rispetto a quelle trattate solamente con l' aspirina. Esiste la possibilità che l'immunoglobulina intravenosa possa essere utilizzata come terapia salvavita [21] per i casi di riduzione della crescita fetale in concomitanza all'uso di aspirina ed eparina , in quanto permette di prolungare la gravidanza di 1 o 2 mesi in modo tale che il feto abbia maggiori probabilità di sopravvivenza , anche se è necessario uno studio clinico per dimostrare questa teoria. L'immunoglobulina intravenosa è indicata per il trattamento della trombocitopenia durante la gravidanza. Raramente viene utilizzata per il trattamento delle manifestazioni reumatiche , tuttavia non è stato riportato alcun evento avverso fetale.

1.5 Antiipertensivi

Gli antiipertensivi più comunemente usati in gravidanza sono la nifedipina , il labetalolo e la metildopa. Il labetalolo , in infusione , può essere utilizzato per controllare un'ipertensione particolarmente elevata qualunque sia la malattia scatenante in corso. Gli ACE inibitori sono utilizzati solo nelle pazienti affette da sclerosi sistemica per prevenire o trattare le crisi ipertensive.

1.6 Farmaci da evitare

Il metotrexato va evitato in gravidanza perché teratogeno , ma esistono casi di donne rimaste incinte mentre l'assumevano con esito favorevole della gestazione se la dose assunta era inferiore a 10 mg settimanali. Recenti report suggeriscono che la leflunomide non ha un impatto negativo sulla gravidanza , tuttavia questi dati devono essere interpretati con cautela in quanto esistono percentuali significanti di difetti alla nascita nei feti esposti a questo farmaco durante la gestazione [22]. Il micofenolato di mofetile è stato associato a segnalazioni di anomalie congenite per cui deve essere evitato poiché è teratogeno [23]. La ciclofosfamide è teratogena per cui non dovrebbe essere utilizzata , inoltre prima di ogni somministrazione le pazienti dovrebbero fare un test di gravidanza. Quando le pazienti sono rimaste incinte mentre erano sottoposte a cicli di ciclofosfamide per via endovenosa, hanno avuto come esito l'aborto , altre invece hanno dovuto richiedere l'aborto terapeutico a causa di anomalie congenite fetali [24]. Non esistono prove che il LES , o qualsiasi altra malattia infiammatoria come l'artrite reumatoide o la spondiloartropatia condizionino in qualche modo la fertilità. Nel passato c'era la credenza che la sclerosi sistemica e la sindrome da anticorpi antifosfolipidici fossero associate a una riduzione della fertilità , tuttavia questa affermazione non è stata supportata da studi più recenti [25]. Il maggiore fattore di rischio per l'infertilità nelle pazienti affette da vasculiti e in quelle con il LES , è una precedente esposizione a ciclofosfamide e l'insufficienza ovarica dovuta alla presenza di specifici anticorpi anti-ovaia. Il rischio d'infertilità con ciclofosfamide è correlato sia con la dose totale somministrata che con l'età della paziente [26]. Le pazienti trattate con età superiore ai 35 anni , sviluppano quasi inevitabilmente l'infertilità come risultato dell'insufficienza ovarica indotta da farmaco , ma ciò è molto meno comune nelle donne di età inferiore ai 30 anni. Molte donne hanno avuto un esito positivo della gravidanza , anche dopo alcuni anni di terapia con ciclofosfamide effettuata durante la loro adolescenza o comunque prima dei 20 anni. In donne vicino ai 30 , è più difficile prevedere se la fertilità sarà o meno mantenuta. Tentativi effettuati per ridurre gli effetti del farmaco sulla fertilità riguardavano l'uso combinato di contraccettivi

orali, nonostante ciò non sia consigliato in pazienti con LES a causa di problemi legati all'aumentato rischio di riacutizzazione . Ulteriori prove riguardanti il potenziale rischio di manipolazioni ormonali nell'aumentare il grado di attività della malattia sono state fornite da studi sull'induzione dell'ovulazione per la fecondazione in vitro. Adesso sono disponibili dati sul ruolo delle gonadotropine nelle pazienti affette da LES che sembrano indicare una relazione tra il carico ormonale e il rischio di riacutizzazione del lupus.

Farmaci utilizzati nei disordini autoimmuni durante la gravidanza

Farmaco	Classe di appartenenza	Possibile rischio fetale	Controindicato in gravidanza	Controindicato durante l'allattamento
Paracetamolo	analgesico	improbabile	no	no
Codeina	analgesico	depressione respiratoria,sindrome di astinenza	no	cautela
Aspirina	anti-trombotico	molto basse se utilizzato a basso dosaggio, ma emorragie neonatale e ipertensione polmonare ad alte dosi	no a basse dosi	no a basse dosi
Eparina	anti-trombotico	non definiti	no	no
Idrossiclorochina	anti-malarico	nessuna	no a basse dosi	no a basse dosi
Metotrexato	immuno-soppressore	anomalie facciali e scheletriche	si	si
Ciclosporina A	immuno-soppressore	ritardo nella crescita	cautela	si
Prednisolone	corticosteroide	palatoschisi,nati morti con dosi > 20mg/die	no ,cautela ad alte dosi	no, cautela ad alte dosi
Azatioprina	immuno-soppressore	non definiti	no,cautela ad alte dosi	cautela
Micofenolato di mofetile	immuno-soppressore	anomalie congenite	si	si
Ciclofosfamide	immuno-soppressore	anomalie facciali,della pelle,degli arti e dei visceri	si	si

Fig. [2]

CAPITOLO 3

Influenza della malattia autoimmune materna sul feto

1.1 Effetti delle malattie autoimmuni sul prodotto del concepimento

Nelle pazienti affette da patologie autoimmuni , i fattori determinanti per il destino fetale sono: il grado di attività della malattia materna al momento del concepimento e la presenza di anticorpi antifosfolipidici . In queste situazioni i due possibili esiti durante la gravidanza sono : la perdita del feto o il parto prematuro. Con il termine "perdita fetale" si intende l'aborto spontaneo. La parola aborto deriva dal latino abortus , vocabolo composto dal participio passato del verbo orior , "nascere" e dalla particella negativa ab- quindi letteralmente significa "morire nel nascere". In Italia , si definiva con la parola aborto , un'interruzione della gestazione avvenuta entro il 180° giorno dal concepimento. Attualmente , in medicina , tale indicazione è superata [1], e si preferisce indicare con questo termine l'interruzione della gravidanza in cui il feto non abbia raggiunto un peso minimo di 500 grammi all'atto dell'espulsione o estrazione dal corpo materno [2], oppure , se il peso non è noto , che non abbia raggiunto la 22^a settimana di gestazione o in alternativa l'altezza di 25 cm [3]. In caso di morte del feto in utero , dopo la 22^a settimana gestazionale non si parla più di aborto , ma di morte endouterina fetale. Si definisce , invece , parto prematuro o pretermine un parto il cui travaglio ha luogo tra la 22^a e la 37^a settimana gestazionale. La durata della maggior parte delle gravidanze , nelle donne sane , è di 40 settimane , tuttavia circa il 10% dei parti avviene prima. Un neonato nato tra la 37^a e la 42^a settimana è considerato a termine. Bambini nati prematuri , a prescindere dalla causa scatenante , possono essere affetti da complicanze , quali problemi respiratori , infezioni , ittero patologico , problemi riguardanti la nutrizione, anomalie nello sviluppo e si può anche verificare la morte neonatale. Per ridurre i rischi di incorrere in problemi respiratori causati da deficit di surfactante, si somministra alla madre una breve terapia con desametasone per 48 ore , se si considera probabile un travaglio prematuro provocato dalla malattia della stessa , dalla scarsa crescita fetale o da segni di stress fetale. Il surfactante polmonare è un tensioattivo fosfolipoproteico secreto dai pneumociti .

Fisiologicamente impedisce il collasso degli alveoli più piccoli , aumenta la compliance polmonare e facilita il reclutamento delle vie aeree collassate.

1.2 Parto prematuro e perdita del feto nelle malattie autoimmuni

La perdita fetale avviene nel 20% delle gravidanze di donne affette da LES [4]. Studi retrospettivi hanno mostrato il ruolo di un quadro patologico attivo al momento del concepimento nell'aumentato rischio di perdita fetale , in realtà studi prospettici più recenti non hanno sostenuto questa tesi [5] ,e anzi hanno mostrato che il fattore più importante , che può far prevedere una perdita fetale è la presenza di anticorpi antifosfolipidici. Gli studi retrospettivi sono condotti sulla base di documentazione raccolta in passato e, quindi , già esistente prima della decisione di iniziare lo studio , si tratta per cui di una ricerca d'archivio. Per quanto riguarda lo studio prospettico si esegue seguendo nel tempo una popolazione selezionata , per osservare l'incidenza di un particolare evento. Come nel caso del LES , nei pazienti affetti dalla APS i fattori più significativi per prevedere una perdita fetale sono : aborti spontanei accaduti in precedenti gravidanze e la presenza di anticorpi antifosfolipidici. Alcuni studi hanno evidenziato che gli anticorpi antifosfolipidici sono associati a IUGR o pre eclampsia , entrambi responsabili del parto prematuro. Queste complicazioni derivano da una disfunzione utero-placentare , ma i meccanismi coinvolti non sono ancora del tutto noti [6]. Un aborto precoce può essere la conseguenza di un'insufficienza durante la formazione della placenta dovuta agli effetti degli anticorpi antifosfolipidici sui fosfolipidi anionici e gli effetti del cofattore glicoproteina $\beta 2$ sui trofoblasti. I trofoblasti sono tessuti cellulari che servono per nutrire l'embrione. Danno origine alla placenta e ad altri annessi embrionali , ma non partecipano alla costituzione dell'embrione stesso. Si tratta dal punto di vista anatomico , della massa cellulare esterna della blastocisti , struttura che si forma nella prima parte dell'embriogenesi. Invece , gli aborti che si presentano nel secondo trimestre più probabilmente sono dovuti ad un danneggiamento della vascolarizzazione utero-placentare. Studi istologici della placenta rivelano un'elevata ostruzione dei vasi decidui e placentali nella specie umana e negli animali da laboratorio affetti da APS. La deposizione piastrinica , il

disequilibrio dei prostanoïdi e una vasculopatia della arterie spiraliformi portano ad un'ipossia fetale che precede la morte. Analisi con Ecodoppler , del flusso sanguigno dell'arteria uterina e di quella ombelicale , possono essere utilizzate per identificare pazienti che rischiano di andare incontro a perdita fetale. L'ecodoppler è una tecnica non invasiva , per cui facilmente ripetibile , utilizzata per lo studio della situazione anatomica e funzionale e dei vasi sanguigni , arteriosi e venosi , e del cuore in tempo reale e contemporaneamente. Si è scoperto mediante studi condotti su pazienti affette da APS che aumentati livelli di α fetoproteine , proteina [7,8] prodotta nell'embrione e nel feto durante la fase di sviluppo, precisamente dal sacco vitellino e dal fegato fetale [9], possono essere predittivi di morte fetale e parto prematuro. Con le moderne tecniche di gestione medica è sempre meno probabile il manifestarsi dell'aborto in donne affette da APS , può comunque verificarsi un parto prematuro di un neonato piccolo per età gestazionale a causa della scarsa crescita intrauterina. La sclerosi sistemica è stata storicamente associata con perdita fetale indipendentemente dagli esiti della malattia [10,11]. Invece , dati recenti mostrano che con i nuovi metodi di conduzione della gravidanza , è abbastanza frequente il parto pretermine (circa il 30% delle gestazioni contro il 5% del gruppo di controllo), mentre la frequenza di perdita fetale vera e propria è simile a quella negli studi retrospettivi o nelle precedenti gravidanze tranne per il fatto che aumenta nelle madri con sclerosi sistemica diffusa. E' stato riportato un aumentato rischio di perdita fetale prima e dopo gli attacchi acuti della malattia nell'artrite reumatoide [12], come pure i parti prematuri dopo l'attacco acuto della patologia [13]. Questi case report non sono stati supportati da ulteriori studi , e il rischio di perdita fetale , pre eclampsia e parto prematuro non sembra incrementare in presenza di artrite reumatoide [14]. Considerare l'attività della malattia al momento del concepimento sembra essere più applicabile alle vasculiti , nonostante ci siano pochissimi dati a sostegno di ciò , tranne che per i casi di granulomatosi di Wegener. La perdita fetale in pazienti incinte affette da granulomatosi di Wegener , PAN , e Sindrome di Churg Strauss sembra essere correlata all'attività della malattia , ma nei case series , raccolta di dati accomunati dall'esposizione ad un singolo agente , i cui esiti sono opportunamente valutati e descritti , il numero di pazienti esaminati era molto

limitato [15]. In 10 pazienti con granulomatosi di Wegener appena diagnosticata associata alla gravidanza ci sono stati 7 nati vivi , 1 morte intrauterina e 2 interruzioni terapeutiche. Su 5 delle 8 gravidanze di pazienti con granulomatosi di Wegener già stabile , invece i risultati sono stati i seguenti : 3 nati vivi , 1 morte intrauterina e un aborto terapeutico. Nel caso della PAN , su 13 gravidanze ci sono stati 9 nati vivi , 2 morti intrauterine , 2 aborti terapeutici e 1 caso dall'esito sconosciuto. Nella sindrome di Churg Strauss in 7 gravidanze si è verificata solo 1 caso di morte intrauterina [15]. Pre eclampsia e prematurità sembrano essere correlate all'uso di steroidi e alla presenza di precedenti patologie renali nelle pazienti affette da granulomatosi di Wegener [16]. Invece , nel caso di arterite di Takayasu su 24 gravidanze in 12 pazienti sono stati riportati i seguenti dati : 17 nati vivi , di cui 4 prematuri e 5 con conclamato ritardo nella crescita intrauterina , 2 aborti e 5 morti intrauterine più tardive [17].

CAPITOLO 4

Rischio di trasmissione delle patologie autoimmuni dalla madre al neonato

Il sistema immunitario neonatale è un sistema immaturo che va incontro a continui cambiamenti. Lo sviluppo del sistema immunitario comincia nell'utero e la risposta ad antigeni endogeni o esogeni , oppure ad agenti pericolosi , è un processo in continua evoluzione che cambia in relazione all'età e allo sviluppo. Questa risposta è influenzata non solo da fattori genetici dell'ospite , ma anche dalla regolazione epigenetica e dalla modulazione ambientale del nostro sistema immunitario. Il processo evolutivo del sistema immunitario porta a un sistema funzionante che ha come obiettivo finale quello di preservare la vitalità del nostro organismo , affrontando i pericoli esterni ed interni che minacciano la sua integrità.

1.1.1 L'evoluzione del sistema immunitario

Dal punto di vista evolutivo , il primo evento che avviene nello sviluppo del sistema immunitario umano è la comparsa dei globuli rossi. Questi ultimi sono i progenitori delle cellule staminali del tessuto ematopoietico , che col tempo andranno a popolare il fegato fetale e il midollo osseo , e forniranno le basi per la futura differenziazione di una grande varietà di cellule immuni e non immuni [1]. Il processo che permette alle cellule ematopoietiche di entrare a far parte del midollo osseo è molto complesso , ma sembra essere mediato dalla chemochina CXCL12 secreta dalle cellule stromali del midollo osseo. L'interazione tra CXCL12 e il suo ligando , CXCR4 , è un momento cruciale per il popolamento del midollo osseo da parte dei progenitori delle cellule del sistema immunitario. Ragion per la quale , una mutazione del gene CXCR4 porta ad un'immunodeficienza nota come sindrome WHIM [2]. L'acronimo WHIM sta per verruche , ipoglobulinemia , infezioni , ipercellularità del midollo osseo. L'esordio clinico della Sindrome di WHIM avviene nella prima infanzia con infezioni batteriche ricorrenti. La maggior parte dei pazienti , successivamente , sviluppa neutropenia cronica , verruche diffuse e resistenti , sulle mani e sui piedi causate soprattutto dal Papilloma Virus Umano

(HPV). Un altro organo che si sviluppa contemporaneamente al midollo osseo è il timo , che riceve a partire dalla 8^a settimana gestazionale le cellule staminali ematopoietiche. L'organogenesi del timo avviene alla 20^a settimana e le cellule T , che hanno un ruolo centrale nell'immunità cellulo-mediata , lo raggiungono a partire dalla 16^a settimana [3]. La formazione del tessuto linfoide secondario , mediata dall'interazione tra cellule dello stroma e cellule staminali ematopoietiche , avviene nello stesso momento a livello del milza , dei linfonodi e del sistema immunitario mucosale [4]. Tutto questo accade alla 12^a settimana di gestazione e a partire dalla 14^a le cellule T possono essere isolate nei linfonodi periferici [5]. La loro concentrazione è direttamente proporzionale all'età gestazionale. Le cellule B , che a differenza delle T sono coinvolte nell'immunità umorale , raggiungono i linfonodi a partire dalla 17^a settimana. Il popolamento del tessuto linfoide da parte delle cellule del sistema immunitario e il loro futuro sviluppo in tessuti organizzati continuano per tutta l'infanzia. Il sistema immunitario fetale e neonatale , come quello dell'anziano , è considerato in condizioni di relativa immunodeficienza se confrontato con quello degli adulti. Questo perché , lo sviluppo delle funzioni dei monociti e la loro maturazione , come la fagocitosi , avvengono durante la gravidanza , ma i monociti neonatali hanno sempre minor funzionalità rispetto a quelli degli adulti , per cui la produzione delle citochine come TNF α e IL6 risulta limitata [6] fino ai 3 anni di età [7] , per le altre , addirittura , la normale produzione potrebbe avvenire ancora più tardi. La scarsa concentrazione di citochine stimolatorie nel sangue e nei tessuti sembra essere responsabile dell'indebolita funzionalità dei natural killer , pur essendo la loro quantità massima fin dalla nascita. Anche i neutrofili sono colpiti da questo ritardo nella funzionalità , compaiono a circa 31 settimane di gestazione e poi i livelli aumentano rapidamente [8,9], ma dal punto di vista funzionale i neutrofili neonatali hanno una minore capacità di adesione [10,11] ai siti d'infezione e sono anche meno capaci di produrre agenti antibatterici naturali importanti per l'immunità innata come la lattoferrina , proteina globulare multifunzionale con attività antimicrobica , sia battericida che fungicida. Infine, anche i livelli delle proteine del complemento e la loro funzionalità sono alterate nel neonato [12]. L'esposizione del neonato dopo la

nascita , in cui si ha la rimozione da un ambiente sterile , e l'inizio di una vita in un ambiente pieno di antigeni esterni , sia pericolosi che innocui , porta ad una rapida risposta dell'immunità adattiva , che prevede il coinvolgimento delle cellule T e B. I livelli delle cellule T aumentano rapidamente dopo la nascita , ma sono funzionalmente difettive probabilmente a causa dei bassi livelli di citochine come l' IL-2 [13], responsabile della loro stimolazione , poi tendono a diminuire durante i primi anni di vita. Si è scoperto che le cellule T sono presenti in grandi quantità nel cordone ombelicale alla nascita [14] , ciò suggerisce che il sistema immunitario sia prevalentemente di natura tollerogena. La stessa cosa accade alle cellule B , infatti al momento della nascita circa il 95% sono NAIVE (non ancora attivate) , questa percentuale tende a calare nel corso degli anni , in particolare nel primo decennio di vita fino al 20% e solo il 10% nella vita adulta [15]. Si suppone che il motivo di questa immaturità sia dovuto alla mancanza di segnali di pericolo nel feto. La mancanza di stimolazione antigenica nell'ambiente di vita fetale si riflette anche nella classe di anticorpi prevalenti nel neonato al momento della nascita : IgM. Per quanto riguarda le IgA e le IgG raggiungono i normali livelli dell'adulto solo dopo il primo anno di vita.

Evoluzione del sistema immunitario

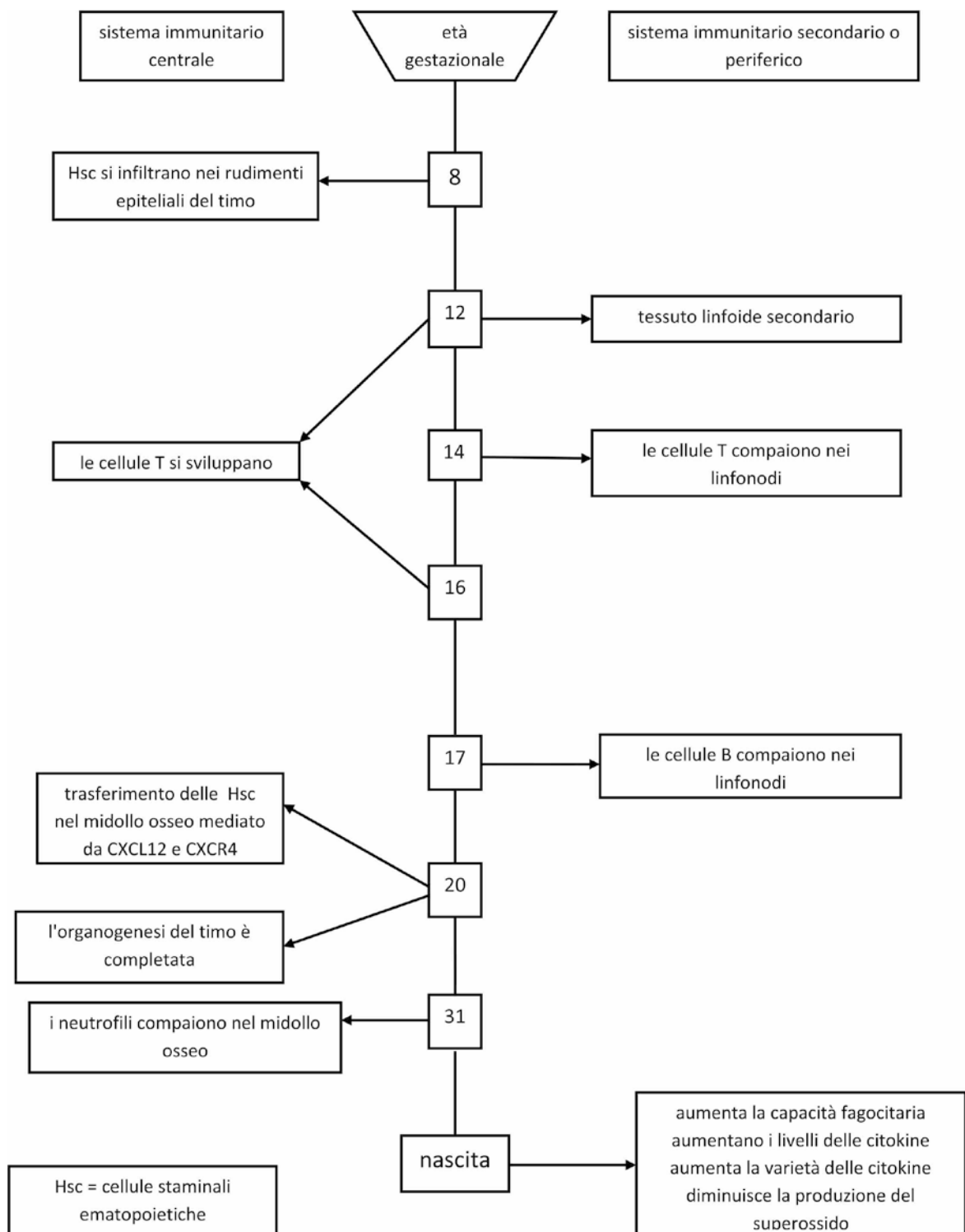


Fig. [3]

1.1.2 Modificazioni del sistema immunitario in gravidanza

Per molti anni il modello universalmente approvato , per spiegare la coabitazione tra madre e feto si è basato sul concetto di "trapianto fetale" illustrato da Medawar nel 1953 [16]. Tale visione rivelatasi solo parzialmente corrispondente alla realtà , si basava su alcune ipotesi:

- 1) la non immunogenicità del feto per immaturità antigenica ,
- 2) l'esistenza di uno stato d'immunosoppressione materna in virtù del quale il sistema immunitario della madre ignora il feto ,
- 3) l'utero come sito immunologicamente privilegiato ,
- 4) l'esistenza di una barriera immunologica tra madre e feto , elaborata dalla placenta [17].

Sulla base delle moderne conoscenze in materia è stato avvalorato quanto segue:

- 1) il feto ha proprietà immunogene ,
- 2) la risposta immunitaria materna non è repressa durante la gravidanza ,
- 3) l'utero non rappresenta un sito immunoprivilegiato , in quanto si possono sviluppare gravidanze extrauterine [18,19] , nelle quali l'annidamento avviene al di fuori dell'utero ,
- 4) è noto che la barriera elaborata dalla placenta all'interfaccia materno-fetale non è semplicemente una separazione passiva , ma un sito in cui si sviluppano fenomeni di tolleranza immunitaria [20].

Le informazioni che nel tempo sono state reclutate affermano che , contrariamente a quanto stabilito in passato , il sistema immunitario materno è a conoscenza dell'esistenza del feto e della placenta. Inoltre , sostengono che la modulazione della risposta immunitaria materna sia il risultato dell'attivazione di sistemi immunitari tolleranti nei confronti del prodotto del concepimento con lo scopo di prevenire il rigetto fetale e di favorirne lo sviluppo a stretto contatto con i tessuti materni [21].

1.2 Intervento del sistema immunitario materno nella protezione fetale

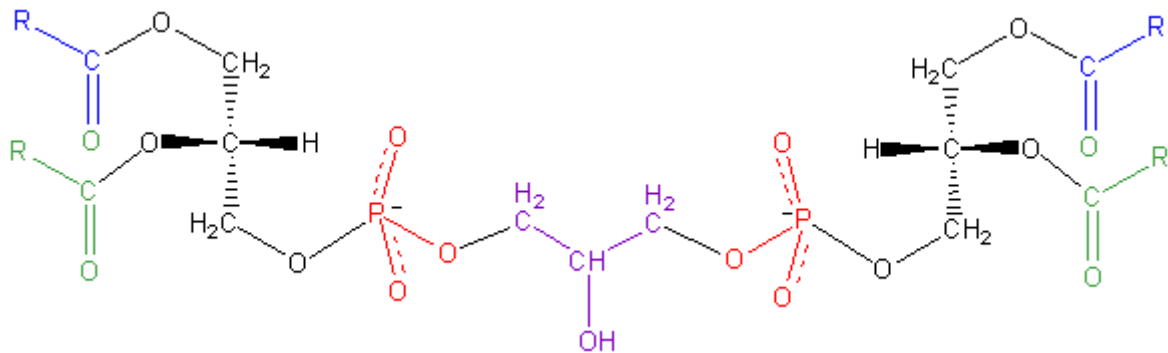
Il sistema fetale e neonatale si trova in uno stato d'immunodeficienza , che rende il neonato particolarmente sensibile alle infezioni. Tale condizione non si limita a questo periodo , ma può perdurare anche negli anni successivi. Il sistema immunitario "handicappato" del neonato è in qualche modo compensato dal trasferimento dalla madre al feto di anticorpi protettivi , che permettono al neonato di essere salvaguardato dai patogeni esterni e al sistema immunitario di svilupparsi. Gli anticorpi materni , soprattutto le sottoclassi delle IgG , IgG1e IgG3, riescono ad attraversare la placenta fino a raggiungere la circolazione fetale , nel momento della gravidanza in cui le cellule T e B cominciano a svilupparsi , rispettivamente , nel timo e nel midollo osseo . La placenta è una complessa struttura morfo-funzionale deputata alla regolazione delle fisiologiche interazioni tra il feto e la madre. A questo livello avvengono , infatti , importanti modificazioni della risposta immunitaria condizionate dalle diverse modalità di contatto tra i costituenti cellulari della madre e del feto. Il trasferimento anticorpale comincia a circa 12 settimane di gestazione , tramite un processo di trasporto attivo facilitato dal recettore Fc neonatale. Questo passaggio comincia ad accelerare circa alla 23^a settimana e raggiunge il picco massimo alla 36^a. Dopo la nascita , la madre continua a passare anticorpi al neonato mediante l'allattamento : il latte materno infatti contiene grandi quantità di IgG ed IgA , che passano nell'apparato digerente del neonato [22]. Si è supposto che gli anticorpi materni non solo proteggono il neonato , fisiologicamente non dotato della capacità di produrre immunoglobuline , ma che abbiano anche un ruolo nell'immuno-modulazione del sistema immunitario tramite un processo chiamato imprinting genetico [23]. Si parla d'imprinting genetico , quando l'espressione di un gene o di un gruppo di geni dipende da un tratto del genoma che proviene solo dal genitore maschio o solo dal genitore femmina. In generale , il sistema fetale e neonatale sembra essere più incline verso un sistema tollerogenico . Questo è logico , in quanto esistono numerosi antigeni esterni ai quali siamo esposti fin dalla nascita , ma solo alcuni di essi sono pericolosi per cui è necessario saper riconoscere quali preservare e quali distruggere. Il sistema immunitario inizialmente ha bisogno di imparare a riconoscere gli antigeni non dannosi , sia self che non self.

Questo sistema tollerogenico è associato a un' immunodeficienza iniziale , che giustifica la maggior suscettibilità dei neonati alle infezioni. D'altro canto , una capacità tollerogenica più elevata significa un minor rischio di malattie autoimmuni, nonostante gli esatti meccanismi patogenetici non siano ancora chiari.

1.3 Malattie autoimmuni neonatali

L'autoimmunità è il risultato di un sistema immunitario che è diventato iperattivo in modo inappropriato , perciò sia la componente umorale che quella cellulare riconoscono come estranei i tessuti dell'organismo causando infiammazione e distruzione , cosa che porta a patologie strettamente correlabili a quelle autoimmuni nell'adulto e nei bambini. A tal proposito si potrebbe pensare che molto probabilmente le malattie autoimmuni , che si manifestano nel neonato , siano dovute all'immaturità del sistema immunitario e quindi ad uno stato di immunodeficienza. In realtà , quasi tutte le malattie autoimmuni neonatali sono il risultato del trasferimento transplacentare di anticorpi materni che hanno come bersaglio antigeni fetali e neonatali in vari tessuti. Tale processo , pur manifestandosi durante la gravidanza , non può essere diagnosticato prima del parto. I casi di trasmissione neonatale di autoanticorpi , che hanno portato all'insorgenza di malattie autoimmuni , solitamente si sono risolti nel giro di 3-6 mesi di vita , periodo necessario affinché gli anticorpi materni siano degradati. Tuttavia , non è ancora chiaro se gli anticorpi materni siano i soli responsabili della patogenesi delle malattie autoimmuni neonatali. Infatti , sono stati proposti numerosi meccanismi patogenetici riguardanti l'apoptosi delle cellule fetali , le particolari caratteristiche degli antigeni fetali e il microchimerismo materno , come potenziali procedimenti che contribuirebbero alla formazione della patologia autoimmune. Comunque , l'autoimmunità neonatale è un evento relativamente raro , per cui le nostre conoscenze a tal proposito si limitano a sporadici case reports. Di fatti , non si è quasi mai sentito parlare delle malattie autoimmuni neonatali primarie , e non sono stati riportati case series né studi prospettici né retrospettivi di tali pazienti , nonostante molto raramente possano apparire dei case reports [24] .

Le malattie autoimmuni neonatali possono manifestarsi in bambini nati da madri affette da sindrome di Sjogren , LES , sindrome antifosfolipidica e molte altre malattie autoimmuni. Il prototipo di malattia autoimmune neonatale è sicuramente il LES , che insieme alla sindrome antifosfolipidica costituiscono le malattie autoimmuni neonatali primarie. Quest'ultima è molto rara e sono stati riportati pochissimi casi nella letteratura medica [25]. Tale sindrome è stata riscontrata in neonati nati da madri con anticorpi antifosfolipidici , che possono essere associati alle pazienti affette dalla APS o dal LES. Gli antigeni bersaglio della sindrome antifosfolipidica neonatale sono la cardiolipina e la $\beta 2$ glicoproteina 1. La cardiolipina (difosfatidil-glicerolo) è un lipide che rappresenta il 20% circa delle molecole della membrana interna mitocondriale.



Cardiolipina

Fig. [4]

Il suo nome è dovuto al fatto , che è stata scoperta per la prima volta nelle cellule cardiache ed è responsabile della forte impermeabilità ai protoni della membrana interna. L'apolipoproteina H , precedentemente conosciuta come $\beta 2$ glicoproteina 1, è una proteina plasmatica di 43kDa coinvolta nel metabolismo dei lipidi , classificata fra i membri della superfamiglia delle proteine di controllo del complemento. Essa è richiesta per la formazione di epitopi antigenici di alcuni autoanticorpi anti-fosfolipidici [26]. Il Registro Europeo ha seguito i neonati , nati da madri positive agli anticorpi antifosfolipidici , e ha identificato 138 madri e 141 bambini. L'impatto maggiore degli anticorpi materni era a carico della scarsa crescita intrauterina e del termine della gravidanza [27], invece non si sono verificati casi di trombosi neonatale. Uno studio eseguito in Taiwan condotto su 11 donne incinte affette da APS , delle quali 8 avevano una storia di aborti spontanei e

3 di morte fetale , hanno mostrato i seguenti risultati : 5 nascite premature , 2 ritardi di crescita intrauterina , 1 perdita fetale e 3 neonati trombocitopenici [28,29]. Anche il morbo di Graves , pur essendo raro , è stato descritto nei neonati [30]. E' causato dal trasferimento transplacentare di anticorpi materni diretti contro il recettore TSH [31] , che possono portare a 2 effetti opposti. Se l'anticorpo materno è un anticorpo stimolante per la tiroide , si svilupperà la malattia di Graves e ipertiroidismo. Se invece inibisce il legame con il TSH , si avrà come risultato ipotiroidismo [30,32] e morbo di Hashimoto. I segni clinici del morbo di Graves neonatale includono quelli che si presentano come complicanze dell'ipertiroidismo: epatosplenomegalia , ittero [33] , coagulopatia [34] e anche complicazioni più rare come iperammonemia [23]. I sintomi più frequenti nel morbo di Hashimoto sono invece : apatia , tachicardia , nervosismo , dolore muscolare , tremori alle mani e disturbi del sonno. Il morbo di Behcet è un'altra malattia autoimmune rara , caratterizzata da febbre , afte orali, ulcere genitali , eritema nodoso , uveiti , trombosi e lesioni cutanee. Le lesioni cutanee sono state descritte come pustolari o acneiformi. Mentre la maggior parte dei neonati nati da madri affette da morbo di Behcet generalmente sono sani , sono apparsi sporadici reports nella letteratura medica di Behcet neonatali ex novo [35,36]. Alcuni hanno proposto che il meccanismo patologico del morbo di Behcet fosse simile a quello del lupus , tuttavia non esistono prove a sostegno del trasferimento transplacentare di anticorpi materni in questi casi. La maggior parte delle segnalazioni della malattia di Behcet ha descritto una patologia passeggera con risoluzione spontanea , anche se ci sono stati due case reports di morbidità severa. In un caso il neonato aveva sviluppato lesioni cicatriziali orofaringee che hanno provocato l'arresto respiratorio , ma il neonato è tornato in salute nelle prime 8 settimane di vita [37]. Nell'altro caso , il neonato ha sviluppato emorragie cerebrovascolari che hanno provocato la morte dell'infante [38]. La poliartrite nodosa neonatale è un'altra malattia autoimmune dalla patogenesi sconosciuta [39]. In questo caso , il trasferimento transplacentare di anticorpi materni è stato ritenuto un fattore contribuyente. In un caso di poliangite microscopica neonatale , si è osservato che il trasferimento di anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA) , il cui antigene è la mieloperossidasi , enzima appartenente alla famiglia delle perossidasi ,

contenuto nei leucociti polimorfonucleati , era associato con emorragia polmonare neonatale e patologie renali [40]. Tuttavia , non si può stabilire una relazione di causa-effetto basandosi su un solo case report , inoltre in un altro caso in cui vi era stato un passaggio transplacentare di anticorpi anti mieloperossidasi e non sono stati osservati segni clinici di vasculite [41]. La poliangeite microscopica è una vasculite necrotizzante che colpisce le arteriole di piccolo calibro associata a glomerulonefrite necrotizzante. Ci sono stati 3 case report di vasculite cutanea in bambini nati da madri affette da PAN cutanea. I sintomi si sono manifestati subito dopo il parto e il tutto si è risolto con un trattamento precoce subito dopo la nascita , senza alcuna morte neonatale [42]. E' stato anche riportato un caso di vasculite leucocitoclastica da ipersensibilità , peggiorata durante la gravidanza e nel post-parto , associata a rash vasculitico nel neonato. Questo caso era quasi sicuramente associato con la trasmissione di un autoanticorpo , nonostante non ne sia stato identificato nessuno [43]. Anche la trombocitopenia neonatale è ben nota come conseguenza di trasmissione di autoanticorpi anti piastrine dalla madre al feto ed è stata riportata anche come conseguenza della trasmissione di anticorpi antifosfolipidici. Altre sindromi riportate includono sclerodermia neonatale , miastenia grave , anemia emolitica autoimmune e dermatomiosite. I neonati con dermatomiosite presentano una miopatia perifascicolare [44]. In contrasto con la maggior parte delle malattie autoimmuni neonatali , i case reports sembrano suggerire che questi neonati non sono necessariamente figli di madri affette da malattie autoimmuni. Di fatti sono stati riportati alcuni case report di sindrome antifosfolipidica nel neonato e nel bambino a comparsa ex novo [39]. In un caso presentato nel 2010, sono stati evidenziati sia anticorpi anti-cardiolipina che anti $\beta 2$ glicoproteina1 in un neonato con ictus trombotico. Un altro caso report di sindrome linfoproliferativa autoimmune indotta da citomegalovirus ha provocato splenomegalia nel neonato alla nascita e successivamente ha sviluppato epatomegalia , linfadenopatia cervicale e anemia. La diagnosi è stata confermata da dimostrazioni riguardo l'apoptosi delle cellule mononucleate mediata da fas , proteina integrale di membrana appartenente alla famiglia del TNF responsabile dell'attivazione della caspasi 8 , primo enzima proteolitico innescato in questa via

apoptotica , e da studi sulle mutazioni del gene fas . Il paziente si è ristabilito completamente , eccetto per una splenomegalia residua. Studi condotti all'interno di una famiglia hanno rilevato 2 fratelli che avevano avuto la malattia , completamente ristabiliti nel giro di 3 anni , ma anche loro come la madre presentavano una mutazione del gene fas.

1.4 Il sistema immunitario neonatale è tollerogenico?

Tradizionalmente c'era la credenza che il sistema immunitario neonatale fosse un sistema tollerogenico "su progettazione" , in modo da permettere al neonato di imparare a riconoscere gli autoanticorpi , e che questa fosse la ragione per la quale i neonati non sviluppano le malattie autoimmuni primarie. Questa tesi è stata messa in dubbio dal momento che è stato osservato un numero ridotto e scarsa funzionalità delle cellule T regolatorie nel neonato [45]. Le cellule T regolatorie sono una classe di cellule indispensabili per il funzionamento dei meccanismi di difesa del nostro organismo. Sono specializzate nel mantenimento della cosiddetta "tolleranza immunologica", quel meccanismo che permette al sistema immunitario di combattere i patogeni senza aggredire i tessuti dell'organismo. Per cui la ridotta capacità regolatoria potrebbe avere un ruolo nello sviluppo delle risposte autoimmuni nel feto e nel neonato. In un modello murinico di malattia autoimmune ovarica , Setiady e al. hanno dimostrato che la propensione all'autoimmunità può essere manipolata tramite deplezione o aggiunta di cellule T CD4+ o CD25+ per cui, in definitiva , il possibile ruolo delle cellule T nello sviluppo dell'autoimmunità [46]. Il sistema immunitario neonatale murinico , come quello umano , generalmente è stato visto come tendente alla tollerogenicità. Se è eseguita una timectomia , rimozione dell'organo responsabile della produzione delle cellule T regolatorie , nei primi 4-5 giorni di vita del topo , aumentano le probabilità che il topo sviluppi la malattia autoimmune. Altri studi hanno dimostrato che l'infusione , nei cuccioli di topo , di anticorpi del topo adulto , diretti contro le cellule T CD4+ , poteva indurre la comparsa di una malattia autoimmune. Se si somministrano contemporaneamente cellule T CD4+ e CD25+ di topo adulto , la malattia autoimmune ovarica poteva essere prevenuta . Ciò suggeriva che il pool delle

cellule T neonatali è abbastanza difettivo nel suo ruolo di regolazione. Gli autori hanno mostrato anche che la deplezione delle cellule T CD25⁺, ottenuta iniettando un anticorpo monoclonale anti CD25⁺ provocava la malattia autoimmune ovarica neonatale nel 95% dei cuccioli animali con CP2, proteina di fusione formata da ZP3 e dall'epitopo per le cellule T della ribonucleasi bovina. La ZP3 è un peptide ovarico capace di scatenare una patologia autoimmune nel cucciolo femmina di topo. Nonostante queste informazioni riguardanti il ruolo delle cellule T regolatorie, da sole, non sono sufficienti per innescare una risposta autoimmune. Probabilmente c'è bisogno anche che avvenga un evento secondario, come l'esposizione ad un agente ambientale capace di provocare la reazione autoimmune. È interessante notare che le cellule T regolatorie sono anche implicate nel miglioramento dell'artrite reumatoide nelle donne durante la gravidanza [47]. Un aspetto che giustificerebbe la protezione fetale e neonatale dallo sviluppo delle malattie autoimmuni è la presenza di recettori inibitori sulla superficie delle cellule T regolatorie. Nei neonati, infatti, si osserva l'aumentata espressione dei recettori inibitori in diverse tipi di cellule del sistema immunitario come: neutrofili, monociti e cellule natural killer [48]. Questi recettori inibitori regolano il sistema immunitario fissando una soglia più alta per l'attivazione della risposta immunitaria e portano alla natura tollerogena delle cellule immunitarie. Non è certo se l'eliminazione di questa diminuita risposta immunitaria possa avere un ruolo nell'autoimmunità neonatale, ma questo campo sarà sicuramente oggetto di ricerche future.

1.5 Malattie autoinfiammatorie neonatali

Le malattie autoimmuni e autoinfiammatorie sono due entità patologiche distinte, che possono manifestarsi nei neonati. Pur essendo una categoria completamente diversa, perché non sono causate dalla produzione di autoanticorpi materni, sono anch'esse incluse nelle discussioni riguardanti le patologie che prevedono il coinvolgimento del sistema immunitario, poiché questi disordini possono essere considerati immuno-mediati, in quanto sembrano essere delle aberrazioni dell'immunità innata. Le sindromi autoinfiammatorie comprendono:

1) la sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (acronimo inglese FCAS) , nota anche come orticaria familiare da freddo ,

2) la Sindrome di Muckle Wells (acronimo inglese MWS), conosciuta anche come orticaria - sordità - amiloidosi ,

3) la malattia infiammatoria multisistemica a esordio neonatale (NOMID) , nota come Sindrome da artrite cronica infantile cutanea e neurologica (CINCA).

Queste tre manifestazioni sono membri di un gruppo di malattie conosciute come sindromi periodiche associate a criopirina (CAPS). Nonostante siano state inizialmente descritte come tre patologie diverse , adesso è chiaro che esse sono accomunate dallo stesso difetto genetico , per cui si distinguono per : il grado di severità dei sintomi con cui si manifestano e il coinvolgimento di diversi sistemi fisiologici. In particolare , la FCAS è la più lieve , mentre la NOMID è la più grave con ripercussioni sul sistema neurologico ed ematologico. Tutte e tre le patologie sono di tipo ereditario con modello autosomico dominante , anche se sono stati registrati casi di NOMID e MWS ex novo [49]. La FCAS si manifesta normalmente nei bambini , il 95% dei pazienti analizzati in uno studio avevano meno di sei mesi di età quando la malattia si è presentata. In questi pazienti la manifestazione più precoce era comparsa dopo 2 ore dal parto , mentre quella più tardiva a 10 anni di vita. L'esordio clinico più comune è un rash cutaneo che può durare da 30 minuti a 72 ore , descritto dai pazienti come una sensazione di bruciore. L'esposizione al freddo porta anche alla comparsa di altri sintomi quali : febbre , orticaria , artralgia e problemi congiuntivali. I sintomi emergono in seguito all'esposizione al freddo per un tempo che varia da 5 minuti fino a 3 ore. Esami di laboratorio hanno rilevato un elevato numero di neutrofili , un elevato grado di sedimentazione eritrocitaria ed un'elevata concentrazione di proteina C reattiva. Anche i pazienti con MWS presentano un rash cutaneo pruriginoso oltre alla febbre e ai dolori articolari [50] , ma i punti salienti in questa patologia sono la perdita neurosensoriale dell'udito e l'amiloidosi secondaria con nefropatia. La malattia inizia nei primi anni di età , ma a differenza della FCAS il freddo non è l'agente scatenante. Si manifestano anche

sintomi a livello articolare che spaziano da una lieve artralgia a una grave distruzione dell'articolazione. L'elevata frequenza di perdita dell'udito osservata nella MWS è di tipo progressivo e porta alla sordità entro l'età adolescenziale. L'amiloidosi, caratterizzata dalla deposizione in sede extracellulare di materiale proteico a ridotto peso molecolare ed insolubile, si presenta inizialmente come proteinuria, ma può degenerare fino ad insufficienza renale. Per quanto riguarda le analisi di laboratorio, nella MWS si riscontrano leucocitosi generalizzata e aumenti di reagenti di fase acuta generalmente in concomitanza agli attacchi acuti della malattia. Nella NOMID il rash cutaneo non è pruriginoso e può avere delle fluttuazioni durante la giornata e variare con l'attività della malattia. Le complicanze correlate alla NOMID comprendono febbre, manifestazioni a livello del SNC e a livello articolare. Le manifestazioni a livello del SNC prevedono papilledema, mal di testa, vomito, disarticolazione spastica e problemi riguardanti le proprietà cognitive [51]. I sintomi articolari assomigliano a quelli dell'artrite idiopatica giovanile, ma i sintomi iniziano già nella prima infanzia. Tutte e tre le patologie si manifestano solitamente nel periodo neonatale, nonostante ci siano alcuni report di pazienti in cui esse si sono presentate dopo l'infanzia, o addirittura nell'età adulta. Il difetto genetico di base che porta a queste patologie è una mutazione missenso nel gene CIAS1 o NALP3, localizzato sul cromosoma 1q44. Il gene CIAS1, appartenente alla famiglia di geni nota come CATERPILLER/NOD-LLR/NLR [52], codifica per alcune proteine, tra cui la criopirina. La criopirina, così denominata per sottolineare la sua correlazione sia con l'esposizione al freddo che con la febbre, è formata da un dominio ricco di residui amminoacidici ripetuti di lisina e da un sottodominio con un sito di legame nucleotidico detto NATCH. La maggior parte delle mutazioni coinvolte nelle CAPS sono localizzate sul dominio NATCH, l'effetto finale più comune risultante da questa mutazione è un fenotipo iperfunzionante nell'espressione genica della criopirina. L'importanza della proteina criopirina nella risposta immunitaria innata deriva dal suo ruolo d'impalcatura o piattaforma molecolare per gli inflammasomi [53], sistema multiproteico assemblato all'interno dei macrofagi che si aggrega e interagisce con certe proteine per indurre specifici percorsi infiammatori [54-56]. Gli inflammasomi sono

considerati parte dell'immunità innata nonostante ciò , possono avere un impatto anche su quella acquisita [57,58]. Essi sono complessi intracellulari composti da una proteina come la criopirina avente funzione di sensore nei confronti delle componenti microbiche , di una o più proteine ponte e di una o più caspasi infiammatorie con funzione effettrice. Tra le proteine ponte la meglio conosciuta è detta ASC che ha due domini uno per interagire con la caspasi 1 e l'altro per interagire con la criopirina. Il risultato di questa interazione è la formazione dell'inflammasoma NALP3. L'inflammasoma NLRP3 è un complesso proteico che gioca un ruolo nell'attivazione di determinate citochine proinfiammatorie , come IL1 β e IL18. Quest'attivazione si manifesta tramite clivaggio delle molecole precursore come pro-IL-1 β e pro-IL-18 ad opera della caspasi 1. I segnali che portano all'attivazione del NLRP3 e di conseguenza alla generazione della citochina proinfiammatoria IL1 β includono processi molecolari associati al pericolo (DAMPs) e processi molecolari associati a patogeni (PAMPs). I PAMPs , che si sono rivelati determinanti per l'attivazione del NLRP3 , includono batteri come la *nesseria gonhorreae* [59] , virus come quello dell'influenza A [60], RNA batterici e virali [61,62]. Tra i DAMPs , che innescano l'attivazione dei NLRP3 , sono inclusi fattori inorganici o fisici come il colesterolo o l'acido urico [63], ATP [64] e le radiazioni UVB [65]. Le tossine capaci di formare pori possono entrare nelle cellule e agire come DAMPs causando un abbassamento della concentrazione di potassio intracellulare. La diagnosi di CAPS è basata sulla storia familiare del paziente , esame di laboratorio , ma la prognosi definitiva può essere effettuata tramite analisi genetica delle mutazioni del gene CIAS. La ragione per cui alcune mutazioni portano alla forma più severa di CAPS o quella meno grave non è ancora chiaro. Questo è un esempio di mutazione che causa up-regulation delle citochine pro-infiammatorie , una mutazione iperfunzionalizzante che porta ad un' aumentata attivazione degli inflammasomi di conseguenza anche ad un' aumentata risposta pro-infiammatoria. E' stato scoperto che l'IL1 β e/o l' interazione con il proprio recettore ha un ruolo in numerose malattie infiammatorie , tra cui il morbo di Crohn [66] , la sclerosi multipla [67] e l'osteoartrite [68]. Anche l'IL18 membro della superfamiglia delle IL1 , citochina pro -infiammatoria nota come fattore inducente

l'interferone γ , ha un ruolo in varie malattie infiammatorie tra cui l'artrite reumatoide , il diabete di tipo 1 [69] e la sclerosi multipla [70].

Patogenesi delle CAPS

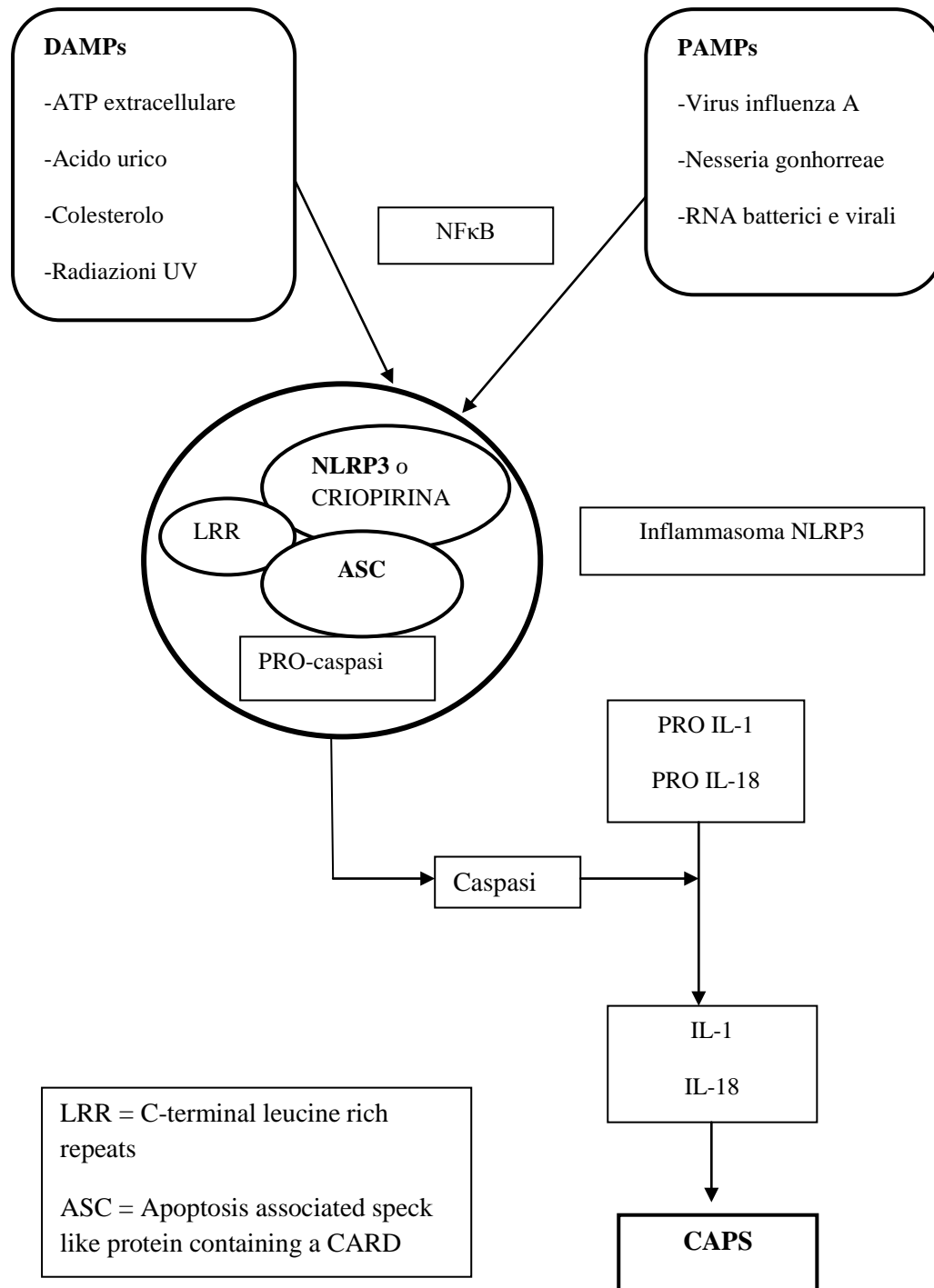


Fig. [5]

1.6 Possibili siti di attacco per contrastare la CAPS

L'eliminazione dell'ASC , proteina adattatrice che costituisce parte dell'inflammasoma NLRP3, porta alla riduzione della produzione delle citochine pro- infiammatorie note come IL1 β e IL18. Al contrario , l'eliminazione della criopirina non necessariamente porta ad un' inibizione della produzione di questi mediatori , perché il suo effetto si manifesta solo in seguito all'esposizione a specifici stimoli esterni , come le infezioni di batteri gram positivi , mentre non si attiva nel caso dei batteri gram negativi. Il meccanismo attraverso il quale la criopirina e l'ASC portano alla maturazione dell'IL1 β e dell'IL18 non è ancora completamente conosciuto , ma potrebbe essere correlato all'effetto dell'ATP sul P2X7 , recettore purinico presente sulla superficie dei macrofagi. Il legame dell'ATP a questo recettore provoca un efflusso di potassio e la deplezione di potassio intracellulare , attiva la fosfolipasi A2 calcio indipendente (iPLA2) [53], enzima fondamentale nel responso infiammatorio. Si è scoperto che una delle funzioni della fosfolipasi A2 è di localizzare sia la caspasi 1 che la pro-IL1 β sui lisosomi secretori , permettendo così la maturazione della pro-IL1 β grazie al clivaggio ad opera della caspasi 1 e trasformazione in IL1 β cioè nella forma attiva dell'interleuchina.

1.6.1 Trattamento farmacologico delle CAPS

Il trattamento tradizionale prevedeva la co-somministrazione di glucocorticoidi , FANS e immunosoppressori , provocando solamente un lieve miglioramento. Sono state sviluppate nuove terapie nel momento in cui si è compreso il ruolo dell'IL1 β , citochina con potentissima attività pro - infiammatoria che subisce una up-regulation in seguito alla mutazione missenso del gene CIAS1. Le tre terapie prevedono approcci diversi , ma producono lo stesso effetto perché hanno lo stesso scopo : inibire l'effetto dell'IL1 β [71,72] . Il primo farmaco prodotto è Anakinra , antagonista recettoriale dell'IL1 β di origine ricombinante. Due studi hanno mostrato un miglioramento sia degli esami di laboratorio che dei sintomi nei pazienti affetti da FCAS trattati con il farmaco. In realtà il farmaco ha un effetto benefico anche

nelle forme più severe di CAPS. E' stato registrato un miglioramento del deficit dell'udito nella MWS , e anche alcune risoluzioni dell'amiloidosi sierica [73,74]. Studi a lungo termine hanno mostrato anche una sostenuta efficacia del farmaco dopo più di tre anni di trattamento [75,76]. In uno studio, la sospensione della terapia ha causato un peggioramento , e la reintroduzione un miglioramento , in più gli effetti collaterali erano minimi , tra questi il più comune era l'irritazione cutanea nel punto di iniezione. Tuttavia Anakinra non è stato ancora approvato per il trattamento di queste patologie , mentre può essere usato per la cura dell'artrite reumatoide [77]. Gli altri due farmaci diretti contro IL1 β includono il Canakinumab, anticorpo monoclonale umano anti IL1 β , e il Riloncept , recettore "esca" solubile che utilizza una tecnica nota come "tecnica dell'intrappolamento della citochina. Viene prodotto tramite la tecnologia ricombinante per creare una molecola fatta con le due catene del recettore IL1 tenute insieme dalla proteina di fusione IgG , al fine di intrappolare e neutralizzare IL1 β . Il Riloncept ha un'emivita di 34-57 ore [77], anche se il detentore del brevetto dichiara un'emivita di circa 8 giorni e mezzo che permetterebbe un'unica somministrazione settimanale. E' stato dimostrato che il farmaco riduce drasticamente i sintomi clinici e i markers di laboratorio , se somministrato a pazienti affetti da MWS e FCAS [78]. Per cui è stato approvato negli USA per il trattamento di FCAS e MWS , ma non per NOMID. Negli studi condotti sul Canakinumab , la media di risposta al farmaco è stata molto buona , per cui è stato approvato per il trattamento delle CAPS nel 2009 negli USA dall'FDA (Food and Drug Administration) e in Europa dall'EMA (European Medicine Agency).

CAPITOLO 5

Lupus eritematoso sistemico

L'origine della denominazione "lupus" è incerta , è stata utilizzata per molti secoli per indicare lesioni a carico della pelle a carattere ulcerativo che nel tempo tendevano a trasformarsi in cicatrici simili a quelle provocate dal morso del lupo . Successivamente , il termine è stato associato all'aggettivo "eritematoso", per descrivere il colore rossastro delle lesioni cutanee e per distinguerlo da altre manifestazioni dermatologiche. Infine , è stata aggiunta la parola "sistemico" per indicare le forme di malattia che oltre a colpire la pelle prevedono il coinvolgimento di altri organi aumentando la gravità della patologia [1]. Il lupus eritematoso sistemico è una malattia sistemica che coinvolge il connettivo , caratterizzata dalla produzione di autoanticorpi. Il decorso clinico prevede l'alternarsi di periodi di remissione e periodi di riesacerbazione acuta o cronica. Le manifestazioni cliniche sono molto variabili , si passa da forme di LES cutaneo per cui a lieve entità, a casi di patologie sistemiche potenzialmente letali. La diagnosi del LES è eseguita utilizzando 11 criteri , elaborati per fini epidemiologici e/o di ricerca attualmente usati nella pratica clinica. Il paziente è affetto da LES se presenta almeno 4 criteri su 11 , contemporaneamente o in successione. La mortalità è prevalentemente da attribuire a emorragie , infezioni , al danno renale , patologia polmonare e vasculite. Il LES può manifestarsi a qualunque età , anche se la maggior incidenza è compresa tra i 15 e i 55 anni. Il sesso femminile e alcuni gruppi razziali come i cinesi , i neri e altre popolazioni asiatiche sono più soggette all'insorgere dello stato morboso. Per una donna nera il rischio relativo di sviluppare la malattia si calcola sia di 1 : 250.

Criteria per la classificazione del LES

Criterio	Definizione
1) Rash malare	Eritema fisso, piano o rilevato, tende a risparmiare le pliche nasolabiali.
2) Rash discoide	Placche eritematose, cheratosiche e desquamanti, ad evoluzione cicatriziale.
3) Fotosensibilità	Rash cutaneo da esagerata risposta alla luce solare, sintomo riferito dal paziente o segno osservato dal medico.
4) Ulcere orali	Ulcerazioni del cavo orale e del nasofaringe, in genere non dolorose.
5) Artrite	Artrite non erosiva che interessa due o più articolazioni periferiche, caratterizzata da dolore, tumefazione e/o versamento articolare.
6) Sierosite	a) Pleurite, storia di pleurodinia o rilievo di versamento e/o sfregamenti pleurici, oppure b) Pericardite, documentata con l'ECG o con l'esame obiettivo di rumori o versamento pericardico
7) Malattia renale	a) Proteinuria persistente ($>0,5\text{g/die}$ o $>3+$), oppure b) Cilindri cellulari (emazie ed emoglobina)
8) Turbe neurologiche	a) Convulsioni, oppure b) Psicosi
9) Alterazioni ematologiche	a) Anemia emolitica con aumento di reticolociti, oppure b) Leucopenia $<4000/\text{mmc}$ in due o più occasioni, c) Linfopenia $<1500/\text{mmc}$ in due o più occasioni, oppure d) Trombocitopenia $<100000/\text{mmc}$, non iatrogena
10) Disordini immunologici	a) Positività del fenomeno LE, oppure b) Anti-DNA, oppure c) Anti-Sm, oppure d) Falsa positività dei test sierologici per la lue
11) Anticorpi ANA	Elevati titoli di ANA, non indotti da farmaci responsabili del lupus iatrogeno

Fig. [6]

1.1 Patogenesi del LES

E' veramente difficile definire i fenomeni essenziali nella patogenesi della malattia , in quanto , durante il decorso del LES si osserva qualsiasi anomalia del sistema immunitario. Si ha la produzione di numerosi autoanticorpi come conseguenza di una condizione d'iperattività del sistema immunitario , probabilmente scatenata dall'interazione tra fattori genetici , ambientali e ormonali. Oltre alle immunoglobuline dirette contro le strutture self dell'organismo , altri fattori che possono sviluppare la patologia sono : farmaci , radiazioni ultraviolette , numerosi deficit genetici dei componenti del complemento, fra i quali soprattutto il deficit C2 , e la predisposizione familiare. A tal proposito , se un membro della famiglia è affetto da LES , la probabilità di sviluppare la malattia è del 30% per i gemelli monooriali e del 5% per i parenti di primo grado. Il LES è classificato tra le malattie da immunocomplessi , mediata dagli autoanticorpi. Tale fenomeno è evidente per il danno renale , ma non altrettanto valido per il danno ad altri organi e/o apparati. Gli anticorpi antinucleo (ANA) ed anti-DNA a doppia elica (anti-dsDNA) sono responsabili della reazione con gli antigeni circolanti o con gli antigeni tissutali del glomerulo. Tutto questo scatena la conseguente fissazione del complemento e la liberazione sia di fattori chemiotattici sia di mediatori infiammatori ad opera dei leucociti. La flogosi persistente , nota anche come infiammazione , è un meccanismo di difesa non specifico , innato , che costituisce una risposta protettiva , il cui obiettivo è l'eliminazione della causa scatenante. Tale processo può condurre a danno renale irreversibile. Dal punto di vista istologico sono considerati caratteristici per il LES tre elementi :

- 1) lesioni a "buccia di cipolla" delle arterie della milza , caratterizzate da strati concentrici di fibrosi perivasale ,
- 2) "endocardite verrucosa di Libman-Sacks " caratterizzata da vegetazioni a livello delle valvole cardiache ,

3) "corpi ematosilini", globuli di materiale denso , omogeneo e di colore bluastrò presenti nei preparati istologici colorati con ematosina-eosina ovvero la combinazione di coloranti più comune in istologia .

I corpi ematosilini , che possono essere presenti in ogni organo , sono identici ai corpi inclusi nelle cellule LE e molto probabilmente sono il risultato della reazione tra gli autoanticorpi e le nucleoproteine.

1.2 Quadri clinici del LES

Il LES è una malattia proteiforme per patogenesi e decorso clinico ; è tuttavia possibile identificare alcuni quadri clinici di più frequente osservazione. I sottotipi del lupus sono suddivisi in due parti : quelli indotti da farmaci e quelli idiopatici. Quelli idiopatici comprendono il lupus sistemico , discoide , cutaneo subacuto , ad insorgenza tardiva e ad insorgenza neonatale. I pazienti affetti da lupus eritematoso discoide (LED) manifestano , nel 90% dei casi , lesioni limitate alla cute. Il 10% dei pazienti con LES idiopatico sviluppa lesioni cutanee discoidi all'esordio della malattia , mentre il 25% le manifesta in seguito. Si tratta di placche eritemato-squamose con infiltrati follicolari , che spesso subiscono involuzione atrofica e cicatriziale nelle aree centrali , con esiti di ipocromia cutanea permanente. Il lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS) si osserva in genere nei pazienti ANA-negativi , ma con autoanticorpi anti-Ro (o anti-SS-A). Circa il 10% dei pazienti con LES presenta questo tipo di lesione cutanea. Si sviluppano piccole lesioni cutanee anulari , eritematose , simmetriche e superficiali che si risolvono senza l'insorgenza di cicatrici. Anche i pazienti con il LES dovuto a deficit del complemento possono presentare questo tipo di lesione , generalmente associata a spiccata fotosensibilità. Il LES a insorgenza tardiva , inizia dopo i 50 anni e costituisce il 15% di tutti i casi di LES. In questi pazienti il sintomo più frequente è la polmonite interstiziale , mentre sono più rari i sintomi a livello renale e neuro-psichiatrico. È molto difficile fare una diagnosi in questi pazienti poiché gli individui anziani presentano gli autoanticorpi in concomitanza con la malattia e sono più soggetti alla somministrazione di farmaci che possono indurre la secrezione di autoanticorpi. Inoltre in questo range di età si ha una maggiore incidenza di sviluppo di altre

malattie reumatiche come la sindrome di Sjogren , indistinguibile dal LES sul piano clinico. Il lupus neonatale , sindrome rara , è probabilmente dovuto al passaggio di autoanticorpi materni attraverso la placenta. Il sintomo tipico è un rash cutaneo da fotosensibilità sul viso e sulla cute , di solito eritematoso e desquamativo , ma a volte anche anulare o ellittico [2] , che spesso peggiora rapidamente in caso di esposizione al sole nei primi due mesi di vita o in caso di fototerapia con raggi UV fatta abitualmente per trattare l'ittero neonatale. Il problema si risolve raggiunti gli 8 mesi di età , infatti i casi di LES nella vita adulta sono rarissimi. Alcuni neonati sviluppano delle complicanze transitorie a carico del fegato che includono la trombocitopenia e/o la neutropenia. Queste manifestazioni ematologiche possono essere il risultato del trasferimento di anticorpi anti-piastrine o anti-eritrociti. Altre possibili manifestazioni del lupus neonatale includono anemia aplastica o emolitica, epatosplenomegalia e test di funzionalità epatica alterati senza evidenza di ostruzioni delle vie biliari. Le manifestazioni neurologiche come meningite asettica e mielopatia sono molto rare. Tuttavia , il fenomeno più allarmante è sicuramente il blocco cardiaco congenito , potenzialmente fatale. Inoltre , le manifestazioni precedentemente descritte si risolvono quasi sempre nei primi mesi di vita, che corrispondono al periodo in cui gli anticorpi trasmessi dalla madre attraverso la placenta vengono degradati. Se una donna partorisce un neonato con LES , la probabilità di dare alla luce nelle gravidanze successive un neonato malato è del 25%. Il lupus iatrogeno può essere dovuto a numerosi farmaci , in realtà una chiara associazione clinica è evidente solo per idralazina , procainamide , clorprocainamide , metildopa ed isoniazide. Il lupus indotto da farmaci prevede delle manifestazioni cliniche simili a quelle del lupus idiopatico , ad eccezione del coinvolgimento renale e del SNC. La sintomatologia è lieve e si presenta solo in concomitanza con l'assunzione del farmaco , infatti la sospensione porta ad una regressione dello stato morboso. Tuttavia , in questi soggetti attraverso analisi di laboratorio si può evidenziare la presenza di ANA anche dopo mesi o anni di sospensione del farmaco. Si è osservato che esiste una stretta relazione tra lupus indotto da farmaci e fenotipo di " acetilatore lento". Gli acetilatori lenti sono individui particolarmente sensibili alla tossicità di alcuni farmaci a causa di

mutazioni del gene che codifica l'enzima responsabile della metabolizzazione del farmaco. Il fenotipo acetilatore lento ha frequenza elevata nelle popolazioni medio-orientali (70%), intermedia in quella caucasica (50%) e bassa nella popolazione asiatica (<25%). Per cui si potrebbe pensare che la popolazione medio-orientale sia maggiormente predisposta allo sviluppo a questa forma di lupus [3].

1.3 Le manifestazioni cliniche

La malattia insorge con pochi e vaghi sintomi come astenia, febbre, calo ponderale, mialgie, e/o artralgie e solo successivamente emergono i segni clinici più caratteristici. Uno dei primi segni di riesacerbazione è l'astenia. Il 95% dei soggetti affetti da LES manifesta artralgie e/o artrite, tuttavia le manifestazioni articolari sono in genere transitorie rispetto a quelle caratteristiche dell'artrite reumatoide e per lo più si manifestano come artrite asimmetrica delle piccole articolazioni quali mani, piedi e polsi. Solo nel 10-15% dei casi si sviluppano deformità articolari simili a quelle dell'artrite reumatoide, nonostante questo, sono assenti le erosioni ossee. Il 7% dei pazienti con LES presenta noduli reumatoidi e nel 15-20% dei casi si ha positività al fattore reumatoide (FR), autoanticorpo diretto verso la porzione Fc delle IgG. Il dolore articolare nei pazienti con LES può anche essere dovuto ad artrite infettiva o a necrosi avascolare dell'osso. I sintomi a carico della cute e degli annessi cutanei sono presenti nell'85% dei casi della malattia. Il classico "eritema a farfalla", rash eritematoso delle regioni malariche e del dorso del naso che risparmia le plliche nasolabiali, può essere spontaneo, ma peggiora in seguito all'esposizione alla luce solare. Può svilupparsi anche un rash eritematoso maculo-papulare che può interessare qualsiasi area cutanea. Altre lesioni cutanee oltre al LED e LECS, sono l'orticaria, le dermatosi bollose, il livedo reticularis, la panniculite, l'alopecia e le lesioni da vasculite cutanea. La vasculite cutanea si osserva nel 25% dei casi associata a livedo reticularis, lesioni nodulari dolorose, piccole emorragie cutanee, porpora e ulcere dolorose degli arti inferiori. A livello del palato molle e duro possono essere presenti ulcere mucose, in genere non dolenti. Può insorgere anche il fenomeno di Raynaud, dovuto ad un eccessivo vasospasmo, che può addirittura indurre gangrena delle dita. In circa il

20 % dei pazienti si osserva congiuntiviti , episclerite e cheratocongiuntivite. La vasculite dei vasi retinici è rara ma se si sviluppa porta alla cecità. Gli essudati biancastri adiacenti ai vasi retinici , noti come corpi citoidi , sono indici dell'attività della patologia a livello del sistema nervoso centrale. Il dolore nella cavità addominale conseguente a sierosite , arterite mesenterica , pancreatite , ulcera peptica è un disturbo frequentemente diagnosticato , inoltre il 30% dei pazienti sviluppa epatosplenomegalia. Il dolore pleurico , con o senza versamento , è molto frequente e non meno presente la possibilità di sviluppare embolie polmonari , dato che la tromboflebite profonda si manifesta in circa il 10 % dei pazienti affetti da lupus. L'interessamento del parenchima polmonare può manifestarsi come polmonite acuta , in alcuni casi a carattere emorragico. La diagnosi di polmonite lupica , tuttavia deve essere formulata solo dopo aver escluso con certezza un' origine infettiva. La "sindrome del polmone ristretto" , molto rara , è causata da miopatia del diaframma , con conseguente riduzione dei volumi polmonari. La sintomatologia a carico del rene si presenta nel 50 % dei casi , ma solo una minoranza dei pazienti sviluppa un' insufficienza renale irreversibile. Sicuramente la manifestazione più rilevante del danno renale è la proteinuria , ma ci possono essere anche altri indici di malattia renale in fase attiva come : ipertensione , ematuria e cilindri di emazie. Spesso è necessario ricorrere a una biopsia renale , dato che prognosi e diagnosi vengono fatte in base alla gravità del danno renale. Le manifestazioni neuropsichiatriche sono molto frequenti , generalmente i pazienti soffrono di depressioni e psicosi. Sono anche possibili disturbi dell'orientamento , della memoria e dei processi cognitivi. Nel 50% dei casi di malattia in fase attiva si costata un'aumentata concentrazione di proteine nel liquor. La pericardite è la manifestazione cardiaca più frequente , infatti si sviluppa nel 30% dei casi mentre la pericardite ostruttiva o il tamponamento cardiaco sono molto rari. La miocardite spesso associata alla pericardite , può manifestarsi con tachicardia , alterazioni elettrocardiografiche del tratto ST e dell'onda T , cardiomegalia ed insufficienza cardiaca congestizia. I pazienti sottoposti a esame autoptico presentano costantemente l'endocardite verrucosa. Si possono rilevare anche gravi lesioni alveolari , generalmente a carico della valvola mitrale ed aortica. In contemporanea

all'endocardite lupica può insorgere anche quella batterica acuta o subacuta. L'arterite coronarica, la trombosi e l'aterosclerosi precoce, secondaria alla terapia cronica con corticosteroidi, sono le principali cause per lo sviluppo di un infarto del miocardio. In fase attiva della malattia, si osservano anche alterazioni a carico del sangue come: anemia normocromica normocitica, anemia emolitica, leucopenia in genere con linfocitopenia e trombocitopenia. Sono stati rilevati diversi tipi di anticorpi diretti contro i fattori della coagulazione, tra i principali ritroviamo: lupus anticoagulante (LAC), anticorpi antifosfolipidi presenti in circa il 25% dei pazienti, la cui presenza è indicata da un prolungato tempo di tromboplastina parziale in vitro. Il LAC è associato alla malattia trombotica e non emorragica. Nei pazienti LAC positivi sono più frequenti le trombosi venose ed arteriose, gli infarti placentari e la trombocitopenia. Una falsa positività dei test sierologici per la sifilide, nota anche come lue, è associata alla presenza di LAC e si verifica in circa il 25% dei pazienti.

1.4 Gli esami di laboratorio

Nelle analisi sierologiche condotte su pazienti affetti da LES si ritrovano elevati titoli di autoanticorpi diretti contro una varietà di antigeni nucleari. Non tutti gli autoanticorpi rilevati sono specifici per la malattia, perché alcuni sono presenti anche in altre patologie. Infatti, il dosaggio degli ANA è utile come test di screening iniziale, ma non è caratteristico esclusivamente del lupus. Invece, gli autoanticorpi anti-dsDNA e anti-Sm si ritrovano solo nei pazienti affetti da LES. Quando la malattia è in fase attiva, dagli esami di laboratorio si evidenzia anemia e leucopenia nel 50% dei casi. Sono frequenti anche leucocitosi, causata generalmente dalle infezioni, iperyglobulinemia ed una riduzione della CH50. La determinazione della CH50 viene eseguita per ottenere informazioni sulle componenti del complemento. Nei pazienti con nefrite lupica sono presenti: proteinuria, cilindri cellulari e leucociti nelle urine. I versamenti pleurici hanno carattere di essudati, inoltre sia nel fluido pleurico che in quello cardiaco possono esserci delle cellule LE [4]. Un potenziale marker per il blocco cardiaco congenito nel lupus neonatale potrebbe essere l'anticorpo diretto contro il p200. Il p200 è una regione amminoacidica che si

sviluppa dall'amminoacido 200 a 239 nella sequenza del Ro52 , che funziona come epitopo per gli anticorpi materni anti-Ro. Si è visto che concentrazioni elevate di autoanticorpi per p200 si manifestano nella maggior parte delle madri con neonati affetti da blocco cardiaco [5].

1.5 Lupus neonatale

1.5.1 Aspetti storici

Il lupus neonatale prevede il trasferimento attraverso la placenta di anticorpi materni anti-Ro e anti-La , diretti contro il tessuto cardiaco neonatale con conseguente blocco cardiaco congenito. Fu il famoso pediatra uruguayano Luis Morquio , nel 1901 [6], a descrivere per la prima volta il blocco cardiaco. Fino agli anni settanta sono stati descritti casi di blocco cardiaco associato al LES , senza fornire altre informazioni [7-9]. Proprio in questi anni si identificarono i primi autoanticorpi , come precipitine sieriche ovvero antigeni antitessuto linfoide da immunodiffusione. In particolar modo , sono state identificate tre precipitine designate come SSA , SSB e la precipitina dell'artrite reumatoide. Negli anni 80 hanno cominciato ad emergere dei reports riguardo la possibile associazione tra autoanticorpi materni e blocco cardiaco congenito [10]. Tra gli autoanticorpi identificati erano inclusi quelli anti-SSA e anti-SSB in precedenza trovati in pazienti con LES. Nel 1983 [11] si notò che la presenza di autoanticorpi anti-SSA e anti-SSB nelle madri di bambini con blocco cardiaco congenito era quasi totale. La vera scoperta fu la presenza indipendentemente dall'età [12] di antigeni anti-SSA e anti-SSB nel tessuto cardiaco fetale e nella pelle umana , che giustificavano perfettamente le ipotesi precedentemente descritte . A quel punto si ipotizzò che questi autoanticorpi originassero dal sangue materno e che fossero passati nella circolazione fetale tramite trasporto attivo transplacentare. Nel 1996 è stato descritto il possibile ruolo del recettore Fc neonatale , conosciuto anche come recettore di Brambell codificato dal gene Fcrt [13] , nel trasporto transplacentare delle immunoglobuline [14] . Il recettore Fc si occupa anche di altre funzioni come la regolazione dell'esposizione sulle cellule dendritiche degli antigeni ristretti del complesso maggiore di

istocompatibilità di classe 1 e 2 [15-17]. Da allora è stata condotta un'ampia ricerca per chiarire gli esatti meccanismi per lo sviluppo del lupus neonatale.

1.5.2 Epidemiologia e ruolo del sesso del bambino

L'incidenza globale di lupus neonatale è sconosciuta, pur essendoci sia molti case reports che studi epidemiologici condotti da diversi paesi per identificare i vari casi. La cosa interessante è che i reports provenienti da paesi asiatici evidenziano che il fenotipo clinico di lupus neonatale sia prevalentemente cutaneo, mentre nei paesi occidentali la manifestazione principale sembra essere il blocco cardiaco congenito. Queste ipotesi non sono state ancora confermate perché i metodi di studio adottati da questi paesi sono completamente diversi. Un report giapponese mostrava un'incidenza del 86% per le manifestazioni cutanee, contro il 23% dei neonati che sviluppavano il blocco cardiaco [18]. Negli Stati Uniti le informazioni ottenute derivavano da un Registro Nazionale [19], ma non è stato possibile ricavare i dati concernenti l'incidenza della manifestazione cardiaca in questi soggetti. È opinione prevalente tra i medici statunitensi che la maggior parte dei casi di lupus neonatale sia diagnosticata come risultato di una scoperta di blocco cardiaco congenito che porterebbe a credere che questa sia la manifestazione più comune nei pazienti caucasici o almeno in quelli statunitensi. Se tutto ciò fosse vero, significherebbe avere una svolta nel ruolo sia genetico che ambientale nello sviluppo del lupus neonatale, e il fattore etnico potrebbe essere significativamente rilevante. È interessante notare che, nonostante nell'adulto le malattie autoimmuni siano predominanti in uno dei due sessi, come per il LES in cui si rileva un'incidenza del 90% dei casi nelle donne [20], non sembra esserci una grande predilezione tra maschi e femmine nel lupus neonatale. A differenza di quanto affermato prima, nel 1988 Furukama e al. hanno studiato il ruolo dell'estradiolo, estrogeno prodotto nelle ovaie, nell'influenzare il legame degli anticorpi anti-SSA e anti-SSB con i cheratinociti umani in coltura. Hanno scoperto che l'estradiolo aumentava i legami degli anticorpi sierici anti-Ro e anti-La alla superficie cellulare dei cheratinociti [21] della coltura. Si è anche notato che tra i neonati affetti da lupus con manifestazioni cutanee c'era una predominanza del sesso femminile simile a quella del lupus

eritematoso nell'adulto (11:1). La predominanza del sesso femminile non era altrettanto netta nelle manifestazioni cardiache del lupus neonatale. La conclusione è stata che gli effetti dell'estradiolo sull'interazione tra anti-Ro e anti-La e cheratinociti umani , giocano un ruolo solo nelle manifestazioni cutanee del lupus eritematoso sistemico.

1.5.3 Cosa sono Ro e La?

Ro e La sono delle ribonucleoproteine , ovvero il risultato dell'associazione di una porzione di RNA con delle proteine. In particolar modo i costituenti sono : la porzione del RNA nota come RNA-Y , la componente umana è quella compresa tra hY1 e hY5 , e un polipeptide. Le ribonucleoproteine Ro (SSA) e La (SSB) esistono come proteine solubili intracellulari , si è osservato che l'intera struttura molecolare della ribonucleoproteina Ro è di 100kDa. Sono state identificate due proteine una di 60kDa e l'altra di 52kDa [22] come determinanti antigenici della SSB-Ro associate al blocco cardiaco congenito. Invece , il determinante antigenico della SSB-La è un polipeptide di 48kDa , la cui funzione sembra essere incentrata sull'attività dell'RNA polimerasi di tipo III , nello specifico nella terminazione della trascrizione. Esiste anche un polipeptide La di 50kDa associato alle manifestazioni cutanee [23]. La presenza di entrambi gli anticorpi anti-Ro e anti-La nella madre sembra incrementare notevolmente il rischio di avere figli affetti da lupus neonatale, giacché il miocardio in sviluppo sembra essere particolarmente sensibile agli effetti di questi anticorpi poiché Ro e La sono localizzate sulle vescicole superficiali dei miocardiociti in apoptosi. Al contrario madri con basse concentrazioni di anticorpi anti-Ro scoperte con Immunoblot SDS , tecnica biochimica che permette di identificare una proteina , tendono ad avere un basso rischio di procreare figli con blocco cardiaco congenito [24].

1.5.4 Patogenesi

Non essendo ancora chiaro il ruolo degli anticorpi materni sono state formulate tre ipotesi a tal proposito :

- 1) gli anticorpi materni sono l'unico meccanismo patogenetico responsabile del lupus neonatale ,
- 2) gli anticorpi materni sono uno dei fattori necessari per lo sviluppo del lupus neonatale ,
- 3) gli anticorpi materni sono un epifenomeno del lupus neonatale non coinvolto nel processo patologico.

Nonostante la causa del lupus neonatale sia spesso attribuita alla presenza di autoanticorpi materni reattivi nei confronti del tessuto cardiaco , è più probabile che la patogenesi sia molto più complessa. Anche perché altrimenti non si spiegherebbe come mai gli autoanticorpi materni non siano reattivi contro il proprio tessuto cardiaco. Inoltre considerando come unica causa la presenza di autoanticorpi non si giustificerebbe come mai l'incidenza della positività ad anti-Ro in madri che hanno figli con blocco cardiaco congenito sia del 100% [25], ma non sia vero il contrario. Infatti , la prevalenza di blocco cardiaco nei feti di madri positive a questi anticorpi è molto bassa , con una percentuale di circa il 2% [26]. Inoltre essendo il fenotipo clinico del lupus neonatale molto variabile , probabilmente la patogenesi è multifattoriale , come succede per la maggior parte delle malattie autoimmuni , per cui probabilmente è il risultato della cooperazione di fattori genetici , ambientali , epigenetici e ormonali [27-30]. Altra questione irrisolta , una volta che gli anticorpi sono nel feto devono interagire con gli antigeni Ro e La per causare la patologia , ma com'è possibile essendo Ro e La antigeni intracellulari? Sembra che l'apoptosi abbia un ruolo fondamentale nel permettere questa interazione. E' stato dimostrato che un difetto nell'apoptosi sia coinvolto nella patogenesi del LES , del lupus indotto da farmaci e in altre malattie su base autoimmune. Invece , nel caso del lupus neonatale si è supposto che sia l'apoptosi stessa a contribuire alla

manifestazione della patologia. L'apoptosi è la morte cellulare programmata necessaria per mantenere l'omeostasi dei vari processi cellulari e dei sistemi biologici. Essendo diversa dalla necrosi, assicura che la morte cellulare avvenga in maniera organizzata, inoltre serve a ridurre la quantità di detriti nucleari disponibili per il legame con gli anticorpi in circolo. Miranda e al. hanno condotto uno studio per localizzare gli antigeni Ro e La utilizzando metodi di colorazione immunochimica. Hanno evidenziato che nelle cellule non apoptotiche il colorante di Ro e La era permeato fino a localizzarsi nel nucleo [31]. Invece, nelle cellule all'inizio dell'apoptosi e alla fine dello stesso processo il colorante era migrato alla periferia del nucleo e poi sulla superficie cellulare. Questo esperimento ha mostrato che quando le cellule cardiache entrano in fase apoptotica alcuni antigeni, inclusi Ro e La, cominciano a migrare dal nucleo alla superficie cellulare. Gli autoantigeni, espressi sulla superficie delle cellule apoptotiche, che effettuano questa traslocazione sono definiti epitopi [32], noti anche come determinante antigenico, sono quella piccola parte dell'antigene responsabile del legame con l'anticorpo. Per questo se gli anticorpi materni sono presenti nello stesso momento in cui queste cellule apoptotiche diventano utilizzabili, si forma il complesso antigene-anticorpo. I ricercatori hanno proposto che gli antigeni diventerebbero accessibili agli anticorpi materni dalla 12^a settimana gestazionale. Il legame dell'anticorpo con l'antigene non necessariamente è patologico di per sé, ma l'interazione immunologica scatena una risposta infiammatoria elevatissima che potrebbe danneggiare i tessuti cardiaci portando a blocco cardiaco e in alcuni casi a miocardite. Un'interessante scoperta ha messo in luce la $\beta 2$ glicoproteina 1, antigene bersaglio della sindrome antifosfolipidica neonatale, come fattore protettivo nello sviluppo del lupus neonatale [33] grazie alla sua capacità di inibire l'interazione degli autoanticorpi anti proteina Ro da 60kDa con le cellule apoptotiche. Nel contesto del lupus neonatale, il legame tra i recettori TRLs e l'apoptosi può creare le condizioni necessarie per lo sviluppo dell'infiammazione in tessuti specifici, portando alla manifestazione clinica del blocco cardiaco congenito. I recettori TRLs, noti anche come recettori di tipo Toll, sono una famiglia di recettori che riconoscono profili molecolari (PRR, Pattern Recognition Receptors), una classe di

recettori in grado di riconoscere determinate strutture tipiche di patogeni e microbi , implicati nella difesa dell'organismo , in particolare , dell'immunità innata [34-36]. L'interazione tra il recettore Toll-like e PRR genera una risposta rapida , ma non specifica , e relativamente debole per proteggere l'ospite dall'infezione. A causa dell'azione aspecifica dei TLRs , si potrebbe ipotizzare che nell'autoimmunità neonatale avvengono inevitabilmente e inavvertitamente dei legami con alcune macromolecole dell'ospite. Esistono dei vincoli di compartimentalizzazione che assicurano che i bersagli dei recettori TLRs siano quelli con cui effettivamente vengono in contatto. Nell'uomo esistono nove TLR funzionanti nominati TLR1- TLR9. Dal punto di vista strutturale sono delle glicoproteine integrali con una struttura extracellulare a semicerchio contenente residui di leucina e caratteristici motivi di cisteina responsabili del legame [34-36]. Alcuni sono presenti sulla membrana cellulare , deputati a riconoscere profili patogeni nell'ambiente extracellulare , mentre altri come il TLR3 , TLR7 e TLR9 sono recettori presenti sulla membrana intracellulare per cui normalmente non vedrebbero gli acidi nucleici circolanti , ma in un sistema immunitario ancora immaturo la presenza di altre componenti del sistema immunitario come le cellule B e le cellule dendritiche potrebbero davvero avere il potenziale per canalizzare e presentare queste macromolecole ai recettori TLRs in un modo che normalmente non si verificherebbe. Per cui si pensa che il recettore TLR sia coinvolto nella patogenesi del lupus [37,38], in quanto probabilmente il complesso ribonucleoproteina Ro , normalmente sequestrati nel compartimento intracellulare , possano migrare sulla superficie cellulare durante l'apoptosi e interagire con gli autoanticorpi materni che hanno attraversato la placenta. I complessi autoimmuni risultanti sono trasportati in un compartimento, dove interagiscono con i TLR7. L'attivazione dei recettori TLR7 provoca il rilascio delle cellule B autoreattive. Il risultato è una risposta interferone α dipendente diretta verso le ribonucleoproteine Ro che porta all'attivazione dei macrofagi e alla produzione di surnatanti fibrogenici che inducono la formazione del TGF β e di ET-1. IL TGF β , noto come fattore di crescita trasformante beta , è una proteina presente nello spazio extracellulare che fa parte delle citochine , mentre ET-1 conosciuta anche come endotelina -1, fa parte di una famiglia di

polipeptidi prodotti principalmente dall'endotelio che hanno un ruolo chiave nell'omeostasi vascolare. Entrambi hanno un ruolo nel processo infiammatorio poiché portano allo sviluppo della fibrosi del tessuto cardiaco con conseguente blocco congenito [39]. Uno studio eseguito su sezioni di tessuto cardiaco di neonati morti con blocco cardiaco congenito e di tessuto materno con anticorpi anti-Ro e anti-La , confrontati con tessuto cardiaco di neonati deceduti per altre cause [40] ha evidenziato il probabile ruolo del microchimerismo materno nell'insorgenza della malattia. Il microchimerismo materno è un fenomeno per cui le cellule materne che attraversano la placenta durante la gravidanza possono ancorarsi alle cellule fetali senza essere espulse , e sono capaci in alcuni casi di vivere in simbiosi con i tessuti della prole [41] per anni. In genere questo processo non crea problemi al feto e al neonato , tuttavia è possibile che queste cellule materne , nelle giuste condizioni diventino allogeniche e inducano una risposta immunitaria nel feto o nel neonato [42]. L'estensione e la tipologia di questa reazione sono ancora sconosciute e possono variare da un individuo all'altro. Alcuni hanno supposto che queste cellule agiscano effettivamente come cellule effettrici e guidino il processo autoimmune vero e proprio contro gli antigeni fetali , in particolar modo la risposta del sistema immunitario sarebbe diretta contro il tessuto e le cellule cardiache. Un'altra ipotesi è che le cellule materne siano il bersaglio di una risposta immunitaria che accentua l'attacco contro gli antigeni neonatali. Nonostante le dimensioni del campione fossero veramente piccole , furono trovate cellule materne nei cuori dei feti morti per blocco cardiaco , mentre nessuna cellula materne è stata trovata nei feti del gruppo di controllo . Inoltre in uno studio condotto su gemelli discordanti per la presenza o meno del lupus neonatale , si è scoperto che il microchimerismo materno e tra fratelli aveva una correlazione limitata alla presenza di patologie cardiache congenite [43]. Non si sa se le cellule materne presenti nella circolazione fetale siano capaci di differenziarsi ulteriormente. Gli autori hanno esaminato la possibilità che le cellule materne si differenziassero nei cardiomiociti e diventassero un bersaglio nella risposta immunitaria fetale. Un'altra possibilità proposta fu che le cellule materne possano operare nello stesso modo in cui agisce un innesto in una malattia caratterizzata dal processo "innesto contro ospite", in cui una piccola

quantità di cellule innestate dall'esterno può avere un profondo effetto sul sistema immunitario dell'ospite. Gli autori hanno anche proposto che le cellule materne possano non essere coinvolte in nessun modo nella patogenesi , ma che siano reclutate per riparare le cellule cardiache danneggiate , e che il danno avvenga con un meccanismo fisiopatologico separato da esse. Esiste anche il microchimerismo fetale , ovvero la situazione opposta , in cui le cellule fetali sempre mediante la placenta giungono nelle cellule e nei tessuti materni con i quali vivono in armonia per anni. E' interessante indagare sul ruolo effettivo di questo processo che potrebbe spiegare il miglioramento delle manifestazioni cliniche in pazienti con alcune patologie autoimmuni durante la gravidanza.

Patogenesi del lupus neonatale

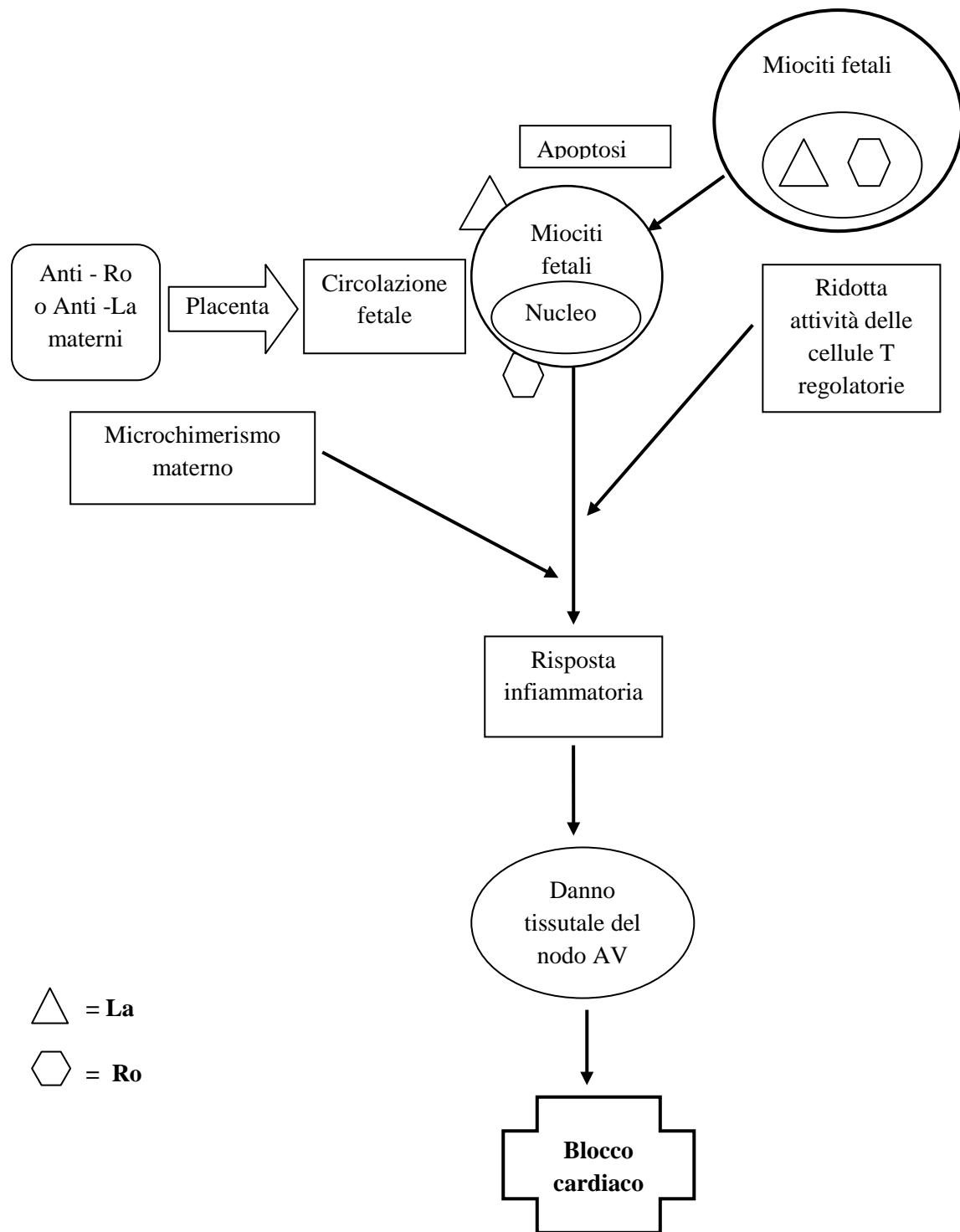


Fig. [7]

1.5.5 Blocco cardiaco congenito

Come descritto precedentemente , l'incidenza di lupus neonatale in madri positive agli autoanticorpi Ro e La è solo del 2% , tuttavia questa percentuale aumenta di circa 10 volte nelle gravidanze successive in madri che hanno dato alla luce figli affetti da lupus neonatale [44]. Inoltre , il rischio aumenta dalle 6 e alle 10 volte nelle gestazioni successive di madri che hanno procreato figli che hanno sviluppato solo le manifestazioni cutanee del lupus neonatale [45]. Siccome il blocco cardiaco congenito in questi feti può avere una progressione molto rapida e portare ad una significativa morbidità nella forma di cardiomiopatia , che a sua volta può portare a idrope fetale e morte , lo stato del cuore del feto della madre che ha avuto una storia precedente di questo tipo , deve essere costantemente e attentamente monitorato tramite ecocardiografie periodiche fetali [46]. In genere un blocco cardiaco di primo grado non progredisce a blocco cardiaco completo [47] , al contrario un blocco cardiaco di secondo grado di solito progredisce [48-50]. Uno studio effettuato su 102 neonati affetti da lupus con blocco cardiaco atrioventricolare di terzo grado , ha mostrato i seguenti risultati circa la mortalità [51] : i casi diagnosticati in utero avevano un tasso di mortalità del 43% , mentre quelli diagnosticati nel periodo neonatale o negli anni successivi del 6%. Tutti i soggetti sopravvissuti hanno avuto bisogno di un pacemaker una volta raggiunta l'età adulta. Il blocco cardiaco atrioventricolare può essere di tre tipi designati come segue : di primo , secondo o terzo livello. Il blocco atrioventricolare di primo livello è un allungamento del tempo che la corrente impiega per attraversare il sistema di conduzione cardiaco e di raggiungere il muscolo del cuore. Quello di secondo grado è caratterizzato da un difetto del sistema di conduzione elettrico del cuore e dalla mancata trasmissione di alcuni , ma non di tutti gli impulsi , dagli atri ai ventricoli. Il paziente potrebbe avvertire in maniera intermittente dei "battiti mancanti". Il blocco di terzo livello , invece , è un disturbo della trasmissione dell'impulso cardiaco , in cui si assiste ad un completo ostacolo del passaggio degli impulsi dagli atri ai ventricoli. La comunicazione tra il nodo atrio -ventricolare e il fascio di Hiss viene regolarmente inibito , quindi si ha un completo arresto dell'impulso e i ventricoli non si contraggono più. Questa condizione corrisponde a un arresto cardiaco , ma tutte le

parti del sistema di conduzione hanno un loro automatismo di scarica , per cui , dopo un periodo di latenza , una zona del sistema di conduzione inizia a generare impulsi ritmici fungendo da pacemaker e i ventricoli cominciano a contrarsi [52]. Per esaminare il significato dal punto di vista funzionale degli anticorpi materni dei neonati con blocco cardiaco congenito , Hu e al hanno dimostrato la capacità delle IgG materne nell'inibire i canali al calcio di tipo T e di tipo L. Questi canali al calcio sono importanti per avviare la corrente ionica che scatena l'attività pacemaker cardiaca. Quelli di tipo L sono importanti nella depolarizzazione durante la fase di diastole e quella di ripolarizzazione , mentre quelli di tipo T lo sono per la depolarizzazione nella fase diastolica successiva [53]. La capacità delle IgG contenenti anticorpi anti-Ro e anti-La di avere questi effetti può essere rappresentativa di una reazione immunologica crociata tra gli SSA-Ro e gli SSB-La con queste strutture pacemaker. Bouyjdin è riuscito a riprodurre in un modello murino il blocco cardiaco congenito visto negli umani affetti da lupus , iniettando nel topo femmina incinta gli autoanticorpi e a correlare le scoperte fatte sul blocco cardiaco con l'inibizione del canale al calcio di tipo L [54]. Altri ricercatori hanno utilizzato un approccio diverso e hanno provato a identificare gli anticorpi come marker biologici della malattia e a tentare di usare questa caratteristica come metodo per prevedere il rischio che il neonato possa sviluppare blocco cardiaco congenito. Nel 2008 , Stanberg ha identificato gli anticorpi per un frammento p200 dei Ro52 come un possibile elemento per prevedere il blocco cardiaco congenito [55]. Ha ottenuto il siero da 202 madri , che avevano partorito figli con blocco cardiaco atrioventricolare di secondo o terzo grado , da 177 madri affette da malattie reumatiche e da 136 donne sane donatrici di sangue , per un totale di 515 campioni. Egli ha scoperto che le madri di neonati con blocco cardiaco avevano livelli più elevati di autoanticorpo p200 rispetto agli altri due gruppi. A seconda dei livelli di concentrazione raggiunti dagli autoanticorpi p200 il valore predittivo del blocco cardiaco congenito di primo , secondo o terzo grado cambia : più la concentrazione è elevata più aumenta il rischio di blocco cardiaco di grado superiore.

1.5.6 La genetica nel lupus neonatale

Un ampio studio di associazione genomica condotto su 116 bambini e 3551 controlli ha identificato due possibili loci come alleli di rischio per il lupus neonatale [56] : 6p21 e 21q22. Sono state identificate in tutto 17 associazioni significative con il lupus neonatale. Le relazioni più forti erano in prossimità della regione MIBC , la regione tra NOTCH4 e BTNL1 , siti vicini al gene codificante per il TNF e anche al di fuori della regione HLA , sul cromosoma 21 nel locus genico 21q22 nelle vicinanze del regolatore della trascrizione . Queste regioni sono in prossimità di geni correlati all'immunità e all'apoptosi. I geni non HLA associati alle manifestazioni cardiache del lupus neonatale includono il regolatore del complemento CSMD1 e l'integrina ITGA1 [57]. Dal punto di vista materno si è scoperto che polimorfismi del gene codificante per il fattore di regolazione dell'interferone 5 , che agisce come interruttore molecolare nel controllo dell'attività d' inibizione o attivazione dell'infiammazione da parte dei macrofagi , sono associati a madri asintomatiche con alti concentrazioni di anticorpi anti-Ro e anche nella progressione del lupus eritematoso sistemico nelle madri che hanno avuto un figlio affetto da lupus neonatale [58].

CAPITOLO 6

Trattamento del lupus eritematoso sistemico in gravidanza e in allattamento

I farmaci impiegati per il trattamento del lupus permettono di controllare la patologia e al paziente di condurre una vita normale , a patto che siano assunti regolarmente. Per raggiungere quest'obiettivo , è importante la collaborazione del paziente nella comprensione e accettazione del trattamento terapeutico [1]. Fino a non molti anni fa , la terapia per questa patologia ha rappresentato un problema quasi insormontabile , tuttavia nell'ultimo periodo la prognosi è radicalmente cambiata sia in termini di qualità , che d'aspettativa di vita. Oggi il paziente affetto da LES è spesso in grado di svolgere una normale attività lavorativa ed ha una soddisfacente vita familiare e di relazione [2] . Il medico ha il compito di individuare la terapia più idonea in base ai seguenti criteri : età , sesso , stato di salute , sintomi e stile di vita. La decisione terapeutica è mirata alla soppressione della fase attiva della malattia e alla prevenzione di eventuali riacutizzazioni al fine di evitare o minimizzare i danni d'organo [1]. Bisogna sempre tener conto del rapporto rischio/beneficio soprattutto delle caratteristiche dei farmaci da impiegare , per cui è necessario valutare sia la gravità della malattia , che l'aggressività della terapia da intraprendere [2]. Nel trattamento del LES , vengono impiegati numerosi farmaci in combinazione tra loro per ottenere un'efficacia maggiore.

1.1.1 L'allattamento nelle donne affette da LES durante la terapia farmacologica

Il latte materno rappresenta il nutrimento ideale per il neonato , essendo una sospensione di proteine , grassi e zuccheri. L'aumento sempre più consistente del numero di mamme in trattamento , desiderose di allattare al seno , ha richiesto la definizione del rischio dell'utilizzo dei farmaci in questa condizione. Tutto ciò è un problema da affrontare per il pediatra , l'ostetrica e il medico di famiglia. La ricerca in questo senso fornisce un numero limitato d'informazioni sulla sicurezza dei farmaci : tuttavia la mancanza di dati scientifici non deve portare alla conclusione

che i farmaci siano incompatibili con l'allattamento. Pur non trascurando un'attenta valutazione dei farmaci impiegabili, è bene non indurre nelle pazienti falsi allarmi o decidere, senza fondate motivazioni, la sospensione dell'allattamento. Il passaggio dei farmaci nel latte avviene principalmente attraverso due meccanismi: il primo per diffusione passiva, il secondo, invece, grazie al legame con molecole di grassi o di proteine, contenute nel latte, come caseina e latte-albumina. Quindi è possibile allattare durante il trattamento farmacologico, rispettando delle regole che consentono di minimizzare l'esposizione del neonato al farmaco:

- 1) scelta del medicinale con minor rischio di tossicità,
- 2) scelta degli orari di allattamento in modo che combaciano con il momento in cui la concentrazione del farmaco nel latte è minima, ovvero assumendo la dose subito dopo l'allattamento o prima che il neonato abbia il ciclo di sonno più lungo,
- 3) se necessario, sostituzione temporanea del latte materno con quello artificiale, provvedendo alla stimolazione della ghiandola mammaria con suzione meccanica [3].

1.1.2 Che cosa influenza l'attraversamento della placenta da parte dei farmaci?

Molti farmaci assunti durante la gravidanza, possono attraversare la placenta, con esposizione dell'embrione o del feto ad effetti farmacologici e teratogeni. Per essere considerata teratogena una sostanza deve:

- 1) indurre un insieme caratteristico di malformazioni, con selettività per certi organi bersaglio,
- 2) esercitare gli effetti in un particolare stadio dello sviluppo fetale, durante il periodo dell'organogenesi degli organi bersaglio,
- 3) mostrare un'incidenza dose-dipendente [4].

I fattori critici che influenzano il passaggio dei farmaci attraverso la placenta, e il loro effetto sul feto sono :

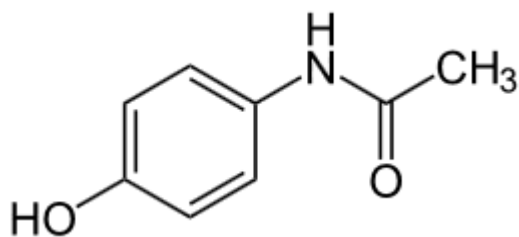
- 1) le proprietà chimico-fisiche del farmaco ,
- 2) l'entità del passaggio transplacentare e la quantità di farmaco che raggiunge il feto ,
- 3) la durata di esposizione al farmaco ,
- 4) la distribuzione del farmaco nei diversi tessuti fetali ,
- 5) lo stadio di sviluppo della placenta e del fegato all'epoca dell'esposizione al farmaco ,
- 6) gli effetti dei farmaci usati in associazione .

Come accade per altre membrane biologiche , il passaggio transplacentare dipende dalla liposolubilità e dal grado di ionizzazione del farmaco. I farmaci lipofili tendono a diffondere prontamente attraverso la placenta e a entrare nella circolazione fetale. I farmaci molto ionizzati , invece , attraversano la placenta lentamente e raggiungono nel feto concentrazioni molto basse. Anche il peso molecolare influenza la velocità e la quantità di farmaco che attraversa la placenta. I farmaci con peso molecolare di 250-500 possono attraversare facilmente la placenta, secondo la loro liposolubilità e il grado di ionizzazione , quelli con peso molecolare di 500-1000 attraversano la placenta con maggiore difficoltà , infine quelli con peso molecolare superiore a 1000 riescono ad oltrepassarla pochissimo. La velocità e l'entità del passaggio transplacentare sono influenzate anche dal grado di legame del farmaco alle proteine plasmatiche , in particolar modo all'albumina. Se un farmaco è molto liposolubile , il passaggio non è molto influenzato dal legame alle proteine plasmatiche , poiché attraversa le membrane placentari così rapidamente che la sua velocità complessiva di equilibrio non dipende dalle concentrazioni del farmaco libero , e diventa uguale da ambedue i lati. Se invece è scarsamente liposolubile ed è ionizzato , il passaggio è lento ed è probabilmente impedito dal legame alle proteine plasmatiche materne. Due meccanismi , relativi al

metabolismo fetale e placentare , contribuiscono a proteggere il feto dai farmaci presenti nel sangue materno . La placenta svolge un ruolo attivo sia come barriera semi-permeabile , che come sito di metabolizzazione di alcuni farmaci che l'attraversano. E' stato dimostrato che nel tessuto placentare avvengono diversi tipi di reazioni di ossidazione aromatica come ossidrilazione e demetilazione. Viceversa è possibile che la capacità metabolizzante della placenta possa portare alla formazione di metaboliti tossici e pertanto che la placenta possa aumentare la tossicità di alcuni farmaci [5].

1.1.3 Paracetamolo

Il paracetamolo (N-4-idrossifenilacetammide) nome commerciale Tachipirina® o Efferalgan® , appartenente alla classe degli analgesici , è il metabolita attivo della



Paracetamolo Tachipirina® Fig. [8]

fenacetina , pro-farmaco metabolizzato in acetaminofene , tolto dal commercio a causa dell' elevata nefrotossicità. E' un debole inibitore della sintesi delle prostaglandine nei tessuti periferici e

non ha effetti antiinfiammatori significativi. Viene somministrato per via orale , l'assorbimento è correlato alla velocità di svuotamento gastrico e il picco di concentrazioni ematiche viene raggiunto in 30-60 minuti. Si lega debolmente alle proteine plasmatiche ed è parzialmente metabolizzato dagli enzimi microsomiali epatici e trasformato in due metaboliti inattivi. L'emivita è di 2-3 ore ed è relativamente indipendente dalla funzionalità renale. Con quantità tossiche o patologie epatiche , l'emivita può aumentare di 2 o più volte. Sebbene sia equivalente all'aspirina , come efficacia antidolorifica e antipiretica , il paracetamolo differisce per la mancanza di proprietà anti-infiammatorie. Questo farmaco è utile per dolori da lievi a moderati come mialgia e dolori post-parto. Tuttavia da solo è una terapia inadeguata per le condizioni infiammatorie del LES , infatti viene utilizzato come antidolorifico in aggiunta alla terapia antiinfiammatoria. L'anemia emolitica e la metaemoglobinemia , riferite con l'uso

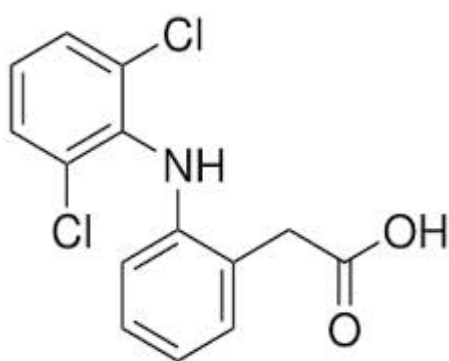
della fenacetina , sono state osservate raramente con il paracetamolo. Ai dosaggi terapeutici , può manifestarsi un leggero incremento degli enzimi epatici talvolta in assenza di ittero , inoltre è reversibile in caso di dechallenge [6], termine utilizzato in farmacovigilanza per indicare la sospensione del trattamento. Viene biotrasformato in un metabolita tossico , il parabenzochinone. Se somministrato a dosi terapeutiche, il metabolita tossico viene coniugato con il glutatione ed eliminato , per cui i rischi di epatotossicità risultano nulli , infatti non è controindicato l'uso in età pediatrica e in gravidanza. Se viene somministrato a dosi troppo elevate , il metabolita tossico , dopo aver saturato tutto il glutatione disponibile , si lega alle proteine degli epatociti e causa epatotossicità . In casi di avvelenamento si utilizzano come antidoti l'acetilcisteina in dosi elevate o il glutatione per via endovenosa. Con dosi maggiori sono state osservate vertigini , eccitazione e disorientamento , tuttavia non è il caso di questa tipologia di pazienti che assumono dosi molto basse [6]. La FDA ha inserito il paracetamolo in classe B per l'uso dei farmaci in gravidanza. La classe B comprende i farmaci i cui studi riproduttivi non hanno mostrato un rischio per il feto e per i quali non esistono studi controllati sull'uomo , oppure farmaci i cui studi sugli animali hanno mostrato un effetto dannoso oltre al decremento della fertilità , che non è stato confermato con studi controllati in donne nel 1^a trimestre e per i quali non c'è evidenza di danno nelle fasi avanzate della gravidanza [7,8]. Il farmaco è escreto nel latte materno in quantità non rilevanti , per cui sulla base dei dati di letteratura medica disponibile non è controindicato nelle donne che allattano al seno. In conclusione , il paracetamolo può essere assunto in gravidanza senza alcun rischio sia per la madre che per il feto, tuttavia la cosa migliore da fare è utilizzarlo alla minor dose possibile per il tempo strettamente necessario.

1.1.4 Farmaci antiinfiammatori non steroidei

I farmaci antiinfiammatori non steroidei vengono utilizzati soprattutto quando sono particolarmente importanti i sintomi a carico delle articolazioni , delle ossa e dei muscoli o in caso di febbre ; l'aspirina a basso dosaggio invece , viene utilizzata quando sono presenti gli anticorpi anticardiolipina , che comportano un aumentato rischio di trombosi [9] . Il meccanismo d'azione prevede l'inibizione della ciclossigenasi , enzima responsabile della produzione di tre mediatori infiammatori a partire dall'acido arachidonico. I tre mediatori sono : le prostaglandine , prostanoidei e i trombossani. Esiste il rischio , per alte dosi di questi farmaci , che agiscono sulla sintesi della prostaglandine , di una chiusura precoce del dotto arterioso del feto , con conseguente ipertensione polmonare o oligoamnios , ovvero la riduzione della quantità di liquido amniotico che può compromettere l'esito della gravidanza. I FANS , essendo le prostaglandine coinvolte nel meccanismo del parto , potrebbero prolungare la gravidanza ed il travaglio ed aumentare la perdita ematica dopo il parto ; esiste inoltre un aumentato rischio di emorragia intracranica del neonato [10]. Altri effetti collaterali sono l'ipertensione e il danno renale , per cui è necessario fare periodici controlli dell'emocromo , della funzionalità epatica e renale e della pressione arteriosa , ma certamente il più famoso tra i pazienti è rappresentato dalla gastrite , che impone un'adeguata terapia di protezione [9]. Tuttavia tutti gli inibitori di pompa protonica sono farmaci che non possono essere utilizzati , in quanto sono teratogeni , per cui l'unico rimedio è l'assunzione dei FANS a stomaco pieno. Essi devono essere utilizzati a dosi contenute e possibilmente sospesi in prossimità del termine della gravidanza. Durante l'allattamento possono essere utilizzati in quanto non raggiungono alte concentrazioni nel latte materno. Si preferisce utilizzare l'ibuprofene [11] oppure il diclofenac , il piroxicam e l'aspirina , mentre sono da escludere il diflunisal , poiché non è stata ancora accertata la possibilità di impiegarlo con sicurezza durante la gravidanza e l'allattamento , e l'indometacina. Infatti, un marcato calo della produzione dell'urina fetale è stato osservato 5 ore dopo l'assunzione del farmaco , e l'oligoidramnios si è sviluppata tra il 70-82% delle gravidanze dopo una settimana

di trattamento , tuttavia scompare dopo la sospensione del farmaco. Lo sviluppo dell'oligoidramnios è dose dipendente [12]. Inoltre un'anuria transitoria , ma anche un' anuria persistente fatale ed insufficienza renale irreversibile è stata registrata nei neonati esposti all'indometacina [13]. Altro farmaco che deve essere sempre escluso è sicuramente il fenilbutazone a causa del rischio di danni cromosomici , alterazioni dei globuli bianchi e delle piastrine [10].

Il **diclofenac** , acido-2-(2[2,6-diclorofenilammino]fenil)etanoico , nome commerciale Voltaren® o Volfast® , derivato degli acidi arilacetici è un potente



Diclofenac Voltaren® Fig. [9]

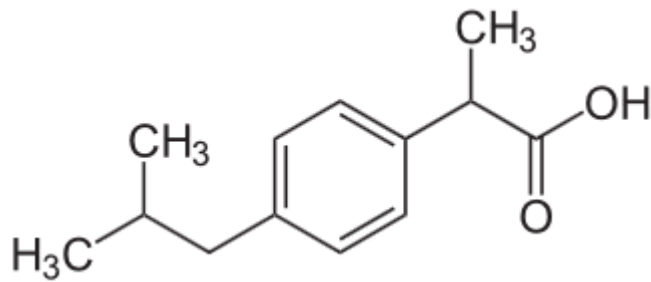
inibitore della ciclossigenasi , relativamente non selettivo , che diminuisce anche la disponibilità dell'acido arachidonico. E' dotato di proprietà antiinfiammatorie , analgesiche e antipiretiche. Il farmaco viene rapidamente assorbito per via orale, tuttavia la biodisponibilità è solo del 30-70% a

causa del metabolismo di primo passaggio. Ha un'emivita di 1-2 ore , ma tende ad accumularsi

nel liquido sinoviale , con un' emivita, in questo compartimento di 2-6 ore. Il metabolismo del farmaco ad opera dei CYP3A4 e CYP2C9 porta alla formazione di metaboliti inattivi , in modo che la funzionalità renale non influenzi significativamente la clearance del farmaco . Gli effetti collaterali comprendono dolori a carico dell'apparato gastro-intestinale , presenza di sangue occulto nelle feci e insorgenza di ulcera gastrica , pur essendo meno frequente rispetto agli altri FANS. L'aumento delle transaminasi si manifesta più spesso con questo farmaco rispetto agli altri [14].

L'**ibuprofene** , acido-2-[4-(2-metilpropil)fenilpropanoico , nome commerciale Brufen® , è un derivato dell'acido fenilpropionico , che viene rapidamente rimosso dal circolo , con emivita di 1-2 ore . E' ampiamente metabolizzato nel fegato dal CPY2C8 e CYP2C9 ed è , in piccola parte , escreto inalterato. L'ibuprofene ha attività antiinfiammatoria e analgesica , se utilizzato a basse dosi ha un' attività analgesica , ma non antiinfiammatoria. Si possono avere irritazioni gastrointestinali

anche se inferiori rispetto all'aspirina. Oltre ai sintomi gastrointestinali che possono essere modificati con l'ingestione di cibo , sono stati segnalate eruzioni cutanee ,

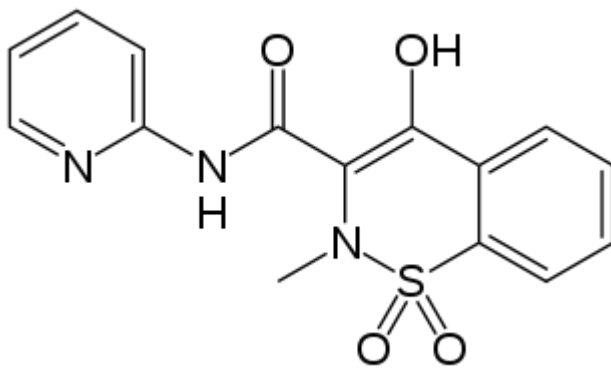


Ibuprofene Brufen® Fig. [10]

prurito , acufeni , vertigini , cefalea , meningite asettica e ritenzione di liquidi. Le interazioni con gli anti-coagulanti non sono frequenti. Rari effetti ematologici comprendono agranulocitosi e anemia aplastica [15]. Può essere utilizzato

durante la gravidanza , tuttavia tra i possibili effetti conseguenti all'utilizzo durante il terzo trimestre vi è il ritardo del parto. Essendo minima l'escrezione nel latte materno può essere impiegato durante l'allattamento seppur con cautela [16].

Il **piroxicam** , nome commerciale Feldene® , è un inibitore non selettivo delle COX , ma ad alte concentrazioni inibisce anche la migrazione leucocitaria , diminuisce la produzione di radicali liberi ed inibisce la funzione linfocitaria [17].



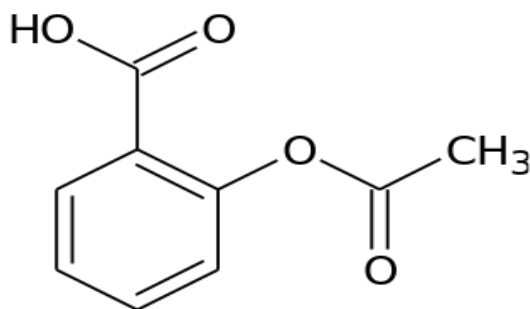
Piroxicam Feldene® Fig. [11]

Può inibire l'attività dei neutrofili apparentemente in maniera indipendente dalla sua capacità di inibire la ciclossigenasi , pertanto sono stati proposti ulteriori meccanismi d'azione antiinfiammatori , inclusa l'inibizione della collagenasi nella cartilagine [18]. Ha un'emivita media

di 50-60 ore , con una considerevole variabilità interindividuale. La lunga emivita ne permette la mono somministrazione giornaliera e probabilmente può essere somministrato anche a giorni alterni , anche se non sono stati pubblicati dati che abbiano documentato questo schema di somministrazione. E' rapidamente assorbito nello stomaco e nel tratto intestinale superiore e raggiunge 80% del picco di concentrazione plasmatica entro un'ora. E' ampiamente metabolizzato con

formazione di metaboliti inattivi e probabilmente presenta circolazione enteroepatica, che ne permette la somministrazione in condizioni di diminuzione della funzionalità renale. La tossicità prevede sintomi gastrointestinali, vertigini, acufeni, cefalee ed eruzioni cutanee [17].

L'**acido acetilsalicilico**, acido 2-(acetilossi)benzoico, nome commerciale Aspirina®, è il salicilato più importante, divenuto popolare nel 1899 quando



Acido acetilsalicilico Aspirina® Fig. [12]

furono riconosciute le sue proprietà antiinfiammatorie. Viene assorbito come tale, ha un'emivita plasmatica di 15 minuti, ed è rapidamente idrolizzato ad acido acetico e salicilato dalle esterasi dei tessuti e del sangue. Il salicilato si lega all'albumina, ma il legame è saturabile in modo che la

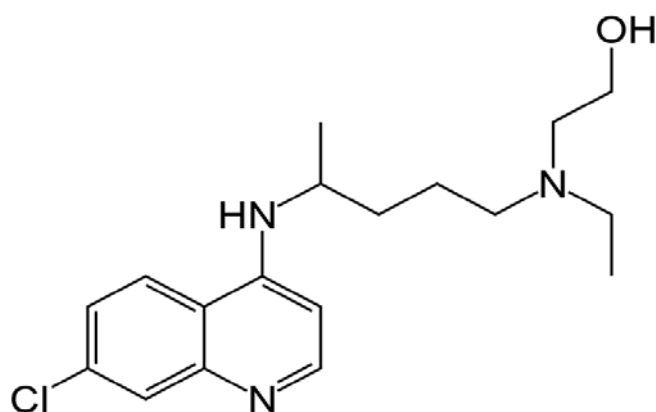
frazione libera aumenti con l'incrementare della concentrazione totale. Il salicilato può essere escreto inalterato, ma le vie metaboliche di eliminazione giungono a saturazione quando il contenuto corporeo totale supera 600 mg. L'aspirina ha effetti antiinfiammatori, analgesici, antipiretici, effetti sulle piastrine. È un inibitore non-selettivo di entrambi gli isoenzimi della COX, mentre il salicilato è un inibitore molto meno efficace di entrambe gli isoenzimi. È importante ricordare che, a differenza della maggior parte dei FANS, l'aspirina inibisce la COX in maniera irreversibile e, pertanto, anche a basse dosi, può essere efficace in alcune circostanze, come nel caso dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica. Oltre a ridurre la sintesi degli eicosanoidi, derivati dell'acido arachidonico generati dall'azione della fosfolipasi A2, l'aspirina interferisce anche con i mediatori del sistema della callicreina, enzima proteolitico di origine plasmatica e tissutale responsabile della scissione del chininogeno in callidina che diventerà la bradichinina. Quest'ultima è un enzima peptidico prodotto localmente nei tessuti dell'organismo, responsabile dei tipici sintomi dell'infiammazione, quali gonfiore, arrossamento, calore e dolore. Come risultato, l'aspirina inibisce l'adesione dei granulociti alle pareti vasali danneggiate, stabilizza i lisosomi ed inibisce la

migrazione dei leucociti polimorfi nucleati e dei macrofagi nel sito infiammatorio. L'aspirina è efficace soprattutto per ridurre il dolore di lieve o moderata intensità. Agisce perifericamente attraverso i suoi effetti sull'infiammazione, ma probabilmente deprime anche stimoli dolorifici a livello subcorticale. Inoltre, riduce anche l'iperpiressia, mentre la temperatura corporea fisiologica è solo leggermente modificata. L'effetto antipiretico dell'aspirina è probabilmente mediato sia dall'inibizione della COX, nel sistema nervoso centrale, che dall'inibizione dell'IL-1, rilasciata dai macrofagi durante gli episodi infiammatori. La caduta della temperatura è riferita a un aumento della dissipazione del calore causata dalla dilatazione dei vasi sanguigni superficiali, inoltre l'effetto antipiretico può accompagnarsi ad un'intensa sudorazione. L'aspirina influenza anche l'emostasi. Dosi singole di aspirina, circa 80 mg, producono un tempo di sanguinamento leggermente più lungo, che raddoppia se si continua la somministrazione per una settimana. Quest'alterazione è dovuta all'inibizione irreversibile della COX piastrinica, in modo che l'effetto antiplastrinico persista per 8-10 giorni, ovvero per la durata di vita delle piastrine. Proprio per questa sua capacità deve essere sospesa una settimana prima degli interventi chirurgici. Alle dosi abituali, il principale effetto sfavorevole del farmaco è l'intolleranza gastrica. Questo effetto può essere diminuito con un adatto tampone, assumendo l'aspirina ai pasti seguita da un bicchiere di acqua. La gastrite può essere dovuta all'irritazione della mucosa gastrica ad opera della compressa non sciolta, all'assorbimento dallo stomaco di salicilato non ionizzato o all'inibizione della produzione delle prostaglandine protettive. Per quanto non sia mai stata fornita la dimostrazione diretta che l'aspirina determini l'insorgenza di ulcera peptica nell'uomo, studi sia sperimentali che epidemiologici hanno chiaramente documentato che l'incidenza di ulcera gastrica e, in misura minore, di ulcera duodenale è più elevata nei soggetti che assumono dosi elevate di aspirina. Un sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore è generalmente riferito a gastrite erosiva. Ai dosaggi più elevati, i pazienti possono provare "salicilismo" che prevede vomito, acufeni, diminuzione dell'udito, e vertigini, tuttavia reversibile riducendo il dosaggio. A bassi dosaggi tossici di salicilato invece può manifestarsi alcalosi respiratoria, come risultato dell'aumento

della ventilazione. Più tardi sopravvengono acidosi per l'accumulo dei derivati dell'acido salicilico e depressione del centro respiratorio [19]. Per quanto non consigliata in gravidanza in passato, in realtà adesso viene utilizzata soprattutto nei casi di preclampsia e eclampsia [20]. In presenza di sovradosaggio accidentale è consigliata la lavanda gastrica e si dovrebbe trattare l'ipertermia. È importante mantenere un elevato volume urinario e correggere le alterazioni dell'equilibrio acido-base. Nelle intossicazioni gravi, può essere richiesta la ventilazione assistita. Infusioni di bicarbonato di sodio possono essere somministrate per alcalinizzare le urine, con aumento della escrezione di salicilato [19]. Tuttavia, va utilizzata con cautela a dosi antiinfiammatorie per evitare emorragie al feto e chiusura del dotto di Botallo nelle ultime fasi di gestazione. Viene impiegata a dosaggi bassi, inferiori a 100 mg/die in diversi protocolli ostetrici per la prevenzione di complicanze ipertensive. Durante l'allattamento viene raccomandato l'utilizzo con cautela se utilizzata ad una dose superiore a 100 mg al giorno, per la segnalazione di eventi avversi [21] tra cui l'acidosi metabolica. È escreta nel latte materno a basse concentrazioni. Relativamente più sicura quando viene utilizzata a dosaggio antiaggregante, poiché il principio attivo viene metabolizzato nel latte materno in salicilato privo di questi effetti [11]. Alte dosi di aspirina e indometacina date in prossimità del parto possono causare emorragie nel sistema nervoso centrale dei neonati [22]. Le anomalie coagulative devono essere individuate nei neonati esposti a 325-650 mg di aspirina una settimana prima del parto [23]. I FANS in questo quadro clinico sembrano offrire prevalentemente un effetto sintomatico: riducono l'infiammazione ed il dolore che esso provoca e spesso permettono il mantenimento della funzione d'organo, ma hanno ben poca efficacia sulla progressione delle lesioni ossee e cartilaginee. Pertanto l'interesse maggiore è rivolto verso la ricerca di trattamenti farmacologici che possono arrestare o almeno rallentare la progressione del quadro clinico intervenendo direttamente sui meccanismi fisiopatologici della malattia. Esiste anche un aumento del rischio di compromissione della funzione renale del feto, se i FANS vengono utilizzati dopo la 20ª settimana gestazionale. I FANS possono anche causare ritenzione di liquidi e aggravare l'ipertensione.

1.1.5 Antimalarici

Per quanto riguarda gli antimalarici la tendenza attuale è di non sospendere la somministrazione se venivano già assunti prima della gravidanza. Non sono state descritte malformazioni nei neonati, ed esiste una sola segnalazione di danni all'udito in caso di assunzione durante la gestazione [10]. Gli antimalarici, in



Idrossiclorochina Plaquenil® Fig. [13]

particolare l'**idrossiclorochina**,
nome commerciale

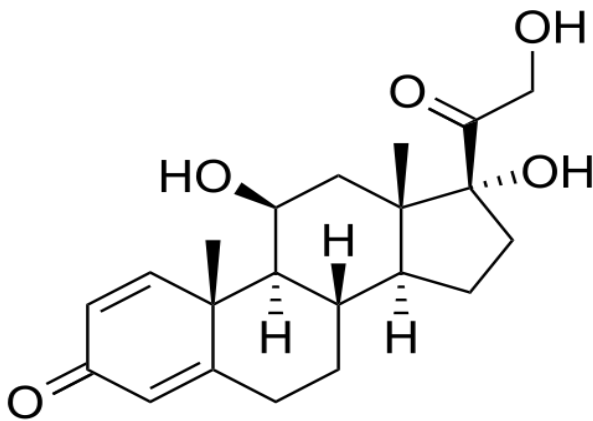
Plaquenil®, sono indicati soprattutto nell'interessamento cutaneo e del cuoio capelluto, nelle forme accompagnate da artrite, pleurite, pericardite e sintomi generali come febbre e stanchezza intensa [9]. È considerata sicura per l'utilizzo

durante la gravidanza [24,25]. Nei pazienti con LES, in particolare con anticorpi antifosfolipidici, anti-Ro e anti-La, dovrebbe essere mantenuta questa medicazione durante la gestazione [26]. Gli effetti collaterali sono abbastanza rari, dato il basso dosaggio, in ogni caso transitori e reversibili con la sospensione della terapia; possono riguardare l'apparato gastrointestinale, la cute e l'occhio, per cui vanno effettuate visite oculistiche periodiche, almeno ogni sei mesi [9]. La cloroquina e idrossiclorochina sono state usate nel trattamento dell'artrite reumatoide e del LES dagli anni 50', e la loro efficacia è stata confermata in studi accuratamente controllati. A causa della maggiore tossicità della cloroquina rispetto al suo derivato non viene utilizzata in gravidanza. Il meccanismo dell'azione antiinfiammatoria nelle affezioni reumatiche non è chiaro. Sopprimono la risposta dei linfociti T ai mitogeni, fanno diminuire la chemiotassi leucocitaria, stabilizzano le membrane lisosomiali, inibiscono la sintesi di DNA e RNA e, captano i radicali liberi; uno o più di questi effetti potrebbe essere di un certo rilievo. Le azioni di questi farmaci non si manifestano fin dopo un periodo di latenza di 12-24 settimane. Questi farmaci sono spesso utilizzati in aggiunta al trattamento con i FANS senza avere

interazione negative con gli altri farmaci impiegati contro il LES. Vengono somministrati a quei pazienti che non hanno risposto in modo ottimale ai salicilati o ai FANS [27]. Pur non essendo i farmaci di elezione nell'attacco acuto sono comunque in grado , in associazione alla terapia di attacco , di ridurre la durata della fase attiva della malattia. Gli antimalarici hanno anche una modesta attività anticoagulante e pertanto sono indicati , in associazione alla terapia classica , per i pazienti con presenza di anticorpi anticardiolipina. Possono essere utilizzati durante la gravidanza perché non hanno effetti teratogeni. Gli antimalarici sono spesso usati come risparmiatori di cortisone , in quanto la loro aggiunta nel trattamento dei pazienti in fase quiescente consente di ridurre la dose di cortisone utilizzata per il mantenimento della remissione della malattia [28]. Una casistica di oltre 100 gravidanze , in donne con malattie reumatiche tra cui il LES , trattate con questo farmaco , negli ultimi 10 anni , non ha evidenziato la comparsa di malformazioni congenite. Questi dati hanno permesso di rivalutare il farmaco che fino a pochi anni fa era considerato pericoloso. Alcuni autori ritengono compatibile l'allattamento , altri consigliano cautela in caso di terapia con somministrazione giornaliera [11]. L'effetto tossico più rilevante è sicuramente la potenziale deposizione di pigmento sulla retina. Questa problematica ha un'incidenza variabile, tuttavia richiede un attento monitoraggio oculistico e un esame periodico della campimetria visiva . Il pregio degli antimalarici è di non essere immunosoppressori e , pertanto , di non favorire potenziali infezioni e di poter ridurre i danni metabolici del cortisone. In conclusione , l'antimalarico ha un suo ruolo nel trattamento di tutte le fasi di malattia e , consentendo di risparmiare la dose totale di cortisone somministrata , previene i potenziali effetti collaterali di tale farmaco e non aggiunge una tossicità eccessiva [28].

1.1.6 Corticosteroidi

Tra i corticosteroidi è utile escludere quelli che non sono metabolizzati dalla placenta e passano , quindi nella circolazione fetale , come desametasone e

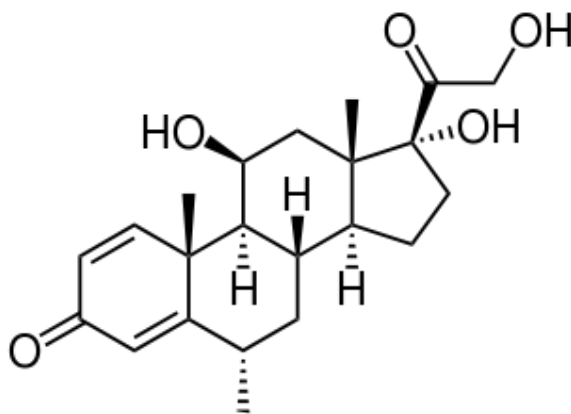


Prednisolone Deltacortene® Fig. [14]

betametasone , privilegiando prednisolone (Deltacortene®) e metilprednisolone (Urbason®) , che comunque conviene somministrare sia in gravidanza che nell'allattamento , alla minor dose possibile [10]. Sono senza dubbio i farmaci più rivoluzionari , quelli che hanno introdotto una svolta decisiva nella terapia del LES. Ancora oggi

rappresentano il cardine di ogni schema terapeutico. Essi hanno, infatti, una proprietà non posseduta da nessun altro strumento terapeutico, ovvero la capacità di bloccare rapidamente il processo infiammatorio scatenato dalla reazione immunitaria . Nelle forme di malattia lievi e moderate , gli steroidi vengono somministrati generalmente per via orale in dose unica al mattino a stomaco pieno e , non appena possibile , in dose unica a giorni alterni , in modo da limitare gli effetti

collaterali [29].



Metilprednisolone Urbason® Fig. [15]

Qualunque sia lo schema terapeutico seguito esiste una regola fondamentale : non interrompere mai bruscamente la terapia poiché si va incontro all' "effetto rimbalzo" , ovvero un rapido aggravamento dei sintomi. La lista degli effetti collaterali provocati dal trattamento steroideo protratto è lunga , e giustifica perfettamente il timore che i

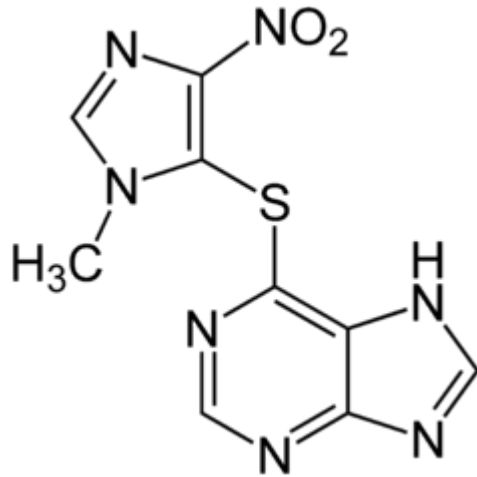
pazienti hanno nell'intraprendere questa terapia : facies lunare , aumento e redistribuzione dell'adipe , osteoporosi , necrosi della testa femorale , cataratta ,

ipertensione , riduzione della massa muscolare , fragilità della cute , arteriosclerosi , ulcera peptica . Questi effetti pur manifestandosi con un'incidenza e gravità diversa da un paziente all'altro , sono inevitabili , essendo strettamente connessi agli effetti biologici dei corticosteroidi sui processi metabolici dell'organismo. Per ridurli al minimo , oltre ad agire sulla dose giornaliera e sulla modalità di somministrazione si associano precocemente immunosoppressori o nelle forme più lievi , antimalarici o FANS [30]. I glucocorticoidi sono in grado di ridurre in maniera drastica le manifestazioni dell'infiammazione. Ciò è dovuto ai loro spiccati effetti sulla concentrazione , distribuzione e funzione dei leucociti periferici e agli effetti soppressivi sulle citochine infiammatorie e sulle chemochine , nonché su altri mediatori lipidici e glicolipidici dell'infiammazione. Il processo infiammatorio , indipendentemente dalla sua eziologia , è caratterizzato dallo stravasamento e dalla migrazione leucocitaria nei tessuti infiammati. Questi fenomeni sono mediati dall'interazione con molecole di adesione espresse sull'endotelio e sono inibiti dai glucocorticoidi. Dopo una singola somministrazione del farmaco a breve durata d'azione , la concentrazione dei neutrofili aumenta , mentre diminuisce il numero di linfociti T e B , monociti , eosinofili e basofili. Le modifiche dette , raggiungono il picco massimo , dopo 6 ore e scompaiono intorno alle 24 ore. L'aumento dei neutrofili è legato ad un incrementato afflusso dal midollo osseo e diminuita migrazione dai vasi sanguigni , con conseguente riduzione del numero di cellule nella sede dell'infiammazione. Inibiscono anche le funzioni dei macrofagi tissutali e di altre cellule presentanti l'antigene. Risulta ridotta la capacità di queste cellule di rispondere ad antigeni. Sia i linfociti che i macrofagi producono meno IL-12 e interferone γ , importanti induttori dell'attività cellulare Th1 e dell'immunità cellulo-mediata. I glucocorticoidi modulano la risposta infiammatoria riducendo la sintesi di prostaglandine , leucotrieni e del fattore di attivazione piastrinica , causata dall'attivazione della fosfolipasi A2. Nell'uomo l'attivazione del complemento non è modificata , ma i suoi effetti risultano inibiti. La produzione degli anticorpi è ridotta da forti dosi di farmaco , ma non interessata da dosi modeste , ovvero 20 mg al dì di prednisolone. I glucocorticoidi hanno effetti importanti sullo sviluppo del polmone fetale. In particolare essi stimolano le modifiche strutturali e funzionali che si hanno

verso il termine della gravidanza , inclusa la produzione di surfactante essenziale per la respirazione dell'aria atmosferica [31]. Bisogna ricordare che , quando consentito dalle condizioni cliniche , esistono delle misure dietetiche , che prevedono un' alimentazione ricca di proteine , potassio , calcio e vitamine D , povera di grassi e zuccheri e misure fisiche , come la pratica sportiva e la fisioterapia per ritardare l'insorgenza degli effetti collaterali [30]. Sono utilizzati con sicurezza durante la gestazione in quanto non arrivano al feto essendo digeriti dagli enzimi placentari. Alcuni non sono digeriti e vengono utilizzati quando si desidera che l'effetto del farmaco si svolga sul feto. Farmaci quali il prednisone e il suo metabolita prednisolone non controindicano l'allattamento , ma passano nel latte materno. Per dosi superiori a 20 mg/die di prednisone viene suggerito alla madre di attendere almeno 4 ore prima di allattare [32]. Alte dosi durante la gravidanza sono associate con un aumentato rischio di diabete , ipertensione , pre-eclampsia e rottura prematura delle membrane [33]. L'utilizzo di composti fluorurati , come il desametasone e il betametasone , dovrebbero essere limitati al singolo impiego per la maturazione del polmone fetale , in caso di parto prematuro. L'uso ripetuto è associato con la compromissione dello sviluppo neuro-psicologico nei bambini per cui dovrebbe essere evitato [34]. Nel caso del LES di grado severo , possono essere utilizzate con sicurezza dosi pulsanti di 250 o 500 mg di metilprednisolone [35].

1.1.7 Azatioprina

Questo farmaco fa parte degli agenti citotossici, farmaci che agiscono bloccando la moltiplicazione delle cellule coinvolte nella reazione immunitaria. Sono molto



Azatioprina Immunoprin® Fig. [16]

efficaci, ma, proprio per il loro meccanismo d'azione vi è sempre un periodo di latenza di settimane o mesi prima che se ne veda l'efficacia. L'azatioprina, nome commerciale Immunoprin®, è un farmaco che entra in azione molto lentamente, non prima delle 6 settimane, e a volte anche 6 mesi, usato generalmente come risparmiatore di steroidi con i quali ha un notevole effetto sinergico [30].

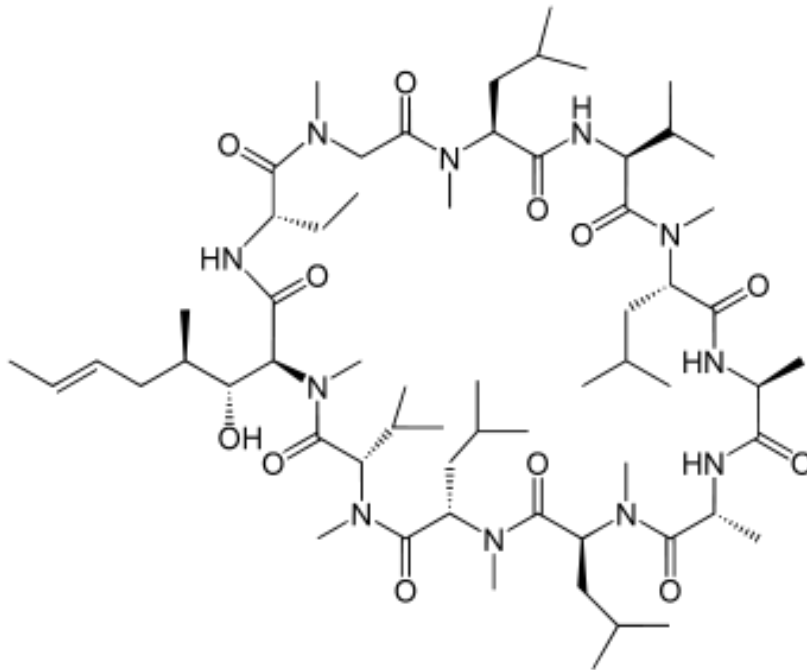
Nelle fasi di attacco, perciò i citostatici sono sempre associati agli steroidi che hanno al contrario il pregio di una notevole rapidità d'azione. L'azatioprina è un imidazolil derivato della mercaptopurina (6-mercaptopurina, 6-MP) e funziona come analogo strutturale o antimetabolita. Sebbene la sua azione sia molto probabilmente mediata dalla mercaptopurina come forma attiva, essa ha avuto come farmaco immunosoppressivo nell'uomo un più largo impiego rispetto alla stessa mercaptopurina. E' ben assorbita dal tratto gastrointestinale ed in vivo viene trasformata in primo luogo nella mercaptopurina e successivamente dalla xantina-ossidasi in acido 6-tiourico prima dell'eliminazione urinaria. In seguito alla somministrazione del farmaco, piccole quantità, come tali, vengono eliminate attraverso l'emuntorio renale, tuttavia nei pazienti anefrici o anurici si può verificare una tossicità circa 2 volte superiore.

L'immunosoppressione, sembra sia dovuta ad un'interferenza con acidi nucleici a livello delle tappe metaboliche necessarie per l'ondata di moltiplicazione cellulare che segue alla stimolazione antigenica. Essa blocca sia l'immunità cellulare che la risposta anticorpale sierica primaria e secondaria. Viene utilizzata soprattutto per il trattamento di pazienti affetti dal LES con interessamento renale e glomerulonefrite acuta, dove può essere utilizzata alla minor dose possibile [36]. Essa agisce

attraverso il suo principale metabolita , l'acido 6-tioinosinico , che inibisce la sintesi di acido inosinico e l'attività dei linfociti T e B. In molte popolazioni , il metabolismo dell'azatioprina ha una distribuzione bimodale con individui che metabolizzano il farmaco rapidamente , con una velocità di metabolizzazione del farmaco 4 volte superiore agli individui che metabolizzano il farmaco lentamente. All'interno di questi sottogruppi esiste una notevole variabilità nella clearance , per cui le dosi devono essere aumentate gradualmente [37]. La più importante azione tossica è rappresentata dalla mieloinibizione che di solito si manifesta sottoforma di leucopenia , tuttavia possono insorgere anche anemia , trombocitopenia e fenomeni emorragici. In seguito a dosi elevate sono anche possibili eruzioni cutanee , febbre , nausea , vomito , diarrea con sintomatologia gastrointestinale . Qualche volta si è avuta insorgenza di insufficienza epatica con elevati livelli plasmatici di fosfatasi alcalina e lieve ittero. Sebbene i farmaci immunosoppressori siano potenzialmente tossici per gli elementi del midollo osseo e sulle cellule progenitrici della serie rossa , gli effetti favorevoli predominano su quelli tossici. La tossicità comprende anche un aumento del rischio di neoplasie e infezioni [36]. Come in precedenza detto per il suo meccanismo d'azione colpisce non solo i linfociti impegnati nella reazione immunitaria , ma anche altre cellule dell'organismo che hanno un ritmo di proliferazione elevato quali ad esempio le cellule del sangue. Bisogna perciò sorvegliare accuratamente che i valori dei globuli rossi , globuli bianchi e delle piastrine non siano sotto i valori critici , tenendo presente che l'azione prosegue per un certo tempo anche dopo la sospensione , infatti può dare una grave aplasia midollare anche se interrotta da tempo [38]. Viene considerata sicura in gravidanza poiché il fegato fetale manca dell'enzima inosinato pirofosfato responsabile della trasformazione nella forma attiva. L'azatioprina passa velocemente attraverso la barriera placentare e sole tracce del metabolita attivo si ritrovano nel sangue fetale. Non esistono dati riguardanti l'allattamento per cui è sconsigliato [32]. La dose dovrebbe essere limitata a un massimo di 2mg/kg/die , per evitare il rischio di citopenia fetale e immunosoppressione [35].

1.1.8 Ciclosporina

E' un immunosoppressore potente , nome commerciale Sandimmun Neoral® , ottenuto da un fungo , ha rivoluzionato l'esito del trapianto d'organo evitando il



Ciclosporina Sandimmun Neoral® Fig. [17]

rigetto , inoltre è utile nel trattamento di alcuni disordini autoimmunitari . Agisce a più livelli come del resto tutti gli immunosoppressori , tuttavia ha come principale meccanismo d'azione , l'inibizione della produzione dell'IL-2 , il più importante fattore di crescita dei

linfociti T helper e delle cellule T citotossiche , non è dotata invece di attività citolitica. Questo spiega perché gli effetti immunosoppressivi e antiinfiammatori sono dipendenti dalla presenza continua del farmaco in circolo e prontamente reversibili , anche con gravi forme di riascerbazione della malattia , una volta sospesa [39]. Le principali azioni nelle malattie reumatiche , come il LES , sembrano essere dovute agli effetti sui linfociti T pur avendo effetti anche sui linfociti B. E' stata sottoposta ad un'approfondita ricerca sugli animali con risultati eccellenti. Il farmaco è un antibiotico peptidico liposolubile che sembra agire in una fase precoce della differenziazione delle cellule T venute a contatto con l'antigene e blocca la loro attivazione. Studi in vitro indicano che la ciclosporina è in grado di inibire la trascrizione dei geni dell'IL-2 , IL-3, INF- γ e di altri fattori prodotti in seguito alla stimolazione antigenica di linfociti T , senza inibire gli effetti di questi fattori su cellule T né la loro interazione con gli antigeni. L'assorbimento è molto variabile e la biodisponibilità è del 30 % . Il farmaco è lentamente e

incompletamente assorbito (20-50%) dopo somministrazione orale. Ha un'emivita di circa 24 ore , dopo somministrazione sia orale che endovenosa. La maggior parte della dose somministrata è metabolizzata ed escreta con la bile [40]. Il dosaggio impiegato nella terapia del LES è relativamente basso , utilizzato in associazione a steroidi o immunosoppressori. Questo riduce sicuramente gli effetti tossici del farmaco che hanno come bersaglio principale il fegato e il rene. Le complicanze sono infatti dose dipendenti e di norma reversibili [41]. Altri effetti tossici comprendono ipertensione , ipercaliemia , iperplasia gengivale ed irsutismo [42] . Il monitoraggio periodico dei livelli plasmatici di farmaco può essere di aiuto al fine di minimizzare questi effetti tossici. Ciò nonostante , l'impiego richiede un'attenta valutazione e deve essere affidato a mani esperte. Rimane un problema nella terapia dei pazienti con nefropatia lupica e richiede un adeguato monitoraggio per cogliere precocemente i segni di tossicità [41]. Può essere proseguita in gravidanza , alla minor dose possibile , se già impiegata prima del concepimento. Non è causa di malformazioni ma può essere tuttavia causa di complicanze ostetriche , come IUGR. Essendo stati segnalati effetti collaterali durante l'allattamento è controindicato l'allattamento al seno quando si assume il farmaco [32]. Una piccola quantità di ciclosporina è escreta nel latte . Sono stati riportati 15 casi di allattamento al seno senza effetti collaterali. Dall'analisi di 175 bambini seguiti da 1 a 12 anni , esposti in utero al farmaco hanno ottenuto questo risultato : un normale sviluppo nel 84% dei casi [43]. L'alta incidenza di prematurità probabilmente è la causa dello sviluppo di ritardo mentale osservato nel 16% dei casi. La maturazione e lo sviluppo delle cellule T , B e NK può essere compromesso nel primo anno di vita [44] , e una deplezione transitoria delle cellule B è stata descritta in molti neonati [45]. Tuttavia uno studio caso controllo sulle funzioni immunitarie di bambini nati da madri con connettiviti tissutali , trattate con farmaci immunosoppressivi tra cui la ciclosporina , ha evidenziato una normale conta delle cellule del sangue , dei livelli di immunoglobuline e della sottopopolazione dei linfociti [46].

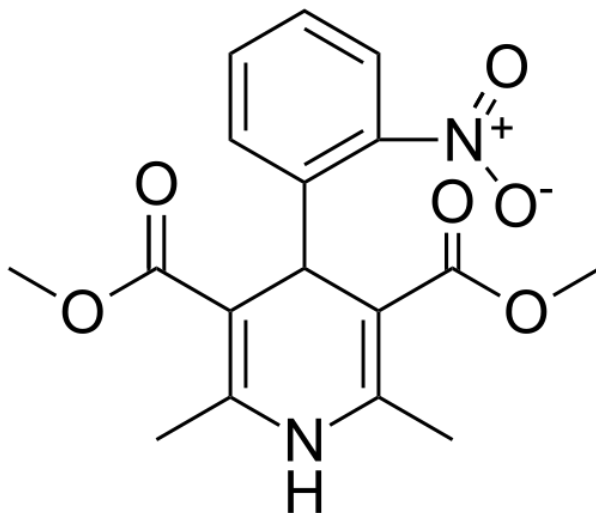
1.1.9 Farmaci utilizzati nelle patologie associate al LES

Farmaci anti-ipertensivi

I farmaci anti ipertensivi sono frequentemente necessari per il trattamento delle donne incinte affette da LES , con manifestazioni a livello renale o ad elevato rischio di pre-eclampsia. Le due categorie di farmaci utilizzati in questo campo sono i calcio e i β bloccanti.

Calcio bloccanti

I farmaci bloccanti i canali del calcio , dilatano le arteriole periferiche e riducono la pressione arteriosa. Si ritiene che nell'ipertensione il meccanismo d'azione consista



Nifedipina Adalat® Fig. [18]

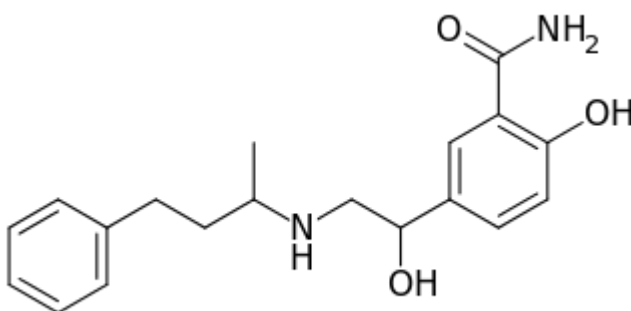
nell'inibizione dell'ingresso di calcio nella muscolatura liscia delle arterie [47]. Il blocco provocato da questi farmaci assomiglia al blocco dei canali del sodio da parte degli anestetici locali : i farmaci agiscono sulla parte interna della membrana e si legano più efficacemente ai canali delle membrane depolarizzate. Il legame con il farmaco sembra trasformare il modo di operare del

canale che passerebbe da uno stato nel quale l'apertura si verifica coerentemente dopo depolarizzazione , ad un altro nel quale queste aperture sono poco frequenti. Il risultato è una marcata riduzione nella corrente di calcio transmembrana , che si associa nel muscolo liscio ad uno stato di rilasciamento di lunga durata , e nel muscolo cardiaco ad una riduzione della contrattilità di tutto il cuore [48]. Tra questa categoria di farmaci per il trattamento dell'ipertensione nelle donne incinte affette dal LES , si utilizza la nifedipina. La nifedipina , dimetil 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4diidropiridina-3,5-dicarbossilato , nome commerciale Adalat® , fa parte della classe chimica delle 1-4 diidropiridine , che vanno ad agire sui canali del

calcio voltaggio dipendenti o VOC ad apertura lenta. Riduce l'ingresso del calcio all'interno della muscolatura cardiaca , per cui c'è una riduzione della gittata cardiaca e conseguente effetto ipotensivo , inoltre agisce sulla muscolatura dei vasi contribuendo all'effetto finale. Tuttavia , gli effetti non selettivi portano ad eventi avversi come l'insorgenza dell'edema malleolare che con la prosecuzione del trattamento scompare. La causa di tutto ciò è sconosciuta , probabilmente dovuta ad un' alterazione del collegamento tra il distretto arterioso e quello venoso. Altro distretto che risente dell'effetto del farmaco è la muscolatura liscia intestinale , provocando la stipsi a causa del rallentamento intestinale , oltre alla ritenzione urinaria , poiché anche questa muscolatura è controllata negativamente. Dopo somministrazione orale viene ampiamente assorbita dal tratto gastrointestinale. Il farmaco subisce un intenso effetto di primo passaggio a carico del fegato , che si traduce in una biodisponibilità compresa tra il 50-77 % [49]. Viene metabolizzata dal fegato ad opera del sistema del CYP450 e a livello della parete intestinale attraverso processi ossidativi che danno luogo a metaboliti farmacologicamente inattivi. Questo farmaco viene utilizzato nelle donne affette da LES per contrastare gli effetti collaterali dei corticosteroidi oppure in caso di pre-eclampsia.

***β* Bloccanti**

Sono una classe di farmaci con azione bloccante sui recettori β- adrenergici , che provocano un'inibizione del rilascio di adrenalina. Utilizzati nel trattamento



Labetalolo **Trandate®** Fig. [19]

dell'ipertensione arteriosa poiché riducono la pressione sanguigna rallentando la frequenza cardiaca e la forza di pompaggio del cuore. Inoltre sono molto utili perché riducono la proteinuria e stabilizzano la funzione renale [50]. Il farmaco appartenente a questa classe , utilizzato dalle gestanti , è il

labetalolo. Noto commercialmente come Trandate® , viene dato in clinica sotto

forma di una miscela racemica di 4 isomeri. Due di questi isomeri, SS e RS, sono inattivi, SR è un potente α bloccante e RR è un potente β bloccante. L'isomero con attività β bloccante sembra che abbia un'azione β_2 selettiva. Dopo somministrazione orale il blocco dei β recettori, che non è selettivo, è predominante, con un rapporto di attività di 3:1 nei riguardi dei recettori α . La pressione arteriosa risulta diminuita per riduzione delle resistenze periferiche, senza significative alterazioni della frequenza e della gittata cardiaca. A causa della sua attività bloccante α e β , risulta utile nel trattamento delle emergenze ipertensive [51] e nelle situazioni in cui si utilizza la nifedipina.

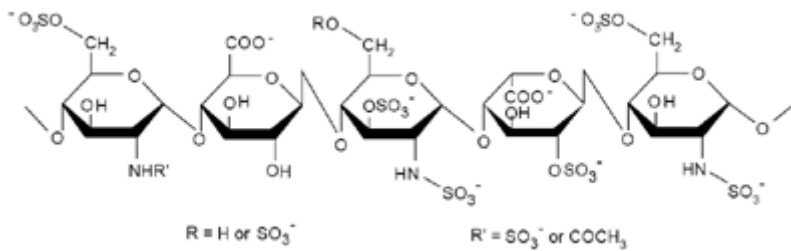
Sebbene gli ACE-inibitori non siano teratogeni nel periodo iniziale dell'organogenesi, ovvero nel primo trimestre, il protrarsi della somministrazione di questi farmaci nel secondo e nel terzo trimestre può determinare deficienza di liquido amniotico, ipoplasia della volta cranica e dei polmoni, ritardo nell'accrescimento e morte del feto, anuria e decesso neonatale. Questi effetti patologici possono essere dovuti in parte all'ipotensione fetale. Non sono controindicati nelle donne in età fertile, tuttavia una volta intrapresa la gravidanza è necessario interrompere l'utilizzo degli ACE-inibitori e sostituirli con altri antiipertensivi. Il feto non è esposto a questi effetti tossici indotti dagli ACE-inibitori se i farmaci sono sospesi durante il primo trimestre della gravidanza [52]. Sono stati riportati in caso di utilizzo di ACE inibitori ipotensione dell'arteria neonatale, difetti renali e morte.

Altra categoria di farmaci che deve essere evitata in queste circostanze è la classe dei tiazido-simili, come l'idrossiclorotiazide, generalmente utilizzati in associazione con gli antiipertensivi perché alterano il bilancio del sodio con conseguente aumento dell'efficacia nel ridurre la pressione arteriosa. Sono in grado di attraversare la placenta, ma non sono stati osservati effetti collaterali diretti sul feto. Tuttavia, se si inizia la somministrazione di questi diuretici durante la gravidanza, c'è il rischio che si verifichi una transitoria deplezione di volume che può tradursi in un'ipoperfusione della placenta. Inoltre poiché passano nel latte, dovrebbe essere evitata l'assunzione durante l'allattamento [21]. Sia i diuretici che

gli ACE-inibitori devono essere evitati soprattutto in caso di gestosi sovrapposta al LES [10].

Farmaci Anti-coagulanti

Una categoria di farmaci necessari per il trattamento delle pazienti che oltre al LES , presentano anticorpi antifosfolipidici responsabili dell'insorgenza di eventi



Eparina Fig. [20]

trombotici sono gli anticoagulanti.

L'anticoagulante di scelta in gravidanza è l'eparina , mentre per gli anticoagulanti orali , è descritta un' embrio e

fetopatia , con danni già a partire dalla 5^a settimana di gravidanza , essa sembra sicura [10]. L'eparina consiste in una miscela eterogenea di mucopolisaccaridi solforati che si lega alla superficie delle cellule endoteliali. La sua attività biologica richiede la presenza di un cofattore plasmatico ad attività inibitrice proteasica , ovvero l'antitrombina III. Inibisce i fattori proteasici della coagulazione del sangue formando con essi complessi stabili equimolari. In assenza di eparina , tali reazioni sono lente , in caso contrario sono accelerate di circa mille volte. Soltanto un terzo delle molecole presenti nelle preparazioni commerciali di eparina sono fornite di effetto acceleratore e quindi , di attività anticoagulante in quanto le altre sono prive dell'unico polisaccaride richiesto per legare con alta affinità l'antitrombina III. Tali molecole si legano fortemente all'antitrombina determinando alterazioni conformazionali dell'inibitore . Le modifiche conformazionali dell'antitrombina espongono il suo sito attivo per una più rapida interazione con le proteasi , ovvero i fattori attivanti della coagulazione. L'eparina catalizza la reazione anti-trombina proteasi senza essere consumata , essa , una volta formato il complesso anti trombina proteasi , viene nuovamente resa disponibile per legarsi a nuova antitrombina. Il sanguinamento rappresenta il principale effetto sfavorevole dell'eparina. Tale rischio può essere ridotto dall'accurato controllo del dosaggio e

dall'attento monitoraggio del tempo di tromboplastina parziale attivata (PTT). Aumentata perdita di capelli e alopecia transitoria reversibile possono conseguire all'impiego di eparina con induzione di osteoporosi e fratture spontanee. Provoca anche trombocitopenia transitoria nel 25% dei casi e trombocitopenia grave nel 5%. L'eparina è una molecola di grandi dimensioni e polare per cui non è in grado di attraversare la placenta, infatti può essere somministrata con sicurezza alle donne in gravidanza che necessitano di un trattamento anticoagulante [53]. L'eparina a causa del suo alto peso molecolare non viene escreta nel latte materno. Le eparine a basso peso molecolare hanno un'efficacia e sicurezza simile a quelle non frazionate. La comodità della gestione, l'elevato indice anti-trombotico e anti-coagulante e la prevedibile biodisponibilità ha portato ad un uso più diffuso delle eparine a basso peso molecolare rispetto a quelle non frazionate [54]. Utile l'associazione con integratori di calcio per evitare l'eccessiva demineralizzazione ossea, favorita anche dalla gravidanza. Livelli insufficienti di vitamina D durante la gravidanza sono associati all'età gestazionale del neonato [55]. Comunque, integratori di vitamina D non riducono significativamente questo rischio [56]. Un problema per le donne che ricevono farmaci che interferiscono con l'emostasi è la possibilità di sottoporsi all'anestesia spinale. Infatti, è necessario attendere almeno 12 ore dall'ultima dose di eparina a basso peso molecolare assunta affinché la procedura sia sicura [57]. Il periodo dovrebbe essere esteso a 24 ore in caso di utilizzo di eparina ad alte dosi, se assunta una o due volte al giorno.

1.1.10 Farmaci da evitare

I farmaci da escludere per il trattamento del LES durante la gravidanza e/o l'allattamento sono gli agenti che rispondono a questi criteri :

- 1) farmaci teratogeni ,
- 2) farmaci associati a segnalazioni di effetti collaterali gravi ,
- 3) farmaci senza informazioni e dati relativi alla sicurezza di impiego .

Riassumendo devono essere evitati tutti gli agenti in cui la valutazione del rischio/beneficio associato a un determinato trattamento è sbilanciata verso il rischio. Oltre ai farmaci descritti nel paragrafo precedente , i farmaci da escludere , per la loro teratogenicità e la possibilità di danni genetici a lungo termine , sono i farmaci citotossici come metotrexato e ciclofosfamide . La ciclofosfamide , nome commerciale Endoxan® , viene utilizzata in associazione agli steroidi ad elevate dosi in situazioni di emergenza come la vasculite o la sindrome da anticorpi antifosfolipidici catastrofici. E' ancora oggi , nonostante i gravi effetti collaterali caratteristici della classe di farmaci di appartenenza , il farmaco di elezione per il trattamento della glomerulo nefrite membranosa proliferativa , cambiando di fatto la prognosi di questa manifestazione e di conseguenza della malattia. Oggi la ciclofosfamide ha trovato , nel micofenolato mofetile , noto commercialmente come CellCEPT® , un utile sostituto nella terapia della nefrite lupica. Il micofenolato sembra altrettanto efficace nell' induzione e nel mantenimento della remissione della nefropatia ad ha sicuramente minori effetti tossici gravi rispetto alla ciclofosfamide. Tuttavia , non essendoci informazioni circa l'utilizzo in gravidanza e nell'allattamento è sconsigliato assumerlo in queste condizioni. Il metotrexato , nome commerciale Methotrexate® , è un farmaco meno utilizzato nel LES rispetto agli altri citostati e viene usato soprattutto in caso di insuccesso o di gravi effetti tossici della ciclofosfamide o nella piccola percentuale di pazienti con un'artrite erosiva , che consiste nella distruzione delle articolazioni , del tutto simile all'artrite reumatoide [38] . Durante l'allattamento la ciclofosfamide è controindicata per gli effetti collaterali [32] . Il metotrexato viene escreto nel latte materno in basse

concentrazioni , ma viene comunque sconsigliato l'allattamento per il rischio di accumulo nei tessuti neonatali e l'elevata probabilità di comparsa di effetti collaterali [58].

Farmaci con eventi sfavorevoli sul feto

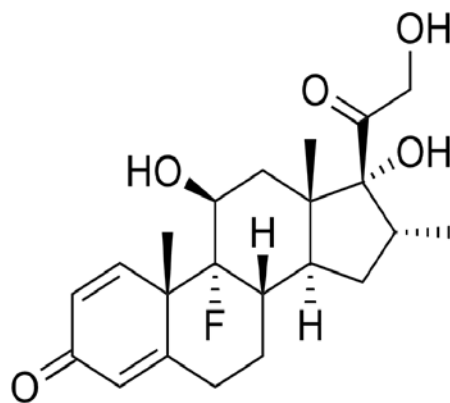
Farmaci	Trimestre	Effetto
ACE-inibitori	Tutti , specialmente il 2 ^a e il 3 ^a	Danno renale , ipoplasia della volta cranica e dei polmoni
Tiazido-simili	Tutti	Ipoperfusione della placenta
Ciclofosfamide	primo	Anomalie congenite varie
Metotrexato	primo	Malformazioni congenite multiple
Walfarin	primo	Ipoplasia del ponte nasale, condrodiplosia
Walfarin	secondo	Malformazioni del SNC
Walfarin	terzo	Rischio di emorragie. Interrompere l'uso prima del parto

Fig. [21]

1.2 Trattamento del lupus neonatale

Al momento non esiste una cura definitiva per il trattamento del LN , tuttavia nella maggior parte dei neonati i sintomi scompaiono nel giro di sei mesi , ovvero periodo di tempo affinché gli anticorpi materni , responsabili del manifestarsi dei sintomi , siano degradati. Le manifestazioni più frequenti si sviluppano a carico della cute , del fegato e a livello ematologico. Le lesioni cutanee possono essere trattate evitando l'esposizione solare , utilizzando la crema solare e i corticosteroidi per uso topico. Anche se la frequenza dell'ipopigmentazione , la telangiectasia e l'atrofia non sono ridotte dall'utilizzo di steroidi per uso topico [59]. La telangiectasia persistente , dilatazioni dei piccoli vasi che si manifestano inizialmente a livello delle congiuntive , poi si diffondono su tutta la cute , soprattutto sulle orecchie , sopra il ponte del naso , nelle pieghe del gomito e del ginocchio , può essere trattata con la terapia laser [59,60]. La prognosi a lungo termine dei neonati che presentano manifestazioni cutanee è eccellente. La considerazione più importante in questi casi , è il rischio per le madri , nelle gravidanze successive , di avere un figlio affetto da blocco cardiaco congenito [59]. Le complicazioni ematologiche più comuni sono la piastrinopenia , la neutropenia e l'anemia , mentre quelle epatobiliari comprendono un aumento degli enzimi epatici ed epatomegalia. Tali manifestazioni non rappresentano un rischio rilevante nei neonati e si risolvono spontaneamente. In alcuni casi , alte dosi di corticosteroidi per uso sistemico sono state utilizzate per malattie gravi , ma la loro efficacia non è stata dimostrata [60]. Tuttavia , il LN si presenta nella maggior parte dei casi con blocco cardiaco atrio-ventricolare isolato o associato a dotto arterioso pervio o a fibroelastosi. Per identificare il blocco cardiaco il prima possibile , quando il trattamento può portare ancora benefici , si dovrebbe mantenere monitorato il battito cardiaco fetale nelle madri positive agli anticorpi Ro dalla 16^a settimana gestazionale tramite auscultazione e scan ad ultrasuoni eseguita mensilmente , così da identificare anomalie cardiache fin dalla 20^a settimana. Ogni neonato con bradicardia evidenziata in utero dovrebbe essere sottoposto a monitoraggio cardiaco includendo l'ecocardiogramma , poiché molti neonati sviluppano gradi più severi di blocco cardiaco dopo la nascita [61]. Più del 50% dei neonati con blocco cardiaco

ha bisogno di un pacemaker entro il primo anno di vita , un terzo di essi viene operato ad un mese dal parto. Il 20% dei bambini con blocco cardiaco muore durante l'infanzia [62] e la restante parte necessita di pacemaker entro i 12 anni. L'insufficienza cardiaca associata a miocardite e blocco cardiaco di primo e secondo grado , può essere reversibile e viene trattata con una terapia a base di steroidi. Poiché il prednisolone non attraversa la placenta , deve essere utilizzato uno steroide materno come il desametasone (Decadron®) [63]. In realtà , i risultati non sono stati particolarmente soddisfacenti e questa modalità terapeutica è ancora controversa , soprattutto prendendo in considerazione i potenziali effetti collaterali



Desametasone Decadron® Fig. [22]

degli steroidi sistemici come osteonecrosi , ipertensione , aumentata suscettibilità alle infezioni , diabete e problemi di crescita [64] a cui va incontro il neonato trattato.

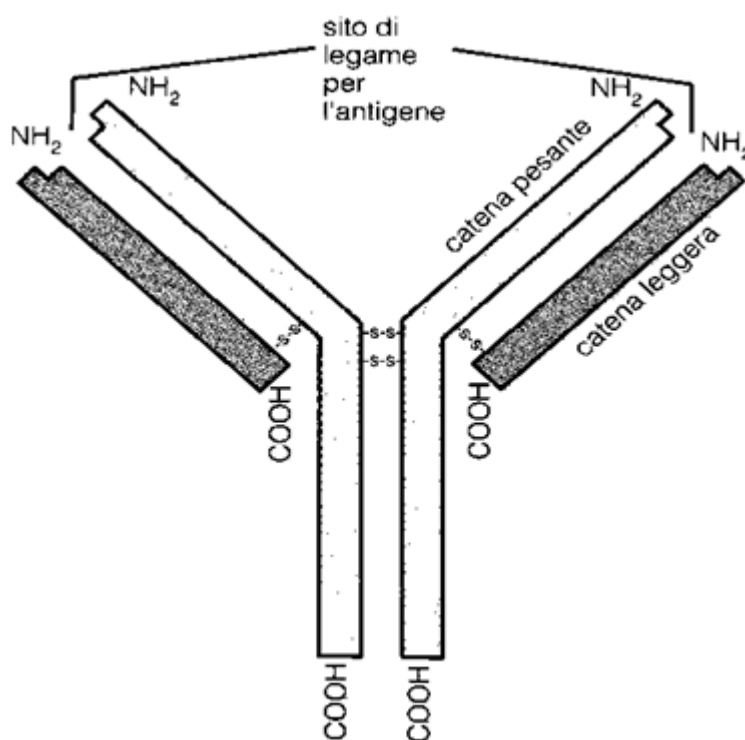
Inoltre , nella maggior parte dei case report il

trattamento orale della madre con desametasone non previene lo sviluppo del blocco cardiaco congenito completo se somministrato in seguito alla diagnosi di blocco cardiaco fetale incompleto [65]. C'è tuttavia qualche prova che gli steroidi possono essere più efficaci per trattare la comorbidità associata a insufficienza cardiaca congenita derivante dal blocco cardiaco completo come : l'edema pericardico , l'edema polmonare , ascite e idrope [66],un anormale accumulo di liquido trasudatizio nelle cavità sierose del corpo come il cavo pleurico e pericardico . Nei neonati , le cui mamme hanno assunto desametasone , sono stati registrati un aumento del rischio di IUGR , aborto e insufficienza surrenalica. Il desametasone utilizzato in neonati prematuri con malattia polmonare cronica è stato associato con ipertrofia ventricolare sinistra [67]. Per cui il trattamento ottimale di madri con anticorpi anti-SSA/Ro o con precedenti gravidanze con figli che hanno sviluppato il

blocco cardiaco congenito resta non chiaro. Gli steroidi fluorurati possono essere utilizzati , ma con evidenti preoccupazioni circa la sicurezza e l'efficacia d'impiego. Infatti i fluorurati non sono raccomandati come profilassi nelle madri ad alto rischio [68]. Un altro potenziale trattamento prevede l'utilizzo dell'immunoglobulina intravenosa (IVIg) per tre effetti. Il primo è che IVIg provoca il blocco del recettore neonatale Fc [69] , di conseguenza porta ad un' inibizione nel trasporto degli autoanticorpi materni al feto. Inoltre è un inibitore della stimolazione dei recettori Fc γ e può provocare una up regulation dell'espressione degli inibitori del recettore Fc γ sulla superficie dei macrofagi neonatali. Il terzo fattore è relativo all'effetto antinfiammatorio delle IgG sialilate nelle preparazioni IVIg [70].

Notoriamente , le immunoglobuline possiedono una porzione variabile chiamata Fab (fragment antigen binding) che si lega all'antigene (Ag) e una porzione costante costituita dalla regione Fc che lega specifici recettori cellulari (FcR) , dando luogo alla risposta effettrice. L'interazione delle IgG , come tali o all'interno di immunocomplessi , con i recettori corrispondenti Fc γ induce , normalmente , la cascata infiammatoria con innesco di molteplici processi : se le immunoglobuline sono dirette verso componenti self , questo quadro infiammatorio configura malattie autoimmuni vere e proprie. Tuttavia , quando le IgG esogene vengono somministrate in terapia ad alte dosi , la loro funzione si inverte e finiscono con l'esercitare un potente effetto anti-infiammatorio. Inizialmente si pensava che fosse dovuto a un effetto quasi meccanico di saturazione dei recettori Fc γ che non erano in questo modo più disponibili per autoanticorpi o immunocomplessi , di conseguenza si osservava uno spegnimento dell'infiammazione. Più recentemente sembra che a questo meccanismo si associno funzioni più rilevanti , mediate da una piccola , ma fondamentale frazione delle IgG, caratterizzate da una particolare porzione Fc contenente un glicano con porzione sialilata in corrispondenza della porzione α 2,6 del penultimo galattosio. Il fatto che solo una piccola frazione delle IgG , non superiore al 3% , abbia queste caratteristiche spiega perché l'azione antiinfiammatoria si esplica solo ad alti dosaggi. Si è appurato che solo le IgG con questa porzione Fc hanno questa proprietà di legarsi ai macrofagi splenici attraverso una specifica lectina calcio dipendente chiamata SIGN-R1 capace di legare i

glicani. Anche altri macrofagi ricchi di esterasi contribuiscono all'azione antiinfiammatoria in seguito all'interazione con le IgG [71]. Tuttavia, non ci sono stati trials clinici che abbiano dimostrato un grande beneficio di questa terapia nel prevenire il blocco cardiaco o nel rallentare la progressione della malattia, né se IVIg sia capace di prevenire il manifestarsi del blocco cardiaco congenito ricorrente in madri positive agli anticorpi Ro e La [72]. Uno studio prospettico che esaminava l'efficacia dell'utilizzo dell'immunoglobulina intravenosa, come terapia preventiva per i neonati a rischio, non ha evidenziato problemi riguardanti la sicurezza del suo impiego [72]. Era prevista una somministrazione tra la 12^a e la 24^a settimana gestazionale di una dose di 400 µg/kg ogni 3 settimane. Le pazienti ricevevano anche una terapia steroidea sia per via orale che per via inalatoria, ma negli esiti primari dello studio non si era vista alcuna differenza circa lo sviluppo di blocco



IgG Fig. [23]

cardiaco congenito di secondo o terzo grado. Le immunoglobuline per via endovenosa (IGEV) vengono preparate a partire da una miscela di sieri umani frazionati, ottenuti da migliaia di donatori con diverse esposizioni antigeniche. Le preparazioni in commercio sono composte principalmente da IgG, con minime quantità di IgA. Sono generalmente una terapia priva di rischi,

infatti gli effetti collaterali sono rari e includono reazioni anafilattiche, dolori muscolari, febbre, mal di testa durante l'infusione, cefalea e vomito causato da

un'irritazione meningea asettica non infettiva circa 24 ore dopo l'infusione , che si risolvono spontaneamente.

Caratteristiche del lupus neonatale

Principali manifestazioni cliniche	Fisiopatologia	Trattamento
Blocco cardiaco	Anticorpi anti-Ro e anti-La	Corticosteroidi materni durante la gestazione, stimolazione del cuore fetale
Eruzione cutanea	Anticorpi materni	Protezione solare, steroidi topici
Alterazioni epatobiliari	Anticorpi materni	Risoluzione spontanea
Citopenia	Anticorpi materni	Risoluzione spontanea

CAPITOLO 7

Terapia innovativa con farmaci biologici

1.1 Rituximab

Il rituximab , nome commerciale Mabthera® , è il primo anticorpo monoclonale approvato dalla FDA nel 1997 per il trattamento del linfoma , inoltre è stato impiegato con successo nell'artrite reumatoide. E' un anticorpo chimerico , diretto contro un antigene specifico collocato sulla superficie delle cellule B : il CD20 , con lo scopo di migliorare l'omeostasi delle cellule B attraverso la loro deplezione , attivazione del complemento e induzione dell'apoptosi [1]. Sono invece risparmiate le cellule staminali e le plasmacellule in quanto non esprimono sulla membrana cellulare il CD20. Il linfocita B svolge un ruolo importante nella patogenesi delle malattie autoimmuni , essendo capace di produrre autoanticorpi e citochine , e di attivare i linfociti T. Sappiamo , dagli studi in vitro o sui modelli animali condotti impiegando cellule B tumorali , che questo anticorpo lega le molecole CD20 sulle cellule B , provocando la riduzione del loro numero senza alterare la rigenerazione a partire dalle cellule staminali [2]. Pertanto è logico ipotizzare che un farmaco in grado di inibire i linfociti B possa svolgere un ruolo benefico nel LES. Gli eventi avversi del farmaco includono la reazione nel punto d'iniezione , rari casi di meningite , anafilassi , malattia da siero [3]e raramente la "Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva" (PML). Questa grave complicazione può svilupparsi in pazienti immunodeficienti o con malattie autoimmuni trattate con altri immunosoppressori [4]. Alcuni pazienti sviluppano anticorpi diretti contro la porzione chimerica del rituximab , che ha portato a catapultarsi alla ricerca di altri anticorpi monoclonali per il trattamento del LES. Tuttavia , rimane incerto il ruolo degli anticorpi umani anti-chimerici (HANA) nello sviluppo degli eventi avversi , alcuni autori suggeriscono che la premedicazione con gli antistaminici e il metilprednisolone possa essere sufficiente per prevenire le reazioni associate all'infusione del farmaco [5]. Le infezioni sono la maggior complicazione nel LES in quanto possono innescare la riacutizzazione della malattia , che è la principale

causa di morte , infatti in letteratura più del 32,5 % dei casi di morte associata al LES sono attribuibili alle infezioni [6]. L'infezione più frequente è la polmonite con esito peggiore , rispetto alla popolazione generale. Rimane l'incertezza se queste infezioni siano associate al rituximab , alla ciclofosfamide o alla predisposizione al LES . Un altro evento avverso è la neutropenia a esordio tardivo , e in particolar modo la linfopenia delle cellule B , deve essere tenuta particolarmente sotto controllo perché può essere associata alla ipoglobulinemia , aumentando il rischio delle infezioni gravi dopo i primi 12 mesi dal trattamento con l'anticorpo [7]. I livelli delle immunoglobuline e delle cellule B dovrebbero essere monitorati prima di programmare un nuovo ciclo terapeutico , infatti l'abbassamento dei livelli delle immunoglobuline potrebbero influenzare la decisione nel ritardare il ritrattamento. Inoltre , per aiutare a ridurre le riacutizzazioni innescate dalle infezioni , dovrebbe essere obbligatoria l'immunizzazione , dei pazienti affetti da LES trattati con il rituximab , contro l'influenza e il pneumococco. Il ruolo del rituximab , come agente in prima linea per il trattamento della nefrite lupica , rimane non chiaro. Nonostante ciò , per i pazienti con la nefrite avanzata , refrattari al trattamento convenzionale , la deplezione della cellule B rappresentano una valida opzione. Molti studi riportano i benefici nei pazienti con la nefrite proliferativa , quando lo utilizzano da solo o in associazione con altri farmaci , che prevedono un miglioramento nelle funzioni renali anche dopo anni di fallimenti con la terapia convenzionale. La deplezione di queste cellule permette anche la riduzione degli immunosoppressori e del carico degli steroidi in questi pazienti [8]. Inoltre è efficace per il trattamento della porpora trombocitopenia idiopatica , di fatti molti pazienti con il LES refrattari al trattamento per la trombocitopenia e l'anemia emolitica hanno raggiunto la completa remissione in seguito alle deplezione delle cellule B [3]. Non tutti i pazienti con gli anticorpi antifosfolipina sviluppano APS , quando succede è necessario intervenire con la somministrazione degli anticoagulanti per prevenire gli eventi trombotici. Il farmaco porta anche a una riduzione del titolo di questi anticorpi [9]. L'emorragia polmonare è rarissima ma una complicazione molto seria del LES con una mortalità superiore al 92% , anche utilizzando un regime terapeutico aggressivo con alte dosi di steroidi e ciclofosfamide. Sebbene gli studi

effettuati suggeriscono che la deplezione delle cellule B possa fornire benefici in questi pazienti , a causa della non specificità verso le plasmacellule , può non essere sufficiente per fermare la produzione degli anticorpi [10]. Per i pazienti con delle ricadute o inadatti per essere trattati con la terapia tradizionale , il rituximab sembra offrire dei benefici con un accettabile profilo di tossicità [11]. Sebbene buoni risultati siano stati raggiunti con quest'approccio , è logico utilizzarlo nelle prime fasi della malattia invece di aspettare , ed impiegarlo quando gli organi sono gravemente danneggiati e si sono verificati effetti avversi cumulativi dovuti all'impiego degli steroidi. Un'importante caratteristica del LES è l'imprevedibile riacutizzazione della malattia. La deplezione delle cellule B non è una cura definitiva per cui le ricadute possono manifestarsi. Nei pazienti affetti dal LES la relazione tra il livello di deplezione e la risposta clinica sembra essere meno uniforme rispetto all'artrite reumatoide [12]. La deficienza acquisita o ereditata del complemento e le proprietà immunologiche e farmacocinetiche del rituximab sono state proposte come alcune delle ragioni affinché i livelli del farmaco nel siero siano così variabili. Il genotipo probabilmente gioca un ruolo importante nella risposta al trattamento , per cui in futuro la farmacogenomica sarà la guida essenziale per prevedere e selezionare i pazienti che otterranno il massimo beneficio dal trattamento con il farmaco. Inoltre è necessario chiarire la relazione tra le diverse risposte di trattamento , etnia e i polimorfismi genetici per riconoscere i sottotipi di pazienti più idonei per beneficiare di questa terapia , grazie alla progettazione di una terapia più individualizzata.

1.2 Belimumab

Lo stimolatore dei linfociti B (BLyS) e il ligando inducente la proliferazione delle cellule B (APRIL), appartenenti alla superfamiglia dei ligandi del TNF, svolgono un ruolo importante nella selezione, maturazione e sopravvivenza delle cellule B e sono coinvolte nella patogenesi del LES. Insieme con il loro recettore, BLyS e APRIL, regolano l'omeostasi dei linfociti B e sono coinvolti in determinate malattie autoimmuni e nei linfomi. BLyS, anche chiamato fattore di attivazione delle cellule B (BAFF), è un fattore di sopravvivenza delle cellule B, poiché inibisce la loro apoptosi e ne favorisce la proliferazione e la maturazione, inoltre si occupa della produzione degli anticorpi e del passaggio di classe delle Ig [13]. Gli effetti mediati da APRIL sono simili a quelli del BLyS. Entrambi sono prodotte dai monociti, macrofagi, cellule dendritiche, neutrofili, dalle cellule T attivate, da alcune cellule B e dalle cellule non ematopoietiche [14]. BLyS è sintetizzato come una proteina transmembrana omotrimerica che può essere scissa in omotrimeri solubili, oppure si può trovare in forma solubile, come struttura circolante di 20 trimeri [15]. BLyS può legare tre differenti recettori che sono espressi sulle cellule B. Un recettore è il BAFF, noto anche come BAFF-R, altamente specifico per BLyS, espresso da tutte le cellule B ad eccezione delle plasmacellule del midollo osseo [16]. Esso è il recettore predominante sulle cellule B della memoria e naive [17]. Un altro recettore è definito TACI (transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor) espresso sulla superficie delle cellule B della memoria CD27+ e sulle plasmacellule del midollo osseo di breve durata. Esso gioca un ruolo negativo nella regolazione, durante la maturazione delle cellule B. Il terzo recettore denominato BCMA (B lymphocyte maturation antigen) è espresso da alcune cellule B della memoria, dal centro germinativo (GC) delle cellule B e dalle plasmacellule, e influenza la sopravvivenza delle plasmacellule del midollo osseo a lunga durata [18]. APRIL, invece, è una molecola solubile, ma può essere presente come molecola ibrida legata alla membrana [19]. Gli eterotrimeri del BLyS e dell'APRIL, composti da uno o due monomeri BLyS o due monomeri APRIL, sono comunemente presenti e tipicamente elevati nel siero dei pazienti con LES [20]. Nell'autoimmunità, l'inibizione del BLyS protegge dalla malattia, eventualmente

riducendo la sopravvivenza delle cellule B autoreattive. Questo aspetto ha portato ad assumere come bersaglio farmacologico la via BLYS/APRIL per la modulazione dell'aberrante produzione di autoanticorpi che caratterizzano le malattie autoimmunitarie. In particolare, l'inibizione del BLYS ha dimostrato, recentemente, essere efficace in uno studio clinico di fase III tanto da portare all'approvazione del belimumab, anticorpo monoclonale diretto contro BLYS, per il trattamento del LES. Questo farmaco è disponibile in Italia dal 19 marzo del 2013, sviluppato da GlaxoSmithKline, e messo in commercio con il nome Benlysta®. La classificazione ai fini della fornitura è la seguente: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili (OSP). È un anticorpo monoclonale completamente umano, che si lega alla porzione solubile del BLYS, inibendo l'attività biologica di questa proteina [21,22] poiché, impedisce l'interazione tra le cellule B e il recettore corrispondente, portando ad una significativa riduzione nel sangue delle cellule periferiche. Meccanicisticamente, non provoca l'uccisione diretta delle cellule B, perché non attiva il complemento o la citotossicità delle cellule dipendenti dagli anticorpi. Tutto ciò, è stato dimostrato da due studi clinici BLISS-52 [21] e BLISS-76 [22] randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllo di fase III che hanno coinvolto ognuno più di 800 pazienti con il LES moderatamente attivo, progettati come segue: 865 pazienti dell'Asia, sud America ed Europa dell'est trattati per 52 settimane, mentre BLISS-76 ha coinvolto 819 pazienti originari del nord America ed Europa. Entrambi gli studi, consistevano nella somministrazione intravenosa di 10mg/kg di farmaco in aggiunta all'attuale terapia standard (SOC) che prevede l'impiego di corticosteroidi, anti-malarici, FANS o altri immunosoppressori. Hanno raggiunto l'endpoint primario di efficacia, ovvero il tasso di risposta dei pazienti alla 52ª settimana di trattamento, senza peggioramento dei sintomi e/o del benessere del paziente, e senza la comparsa di nuove manifestazioni in organi precedentemente sani [23] in contrapposizione al gruppo placebo sottoposto al trattamento con la terapia tradizionale [21,22]. I pazienti con gravi alterazioni del sistema nervoso centrale o manifestazioni renali, entrambe dovute al LES, non sono stati inclusi dal trattamento. Il tasso di risposta

per il placebo , per il gruppo che riceveva 1mg/kg di anticorpo e quello che ne riceveva 10mg/kg rispettivamente sono state : 38,6%, 46,2% e 50,6% percentuali ottenute dalla combinazione dei risultati dei due studi. I risultati del BLISS-52 hanno mostrato nel gruppo che assumeva l'anticorpo rispetto al placebo miglioramenti della malattia che includono una riduzione del tempo o del rischio di riacutizzazione. Gli anticorpi circolanti anti-dsDNA , anti-Sm , anti-ribosomiali P e anticardiolipina sono significativamente diminuiti , mentre i livelli del C3 e C4 sono aumentati [24]. Alla 52^a settimana , molti pazienti di entrambi i gruppi trattati con l'anticorpo hanno mostrato un miglioramento nelle manifestazioni mucocutanee , muscoloscheletriche e immunologiche [25], purtroppo stessi risultati non sono stati ottenuti alla 76^a settimana nel BLISS-76. Tuttavia , risposte migliori e una riduzione del rischio di riacutizzazione sono state osservate sia per il trattamento di 52 che per quello di 76 settimane. Il belimumab ha mostrato la capacità di apportare elevati benefici nei pazienti con la patologia di grado severo , sierologicamente attivi o sottoposti alla somministrazione dei corticosteroidi [26]. La fatigue , una sorta di spossatezza continua , viene riportata nell'85% dei pazienti con LES e per molti di loro è il disturbo più pesante da sopportare. Nel programma di studio BLISS il trattamento con belimumab associato alla terapia standard ha registrato un miglioramento significativo della fatigue rispetto al gruppo placebo. Sebbene i pazienti con nefrite lupica grave siano stati esclusi , il 15% dei pazienti ha manifestato la nefrite lupica , tuttavia esami successivi hanno evidenziato miglioramenti nella proteinuria in seguito al trattamento con l'anticorpo rispetto al placebo [26]. Attualmente sono in corso studi clinici per valutare l'impiego del farmaco nelle manifestazioni renali. Il belimumab modula il segnale a valle del BAFF-R che nella specie umana è espresso sulle cellule B mature , sulle cellule B della memoria e sui plasmablasti CD138+ ma non sulle plasmacellule CD138+ del midollo osseo [27]. Tuttavia , questo anticorpo non modula le risposte del sistema immunitario verso i vaccini dell'influenza , del pneumococco e del tetano , tali risultati suggeriscono che le plasmacellule di lunga durata e le cellule B della memoria non sono influenzate dal trattamento con il farmaco [28]. Belimumab è bene tollerato e non esistono preoccupazioni circa la sicurezza del suo impiego

[21,22]. Comunque studi aggiuntivi sono in corso per la valutazione della sicurezza a lungo termine . Sebbene i benefici addizionali del belimumab in paragone al placebo siano modesti nei pazienti che ricevevano la terapia standard , i principali benefici sono : il mantenimento della malattia in remissione , il rallentamento della progressione della patologia , miglioramento nel tempo di riacutizzazione e la riduzione nell' utilizzo degli steroidi [29]. Di conseguenza , questo farmaco è stato approvato sia dal FDA , che dall'EMA. E' il primo farmaco a essere stato approvato per il LES dopo più di 50 anni , anche se molte domande su questo anticorpo rimangono senza risposta [30], tra le quali la possibilità d' impiego durante la gravidanza. Il farmaco può essere utilizzato in gravidanza solo se i potenziali effetti benefici materni giustificano i potenziali rischi fetali. Quando il medico , in seguito alla consultazione della paziente , decide che il rischio è troppo elevato viene sospeso il trattamento , consigliando alla paziente di attendere almeno 4 mesi dopo l'ultimo trattamento prima di tentare il concepimento. Le informazioni disponibili , circa la sicurezza d'impiego del belimumab in gravidanza , sono scarse , basate solamente su studi condotti sulle scimmie o gravidanze impreviste sviluppatasi durante le prove cliniche [19], che hanno dimostrato la capacità dell'anticorpo di attraversare la placenta , per cui l'esposizione fetale a questo agente. Attualmente un Registro Mondiale delle Gravidanze sta osservando l'esito delle gravidanze e dei neonati nelle madri esposte al farmaco durante la gravidanza con l'intento di far luce sul possibile impiego del farmaco in questa condizione.

Concludendo , la terapia farmacologica con i farmaci biologici è molto recente , per cui sono disponibili pochissime informazioni circa la sicurezza d'impiego in gravidanza. Per questo motivo oggi non vengono utilizzati , in questa condizione.

CONCLUSIONI

La gravidanza rappresenta per la donna un momento fisiologico particolare in cui , l'apparato ematologico ed immunologico subiscono una serie di modificazioni necessarie , per poter portare a completo sviluppo il prodotto del concepimento. Agli adattamenti fisiologici dell'organismo materno , si aggiunge un importante componente emotiva che caratterizza questa fase della vita femminile e di coppia. La gravidanza è un evento fisiologico che , nella maggioranza di casi , non richiede terapia farmacologica , se non un aiuto ostetrico durante il parto e un controllo dei parametri di laboratorio nel corso della gestazione , con un ruolo più sulla sfera emotiva che clinica . Caratteristiche diverse assume la gravidanza nelle donne con patologie autoimmuni croniche , in cui la malattia e i farmaci ad essa correlati possono rappresentare una situazione di impedimento e di rischio alla gestazione. Infatti , la gravidanza in donne con malattie autoimmuni è più a rischio , in termini di complicanze fetali e materne , rispetto alla popolazione generale. In passato , la preoccupazione per la salute fetale e materna ha spinto i medici ad avvisare le pazienti , con malattie autoimmuni , di evitare di fare figli e in molti casi di interrompere la gravidanza se rimanevano incinte. Le motivazioni erano rappresentate dalla difficoltà di controllo della malattia , dai danni provocati dalla stessa , dal trattamento ad essa correlato e dalla ridotta sopravvivenza delle pazienti. Adesso , il destino di entrambi è notevolmente migliorato rendendo la gravidanza un'opzione praticabile per le pazienti con disordini autoimmuni. Alcune malattie , come l'artrite reumatoide e le artriti infiammatorie , sembrano essere mitigate dalla gestazione , mentre altre , come il LES , possono peggiorare. Non esistono anticorpi patogenomici per gli aborti , tuttavia gli anticorpi antifosfolipidici e antitiroidei sono connessi a perdite fetali , mentre quelli anti-Ro/SSA sono associati con alterazioni fetali. Nel LES la prognosi fetale e materna è chiaramente associata al grado di attività della malattia in quel momento. I principi generali per la gestione delle malattie di queste pazienti durante la gravidanza includono l'assicurarsi che la malattia sia sotto controllo ed idealmente in fase di remissione prima del concepimento , tuttavia in alcuni casi la malattia insorge per la prima volta durante la gravidanza , essendo l'età fertile , il periodo con maggior incidenza di sviluppo

della patologia. Lo stato di remissione è particolarmente importante nelle pazienti che sono soggette anche a manifestazioni a carico del rene. Inoltre, è essenziale pianificare la gravidanza, cercando di intraprenderla quando la malattia è in fase di remissione da almeno sei mesi, al fine di ridurre le complicazioni. Il successo fetale dipende da un adeguato monitoraggio ottenuto attraverso ecografie ostetriche programmate, Doppler flussimetria dell'arteria uterina ombelicale ed ecocardiografia fetale. Questo monitoraggio è destinato a evidenziare un eventuale ritardo nella crescita, un parto prematuro, verificare il normale afflusso di sangue a livello fetale, per prevedere il peso alla nascita, e confermare o escludere la presenza di malformazioni cardiache. La madre deve essere seguita anche dopo il parto a causa dell'elevato rischio di riacutizzazioni post-parto, dovute anche all'assunzione discontinua dei farmaci durante la gravidanza per la preoccupazione dei possibili effetti collaterali. Capire quale trattamento farmacologico sia accettabile per le pazienti durante la gravidanza è cruciale, al fine di sviluppare un piano terapeutico capace di contrastare le riacutizzazioni della malattia. In futuro, nuovi farmaci incapaci di attraversare la placenta potrebbero fornirci una maggiore scelta per il trattamento delle pazienti in questo particolare momento. Un'appropriate consulenza sul regime di trattamento sia prima del concepimento, che durante la gestazione è fondamentale. Uno dei più importanti fattori nel garantire una gravidanza con buon esito in queste pazienti è la stretta collaborazione tra i medici specialisti materni e fetale e i reumatologi, per l'intera durata della gestazione. Nessun farmaco è senza dubbio sicuro in gravidanza ma, la sospensione di farmaci teratogeni e il mantenimento di quelli non teratogeni, come i corticosteroidi, azatioprina e idrossiclorochina è in accordo con la maggior parte dei medici. Per alcuni farmaci non esistono controindicazioni per l'allattamento al seno, dal momento che passano solo in piccola parte nel latte materno. Tuttavia, la raccomandazione è di assumere il farmaco subito dopo l'allattamento e di dilazionare la poppata successiva per un periodo corrispondente almeno all'emivita del farmaco, sostituendola con il latte artificiale. Inoltre l'assunzione dei farmaci deve essere sempre comunicata al medico, che potrà rassicurare o meno la paziente sulla sicurezza dell'allattamento per il neonato a seconda del trattamento

farmacologico al quale è sottoposta. Un aspetto da non sottovalutare nel trattamento delle malattie autoimmuni è la "terapia di contorno", quei medicinali che vengono utilizzati per contrastare gli effetti dei farmaci di elezione per il trattamento della malattia, come i protettori gastrici, la prevenzione della candidosi e dall'osteoporosi. Inoltre è necessaria una vaccinazione anti-influenzale soprattutto in quei pazienti in cui è stata asportata la milza, ed è importante una profilassi antibiotica in caso di interventi odontoiatrici e genitourinari. Oltre a ciò, nel LES è necessaria una fotoprotezione, ottenuta evitando l'esposizione ai raggi solari e utilizzando creme solari con schermo totale. La complessità del sistema immunitario è illustrata dal fatto che le nostre conoscenze sul perché, solo alcuni neonati partoriti da madri positive agli anticorpi anti-Ro e anti-La sviluppano il blocco cardiaco, sia ancora poco chiara. Sicuramente, il tasso di incidenza di bambini affetti da LES alla nascita è ridotto in quanto il sistema immunitario neonatale è inclinato verso uno stato tollerogenico, poiché non ha bisogno di imparare a fronteggiare autoantigeni, in quanto è protetto dagli anticorpi materni capaci di attraversare la placenta. Questa è la ragione dello scarso numero di casi di malattia autoimmuni neonatali, tuttavia la questione non è ancora chiara in quanto se fossero solamente gli anticorpi materni responsabili dell'insorgenza della malattia l'incidenza di danno cardiaco dovrebbe essere del 100% e non del 2% nei neonati partoriti da madri positive agli anticorpi anti-Ro e anti-La. Per questo possiamo affermare con certezza che il LES è una patologia ad eziologia multipla, sicuramente è dovuta ad una predisposizione genetica, tuttavia devono essere presenti fattori concomitanti come quelli ormonali, lo stress, alcuni farmaci e agenti infettivi per attivare incontrollatamente il sistema immunitario e far insorgere la patologia. Probabilmente il più importante aspetto del trattamento e della prevenzione dell'autoimmunità neonatale ha a che fare non tanto con i farmaci, ma piuttosto con il counseling e l'educazione. È vero che le donne con malattie autoimmuni possono intraprendere delle gravidanze, ma dovrebbero essere informate sui rischi nel modo migliore e dovrebbero essere monitorate per scoprire e risolvere eventuali problemi che appaiono nella gravidanza. Questo processo educativo non dovrebbe avvenire solo dopo che la paziente è rimasta incinta, al

contrario i potenziali genitori dovrebbero essere guidati circa i loro piani di avere una famiglia , sul tipo di contraccezione da utilizzare , sui farmaci che possono o meno essere assunti e riguardo a cosa aspettarsi dopo la nascita di loro figlio . Per terminare le ricerche future hanno il compito di chiarire la patogenesi alla base della malattia , così da identificare nuove terapie più appropriate e fornire dati sull'utilizzo in sicurezza di farmaci biologici , come il rituximab e il belimumab , anche durante la gravidanza.

Bibliografia introduzione

- [1] Gayed M, Gordon C. Pregnancy and rheumatic diseases. *Rheumatology* 2007;46(11):1634–40.
- [2] Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006;368:601–11.
- [3] Haram K, Svendsen E, Myking O. Growth restriction: etiology, maternal and neonatal outcome. A review. *Curr Women's Health Rev* 2007;3:145–60.
- [4] Watts T, Roberts I. Haematological abnormalities in the growth-restricted infant. *Semin Neonatol* 1999;4:41–54.
- [5] Black LV, Maheshwari A. Disorders of the fetomaternal unit: hematologic manifestations in the fetus and neonate. *Semin Perinatol* 2009;33:12–9.
- [6] Tincani A, Danieli E, Nuzzo M, Scarsil M, Motta M, Cimaz R, et al. Impact of in utero environment on the offspring of lupus patients. *Lupus* 2006;15:801–7.
- [7] Zen M, Ghirardello A, Iaccarino L, Tonon M, Campana C, Arienti S, et al. Hormones, immune response, and pregnancy in healthy women and SLE patients. *Swiss Med Wkly* 2010;140:187–201.
- [8] Raghupathy R, Kalinka J. Cytokine imbalance in pregnancy complications and its modulation. *Front Biosci* 2008;13:985–94.
- [9] Keeling SO, Oswald AE. Pregnancy and rheumatic disease: “by the book” or “by the doc”. *Clin Rheumatol* 2009;28:1–9.
- [10] Tincani A, Cavazzana I, Ziglioli T, Lojaco A, De Angelis V, Meroni P. Complement activation and pregnancy failure. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;39:153–9.
- [11] Carp HJA, Meroni PL, Shoenfeld Y. Autoantibodies as predictors of pregnancy complications. *Rheumatology* 2008;47:6–8.
- [12] Marai I, Carp HJA, Shai S, Shabo R, Fishman G, Shoenfeld Y. Autoantibody panel screening in recurrent miscarriages. *Am J Reprod Immunol* 2004;51:235–40.

Bibliografia capitolo 1

- [1] Petri M. Pregnancy in SLE. *Baillie`re's Clinical Rheumatology* 1998; 12: 449–476.
- [2] Buyon JP, Kalunian KC, Ramsey-Goldman R, et al. Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus* 1999; 8: 677–684.
- [3] Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, Stewart J & McDonald J. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis and Rheumatism* 1993; 36: 1392–1397.
- [4] Petri M. Pregnancy in SLE. *Baillie`re's Clinical Rheumatology* 1998; 12: 449–476.
- [5] Buyon JP, Cronstein BN, Morris M, Tanner M & Weissmann G. Serum complement values (C3 and C4) to differentiate between systemic lupus activity and pre-eclampsia. *American Journal of Medicine* 1986; 81: 194–200.
- [6] Ginsberg JS. Thromboembolism and pregnancy. *Thrombosis and Haemostasis* 1999; 82: 620–625.
- [7] Branch DW & Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstetrics and Gynecology* 2003; 101: 1333–1344.
- [8] Ginsberg JS & Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003; 1: 1435–1442.
- [9] Shehata HA, Nelson-Piercy C & Khamashta MA. Management of pregnancy in antiphospholipid syndrome. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2001; 27: 643–659.
- [10] Ostensen M & Villiger PM. Immunology of pregnancy—pregnancy as a remission inducing agent in rheumatoid arthritis. *Transplant Immunology* 2002; 9: 155–160.
- [11] Barrett JH, Brennan P, Fiddler M & Silman A. Breast-feeding and postpartum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2000; 43: 1010–1015.
- [12] Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2002; 16: 707–722.
- [13] Nelson JL & Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1997; 23: 195–212.
- [14] Gran JT & Ostensen M. Spondyloarthritides in females. *Baillie`re's Clinical Rheumatology* 1998; 12: 695–715.
- [15] Li DK, Liu L & Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *British Medical Journal* 2003; 327: 368–372.
- [16] Auzary C, Huang DT, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D & Piette JC. Pregnancy in patients with Wegener's granulomatosis: report of five cases in three women. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2000; 59: 800–804.
- [17] Priori R, Tomassini M, Magrini L, et al. Churg-Strauss syndrome during pregnancy after steroid withdrawal. *Lancet* 1998; 352: 1599–1600.

- [18] Wechsler B, Genereau T, Biousse V, et al. Pregnancy complicated by cerebral venous thrombosis in Behcet's disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995; 173: 1627–1629.
- [19] Sharma BK, Jain S & Vasishta K. Outcome of pregnancy in Takayasu arteritis. *International Journal of Cardiology* 2000; 75(supplement 1): S159–S162.
- [20] Pisa FE, Bovenzi M, Romeo L, et al. Reproductive factors and the risk of scleroderma: an Italian casecontrol study. *Arthritis and Rheumatism* 2002; 46: 451–456
- [21] Artlett CM. Microchimerism and scleroderma: an update. *Current Rheumatology Reports* 2003; 5: 154–159.
- [22] Steen VD. Scleroderma and pregnancy. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1997; 23: 133–147.
- [23] Brown AN & Bolster MB. Scleroderma renal crisis in pregnancy associated with massive proteinuria. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2003; 21: 114–116.
- [24] Polak M, Le Gac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Leger J, Toubert ME, et al. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Grave's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18(2):289–302.
- [25] Ghazeeri GS, Kutteh WH. Autoimmune factors in reproductive failure. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13:287–91.
- [26] Marai I, Carp HJA, Shai S, Shabo R, Fishman G, Shoenfeld Y. Autoantibody panel screening in recurrent miscarriages. *Am J Reprod Immunol* 2004;51:235–40.
- [27] Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 2004;150:751–5.
- [28] Nambiar V, Jagtap VS, Sarthi V, Lila AR, Kamalanathan S, Bandgar TR, et al. Prevalence and impact of thyroid disorders on maternal outcome in Asian–Indian pregnant women. *J Thyroid Res* 2011;
- [29] Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, Kolibianakis EM, Negro R, Tarlatzis BC, et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2010;162:643–52.
- [30] Girling J. Thyroid disease in pregnancy. *Hosp Med* 2000;61(12):834–40.
- [31] Lauberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Treatment of Graves' hyperthyroidism with thionamides-derived drugs: review. *Eur J Endocrinol* 2009;160(1):1–8.
- [32] Kennedy RL, Malabu UH, Jarrod G, Nigam P, Kannan K, Rane A. Thyroid function and pregnancy: before, during and beyond. *J Obstet Gynaecol* 2010;30(8): 774–83.
- [33] Ferguson CB, Mashsud-Dornan S, Patterson RN. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *BMJ* 2008;337:170–3.
- [34] Cornish J, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007;56(6):830–7.
- [35] Subhani JM, Hamilton MI. Review article: the management of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1039–53.
- [36] Israeli E, Grotto I, Gilburd B, Balicer RD, Wiik A, Shoenfeld Y. Anti-saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel disease. *Gut* 2005;54:1232–6.
- [37] Carp HJA, Meroni PL, Shoenfeld Y. Autoantibodies as predictors of pregnancy complications. *Rheumatology* 2008;47
- [38] Norgard B, Pedersen L, Christensen LA, Sorensen HT. Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1406–13.
- [39] Morales M, Berney T, Jenny A, Morel P, Extermann P. Crohn's disease as a risk factor for the outcome of pregnancy. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1595–8. –42.
- [40] Nielson OH, Andreasson B, Bondesen S, Jacobsen O, Jarnum S. Pregnancy in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1984;19:724–32.
- [41] Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, Hébuterne X, Lerebours E, Lémann M, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut* 2011;60:198–203.
- [42] Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006;55:i36–58.
- [43] Haq Ai, Sahai A, Hallwoth S, Rampton DS, Dorudi S. Synchronous colectomy and caesarean section for fulminant ulcerative colitis: case report and review of the literature. *Int J Colorectal Dis* 2006;21:465–9.
- [44] Whelton MJ, Sherlock S. Pregnancy in patients with hepatic cirrhosis. Management and outcome. *Lancet* 1968;2:995–9.
- [45] Schramm C, Herkel J, Beuers U, Kanzler S, Galle PR, Lohse AW. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006;101: 556–60..

- [46] Candida L, Marquez J, Espinoza LR. Autoimmune hepatitis and pregnancy: a rheumatologist's dilemma. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:49–56.
- [47] Goh SK, Gull SE, Alexander GJM. Pregnancy in primary biliary cirrhosis complicated by portal hypertension: report of a case and review of the literature. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:760–2.
- [48] Linardaki G, Cherouvim E, Goni G, Boki KA. Intravenous immunoglobulin treatment for pregnancy-associated dermatomyositis. *Rheumatol Int* 2011;31:113–5.
- [49] de Man YA, Hazes JMW. Pregnancy in rheumatic diseases: an overview. In: de Man, Hazes DA, Woo P, Glass D, Breedveld FC, editors. *Oxford Textbook of Rheumatology 3rd Edition (updated 2009)*. Oxford University Press; 2004. p. 117–25.
- [50] Tincani A, Nuzzo M, Motta M, Zatti S, Lojacono A, Faden D. Autoimmunity and pregnancy: autoantibodies and pregnancy in rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1069:346–52.
- [51] Tincani A, Nuzzo M, Motta M, Zatti S, Lojacono A, Faden D. Autoimmunity and pregnancy: autoantibodies and pregnancy in rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1069:346–52.
- [52] Vánca A, Panyi A, Constantin T, Zeher M, Dankó K. Pregnancy outcome in idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatol Int* 2007;27:435–9.
- [53] D. Erkan, L. Sammaritano, New insights into pregnancy-related complications in systemic lupus erythematosus, *Curr. Rheumatol. Rep.* 5 (2003) 357–363.
- [54] M.R. Toglia, J.G. Weg, Venous thromboembolism during pregnancy, *N. Engl. J. Med.* 335 (1996) 107–114.
- [55] J.D. Heckman, R. Sassard, Musculoskeletal considerations in pregnancy, *J. Bone Joint Surg. Am.* 76 (1994) 1720–1730.
- [56] M.H. Bahrami, S.M. Rayegani, M. Fereigouni, et al., Prevalance and severity of carpal tunnel syndrome (CTS) during pregnancy, *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 45 (2005) 123–125.
- [57] C.J. Lund, J.C. Donovan, Blood volume during pregnancy. Significance of plasma and red cell volumes, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 98 (1967) 394–403.
- [58] R.F. Burrows, J.G. Kelton, Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants, *N. Engl. J. Med.* 319 (1988) 142–145.
- [59] I. Francalanci, A. Comeglio, A. Liotta, et al., D-dimer plasma levels during normal pregnancy measured by specific ELISA, *Int. J. Clin. Lab. Res.* 27 (1997) 65–67.

Bibliografia capitolo 2

- [1] Li DK, Liu L & Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *British Medical Journal* 2003; 327: 368–372.
- [2] M. Østensen, F. Forger, Management of RA medications in pregnant patients, *Nat. Rev. Rheumatol.* 5 (2009) 382–390.
- [3] Dekker G & Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; 357: 209–215.
- [4] K.M. Groom, A.H. Shennan, B.A. Jones, P. Seed, P.R. Bennett, TOCOX—a randomised, double-blind, placebo-controlled trial of rofecoxib (a COX-2-specific prostaglandin inhibitor) for the prevention of preterm delivery in women at high risk, *BJOG* 112 (2005) 725–730.
- [5] H. Lim, B.C. Paria, S.K. Das, et al., Multiple female reproductive failures in cyclooxygenase 2-deficient mice, *Cell* 91 (1997) 197–208.
- [6] Stanfield KM, Bell RR, Lisowski AR, English ML, Saldeen SS, Khan KN. Expression of cyclooxygenase-2 in embryonic and fetal tissues during organogenesis and late pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003;67:54–58.
- [7] Van der Heijden B, Gubler MC. Renal failure in the neonate associated with in utero exposure to non-steroidal anti-inflammatory agents. *Pediatr Nephrol.* 1995;9:675.
- [8] Petri M. Pregnancy in SLE. *Baillie`re’s Clinical Rheumatology* 1998; 12: 449–476.
- [9] Parke A & West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology* 1996; 23: 1715–1718.
- [10] Motta M, Tincani A, Faden D, Zinzini E, Lojacono A, Marchesi A, Frassi M, Biasini C, Zatti S, Chirico G. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol.* 2005;25:86–89.
- [11] Phillips-Howard PA, Wood D. The safety of antimalarial drugs in pregnancy. *Drug Safety.* 1996;14:131–145.
- [12] Petri M. Pregnancy in SLE. *Baillie`re’s Clinical Rheumatology* 1998; 12: 449–476.
- [13] L. Park-Wyllie, P. Mazzotta, A. Pastuszak, et al., Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies, (2000) *Teratology* 62 385–392.

- [14] Khamashta MA, Ruiz-Irastorza G & Hughes GR. Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1997; 23: 15–30.
- [15] B. Bar Oz, R. Hackman, T. Einarson, et al., Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis, (2001) *Transplantation* 71 1051–1055.
- [16] Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, et al. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1996; 14: 131–136.
- [17] Empson M, Lassere M, Craig JC & Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 99: 135–144.
- [18] Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA & Hughes GR. Heparin and osteoporosis during pregnancy: 2002 update. *Lupus* 2002; 11: 680–682.
- [19] Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992; 166: 1318–1323.
- [20] Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, et al. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993; 169: 1411–1417.
- [21] Tincani A, Branch W, Levy RA, et al. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003; 12: 524–529.
- [22] M. Cassina, et al., Pregnancy outcome in women exposed to leflunomide before or during pregnancy, *Arthritis Rheum*(2012) 64, 2085–2094.
- [23] N.M. Sifontis, L.A. Coscia, S. Constantinescu, et al., Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus, (2006) *Transplantation* 82 1698–1702.
- [24] Huang DL, Amoura Z, Duhaut P, et al. Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. *Journal of Rheumatology* 2002; 29: 2571–2576.
- [25] Khamashta MA & Hughes GR. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology* 1996; 8: 424–429.
- [26] Branch DW & Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstetrics and Gynecology* 2003; 101: 1333–1344.

Bibliografia capitolo 3

- [1] Livio Zanolo, Barcellona Eliana, Zacchè Gabrio, *Ginecologia e ostetricia con tavole di F.H. Netter* Pag 526, Milano, Elsevier Masson srl, 2007.
- [2] Kenneth J Leveno, Gary F Cunningham, Norman F Gant Steven L. Bloom, *Manuale di ostetricia* Pag 46, Milano, Mc Graw Hill, 2004.
- [3] Giuseppe Pescetto, Luigi De Cecco, Domenico Pecorari, Nicola Ragni, *Ginecologia e ostetricia seconda ristampa* Pag 1800-1802, Roma, Società editrice universo, 2004.
- [4] Branch DW & Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstetrics and Gynecology* 2003; 101: 1333–1344.
- [5] Khamashta MA, Ruiz-Irastorza G & Hughes GR. Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1997; 23: 15–30.
- [6] Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1994; 20: 87–118.
- [7] Tomasi TB (1977). "Structure and function of alpha-fetoprotein". *Annual review of medicine* 28: 453–65.
- [8] Mizejewski GJ (May 2001). "Alpha-fetoprotein structure and function: relevance to isoforms, epitopes, and conformational variants". *Experimental biology and medicine* (Maywood, N.J.) 226 (5): 377–408.
- [9] Wilson D. , *Manuale di Tecniche Diagnostiche ed Esami di Laboratorio* , ed. Italiana, Milano, McGraw-Hill, 2008 pag. 671
- [10] Black CM & Stevens WM. Scleroderma. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1989; 15: 193–212.
- [11] Scarpinato L & Mackenzie AH. Pregnancy and progressive systemic sclerosis. Case report and review of the literature. *Cleveland Clinical Quarterly* 1985; 52: 207–211.
- [12] Kaplan D. Fetal wastage in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* 1986; 13: 875–877.
- [13] Steen VD & Medsger Jr. TA. Fertility and pregnancy outcome in women with systemic sclerosis. *Arthritis and Rheumatism* 1999; 42: 763–768.
- [14] Nelson JL & Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1997; 23: 195–212.
- [15] Ramsey-Goldman R. The effect of pregnancy on the vasculitides. *Scandinavian Journal of Rheumatology Supplement* 1998; 107: 116–117.

- [16] Auzary C, Huong DT, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D & Piette JC. Pregnancy in patients with Wegener's granulomatosis: report of five cases in three women. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2000; 59: 800–804.
- [17] Sharma BK, Jain S & Vasishta K. Outcome of pregnancy in Takayasu arteritis. *International Journal of Cardiology* 2000; 75(supplement 1): S159–S162.

Bibliografia capitolo 4

- [1] Tavian M, Biasch K, Sinka L, Vallet J, Peault B. Embryonic origin of human hematopoiesis. *Int J Dev Biol* 2010;54:1061e5.
- [2] Kawai T, Malech HL. WHIM syndrome: congenital immune deficiency disease. *Curr Opin Hematol* 2009;16:20-6.
- [3] Haynes BF, Hale LP. The human thymus. A chimeric organ comprised of central and peripheral lymphoid components. *Immunol Res* 1998;18:61-78.
- [4] Cupedo T. Human lymph node development: an inflammatory interaction. *Immunol Lett* 2011;138:4-6.
- [5] Aoki H, Inamura N, Kawazu Y, Nakayama M, Kayatani F. Fetal echocardiographic assessment of endocardial fibroelastosis in maternal anti-SSA antibody-associated complete heart block. *Circ J*;75:1215-1221.
- [6] Moon-Grady AJ, Moore P, Azakie A. Ross-Konno and endocardial fibroelastosis resection after hybrid stage I palliation in infancy: successful staged left-ventricular rehabilitation and conversion to biventricular circulation after fetal diagnosis of aortic stenosis. *Pediatr Cardiol*;32:211-214.
- [7] Borlawsky TB, Li J, Shagina L, Crowson MG, Liu Y, Friedman C, et al. Evaluation of an ontology anchored natural language-based approach for asserting multi-scale biomolecular networks for systems medicine. *AMIA Summits Transl Sci Proc*; 2010:6-10.
- [8] Davies NP, Buggins AG, Snijders RJ, Jenkins E, Layton DM, Nicolaidis KH. Blood leucocyte count in the human fetus. *Arch Dis Child* 1992;67:399-403.
- [9] Omar SA, Salhadar A, Wooliever DE, Alsgaard PK. Late-onset neutropenia in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2000;106. E55.
- [10] Carr R. Neutrophil production and function in newborn infants. *Br J Haematol* 2000;110:18-28.
- [11] Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol* 2007;7:379-90.
- [12] Satwani P, Morris E, van de Ven C, Cairo MS. Dysregulation of expression of immunoregulatory and cytokine genes and its association with the immaturity in neonatal phagocytic and cellular immunity. *Biol Neonate* 2005;88:214-27.
- [13] Forst L, Friedman L, Chukwu A. Reliability of the AMA guides to the evaluation of permanent impairment. *J Occup Environ Med*;52:1201-1203.
- [14] Friedman A, Shaldubina A, Flaumenhaft Y, Weizman A, Yadid G. Monitoring of circadian rhythms of heart rate, locomotor activity, and temperature for diagnosis and evaluation of response to treatment in an animal model of depression. *J Mol Neurosci*;43:303-308.
- [15] Walker JC, Smolders MA, Gemen EF, Antonius TA, Leuvenink J, de Vries E. Development of lymphocyte subpopulations in preterm infants. *Scand J Immunol* 2011;73:53-8.
- [16] Medawar PD. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symp Soc Exp Biol*, 1953; 7: 320-8
- [17] Billingham RE, Medawar PB. "Actively acquired tolerance" of foreign cells. *Nature* 1953; 172: 603
- [18] Hoskin DW, Murgita RA. Specific maternal anti-fetal lymphoproliferative responses and their regulation by natural immunosuppressive factors. *Clin Exp Immunol* 1989; 76: 262-7
- [19] Sacks G, Sargent I, Redman C. An innate view of human pregnancy. *Immunol Today* 1999; 20: 114-8
- [20] Petraglia F, Florio P, Nappi C, et al. Peptide signalling in human placenta and membranes: autocrine, paracrine, and endocrine mechanisms. *Endocr Rev* 1996; 17: 156-86
- [21] Bulla R, Fischetti F, Bossi F, et al. Feto-maternal immune reaction at the placental level. *Lupus* 2004; 13: 625-
- [22] Abul K. Abbas, Andrew W. Lichtman; Jordan S. Pober, *Meccanismi Effettori dell'Immunità Umoreale in Immunologia cellulare e molecolare*, 4ª ed., Padova, Piccin, 2002, pag. 350.
- [23] Moore T. Review: parent-offspring conflict and the control of placental function. *Placenta*; 2012;33 Suppl:S33-6
- [24] Alshekaili J, Reynolds G, Cook MC. De novo infantile primary antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 2010;19:1565-8.
- [25] Soares Rolim AM, Castro M, Santiago MB. Neonatal antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2006;15:301-3
- [26] M.A. Ragusa, M. Golino, S. Costa, F. Gianguzza. Studio della localizzazione del messaggero di ApoH <http://www.unipa.it/dipbio/congresso2004/30>

- [27] Motta M, Lachassinne E, Boffa MC, Tincani A, Avcin T, De Carolis S, et al. European registry of infants born to mothers with antiphospholipid syndrome: preliminary results. *Minerva Pediatr* 2010;62:25-7.
- [28] Tincani A, Rebaioli CB, Andreoli L, Lojacono A, Motta M. Neonatal effects of maternal antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:70-6.
- [29] Chou AK, Hsieh SC, Su YN, Jeng SF, Chen CY, Chou HC, et al. Neonatal and pregnancy outcome in primary antiphospholipid syndrome: a 10-year experience in one medical center. *Pediatr Neonatol* 2009;50:143-6.
- [30] Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med* 2006;355:581-92.
- [31] Lewis KA, Engle W, Hainline BE, Johnson N, Corkins M, Eugster EA. Neonatal Graves' disease associated with severe metabolic abnormalities. *Pediatrics* 2011;128:232-6.
- [32] Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the MuckleWells syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:2583-4.
- [33] Aksentijevich I, Remmers EF, Goldbach-Mansky R, Reiff A, Kastner DL. Mutational analysis in neonatal-onset multisystem inflammatory disease. comment on the articles by Frenkel et al and Saito, et al. *Arthritis Rheum* 2006;54. 2703-4; author reply 4-5.
- [34] Bensen JT, Langefeld CD, Hawkins GA, Green LE, Mychaleckyj JC, Brewer CS, et al. Nucleotide variation, haplotype structure, and association with endstage renal disease of the human interleukin-1 gene cluster. *Genomics* 2003;82:194-217.
- [35] Duncan JA, Gao X, Huang MT, O'Connor BP, Thomas CE, Willingham SB, et al. Neisseria gonorrhoeae activates the proteinase cathepsin B to mediate the signaling activities of the NLRP3 and ASC-containing inflammasome. *J Immunol* 2009;182:6460-9.
- [36] Zhao S, Duncan M, Tomberg J, Davies C, Unemo M, Nicholas RA. Genetics of chromosomally mediated intermediate resistance to ceftriaxone and cefixime in Neisseria gonorrhoeae. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53: 3744-51.
- [37] Bachmann M, Chang S, Slor H, Kukulies J, Muller WE. Shuttling of the autoantigen La between nucleus and cell surface after UV irradiation of human keratinocytes. *Exp Cell Res* 1990;191:171-80 .
- [38] Bachmann M, Pfeifer K, Schroder HC, Muller WE. Characterization of the autoantigen La as a nucleic acid-dependent ATPase/dATPase with melting properties. *Cell* 1990;60:85- 93.
- [39] Alshekaili J, Reynolds G, Cook MC. De novo infantile primary antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 2010;19:1565-8.
- [40] O'Brien CA, Wolin SL. A possible role for the 60-kD Ro autoantigen in a discard pathway for defective 5S rRNA precursors. *Genes Dev* 1994;8: 2891-903.
- [41] Matoba AY, O'Brien TP, Wilhelmus KR, Jones DB. Infectious crystalline keratopathy due to Streptococcus pneumoniae. Possible association with serotype. *Ophthalmology* 1994;101:1000-4.
- [42] Ramsey-Goldman R. The effect of pregnancy on the vasculitides. *Scandinavian Journal of Rheumatology Supplement* 1998; 107: 116-117.
- [43] Morton MR. Hypersensitivity vasculitis (microscopic polyangiitis) in pregnancy with transmission to the neonate. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1998; 105: 928-930.
- [44]. Morton MR. Hypersensitivity vasculitis (microscopic polyangiitis) in pregnancy with transmission to the neonate. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1998; 105: 928-930.
- [45] Schatorje EJ, Gemen EF, Driessen GJ, Leuvenink J, van Hout RW, de Vries E. Paediatric reference values for the peripheral T cell compartment. *Scand J Immunol* 2012;75:436-44.
- [46] Von der Thusen JH, Hansell DM, Tominaga M, Veys PA, Ashworth MT, Owens CM et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in patients with pulmonary disease secondary to bone marrow transplantation. *Mod Pathol*;2011,24:1633-1639.
- [47] Munoz-Suano A, Kallikourdis M, Sarris M, Betz AG. Regulatory T cells protect from autoimmune arthritis during pregnancy. *J Autoimmun*; 2011,38(2-3):J103-8
- [48] Walk J, Westerlaken GH, van Uden NO, Belderbos ME, Meyaard L, Bont LJ. Inhibitory receptor expression on neonatal immune cells. *Clin Exp Immunol* 2012;169:164-71.
- [49] Neven B, Prieur AM, Quartier dit Maire P. Cryopyrinopathies: update on pathogenesis and treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:481-9.
- [50] Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in MuckleWells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004;50:607-12.
- [51] Montealegre Sanchez GA, Hashkes PJ. Neurological manifestations of the Mendelian-inherited autoinflammatory syndromes. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:420-8.
- [52] Ting JP, Davis BK. CATERPILLER: a novel gene family important in immunity, cell death, and diseases. *Annu Rev Immunol* 2005;23:387e414.
- [53] Lich JD, Arthur JC, Ting JP. Cryopyrin: in from the cold. *Immunity* 2006;24: 241-3.

- [54] Franchi L, Eigenbrod T, Munoz-Planillo R, Nunez G. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat Immunol* 2009;10:241-7.
- [55] Lamkanfi M, Dixit VM. The inflammasomes. *PLoS Pathog* 2009;5:100-510.
- [56] Lamkanfi M, Dixit VM. Inflammasomes: guardians of cytosolic sanctity. *Immunol Rev* 2009;227:95-105.
- [57] Muruve DA, Petrilli V, Zaiss AK, White LR, Clark SA, Ross PJ, et al. The inflammasome recognizes cytosolic microbial and host DNA and triggers an innate immune response. *Nature* 2008;452:103-7.
- [58] Sutterwala FS, Ogura Y, Szczepanik M, Lara-Tejero M, Lichtenberger GS, Grant EP, et al. Critical role for NALP3/CIAS1/cryopyrin in innate and adaptive immunity through its regulation of caspase-1. *Immunity* 2006;24:317-27.
- [59] Thomas PG, Dash P, Aldridge Jr JR, Ellebedy AH, Reynolds C, Funk AJ, et al. The intracellular sensor NLRP3 mediates key innate and healing responses to influenza A virus via the regulation of caspase-1. *Immunity* 2009;30:566-75.
- [60] Duncan JA, Gao X, Huang MT, O'Connor BP, Thomas CE, Willingham SB, et al. *Neisseria gonorrhoeae* activates the proteinase cathepsin B to mediate the signaling activities of the NLRP3 and ASC-containing inflammasome. *J Immunol* 2009;182:6460-9.
- [61] Kanneganti TD, Ozoren N, Body-Malapel M, Amer A, Park JH, Franchi L, et al. Bacterial RNA and small antiviral compounds activate caspase-1 through cryopyrin/Nalp3. *Nature* 2006;440:233-6.
- [62] Kanneganti TD, Body-Malapel M, Amer A, Park JH, Whitfield J, Franchi L, et al. Critical role for Cryopyrin/Nalp3 in activation of caspase-1 in response to viral infection and double-stranded RNA. *J Biol Chem* 2006;281:36560-8.
- [63] Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440:237-41.
- [64] Mariathasan S, Weiss DS, Newton K, McBride J, O'Rourke K, Roose-Girma M, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature* 2006;440:228-32.
- [65] Feldmeyer L, Keller M, Niklaus G, Hohl D, Werner S, Beer HD. The inflammasome mediates UVB-induced activation and secretion of interleukin-1beta by keratinocytes. *Curr Biol* 2007;17:1140-5.
- [66] Plantinga TS, Crisan TO, Oosting M, van de Veerdonk FL, de Jong DJ, Philpott DJ, et al. Crohn's disease-associated ATG16L1 polymorphism modulates pro-inflammatory cytokine responses selectively upon activation of NOD2. *Gut* 2011;60:1229-35.
- [67] de Jong BA, Huizinga TW, Bollen EL, Uitdehaag BM, Bosma GP, van Buchem MA, et al. Production of IL-1beta and IL-1Ra as risk factors for susceptibility and progression of relapse-onset multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2002;126:172-9.
- [68] Attur M, Belitskaya-Levy I, Oh C, Krasnokutsky S, Greenberg J, Samuels J, et al. Increased interleukin-1beta gene expression in peripheral blood leukocytes is associated with increased pain and predicts risk for progression of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:1908-17.
- [69] Geldhoff M, Mook-Kanamori BB, Brouwer MC, Valls Seron M, Baas F, van [98] Marleau AM, Sarvetnick NE. IL-18 is required for self-reactive T cell expansion in NOD mice. *J Autoimmun* 2011;36:263-77.
- [70] Volin MV, Koch AE. Interleukin-18: a mediator of inflammation and angiogenesis in rheumatoid arthritis. *J Interferon Cytokine Res* 2011;31:745-51.
- [71] Neven B, Prieur AM, Quartier dit Maire P. Cryopyrinopathies: update on pathogenesis and treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:481e9.
- [72] Lachmann HJ, Quartier P, So A, Hawkins PN. The emerging role of interleukin-1beta in autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2011;63: 314-24.
- [73] Mirault T, Launay D, Cuisset L, Hachulla E, Lambert M, Queyrel V, et al. Recovery from deafness in a patient with MuckleWells syndrome treated with anakinra. *Arthritis Rheum* 2006;54:1697-700.
- [74] Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the MuckleWells syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:2583-4.
- [75] Kummerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I, Wittkowski H, Bialkowski A, Tzaribachev N, et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory MuckleWells syndrome. *Arthritis Rheum* 2011;63:840-9.
- [76] Leslie KS, Lachmann HJ, Bruning E, McGrath JA, Bybee A, Gallimore JR, et al. Phenotype, genotype, and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS 1/NALP3 mutations. *Arch Dermatol* 2006;142:1591-7.
- [77] Goldbach-Mansky R. Current status of understanding the pathogenesis and management of patients with NOMID/CINCA. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13: 123-31.
- [78] Goldbach-Mansky R, Shroff SD, Wilson M, Snyder C, Plehn S, Barham B, et al. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor riloncept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;58:2432-42.

Bibliografia capitolo 5

- [1] Cos'è il Lupus. Dott. Andrea Doria.
- [2]. Tseng CE & Buyon JP. Neonatal lupus syndromes. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1997; 23: 31–54.
- [3] Corso di Chimica Tossicologia. Dott. Giuseppe La Regina. Sapienza Università di Roma 03/05/2010.
- [4] Cecil-compendio di Medicina Interna- Lupus Eritematoso Sistemico - Verducci Editore - Casoria(Na) 1998 - pag 608
- [5] Tseng CE & Buyon JP. Neonatal lupus syndromes. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1997; 23: 31–54.
- [6] Morquio L. Sur une maladie infantile et familiale caractérisée par des modifications permanentes du poulx, des attaques syncopales et épileptiformes, et al mort subite. *Arch Med Inf* 1901;4:467-75.
- [7] Chameides L, Truex RC, Vetter V, Rashkind WJ, Galioto Jr FM, Noonan JA. Association of maternal systemic lupus erythematosus with congenital complete heart block. *N Engl J Med* 1977;297:1204-7.
- [8] Esscher E, Scott JS. Congenital heart block and maternal systemic lupus erythematosus. *Br Med J* 1979;1:1235-8.
- [9] McCue CM, Mantakas ME, Tingelstad JB, Ruddy S. Congenital heart block in newborns of mothers with connective tissue disease. *Circulation* 1977;56: 82-90.
- [10] Harley JB, Kaine JL, Fox OF, Reichlin M, Gruber B. Ro (SS-A) antibody and antigen in a patient with congenital complete heart block. *Arthritis Rheum* 1985;28:1321-5.
- [11] Reed BR, Lee LA, Harmon C, Wolfe R, Wiggins J, Peebles C, et al. Autoantibodies to SS-A/Ro in infants with congenital heart block. *J Pediatr* 1983;103: 889-91.
- [12] Deng JS, Sontheimer RD, Gilliam JN. Expression of Ro/SS-A antigen in human skin and heart. *J Invest Dermatol* 1985;85:412-6.
- [13] Kuo TT, Baker K, Yoshida M, Qiao SW, Aveson VG, Lencer WI, et al. Neonatal Fc receptor: from immunity to therapeutics. *J Clin Immunol* 2010;30:777-89.
- [14] Ward ES, Ober RJ. Chapter 4: multitasking by exploitation of intracellular transport functions the many faces of FcRn. *Adv Immunol* 2009;103:77-115.
- [15] Baker K, Qiao SW, Kuo TT, Aveson VG, Platzer B, Andersen JT, et al. Neonatal Fc receptor for IgG (FcRn) regulates cross-presentation of IgG immune complexes by CD8-CD11b⁺ dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108:9927-32.
- [16] Cresswell P, Ackerman AL, Giodini A, Peaper DR, Wearsch PA. Mechanisms of MHC class I-restricted antigen processing and cross-presentation. *Immunol Rev* 2005;207:145-57.
- [17] Amigorena S, Savina A. Intracellular mechanisms of antigen cross presentation in dendritic cells. *Curr Opin Immunol* 2010;22:109-17.
- [18] Kobayashi R, Mii S, Nakano T, Harada H, Eto H. Neonatal lupus erythematosus in Japan: a review of the literature. *Autoimmun Rev* 2009;8:462-6.
- [19] Izmirly PM, Saxena A, Kim MY, Wang D, Sahl SK, Llanos C, et al. Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus. *Circulation* 2011; 124:1927-35.
- [20] Rubtsov AV, Rubtsova K, Kappler JW, Marrack P. Genetic and hormonal factors in female-biased autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2010;9:494-8.
- [21] Furukawa F, Lyons MB, Lee LA, Coulter SN, Norris DA. Estradiol enhances binding to cultured human keratinocytes of antibodies specific for SS-A/Ro and SS-B/La. Another possible mechanism for estradiol influence of lupus erythematosus. *J Immunol* 1988;141:1480-8.
- [22] Wolin SL, Steitz JA. The Ro small cytoplasmic ribonucleoproteins: identification of the antigenic protein and its binding site on the Ro RNAs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984;81:1996-2000.
- [23] Yukiko N. Immune responses to SS-A 52-kDa and 60-kDa proteins and to SSB 50-kDa protein in mothers of infants with neonatal lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2000;142:908-12.
- [24] Buyon JP, Winchester RJ, Slade SG, Arnett F, Copel J, Friedman D, et al. Identification of mothers at risk for congenital heart block and other neonatal lupus syndromes in their children. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblot for measurement of anti-SS-A/Ro and anti-SS-B/La antibodies. *Arthritis Rheum* 1993;36:1263-73.
- [25] Ambrosio P, Lermann R, Cordeiro A, Borges A, Nogueira I, Serrano F. Lupus and pregnancy 15 years of experience in a tertiary center. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;38:77-81.
- [26] Loewenstein A, Ferencz JR, Lang Y, Yeshurun I, Pollack A, Siegal R et al. Toward earlier detection of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: multicenter evaluation of a preferential hyperacuity perimeter designed as a home device. *Retina*;30:1058-1064.
- [27] Agmon-Levin N, Mosca M, Petri M, Shoenfeld Y. Systemic lupus erythematosus one disease or many? *Autoimmun Rev*; 2012;11(8):593-5

- [28] Costenbader KH, Gay S, Riquelme ME, Iaccarino L, Doria A. Genes, epigenetic regulation and environmental factors: which is the most relevant in developing autoimmune diseases? *Autoimmun Rev*; 2011,11(8):604-9
- [29] Lu Q, Renaudineau Y, Cha S, Ilei G, Brooks WH, Selmi C, et al. Epigenetics in autoimmune disorders: highlights of the 10th Sjogren's syndrome symposium. *Autoimmun Rev* 2010;9:627-30.
- [30] Brooks WH, Le Dantec C, Pers JO, Youinou P, Renaudineau Y. Epigenetics and autoimmunity. *J Autoimmun* 2010;34:207-19.
- [31] Miranda ME, Tseng CE, Rashbaum W, Ochs RL, Casiano CA, Di Donato F, et al. Accessibility of SSA/Ro and SSB/La antigens to maternal autoantibodies in apoptotic human fetal cardiac myocytes. *J Immunol* 1998;161:5061-9.
- [32] Reed JH, Jackson MW, Gordon TP. B cell epitopes of the 60-kDa Ro/SSA and La/SSB autoantigens. *J Autoimmun* 2008;31:263-7.
- [33] Lindop R, Arentz G, Thurgood LA, Reed JH, Jackson MW, Gordon TP. Pathogenicity and proteomic signatures of autoantibodies to Ro and La. *Immunol Cell Biol* 2012;90:304-9.
- [34] Charles A. Janeway, Paul Travers, Mark Walport, Mark J. Shlomchik, *Immunobiologia* (3^a edizione italiana sulla 6^a inglese), Padova, Piccin, 2007. ISBN 88-299-1814-8.
- [35] Kenneth Murphy, *Janeway's Immunobiology*, London/New York, Garland Science, 2012. ISBN 978-0-8153-4243-4.
- [36] Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillari, *Immunologia cellulare e molecolare*, Milano, ELSEVIER, 2012. ISBN 9788821432705.
- [37] Guerrier T, Le Pottier L, Devauchelle V, Pers JO, Jamin C, Youinou P. Role of toll-like receptors in primary Sjogren's syndrome with a special emphasis on B-cell maturation within exocrine tissues. *J Autoimmun* 2012;39:69-76.
- [38] Santiago-Raber ML, Baudino L, Alvarez M, van Rooijen N, Nimmerjahn F, Izui S. TLR7/9-mediated monocytoysis and maturation of Gr-1(hi) inflammatory monocytes towards Gr-1(lo) resting monocytes implicated in murine lupus. *J Autoimmun* 2011;37:171-9.
- [39] Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012;126:76-82.
- [40] Stevens AM, Hermes HM, Rutledge JC, Buyon JP, Nelson JL. Myocardial-tissue- specific phenotype of maternal microchimerism in neonatal lupus congenital heart block. *Lancet* 2003;362:1617-23.
- [41] Adams Waldorf KM, Nelson JL. Autoimmune disease during pregnancy and the microchimerism legacy of pregnancy. *Immunol Invest* 2008;37:631-44.
- [42] Karnabi E, Qu Y, Wadgaonkar R, Mancarella S, Yue Y, Chahine M, et al. Congenital heart block: identification of autoantibody binding site on the extracellular loop (domain I, S5-S6) of alpha(1D) L-type Ca channel. *J Autoimmun* 2010;34:80-6.
- [43] Brucato A, Cimaz R, Stramba-Badiale M. Neonatal lupus. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23:279e99.
- [44] Lee LA, Lillis PJ, Fritz KA, Huff JC, Norris DA, Weston WL. Neonatal lupus syndrome in successive pregnancies. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:401-6.
- [45] Izmirly PM, Llanos C, Lee LA, Askanase A, Kim MY, Buyon JP. Cutaneous manifestations of neonatal lupus and risk of subsequent congenital heart block. *Arthritis Rheum* 2010;62:1153-7.
- [46] Piciocchi S, Tomassetti S, Casoni G, Sverzellati N, Carloni A, Dubini A et al. High resolution CT and histological findings in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: features and differential diagnosis. *Respir Res*;2011,12:111
- [47] Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Davis C, Phoon CK, Glickstein JS, et al. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation* 2008;117:485-93.
- [48] Shinohara K, Miyagawa S, Fujita T, Aono T, Kidoguchi K. Neonatal lupus erythematosus: results of maternal corticosteroid therapy. *Obstet Gynecol* 1999;93:952-7.
- [49] Breur JM, Visser GH, Kruize AA, Stoutenbeek P, Meijboom EJ. Treatment of fetal heart block with maternal steroid therapy: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:467-72.
- [50] Guettrot-Imbert G, Cohen L, Fermont L, Villain E, Frances C, Thiebaugeorges O, et al. A new presentation of neonatal lupus: 5 cases of isolated mild endocardial fibroelastosis associated with maternal Anti-SSA/ Ro and Anti-SSB/La antibodies. *J Rheumatol* 2011;38:378-86.
- [51] Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Hornberger LK. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. A single institution's experience of 30 years. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:130-7
- [52] Braunwald's Heart Disease - a Text of Cardiovascular Medicin - 7th edition, 2005. Vol. 1 pp 854-859.

- [53] Hu K, Qu Y, Yue Y, Boutjdir M. Functional basis of sinus bradycardia in congenital heart block. *Circ Res* 2004;94:32-8.
- [54] Boutjdir M. Molecular and ionic basis of congenital complete heart block. *Trends Cardiovasc Med* 2000;10:114-22.
- [55] Strandberg L, Winqvist O, Sonesson SE, Mohseni S, Salomonsson S, Bremme K, et al. Antibodies to amino acid 200-239 (p200) of Ro52 as serological markers for the risk of developing congenital heart block. *Clin Exp Immunol* 2008;154:30-7.
- [56] Clancy RM, Marion MC, Kaufman KM, Ramos PS, Adler A, Harley JB, et al. Identification of candidate loci at 6p21 and 21q22 in a genome-wide association study of cardiac manifestations of neonatal lupus. *Arthritis Rheum* 2010;62:3415-24.
- [57] Ramos PS, Marion MC, Langefeld CD, Buyon JP, Clancy RM. Enrichment of associations in genes with fibrosis, apoptosis, and innate immunity functions with cardiac manifestation of neonatal lupus. *Arthritis Rheum* 2012;64: 4060-5.
- [58] Cherian TS, Kariuki SN, Franek BS, Buyon JP, Clancy RM, Niewold TB. Brief report: IRF5 systemic lupus erythematosus risk haplotype is associated with asymptomatic serologic autoimmunity and progression to clinical autoimmunity in mothers of children with neonatal lupus. *Arthritis Rheum* 2012; 64:3383-7.

Bibliografia capitolo 6

- [1] Associazione Bresciana Artrite Reumatoide ABAR - LES 2011 pag 18
- [2] LES lupus eritematoso sistemico pubblicato a cura del Gruppo Italiano LES- ONLUS Prof.Raffaella Scorza, Università degli studi di Milano, pag 35
- [3] Gravidanza e reumatologia reumatologia Mattioli 1885 spa- Casa Editrice Fidenza 2001. Editors B. M. CANESI, A. BRUCATO pag 46-47
- [4] Farmacologia generale e clinica B. G. Katzung 2003 , Piccin Nuova Libreria Spa Padova pag 1087
- [5] Farmacologia generale e clinica B. G. Katzung 2003 Piccin Nuova Libreria Spa Padova pag 1085-1086
- [6] Farmacologia generale e clinica B. G. Katzung 2003 Piccin Nuova Libreria Spa Padova pag 652
- [7] Otugo O., Ogundare O., Vaughan G., Fadiran E., Sahin L., Consistency of Pregnancy Labeling Across Different Therapeutic Classes, Food and Drug Administration - Office of Women's Health, 1979.
- [8] R. Sannerstedt, P. Lundborg, BR. Danielsson, I. Kihlström, G. Alván, B. Prame, E. Ridley, Drugs during pregnancy: an issue of risk classification and information to prescribers. 1996, *Drug Saf*, 14, n. 2: pp. 69-77..
- [9] LES lupus eritematoso sistemico pubblicato a cura del Gruppo Italiano LES- ONLUS Prof.Raffaella Scorza, Università degli studi di Milano pag 40
- [10] LES lupus eritematoso sistemico pubblicato a cura del Gruppo Italiano LES- ONLUS Prof.Raffaella Scorza, Università degli studi di Milano pag 46
- [11] Gravidanza e reumatologia Mattioli 1885 Spa- Casa Editrice Fidenza 2001. Editors B. M. CANESI, A. BRUCATO pag 48
- [12] Hickok DE, Hollenbach KA, Reilley SF, Nyberg DA. The association between decreased amniotic fluid volume and treatment with nonsteroidal anti-inflammatory agents for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160:1525-1531.
- [13] Peruzzi L, Gianoglio B, Porcellini G, Conti G, Amoro A, Coppo R. Neonatal chronic kidney failure associated with cyclooxygenase-2 inhibitors administered during pregnancy. *Minerva Uro Nefrol*. 2001;53:113-116.
- [14] Farmacologia generale e clinica B. G. Katzung 2003 Piccin Nuova Libreria Spa Padova pag 638
- [15] Farmacologia generale e clinica B. G. Katzung 2003 Piccin Nuova Libreria Spa Padova pag 639
- [16] Goodman e Gilman Le Basi Farmacologiche della TERAPIA Laurence L, Brunton J.S, Lazo Keith L.Parker. Edizione italiana a cura di Sirtori C. , Celoyi F., Falco G., Franceschini G., Govoni S., Sala A., 2006 pag 700
- [17] Farmacologia generale e clinica B. G. Katzung 2003 Piccin Nuova Libreria Spa Padova pag 642
- [18] Goodman e Gilman Le Basi Farmacologiche della TERAPIA Laurence L. Brunton J. S. , Lazo K., Parker L. Edizione italiana a cura di Sirtori C., Celoyi F., Falco G., Franceschini G., Govoni S., Sala A., 2006 pag 701.
- [19] Farmacologia generale e clinica B. G. Katzung 2003 Piccin Nuova Libreria Spa Padova pag 634
- [20] Schiff et al: The use of aspirin to prevent pregnancy induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med* 1989;321:351

- [21] Goodman e Gilman Le Basi Farmacologiche della TERAPIA Laurence L. Brunton J. S. , Lazo K., Parker L. Edizione italiana a cura di Sirtori C., Celoyi F., Falco G., Franceschini G., Govoni S., Sala A., 2006 pag 849
- [22] Norton ME. Fetal effects of indomethacin administration during pregnancy. *Teratology*. 1997;56:282–292.
- [23] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds . *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 6. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
- [24] M.A. Khamashta, N.M. Buchanan, G.R. Hughes, The use of hydroxychloroquine in lupus pregnancy: the British experience, 1996 *Lupus* 5: S65–S66.
- [25] N. Costedoat-Chalumeau, Z. Amoura, D.L. Huong, et al., Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature, *Autoimmun. Rev* 2005 4: 111–115.
- [26] P.M. Izmirly, M.Y. Kim, C. Llanos, et al., Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine, *Ann. Rheum. Dis.* (2010) 69: 1827–1830.
- [27] *Farmacologia generale e clinica* B. G. Katzung 2003 Piccin Nuova Libreria Spa Padova pag 645
- [28] Rubrica tenuta su ICARO 54 dal Dott. Edoardo Rossi del reparto di Ematologia I dell'ospedale S. Martino di Genova
- [29] LES lupus eritematoso sistemico pubblicato a cura del Gruppo Italiano LES - ONLUS Prof. Raffaella Scorza, Università degli studi di Milano, pag 36
- [30] LES lupus eritematoso sistemico pubblicato a cura del Gruppo Italiano LES- ONLUS Prof. Raffaella Scorza, Università degli studi di Milano pag 37
- [31] *Farmacologia generale e clinica* B. G. Katzung 2003 Piccin Nuova Libreria Spa Padova pag 704
- [32] *Gravidanza e reumatologia* Mattioli 1885 Spa- Casa Editrice Fidenza 2001. Editors B. M. CANESI, A. BRUCATO pag 49
- [33] Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Research & Therapy* 2006;8(3):209.
- [34] Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *The New England Journal of Medicine* 2007;357(12):1190–8
- [35] Petri M. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: ten key issues in management. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:27–35.
- [36] *Farmacologia generale e clinica* B. G. Katzung 2003 Piccin Nuova Libreria Spa Padova pag 1028
- [37] *Farmacologia generale e clinica* B. G. Katzung 2003 Piccin Nuova Libreria Spa Padova pag 645
- [38] LES lupus eritematoso sistemico pubblicato a cura del Gruppo Italiano LES- ONLUS Prof. Raffaella Scorza, Università degli studi di Milano, pag 38
- [39] LES lupus eritematoso sistemico pubblicato a cura del Gruppo Italiano LES- ONLUS Prof. Raffaella Scorza, Università degli studi di Milano, pag 39
- [40] *Farmacologia generale e clinica* B. G. Katzung 2003 Piccin Nuova Libreria Spa Padova pag 1024
- [41] LES lupus eritematoso sistemico pubblicato a cura del Gruppo Italiano LES- ONLUS Prof. Raffaella Scorza, Università degli studi di Milano, pag 40
- [42] *Farmacologia generale e clinica* B. G. Katzung 2003 Piccin Nuova Libreria Spa Padova pag 645
- [43] Stanley CW, Gottlieb R, Zager R, Eisenberg J, Richmond R, Moritz MJ, Armenti VT. Developmental well-being in offspring of women receiving post-renal transplant. *Transplant Proc.* 1999;31:241–242.
- [44] Pilarski LM, Yacyshyn BR, Lazarovits AI. Analysis of peripheral blood lymphocyte populations and immune function from children exposed to cyclosporine or to azathioprine *in utero*. *Transplantation*. 1994;57:133–144.
- [45] Di Paolo S, Schena A, Morrone LF, Manfredi G, Stallone G, Derosa C, Procino A, Schena FP. Immunologic evaluation during the first year of life of infants born to cyclosporine treated female kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2000;69:2049–2054.
- [46] Cimaz R, Meregalli E, Biggioggero M, Borghi O, Tincani A, Motta M, Airo P, Meroni PL. Alterations in the immune system of children from mothers treated with immunosuppressive agents during pregnancy. *Toxicol Lett*. 2004;149:155–162.
- [47] *Farmacologia generale e clinica* B. G. Katzung 2003 Piccin Nuova Libreria Spa Padova pag 183
- [48] *Farmacologia generale e clinica* B. G. Katzung 2003 Piccin Nuova Libreria Spa Padova pag 205

- [49] M. Chung, DP. Reitberg; M. Gaffney; W. Singleton, Clinical pharmacokinetics of nifedipine gastrointestinal therapeutic system. A controlled-release formulation of nifedipine. in *Am J Med*, vol. 83, n. 6B, Dec 1987, pp. 10-4.
- [50] *Farmacologia generale e clinica* B. G. Katzung 2003 Piccin Nuova Libreria Spa Padova pag 187
- [51] *Farmacologia generale e clinica* B. G. Katzung 2003 Piccin Nuova Libreria Spa Padova pag 180
- [52] Goodman e Gilman Le Basi Farmacologiche della TERAPIA Laurence L. Brunton J. S. , Lazo K., Parker L. Edizione italiana a cura di Sirtori C., Celoyi F., Falco G., Franceschini G., Govoni S., Sala A., 2006 pag 809
- [53] *Farmacologia generale e clinica* B. G. Katzung 2003 Piccin Nuova Libreria Spa Padova pag. 598.
- [54] Giannubilo SR, Tranquilli AL. Anticoagulant therapy during pregnancy for maternal and fetal acquired and inherited thrombophilia. *Current Medicinal Chemistry* 2012;19(27):4562–71.
- [55] Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O’Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25- hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *British Medical Journal* 2013;346:f1169.
- [56] Wagner CL, McNeil RB, Johnson DD, Hulsey TC, Ebeling M, Robinson C, et al. Health characteristics and outcomes of two randomized vitamin D supplementation trials during pregnancy: a combined analysis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2013 ;136:313–20.
- [57] Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the Second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:172–97.
- [58] *Gravidanza e reumatologia* Mattioli 1885 Spa- Casa Editrice Fidenza 2001. Editors B. M. CANESI, A. BRUCATO pag 50
- [59] Buyon JP, Clancy RM. Neonatal lupus: basic research and clinical perspectives. *Rheum Dis Clin N Am* 2005; 31: 299–331.
- [60] Lee LA. Transient autoimmunity related to maternal autoantibodies: neonatal lupus. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 207–13.
- [61] Askanase AD, Friedman DM, Copel J, et al. Spectrum and progression of conduction abnormalities in infants born to mothers with anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies. *Lupus* 2002; 11: 145–151.
- [62] Tseng CE & Buyon JP. Neonatal lupus syndromes. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1997; 23: 31–54.
- [63] Buyon JP. Neonatal lupus. *Current Opinion in Rheumatology* 1996; 8: 485–490.
- [64] Powell C, Chang C, Naguwa SM, Cheema G, Gershwin ME. Steroid induced osteonecrosis: an analysis of steroid dosing risk. *Autoimmun Rev* 2010;9: 721-43.
- [65] Thomas PG, Dash P, Aldridge Jr JR, Ellebedy AH, Reynolds C, Funk AJ, et al. The intracellular sensor NLRP3 mediates key innate and healing responses to influenza A virus via the regulation of caspase-1. *Immunity* 2009;30:566-75.
- [66] Saleeb S, Copel J, Friedman D, Buyon JP. Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block: retrospective review of the research registry for neonatal lupus. *Arthritis Rheum* 1999;42:2335-45.
- [67] Baud O, Foix-L’Helias L, Kaminski M et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999; 341: 1190–6.
- [68] Tincani A, Rebaioli CB, Taglietti M et al. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti phospholipid syndrome and neonatal lupus. *Rheumatology* 2006; 45(suppl 4):iv8–iv13.
- [69] Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. *Annu Rev Immunol* 2008;26:513-33..
- [70] Anthony RM, Nimmerjahn F, Ashline DJ, Reinhold VN, Paulson JC, Ravetch JV. Recapitulation of IVIG anti-inflammatory activity with a recombinant IgG Fc. *Science* 2008;320:373-6.
- [71] I meccanismi molecolari delle immunoglobuline per via endovenosa. *Rivista di immunologia e allergologia pediatrica* 01/2012 11-17 P. Pansa , G. Giancane , M. Duse.
- [72] Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, Brock B, Byron J, Copel J, et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:1138-46

Bibliografia capitolo 7

- [1] Vital EM, Dass S, Buch MH, Henshaw K, Pease CT, Martin MF, Ponchel F, Rawstron AC, Emery P: B cell biomarkers of rituximab responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011, 63:3038-3047.
- [2] G.J. Weiner, Rituximab: mechanism of action, *Semin. Hematol.* 47 (2010) 115–123.

- [3] C. Lindholm, K. Borjesson-Asp, K. Zendjanchi, A.C. Sundqvist, A. Tarkowski, M. Bokarewa, Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus, *J. Rheumatol*(2008), 35 :826–833.
- [4] Palazzo E, Yahia SA: Progressive multifocal leukoencephalopathy in autoimmune diseases. *Joint Bone Spine* 2012, 79:351-355.
- [5] M.J. Leandro, J.C. Edwards, G. Cambridge, M.R. Ehrenstein, D.A. Isenberg, An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum*(2002), 46:2673–2677.
- [6] S. Jacobsen, J. Petersen, S. Ullman, P. Junker, A. Voss, J.M. Rasmussen, et al., Mortality and causes of death of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus, *Scand. J. Rheumatol*(1999), 28 : 75–80.
- [7] A.L. Hepbur1, S. Narat, J.C. Mason, The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus, *Rheumatology* (2010), 49: 2243–2254.
- [8] R. Pepper, M. Griffith, C. Kirwan, J. Levy, D. Taube, C. Pusey, et al., Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids, *Nephrol. Dial. Transplant*(2009), 24:3717–3723.
- [9] Y. Ioannou, A. Lambrianides, G. Cambridge, M.J. Leandro, J.C. Edwards, D.A. Isenberg, B cell depletion therapy for patients with systemic lupus erythematosus results in a significant drop in anticardiolipin antibody titres, *Ann. Rheum. Dis.* (2008) 67: 425–426.
- [10] M. Aringer, H. Burkhardt, G.R. Burmester, R. Fischer-Betz, M. Fleck, W. Graninger, et al., Current state of evidence on ‘off-label’ therapeutic options for systemic lupus erythematosus, including biological immunosuppressive agents, in Germany, Austria and Switzerland – a consensus report, *Lupus* (2012) 21: 386–401.
- [11] I. Gunnarsson, B. Sundelin, T. Jónsdóttir, S.H. Jacobson, E.W. Henriksson, R.F. van Vollenhoven, Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis, *Arthritis Rheum.* (2007) 56 :1263–1272.
- [12] R.J. Looney, J.H. Anolik, D. Campbell, R.E. Felgar, F. Young, L.J. Arend, et al., B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus. A phase I/II dose-escalation trial of rituximab, *Arthritis Rheum.* (2004) 50 : 2580–2589.
- [13] R.K. Do, E. Hatada, H. Lee, M.R. Tourigny, D. Hilbert, S. Chen-Kiang, Attenuation of apoptosis underlies B lymphocyte stimulator enhancement of humoral immune response, *J. Exp. Med.* (2000) 192: 953–964.
- [14] P. Scapini, F. Bazzoni, M.A. Cassatella, Regulation of B-cellactivating factor (BAFF)/B lymphocyte stimulator (BLyS) expression in human neutrophils, *Immunol. Lett.* 116 (2008) 1–6.
- [15] Y. Liu, X. Hong, J. Kappler, L. Jiang, R. Zhang, L. Xu, C.H. Pan, W.E. Martin, R.C. Murphy, H.B. Shu, S. Dai, G. Zhang, Ligand-receptor binding revealed by the TNF family member TALL-1, *Nature* (2003) 423: 49–56.
- [16] R. Ettinger, G.P. Sims, R. Robbins, D. Withers, R.T. Fischer, A.C. Grammer, S. Kuchen, P.E. Lipsky, IL-21 and BAFF/BLyS synergize in stimulating plasma cell differentiation from a unique population of human splenic memory B cells, *J. Immunol.* (2007) 178: 2872–2882.
- [17] P. Schneider, H. Takatsuka, A. Wilson, F. Mackay, A. Tardivel, S. Lens, T.G. Cachero, D. Finke, F. Beermann, J. Tschopp, Maturation of marginal zone and follicular B cells requires B cell activating factor of the tumor necrosis factor family and is independent of B cell maturation antigen, *J. Exp. Med.* (2001) 194 :1691–1697.
- [18] B.P. O'Connor, V.S. Raman, L.D. Erickson, W.J. Cook, L.K. Weaver, C. Ahonen, L.L. Lin, G.T. Mantchev, R.J. Bram, R.J. Noelle, BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells, *J. Exp. Med.* (2004) 199: 91–98.
- [19] F. Mackay, P. Schneider, Cracking the BAFF code, *Nat. Rev. Immunol* (2009), 9 : 491–502.
- [20] S.R. Dillon, B. Harder, K.B. Lewis, M.D. Moore, H. Liu, T.R. Bukowski, N.B. Hamacher, M.M. Lantry, M. Maurer, C.M. Krejsa, J.L. Ellsworth, S. Pederson, K.B. Elkon, M.H. Wener, M. Dall’Era, J.A. Gross, B-lymphocyte stimulator/a proliferation-inducing ligand heterotrimers are elevated in the sera of patients with autoimmune disease and are neutralized by atacicept and B-cell maturation antigen-immunoglobulin, *Arthritis Res. Ther.* 12 (2010) R48.
- [21] Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, Li EK, Thomas M, Kim HY, León MG et al.: Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011, 377:721-731.
- [22] Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzova D, Sanchez-Guerrero J, Schwarting A, Merrill JT, Chatham WW et al.: A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011, 63:3918-3930.

- [23] R.A. Furie, M.A. Petri, D.J. Wallace, E.M. Ginzler, J.T. Merrill, W. Stohl, W.W. Chatham, V. Strand, A. Weinstein, M.R. Chevrier, Z.J. Zhong, W.W. Freimuth, Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index, *Arthritis Rheum* (2009). 61: 1143–1151.
- [24] W. Stohl, F. Hiepe, M. Thomas, M.A. Scheinberg, A.E. Clarke, C. Aranow, R. Jimenez, Belimumab, a BLys-specific inhibitor, significantly reduced autoantibodies, normalized low complement, and reduced selected B-cell populations in patients with seropositive systemic lupus erythematosus (SLE): the phase 3 BLISS studies, *Arthritis Rheum* (2010),. 62 (Suppl.) pag.1.
- [25]Manzi S, Sa´nchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV, Ginzler EM, D’Cruz DP, Doria A, Cooper S et al.: Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis* 2012, 71:1833-1838.
- [26]van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS, Zhong ZJ, Freimuth W: Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2012, 71:1343-1349.
- [27] J.R. Darce, B.K. Arendt, X. Wu, D.F. Jelinek, Regulated expression of BAFF-binding receptors during human B cell differentiation, *J. Immunol.* (2007) . 179 :7276–7286.
- [28] Chatham W.W. , Wallace D.J. , Stohl W. , Latinis K.M. , Manzi S. , McCune W.J , Tegzová D. , McKay J.D. , Avila-Armengol H.E , Utset T.O. , Zhong Z.J. , Hough D.R. , Freimuth W.W. , Migone T.S. , on behalf of the BLISS-76 Study Group, Effect of belimumab on vaccine antigen antibodies to influenza, pneumococcal, and tetanus vaccines in patients with systemic lupus erythematosus in the BLISS-76 trial, *J. Rheumatol* (2012). 39 :1632–1640.
- [29]. Murdaca G, Colombo BM, Puppo F: Emerging biological drugs: a new therapeutic approach for systemic lupus erythematosus. An update upon efficacy and adverse events. *Autoimmun Rev* 2011, 11:56-60
- [30] S.V. Navarra, R.M. Guzmán, A.E. Gallacher, S. Hall, R.A. Levy, R.E. Jimenez, et al., BLISS-52 Study Group, Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial, (2011) *Lancet* 26: 721–731.

Bibliografia immagini e schemi

- [1] Table 3 Fetal outcome in autoimmune diseases. Graziela Carvalheiras , Raquel Faria , Jorge Braga , Carlos Vasconcelos. 2011.
- [2] Table 2,3,4 Pregnancy and autoimmune diseases. Caroline Gordon. 2004.
- [3] Fig. 1. Development of the immune system in early life. Neonatal autoimmune diseases: A critical review. Christopher Chang.2012.
- [4]Wikipedia online cardiopatia.
- [5] Fig. 2. The molecular basis of CAPS. Neonatal autoimmune diseases: A critical review . Christopher Chang. 2012.
- [6]Tab.80-1 CRITERI PER LA CLASSIFICAZIONE DEL LES. Cecil- Compendio di Medicina Interna-Lupus Eritematoso Sistemico-Verducci Editore- Casaria(Na) 1998 pag.608.
- [7] Fig. 4. Pathogenesis of neonatal lupus. Neonatal autoimmune diseases: A critical review . Christopher Chang. 2012.
- [8]Wikipedia online paracetamolo.
- [9]Wikipedia online diclofenac.
- [10]Wikipedia online ibuprofene.
- [11]Wikipedia online piroxicam.
- [12]Wikipedia online acido acetilsalicilico.
- [13]Wikipedia online idrossiclorochina.
- [14]Wikipedia online prednisolone.
- [15]Wikipedia online metilprednisolone.
- [16]Wikipedia online azatioprina.
- [17]Wikipedia online ciclosporina
- [18]Wikipedia online nifedipina.
- [19]Wikipedia online labetalolo.
- [20]Wikipedia online eparina.
- [21] Farmacologia generale e clinica B. G. Katzung 2003 Piccin Nuova Libreria Spa Padova tabella pag. 1049
- [22]Wikipedia online desametasone.
- [23]Immunologia Università degli studi di Bari. Pag. 4/10. [http : //ABCtribe.com/Wiki/guides/-gui-4312-4](http://ABCtribe.com/Wiki/guides/-gui-4312-4)