



# UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

**SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN: SCIENZE MEDICHE,  
CLINICHE E SPERIMENTALI  
INDIRIZZO: REUMATOLOGIA CLINICA E SPERIMENTALE  
CICLO XX**

**TESI DI DOTTORATO**

**STUDIO PROSPETTICO SU PAZIENTI AFFETTE DA  
CONNETTIVITE INDIFFERENZIATA IN GRAVIDANZA;  
CONFRONTO CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO  
E SINDROME DI SJÖGREN.**

**Direttore della Scuola:** Ch.mo Prof. Silvano TODESCO

**Supervisore:** Ch.mo Prof. Andrea DORIA

**Dottorando:** Silvia ARIENTI

ANNO ACCADEMICO 2006-2007

29 febbraio 2008

*“...fatti non foste a viver come bruti, ma seguir virtute e canoscenza.”*

**Dante Alighieri, Divina Commedia, Inferno XXVI canto Ulisse**

*“...Un tempo gli operai non erano servi. Lavoravano. Coltivavano un onore, assoluto, come si addice ad un onore- La gamba di un sedia doveva essere ben fatta. Era naturale, era inteso. Era un primato. Non occorre che fosse ben fatta per il salario, o in modo proporzionale al salario. Non doveva essere ben fatta per il padrone, né per gli intenditori, né per i clienti del padrone. Doveva essere ben fatta di per sé, in sé, nella sua stessa natura. Una tradizione venuta, risalita dal profondo della razza, una storia, un assoluto, un onore esigevano che quella gamba di sedia fosse ben fatta. Che ogni parte della sedia fosse ben fatta. E ogni parte della sedia che non si vedeva era lavorata con la medesima perfezione delle parti che si vedevano. Secondo lo stesso principio delle cattedrali. E sono solo io – io ormai così imbastardito – a farla tanto lunga. Per loro, in loro non c’era neppure l’ombra di una riflessione. Il lavoro stava là. Si lavorava bene. Non si trattava di essere visti o di non essere visti. Era il lavoro in sé che doveva essere ben fatto...”*

**Charles Peguy, L’argent, 1916**

*A tutta la mia famiglia, vecchia e nuova,  
per il sostegno totale e costante in ogni circostanza*

---

## INDICE

<b>ABBREVIAZIONI</b> .....	5
<b>SUMMARY</b> .....	7
<b>RIASSUNTO</b> .....	8
<b>INTRODUZIONE: LE CONNETTIVITI</b> .....	10
<b>LA CONNETTIVITE INDIFFERENZIATA: IL DILEMMA DELLA DIAGNOSI</b> .....	14
CRITERI DI CLASSIFICAZIONE .....	16
DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA UCTD E LES .....	21
MODIFICAZIONI DEGLI ORMONI STEROIDEI IN GRAVIDANZA .....	25
SHIFT TH1/TH2 .....	27
<b>GRAVIDANZA E AUTOIMMUNITA'</b> .....	30
<b>LA GRAVIDANZA NEL LES E NELLE SINDROMI CORRELATE</b> .....	33
IL LES: L'INFLUENZA DELLA GRAVIDANZA SULLA MALATTIA .....	33
IL LES: L'INFLUENZA DELLA MALATTIA SULLA GRAVIDANZA .....	35
LA SINDROME DI SJÖGREN: L'INFLUENZA RECIPROCA TRA MALATTIA E GRAVIDANZA .....	37
UCTD: L'INFLUENZA RECIPROCA TRA MALATTIA E GRAVIDANZA .....	38
<b>IL LUPUS NEONATALE</b> .....	40
<b>SCOPO DELLA TESI</b> .....	44
<b>PAZIENTI E METODI</b> .....	45
ANALISI STATISTICA .....	46
<b>RISULTATI</b> .....	47
<b>DISCUSSIONE</b> .....	54
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	57

---

## ABBREVIAZIONI

aCL	Anticorpi anti-Cardiolipina
ACR	American College of Rheumatology
ANA	Anticorpi rivolti verso antigeni nucleari
anti-nDNA	Anticorpi contro il DNA nativo
APS	Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi
AR	Artrite Reumatoide
BAV	Blocco Atrio-Ventricolare
CCHB	<i>Complete Congenital Heart Block</i>
CM	Connettivite mista
DM	Dermatopolimiosite
ENA	Antigeni nucleari estraibili in soluzione salina
hCG	<i>Human chorionic gonadotropin</i>
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
IC	Immunocomplessi
IFN	<i>Interferon</i>
IL	Interleuchina
ISN/RPS	<i>International Society of Nephrology/Renal Pathology Society</i>
IUGR	<i>Intra Uterine Growth Retardation</i>
KIR	<i>Killer Inhibitor Receptor</i>
LAC	<i>Lupus anticoagulant</i>
LECA	Lupus eritematoso cutaneo acuto
LECC	Lupus eritematoso cutaneo cronico
LECS	Lupus eritematoso cutaneo subacuto
LES	Lupus eritematoso sistemico
MHC	Complesso Maggiore di Istocompatibilità
NK	<i>Natural killer</i>
PCR	Proteina c reattiva
PM	Polimiosite
PPROM	Rottura primitiva delle membrane pretermine

PROM	Rottura primitiva delle membrane
SGA	<i>Small gestational age</i>
SSc	Sclerosi sistemica progressiva
SSp	Sindrome di Sjögren primitiva
TCR	<i>T cell receptor</i>
TGF	<i>Transforming growth factor <math>\beta</math></i>
Th1	Linfociti T <i>helper 1</i>
Th2	Linfociti T <i>helper 2</i>
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
UCTD	<i>Undifferentiated Connective Tissue Disease</i>
VES	Velocità di eritrosedimentazione

## SUMMARY

Undifferentiated connective tissue disease (UCTD) is a term used to identify a group of patient that while presenting common symptoms of systemic connective disease does not fulfil the criteria for a definite connective tissues disease. Arthralgias, Raynaud, mild fever and anti nuclear antibodies common features in UCTD patients.

We have prospectively followed 50 pregnancies in 43 women with UCTD, 142 pregnancies in 111 women with SLE and 35 pregnancies in 26 women with primary Sjögren's Syndrome.

In UCTD women the mean gestational age at delivery was 38.6 weeks, the prevalence of pregnancy loss 2%, preterm birth 2%, cesarean sections 30.5%, Premature Rupture of Membrane (PROM) 0%, preeclampsia 0%, Intra Uterine Growth Retardation (IUGR) 8.2% and newborns Small for Gestational Age (SGA) 12.2%; average weight at birth was 3062.5 g.

In SLE group the mean gestational age at delivery was 37.8 weeks, prevalence of pregnancy loss 14.7% ( $p < 0.005$  vs UCTD), preterm birth 22.5%, cesarean sections 61.7%, PROM 8%, preeclampsia 4.2%, IUGR 1.7% and SGA 12.1%; average weight at birth was 2876.8 g ( $p < 0.05$  vs UCTD).

In women with Sjögren syndrome the mean gestational age at delivery was 38.5 weeks, prevalence of pregnancy loss 8.6%, preterm birth 13.9%, cesarean sections 29.4%, PROM 3.1%, preeclampsia 0%, IUGR 3.1% and SGA 6.3%.

Conclusion: the general outcome of UCTD pregnancies is similar to that observed in women with primary Sjögren's syndrome, and better than in SLE women. No patients evolved into a definite CTD, nor required an important modification of therapy during and after pregnancy. The general outcome of these pregnancies is now excellent, if prospectively followed by multidisciplinary teams with great experience in this field.

## RIASSUNTO

Il termine inglese “undifferentiated connective tissue disease” (UCTD) è stato usato a partire dal 1980 per identificare quei pazienti che, pur presentando segni e sintomi comuni alle connettiviti sistemiche, non soddisfano i criteri classificativi delle connettiviti definite. Tuttavia è ancora oggetto di dibattito se l’UCTD rappresenti un’entità clinica distinta oppure l’esordio di una connettivite definita.

Il nostro studio ha valutato prospetticamente 50 gravidanze in 43 pazienti affette da UCTD confrontate con un gruppo di controllo costituito da 142 gravidanze in 111 pazienti con lupus eritematoso sistemico e 35 gravidanze in 26 pazienti affette da sindrome di Sjögren primitiva.

Tutte le malate (casi e controlli) afferivano al nostro ambulatorio per il *follow-up* delle pazienti affette da malattie reumatiche sistemiche in gravidanza. Sono state quindi sottoposte a regolari controlli clinici e sieroimmunologici a cadenza mensile per tutta la gravidanza e per un periodo di almeno 6 mesi dopo il parto.

Nelle pazienti con UCTD l’età media gestazionale al momento del parto era di 38,6 settimane, la prevalenza delle principali complicanze era: perdita fetale 2%, parto pretermine 2%, taglio cesareo 30,5%, rottura prematura delle membrane (PROM) 0%, preeclampsia 0%, ritardo di crescita intrauterino (IUGR) 8,2% e nati piccoli per età gestazionale (SGA) 12,2%. Il peso medio dei bambini alla nascita era 3062,5 g.

Nel gruppo di controllo costituito da pazienti in gravidanza affette da lupus eritematoso sistemico la media dell’età gestazionale al momento del parto era di 37,8 settimane, la prevalenza delle principali complicanze era: perdita fetale 14,7% ( $p < 0.005$  vs UCTD), parto pretermine 22,5%, taglio cesareo 61,7%, PROM 8%, preeclampsia 4,2%, IUGR 1,7% e SGA 12,1%. Il peso medio dei bambini alla nascita era 2876,8 g ( $p < 0.05$  vs UCTD).

Per quanto riguarda le pazienti affette da sindrome di Sjögren l’età gestazionale media al momento del parto era di 38,5 settimane, la prevalenza delle principali complicanze era: perdita fetale 8,6%, parto pretermine 13,9%, taglio cesareo 29,4%, PROM 3,1%, preeclampsia 0%, IUGR 3,1% e SGA 6,3%.



In conclusione l'andamento e l'esito delle gravidanze nelle pazienti affette da UCTD è simile a quello delle donne affette da sindrome di Sjögren primitiva e la prognosi è migliore rispetto alle pazienti affette da lupus eritematoso sistemico. Nessuna delle paziente con UCTD osservate nel corso dello studio ha mostrato un'evoluzione verso una connettivite definita. Non è stato necessario adottare significative ed importanti modifiche terapeutiche nelle pazienti affette da UCTD in corso di gravidanza e nel post-partum. L'andamento e l'esito delle gravidanze in donne affette da UCTD è risultato eccellente, grazie anche all'approccio multidisciplinare a queste complesse problematiche. Le nostre pazienti vengono infatti seguite da un team formato da reumatologo, ostetrico e neonatologo e questo consente di ottimizzare la prognosi materna e neonatale.

## INTRODUZIONE: LE CONNETTIVITI

Le connettiviti sono “malattie reumatiche autoimmuni sistemiche” caratterizzate da un frequente coinvolgimento dell'apparato muscoloscheletrico, per cui vengono classificate tra le malattie reumatiche, a patogenesi autoimmune e con un esteso coinvolgimento tissutale, caratteristica che gli ha valso l'appellativo di “sistemiche”.

Le principali connettiviti sono il lupus eritematoso sistemico (LES), la sclerosi sistemica progressiva o sclerodermia (SSc), la polimiosite-dermatomiosite (PDM), la sindrome di Sjögren primitiva (SSp), l'artrite reumatoide (AR), la connettivite indifferenziata e le connettiviti da sovrapposizione, di cui la più frequente è la connettivite mista (CM) o sindrome di Sharp. Il termine connettiviti indica malattie caratterizzate da un processo infiammatorio cronico a carico del tessuto connettivo, ma in realtà alcune di esse colpiscono tessuti diversi dal tessuto connettivo: ad esempio, la SSp colpisce elettivamente il tessuto epiteliale e la PDM quello muscolare.

Negli ultimi anni la diagnosi precoce di queste forme ha consentito di migliorarne, almeno in parte, l'evoluzione. Tuttavia, la prognosi per questi pazienti rimane molto severa sia in termini di sopravvivenza, per il coinvolgimento di organi vitali (reni, cuore, sistema nervoso centrale, etc.), che in termini di incapacità lavorativa per la compromissione dell'apparato muscolo-scheletrico, con conseguente riduzione della qualità di vita ed aumento dei costi sociali.

L'eziologia delle connettiviti non è ancora completamente nota ma è ampiamente condivisa l'ipotesi dell'origine multifattoriale cui contribuiscono diversi fattori concomitanti, predisponenti ed scatenanti. Tra i fattori predisponenti mostrano grande importanza l'assetto genetico, oggi sempre meglio delineato, e quello ormonale.

Le connettiviti colpiscono con maggior frequenza determinati gruppi etnici e spesso si manifestano in membri della stessa famiglia. Per molte di esse è stata descritta l'associazione con specifici geni (Tabella 1) coinvolti nella regolazione della risposta immunitaria<sup>1</sup>. Tra questi i più studiati sono i geni che codificano per molecole HLA di classe I o II e gli alleli che si osservano più comunemente nei pazienti affetti da malattie autoimmuni sono l'HLA-B8, DR2 e DR3. Tali osservazioni suggeriscono che la predisposizione alle malattie reumatiche e autoimmuni sia poligenica e per certi aspetti simile tra le

diverse malattie, giustificando l'esistenza da una parte di forme cliniche indifferenziate capaci di evolvere in malattie diverse e dall'altra di forme caratterizzate dall'associazione di due o più malattie autoimmuni in uno stesso individuo o in membri diversi di una stessa famiglia. E' quindi ipotizzabile che, sulla base di una predisposizione genetica almeno in parte simile, stimoli ambientali diversi (farmaci, virus, etc.) possano determinare l'espressione di malattie autoimmuni diverse nello stesso individuo o in membri diversi della stessa famiglia.

**Tabella 1.** Geni che intervengono nella regolazione della risposta immunitaria e che sembrano coinvolti nel conferimento della diatesi autoimmune.

Geni che codificano per:

- Molecole HLA di classe I o II
- Citochine
- Corecettori per l'antigene
- Proteine coinvolte nella trasmissione del segnale mediato da citochine o dall'
- Molecole di costimolazione
- Molecole che promuovono o inibiscono l'apoptosi

I rilievi epidemiologici e demografici che dimostrano la netta prevalenza delle connettiviti sistemiche nel sesso femminile, in particolar modo nell'età fertile suggeriscono un possibile ruolo eziopatogenetico degli ormoni sessuali. Sembra, infatti, che gli estrogeni abbiano un'azione immunostimolante mentre gli androgeni siano immunosoppressori. Questo spiega perché la gravidanza tende a peggiorare l'andamento di molte malattie autoimmuni.

Nella patogenesi delle connettiviti giocano un ruolo importante i meccanismi immuno-mediati, tra cui la produzione di autoanticorpi non organo e non specie-specifici, l'attivazione policlonale di linfociti B, la differenziazione e la proliferazione di cellule mononucleate autoreattive e la formazione di elevati livelli di immunocomplessi circolanti.

Il carattere multisistemico giustifica l'ampio spettro di manifestazioni cliniche che possiamo osservare nei pazienti affetti da queste malattie. Alcune manifestazioni possono essere osservate in più connettiviti, mentre altre sono specifiche per una singola connettivite. In Tabella 2 è riportato l'elenco delle manifestazioni cliniche osservate nelle connettiviti, distinte sulla base delle loro specificità: è evidente come il numero di quelle specifiche sia esiguo rispetto al numero di quelle aspecifiche.

**Tabella 2.** Manifestazioni cliniche ed alterazioni bioumorali caratteristiche delle connettiviti sistemiche distinte sulla base della loro specificità. Le manifestazioni specifiche sono quelle che si possono osservare in una sola connettivite, le manifestazioni aspecifiche sono quelle che si possono osservare in più di una connettivite

<u>Specifiche</u>	<u>Aspecifiche</u>	
artrite erosiva	fenomeno di Raynaud	febbre
sclerosi cutanea	artrite non erosiva	astenia
eritema a farfalla	edema alle mani	artralgie
lupus subacuto	miosite	mialgie
lupus discoide	sierosite	
rash eliotropo	ipomotilità esofagea	fotosensibilità
papule di Gottron	fibrosi polmonare	ulcere orali
	dolorabilità muscolare	
linfopenia	trombocitopenia	anemia
anti-DNA nativo	ANA	↑ VES
anti-Sm	anti-nRNP	
	ipergammaglobulinemia	
anti-Scl-70	anti-DNA monoelica	IC circolanti
anti-centromero	anti-Ro/SSA	
anti-La/SSB	fattore reumatoide	
anti-Jo-1	ac antifosfolipidi	

Se nell'esaminare un paziente si osservano reperti specifici di connettivite, la diagnosi può essere semplice, in caso contrario può essere difficile dirimere tra una

forma e l'altra. Pertanto, per classificare correttamente queste malattie sono stati elaborati dei criteri classificativi inizialmente definiti allo scopo di uniformare le casistiche nei vari centri di ricerca (e per questo furono chiamati “di classificazione”). Tuttavia, questi sono ampiamente utilizzati nella pratica clinica anche a scopo diagnostico. Va sottolineato che la loro applicazione nel singolo paziente a scopo diagnostico richiede discernimento clinico e deve tenere in considerazione la possibilità di falsi positivi e falsi negativi.

Esistono criteri classificativi per ciascuna connettivite comprendenti una serie di sintomi, segni, alterazioni bioumorali ed autoanticorpali caratteristici della malattia; un paziente per essere classificato come affetto da quella malattia deve presentare un numero minimo di tali criteri in un unico momento oppure nel corso del follow-up<sup>2</sup>.

Talvolta alcuni pazienti, pur presentando quadri suggestivi di connettivite, non possono essere inquadrati in maniera precisa in una di queste malattie. Questo può accadere per due motivi principali: i pazienti non soddisfano il numero minimo di criteri per una determinata forma, oppure soddisfano i criteri di più di una connettivite. Nel primo caso viene posta diagnosi di connettivite “incompleta” o “indifferenziata” nel secondo caso si parla di connettivite da sovrapposizione, la cui classificazione è riportata in Tabella 3. Tra queste ultime la più frequente è la connettivite mista.

**Tabella 3.** Classificazione delle sindromi overlap (da sovrapposizione)

- **Associate a specifici markers autoanticorpali**
  - Connettivite mista (anti-U1RNP)
  - Sindrome da anti-tRNA sintetasi (anti-tRNA sintetasi)
  - Polimiosite – sclerodermia (anti-PM/Scl)
  - Lupus eritematoso sistemico-sindrome di Sjögren (anti-La/SSB)
- **Non associate a specifici markers autoanticorpali**
  - Sindrome di Sjögren-altre connettiviti
  - Sindrome Rhupus (artrite reumatoide-lupus eritematoso sistemico)
  - Sclerolupus (sclerosi sistemica-lupus eritematoso sistemico)
  - Sclerosi sistemica-cirrosi biliare primitiva-sindrome di Sjögren
  - Altre

## **LA CONNETTIVITE INDIFFERENZIATA: IL DILEMMA DELLA DIAGNOSI**

Il termine malattie del tessuto connettivo (connettiviti) si riferisce ad un gruppo di disordini autoimmuni che sono classificati tra le malattie reumatiche sistemiche. Le connettiviti condividono alcune caratteristiche epidemiologiche ed immunologiche che suggeriscono un comune percorso patogenetico. Dati sperimentali indicano che la predisposizione genetica a sviluppare una malattia autoimmune è multigenica e che alcuni difetti genetici possono predisporre i pazienti a sviluppare più di una malattia autoimmune. La condivisione di caratteristiche immunogenetiche potrebbe portare allo sviluppo di caratteristiche cliniche comuni. Tra queste, la più frequente è il fenomeno di Raynaud e le artralgie/artriti, spesso associate ad anticorpi antinucleo (ANA) e/o alla presenza del fattore reumatoide. Considerate insieme queste caratteristiche costituiscono una sindrome clinica che spesso rappresenta l'esordio di una connettivite. In questi casi non è sempre possibile porre diagnosi di connettivite definita. La classificazione di queste forme pauci-sintomatiche rimane materia di dibattito.

Attualmente vi è grande interesse da parte della comunità medico-scientifica riguardo la definizione degli aspetti classificativi, epidemiologici, clinici ed evolutivi di queste forme cliniche poiché la connettivite indifferenziata è stata inclusa nell'elenco di malattie rare elaborato dall'Istituto Superiore di Sanità su indicazione del Ministero della Sanità. Tutti i soggetti cui verrà formulata tale diagnosi avranno diritto ad una esenzione dal pagamento del ticket sulla spesa sanitaria. Poiché l'esenzione sarà completa e permanente, la corretta classificazione di queste forme acquista un importante rilievo socio-economico. Il loro riconoscimento è ancor più importante dal punto di vista sanitario, poiché possono rappresentare l'esordio di una connettivite definita consentendone una diagnosi precoce ed un trattamento farmacologico tempestivo.

Le manifestazioni cliniche osservate all'esordio delle connettivite indifferenziata (UCTD, Undifferentiated Connective Tissue Disease) sono aspecifiche e, pertanto, non ne consentono una distinzione dalle forme precoci di connettiviti definite quali per esempio il LES, la SSp, l'artrite reumatoide (AR) o la SSc. Uno degli aspetti

fondamentali nella valutazione dei pazienti con esordio indifferenziato di malattia è quindi proprio quello di capire se si tratta della fase di esordio di una connettivite definita o di una condizione che rimane indifferenziata nel tempo. Per chiarire questo aspetto sono spesso necessari un adeguato follow-up e l'esecuzione di una serie di indagini che mettano in evidenza uno specifico impegno di organo.

Tuttavia la UCTD condivide le manifestazioni cliniche con le altre malattie reumatiche autoimmuni. E' possibile individuarne le manifestazioni cliniche più frequenti: artralgie (37-80%), artrite (14-70%), fenomeno di Raynaud (45-60%), leucopenia (11-42%), xerostomia (7-40%) e xeroftalmia (8-36%). Il profilo clinico della UCTD è quindi caratterizzato dall'assenza di impegno viscerale, in particolare renale e neurologico<sup>3</sup>.

Circa il 90% dei pazienti affetti da UCTD presenta una positività degli anticorpi antinucleo. Altri autoanticorpi osservati frequentemente sono gli anticorpi anti-Ro/SSA (8-30%) e gli anti-U1RNP (10-30%). Meno frequenti gli anticorpi anti-dsDNA ed anti-fosfolipidi.

Gli studi pubblicati fino ad ora sull'argomento evidenziano risultati discordanti<sup>4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16</sup>. Non esiste una definizione di UCTD unanimemente accettata. La positività degli ANA è necessaria per alcuni Autori, ma non per altri; la durata del quadro clinico deve essere per alcuni <12 mesi per altri <24 mesi, per altri ancora >12 mesi. Pertanto in alcune casistiche sono compresi pazienti in fase più precoce ed in altre in fase più tardiva di malattia. Questa eterogeneità nei criteri di selezione dei pazienti ed in particolare nella durata dei sintomi al momento dell'inclusione nello studio si riflette sulla frequenza di evoluzione in forme "definite", che varia tra il 5 ed il 68% a seconda degli Autori.

Un'ampia variabilità si osserva anche nel tipo di connettivite verso cui queste forme evolvono. In alcuni studi è riportata un'evoluzione solo verso il LES, nella maggior parte degli studi, però, si è osservata un'evoluzione verso tutte le connettiviti anche se in percentuale diversa. Dall'analisi globale dei risultati sembra esserci un'evoluzione prevalente verso il LES (29%) e l'AR (26%) e in misura minore verso la SSp (19%) e la SSc (16%). Meno frequente è l'evoluzione in sindromi overlap (8%) e in PDM (2%).

Dall'analisi degli studi più recenti presenti in letteratura emerge che circa il 25% di pazienti con UCTD sviluppa una connettivite definita nel corso del follow-up. L'evoluzione generalmente avviene entro i primi 5 anni di malattia e sembra prevalere l'evoluzione verso il LES.

Sono stati identificati vari fattori predittivi di evoluzione presenti all'esordio della malattia. In particolare sono predittivi per l'evoluzione verso il LES la presenza di anticorpi anti-dsDNA, anticorpi anti-Sm, anticorpi anti-fosfolipidi, oppure di specificità anticorpali multiple.

Meno chiari sono i fattori predittivi di evoluzione verso altre connettiviti definite in quanto si tratta di evenienze più rare. Tuttavia, la presenza di fenomeno di Raynaud, xerostomia, anticorpi anti-SSA ed anti-SSB è stata correlata alla possibile evoluzione verso la SSp. Il riscontro di fenomeno di Raynaud, sclerodattilia, disfunzione esofagea, positività degli ANA con pattern nucleolare sono stati correlati ad una possibile evoluzione verso la SSc ed il rilievo di poliartrite, positività del fattore reumatoide ed incremento della VES ad un'evoluzione verso l'AR.

Appare quindi consigliabile sottoporre i pazienti ad un attento monitoraggio nelle fasi iniziali della malattia ed in caso di condizioni che notoriamente possono interferire con la storia naturale delle malattie autoimmuni sistemiche, come per esempio la gravidanza<sup>17,18,19</sup>.

### ***Criteri di classificazione***

Perché si possa porre diagnosi di connettivite definita, un paziente deve sviluppare alcune manifestazioni specifiche della malattia, o alternativamente, un insieme di manifestazioni non specifiche ma caratteristiche. Poiché la maggior parte delle manifestazioni specifiche e di quelle patognomiche di ogni singola connettivite non sono frequenti il percorso più comune per identificare una connettivite è quello di osservare e rilevare la combinazione delle caratteristiche cliniche e di laboratorio. Questa è anche la ragione principale per cui sono stati sviluppati i criteri di classificazione delle connettiviti.



Lo scopo primario dei criteri di classificazione è quello di migliorare la comunicazione all'interno della comunità scientifica permettendo un confronto fra dati provenienti da fonti diverse. I criteri di classificazione e diagnostici condividono la stessa finalità: separare i soggetti con una connettivite definita da quelli che non presentano una connettivite definita, compresi i pazienti per cui è difficile distinguere se presentino una connettivite non definita o se siano soggetti sani<sup>20</sup>. I criteri diagnostici dovrebbero teoricamente avere una sensibilità ed una specificità del 100%, mentre quelli classificativi possono avere una sensibilità e specificità inferiore al 100% pertanto dobbiamo attenderci falsi negativi e falsi positivi.

Tuttavia i criteri di classificazione sono stati selezionati come espressione di metodi statistici allo scopo di raggruppare le combinazioni di caratteristiche per migliorare la sensibilità e specificità diagnostiche. La differenza tra criteri diagnostici e classificativi sarà minore quanto più elevata sarà la sensibilità e la specificità dei criteri classificativi.

L'alta sensibilità e specificità dei criteri classificativi per le connettiviti è stata peraltro evidenziata in numerosi studi clinici<sup>21,22</sup>, e questo ha suggerito che possano avere un ruolo nel guidare la diagnosi nella pratica clinica<sup>23</sup>. I criteri di classificazione di ciascuna connettivite definita rappresentano, infatti, utili strumenti di riferimento che aiutano il clinico nella diagnosi differenziale. Se un paziente soddisfa i criteri di classificazione di una connettivite definita viene immediatamente identificato come affetto da quella forma di connettivite e viene esclusa l'ipotesi della connettivite indifferenziata. Al contrario i pazienti con manifestazioni cliniche suggestive di connettivite ma che non soddisfano i criteri di classificazione esistenti sono considerati affetti da una connettivite inclassificabile. I criteri di classificazione vengono adottati anche nella pratica clinica per distinguere forme definite da connettiviti inclassificabili.

Comunque, nonostante la loro alta sensibilità e specificità ed il loro uso esteso, i criteri di classificazione hanno alcune limitazioni. Nel definire le condizioni inclassificabili, la più importante limitazione sembra essere il tasso di diagnosi di falsi negativi. Una proporzione variabile di pazienti a cui è stata diagnosticata una connettivite definita nella pratica clinica in realtà non soddisfa i criteri di classificazione: i soggetti pertanto possono essere considerati falsi negativi, quando

vengono applicati tali criteri. In altre parole, essi sono pazienti con un numero di criteri inferiore di quelli richiesti ma con una o più caratteristiche che sono così specifiche che permettono di porre diagnosi di connettivite definita. Questi sono stati differenziati dai pazienti con connettivite inclassificabile (Tabella 4). In numerose e recenti pubblicazioni i pazienti con connettivite inclassificabile sono stati alternativamente definiti come affetti da lupus incompleto (o latente)<sup>24,25</sup> o da connettivite indifferenziata (UCTD)<sup>26</sup>. Queste distinzioni suggeriscono che all'interno del gruppo di pazienti con connettivite inclassificabile possono esistere diverse popolazioni: i pazienti con LES incompleto sono quelli che svilupperanno un lupus definito, e perciò i pazienti con lupus incompleto dovrebbero essere considerati come in una fase precoce di LES, mentre i soggetti affetti da UCTD rappresentano veramente le condizioni indifferenziate che potenzialmente potrebbero evolvere in differenti forme di connettivite<sup>27</sup>.

**Tabella 4.** Patients who do not fulfill CTD classification criteria

<p><b><u>Unclassifiable CTD patients</u></b></p> <p>A. False negative based on the CTD classification criteria</p> <p>B. True unclassifiable CTDs</p> <p>    a. Incomplete CTDs</p> <p>    b. UCTDs</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

CTDs: connective tissue diseases; UCTDs: undifferentiated connective tissue diseases.

Nel tentativo di distinguere le connettiviti indifferenziate vere da connettiviti definite in stadio precoce abbiamo suggerito un insieme di criteri di classificazione, in accordo con i quali un paziente può essere definito come affetto da UCTD quando:

- ✓ mostra segni e sintomi suggestivi di connettivite senza soddisfare i criteri di una qualsiasi connettivite definita;
- ✓ presenta ANA positivi ad un titolo significativo;
- ✓ ha una durata di malattia di almeno 3 anni.

Infatti nella maggior parte dei pazienti si osserva un'evoluzione della connettivite nell'arco del primo anno di malattia e per questo un follow-up più lungo potrebbe permettere una corretta classificazione per lo meno di alcuni pazienti falsi-negativi.

**Tabella 5.** Evolution of undifferentiated connective tissue diseases (UCTDs) to definite diseases according to different studies with approximately 5-year follow-up.

Autor (ref.)	Patients n.	Evolved patients n. (%)	% of patients who developed a definite CTD						
			SLE	RA	pSS	SSc	OS	PM-DM	Others
Williams (13)	81	22 (27)	55	18	-	-	18	5	5
Danieli (10)	84	33 (40)	21	9	21	40	9	-	-
Danieli (11)	165	10 (6)	50	-	40	-	10	10	-
Dijkstra (12)	65	38 (58)	15	45	31	3	-	-	18
Cavazzana (16)	148	36 (24)	30	5	50	5	3	3	3
Mosca (3)	83	19 (23)	95	0	5	0	0	0	0
Bodolay(23)	665	230 (34)	12	38	19	8	11	2	15

CTD: connective tissue diseases; SLE: systemic lupus erythematosus; RA: rheumatoid arthritis; pSS: primary Sjögren's syndrome; SSc: systemic sclerosis; OS: overlap syndromes; PM-DM: polymyositis-dermatomyositis.

Comunque, è stato osservato che le UCTD possono evolvere in un'ampia varietà di connettiviti (Tabella 5). La ragione principale di questa variabilità è che le popolazioni con UCTD in studio sono eterogenee. Noi non possiamo controllare le differenze tra i pazienti meramente guardando la prevalenza delle principali caratteristiche cliniche e di laboratorio, che sono molto simili in tutti gli studi. Alcuni studi chiaramente prendono in considerazione pazienti che hanno all'esordio caratteristiche cliniche e sierologiche specifiche di connettiviti come riportato nella Tabella 6A e B. E' molto raro osservare un paziente con una manifestazione isolata di

connettivite definita (Tabella 6A) come per esempio un paziente che presenti solo rash malare. E' più frequente che egli presenti anche altre caratteristiche cliniche ed alterazioni sierologiche. Se questo paziente non soddisfa i criteri di classificazione del lupus dovremmo considerarlo come un falso negativo in base a quei criteri e non come affetto da connettivite inclassificabile.

**Tabella 6.** Clinical manifestations (A) and autoantibody reactivities (B) which may be considered specific for a definite CTD.

A. Clinical manifestations	B. Autoantibody reactivities
Malar rash	Anti-dsDNA
Subacute CLE	Anti-Sm
Chronic CLE	Anti-P protein
Skin sclerosis	Anti-Scl-70
Heliotrope rash	Anticentromere
Gottron's plaques	Anti-La/SSB
Erosive arthritis	Anti-Jo1
	Anti-Mi2

CTD: connective tissue disease; CLE: Cutaneous lupus erythematosus.

Nella pratica clinica è più frequente incontrare un paziente con una reattività specifica per ANA (Tabella 6B) ma senza alcuna manifestazione significativa su cui basare la diagnosi di connettivite definita. Alcuni autori<sup>28</sup> hanno evidenziato chiaramente che gli ANA compaiono prima dell'esordio dei sintomi. Inoltre, alcuni ANA specifici che includono anti-dsDNA, anti-Sm, anti-P proteins, anti-Scl-70, anti-centromero, anti-La/SSB, anti-Mi-2, anti-Jo1 sono altamente specifici per connettiviti definite ed alcuni di questi sono altamente predittivi per lo sviluppo di una connettivite definita in pazienti con UCTD.

E' necessaria una revisione dei criteri di classificazione preliminari per distinguere i pazienti che sono falsi negativi basandosi sui criteri di classificazione delle

connettiviti da quelli con una vera connettivite inclassificabile da quelli con una connettivite incompleta.

Inoltre, le vere connettiviti inclassificabili dovrebbero essere divise in due diversi gruppi (Tabella 4): connettivite incompleta e connettivite indifferenziata in base alla presenza o assenza di quegli anticorpi specifici che sono chiaramente associati ad un'unica e definita connettivite (Tabella 6B).

Una classificazione più corretta ed esatta potrebbe aiutare l'approccio clinico e terapeutico a quei pazienti e portare ad una migliore definizione della loro prognosi.

### ***Diagnosi differenziale tra UCTD e LES***

Per la classificazione del LES si usano i criteri ARA/ACR elaborati nel 1982<sup>29</sup> e modificati nel 1997<sup>30</sup>. Una percentuale non trascurabile (3-17%) di pazienti, a cui nella pratica clinica viene posta diagnosi di LES, non soddisfa i criteri di classificazione di tale malattia, nonostante numerosi studi ne abbiano dimostrato un'elevata sensibilità. Questi pazienti, detti falsi negativi, si presentano con quadri clinici che devono essere differenziati dalla UCTD. Per questa distinzione è molto importante il rilievo di manifestazioni cliniche o alterazioni di laboratorio specifiche di LES come il lupus eritematoso cutaneo acuto (LECA) o cronico (LECC), la positività degli anticorpi anti-Sm<sup>31</sup> e degli anti-dsDNA<sup>32</sup>. Altri reperti specifici non compresi nei criteri di classificazione sono il lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS) e gli anticorpi anti-P ribosomiale<sup>33,34</sup>.

Il rilievo di uno dei quadri specifici sopra ricordati orienterà la diagnosi verso il LES anche in mancanza del numero minimo di criteri richiesti dall'ARA/ACR. Viceversa, l'assenza di reperti specifici di malattia porterà a concludere per una UCTD.

**Tabella 7.** Criteri Classificativi del LES.**Appendix 1 American College of Rheumatology (ACR) Criteria for SLE****The ACR Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus**  
(Tan et al, 1982, and Hochberg, 1997)

<u>Criterion</u>	<u>Definition</u>
1. Malar "butterfly" rash	Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds.
2. Discoid rash	Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur in older lesions.
3. Photosensitivity	Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history or physician observation.
4. Oral ulcers	Oral or nasopharyngeal ulceration usually painless.
5. Arthritis	Nonerosive arthritis involving 2 or more peripheral joints characterized by tenderness.
6. Serositis	a. Pleuritis (convincing history or pleuritic pain or rub heard by physician or evidence of pleural effusion), <i>OR</i> b. Pericarditis (documented by ECG, rub, or evidence of pericardial effusion).
7. Renal disorder	a. Persistent proteinuria (> 0.5 grams/day or > 3+ if quantitation not performed) <i>OR</i> b. Cellular casts (may be red cell, hemoglobin, granular, tubular, or mixed).
8. Neurologic disorder	a. Seizures (in the absence of offending drugs or known metabolic derangements; ie, uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance) <i>OR</i> b. Psychosis (in the absence of offending drugs or known metabolic derangements; ie, uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance).
9. Hematologic disorder	a. Hemolytic anemia (with reticulocytosis) <i>OR</i> b. Leukopenia (< 4000/mL total on 2 or more occasions), <i>OR</i> c. Lymphopenia (< 1500/mL on 2 or more occasions), <i>OR</i> d. Thrombocytopenia (< 100,000/mL in the absence of offending drugs).
10. Immunologic disorder	a. Anti-DNA (antibody to native DNA in abnormal titer), <i>OR</i> b. Anti-Sm (presence of antibody to Sm nuclear antigen), <i>OR</i> c. Positive-finding of antiphospholipid antibodies based on 1) an abnormal serum level of IgG or IgM anticardiolipin antibodies, 2) a positive test result for lupus anticoagulant using a standard method, or 3) a false-positive serologic test for syphilis known to be positive for at least 6 months and confirmed by <i>Treponema pallidum</i> immobilization (TPI) or fluorescent treponemal antibody (FTA) absorption test.
11. Antinuclear antibody (ANA)	Abnormal titer of ANA by immunofluorescence or an equivalent assay at any point in time and in the absence of drugs known to be associated with "drug-induced lupus" syndrome.

\*The proposed classification is based on 11 criteria. For the purpose of identifying patients in clinical studies, a person shall be said to have systemic lupus erythematosus if any 4 or more of the 11 criteria are present, serially or simultaneously, during any interval or observation.

## IMMUNOLOGIA DELLA GRAVIDANZA

Nella gravidanza fisiologica il feto esprime antigeni leucocitari umani (HLA) sia materni che paterni; pertanto, nei confronti della madre, si comporta come un trapianto di tipo semiallogenico. Nonostante ciò, il sistema immunitario materno non lo rigetta. Una possibile spiegazione di questo fenomeno è che l'unità feto-placentare si trovi in un sito immunologicamente privilegiato, caratterizzato da una barriera meccanica che riduce le interazioni fra il tessuto fetale ed i linfociti materni<sup>35</sup> e/o altera funzionalmente la risposta immune materna<sup>36</sup>.

Il sistema immunitario materno rimane invece immunocompetente a livello sistemico. Nei soggetti sani, infatti, la risposta all'immunizzazione passiva e attiva è normale e la frequenza di infezioni e di rigetto del trapianto non è aumentata durante la gravidanza<sup>37,38</sup>.

La tolleranza materna nei confronti del feto è il risultato di un adattamento immunologico che si esprime attraverso una serie di modificazioni che sommariamente sono: l'espressione dell'HLA-G, lo shift T helper 1(Th1)/T helper 2(Th2), la down-regulation di linfociti T citotossici e cellule Natural Killer (NK), la produzione di anticorpi "protettivi".

Il trofoblasto umano ha sviluppato efficienti meccanismi regolatori per prevenire l'espressione sulla superficie cellulare sia delle molecole del Sistema Maggiore di Istocompatibilità (MHC) di classe I, che presentano peptidi antigenici ai linfociti T citotossici, sia delle molecole MHC di classe II, che presentano i peptidi ai linfociti Th per dare inizio alla risposta immunitaria. Si è visto che per il mantenimento della gravidanza è necessario sopprimere l'espressione di entrambe queste classi di molecole. E' stato inoltre dimostrato che nel sangue periferico di donne gravide sane sono presenti anticorpi anti-HLA, suggerendo che il riconoscimento materno degli alloantigeni può essere necessario per l'induzione della tolleranza dei linfociti T periferici.

L'HLA-G è una molecola MHC di classe I non classica, presente sul trofoblasto extravilloso<sup>39</sup>, espressa in quantità elevata nel 1° trimestre, con tendenza a diminuire nel corso della gravidanza ed è in grado di inibire l'attività citolitica delle cellule NK

attraverso il legame con il “Killer Inhibitor Receptor” (KIR) esposto su queste cellule<sup>40</sup>.

Il trofoblasto è in grado di resistere all’attacco da parte dei linfociti T citotossici<sup>41,42</sup>, delle cellule NK e dei macrofagi.

I linfociti T circolanti che esprimono il recettore per i linfociti T (TcR)  $\alpha\beta$  non sono in grado di riconoscere il trofoblasto a causa di un’espressione atipica delle molecole MHC di classe I e II sulle cellule del trofoblasto stesso<sup>43,44</sup>. I linfociti T  $\gamma\delta$  sono tuttavia in grado di riconoscere l’HLA-G sulle cellule di trofoblasto umano e, come già detto in precedenza, questa interazione inibisce i linfociti T citotossici.

Il numero di linfociti T citotossici diminuisce durante la gravidanza. Studi sui linfociti T  $\gamma\delta$  a livello del sangue periferico hanno dimostrato che queste cellule vengono attivate ed esprimono recettori per il progesterone. Esse secernono, inoltre, IL-10 e PIBF, che sopprimono l’attività delle cellule NK<sup>45</sup> e attraverso la secrezione di TGF- $\beta$ , sopprimono le risposte dei linfociti T.

L’importanza delle citochine di tipo Th1 in questo scenario sarebbe di attivare gli effettori cellulari e causare danno alla placenta<sup>46</sup> ed il ruolo delle citochine di tipo Th2 di sopprimere il sistema Th1-NK-macrofagi.

Già in passato, alcune ricerche avevano evidenziato il ruolo preminente degli anticorpi asimmetrici IgG nella sopravvivenza fetale nell’utero materno<sup>47</sup>. Gli anticorpi IgG asimmetrici sono in grado di proteggere l’antigene, che stimola la risposta immunitaria, dall’aggressione da parte di diversi meccanismi biologici. Durante la gravidanza, le risposte umorali sono aumentate ed il sistema immune materno sintetizza anticorpi di questo tipo contro gli antigeni paterni. Questi “anticorpi bloccanti” proteggerebbero gli antigeni paterni a livello dell’unità feto-placentare. Considerando che la regolazione della produzione di anticorpi IgG asimmetrici non dipende dalla specificità antigenica, non dovrebbe essere scartata la possibile influenza dell’IL-6 nella tolleranza al feto in diverse malattie autoimmuni e nell’aborto spontaneo.



### ***Modificazioni degli ormoni steroidei in gravidanza***

E' ormai ampiamente dimostrato il ruolo centrale degli ormoni sessuali femminili nella risposta immune ed in particolare nelle malattie immuno-mediate<sup>48,49,50</sup>.

Evidenze sperimentali suggeriscono che i livelli fisiologici degli estrogeni stimolano le risposte immuni mentre gli ormoni maschili le sopprimono<sup>51</sup>.

Alcuni studi hanno valutato la differenza tra i livelli sierici degli ormoni sessuali (estradiolo, testosterone, DHEA, progesterone, prolattina) nei pazienti affetti da LES e nei soggetti sani di controllo. Sebbene non si possano stabilire relazioni causali fra ormoni ed attività di malattia, emerge un nesso significativo tra concentrazione sierica degli ormoni sessuali e gravità di malattia nelle donne affette da LES<sup>52</sup>.

Numerosi dati osservazionali hanno rilevato casi di riacutizzazione della malattia, nelle pazienti affetti da LES, in seguito all'impiego di contraccettivi orali<sup>53</sup>, somministrazione di estrogeni<sup>54</sup> e stimolazione ovarica<sup>55,56</sup>. Al contrario, un'insufficienza ovarica è stata associata ad una riduzione della percentuale di riacutizzazioni<sup>57</sup>.

Le modificazioni ormonali della gravidanza sono "orchestrate" dall'unità fetoplacentare e dipendono dalle interazioni tra madre e feto.

All'inizio della gravidanza, l'ormone hCG (human chorionic gonadotropin) è secreto dal trofoblasto e la gravidanza si mantiene perché l'hCG previene l'apoptosi del corpo luteo. Il rilascio di hCG induce, da parte del corpo luteo, la produzione di progesterone.

Il progesterone è l'ormone fondamentale per il mantenimento della gravidanza. Inizialmente viene liberato dal corpo luteo dopo l'ovulazione per preparare l'utero a ricevere e sostenere lo sviluppo dell'ovulo fecondato, differenziando l'endometrio dallo stadio proliferativo a quello secretorio. Il progesterone è secreto dal corpo luteo durante le prime 6-8 settimane di gestazione; in seguito è un prodotto di origine principalmente placentare. Nella gravidanza fisiologica, i livelli di progesterone sono 4-6 volte maggiori rispetto al valore al di fuori del periodo gestazionale.

Il progesterone è fondamentale nella prima parte della gravidanza ed è il precursore di alcuni ormoni fetali, ma svolge anche altre funzioni, alcune delle quali non ancora note. Uno dei suoi metaboliti, il deossicorticosterone, si trova in concentrazioni 1000 volte superiori a quelle al di fuori della gravidanza, ma il ruolo fisiologico di quest'ormone rimane per il momento sconosciuto.

Anche la concentrazione degli estrogeni è aumentata in modo marcato durante la gravidanza, raggiungendo livelli 3-8 volte superiori a quelli basali. Quest'aumento rappresenta il risultato di un interscambio unico tra la madre ed il feto. Il feto usa il pregnenolone, prodotto dalla placenta, per produrre a sua volta deidroepiandrosterone e deidroepiandrosterone solfato a livello surrenalico. Questi composti sono metabolizzati ad androstenedione e testosterone da parte della placenta; sono rapidamente convertiti ad estrore ed estradiolo ed immessi nella circolazione materna. Il metabolita del deidroepiandrosterone, idrossilato in posizione  $16\alpha$  da parte del fegato fetale, è convertito ad estriolo attraverso le stesse vie. Uno dei principali effetti degli elevati livelli di estrogeni durante la gravidanza è l'aumento della sintesi epatica materna di proteine, che a sua volta induce l'aumento della concentrazione di numerose proteine nella circolazione materna. Questo fatto rende difficile interpretare una piccola diminuzione dei livelli di complemento circolanti. E' stato evidenziato anche un aumento di molte proteine della coagulazione, che probabilmente è responsabile dello stato di ipercoagulabilità che si riscontra in gravidanza.

Inoltre, gli ormoni feto-placentari, in particolare il progesterone, gli estrogeni e l'ormone lattogeno placentare, sono responsabili di alterazioni del metabolismo dei carboidrati nel periodo gestazionale. Nella seconda metà della gravidanza, infatti, la madre sviluppa una lieve resistenza periferica all'insulina. Il pancreas risponde con un aumento di produzione e di rilascio di insulina. A causa di questo stress fisiologico sulla tolleranza glucidica, circa il 5% delle donne gravide sviluppa un diabete gestazionale nella seconda metà della gravidanza. La terapia con glucocorticoidi predispone probabilmente ancor di più allo sviluppo di questa patologia<sup>58</sup>.

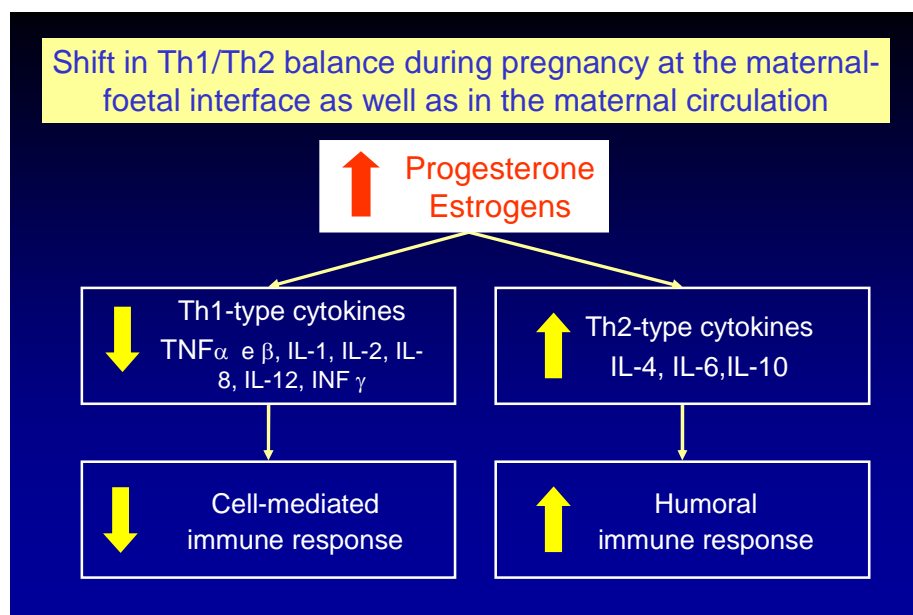
## Shift Th1/Th2

I linfociti Th si possono suddividere in due tipi in base al pattern di citochine che producono. I linfociti Th1 secernono IL-2 e IFN- $\gamma$  e predominano nelle risposte immunitarie cellulo-mediate, mentre i linfociti Th2 secernono IL-4, IL-5 e IL-10 e sono responsabili dell'immunità umorale. L'IFN- $\gamma$ , inoltre, induce i macrofagi a produrre TNF- $\alpha$  e IL-12, che stimolano ulteriormente la proliferazione dei linfociti Th1 e inibiscono la proliferazione dei Th2. L'IL-10, al contrario, è in grado di ridurre la sintesi delle citochine di tipo Th1.

E' stato dimostrato, in modelli murini, che durante la gravidanza si ha uno shift dalle citochine di tipo Th1 a quelle di tipo Th2, per favorire la sopravvivenza del prodotto del concepimento<sup>59,60,61</sup>, con una predominanza quindi di risposte immuni umorali Th2-guidate. Le dimostrazioni più evidenti di questo shift si hanno a livello dell'interfacie materno-fetale; tuttavia, sono state segnalate variazioni nella concentrazione di queste citochine anche nella circolazione materna.

Il fisiologico aumento della concentrazione di progesterone ed estrogeni che si osserva durante la gravidanza, sembra essere responsabile della polarizzazione verso le citochine Th2 a livello sistemico e dell'interfacie materno-fetale (Figura 1).

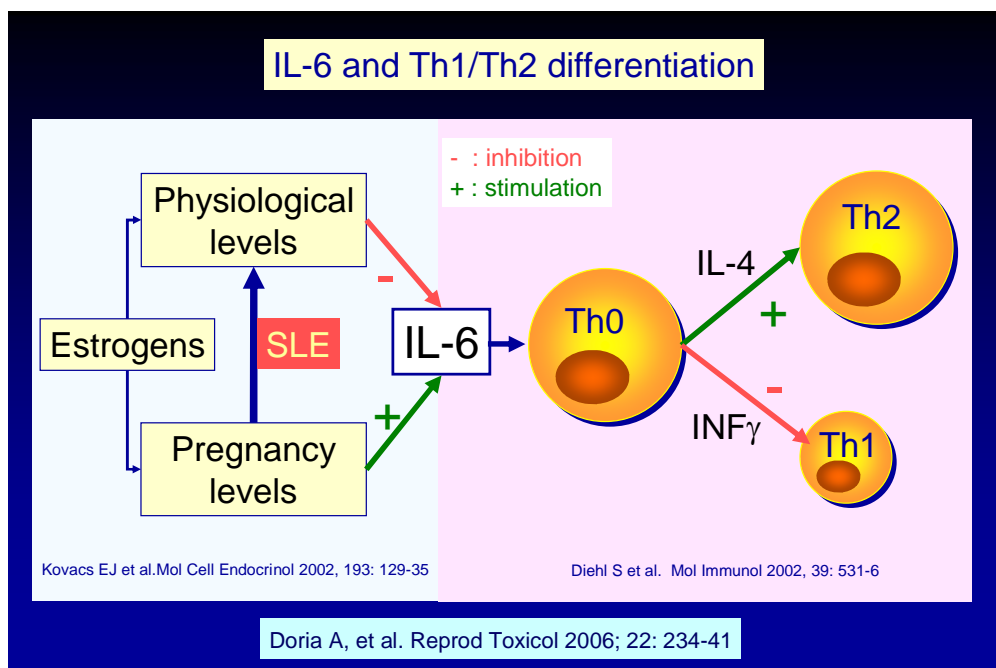
**Figura 1.** Shift Th1/Th2 durante la gravidanza.



Lo shift tra le citochine di tipo Th1 e quelle di tipo Th2 gioca un ruolo cruciale a livello dell'interfaccia materno-fetale con riduzione delle prime ed inibizione della risposta immune cellulare ed aumento delle seconde con stimolazione della risposta immune umorale. Se questo shift non si verifica, si ha l'aborto.

Lo shift Th1/Th2 è modulato prevalentemente da progesterone ed estrogeni. Il progesterone interviene nelle prime fasi della gravidanza e gli estrogeni sembrano più importanti nella seconda parte della gravidanza, quando vengono prodotti dalla placenta in elevate quantità. Inizialmente l'ormone hCG, agendo sul corpo luteo, induce la produzione di progesterone che stimola la differenziazione dei linfociti Th0 in Th2 (Figura 2). Particolarmente interessante è il fatto che IL-4, IL-6 e il LIF (leukemia inhibitory factor) sono citochine Th2 che promuovono a loro volta il rilascio di hCG dal trofoblasto<sup>62</sup>. E' stato anche dimostrato che i livelli sierici di IL-6 aumentano progressivamente nella circolazione materna durante la gravidanza ed aumentano ulteriormente al momento del travaglio del parto<sup>63</sup>. Il progesterone induce la produzione del "progesterone induced blocking factor" (PIBF)<sup>64</sup> che stimola la secrezione di IL-4 e IL-10 nei linfociti T attivati, mentre la produzione di IFN- $\gamma$  è soppressa.

**Figura 2.** Shift Th1/Th2 durante la gravidanza: influenza ormonale.



I livelli circolanti di cortisolo e di ormoni sessuali, estrogeni e progesterone, aumentano progressivamente durante la gravidanza<sup>65</sup> ed influenzano la risposta immunitaria. Nella placenta e nel liquido amniotico, infatti, nel terzo trimestre di gravidanza, sono stati riscontrati elevati livelli di citochine Th2, come l'IL-10. Gli steroidi promuovono, come abbiamo detto, la risposta Th2 stimolando la produzione di IL-10, IL-4 e IL-13 e sopprimono le citochine proinfiammatorie, quali TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12 e IFN- $\gamma$ <sup>66</sup>. Questo conferma la loro funzione modulatoria nell'equilibrio tra risposte antiinfiammatorie/immunosoppressive in gravidanza<sup>67</sup>. Gli estrogeni stimolano la maturazione dei linfociti B e la formazione di anticorpi.

Pertanto, la soppressione della risposta immune mediata da citochine Th1 sembra fondamentale per la sopravvivenza fetale.

Concentrazioni elevate di prolattina sono associate ad un peggioramento della malattia renale negli animali da esperimento. Livelli elevati di prolattinemia sono stati riscontrati sia nei maschi che nelle femmine affette da LES.

Uno studio su donne in periodo premenopausale, i cui sieri erano stati testati per autoanticorpi, aveva evidenziato che il 20% aveva livelli di prolattina più elevati del normale ed alti livelli di anticorpi anti-DNA. Inoltre, in molte donne, seguite presso un centro endocrinologico per iperprolattinemia e che non avevano diagnosi di LES, sono stati riscontrati livelli elevati di anticorpi antinucleo (ANA)<sup>68</sup>.

La gravidanza rappresenta un esempio paradigmatico di come le modificazioni delle concentrazioni degli ormoni steroidei influenzino le risposte immuni ed infiammatorie nelle donne, le concentrazioni delle molecole immunoregolatorie (come le citochine), e di conseguenza l'espressione delle malattie autoimmuni.

E' stato suggerito che le malattie autoimmuni, come il LES, mediate principalmente dalle citochine Th2 e quindi dall'immunità umorale, tendano a svilupparsi o a riacutizzarsi durante la gravidanza, mentre le malattie Th1-mediate, come l'artrite reumatoide, tendano a migliorare.

---

## GRAVIDANZA E AUTOIMMUNITA'

Se una donna soffre di una malattia autoimmune, numerosi fattori possono influenzare la gravidanza e la salute del neonato: ripetuti episodi di perdite fetali (frequentemente correlate alla presenza di anticorpi anti-fosfolipidi), lupus neonatale con blocco atrio-ventricolare completo congenito (correlato al passaggio transplacentare di anticorpi di tipo IgG anti-Ro/SSA); la stessa attività della malattia può influenzare la salute della madre, l'andamento della gravidanza e la salute del neonato. La sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi gestita in modo appropriato rappresenta una delle poche cause di perdita fetale trattabili efficacemente. Un recente studio caso-controllo condotto su madri affette da sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi e madri sane non ha mostrato alcuna differenza nelle complicanze neonatali. Ci sono però pochi dati che riguardano la salute di bambini nati da madri con malattia autoimmune. Recentemente in letteratura è stato riportato un aumento dell'incidenza di difficoltà di apprendimento in bambini nati da madri con anticorpi anti-fosfolipidi affette da lupus eritematoso sistemico.

Le moderne direttive nella gestione della gravidanza di pazienti affette da malattie autoimmuni includono il trattamento delle riacutizzazioni della malattia di base materna, utilizzando farmaci efficaci per la madre e sicuri per il feto. I corticosteroidi ed alcuni farmaci immunosoppressivi possono essere usati in gravidanza per controllare la malattia materna. E' stato riportato che un'esposizione prolungata del feto al desametasone può danneggiare lo sviluppo cerebrale del bambino, ma recentemente è stato pubblicato un lavoro riguardante 6 bambini nati da pazienti trattate con desametasone per il rischio di sviluppare blocco atrio-ventricolare congenito completo che hanno mostrato un normale quoziente intellettivo. Negli ultimi 10 anni l'esperienza ci ha insegnato che l'esposizione fetale agli anti-malarici non dovrebbe generare un importante fattore di rischio gestazionale né provocare complicanze neonatali.

Le malattie autoimmuni presentano un'alta prevalenza nelle donne, spesso con periodo d'esordio proprio nell'età fertile, come nel caso del lupus eritematoso sistemico. In passato si scoraggiavano le donne a pianificare una normale vita familiare.

Negli ultimi anni invece la prognosi del lupus eritematoso sistemico e di altre malattie autoimmuni è generalmente migliorata, ed un numero crescente di pazienti pianifica ed intraprende una o più gravidanze.

La formazione di clinici dedicati a seguire questo genere di pazienti durante la gravidanza, ha un grande impatto sull'esito generale delle gravidanze stesse. Comunque, nelle pazienti con malattie autoimmuni le gravidanze sono considerate ad "alto rischio" a causa del numero di complicanze ostetriche ed il conseguente alto rischio di prematurità. Rispetto a questo si è visto che il coinvolgimento dell'Unità di Terapia Intensiva Neonatale si è dimostrato di grande importanza. Se le madri soffrono di malattie autoimmuni, numerosi fattori possono influenzare la gravidanza e la salute del neonato. Questo è per esempio il caso degli anticorpi anti-fosfolipidi evidenziati dalla presenza di lupus anticoagulant e/o dagli anticorpi anti-cardiolipina che sono significativamente correlati ad episodi ripetuti di aborto spontaneo o perdite fetali. D'altra parte il cosiddetto lupus neonatale, un complesso quadro che include il blocco atrioventricolare congenito completo, è ora correlato al passaggio transplacentare di anticorpi di tipo IgG anti-Ro/SSA.

Infine, l'attività della malattia di per sé può influire non solo sulla salute della madre ma anche sull'andamento della gravidanza e sulla salute del neonato. Di conseguenza, l'approccio moderno include il trattamento delle riacutizzazioni di malattia, così come avviene nelle pazienti non in gravidanza, ed implica la somministrazione di farmaci efficaci e che devono essere sicuri per il feto.

Un aspetto peculiare della gravidanza è che inizia, dura circa 40 settimane e termina con la nascita di un bambino. Questa è una situazione relativamente inusuale per gli specialisti dedicati alla cura di malattie croniche, come il lupus e le altre condizioni autoimmuni sistemiche. I dati finora disponibili sulle conseguenze dei trattamenti materni e della malattia materna sulla gravidanza e sulla salute del neonato, appaiono di grande importanza e dovrebbero essere attentamente considerati per aiutare

la futura gestione delle pazienti in gravidanza con malattie autoimmuni. Comunque le informazioni a lungo termine riguardanti la salute dei bambini esposti a farmaci immunosoppressivi “in utero” sono ancora insufficienti e sono pertanto necessari ulteriori sforzi in quest’area di ricerca<sup>69,70</sup>.



## LA GRAVIDANZA NEL LES E NELLE SINDROMI CORRELATE

Tra gravidanza e malattie reumatiche autoimmuni vi sono numerose e complesse interazioni, di cui molte non ancora completamente chiarite. Le più studiate riguardano il LES che, oltre ad essere la connettivite sistemica più frequente, è caratterizzata da un rapporto F:M molto elevato (9:1) ed ha un'età di esordio compresa tra i 20 e i 40 anni.

### *Il LES: l'influenza della gravidanza sulla malattia*

Nelle pazienti affette da LES la gravidanza non è un evento infrequente, dal momento che la fertilità non appare compromessa<sup>71,72</sup>, tranne nei casi in cui si abbia una compromissione importante della funzione renale (creatinina clearance < 50 ml/min) o in caso di malattia in fase di spiccata attività, o nei casi di amenorrea indotta da terapia citotossica (in particolare da ciclofosfamide).

Il primo studio sull'argomento, pubblicato da Friedman e Rutherford nel 1956<sup>73</sup> analizzava in maniera critica la letteratura e riesaminava la storia ostetrica delle pazienti. La conclusione a cui giungeva era che nelle pazienti affette da LES la fertilità era pressochè normale, ma la gravidanza comportava una riacutizzazione della malattia nella quasi totalità dei casi. Da tali considerazioni derivò l'opinione che in queste pazienti la gravidanza fosse molto rischiosa e pertanto da evitare.

Se nelle pazienti affette da LES vi sia, durante la gravidanza, un maggior rischio di riacutizzazione della malattia rispetto al periodo al di fuori di essa, è ancora oggetto di controversia.

Sei studi controllati, condotti tra il 1984 e il 1996, hanno valutato la relazione tra gravidanza e attività del LES. In tre di essi<sup>74,75,76</sup> la frequenza di riacutizzazione della malattia durante la gravidanza non è risultata aumentata nelle pazienti affette da LES rispetto ai controlli, negli altri tre si sono ottenuti risultati opposti<sup>77,78,79</sup>.

Molti e differenti sono i motivi che spiegano tale discrepanza, tra cui la mancanza di uniformità nella definizione di riacutizzazione di malattia e di attività di

malattia, le differenze metodologiche nel disegno dello studio, la ristretta casistica e il diverso tipo di trattamento farmacologico durante la gravidanza.

Fondamentale, tuttavia, appare lo stato di attività della malattia materna all'inizio della gravidanza. Infatti, se la malattia è in remissione nei 6 mesi che precedono il concepimento, il rischio di riacutizzazione è minore, se invece è attiva, la paziente ha il 50% di probabilità di avere un'esacerbazione della malattia nel corso della gravidanza<sup>80</sup>.

Un altro aspetto controverso è la definizione dei criteri di attività di malattia in gravidanza. Infatti, alcune manifestazioni cliniche tipiche della gravidanza possono mimare alcuni sintomi e segni della malattia in fase attiva: artralgie, mialgie, eritema agli zigomi e al palmo delle mani, perdita di capelli, edemi al viso, alle mani e agli arti inferiori, mialgie e sindrome del tunnel carpale<sup>81</sup>, così come alcuni parametri di laboratorio, utili per valutare l'attività del LES, si modificano in corso di gravidanza: aumento della velocità di eritrosedimentazione (VES), riduzione dell'emoglobina (Hb). Ad esempio, i livelli sierici delle frazioni C3 e C4 del complemento aumentano per effetto dell'aumentata sintesi epatica indotta dagli estrogeni. Nelle pazienti affette da LES in fase non attiva, il C3 e il C4 aumentano, come nelle gravidanze dei soggetti sani (tranne nei casi in cui vi sia deficit congenito), mentre quando la malattia è in fase attiva essi si riducono. Tuttavia, partendo da valori più elevati, possono risultare nei limiti di norma. Pertanto, in una paziente gravida affetta da LES un valore complementare entro il range di normalità non esclude che la malattia si trovi in una fase di attività.

In ogni caso si è visto che le riacutizzazioni di malattia durante la gravidanza nelle pazienti affette da LES sono per lo più lievi e moderate, con una predominanza di artralgia/artrite e di manifestazioni cutanee<sup>82</sup>.

Un'esacerbazione di malattia, caratterizzata da interessamento d'organo, come il rene e/o il sistema nervoso centrale, è stata riportata con una frequenza variabile tra il 5 e il 46% nelle diverse casistiche.

Anche in questo caso, il rischio di una riacutizzazione durante la gravidanza è significativamente aumentata, se la malattia è attiva al concepimento. L'incidenza di riacutizzazione del LES durante la gravidanza in pazienti con nefrite lupica varia tra il 7,4 e il 63%<sup>83</sup>.

Le riacutizzazioni renali durante la gravidanza possono avere un decorso particolarmente grave, con lo sviluppo di insufficienza renale acuta e, in casi estremi, possono anche portare alla morte materna.

Pertanto, sulla base dei dati della letteratura, la gravidanza nelle pazienti affette da LES andrebbe programmata in un periodo in cui la malattia è quiescente e la nefrite, se presente, in remissione da almeno sei mesi prima del concepimento.

Non esistono ancora dei criteri standardizzati e uniformemente accettati per definire la remissione sul piano renale. Come proposto da Boumpas e Balow, si può parlare di remissione quando la paziente abbia una stabilizzazione della funzione renale, una normalizzazione del sedimento urinario, una proteinuria inferiore a 1 g/die e una normalizzazione del livello di C3 per almeno sei mesi prima del concepimento.

### ***Il LES: l'influenza della malattia sulla gravidanza***

I primi studi, che risalgono agli anni sessanta, riportavano una percentuale elevata di complicanze ostetriche e neonatali nelle gravidanze delle pazienti affette da LES<sup>84</sup>. Tuttavia, grazie allo stretto monitoraggio clinico-biumorale ed al trattamento farmacologico preventivo di queste pazienti, la prognosi ostetrica è nettamente migliorata.

L'incidenza di preeclampsia nelle pazienti gravide affette da LES varia dal 5 al 38% nei diversi studi, percentuale più elevata di quella osservata nelle donne non lupiche. Tre studi retrospettivi<sup>85,86,87</sup> hanno evidenziato che l'ipertensione si sviluppa con elevata frequenza (37-56%) durante la gravidanza nelle pazienti con nefrite lupica e la preeclampsia si può presentare in più del 30% delle pazienti affette da LES con glomerulonefrite<sup>88</sup>.

E' difficile distinguere tra preeclampsia e riacutizzazione della nefrite in corso di gravidanza. In entrambi i casi vi sono ipertensione, proteinuria, edema, ed inoltre le due condizioni possono coesistere nella stessa paziente. E' importante la diagnosi differenziale tra le due forme, perché diversa è la gestione terapeutica.

Vi sono alcune caratteristiche che possono essere utili nella distinzione. In primo luogo, durante la gravidanza e nelle pazienti con preeclampsia i livelli di C3 e C4 aumentano costantemente. Un consumo di queste proteine complementari, associato ad un aumento del titolo degli anticorpi anti-DNA nativo, sono invece maggiormente indicativi di riacutizzazione di malattia in una paziente affetta da LES con proteinuria. Inoltre, la presenza di sedimento urinario attivo e di segni di attività in altri organi, in una paziente con un incremento della proteinuria depongono per una riaccensione della malattia. Infine, secondo alcune osservazioni, l'ipertensione poteva non essere presente in molte pazienti con LES, mentre lo era in quasi tutte le donne con preeclampsia<sup>89</sup>.

La frequenza di perdita fetale, prematurità e ritardo di crescita intrauterino (IUGR) è aumentata nelle pazienti affette da LES.

Le percentuali di aborto spontaneo (AS) e morte endouterina (MEU) variano dal 6-35% allo 0-22%, rispettivamente, e sono più alte di quelle della popolazione generale<sup>90</sup>. E' stato dimostrato che la presenza di nefrite lupica attiva, pregressa storia di aborto e presenza di aPL sono fattori predittivi di perdita fetale nelle gravidanze nel LES<sup>91,92</sup>. Numerosi studi prospettici, condotti fin dagli anni '90, hanno dimostrato che nelle gravidanze lupiche, le madri positive per aPL hanno un rischio di perdita fetale maggiore rispetto a quelle negative. Infatti, la perdita fetale ricorrente è un criterio clinico maggiore per la APS<sup>93</sup>.

L'incidenza di prematurità nelle gravidanze di pazienti affette da LES varia tra il 17 e il 49% in studi recenti<sup>94</sup>. Quest'ampia variabilità si spiega in parte con le differenti definizioni di gravidanza a termine (36, 37 o 38 settimane di gestazione), impiegata nei diversi studi e in parte con la multifattorialità dell'evento stesso<sup>95</sup>.

L'attività della malattia e l'ipertensione sono i fattori predittivi più importanti di prematurità<sup>96</sup>.

La morbilità e la mortalità perinatale sono aumentate nei figli di pazienti affette da LES. Negli studi prospettici più recenti, le percentuali sono simili tra loro (circa il 5%)<sup>97,98,99</sup> e sono più basse di quelle osservate in studi retrospettivi precedenti. A questo riguardo, è importante sottolineare il fatto che, nel primo caso, le gravidanze rappresentano il risultato di una gestione più attenta dell'evento da parte di un'equipe specializzata, come stressato anche da Petri e Allbritton.

### ***La Sindrome di Sjögren: l'influenza reciproca tra malattia e gravidanza***

Takaya et al.<sup>100</sup> hanno analizzato la storia ostetrica di 117 gravidanze in 40 pazienti affette da SS, di cui 13 con sindrome primaria. La frequenza di AS non differiva tra le 40 pazienti, comprese quelle con sindrome primaria, ed un gruppo di controllo formato da 129 donne sane. Tuttavia, nelle pazienti con sindrome secondaria al LES, la frequenza di AS e parto prematuro era significativamente aumentata. Gli anticorpi anti-Ro/SSA e anti-La/SSB non erano associati con le complicanze ostetriche, anche se l'AS era più frequente nelle pazienti con SS secondaria, associata a test sierologici per la sifilide falsamente positivi, trombocitopenia, anticorpi anti-eritrociti, o allungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT). Nei 77 neonati, figli di queste pazienti, non sono state osservate anomalie congenite o connettiviti. Lo studio pertanto concludeva che la SS non influenza la prognosi della gravidanza, tranne nelle pazienti con forme secondarie a LES o associate ad alterazioni sierologiche ed ematologiche, come ad esempio la positività per il LAC o per gli anticorpi antifosfolipidi (aPL). Nel 1995, un gruppo finlandese ha eseguito un altro studio retrospettivo caso-controllo sulla prognosi fetale nelle pazienti affette da SS primitiva. Questo studio aveva in particolare lo scopo di valutare la possibile associazione tra perdita fetale e positività di aCL e anti-Ro/SSA e anti-La/SSB nelle pazienti con SS.

Sono state considerate 55 gravidanze in 21 donne affette da SS primitiva, confrontate con 100 gravidanze in 42 pazienti affette da LES e 94 gravidanze in 42 donne sane, di pari età e parità.

Gli anticorpi aCL IgG, IgM e IgA sono stati determinati con tecnica ELISA, impiegando antigeni umani ricombinanti ed antigeni purificati per affinità. Delle 55 gravidanze nelle pazienti con SS primitiva, 8 (15%) erano avvenute dopo l'esordio della malattia. La percentuale di perdite fetali era del 20%, con un rischio relativo di 2,7 (1,1-6,5; IC 95%; p=0,023) che, dopo l'esclusione di una paziente con 4 aborti spontanei, scendeva a 2,0 (0,7-5,3; p= 0,18). Nel LES il livello di rischio era 2,2 (0,9-5,0; p=0,065). La perdita fetale nel gruppo di pazienti con SS primitiva non era risultata associata ad alti livelli di aCL o di anticorpi anti-Ro/SSA o anti-La/SSB.

Non vi era differenza significativa nella prevalenza di prematurità o di ritardo di crescita nei nati da pazienti con SS primitiva rispetto alle donne sane. Il peso alla nascita dei nati da madri affette da LES era significativamente più basso rispetto ai controlli sani ( $p < 0,001$  e  $p < 0,0001$ , rispettivamente). Lo studio concludeva che la maggior parte delle gravidanze nelle donne affette da SS primitiva avvengono prima dell'inizio della malattia e che queste donne hanno un rischio aumentato di perdita fetale, che non si associa a livelli elevati di aCL o anticorpi anti-SSA/Ro o anti-SSB/La. Il rischio di perdita fetale nelle pazienti con SS primitiva è simile a quello delle donne con LES, ma il ritardo di crescita sembra essere più comune nelle donne con LES che non in quelle con SS.

### ***UCTD: l'influenza reciproca tra malattia e gravidanza***

Mosca et al.<sup>101</sup> hanno valutato retrospettivamente 25 gravidanze in 20 pazienti affette da UCTD, seguite da un team multidisciplinare, composto dal reumatologo e dal ginecologo-ostetrico. La diagnosi di malattia si basava sui seguenti criteri: segni e sintomi di connettivite, in numero e/o in combinazione tale da non soddisfare i criteri per la diagnosi di una connettivite definita e positività degli ANA, determinata in almeno due distinte occasioni. La diagnosi veniva rivalutata ad ogni osservazione clinica durante la gravidanza.

L'età media delle pazienti era di 30 anni e la durata di malattia al momento della gravidanza era di 7 anni. In sei pazienti (24%) si è avuta riacutizzazione della malattia durante la gravidanza o nel post-partum. Una paziente ha sviluppato una riacutizzazione grave, con sierosite e coinvolgimento renale (glomerulonefrite di classe IV con sindrome nefrosica), e la malattia è quindi evoluta verso un LES conclamato. Nelle altre pazienti, le manifestazioni in corso di riacutizzazione sono state lievi: artrite in 4 casi, febbre in un caso e rash cutaneo in un altro, trattate con metilprednisolone a basse dosi e idrossicorochina. Un'altra paziente ha sviluppato un LES due anni dopo la gravidanza.

Complicanze ostetriche si sono verificate in sei delle 22 gravidanze esitate nella nascita di un bambino vivo (27%): una paziente aveva avuto ipertensione transitoria,

un'altra paziente, che aveva avuto un parto prematuro a 32 settimane, aveva presentato una coagulazione intravascolare disseminata (CID) nel post-partum; 3 pazienti avevano avuto un parto pretermine (due a 35 ed una a 36 settimane); una paziente aveva avuto uno IUGR. Tranne nell'unica gravidanza gemellare in cui i bambini alla nascita erano piccoli per l'età gestazionale, tutti gli altri neonati avevano un peso adeguato per l'epoca gestazionale.

Non si è osservata alcuna complicanza neonatale; in particolare, nessun caso di lupus neonatale è stato riscontrato nelle pazienti positive per anticorpi anti- Ro/SSA e anti- La/SSB.

In 70 pazienti non gravide affette da UCTD, seguite dagli stessi Autori, la frequenza di riacutizzazione della malattia era stata del 7%, mentre quella osservata nelle stesse pazienti dello studio nell'anno successivo alla gravidanza era stata del 4%.

Gli Autori facevano notare come in questo studio di coorte, la frequenza di riacutizzazione fosse più bassa di quella del LES. Diverse sono le possibili ragioni di questa differenza, la prima che non esiste un metodo universalmente accettato e validato per definire l'attività e le riacutizzazioni delle UCTD, sia in gravidanza che al di fuori di essa. Inoltre, dato che l'UCTD è una condizione lieve e che tutti i pazienti avevano una malattia inattiva all'inizio della gravidanza, si può ipotizzare che la gravidanza abbia un impatto meno grave su questa malattia rispetto ad altre malattie autoimmuni.

Per il basso numero di gravidanze studiate, non è stato possibile in questo studio definire con precisione il ruolo della gravidanza come fattore scatenante l'evoluzione dell'UCTD verso una connettivite definita, sebbene quest'ipotesi resti interessante. Dal momento che un'evoluzione in questo senso si verifica più spesso nei primi 3-5 anni di follow-up, gli Autori hanno suggerito che i pazienti con durata di malattia inferiore ai cinque anni siano particolarmente a rischio di sviluppare una connettivite definita, durante o subito dopo la gravidanza.

In generale, i dati dello studio di Mosca et al. suggeriscono come la prognosi della gravidanza sia buona nelle pazienti affette da UCTD, sebbene esse siano a rischio di riacutizzazione durante la gravidanza e pertanto debbano essere seguite con uno stretto monitoraggio come le pazienti con connettivite definita.

## IL LUPUS NEONATALE

Il lupus neonatale è una sindrome che può colpire i neonati di madri che presentano affette da malattie autoimmuni positive per anticorpi anti-Ro/SSA ed anti-La/SSB. E' una patologia dovuta proprio al passaggio transplacentare di IgG materne rivolte contro gli antigeni Ro/SSA e/o La/SSB; la manifestazione più importante per le implicazioni clinico-terapeutiche è il blocco atrio-ventricolare congenito e completo (BAV)<sup>102</sup>.

In realtà il termine "Lupus Neonatale" è molto fuorviante; esso nasce dal fatto che questi neonati possono avere manifestazioni cutanee simili a quelle presenti nel lupus cutaneo subacuto. Nato per indicare tali manifestazioni cutanee fetali, il termine è stato poi estrapolato a indicare che le madri di questi neonati erano affette da LES. Tale inferenza è però scorretta. Infatti solo una minoranza di queste mamme hanno o svilupperanno il LES. Purtroppo l'uso del termine "lupus neonatale" storicamente ha comportato effetti negativi, sia per le donne affette da LES, sia per le mamme dei bambini con BAV. Da una parte infatti le donne con LES venivano spaventate da una madri di bambini affetti da BAV venivano intimorite da stime troppo elevate del loro rischio di sviluppare il LES. In realtà le madri dei bambini affetti da lupus neonatale clinicamente e geneticamente sono più simili alle donne con Sjogren che alle donne con LES<sup>103,104</sup>.

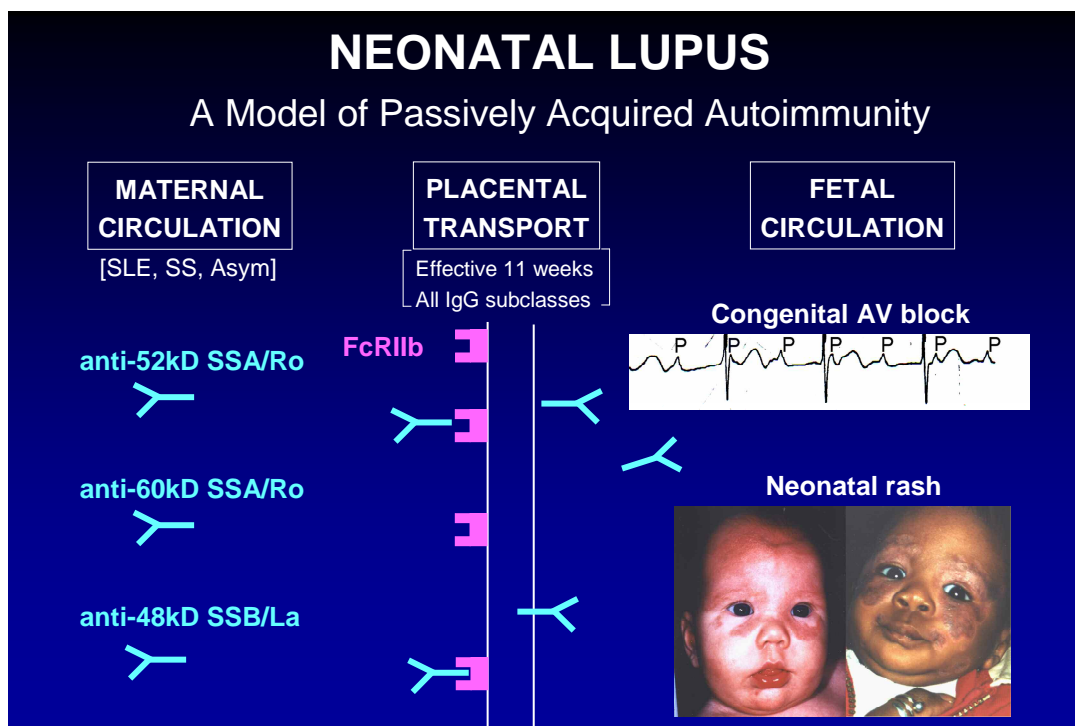
Il BAV completo è la manifestazione più severa del lupus neonatale dato che per lo più è irreversibile e comporta una elevata percentuale di mortalità e morbidità. Il BAV di solito è completo (ovvero di III° grado) sebbene siano stati descritti anche blocchi di gradi inferiori<sup>105,106</sup>. Oltre al BAV sono state descritte altre anomalie elettrocardiografiche minori (allungamento del QT e bradicardia sinusale)<sup>107,108,109</sup>. Un subset di pazienti con BAV può sviluppare una cardiomiopatia dilatativa anche se il rischio sembra essere molto basso (< 6%)<sup>110</sup>.

Il quadro clinico del lupus neonatale può essere rappresentato anche da altre manifestazioni che, a differenza del blocco cardiaco, sono invece reversibili come alterazioni a livello ematologico ed epatico<sup>111,112</sup>. Un rash cutaneo può essere presente nel periodo neonatale, ma più frequentemente appare fra il



II° e III° mese di vita; è transitorio e non compaiono nuove lesioni non appena avviene la clearance degli autoanticorpi materni dalla circolazione del neonato<sup>113</sup>. Il rash tipicamente eritematoso, di forma anulare, è prevalentemente localizzato nelle aree fotoesposte con maggiore predilezione per l'area periorbitaria.

**Figura 3.** Il lupus neonatale.



Sono state descritte anche anemia e trombocitopenia, e anche un'interessamento epatico che può variare da un rialzo asintomatico delle transaminasi a severe forme di colestasi.

Il meccanismo preciso con cui gli anti-Ro/SSA danneggiano il cuore fetale non è noto ma esistono 3 ipotesi: miocardite, interferenza con l'apoptosi<sup>114</sup>, danno elettrofisiologico diretto. La prima ipotesi "infiammatoria" prevederebbe un'interazione fra anticorpi anti-Ro/SSA materni e relativo antigene a livello del cuore fetale con attivazione del complemento e conseguente flogosi tissutale interessante pericardio, miocardio ed endocardio con fibrosi del sistema di conduzione e sviluppo di BAV.

Un'altra ipotesi suggerisce un'interazione diretta fra anticorpi anti-Ro/SSA e canali del calcio a livello del tessuto di conduzione. Boutjdir ha compiuto esperimenti eccezionali su cuori di feti umani, ottenuti da aborti, e riperfusi in condizioni sperimentali tali per cui questi cuoricini riprendono a battere. Perfondendo tali cuori con anticorpi anti-Ro/SSA (purificati per affinità) si otteneva un blocco cardiaco completo. Riperfondendo il cuoricino con soluzione di perfusione, il cuore riprendeva a battere regolarmente, e perfondendolo ancora con gli anti-Ro/SSA ricompariva il blocco<sup>115</sup>. Gli stessi Autori dimostravano che gli anti-Ro/SSA inibivano i canali lenti del calcio a livello di singolo miocita e a livello di singolo canale del calcio. Inoltre dimostravano che immunizzando femmine di topi BALB/c con l'antigene Ro/SSA, si generavano nelle topine con anticorpi anti-Ro/SSA a titolo elevato, che attraversavano la placenta durante una successiva gravidanza, ed inducevano nei neonati disturbi di conduzione di vario grado, compreso il BAV. Recentemente Xiao ha inserito i geni per i canali del calcio, sodio e potassio in oociti di *Xenopus* usando i corrispondenti cRNA e cDNA. IgG contenenti anti-Ro/SSA hanno inibito i canali del calcio di tipo L e di tipo T, ma non hanno influenzato significativamente l'attività dei canali del sodio e del potassio. Le IgG interagivano direttamente con la subunità alfa del canale L del calcio, cioè la subunità che apre il canale ("the pore forming subunit")<sup>116</sup>.

Recentemente è stato preso in considerazione il ruolo dell'apoptosi. Studi su miociti cardiaci fetali umani hanno dimostrato come, nei cardiociti non apoptotici, l'antigene Ro/SSA fosse prevalentemente localizzato a livello nucleare, mentre l'antigene La/SSB risultava interamente localizzato a livello nucleare. Bolle apoptotiche ripiene di antigeni Ro e La traslocati si rinvenivano a livello di membrana cellulare dei miociti in fase di apoptosi avanzata, e questo ne permetteva il legame da parte degli anticorpi materni, con successiva produzione di TNF- $\alpha$  da parte dei macrofagi<sup>117</sup>.

Il picco di incidenza di BAV in gravidanza si verifica fra la 18<sup>a</sup> e la 26<sup>a</sup> settimana di gestazione: la selettività di tale periodo è dovuta al fatto che il passaggio transplacentare degli autoanticorpi avviene a partire dalle 12-16 settimane di età gestazionale. Da un punto di vista ostetrico si raccomanda pertanto di eseguire controlli ecografici che prevedano anche un'analisi della frequenza cardiaca fetale e della contrattilità cardiaca ogni 2 settimane a partire dalla 18<sup>o</sup> e fin verso la 28<sup>o</sup> settimana<sup>118</sup>.

E' possibile, infatti, che l'individuazione precoce di qualche anomalia possa consentire una diagnosi molto precoce di iniziale sofferenza cardiaca. In tali casi l'instaurazione immediata e tempestiva di una terapia con desametasone potrebbe far regredire il quadro prima che evolva in BAV completo<sup>119</sup>.

Allo scopo di determinare la reale prevalenza del BAV nelle donne anti-Ro positive affette da patologia autoimmune, abbiamo condotto uno studio prospettico su 100 donne anti-Ro positive seguite dal periodo precedente la gravidanza e durante tutta la gravidanza<sup>120, 121</sup>. Due neonati svilupparono BAV in utero (2%). Una delle due madri era affetta da SS e l'altra da UCTD. Nessun caso di BAV si presentò nelle 53 pazienti affette da LES. Il rischio di recidiva di BAV oscilla fra l'8% e il 17%.

La gravidanza nelle malattie reumatiche autoimmuni è considerata dunque a rischio e richiede uno stretto monitoraggio da parte di un'equipe multidisciplinare dedicata, composta da reumatologo, ginecologo-ostetrico e neonatologo.

## SCOPO DELLA TESI

Le malattie autoimmuni presentano un'alta prevalenza nelle donne, e spesso il periodo d'esordio coincide proprio con l'età fertile, come nel caso del lupus eritematoso sistemico. Non è raro nella nostra pratica clinica dover affrontare la gestione di pazienti affette da malattia autoimmune in gravidanza. Particolarmente frequente e interessante è poi il problema del *counselling* per una possibile gravidanza, consigliare cioè le pazienti circa il momento più opportuno per intraprendere una gravidanza.

Lo scopo principale del nostro studio è stato quello di indagare l'andamento della gravidanza in una numerosa coorte di donne affette da UCTD seguite prospetticamente durante la gestazione ed il *post-partum*, confrontandolo con l'andamento delle gravidanze osservato in pazienti affette da LES e SSp. In particolare abbiamo valutato:

- ✓ l'influenza UCTD sull'andamento generale della gravidanza, con registrazione dell'insorgenza delle complicanze ostetriche e neonatali;
- ✓ l'influenza della gravidanza sulla malattia materna, con valutazione di insorgenza *ex-novo* o peggioramento della coorte sintomatologica, peggioramento dei parametri ematochimici, comparsa o modificazione delle positività autoanticorpali; riacutizzazioni della malattia materna;
- ✓ l'eventuale progressione delle UCTD in connettiviti definite durante la gravidanza;
- ✓ migliorare "*counselling*" e "*management*" delle pazienti con UCTD in età fertile e durante la gravidanza.

## PAZIENTI E METODI

Il termine inglese “*undifferentiated connective tissue disease*” (UCTD) è stato usato a partire dal 1980 per identificare quei pazienti che, pur presentando segni e sintomi comuni alle connettiviti sistemiche, non soddisfano i criteri classificativi delle connettiviti definite<sup>122,123,124,125,126</sup>. Tuttavia è ancora oggetto di dibattito se l’UCTD rappresenti un’entità clinica distinta oppure l’esordio di una connettivite definita.

La gravidanza è un evento potenzialmente in grado di influenzare il sistema immunitario di una donna, ed è interessante cercare di stabilire se la gestazione possa o meno indurre l’evoluzione dell’UCTD in una connettivite ben definita. È inoltre importante valutare l’influenza delle UCTD sull’andamento generale della gravidanza.

Uno studio condotto su una casistica limitata, costituita da 25 gravidanze in pazienti affette da UCTD, ha documentato una prognosi buona: una riaccensione della malattia è stata osservata in 6 pazienti (24%) con un caso (4%) evoluto in connettivite definita (LES).

Lo scopo principale del nostro studio è stato quello di indagare l’andamento della gravidanza in una numerosa coorte di donne affette da UCTD seguite prospetticamente durante la gestazione ed il *post-partum*, confrontandolo con l’andamento delle gravidanze osservato in pazienti affette da LES e SSp.

Abbiamo studiato prospetticamente 50 gravidanze in 43 pazienti affette da UCTD. A tutte le pazienti era stata posta diagnosi di UCTD sulla base dei seguenti criteri: segni e sintomi suggestivi di una connettivite (con una durata non inferiore all’anno), ma non in grado di soddisfare i criteri di nessuna delle connettiviti definite, e la presenza di ANA determinata in due diverse occasioni. Questa diagnosi veniva rivalutata ad ogni osservazione durante la gravidanza ed il puerperio.

Tutte le malate (casi e controlli) afferivano al nostro ambulatorio per il *follow-up* delle pazienti affette da malattie reumatiche sistemiche in gravidanza. Sono state quindi sottoposte a regolari controlli clinici e sieroimmunologici a cadenza mensile per tutta la gravidanza e per un periodo di almeno 6 mesi dopo il parto, come previsto dal nostro

protocollo per la progressione ed il monitoraggio delle malattie reumatiche autoimmuni in gravidanza.

I due gruppi di controllo erano costituiti da 111 pazienti affette da LES (142 gravidanze) diagnosticato secondo i criteri ACR rivisti nel 1997, e 26 pazienti affette da SSp (35 gravidanze) diagnosticata in base ai Criteri Europei di Vitali *et al.*

I dati raccolti comprendevano: età media delle donne al momento del parto (anni), età gestazionale media al momento del parto (settimane), nascita di feti vivi, numero di aborti spontanei (perdita fetale prima della 12a settimana) e morte endouterina (dopo la 12a settimana), parto pretermine (definito come la nascita del feto prima del compimento della 37a settimana di gestazione), rottura primitiva delle membrane (PROM), rottura primitiva delle membrane pretermine (PPROM) (rottura delle membrane prima della 37a settimana di gestazione), ritardo di crescita intrauterina (IUGR), preeclampsia definita come nuova insorgenza di ipertensione, proteinuria ed edema, numero dei nati piccoli per età gestazionale (SGA)<sup>127</sup>.

### ***Analisi statistica***

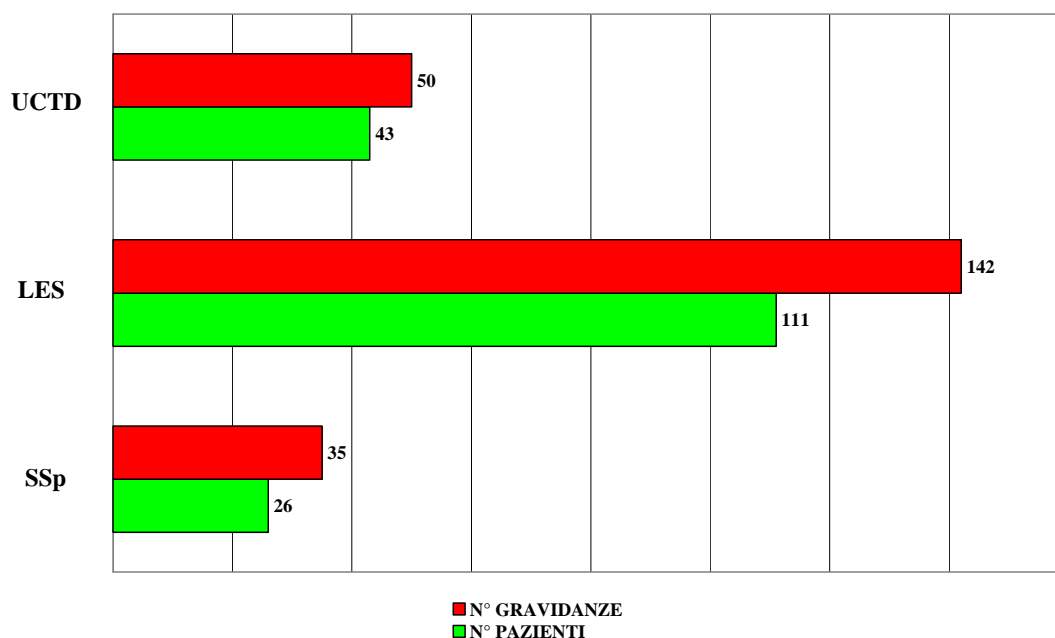
Le variabili continue sono state considerate come valore medio  $\pm$  DS. Le differenze tra i gruppi sono state valutate usando il t-test per la distribuzione normale delle variabili. Le prevalenze delle variabili categoriche sono state espresse come percentuali e paragonate con il test del  $\chi^2$ .

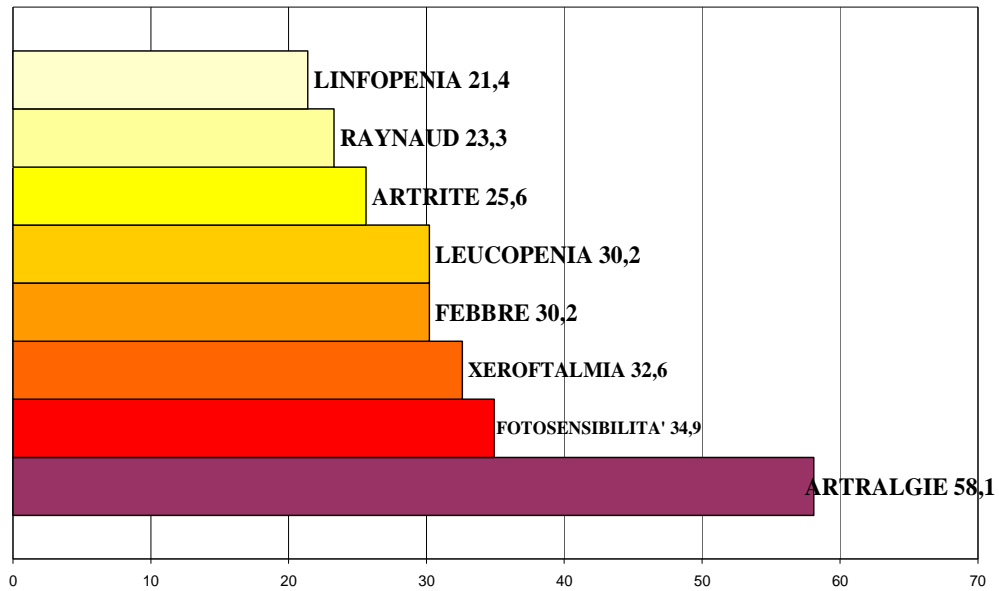
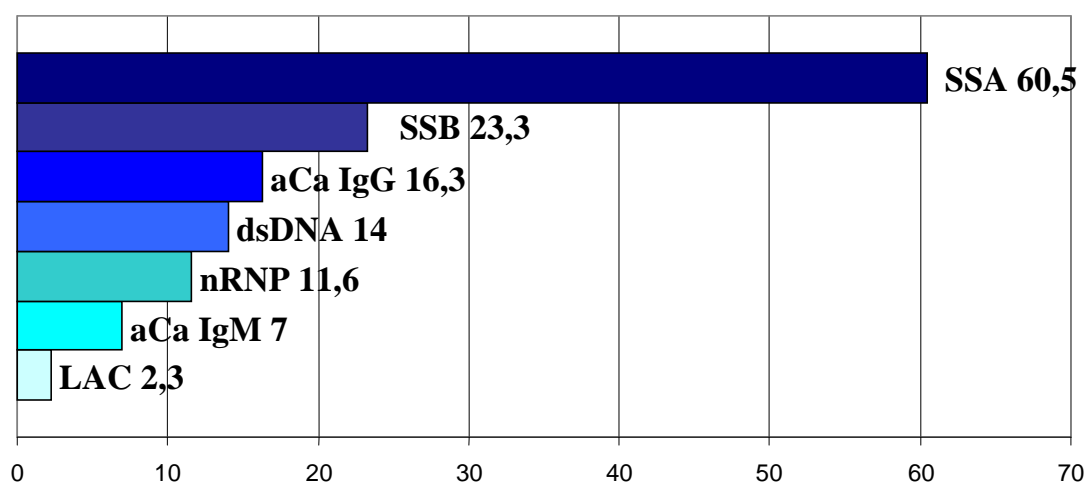
## RISULTATI

Lo studio è stato eseguito su 50 gravidanze in 43 pazienti affette da UCTD, confrontate con 142 gravidanze in pazienti affette da LES e 35 gravidanze in donne con SSp. In Figura 4 e Tabella 8 sono riportati questi tre gruppi al momento del parto.

Nelle UCTD l'età media delle pazienti al momento del parto era di 30 anni (*range* 20-40); in tutte queste pazienti la malattia era in fase di quiescenza da almeno un anno. All'inizio della gravidanza l'intervallo di tempo trascorso tra la diagnosi ed il concepimento era di  $3\pm 2,5$  anni. In questo periodo le principali manifestazioni cliniche e sierologiche delle pazienti con UCTD erano: artralgie (58,1%), fotosensibilità (34,9%), xeroftalmia (32,6%), febbre (30,2%), leucopenia (30,2%), artrite (25,6%), fenomeno di Raynaud (23,3%), linfopenia (21,4%) (Figura 5-6 e Tabella 9-10).

**Figura 4.** Casi e controlli.



**Figura 5.** Manifestazioni cliniche nelle pazienti affette UCTD prima della gravidanza.**Figura 6.** Percentuale di positività autoanticorpale nelle pazienti con UCTD.



**Tabella 8.** Studio prospettico sulla gravidanza in donne affette da UCTD.

	LES	UCTD	SSp
<b>N° GRAVIDANZE</b>	<b>142</b>	<b>50</b>	<b>35</b>
<b>N° PAZIENTI</b>	<b>111</b>	<b>43</b>	<b>26</b>
<b>N° GRAVIDANZE gemellari</b>	<b>3 (2,1%)</b>	<b>0</b>	<b>3 (8,6%)</b>
<b>Età media della madre al parto (anni)</b>	<b>30 (22-42)</b>	<b>30 (20-40)</b>	<b>32 (25-41)</b>
<b>Età gestazionale media al parto (settimane)</b>	<b>37,8 (33,7-42)</b>	<b>38,6 (34,6-41,1)</b>	<b>38,5 (33-41,9)</b>

**Tabella 9.** Frequenza delle manifestazioni cliniche prima della gravidanza nelle pazienti affette da UCTD.

<b>SEGNI e SINTOMI</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>SEGNI e SINTOMI</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>
<b>ARTRALGIE</b>	<b>25</b>	<b>58,1</b>	<b>SINDROME SICCA</b>	<b>6</b>	<b>14</b>
<b>FOTOSENSIBILITA'</b>	<b>15</b>	<b>34,9</b>	<b>MIALGIE</b>	<b>3</b>	<b>7</b>
<b>XEROFTALMIA</b>	<b>14</b>	<b>32,6</b>	<b>IMPEGNO VISCERALE</b>	<b>2</b>	<b>4,7</b>
<b>FEBBRE</b>	<b>13</b>	<b>30,2</b>	<b>PERICARDITE</b>	<b>2</b>	<b>4,7</b>
<b>ARTRITE</b>	<b>11</b>	<b>25,6</b>	<b>PLEURITE</b>	<b>2</b>	<b>4,7</b>
<b>F. di RAYNAUD</b>	<b>10</b>	<b>23,3</b>	<b>IPOMOTILITA'</b>	<b>2</b>	<b>4,7</b>
			<b>ESOFAGEA</b>		
<b>ALTERAZIONI MUCOCUTANEE</b>	<b>10</b>	<b>23,3</b>	<b>TELEANGECTASIE</b>	<b>1</b>	<b>2,3</b>
<b>XEROSTOMIA</b>	<b>9</b>	<b>20,9</b>	<b>ULCERE VASCOLARI</b>	<b>1</b>	<b>2,3</b>
<b>ULCERE ORALI</b>	<b>6</b>	<b>14</b>	<b>FIBROSI POLMONARE</b>	<b>1</b>	<b>2,3</b>

Per definizione tutte le pazienti con diagnosi di UCTD erano positive per autoanticorpi ANA; inoltre erano presenti altri autoanticorpi fra cui anti-Ro/SSA (60,5%), anti-La/SSB (23,3%), anticardiolipina di classe IgG (16,3%), anti-nDNA (14%), anti-nRNP (11,6%), anticardiolipina di classe IgM (7%) e LAC (2,3%) (Tabella XIII).

**Tabella 10.** Frequenza delle alterazioni bioumorali prima della gravidanza in pazienti affette da UCTD.

<b>ALTERAZIONI BIOUMORALI</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>ALTERAZIONI BIOUMORALI</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>
<b>LEUCOPENIA</b>	<b>13</b>	<b>30,2</b>	<b>Anti-Cardiolipina IgG</b>	<b>7</b>	<b>16,3</b>
<b>LINFOPENIA</b>	<b>9</b>	<b>21,4</b>	<b>Anti-dsDNA</b>	<b>6</b>	<b>14</b>
<b>ANEMIA</b>	<b>7</b>	<b>16,7</b>	<b>Anti-nRNP</b>	<b>5</b>	<b>11,6</b>
<b>ANA</b>	<b>43</b>	<b>100</b>	<b>Anti-Cardiolipina IgM</b>	<b>3</b>	<b>7</b>
<b>Anti-Ro/SSA</b>	<b>26</b>	<b>60,5</b>	<b>LAC</b>	<b>1</b>	<b>2,3</b>
<b>Anti-La/SSB</b>	<b>10</b>	<b>23,3</b>			

Durante la gravidanza 31 pazienti avevano assunto cortisone, 33 aspirina, 7 idrossiclorochina e 2 eparina a basso peso molecolare: solamente 4 pazienti non avevano assunto alcuna terapia. Nuove manifestazioni cliniche erano insorte durante la gestazione in 18 pazienti: febbre, alterazioni ematologiche, dermatologiche e articolari. Nella maggior parte dei casi si trattava di manifestazioni lievi che non avevano richiesto variazioni terapeutiche. In 5 casi (9%) era invece stato necessario un aggiustamento della terapia (Tabella XIV). Una gravidanza è esitata in aborto spontaneo durante il primo trimestre (2%); invece le restanti 49 (98%) si sono concluse con la nascita di un neonato vivo. (Tabella XV).

La durata media delle 49 gravidanze portate a termine con successo è stata di 38,6 settimane (*range* 34,6-41,1).

**Tabella 11.** Riacutizzazioni della UCTD.

	N° GRAVIDANZE CON MANIFESTAZIONI			
	SENZA VARIAZIONI DI TERAPIA		CON VARIAZIONI DI TERAPIA	
	N°	%	N°	%
<b>N° CASI</b>	<b>18</b>	<b>34</b>	<b>5</b>	<b>9</b>
<b>FEBBRE</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Interess. EMATOLOGICO</b>	<b>12</b>	<b>23</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Interess.DERMATOLOGICO</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Interess. ARTICOLARE</b>	<b>10</b>	<b>19</b>	<b>4</b>	<b>8</b>

In 14 casi (28%) sono state osservate complicanze ostetriche: parto pretermine in una paziente (2%) (Tabella XV), PPRM in 3 pazienti (6%), ritardo di crescita intra-uterina (IUGR) in 4 pazienti (8%) e 6 neonati erano piccoli per età gestazionale (SGA 12%). Abbiamo osservato un blocco atrio-ventricolare completo congenito (CCHB) in un bambino nato da madre positiva per anti-Ro/SSA (Tabella XVI).

Il tempo trascorso fra il termine della gravidanza e la data dell'ultima visita è stato di  $4,7 \pm 2,4$  anni: durante il *follow-up* nessuna paziente ha sviluppato una connettivite definita.

Nelle pazienti affette da LES i risultati sono stati i seguenti: perdite fetali nel 15% dei casi, dei quali il 9% per aborto spontaneo ed il 6% per morte endouterina; nati pretermine 17% (Tabella XV), PROM 8%, PPRM 6%, preeclampsia 4%, IUGR 2% ed SGA 12% (Tabella XVI).

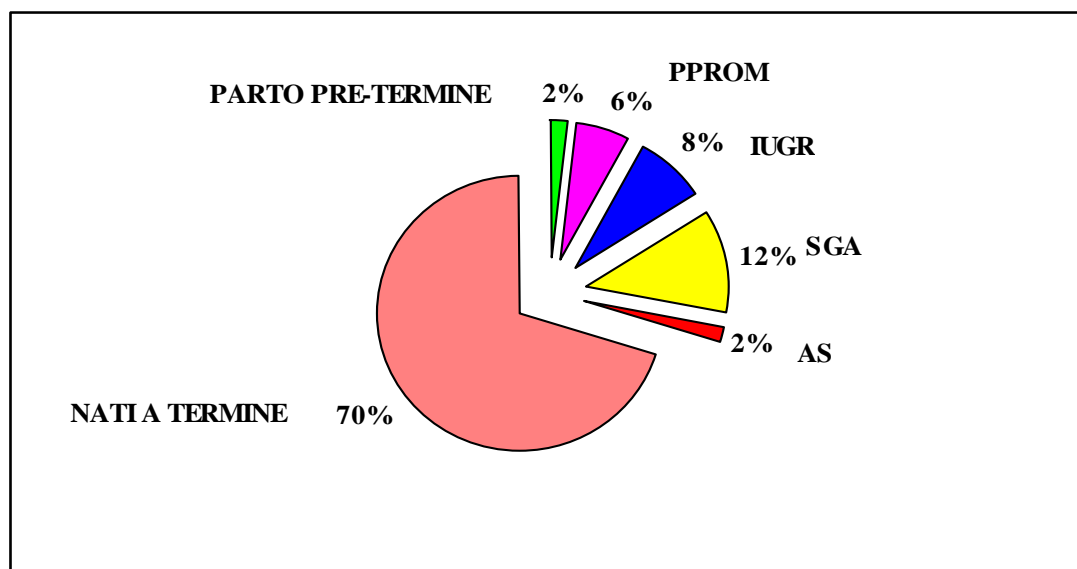
Nelle donne con SSp abbiamo rilevato perdite fetali nel 9% dei casi, 1/3 per aborto spontaneo e 2/3 per morte endouterina, nati pretermine 11% (Tabella XV), PROM 3%, PPRM 6%, IUGR 3%, SGA 3% e nessun caso di preeclampsia (Tabella XVI).

I risultati riportati in Tabella XV ed in Tabella XVI ci permettono di operare un confronto tra l'andamento osservato nelle pazienti affette da UCTD rispetto a quelli osservati nelle pazienti affette da LES e SSp.

**Tabella 12.** Studio prospettico sulle donne in gravidanza affette da UCTD: andamento della gestazione.

N° GRAVIDANZE	LES			UCTD			SSp	
	N°	%	p	N °	%	p	N°	%
	142			50			35	
PERDITA FETALE	22	15	0,012	1	2	n.s.	3	9
ABORTO SPONTANEO	13	9	n.s.	1	2	n.s.	1	3
MORTE ENDOUTERNA	8	6	n.s.	0	0	n.s.	2	6
PARTO PRETERMINE	24	17	0,007	1	2	n.s.	4	11
NATI VIVI	120	84	0,012	49	98	n.s.	32	91

**Figura 7.** Complicanze ostetriche e neonatali nelle pazienti affette da UCTD.



PPROM rottura precoce prematura delle membrane, IUGR ritardo di crescita intra-uterino, SGA piccolo per età gestazionale, AS aborto spontaneo (1° trimestre).

Si sono rivelate significativamente più elevate le percentuali di perdite fetali nei LES rispetto alle UCTD (15% vs 2%,  $p=0,012$ ) e le percentuali dei parti pretermine nelle medesime popolazioni (17% vs 2%,  $p=0,007$ ). Il peso medio alla nascita dei bambini nati da pazienti affette da UCTD era significativamente più alto rispetto a quello dei nati da pazienti affette da LES (3062,5gr vs 2876,8gr;  $p<0,05$ ). Per quanto riguarda le complicanze ostetriche, la frequenza di PROM nelle pazienti affette da LES è risultata significativamente superiore a quella osservata nelle UCTD (8% vs 0%,  $p=0,037$ ).

Non abbiamo osservato differenze significative nelle frequenze delle complicanze fetali, ostetriche e neonatali tra pazienti affette da UCTD e quelle con SSp.

**Tabella 13.** Studio prospettico sulle donne in gravidanza affette da UCTD: complicanze ostetriche e neonatali.

N° GRAVIDANZE	LES			UCTD			SSp	
	142			50			35	
	N°	%	p	N °	%	p	N°	%
IUGR	2	2	n.s.	4	8	n.s.	1	3
SGA	13	12	n.s.	6	12	n.s.	1	3
PROM	10	8	0,037	0	0	n.s.	1	3
PPROM	7	6	n.s.	3	6	n.s.	2	6
CCHB	0	0	n.s.	1	2	n.s.	1	3
PRE-ECLAMPSIA	5	4	n.s.	0	0	-	0	0

## DISCUSSIONE

La prognosi della gravidanza nelle nostre pazienti con UCTD è risultata complessivamente buona. L'UCTD è una malattia caratterizzata da sintomi e segni suggestivi per una connettivite sistemica, ma in numero e/o in combinazione tale da non consentire la diagnosi di connettivite definita. Diversi Autori hanno descritto questa condizione e la sua potenziale evoluzione verso una connettivite definita (LES, AR, SSp, SSc, PDM, CM), con una frequenza che si aggira attorno al 20%. In tutte le casistiche la frequenza di evoluzione è risultata maggiore nei primi 2-3 anni dopo l'esordio dei sintomi e bassa dopo 5 anni.

La prevalenza della UCTD non è nota, dal momento che non ci sono studi epidemiologici sull'argomento. L'UCTD è inserita nell'elenco delle Malattie Rare elaborato dall'Istituto Superiore di Sanità su indicazione del Ministero della Sanità.

Interessa in particolar modo le donne in età fertile per cui il problema di un *counselling* per una possibile gravidanza è di rilevanza pratica: infatti si ritiene che la gravidanza possa influenzare la risposta immunitaria e quindi le malattie autoimmuni<sup>128,129,130,131,132,133</sup>.

Le pazienti affette da UCTD hanno spesso quadri clinici sfumati e sono trattate con cortisone a bassi dosaggi. In molti casi non è necessario alcun trattamento.

Con questo lavoro abbiamo cercato di valutare l'effetto della gravidanza sulla malattia, l'andamento generale della gravidanza stessa ed infine se la gravidanza potesse rappresentare uno stimolo alla progressione dell'UCTD verso una forma di connettivite definita.

Al momento in letteratura esiste solamente un lavoro sulla possibile interazione tra gravidanza ed UCTD. Si tratta di uno studio condotto su 25 gravidanze in pazienti affette da UCTD con un gruppo di controllo formato da 70 pazienti affette da UCTD non in gravidanza. In questo studio la prognosi della gravidanza nelle pazienti affette da UCTD si è dimostrata buona: in sei pazienti (24%) si è registrata una riacutizzazione della malattia durante la gravidanza o nel *post-partum* e solamente in un caso (4%) c'è stata un'evoluzione dell'UCTD in connettivite definita.

Infatti una paziente ha sviluppato un grave peggioramento con sierosite e coinvolgimento renale (glomerulonefrite di classe IV con sindrome nefrosica), e la malattia è quindi evoluta verso un LES conclamato. In sei (27%) delle 22 gravidanze che si sono concluse con la nascita di un bambino vivo si sono verificate le seguenti complicanze ostetriche: ipertensione transitoria in un caso; parto pretermine in quattro pazienti (due a 35 e due a 36 settimane), in un caso complicato da coagulazione intravascolare disseminata (CID); IUGR in un caso. Un'altra paziente ha sviluppato un LES due anni dopo la gravidanza.

Sostanzialmente abbiamo confermato questi risultati con uno studio prospettico più ampio, prendendo in esame 50 gravidanze in donne affette da UCTD. Inoltre i gruppi di controllo nel nostro caso erano costituiti da pazienti affette da LES e da SSp.

I dati raccolti sembrano dimostrare come la gravidanza non influenzi in maniera sostanziale il decorso della UCTD. Abbiamo osservato una riacutizzazione clinica della malattia in una discreta percentuale di casi (43%), ma si trattava in tutti i casi di manifestazioni lievi che non avevano richiesto una modificazione della terapia se non in un numero limitato di pazienti (9%).

Nel LES sono state spesso osservate complicanze sia materne che fetali<sup>134,135,136</sup>. Nelle diverse popolazioni prese in esame è stata notata un'elevata frequenza di riacutizzazione della malattia variabile tra il 58% ed il 70%. Anche le complicanze della gravidanza, come ipertensione, diabete, preeclampsia, eclampsia, sembrano essere più frequenti nelle pazienti affette da LES rispetto ad una popolazione di controlli sani<sup>137,138</sup>.

Nel nostro studio i dati confermano quanto già evidenziato dal lavoro preliminare di Mosca et al, e cioè una prognosi della gravidanza migliore nelle pazienti affette da UCTD rispetto alle pazienti affette da LES.

Dai dati ottenuti la malattia della madre non sembra influenzare l'andamento generale della gravidanza; questo infatti è un risultato molto favorevole e simile all'andamento atteso in una popolazione di donne sane. Il 98% delle gravidanze si sono concluse con la nascita di un bambino vivo, contro l'84% delle pazienti affette da LES (p=0,012).

In particolare la prognosi della gravidanza nelle pazienti affette da UCTD si è dimostrata paragonabile a quella osservata nelle pazienti affette da SSp, e migliore di quella riscontrata nelle gravidanze delle pazienti affette da LES. Sono risultati meno frequenti nelle pazienti affette da UCTD rispetto a quelle con LES la perdita fetale, il parto pretermine, la PROM ed è risultato migliore il peso dei bambini alla nascita.

Nel nostro studio inoltre non abbiamo osservato alcun caso di evoluzione della malattia verso una forma di connettivite definita né durante la gravidanza né durante il *follow-up* dopo il parto, durato in media  $4,7 \pm 2,4$  anni. Questo risultato può essere dovuto o al numero relativamente basso di gravide affette da UCTD considerate nello studio, oppure alle caratteristiche della coorte che abbiamo preso in esame. Le pazienti seguite erano tutte clinicamente stabili da almeno un anno all'inizio della gravidanza e la diagnosi di UCTD risaliva a molti mesi prima.

In conclusione abbiamo eseguito uno studio prospettico su un'ampia casistica di donne affette da UCTD in gravidanza ed abbiamo osservato che la prognosi della gravidanza in queste pazienti è complessivamente buona, paragonabile a quella osservata nella SSp, e migliore di quella osservata nel LES. Il buon andamento delle gravidanze osservate nelle nostre pazienti potrebbe essere dovuto al fatto che esse sono state seguite prospetticamente da un gruppo multidisciplinare con un'ampia esperienza in questo campo.



## BIBLIOGRAFIA

---

- <sup>1</sup> Davidson A, Diamond B. Autoimmune disorders. *N Engl J Med* 2001; 345: 340-50.
- <sup>2</sup> Doria A, Mosca M, Gambari PF, Bombardieri S. Defining unclassifiable connective tissue diseases: incomplete, undifferentiated, or both? *J Rheumatol* 2005; 32: 213-5.
- <sup>3</sup> Mosca M, Neri R, Bencivelli W, et al. Undifferentiated connective tissue disease: analysis of 83 patients with a minimum follow-up of 5 years. *J Rheumatol* 2002; 29: 2345-9.
- <sup>4</sup> Alarcòn GS, Williams GV, Singer JZ, Steen VD, Clegg DO, Paulus HE, et al. Early undifferentiated connective tissue disease. I Early clinical manifestations in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared with cohorts of well established connective tissue diseases. *J Rheumatol* 1991; 18: 1332-9.
- <sup>5</sup> Alarcòn GS, Willkens RF, Ward JR, Clegg DO, Morgan JG, Ma K, et al. Early undifferentiated connective tissue disease. IV. Musculoskeletal manifestations in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared with cohorts of patients with well-established connective tissue diseases: follow up analyses in patients with unexplained polyarthritis and patients with rheumatoid arthritis at baseline. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 403-14.
- <sup>6</sup> Lom-Orta H, Alarcon-Segovia D, Diaz-Jouanen E. Systemic lupus erythematosus: differences between patients who do and do not fulfill classification criteria at the time of diagnosis. *J Rheumatol* 1980; 7: 831-37.
- <sup>7</sup> Calvo-Alén J, Alarcòn GS, Burgard SL, Burst N, Bartolucci AA, Williams HJ. Systemic lupus erythematosus: Predictors of its occurrence among a cohort of patients

---

with early undifferentiated connective disease: multivariate analyses and identification of risk factors. *J Rheumatol* 1996; 23: 469-75.

<sup>8</sup> Williams HJ, Alarcòn GS, Joks R, Steen VD, Bulpitt K, Clegg DO. Early undifferentiated tissue disease. V. An inception cohort after 10 years: disease remission and changes in diagnoses in well established and undifferentiated CTD. *J Rheumatol* 1999; 26: 816-25.

<sup>9</sup> Mosca M, Tavoni A, Neri R, Bencivelli W, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases: the clinical and sierological profiles in 91 patients followed for at least 1 year. *Lupus* 1998; 7: 95-100.

<sup>10</sup> Danieli MG, Fraticelli P, Salvi A, Gabrielli A, Danieli G. Undifferentiated connective tissue disease: Natural history and evolution into definite CTD assessed in 84 patients initially diagnosed as early UCTD. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 195-201.

<sup>11</sup> Danieli MG, Fraticelli P, Franceschini F, Cattaneo R, Farsi A, Passaleva A. Five-year follow up of 165 Italian patients with undifferentiated connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 585-91.

<sup>12</sup> Dijkstra S, Nieuwenhuys EJ, Swaak AJ. The prognosis and outcome of patients referred to an outpatient clinic for rheumatic diseases characterized by the presence of antinuclear antibodies (ANA). *Scand Rheumatol* 1999; 28: 33-7.

<sup>13</sup> Williams HJ, Alarcòn GS, Neuner R, Steen VD, Bulpitt K, Clegg DO, et al. Early undifferentiated tissue disease.V. An inception cohort 5 years later: disease remission and changes in diagnoses in well established and undifferentiated connective tissue diseases. *J Rheumatol* 1998; 25: 261-8.

<sup>14</sup> Clegg DO, Williams HJ, Singer JZ, Steen VD, Schlegel S, Ziminski C, et al. Early undifferentiated connective tissue disease. II. The frequency of circulating antinuclear antibodies in patients with early rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1991; 18: 1340-3.

- 
- <sup>15</sup> Mosca M, Neri R, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 615-20.
- <sup>16</sup> Cavazzana I, Franceschini F, Belfiore M, Quinzanini M, Caporali R, Calzavara-Pinton P, et al. Undifferentiated connective tissue disease with antibodies to Ro/SSA: clinical features and follow-up of 148 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 403-9.
- <sup>17</sup> Mosca M, Tani C, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a new frontier for rheumatology. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2007; 21 (6): 1011-23.
- <sup>18</sup> Mosca M, Tani C, Neri C, Baldini C, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD). *Autoimmunity Reviews* 2006; 6: 1-4.
- <sup>19</sup> Mosca M, Baldini C, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases in 2004. *Clin Exp Rheumatol*. 2004; 22 (3 Suppl 33): S14-8.
- <sup>20</sup> Fries JF, Hochberg MC, Medsger TA, Hunder GG, Bombardier C, and the American College of Rheumatology Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Criteria for rheumatic disease. Different types and different functions. *Arthritis Rheum* 1994; 4: 454-62.
- <sup>21</sup> Doria A, Vesco P, Zulian F, Gambari PF. The 1982 ARA/ACR criteria for classification of systemic lupus erythematosus in pediatric age. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 689-90.
- <sup>22</sup> Doria A, Ghirardello A, de Zambiasi P, Ruffatti A, Gambari P.F. Japanese diagnostic criteria for mixed connective tissue disease in Caucasian patients. *J Rheumatol* 1992; 19: 259-64.

---

<sup>23</sup> Smith EL, Shmerling RH. The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: strengths, weaknesses, and opportunity for improvement. *Lupus* 1999; 8: 586-95.

<sup>24</sup> Ganczarczyk L, Urowitz MB, Gladman DD. "Latent lupus" *J Rheumatol* 1989; 16: 475-8.

<sup>25</sup> Members of the study group of incomplete SLE and SLE with disease duration longer than 10 years. Incomplete lupus erythematosus: result of a multicenter study under the supervision of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies including therapeutic trials (ESCISIT). *Rheumatology* 2001; 40: 89-94.

<sup>26</sup> Bodolay E, Csiki Z, Szekanecz Z, Ben T, Kiss E, Zeher M, Szücs, Dankò K, Szegedi G. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 313-20.

<sup>27</sup> Venables PJ. Undifferentiated connective tissue diseases: mixed or muddled? *Lupus* 1998; 7: 73-4.

<sup>28</sup> Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 1526-33.

<sup>29</sup> Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ and Rothfield NF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.

<sup>30</sup> Hocheberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.

<sup>31</sup> Zampieri S., Ghirardello A., Doria A., Tonello M., Bendo R., Rossini K., Gambari P.F. The use of Tween 20 in immunoblotting assays for the detection of autoantibodies in connective tissue diseases. *J Immunol Methods* 239: 1-11, 2000.

- 
- <sup>32</sup> Villata D, Romelli PB, Savina C, Bizzarro N, Bozzoli R, Tonutti E, Ghirardello A, Doria A. Anti-dsDNA antibody avidity determination by simple reliable ELISA method for SLE diagnosis and monitoring. *Lupus* 2003; 12: 31-6.
- <sup>33</sup> Ghirardello A, Doria A, Zampieri S, Gerli R, Rapizzi E, Gambari PF. Anti-ribosomal P protein antibodies detected by immunoblotting in patients with connective tissue diseases: their specificity for SLE and the association with the IgG anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 975-81.
- <sup>34</sup> Ghirardello A, Caponi L, Franceschini F, Zampieri S, Gambari PF, Doria A. Diagnostic tests for antiribosomal P protein antibodies: a comparative evaluation of immunoblotting and ELISA assays. *J Autoimmunity* 2002; 19: 71-7.
- <sup>35</sup> Chaouat G, Kolb J, Wegmann TG. The murine placenta as an immunological barrier between the mother and the fetus. *Immunol Rev* 1983; 75: 31-57.
- <sup>36</sup> Sargent IL. Maternal and fetal immune responses during pregnancy. *Exp Clin Immunogenet* 1993; 10: 85-97.
- <sup>37</sup> Falkoff R. Maternal immune function during pregnancy. In: Schatz M, Zeiger RS, Claman NH, editors. *Asthma and immunological diseases in pregnancy and early infancy*. New York: Marcel Dekker, 1998. p 73-99.
- <sup>38</sup> First MR, Combs A, Weiskittel P, Miodovnik M. Lack of effect of pregnancy on renal allograft survival or function. *Transplantation* 1995; 59: 472-6.
- <sup>39</sup> Carosella ED, Paul P, Moreau P, Rouas-Freiss N. HLA-G and HLA-E: fundamental and pathophysiological aspects. *Immunol Today* 2000; 21: 532-3.
- <sup>40</sup> Münz C, Holmes N, King A, Loke YW, Colonna M, Schild H, Rammensee HG. Human Histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-G molecules inhibit NKAT3 expressing natural killer cells. *J Exp Med* 1997; 185: 385-91.

- 
- <sup>41</sup> King A, Hiby SE, Verma S, Burrows T, Gardner L, Loke YW. Uterine NK cells and trophoblast HLA class I molecules. *Am J Reprod Immunol* 1997; 37: 459-62.
- <sup>42</sup> Rukavina D, Podack ER, Rubesa G, Spanjol-Pandelo S, Randic L. Down-regulated expression of perforin-positive/CD16+ cells in the peripheral blood lymphocytes in the first trimester of pregnancy and up-regulation at the end of pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1997; 38: 189-96.
- <sup>43</sup> Ljunggren HG, Kärre K. In search of the “missing self”: MHC molecules and NK cell recognition. *Immunol Today* 1990; 11: 237-44.
- <sup>44</sup> Kaufmann S.  $\gamma\delta$  and other unconventional T lymphocytes: what do they see and what do they do? *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 2272-79.
- <sup>45</sup> Barakonyi A, Polgar B, Szekeres-Bartho J. The role of  $\gamma/\delta$  T- cell receptor-positive cells in pregnancy: Part II. *Am J Repr Immunol* 1999; 42: 83-87.
- <sup>46</sup> Raghupathy R. Th-1type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today* 1997; 18: 478-82.
- <sup>47</sup> Margni RA e Malan Borel I. Role of asymmetric IgG antibodies in fetal maintenance. *Curr Trends Immunol* 1999; 2: 153-163.
- <sup>48</sup> Da Silva JAP, Hall GM. The effects of gender and sex hormones on outcome in rheumatoid arthritis. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1992; 6: 193-219.
- <sup>49</sup> Shuurs AHWM, Verheuel HAM. Effect of gender and sex steroids on the immune response. *J Steroid Biochem* 1990; 35: 157-72.
- <sup>50</sup> Sthoeger ZN, Chiorazzi RG, Lahita RG. Regulation of the immune response by sex steroids. *J Immunol* 1988; 141: 91-8.

---

<sup>51</sup> Grossman CJ. Interaction between the gonadal steroids and the immune system. *Science* 1985; 227: 257-61.

<sup>52</sup> McMurray RW, May W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003; 48; 8: 2100-10.

<sup>53</sup> Petri M, Robinson C. Oral contraceptive and systemic lupus. *Arthritis Rheum* 1997; 40; 797-803.

<sup>54</sup> Yang LY, Huang WJ, Chen WP, Fu LW, Lin CY. Does parental oestrogen therapy flare up disease activity in patient with systemic lupus erythematosus complicated by haemorrhagic cystitis? *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 372-3.

<sup>55</sup> Ben-Chetrit A, Ben-Chetrit E. Systemic lupus erythematosus induced by ovulation induction treatment. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1614-7.

<sup>56</sup> Casoli P, Tumiati B, La Sala G. Fatal exacerbation of SLE after induction of ovulation. *J Rheumatol* 1997; 24: 1639-40.

<sup>57</sup> Mok CC, Wong RW, Lau CS. Ovarian failure and flares of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1274-80.

<sup>58</sup> Branch DW. Physiologic Adaptation of pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 120-12.

<sup>59</sup> Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14: 353-6.

<sup>60</sup> Marzi M, Vigano A, Trabattoni D, Vira ML, Salvalaggio A, Clerici E, Clerici M. Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin Exp Immunol* 1996; 106: 127-33.

---

<sup>61</sup> Piccinni MP, Guidizi MG, Biagiotti R, Beloni L, Giannarini L, Sampognaro S, Parronchi P, Manetti R, Annunziato F, Livi C, Romagnani S, Maggi E. Progesterone favors the development of human T helper cell producing Th-2 type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD expression in established Th1 cell clones. *J Immunol* 1995; 155: 128-33.

<sup>62</sup> Saito S, Harada N, Ishii N, Morii T, Sakakura S, Enomoto M, Umekage H, Nishikawa K, Marita N, Nakamura M, Sugamura K, Morikawa H. Functional expression on human trophoblasts of interleukin 4 and interleukin 7 receptor complexes with common  $\gamma$  chain. *Biochem Res Commun* 1997; 231: 429-34.

<sup>63</sup> Opsjøn SL, Wether NC, Tingstad S, Wiedswang G, Sunden A, Waager A, Austejuler R. Tumor necrosis factor, interleukin-1, and interleukin-6 in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 397-404.

<sup>64</sup> Szekeres-Bartho J, Wegmann TG. A progesterone-dependent immunomodulatory protein alters the Th1/Th2 balance. *J Reprod Immunol* 1996; 31: 81-95.

<sup>65</sup> Piccinni MP, Scaletti C, Maggi E, Romagnani S. Role of hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines in successful pregnancy. *J Neuroimmunol* 2000; 109: 30-3.

<sup>66</sup> Elenkov IJ, Hoffmann J, Wilder RL. Does differential neuroendocrine control of cytokine production govern the expression of autoimmune diseases in pregnancy and the postpartum period? *Mol Med Today* 1997; 3: 379-83.

<sup>67</sup> Ramirez F, Fowell DJ, Puklavec M, Simmonds S, Mason D. Glucocorticoids promote a Th2 cytokine response by CD4+ T cells in vitro. *J Immunol* 1996; 156: 2406-12.

<sup>68</sup> Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheum* 1999; 11: 352-56.

<sup>69</sup> Tincani A, Biasini Rebaioli C, Frassi M, Taglietti M, Gorla R, Cavazzana I, Faden D, Taddei F, Lojacono A, Motta M, Trepidi L, Meroni P, Cimaz R, Ghirardello A, Doria



---

A, Pisoni MP, Muscarà M, Brucato A. Pregnancy and autoimmunity: maternal treatment and maternal disease influence on pregnancy outcome. *Autoimmunity Rev* 2005; 4: 423-428.

<sup>70</sup> Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Briani C, Zampieri S, Tarricone E, Gambari PF. Pregnancy in rare autoimmune rheumatic diseases: UCTD, MCTD, myositis, systemic vasculitis and Beçhet disease. *Lupus*. 2004; 13 (9): 690-5.

<sup>71</sup> Fraga A, Mintz G, Orozco J, Orozco JH: Sterility and fertility rates, fetal wastage and maternal morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1974; 1: 293-8.

<sup>72</sup> Nossent HC, Swaak TJG: Systemic lupus erythematosus. VI. Analysis of the interrelationship with pregnancy. *J Rheumatol* 1990; 17: 771-6.

<sup>73</sup> Friedman EA, Rutherford JW: Pregnancy and lupus erythematosus. *Obstet Gynecol* 1956; 8: 601-10.

<sup>74</sup> Lockshin MD, Reinitz E, Druzin ML, Murrman M, Estes D. Lupus pregnancy: Case-control prospective study demonstrating absence of lupus exacerbation during or after pregnancy. *Am J Med* 1984; 77: 893-8.

<sup>75</sup> Mintz G, Nitz J, Gutierrez G, Garcia-Alonso A, Karchmer S. Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus: results of a multi-disciplinary approach. *J Rheumatol* 1986; 13: 732-9.

<sup>76</sup> Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, Stewart J, McDonald J. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum* 1993; 36 : 1392-7.

<sup>77</sup> Wong KL, Chan FY, Lee XP. Outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. A prospective study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 269-73.

<sup>78</sup> Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy: the Hopkins lupus pregnancy center experience. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1538-45.

---

<sup>79</sup> Ruitz-Irastorza G, Lima F, Alves J, Khamashta MA, Simpson J, Hughes GRV, Buchanan NMM. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 133-8.

<sup>80</sup> Gimovsky ML, Montoro M. Systemic Lupus Erythematosus and other connective tissue diseases in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34: 35-50.

<sup>81</sup> Lockshin MD. Lupus pregnancy. *Clin Rheum Dis* 1985; 11: 611-32.

<sup>82</sup> Khamashta MA, Hughes GRV. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 424-9.

<sup>83</sup> Boumpas DT, Balow JE. Outcome criteria for lupus nephritis trials: a critical overview. *Lupus* 1998; 7: 622-9.

<sup>84</sup> Garsenstein M, Pollak VE, Kark RM. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *New Engl J Med* 1962; 267: 165-9.

<sup>85</sup> Packham DK, Lam SS, Nicholls K, Fairley KF, Kincaid-Smith PS. Lupus nephritis and pregnancy. *Q J Med* 1992; 83: 315-24.

<sup>86</sup> Julkunen H, Kaaja R, Palosuo T, Gronhager-Riska C, Teramo K. Pregnancy in lupus nephropaty. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 258-63.

<sup>87</sup> 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. *Am J Med* 1986; 21: 194-200.

<sup>88</sup> Kitridou RC. The mother in systemic lupus erythematosus. In : Wallace DJ, Hahn BH, eds. *Dubois' lupus erythematosus*. 5<sup>th</sup> Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997: 967-1002.

<sup>89</sup> Petri M. Pregnancy in SLE. *Ballieres Clin Rheumatol* 1998; 12: 449-76.

---

<sup>90</sup> Nossent HC, Swaak TJ. Systemic lupus erythematosus. VI. Analysis of the interrelationship with pregnancy. *J Rheumatol* 1990; 17: 771-6.

<sup>91</sup> Martinez-Rueda JO, Arce-Salinas CA, Kraus A, Alcocer-Varela J, Alarcar-Segovia D. Factors associated with fetal losses in severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996; 5: 113-19.

<sup>92</sup> Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Clinical predictors of fetal outcome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998; 25: 1526-30.

<sup>93</sup> Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Johnston M, Denburg JA, Andrew M, Burrows RF, Bensen W, Cividino A; Long AA. Relationship of antiphospholipid antibodies to pregnancy loss in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Blood* 1992; 80: 975-80.

<sup>94</sup> Petri M, Allbritton J. Fetal outcome of lupus pregnancy: a retrospective case-control study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol* 1993; 20: 650-6.

<sup>95</sup> Buyon JP, Yaron M, Lockshin MD. First international conference on rheumatic disease in pregnancy. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 59-64.

<sup>96</sup> Petri M, Howard D, Repke J, Goldman DW. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: 1987-1991 update. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 188-91.

<sup>97</sup> Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Lakos G, Tincani A, Kontopoulou-Griva I, Galeazzi M, Meroni PL, Derksen RH, de Groot PG, Gromnica-Ihile E, Baleva M, Mosca M, Bombardieri S, Houssiau F, Gris JC, Quere I, Hachulla E, Vasconcelos C, Roch B, Fernandez-Nebro A, Boffa MC, Hughes GR, Ingelmo M, Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019-27 267).

---

<sup>98</sup> Tincani A, Faden D, Tarantini M, Lojacano A, Tarzi P, Gastaldi A, Dimario C, Spatola L, Caltano R, Balestrieri G. Systemic lupus erythematosus and pregnancy : a prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 439-46.

<sup>99</sup> Derksen RHW, Bruinse HW, Groot PG, Kater L. Pregnancy in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Lupus* 1994; 3: 149-55

<sup>100</sup> Takaya M, Ichikawa Y, Shimizu H, Uchiyama M, Moriuchi J, Arimori S. Sjögren syndrome and pregnancy. *Tokai Exp Clin Med* 1991; 16: 83-8.

<sup>101</sup> Mosca M, Neri R, Strigini F, Carmignani A, Totti D, Tavoni A, Bombardieri S. Pregnancy outcome in patients with undifferentiated connective tissue disease: a preliminary study on 25 pregnancies. *Lupus* 2002; 11: 304-307.

<sup>102</sup> Brucato A, Buyon JP, Horsfall AC, Lee LA, Reichlin M. Fourth international workshop on neonatal lupus syndromes and the Ro/SSA-La/SSB System. *Clinical & Experimental Rheumatology* 1999; 17(1):130-136.

<sup>103</sup> Colombo G, Brucato A, Coluccio E, Compasso S, Luzzana C, Franceschini F, Quinzanini M, Scorza R. DNA typing of maternal HLA in congenital complete heart block: comparison with systemic lupus erythematosus and primary Sjogren's syndrome. *Arthritis & Rheumatism* 1999; 42(8):1757-1764.

<sup>104</sup> Grava C, Ruffatti A, Milanesi O, Favaro M, Tonello M, Calligaro a, Del Ross T, Todesco S. Isolated congenital heart block in undifferentiated connective tissue disease and in primari Sjogrn's syndrome: a clinical study of 81 pregnancies in 41 patients. *Reumatismo*. 2005; 57 (3): 180-6.

<sup>105</sup> 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 & Rheumatism* 1999; 42(11):2335-2345.

---

<sup>106</sup> Brucato A, Gasparini M, Vignati G, Riccobono S, De Juli E, Quinzanini M, Bortolan C, Coluccio E, Massari D. Isolated congenital complete heart block: longterm outcome of children and immunogenetic study. *J Rheumatol* 1995; 22(3):541-543.

<sup>107</sup> Cimaz R, Stramba-Badiale M, Brucato A, Catelli L, Panzeri P, Meroni PL. QT interval prolongation in asymptomatic anti-SSA/Ro-positive infants without congenital heart block. *Arthritis & Rheumatism* 2000; 43(5):1049-1053.

<sup>108</sup> Brucato A, Cimaz R, Catelli L, Meroni P. Anti-Ro-associated sinus bradycardia in newborns [letter]. *Circulation* 2000; 102(11):E88-E89.

<sup>109</sup> Gerosa M, Cimaz R, Stramba-Badiale M, Golene K, Meregalli E, Trepidi L, Acaia B, Cattaneo R, Tincani A, Motta M, Doria A, Zulian F, Milanese O, Brucato A, Ribaldi P, Meroni PL. *Rheumatology*. 2007; 46:1285-9.

<sup>110</sup> Udink ten Cate FE, Breur JM, Cohen MI, Boramanand N, Kapusta L, Crosson JE, Brenner JL, Leibbers LJ, Friedman AH, Velter VL, Meijboom EJ. Dilated cardiomyopathy in isolated congenital complete atrioventricular block: early and long-term risk in children. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(4):1129-1134.

<sup>111</sup> Zuppa AA, Fracchiolla A, Cota F, Gallini F, Savarese I, D'Andrea V, Luciano R, Romagnoli C. Infants born to mothers with anti-SSA/Ro autoantibodies: neonatal outcome and follow-up. *Clin Pediatr (Phila)* 2007; Dec 5.

<sup>112</sup> Motta M, Rodriguez-Perez C, Tincani A, Lojacono A, Chirico G. Outcome of infants from mothers with anti-SSA/Ro antibodies. *J Perinatol*. 2007; 27(5): 278-83.

<sup>113</sup> Neiman AR, Lee LA, Weston WL, Buyon JP. Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block: Characteristics of mothers and children enrolled in a national registry. *J Pediatr* 2000; 137(5):674-680.

<sup>114</sup> Buyon JP, Clancy RM. Dying right to live longer: positing apoptosis as a link between maternal autoantibodies and congenital heart block. *Lupus*. 2008; 17: 86-90.

---

<sup>115</sup> Boutjdir M, Chen L, Zhang ZH, Tseng CE, DiDonato F, Rashbaum W, Morris A, el.Sherig N, Buyon JP. Arrhythmogenicity of IgG and anti-52-kD SSA/Ro affinity-purified antibodies from mothers of children with congenital heart block. *Circ Res* 1997; 80(3):354-362.

<sup>116</sup> Xiao GQ, Hu K, Boutjdir M. Direct inhibition of expressed cardiac l- and t-type calcium channels by igg from mothers whose children have congenital heart block. *Circulation* 2001; 103(11):1599-1604.

<sup>117</sup> Miranda-Carus ME, Askanase AD, Clancy RM, Di Donato F, Chou TM, Libera MR, Chan EK, Buyon JP. Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La autoantibodies bind the surface of apoptotic fetal cardiocytes and promote secretion of TNF-alpha by macrophages. *J Immunol* 2000; 165(9):5345-5351.

<sup>118</sup> Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Davis C, Phoon CK, Glickstein JS, Buyon JP. Utilità of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR interval and Dexamethasone evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation*. 2008;117 (4): 485-93.

<sup>119</sup> Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Le Thi Hong D, Georgin S, Vauthier D, Sebbouh D, Francés C, Villain E, Wechsler B, Piette J-C. Neonatal lupus syndrome: review of the literature. *La revue de Médecine interne*. 2003; 24: 659-671.

<sup>120</sup> Brucato A, Frassi M, Franceschini F, Cimaz R, Faden D, Pisoni MP, Muscara M, Vignati G, Stramba-Badiale M, Catelli L, Lojacono A, Cavazzana I, Ghirardello A, Vescovi F, Gambari PF, Doria A, Meroni PL, Tincani A. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum* 2001; 44(8):1832-1835.

<sup>121</sup> Frassi M, Brucato A, Cavazzana I, Franceschini F, Faden D, Motta M, Doria A, Cimaz R, Pisoni MP, Muscarà M, Castellino G, Brambilla G, Meroni PL, Cattaneo R, Biasini Rebaioli C, Antonioli C, Balestrieri G, Tincani A. Neonatal lupus: clinical

---

features and risk of congenital cardiac heart block in newborns from mothers with anti Ro/SSA antibodies. *Reumatismo*. 2001; 53 (4): 298-304.

<sup>122</sup> Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShare DJ, Fries JF, Cooper NS, Kealey NA, Kaplan SR, Liang MM, Luthra HS. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 31: 315-24.

<sup>123</sup> Gambari PF, Doria A, Todesco S. Criteri diagnostici e classificativi del lupus eritematoso sistemico. *Reumatismo* 1993; 45(supp 3): 18-21.

<sup>124</sup> Masi AT, Rodnan GP, Medsger et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Bull Rheum Dis* 1981; 31: 1-6.

<sup>125</sup> Bohan A, Peter JD. Polimyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 13: 344-407.

<sup>126</sup> Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 340-7.

<sup>127</sup> Johnson MJ. Obstetric complications and rheumatic disease. *Rheum Dis Clin N Am* 1997; 23: 63-182.

<sup>128</sup> Russel AS, Johnston C, Chew C, Maksymowych WP. Evidence for reduced Th1 function in normal pregnancy : a hypothesis for the remission of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1045-50.

<sup>129</sup> Ramsey-Goldman R. The effect of pregnancy on the vasculitides. *Scand J Rheumatol* 1998; 27 (Suppl 107): 116-7.

<sup>130</sup> Stten VD. Scleroderma and pregnancy. *Rheum Dis Clin N Am* 1997; 23: 133-47.

<sup>131</sup> Ruiz-Irastorza G, Alves J, Khamashta MA et al. Increased rate of lupus flare during

---

pregnancy and the puerperium: a prospective study of pregnancies. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 133-8.

<sup>132</sup> Petri M, Hopkins Lupus Pregnancy Center: 1987 to 1996. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 1-13.

<sup>133</sup> Ruiz-Irastorza G, Khamashta M, Hughes GRV. Does SLE flare during pregnancy? *Scand J Rheumatol* 1998; 27 (Suppl 107): 76-9.

<sup>134</sup> Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criterion Committee: preliminary criteria for the classification of the systemic lupus sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90.

<sup>135</sup> Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. Part II. *New Engl J Med* 1965; 292: 403-7.

<sup>136</sup> Asherson RA, Khamasha MA, Ordi-Ros J et al. The “primary” antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 366-74.

<sup>137</sup> Skomsvoll JF, Ostensen M, Irgens LM, Baste V. Obstetrical and neonatal outcome in pregnant patients with rheumatic diseases. *Scan J Rheumatol* 1998; 27 (Suppl. 107): 109-12.

<sup>138</sup> Mascola MA, Repke JT. Obstetric management of the high-risk lupus pregnancy. *Rheum Dis Clin N Am* 1997; 23: 119-35.