



ReDo

Teniamoci per mano

Associazione REumatologhe DONne

Associazione no-profit con l'obiettivo di promuovere attività di ricerca clinica e scientifica nel campo della Reumatologia

Gli ormoni nelle malattie reumatologiche

Sara De Carolis

Autoimmunità

Artrite
Reumatoide

Tiroiditi

Sclerosi
Multipla

Morbo di
Graves

Sjogren

Vasculi

SLE

Bechet

Celiachia

Diabete
(Tipo I)

Miastenia
Gravis

IBD

Sclerodermia

APS

Fattori scatenanti le patologie autoimmuni

Fattori endogeni

Predisposizione genetica
(HLA DRB)

Stress

Ormoni
(Vitamina D,
estrogeni,
prolattina)

Obesità

Sesso Femminile

Immunodeficienza

Vaccini, adiuvanti,
siliconi, farmaci

Tossici,
veleni

Esposizione a
raggi solari

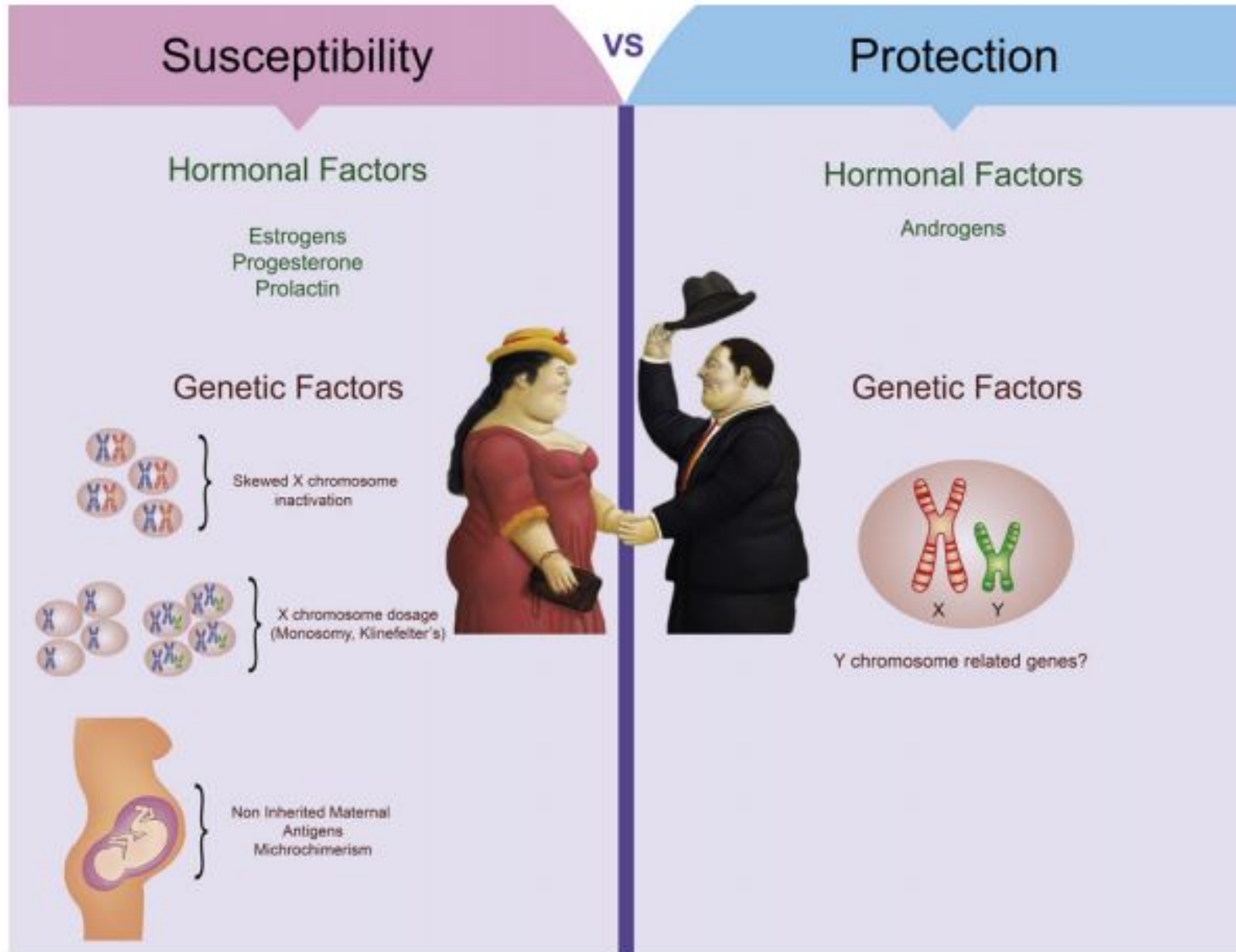
Fumo di
sigaretta

Dieta

Agenti infettivi

Fattori esogeni





Uomo e donna: la frequenza delle malattie reumatologiche

*Le malattie autoimmuni colpiscono **nell'80%** dei casi le donne*

Forte disparità di genere (7-10 volte più elevate nelle donne):
sindrome di **Sjögren**, **Lupus Eritematoso Sistemico (LES)**, le
Autoimmuni della **tiroide**, **Sclerodermia**

Moderata disparità di genere (2-3 volte più frequenti nelle
donne): **Artrite Reumatoide**, **Sclerosi Multipla**, **Miastenia Gravis**

Nessuna differenza: **Malattie Infiammatorie Intestinali**, **Diabete di tipo I**

Non solo la frequenza...



Perché si ipotizza che le malattie reumatologiche siano correlate con gli estrogeni?

In una famiglia di topi (NZB/NZW FI) che è un modello genetico di LES, l'importanza degli estrogeni è suggerita da diverse osservazioni

- 1) la malattia si manifesta più precocemente nelle femmine che nei maschi
- 2) la malattia è più grave nelle femmine che nei maschi
- 3) la castrazione dei maschi, seguita da un trattamento con estrogeni, peggiora la malattia

Gli ormoni e le fasi della vita



Pubertà

La maggiore incidenza della patologia autoimmune si riscontra in donne giovani, quando è massima la secrezione di **estrogeni**.

Il lupus infatti è molto più comune nelle donne giovani e in età fertile.

Con l'aumentare dell'età, la suscettibilità decresce nella donna ed aumenta nell'uomo.



Contraccezione



I componenti dei contraccettivi orali, costituiti da estrogeni e composti ad attività progestinica, sono in grado di modificare l'assetto del sistema immunitario, sia in senso pro- che anti-infiammatorio.

Contraccezione



Tradizionalmente si pensava che potessero avere un potenziale nel peggioramento del processo autoimmune, ed erano evitati in pazienti con patologie reumatiche.

Recenti studi hanno evidenziato l'efficacia della terapia ormonale (sia contraccettiva che post-menopausale) nella maggioranza delle patologie autoimmuni.

Contracezione



Tuttavia, l'uso dei contraccettivi orali può favorire la comparsa del **Lupus** in donne senza segni clinici della malattia e nel Lupus è stato riportato un possibile peggioramento della malattia durante l'assunzione.

E' opportuno che la donna affetta da LES discuta con il ginecologo il metodo contraccettivo più idoneo, in relazione al suo stato di malattia e alla possibile presenza di **anticorpi antifosfolipidi** che *per se* costituiscono una **controindicazione assoluta** per l'aumentato rischio tromboembolico.

Metodi di contraccezione sicuri nel LES ed APS

Mini-pillola (solo progestinico)

IUD

Menopausa

Grazie alle nuove terapie più donne con il LES raggiungono l'epoca della menopausa

Terapia sostitutiva...

Perché sì?	Perché no?
Sintomi neurovegetativi (insonnia, vampate)	Rischio tromboembolico
Sintomi psicologici (depressione, irritabilità)	Peggioramento malattia
Distrofia vulvo-vaginale	
Osteoporosi	
Malattia cardiovascolare	
Menopausa precoce	

I sintomi tipici della carenza estrogenica sono accentuati dal danno d'organo tipico del LES

Le donne affette da LES assumono terapia corticosteroidica a lungo termine che aumenta il rischio di osteoporosi

Terapia sostitutiva: sì o no?

Utilizzare basse **dosi** di estrogeni per ottenere l'effetto positivo sui sintomi immediati e di prevenzione delle patologie tardive

Utilizzare un **progestinico** capace di potenziare l'effetto degli estrogeni a livello osseo

Utilizzare un farmaco con **attività androgenica** così da bilanciare l'azione biologica degli estrogeni

Gravidanza: cosa accade nelle varie patologie?



La Celiachia e la sfera riproduttiva

Menarca tardivo

Infertilità

Amenorrea

Menopausa precoce

Poliabortività

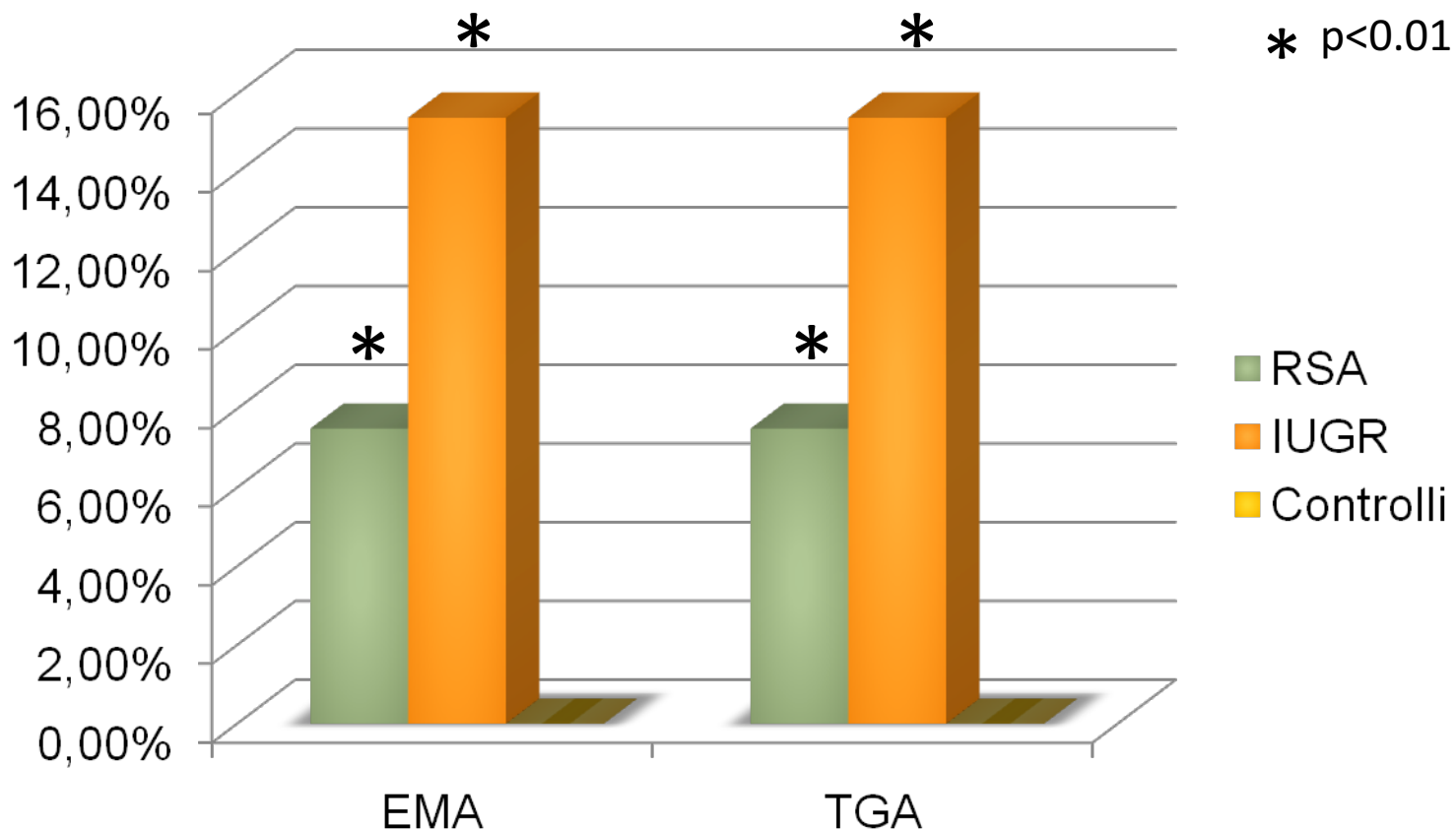
Basso peso alla nascita

Allattamento di breve durata

Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of coeliac disease

Antonio Gasbarrini, Elena Sanz Torre, Carmen Trivellini,
Sara De Carolis, Alessandro Caruso, Giovanni Gasbarrini

THE LANCET • Vol 356 • July 29, 2000



La Celiachia e la sfera riproduttiva

Dieta priva di glutine

Acido folico pre-concezionale

In gravidanza: acido folico, vit. B12, ferro, calcio

Ripristino della capacità gestazionale



Gravidanza e LES

Se è vero che la gravidanza può indurre recidive, tali eventi sono per lo più non gravi e facilmente controllabili, se diagnosticati precocemente. Ovviamente, la gestione della gravidanza è più complessa per le donne con interessamento d'organo severo, per esempio renale o cerebrale.

Diagnosi differenziale fra LES, preeclampsia e HELLP

Table 1

Differential diagnosis between physiological pregnancy, lupus flare, pre-eclampsia and HELLP syndrome (modified from: Megan EB Clowse, Michelle Petri. Pregnancy and systemic lupus erythematosus. In: Lockshin M and Ware Branch D, editors. Reproductive and hormonal aspect of systemic autoimmune disease. *Handbook of Systemic Autoimmune Disease*, vol. 4. 2006.).

Signs and symptoms	Physiological pregnancy	Active Lupus	Pre-eclampsia	HELLP syndrome
Constitutional symptoms	Fatigue, Palmar erythema, Melasma, Hair loss, Increased respiratory rate and dyspnoea, Back pain, Non-inflammatory joint effusion, Headache	Fatigue, Lupus-associated rash, Lymphadenopathy, Serositis, Inflammatory arthritis, Headache	Headache, Confusion, Visual changes, Stroke	Uncommon
Anaemia	50% of healthy pregnancies. Haemolytic anaemia is not usual	Possible haemolytic anaemia: LDH, direct Coomb's, peripheral blood smear alterations.	Usually absent	Microangiopathic haemolytic anaemia. LDH ≥ 600 UI/ml; schistocytes at peripheral blood smear
Thrombocytopaenia	Possible (8% of healthy pregnancies) usually values ≥ 100.000	Normal or low	Normal or low in severe pre-eclampsia	Low, ≤ 100.000
Serum creatinine	Decreased	Normal or rising	Normal or rising	Normal
Proteinuria	≤ 300 mg/24 h	Normal or rising	≥ 300 mg/24 h up to ≥ 5000 mg/24 h in severe pre-eclampsia	Normal or rising
Blood pressure	Decreased	Normal or rising	Rising up to $\geq 160/110$ in severe pre-eclampsia	Normal or rising
Liver function tests	Normal	Normal or high	Normal or High	AST and ALT generally ≥ 1000 UI/ml
Complement levels	Rising	Normal or decreased	Normal	High levels of split components (C3a, C5a)
Anti-dsDNA antibodies	Negative	High	Negative or stable	Negative or stable

Allattamento

L'iperprolattinemia indotta dall'allattamento potrebbe interferire negativamente sul LES

Tuttavia, nei casi in cui la donna esprima il **desiderio di allattare**, è importante ricordare le eventuali interferenze di **farmaci** comunemente utilizzate dalle donne con LES:

- evitare dosi alte di **aspirina**
- controindicare i **FANS** in donne con neonato affetto da ittero
- nessuna controindicazione per l'uso di **corticosteroidi** e **idrossiclorochina**
- controindicazione all'allattamento per donne che assumano **CYS, azatioprina, ciclosporina, metotrexate**

LES in gravidanza e allattamento, uso dei farmaci

Table 4

Il Telefono Rosso
Teratology Information Service
06 3050077



Gravidanza e AR

L'effetto della gravidanza sull'AR è **modesto**.
Nella maggior parte dei casi le manifestazioni della malattia migliorano durante la gravidanza e peggiorano nel puerperio.

Nell'AR è particolarmente importante la valutazione preconcezionale della terapia materna (methotrexate, farmaci biologici, ecc).

Allattamento

L'allattamento al seno aumenta il rischio di sviluppare l'artrite reumatoide

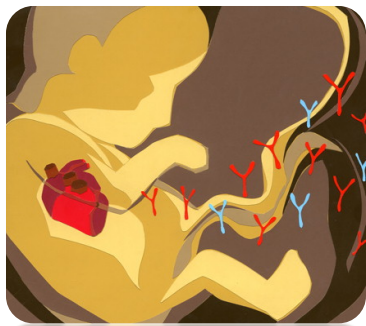
Secondo lo studio svedese, l'allattamento

- Aumenta di quasi 5 volte il rischio di sviluppare la malattia in soggetti geneticamente predisposti
- L'effetto è tanto maggiore quanto più prolungato è l'allattamento al seno (fino a più di 9 volte per allattamenti superiori ai 17 mesi)

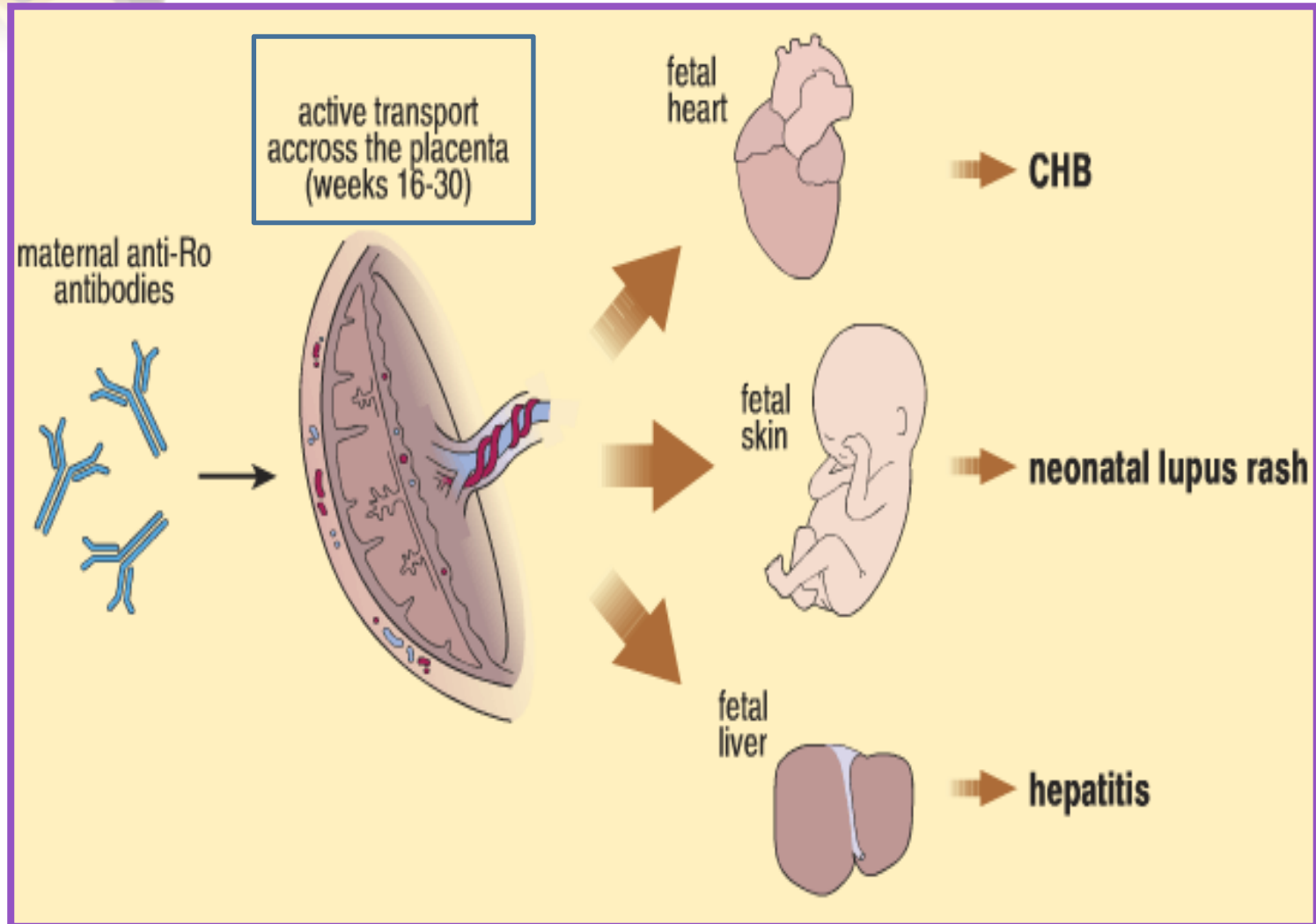
Gravidanza e Sjogren

Nelle pazienti con sindrome di Sjogren l'esito della gravidanza presenta un **lieve aumento** delle complicanze ostetriche

Le donne con anticorpi anti-SSA/Ro hanno, però, un rischio di circa 1-2% di avere feti affetti da **blocco cardiaco congenito** o da altre manifestazioni del cosiddetto “**Lupus Neonatale**”



Physiopathology of neonatal Injury

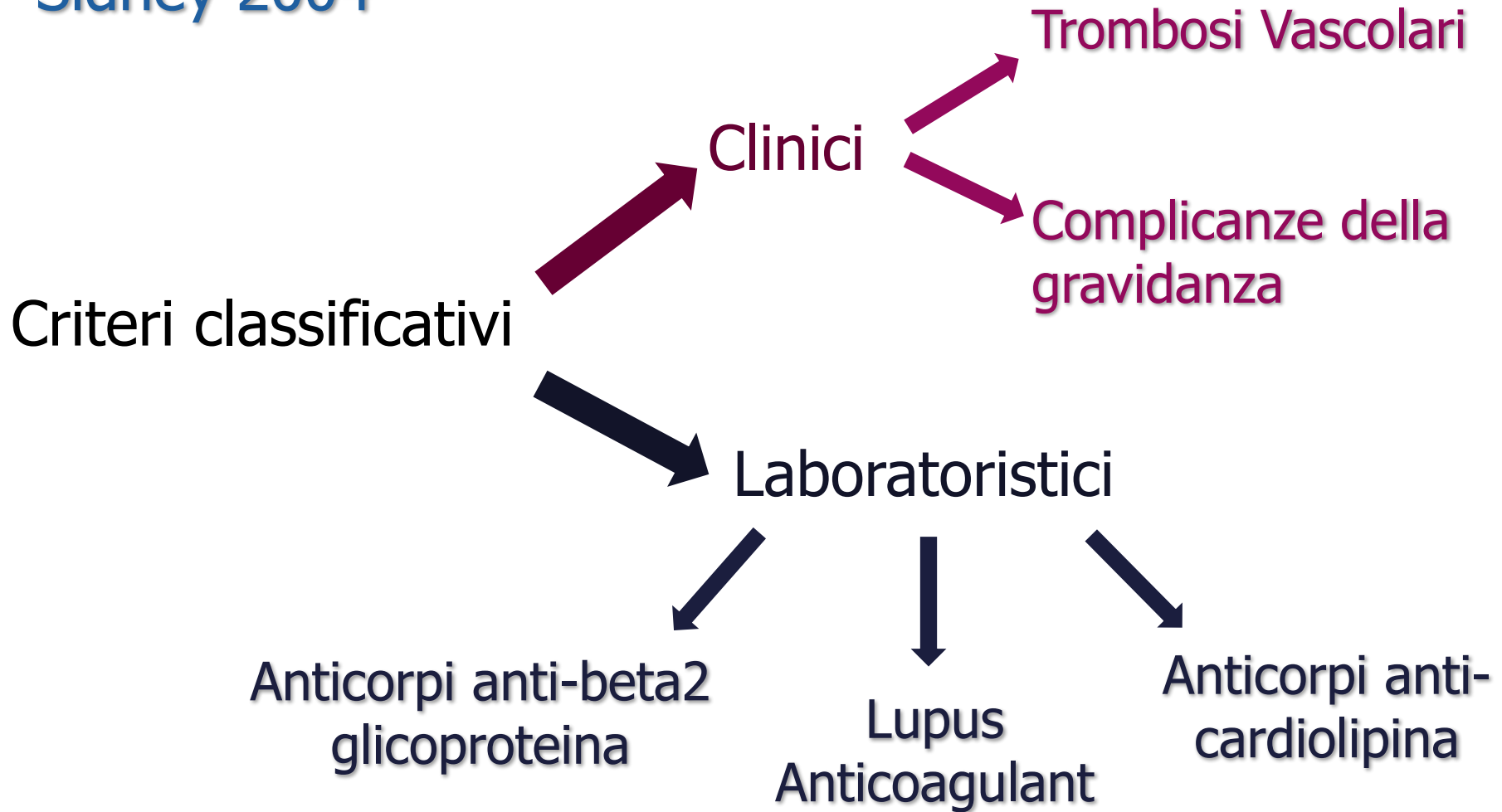


Gravidanza e APS

La presenza di anticorpi anti-fosfolipidi (anti-cardiolipina, anti-beta 2 glicoproteina I e Lupus Anticoagulant) può causare **trombosi** arteriose e venose e **complicanze ostetriche** con elevata frequenza, in assenza di terapia.

Sindrome da anticorpi antifosfolipidi: Criteri classificativi

Sidney 2004



Myakis S. et al J Thromb Haemost 2005

“Non-criteria” Clinical Manifestations

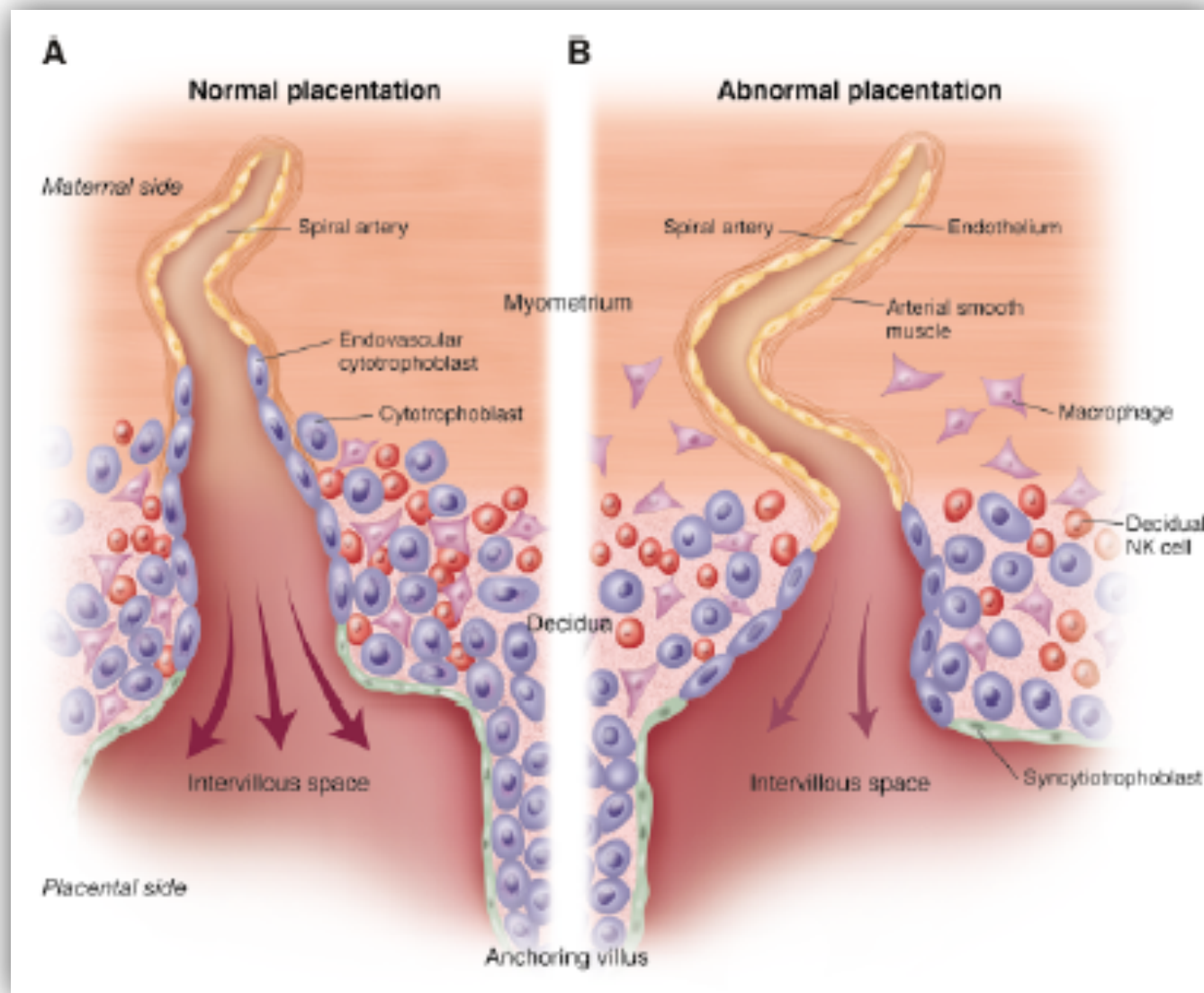
- Trombosi venose superficiali
- Trombocitopenia
- Microangiopatie renali
- Livedo reticularis
- Lesioni cardiache valvolari
- Manifestazioni neurologiche
- ***Trombosi neonatali con aPL***
- ***Falsa positività complesso TORCH***

Abreu MM et al.

The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. Autoimmun Rev

Sindrome da anticorpi antifosfolipidi:

Eziopatogenesi



In normal pregnancy (right panel), the trophoblast invades the maternal spiral arteries, increasing the caliber of the vessel in order to provide adequate placental oxygenation. In PE (left panel), the spiral arteries remain shallow and with a small caliber, thereby inducing placental hypoxia.

Sindrome da anticorpi antifosfolipidi:

Fattori di rischio

**MISCARRIAGES
FETAL LOSSES
STILLBIRTH**



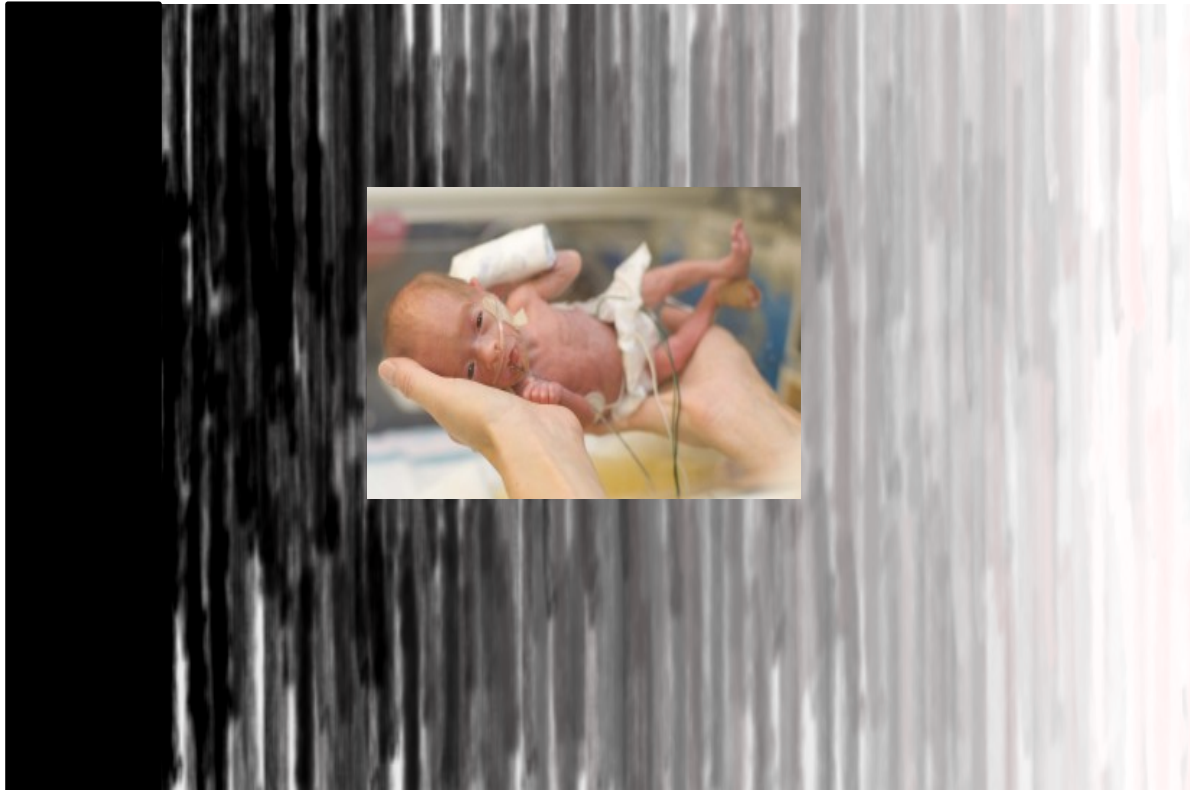
**FGR
PREECLAMPSIA
PRETERM BIRTH**



?



**GOOD
NEONATAL
OUTCOME**



?

Low birth weight
Low birth weight percentile
Late preterm delivery (34-37 wks)

Risk factors in pregnancy with APS



Journal of Allergy & Therapy

Tabacco et al., J Allergy Ther 2016, 7:4
DOI:10.4172/2155-6121.1000239

Review Article

Open Access

Predictors of Pregnancy Outcome in Antiphospholipid Syndrome: A Review

Sara Tabacco¹, Silvia Salvi², De Carolis Sara^{2*}, Angela Botta², Sergio Ferrazzani², Garufi Cristina³, Benedetti Panici Pierluigi¹, Lanzone Antonio² and De Carolis Maria Pia⁴

¹Department of Obstetrics and Gynaecology, Sapienza University, Rome, Italy

²Department of Obstetrics and Gynaecology, Catholic University of Rome, Italy

³Lupus Clinic, Department of Internal Medicine and Medical Specialties, Sapienza University, Rome, Italy

⁴Department of Neonatology, Catholic University of Rome, Italy

Tabacco Sara and Salvi Silvia are co-authors

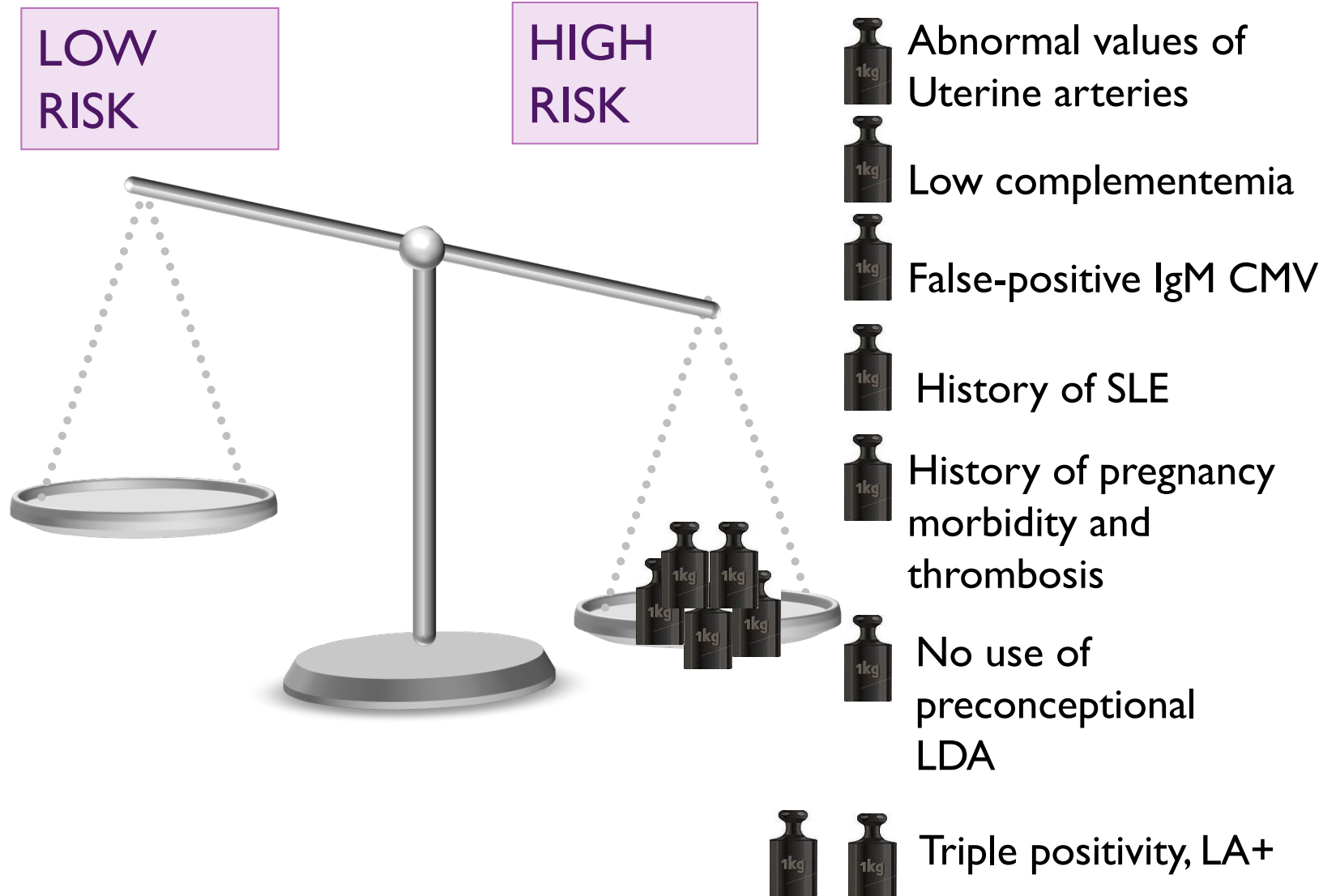
Lanzone Antonio and De Carolis Maria Pia are co-seniors

*Corresponding author: Sara De Carolis, Department of Obstetrics and Gynaecology, Catholic University of Rome, Italy, Largo Agostino Gemelli 8, 00168 Rome, Italy, Tel: +39 06 30156774; E-mail: saradecarolis@libero.it, sara.decarolis@unicatt.it

Received date: June 09, 2016; Accepted date: July 20, 2016; Published date: July 25, 2016

Copyright: © 2016 Sara DC, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Risk factors in pregnancy with APS



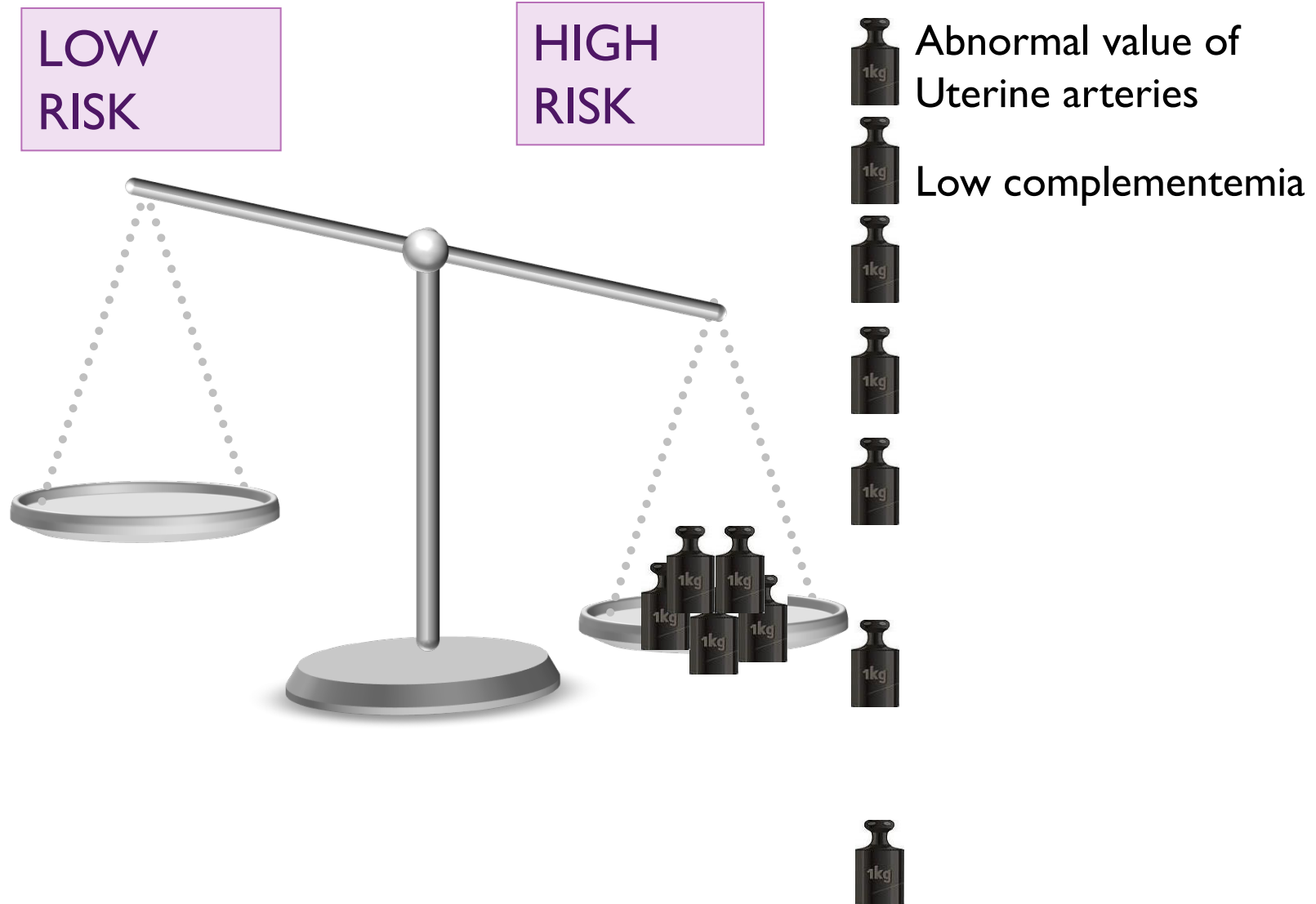
Predictive ability of uterine artery Doppler velocimetry in relation to adverse pregnancy outcome

Authors	Doppler parameter	Outcome	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Cohen kappa
Caruso <i>et al.</i> (1993) ²⁰	RI >90 ^o pc	IUGR <10 ^o pc	67	76	29	94	27
		Preeclampsia	80	80	50	94	49
		Birth weight <1750 g	80	100	100	88	83
		Delivery <32 weeks	67	88	75	82	56
		Fetal loss	100	74	25	100	31
Venkat-Raman <i>et al.</i> (2001) ²²	Bil. Notch (all patients)	IUGR <10 ^o pc	24	94	40	89	
		Preeclampsia	25	94	40	89	
	Bil. Notch (LA patients)	IUGR <10 ^o pc	80	94	80	94	
		Preeclampsia	75	94	75	94	
Bats <i>et al.</i> (2004) ²⁴	Bil. Notch (12–15 weeks)	IUGR <10 ^o pc	75	75	43	92	
	Bil. Notch (22 weeks)		50	90	50	91	
				85	40	81	
Le Thi Huong <i>et al.</i> (2006) ²⁵	Bil Notch	Preeclampsia	50%	97%	75%	91%	
		Birthweight <2500 g	100%	87%	60%	100%	
		Delivery <34 wks	83%	93%	71%	97%	

PPV = positive predictive value

; pc = percentile.

Risk factors in pregnancy with APS



Original article

Risk factors for pregnancy failure in patients with anti-phospholipid syndrome treated with conventional therapies: a multicentre, case-control study

Amelia Ruffatti¹, Marta Tonello¹, Maria S. Visentin¹, Agnese Bontadi¹, Ariela Hoxha¹, Sara De Carolis², Angela Botta², Silvia Salvi², Monica Nuzzo³, Patrizia Rovere-Querini⁴, Valentina Canti⁴, Marta Mosca⁵, Gorana Mitic⁶, Maria T. Bertero⁷, Vittorio Pengo⁸, Marie C. Boffa⁹ and Angela Tincani³

TABLE 2 Statistical comparison of laboratory features in successful and

UNSUCCESSFUL
PREGNANCIES:
Fetal death, premature
birth, spontaneous
abortion

Laboratory features	Unsuccessful pregnancies (n = 57), n (%)	Successful pregnancies (n = 57), n (%)	P-value	OR (95% CI)
IgG aCL	36/56 (64.3)	27/57 (47.4)	0.157 ^c	–
IgM aCL	16/56 (28.6)	7/57 (12.3)	0.055 ^c	–
IgG anti-β ₂ GPI	24/39 (61.5)	16/45 (35.6)	0.03	2.9 (1.2, 7.0)
IgM anti-β ₂ GPI	16/39 (41.0)	14/45 (31.1)	0.473 ^c	–
ANA	11/51 (21.6)	25/57 (43.8)	0.001	1.9 (1.2, 3.1)

Decreased C3 and C4 are risk factors of unsuccessful pregnancy

Decrease in platelets at the end of pregnancy	20/53 (37.7)	5/54 (9.3)	0.001	11.5 (2.0, 17.4)
Genetic risk factors for thrombosis ^b	8/56 (14.3)	3/55 (5.5)	0.215 ^c	–
Placental thrombosis	17/20 (85.0)	5/33 (15.2)	0.000	31.7 (6.7, 150.0)

^aANAs, anti-dsDNA, anti-ENAs and anti-thyroid antibodies. ^bFactor V Leiden, prothrombin G20210A mutation and decrease in C and S protein antigens and activities. ^cNS: not statistically significant.

SPECIAL ARTICLE

Complementemia and obstetric outcome in pregnancy with antiphospholipid syndrome

S De Carolis, A Botta, S Santucci, S Salvi, S Moresi, E Di Pasquo, G Del Sordo and C Martino

Department of Obstetrics and Gynaecology, Catholic University of Sacred Heart, Rome, Italy

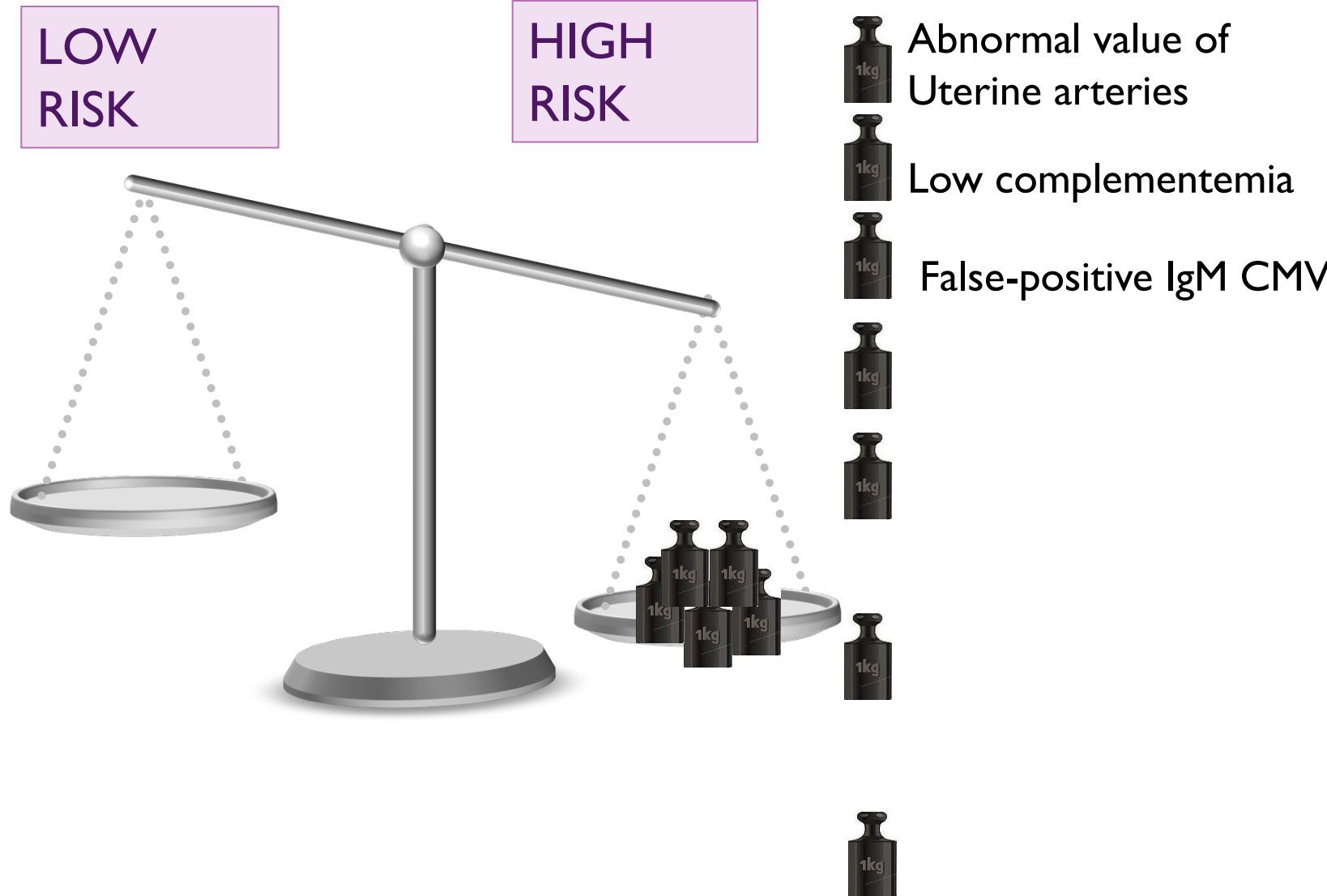
Table 1 Hypocomplementemia in primary and secondary APS

	<i>All patients (n = 43)*</i>		<i>Primary APS (n = 29)</i>		<i>Secondary APS (n = 14)</i>	
	Hypocomplementemia		Hypocomplementemia		Hypocomplementemia	
	<i>Yes (n = 12)</i>	<i>Not (n = 31)</i>	<i>Yes (n = 8)</i>	<i>Not (n = 21)</i>	<i>Yes (n = 4)</i>	<i>Not (n = 10)</i>
Neonatal birth weight (g) (mean $\pm$ SD)	1942 $\pm$ 677	3144 $\pm$ 491	2007 $\pm$ 657	3159 $\pm$ 548	1812 $\pm$ 800	3111 $\pm$ 368
<i>p</i>	<0.0001		<0.0001		0.001	
Neonatal birth weight percentile (mean $\pm$ SD)	61 $\pm$ 25	29 $\pm$ 18	30 $\pm$ 19	61 $\pm$ 26	28 $\pm$ 20	61 $\pm$ 26
<i>p</i>	0.0003		0.0047		0.04	
Week at delivery (mean $\pm$ SD)	34 $\pm$ 4	38 $\pm$ 1	34 $\pm$ 3	38 $\pm$ 2	33 $\pm$ 5	38 $\pm$ 2
<i>p</i>	<0.0001		0.0001		0.01	

By univariate analysis.

*Pregnancies beyond 20 weeks.

Risk factors in pregnancy with APS



Role of False-positive IgM for CMV

Lupus (2010) 19, 844–849

<http://lup.sagepub.com>

Cases	n=133
Controls	n=222

PAPER

False-positive IgM for CMV in pregnant women with autoimmune disease: a novel prognostic factor for poor pregnancy outcome ↓

S De Carolis¹, S Santucci¹, A Botta¹, S Garofalo¹, C Martino¹, A Perrelli¹, S Salvi¹, VA P
S Ferrazzani¹ and G Scambia¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, Italy; and
Preventive Medicine, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, Italy

Autoimmune Disease:
Primary APS, Secondary APS,
SLE, others

Our aims were to assess the frequency of false-positive IgM antibodies for cytomegalovirus in pregnant women with autoimmune diseases and in healthy women (controls) and to determine their relationship with pregnancy outcome. Data from 133 pregnancies in 118 patients with autoimmune diseases and from 222 pregnancies in 198 controls were assessed. When positive IgM for cytomegalovirus was detected, IgG avidity, cytomegalovirus isolation and polymerase chain reaction for CMV-DNA in maternal urine and amniotic fluid samples were performed in order to identify primary infection or false positivity. A statistically significantly higher rate of false-positive IgM was found in pregnancies with autoimmune diseases (16.5%) in comparison with controls (0.9%). A worse pregnancy outcome was observed among patients with autoimmune disease and false cytomegalovirus IgM in comparison with those without false positivity: earlier week of delivery ($p=0.017$), lower neonatal birth weight ($p=0.0004$) and neonatal birth weight percentile ($p=0.002$), higher rate of intrauterine growth restriction ($p=0.02$) and babies weighing less than 2000 g ($p=0.025$) were encountered. The presence of false cytomegalovirus IgM in patients with autoimmune diseases could be used as a novel prognostic index of poor pregnancy outcome: it may reflect a non-specific activation of the immune system that could negatively affect pregnancy outcome. *Lupus* (2010) **19**, 844–849.

Key words: false-positive IgM; CMV; autoimmune disease; prognostic factors

Table 2 Pregnancy outcome in women with autoimmune disease with and without false-positive anti-CMV IgM and in healthy pregnant women

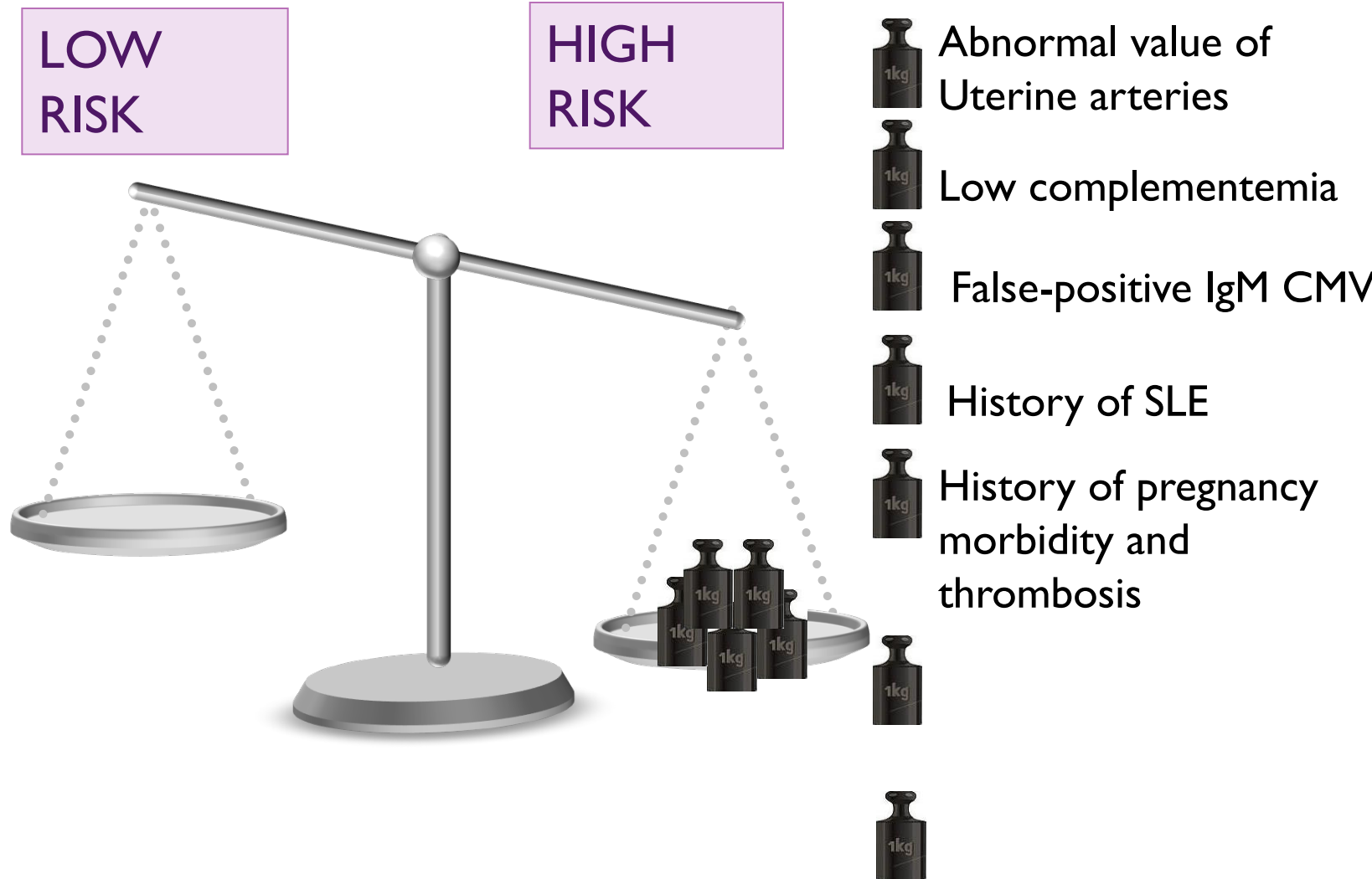
	<i>Study group</i> (n = 133)	<i>Control group</i> (n = 222)	<i>p-value</i>	<i>Study group</i> <i>positive anti-CMV IgM</i> (n = 22)	<i>Study group</i> <i>negative anti-CMV IgM</i> (n = 111)	<i>p-value</i>
At-term deliveries ^a						
<i>n</i>	84	202	<0.000	11	73	NS
%	63.1	90.9		50	65.8	
Preterm deliveries ^b						
<i>n</i>	49	20	<0.000	11	38	NS
%	36.8	9		50	34.2	
Week of delivery						
mean ± SD	37.9 ± 2.5	39.7 ± 1.8	<0.000	36.7 ± 3.6	38.1 ± 2.1	0.017
Birth weight (g)						
mean ± SD	2872 ± 629	3297 ± 504	<0.000	2449 ± 751	2955 ± 569	0.0004
Birth weight percentile						
mean ± SD	41 ± 25	54 ± 25	<0.000	27 ± 23	44 ± 25	0.002
IUGR ^c						
<i>n</i>	20	6	<0.000	7	13	0.02
%	15.0	2.7		31.8	11.7	
Babies with birth weight ≤2500 g						
<i>n</i>	34	9	<0.000	9	25	NS
%	25.6	4.0		40.9	22.5	0.07
Babies with birth weight ≤2000 g						
<i>n</i>	13	3	0.000	5	8	0.025
%	9.8	1.3		22.7	7.2	

^aDelivery between 38 and 41 weeks of gestational age.

^bDelivery ≤37 weeks of gestational age.

^cBirth weight <10th percentile for gestational age.

Risk factors in pregnancy with APS



Risk factors in pregnancy with APS

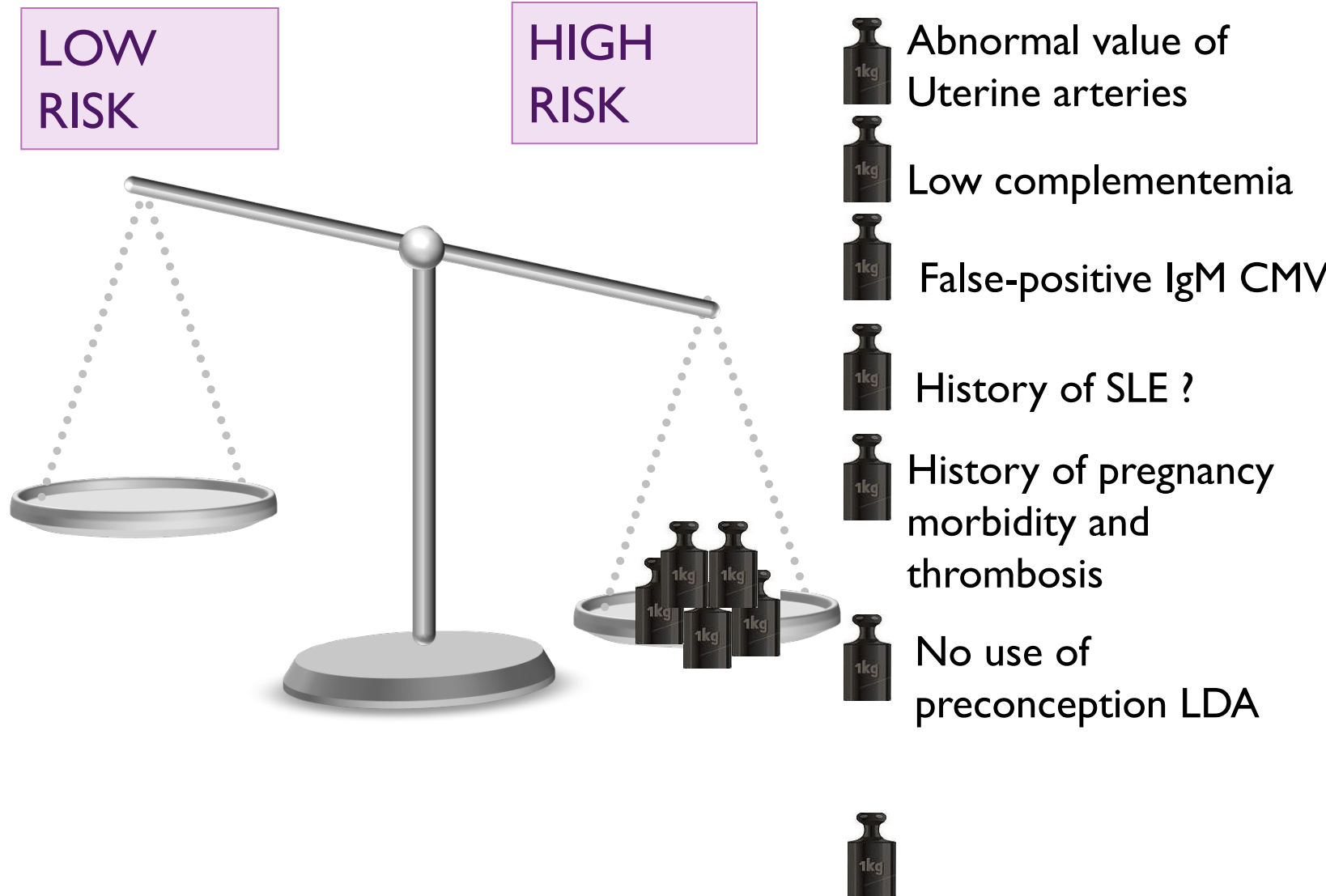
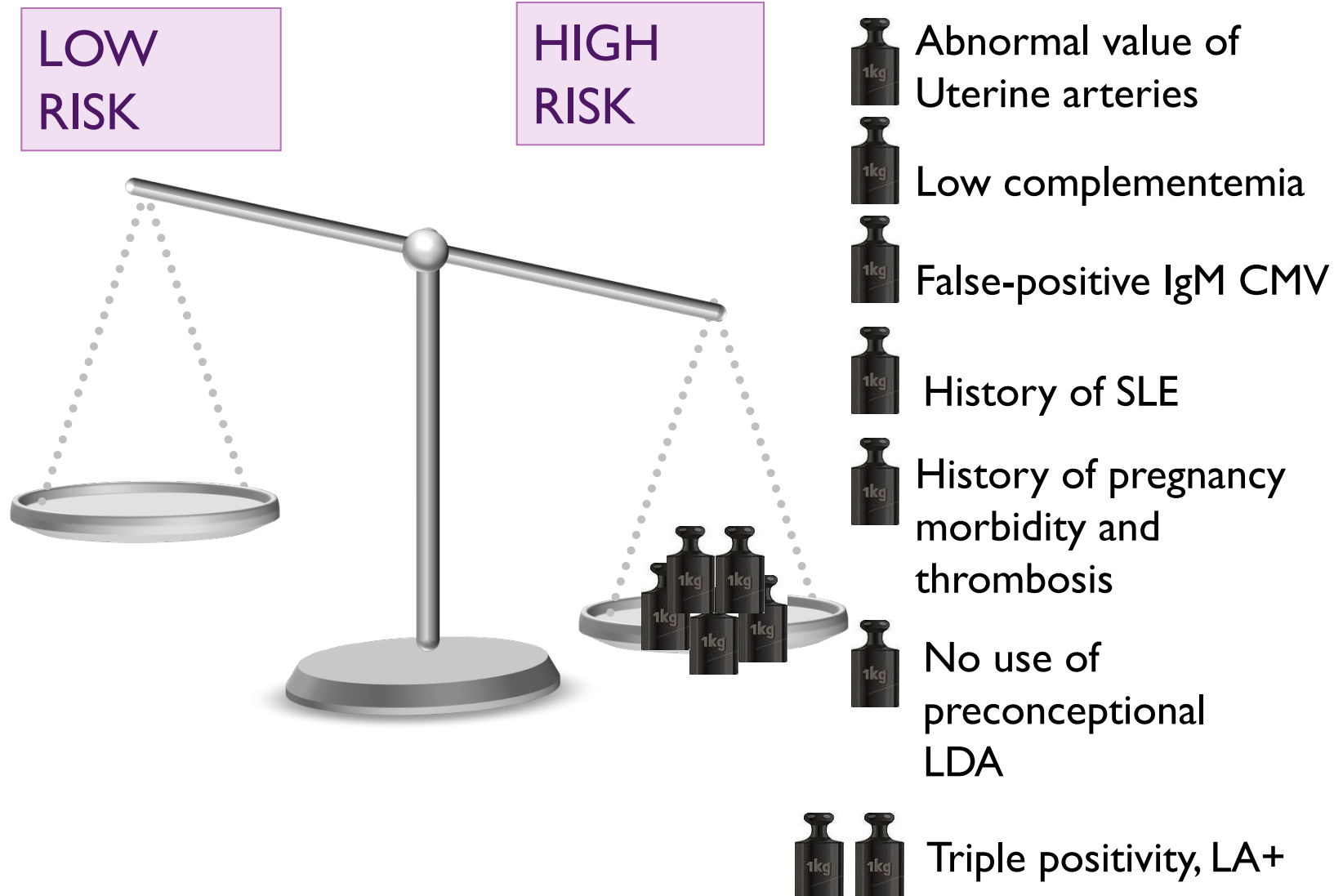


TABLE III. Multivariate Analysis Model

Parameter ^a	Diagnostic accuracy	OR (CI)
AAS before conception	78.71	3.32 (1.04–10.6)
Umbilical Artery Doppler	80.83	18.5 (1.6–55.1)

^a*No statistical significance was found for the remaining parameters analysed in Table II*

Risk factors in pregnancy with APS



Cases n=247

Adverse pregnancy outcome in according to APL pannel (EUROAPS)

Recurrent miscarriages	Triple+
Fetal loss/stillbirth	Triple+
Early onset preeclampsia/HELLP	Triple+ LA+
FGR	Triple+ LA+
Prematurity	LA+

Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study



Gabriele Saccone, MD; Vincenzo Berghella, MD; Giuseppe Maria Maruotti, MD; Tullio Ghi, MD; Giuseppe Rizzo, MD; Giuliana Simonazzi, MD; Nicola Rizzo, MD; Fabio Facchinetti, MD; Andrea Dall'Asta, MD; Silvia Visentin, MD; Laura Sarno, MD; Serena Xodo, MD; Dalila Bernabini, MD; Francesca Monari, MD; Amanda Roman, MD; Ahizechukwu Chigoziem Eke, MD; Ariela Hoxha, MD; Amelia Ruffatti, MD; Ewoud Schuit, MD; Pasquale Martinelli, MD; on behalf of the PREGNANTS (PREGNancy in women with ANTiphospholipid Syndrome) working group

TABLE 9

Primary and main secondary outcomes in pregnant women with primary antiphospholipid syndrome according to the antibody profile

Variable	Triple-positive (n=20; 2.7%), n (%)	Double-positive and lupus anticoagulant negative (n=90; 12.0%), n (%)	Lupus anticoagulant alone (n=54; 7.2%), n (%)	Anticardiolipin antibody alone (n=458; 61.0%), n (%)	Anti- β 2 glycoprotein-I alone (n=128; 17.1%), n (%)
Live birth	6 (30.0)	39 (43.3)	43 (79.6)	258 (56.3)	61 (47.7)
Preeclampsia without severe features	11 (55.0)	49 (54.4)	6 (11.1)	156 (34.1)	61 (47.7)
Preeclampsia with severe features	5 (25.0)	20 (22.2)	0	66 (14.4)	22 (17.2)
Intrauterine growth restriction	14 (70.0)	45 (50.0)	14 (25.9)	185 (40.4)	62 (48.4)
Stillbirth	9 (45.0)	31 (34.4)	4 (7.4)	97 (21.2)	38 (29.7)

Saccone et al. Obstetric outcomes in primary antiphospholipid syndrome. Am J Obstet Gynecol 2017.

Sindrome da anticorpi antifosfolipidi:

Terapia

Sindrome da anticorpi antifosfolipidi: Terapia

*Valutazione
preconcezionale*

➡ Pregressa trombosi

➡ Pregresse complicanze
ostetriche

➡ Pregresse trombosi e
pregresse complicanze
ostetriche

➡ Anticorpi anti-fosfolipidi
persistentemente positivi

The conventional treatments fail in about 20% of pregnant women with APS, defined **Refractory Obstetrical APS**



Low birth weight
Low birth weight percentile
Late preterm delivery (34-37 wks)

La migliore terapia: una strada ancora da percorrere...



Additional Treatments

- **Hydroxychloroquine (HCQ)**
- **Steroids**
- **Therapeutic plasma exchange**
- **Intravenous Immunoglobulins (IVIG)**
- **Statins**

HCQ: mechanisms of action

- ✓ Antiplatelet
- ✓ Hypoglycemic
- ✓ Cholesterol metabolism



Thrombosis



Survival



production of auto-antibodies



activation of the complement system



proinflammatory cytokines



circulating immune complexes



Contents lists available at ScienceDirect

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev



Review

Is there any role for the hydroxychloroquine (HCQ) in refractory obstetrical antiphospholipid syndrome (APS) treatment?



S. De Carolis^a, A. Botta^a, S. Salvi^a, E. di Pasquo^{a,*}, G. Del Sordo^a, C. Garufi^a, A. Lanzone^a, M.P. De Carolis^b

^a Department of Obstetrics and Gynecology, Catholic University of Rome, Italy

^b Department of Neonatology, Catholic University of Rome, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 April 2015

Accepted 22 April 2015

Available online 29 April 2015

ABSTRACT

The best therapy regimen for refractory obstetrical antiphospholipid syndrome remains to be determined. Additional treatments with steroids, plasma exchanges and immunoglobulins failed to show any beneficial effect. We present a case of a woman who had a better pregnancy outcome after the administration of hydroxychloroquine (HCQ) as additional treatment. Furthermore, we highlighted that HCQ was able to dramatically reduce the antiphospholipid antibodies levels.

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

aCL and anti- β 2GPI IgG titers before and after HCQ treatment

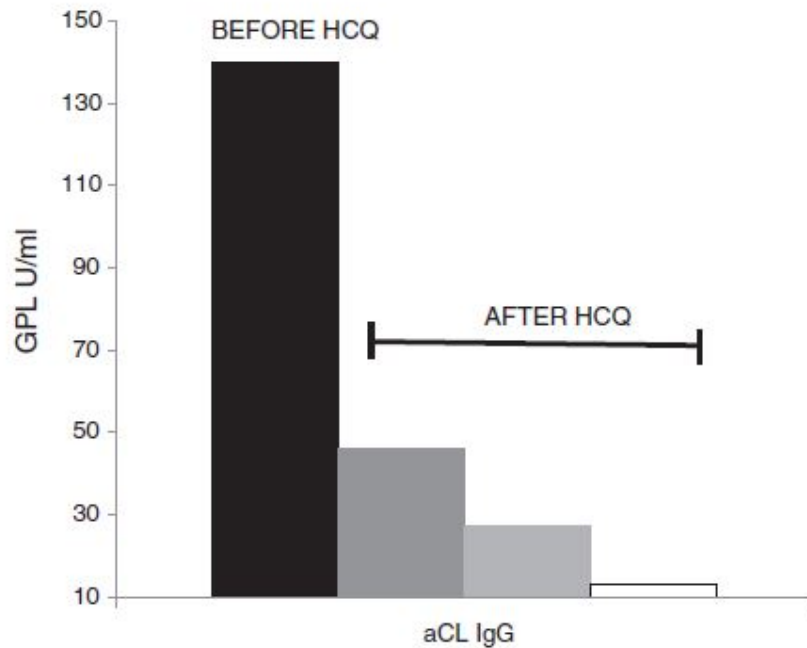


Fig. 1. aCL IgG titers before and after HCQ treatment.

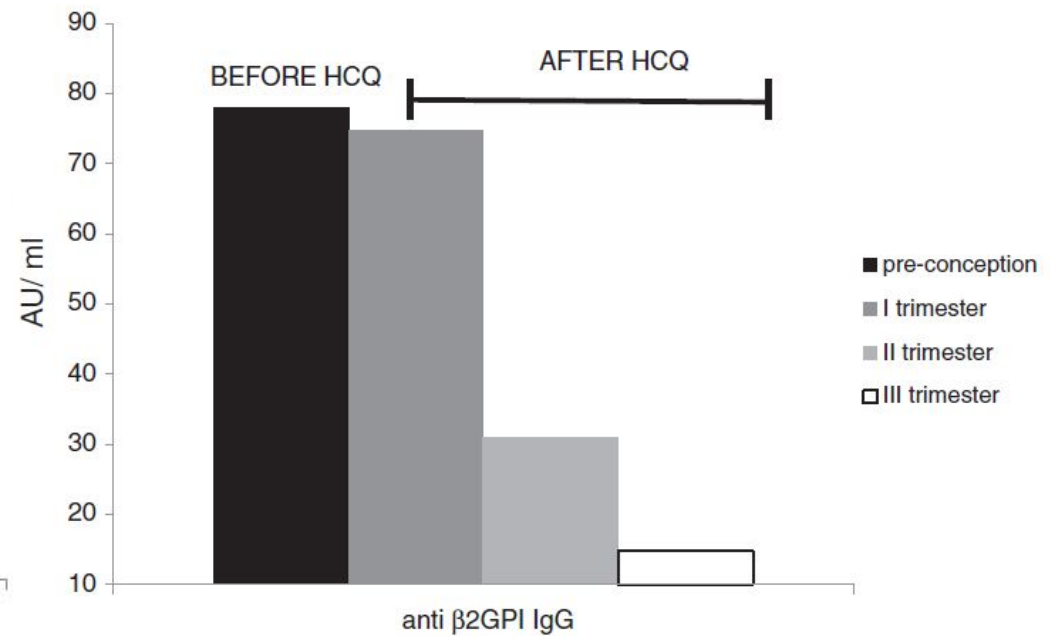


Fig. 2. Anti β 2GPI IgG titers before and after HCQ treatment.

Caso clinico I (AM)

1° Gravidanza: perdita fetale del II trimestre

Stenosi mitralica medio-grave, Ipert.Cronica, Diagnosi di APS

2° Gravidanza: Terapia con ASA ed Eparina

Preeclampsia/HELLP

Morte perinatale

3° Gravidanza...

Caso clinico I (AM)



HCQ



Cardioaspirina
preconcezionale



Eparina





Santa Severina diventa culla di Gesù Bambino

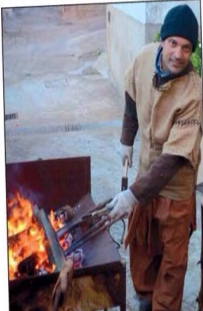
DANIELA GALASSO

SANTA SEVERINA - Domenica 4 gennaio il centro storico ha ripreso vita. Una suggestiva scenografia, l'allegria dei partecipanti e l'atmosfera pregevole di fede hanno realizzato uno spettacolo unico. La rappresentazione del Presepe Vivente a Santa Severina, organizzato dalla parrocchia Santa Maria Maggiore e diretto magi-

3 domenica 4 una manifestazione piena di fede e di emozioni



Il presepe vivente a Santa Severina (foto dalla pagina facebook "Noi di Santa Severina")



stralmente dal vice parroco Pier Paolo Arabia, è stato un momento dai mille significati. Una rievocazione storica che ha voluto ricordare quella francescana di Greccio dove Francesco e i frati, nella notte di Natale del 1223, diedero vita al primo presepe nel mondo. Le viuzze del borgo si sono riempite di gente che osservava, stupita e curiosa, gli antichi mestieri del luogo, alcuni dei quali ormai

quasi scomparsi. La naturale bellezza del luogo, culla quanto mai appropriata, ha reso l'evento realizzato ancora più suggestivo. Evento che ha visto una collaborazione corale del paese. L'apice è stato nel corteo guidato dagli zampognari, al termine del quale San Francesco e i suoi frati sono arrivati alla grotta della natività. Ad aspettare San Francesco, un bambinello speciale, il "miracolo della

vita" che Santa Severina ha aspettato con ansia. Il Bambinello Manuel ha commosso tutti. Un atto di devozione, così come lo ha detto il suo papà, per il miracolo ricevuto. Manuel è stato forte e rappresentativo. Il Bambinello Gesù ha dato maggior vigore all'intera organizzazione. Il momento in cui San Francesco si è prosteso ai piedi del Bambinello, lo ha preso in braccio e lo ha mostrato a tutti i

REPORTAGE REGIONALE

Un bambino in una grotta...

Caso clinico 2 (L A)

I° Gravidanza

Preeclampsia e sindrome HELLP

Morte endouterina

Diagnosi APS (trippla positività e alto titolo)

2° Gravidanza...

Caso clinico 2 (LA)



Eparina

Cardioaspirina
preconcezionale

HCQ

**Una gioia...
che è stata
raddoppiata!**



Additional Treatments for High-Risk Obstetric Antiphospholipid Syndrome: a Comprehensive Review

Amelia Ruffatti^{1,2}
Umberto Cucchiari^{1,2}

Thrombosis and triple antiphospholipid antibody positivity could be treated during pregnancy with a second-line therapy

© Springer Science+Business Media Dordrecht 2016

Abstract Most cases of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) are treated with low-dose heparin plus aspirin. However, the use of other second-line therapies, such as rituximab, plasmapheresis, or intravenous immunoglobulin, is reserved for otherwise refractory cases. The aim of this review is to analyze the efficacy and safety of these second-line therapies in the treatment of OAPS, with particular emphasis on the use of rituximab, plasmapheresis, and intravenous immunoglobulin. The results of the review suggest that these second-line therapies may be useful in the treatment of OAPS, particularly in cases of refractory disease. However, further studies are needed to confirm these findings.



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev



Review

Refractory obstetrical antiphospholipid syndrome: Features, treatment and outcome in a European multicenter retrospective study☆

Arsène Mekinian ^{a,*}, Jaume Alijotas-Reig ^b, Fabrice Carrat ^c, Nathalie Costedoat-Chalumeau ^{d,e}, Amelia Ruffatti ^f, Maria Grazia Lazzaroni ^g, Sara Tabacco ^h, Aldo Maina ⁱ, Agathe Masseau ^j, Nathalie Morel ^{k,n}, Enrique Esteve Esteve-Valverde ^b, Raquel Ferrer-Oliveras ^b, Laura Andreoli ^g, Sara De Carolis ^l, Laurence Josselin-Mahr ^a, Noémie Abisror ^a, Pascale Nicaise-Roland ^m, Angela Tincani ^g, Olivier Fain ^a,
on the behalf of the SNFMI and the European Forum on Antiphospholipid Antibodies

Table 2

Pregnancies outcome: comparison of index and subsequent pregnancies outcome.

Patients characteristics	Index pregnancy	Subsequent pregnancy	p
Term pregnancy loss	11 (8–21)	22 (12–29)	0.03
Live birth	14 (29)	43 (86)	<0.0001
Term (live births)	32 (28–33)	37 (36–38)	<0.0001
Neonates complications	7 (14)	7 (14)	NS
Birth weight	1600 (745–2100)	2690 (2155–3175)	0.0003
Apgar 10	8 (6–8)	9 (8–10)	0.0006

Values are medians with ranges and numbers with frequencies, LMWH: low molecular weight heparin.

In future identifying the risk factors could indicate a personalized therapy strategy?



selenagomez

PHOTO: MICHAEL O'NEILL

4.1m likes

selenagomez when your lyric
bottle 🍷

view all 90,907 comments

montasir.d Say hi to the most
social media @ziyadqandeel 🇵🇸
reigningnic Most liked post or
ronaaaaaal_14 🤝🤝🤝

angela.mva 4 millions 🍷🍷🍷

laoiseofarrell @aoifeofarrell84
likes wtf

Ichpn C'est la photo qui a le p
insta

Scarti

In che modo gli estrogeni?

«Gli ormoni sessuali sarebbero coinvolti nella risposta immunitaria stimolando i linfociti T e B. La prolattina, ad esempio, è un ormone tipicamente femminile e “immuno-stimolatorio”»

Esistono delle importanti connessioni tra estrogeni e sistema immunitario. In primo luogo è da ricordare che recettori per gli estrogeni sono presenti sulle cellule del sistema immunitario coinvolte nel meccanismo patogenetico della malattia autoimmune. Ciò significa che legandosi al suo recettore, che è una struttura che riconosce solo gli estrogeni, questi ormoni possono modificare le funzioni di quella determinata cellula. Gli studi effettuati in vitro hanno dimostrato che con questo meccanismo gli estrogeni stimolano i linfociti T e B. Anche sui monociti del sangue periferico è stato dimostrato che gli estrogeni riducono il processo di morte cellulare programmata (apoptosi). Quindi, questi esperimenti suggeriscono che gli estrogeni stimolano i linfociti T e B e potenziano la sopravvivenza delle cellule autoimmuni.

E gli altri ormoni?

Nonostante queste evidenze si accordino per un indubbio ruolo stimolatorio degli estrogeni sulle cellule immuno-competenti, è necessario ricordare che altri ormoni sono in grado di interferire sul sistema immunitario. E' quindi necessario valutare quali essi siano, e quale sia il loro ruolo sul sistema immunitario.

Androgeni

Gli androgeni sono ormoni secreti in grande quantità dalla gonade maschile dopo la pubertà. E' noto che gli androgeni riducono la risposta del sistema immunitario e, per questo motivo, gli uomini sono meno predisposti alle malattie immunitarie. Condizioni che riducono la secrezione di androgeni riducono anche la protezione dal rischio per la malattia autoimmune. Anche nelle donne sono presenti gli androgeni. Tuttavia, nella donna le concentrazioni di androgeni non raggiungono i livelli presenti negli uomini. Nelle donne la fonte di produzione degli androgeni è rappresentata dalle gonadi femminili (ovaie) e dal surrene. L'importanza di una riduzione della secrezione di androgeni quale fattore favorente la malattia autoimmune si può evincere dall'osservazione che nelle donne con LES gli androgeni di provenienza surrenalica e ovarica sono presenti a concentrazioni più basse rispetto a donne non malate, e che anche negli uomini affetti da artrite reumatoide sono presenti livelli di androgeni ridotti rispetto alla norma. Pertanto, è possibile ritenere che nelle donne con LES esistano bassi livelli di androgeni ovarici e surrenalici a cui segue alterato rapporto tra androgeni ed estrogeni, a favore degli estrogeni.

Prolattina

La prolattina (PRL) è un ormone secreto dall'adenoipofisi, ghiandola endocrina di vitale importanza, situata all'interno del cranio, in una zona denominata sella turcica. La PRL non è l'unico ormone secreto dall'ipofisi, che è deputata alla secrezione delle gonadotropine, ormoni che stimolano le gonadi, l'ormone tireostimolante (TSH), ormone che regola la funzione della tiroide, l'ormone somatotropo (growth hormone, GH), ormone deputato all'accrescimento, e l'ormone che stimola il surrene (adrenocorticotropin hormone, ACTH). La regolazione della secrezione di PRL da parte dell'adenoipofisi vede nel sistema dopaminergico il più importante sistema centrale che inibisce la secrezione dell'ormone a livello ipofisario, ove, a livello delle cellule che secernono la PRL (cellule lattotrope) sono presenti recettori specifici per il mediatore del sistema dopaminergico, la dopamina. A livello delle cellule lattotrope agiscono anche altre sostanze che arrivano a questo livello dalla periferia. Tra queste sostanze, gli estrogeni svolgono un ruolo molto importante di tipo stimolatorio. La PRL è un ormone di estrema importanza biologica perché grazie alla sua azione nel corso della gravidanza (periodo nel quale le concentrazioni di PRL sono alte per l'effetto stimolatorio esercitato sulle cellule lattotrope dalle alte concentrazioni degli estrogeni provenienti dalla placenta) la ghiandola mammaria viene preparata alla lattazione. Dopo il parto la secrezione di PRL viene stimolata dal meccanismo della suzione del capezzolo con lo scopo di stimolare la produzione del latte a livello della ghiandola mammaria. Accanto a questa attività biologica principale, è però possibile che la PRL eserciti altre azioni.

Prolattina

Per quanto riguarda le correlazioni tra PRL e sistema immunitario, recettori per la PRL sono stati identificati a livello dei linfociti ed è stato anche dimostrato che sebbene la maggior fonte di produzione della PRL sia l'adenoipofisi, anche gli stessi linfociti siano capaci di produrla. E' quindi possibile ipotizzare che condizioni patologiche di iperprolattinemia possano portare ad una aumentata stimolazione del sistema immunitario, il quale potrebbe rispondere con una secondaria ipersecresione di PRL che, a sua volta, potrebbe svolgere un'attivazione paracrina (cioè stimolatoria sulle cellule vicine a quelle dalle quali è stata prodotta). Sulla base delle note correlazioni tra estrogeni e PRL si potrebbe quindi ipotizzare un complesso meccanismo che vede negli estrogeni e nella PRL due importanti stimolatori del sistema immunitario.

Table 2

Autoimmune diseases, corresponding ICD-8 and ICD-10 codes, female:male ratios, and number of first hospitalizations between 1982 and 2008 in Danish women born between 1955 and 1993.

Autoimmune disease	ICD 8 codes	ICD 10 codes	Female:male ratio ^a	Cases					
Hashimoto thyroiditis	24503	E063	8.3 ^b	1953					
Sjögren's syndrome	73490	M350	7.5 ^b	793					
Systemic lupus erythematosus	73419	M32	5.2 ^b	1446					
Graves' disease	2420	E050	5.1 ^b	10	Polyarteritis nodosa	44609	M300	1.3	107
Primary biliary cirrhosis	57190	K743	3.9 ^b	17	Rheumatic fever	390391	I00, I01	1.2	234
Systemic sclerosis	7340	M34	3.7 ^b	41	Ulcerative colitis	56319, 56904	K51	1.2	9201
Erythema nodosum	69529	L52	2.7 ^b	15	Psoriasis	69609–69619	L40	1.1	4455
Rheumatoid arthritis	71219, 71229, 71239, 71259	M05, M06	2.4 ^b	64	Sarcoidosis	135	D86	1.0	2592
Temporal arteritis	44630, 44631, 44639	M315, M316, M353	2.3 ^b	29	Type 1 diabetes mellitus ^c	249	E10	0.9	3968
Multiple sclerosis	340	G35	1.8	49	Wegener's granulomatosis	44629	M313	0.9	156
Pernicious anemia	2810	D510	1.7	51	Henoch-Schönlein purpura	28709	D690	0.8	417
Vitiligo	70901	L80	1.6	47	Amyotrophic lateral sclerosis	34809	G122G	0.8	37
Celiac disease	26900	K900	1.6	11	Guillain-Barré syndrome	35400	G610	0.8	401
Addison's disease	25510, 25511	E271, E272	1.6	36	Ankylosing spondylitis	71249	M45, M081	0.4	999
Polymyositis/dermatomyositis	716	M33	1.5	20	Women with female predominant autoimmune diseases ^d				22,876
Hemolytic anemia	28390–28392	D590, D591	1.4	14	Women with other autoimmune diseases ^d				30,738
Crohn's disease	5630	K50	1.4	58	Women with any autoimmune disease ^d				51,732
Myasthenia gravis	73309	G700	1.4	27					
Pemphigoid	69405	L12	1.3	46					
Idiopathic thrombocytopenic purpura	28710	D693	1.3	77					

ICD, International Classification of Diseases.

^a Reference [27].

^b Female predominant autoimmune disease, defined as autoimmune diseases with a female:male ratio above 2.0 in the general Danish population.

^c Type 1 diabetes mellitus was analyzed separately with a study period restricted to the years from 1987 to 2008. Type 1 diabetes mellitus was not included in the main disease groups.

^d For autoimmune disease groups only the first group-specific autoimmune disease in a person has been included.

Studi sui gemelli



J160

D.P. Bogdanos et al. / Journal of Autoimmunity 38 (2012) J156–J169

Table 2

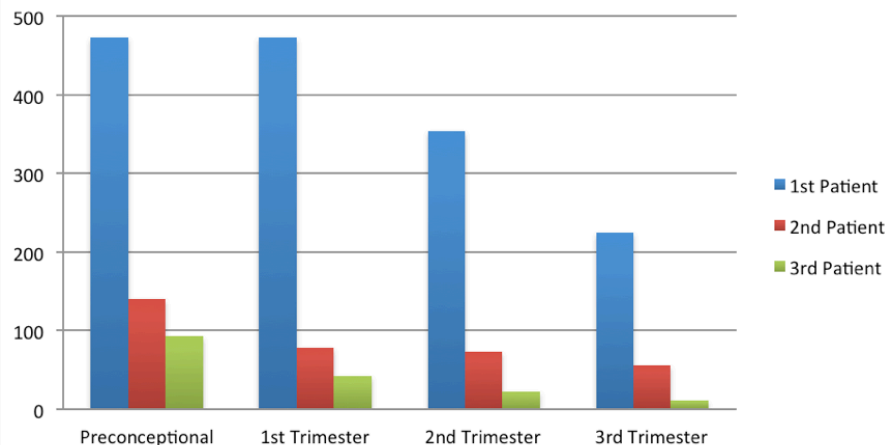
Concordance rates in monozygotic and dizygotic twins in various systemic autoimmune diseases.

Disease (systemic)	Reference	MZ pairwise concordance	MZ probandwise concordance	DZ pairwise concordance	DZ probandwise concordance
SLE	[12]	11.1	20	0	0
	[282]	24.4	39.3	1.6	3.2
	[67]	40		4	
Myasthenia Gravis (largely case reports; no large study performed)	[123]	38.5 (Based on review of literature)		14.3 (Based on review of literature)	
	[126]	35.5 (Based on review of literature)		4–5 (Based on review of literature)	
Systemic sclerosis	[132]	4.2 (90 for ANA)		5.6 (40 for ANA)	
Behçet's syndrome	[283]	33		12.5	
Raynaud's Syndrome	[284]	59 (cold sensitivity), 37 (Raynaud's phenomena), 35 (severe Raynaud's); All female		41 (cold sensitivity), 20 (Raynaud's phenomena), 18 (severe Raynaud's); All female	
Antiphospholipid syndrome	[285]	Case reports			
Dermatomyositis	[286, 287]	Only case reports			
Goodpasture's disease	[288, 289]	Case reports			
Rheumatoid arthritis	[11]	12.3	22	3.5	6.7
	[13]	15.4	26.7	3.6	6.9
	[14]	0		8.8	
	[48]	21	35.3	0	0
Primary Sjogren's syndrome	[290–294]	Only case reports			
Ankylosing spondylitis	[295]	50 (14% MZ were female)	40	20 (24% DZ were female)	4.3
	[296]	50		20	
	[297]	75		27	

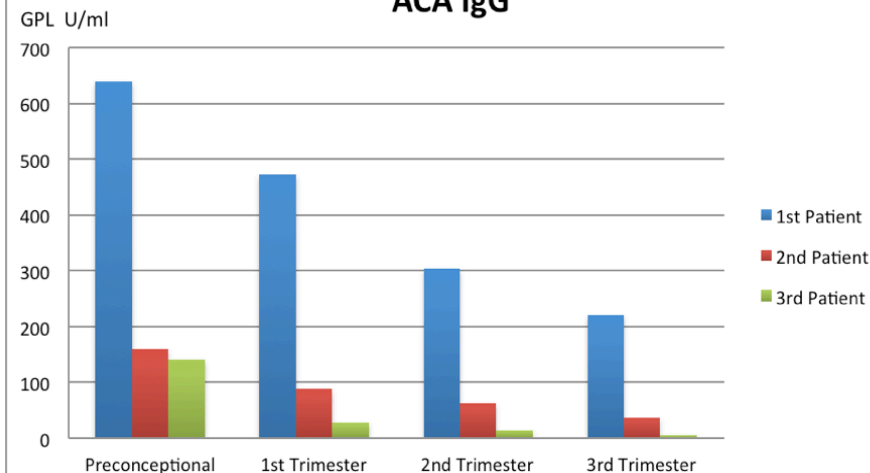
HYDROXYCHLOROQUINE IN PRIMARY APS PREGNANT WOMEN WITH TRIPLE POSITIVITY: EFFECTS ON APL LEVELS AND PREGNANCY OUTCOME

C. Garufi¹, S. Tabacco², S. Salvi³, A. Botta⁴, E. Di Pasquo⁵, G. Del Sordo⁶, S. Moresi⁷, M.P. De Carolis⁸, A. Lanzone⁹, S. De Carolis¹⁰

Anti $\beta 2$ GPI IgG



ACA IgG



Gene X

A previously reported 46,XX man with SLE had a different molecular mechanism in which there were no common gene copy number abnormalities with our patient. Thus, men with SLE are enriched for conditions with additional X chromosomes. Especially since 46,XX men are generally normal males, except for infertility, these data suggest the number of X chromosomes, not phenotypic sex, is responsible for the sex-bias of SLE.