

AUTOIMMUNITÀ NEL BAMBINO

a cura di LOREDANA LEPORE E ALBERTO TOMMASINI

Il presente materiale rappresenta una parte dei contributi del convegno "Autoimmunità nel bambino", che si è tenuto a Trieste il 2 ottobre 1998.

La tolleranza immunitaria: un difficile equilibrio

LUIGI D. NOTARANGELO

Clinica Pediatrica, Università di Brescia

La tolleranza verso gli antigeni self (autoantigeni) o verso antigeni esterni somiglianti agli antigeni self (mimetismo molecolare) è essenziale alla vita dell'organismo. Un difetto dei meccanismi tollerogenici è alla base delle malattie autoimmuni. Meccanismi tollerogenici sono stati individuati a livello centrale (timo) e periferico, e si basano sui segnali di apoptosi che uccidono i cloni T-linfocitari pericolosi o inutili. A difetti di questi meccanismi corrispondono specifiche patologie umane con autoimmunità.

La funzione principale del sistema immunitario è quella di preservare l'omeostasi dell'organismo, difendendolo sia da aggressioni esterne (infezioni) sia da modificazioni interne che possano alterare l'equilibrio dell'organismo (ad esempio tumori)¹. In questo processo di discriminazione tra ciò che è "self" e ciò che "self" non è, un ruolo fondamentale viene svolto dai meccanismi di tolleranza immunitaria, grazie al quale il sistema immunitario impara a convivere pacificamente con i substrati biologici che riconosce come propri. Più in particolare, possiamo immaginare che l'omeostasi biologica dell'organismo sia assicurata da un fine bilanciamento tra forze contrapposte: la morte cellulare da un lato, e la proliferazione cellulare e la tolleranza immunitaria dall'altro (*Figura 1*)².

Alterazioni di questo equilibrio comportano inevitabilmente manifestazioni patologiche: un eccesso di morte cellulare programmata (o apoptosi) è alla base

di alcune immunodeficienze congenite o acquisite (fa parte infatti anche dei meccanismi attraverso cui si realizza la deplezione di linfociti CD4+ nell'AIDS), ma anche dell'epatite fulminante e dell'estensione del danno cerebrale successivo a ischemia (sindrome anossico-emorragica del neonato). D'altro canto, un eccesso di proliferazione cellulare non controllato da apoptosi, o un difetto di tolleranza immunologica sono elementi fondamentali dei processi neoplastici e delle malattie autoimmuni.

TOLLERANZA CENTRALE E PERIFERICA

Relativamente ai meccanismi attraverso i quali si genera e si mantiene la tolleranza immunitaria, già da alcuni decenni si è stabilita l'importanza del timo nel selezionare linfociti T in grado di riconoscere in modo specifico antigeni esogeni. A livello timico avviene infatti la

generazione di linfociti T timici (timociti), ciascuno dei quali esprime un particolare tipo di recettore T. Poiché l'espressione di molecole recettoriali T è frutto di un meccanismo sostanzialmente casuale (e comunque non guidato dalla presenza di antigeni), mediante il quale vengono riarrangiati segmenti diversi nell'ambito dei geni del recettore T, possiamo immaginare che, al termine del processo, vengano generati un gran numero di timociti, ciascuno dei quali ha una sua propria specificità recettoriale; questa può essere rivolta verso antigeni esogeni, ma anche verso antigeni "self". Se i cloni timocitari diretti contro antigeni "self" non venissero eliminati a livello timico, la conseguenza sarebbe inevitabilmente il verificarsi di malattie autoimmuni³. Un primo meccanismo attraverso cui si realizza la tolleranza immunologica è quindi quello della selezione del repertorio T nel timo; grazie a questo processo, i timociti diretti contro antigeni "self" ricevono dal legame con tali antigeni un segnale di morte cellulare, che porta alla eliminazione (delezione clonale) dei linfociti autoreattivi. Perché questo meccanismo operi correttamente, è necessario che l'architettura timica sia preservata, in modo da consentire l'inte-

Il timo è il controllore centrale dell'autoimmunità: seleziona negativamente i timociti rivolti contro autoantigeni, inviando loro un segnale che ne produce la morte "per suicidio". Un difetto congenito di questo sistema è responsabile della sindrome di Omenn.

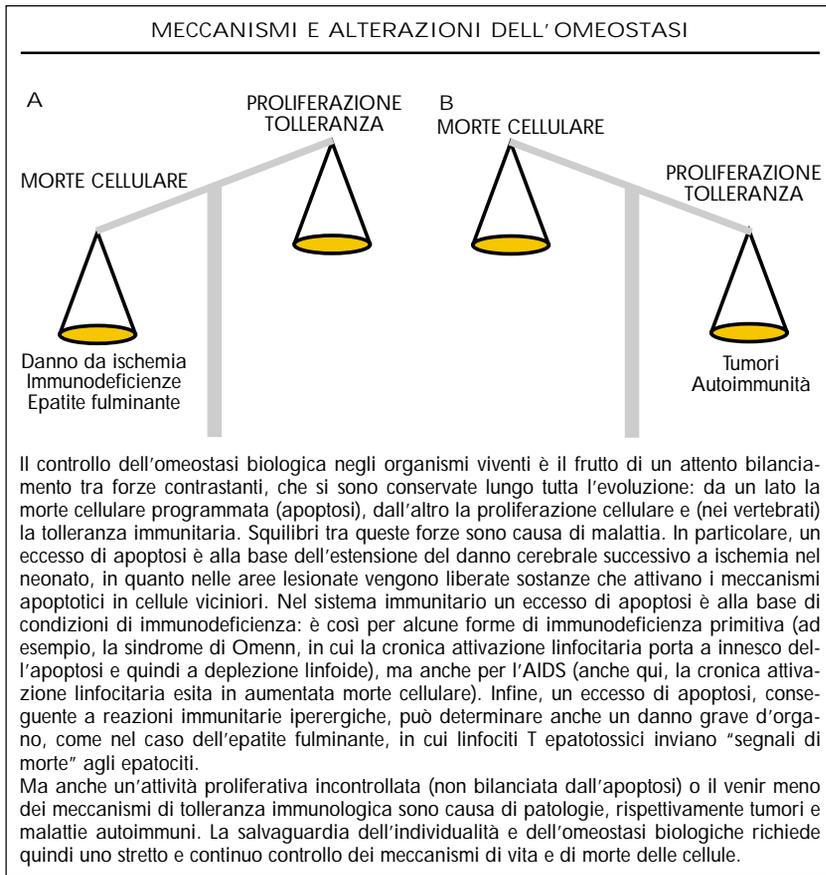


Figura 1

razione tra timociti e cellule che presentano l'antigene. La rilevanza di questo processo di selezione negativa (perché basata sulla eliminazione) dei linfociti autoreattivi è illustrata in modo emblematico da una forma di immunodeficienza congenita a prognosi severa: la sindrome di Omenn^{4,5} (Tabella 1).

Più recentemente, si è tuttavia appreso che i meccanismi attraverso cui si realizza la tolleranza immunitaria sono in realtà più complessi. In particolare, si è stabilito che, oltre a una tolleranza "centrale" (che viene cioè generata a livello timico), esiste una tolleranza "periferica", che è essenziale per estinguere, quando non più necessaria, la risposta immunitaria nei confronti di antigeni specifici²⁶. Questo controllo è finemente regolato da molecole attivanti e inibenti (Figura 2). Una dimostrazione formale del ruolo cruciale che i diversi segnali di membrana svolgono nel mantenere l'omeostasi immunitaria è stata fornita da opportuni modelli murini da un lato, ma anche - più recentemente - dal riconosci-

mento di patologie genetiche nell'uomo che, benché rare, costituiscono tuttavia un esempio estremo (in quanto sotto il controllo di un singolo gene) di malattie certamente più comuni (ancorché di regola multifattoriali) quali sono la maggioranza delle malattie autoimmuni.

SEGNALI DI MORTE TRA CELLULE E TOLLERANZA IMMUNOLOGICA

Un secondo sistema di tolleranza è collocato in periferia. Quando una determinata risposta immunitaria non è più necessaria, i T-linfociti attivati esprimono una molecola di Fas-ligando che, interagendo contro il recettore Fas, manda al linfocita stesso un segnale di morte (apoptosi) che estingue il clone.

Tra i segnali più importanti che regolano la tolleranza immunitaria in periferia vi è quello legato all'interazione tra

SINDROME DI OMENN: ELEMENTI DIAGNOSTICI

Clinica

Insorgenza precoce (primi mesi di vita)
Eritrodermia essudativa generalizzata
Arresto di crescita
Infezioni respiratorie
Diarrea cronica
Epatosplenomegalia e linfadenomegalia

Laboratorio

Ipoprotidemia severa
Marcata ipogammaglobulinemia, ma IgE sieriche elevate
Eosinofilia
Spesso: anemia e/o piastrinopenia
Presenza di un numero variabile di linfociti T, attivati ma funzionalmente difettivi
Assenza di linfociti B in circolo

Genetica

Trasmissione: autosomico-recessiva
Difetto genico: geni Rag1 o Rag2 (coinvolti nella espressione del recettore T e delle immunoglobuline)

Terapia

Isolamento in ambiente sterile
Terapia di supporto e antimicrobica
Trapianto di midollo osseo allogenico (indispensabile!)

Tabella 1

molecole Fas e Fas ligando (FasL)^{7,8}. Come illustrato in Figura 3, si tratta di uno dei meccanismi attraverso cui viene fisiologicamente estinta la risposta immunitaria, quando non più necessaria: i linfociti T attivati vengono infatti indotti ad esprimere molecole di FasL che, interagendo con il contorecettore Fas, forniscono al linfocita stesso un segnale di morte cellulare, determinando in ultima analisi l'estinzione della risposta immunitaria. L'integrità delle interazioni Fas-FasL è essenziale per evitare l'innesco di fenomeni autoimmuni in periferia. In effetti, benché a livello timico operino, come si è visto, meccanismi atti a impedire la produzione di linfociti T in periferia, alcuni cloni linfocitari T in grado di riconoscere autoantigeni riescono comunque a maturare e vengono esportati in periferia. Qui, a seguito del riconoscimento dell'autoantigene, essi vengono attivati, con conseguente espressione di molecole di Fas che ne mediano la morte cellulare (che evita così l'instaurarsi di un quadro autoimmune) (Figura 3).

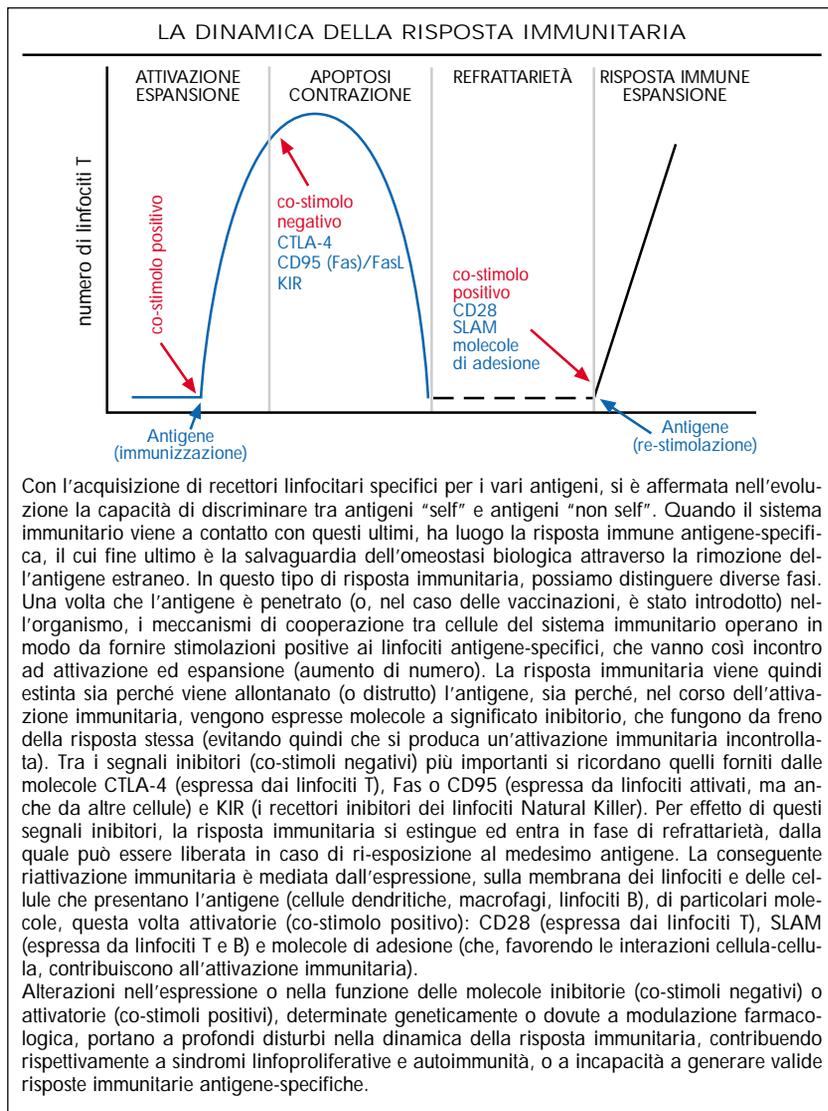


Figura 2

Un difetto di interazione Fas-FasL produce una patologia autoaggressiva, da mancata eliminazione di cloni attivati e non più utili, sia nel topo che nell'uomo.

Da alcuni anni è noto un modello spontaneo di malattia autoimmune su base monogenica nel topo; i topi *lpr/lpr* sviluppano infatti sin dai primi giorni di vita una marcata linfoadenopatia associata a un quadro di vasculite sistemica, glomerulonefrite di tipo lupico e produzione di autoanticorpi con ipergammaglobulinemia^{7,8}. Si tratta di un quadro ben preciso, la cui severità varia peraltro

a seconda del ceppo murino che porta la mutazione, ad indicare ancora una volta il ruolo importante che altri fattori genetici esercitano nel determinare il fenotipo autoimmune nel suo complesso. Negli ultimi anni si è stabilito che la mutazione *lpr* del topo dipende da un difetto del gene Fas; a causa di questo difetto, i linfociti autoreattivi che vengono esportati in periferia si accumulano (quadro linfoproliferativo) e danno origine a produzione di autoanticorpi e a una franca autoimmunità. Un quadro simile (topi omozigoti *gld/gld*) dipende da mutazioni del gene FasL^{7,8}. Nel loro insieme, queste osservazioni hanno portato a ricercare se esistessero nell'uomo quadri simili

di sindromi linfoproliferative con autoimmunità dovute a difetti di questi geni. Nel 1995 diversi gruppi hanno in effetti dimostrato che mutazioni del gene Fas nell'uomo sono alla base di una patologia sistemica chiamata sindrome linfoproliferativa con autoimmunità (ALPS, *Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome*), ma che era anche nota da tempo con il termine di sindrome di Canale-Smith (*Tabella II*)⁹⁻¹³.

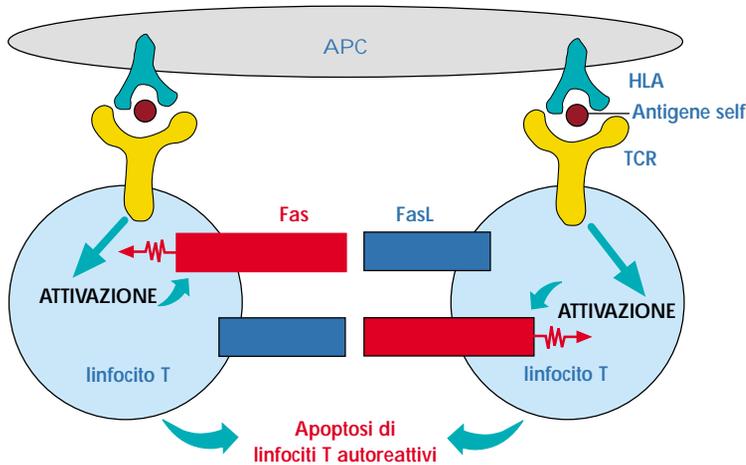
La cosa è certamente più complessa, ed esistono quadri di ALPS non legati a mutazioni dei geni Fas¹⁴. Viceversa, quadri autoaggressivi (epatite fulminante) possono essere provocati da interazione con le molecole FasL dei timociti e il recettore Fas dell'epatocita^{15,16}.

CITOCINE E ALTRE MOLECOLE MODULATRICI DELLA TOLLERANZA IMMUNOLOGICA

Può accadere che antigeni batterici o virali simili a quelli umani (mimetismo molecolare) inneschino, in periferia, fenomeni autoimmunitari che si automantengono. Il verificarsi o meno di questi fenomeni dipende dall'equilibrio tra le citochine di tipo TH-1, stimolante (IL-12), TH-2, atipico (IL-4, IL-13) o TR-1, regolatore, tollerogeno (IL-10).

Ritornando alle patologie autoimmuni in senso stretto, il contributo di fattori genetici in chiave patogenetica era noto da tempo: basti pensare alle associazioni tra particolari forme morbide e determinati alleli HLA (ad esempio, tra spondilartropatie e HLA-B27). Negli ultimi anni, come modello interpretativo di questa associazione (e delle malattie autoimmuni in generale) si è affermato il concetto del "mimetismo molecolare" (*molecular mimicry*) tra peptidi di derivazione batterica o virale e antigeni "self"¹⁷. Secondo tale modello interpretativo (che ha già trovato ampia conferma a livello sperimentale), in presenza di una analogia strutturale con molecole self, gli antigeni esogeni (presentati nel contesto di molecole HLA appropriate) darebbero origine a una risposta immunitaria (T o B) che, diretta inizialmente contro il patogeno scatenante, proseguirebbe poi contro gli autoantigeni, realizzando in tal modo una franca patologia autoimmune. Peraltro, è ormai evidente che, perché questo meccanismo porti a una situazione clinica di autoimmunità, è necessario

SEGNALI DI MORTE CELLULARE: L' ESEMPIO DI FAS E DI FAS LIGANDO (FASL)



Per evitare fenomeni autoimmunitari, è indispensabile che i linfociti T autoreattivi che sono sfuggiti alla eliminazione in sede timica vengano opportunamente controllati in periferia, dove altrimenti, a seguito del contatto con l'autoantigene, potrebbero innescare reazioni autoimmuni. Il controllo periferico, basato sull'apoptosi, è mediato da diverse molecole, tra le quali un ruolo determinante è svolto da Fas (CD95) e dal suo ligando (FasL). Il linfocito T autoreattivo viene attivato a seguito del legame con l'autoantigene presentato nel contesto delle molecole HLA. Come effetto di questa attivazione, il linfocito T stesso esprime molecole di FasL. Queste, interagendo con molecole Fas espresse da altri linfociti T autoreattivi presenti in sede, inviano, attraverso Fas, un segnale di morte cellulare. In questo modo, ogni volta che vengono attivati dall'incontro con l'autoantigene, i linfociti T autoreattivi sono anche destinati alla morte.

Il medesimo meccanismo può tuttavia portare a danno d'organo, come quando linfociti T attivati (FasL-positivi) interagiscono con cellule bersaglio (ad esempio: epatociti) che esprimono Fas: il rischio è quello di un danno epatico acuto e severo (fino al quadro dell'epatite fulminante).

Figura 3

SINDROME LINFOPROLIFERATIVA CON AUTOIMMUNITÀ: ELEMENTI DIAGNOSTICI

Clinica

Insorgenza di regola precoce con splenomegalia e linfadenopatia
 Manifestazioni autoimmuni
 (anemia emolitica autoimmune, piastrinopenia, glomerulonefrite)
 Aumentato rischio di sviluppare linfomi

Laboratorio

Ipergammaglobulinemia
 Risccontro di autoanticorpi (anti-fosfolipidi, anti-eritrociti, anti-piastrine)
 Presenza di un numero variabile di linfociti T con fenotipo TCRab+ CD4- CD8-
 Difetto di apoptosi via Fas
 Talvolta (non sempre): difetto di espressione di Fas

Genetica

Trasmissione ereditaria variabile: di tipo autosomico-recessivo in alcune famiglie, autosomico-dominante in altre
 Difetto genico: gene Fas (CD95)
 Lo stesso quadro può decorrere anche in assenza di mutazioni Fas

Terapia

Può essere necessaria la splenectomia

Tabella II

il concorso di diversi fattori: occorre che la quota di linfociti autoreattivi attivati nel corso del processo si espanda considerevolmente; è inoltre indispensabile che questi linfociti si trovino in condizioni atte a favorire lo scatenamento del danno autoimmune.

A questo proposito, un ruolo senza dubbio determinante viene svolto dalle citochine, veri e propri reostati della risposta immunitaria in periferia (Figura 4). Come illustrato in Figura 4, segnali di attivazione dei T linfociti determinano risposte biologiche profondamente diverse, a seconda di quali citochine risultano più abbondanti nella sede della reazione immune. In particolare, citochine di tipo Th1 (come l'interleuchina 12, IL-12) favoriscono la produzione di interferone gamma e le risposte cellule-mediate, partecipando, nel contesto di reazioni abnormi per qualità o intensità, allo sviluppo di malattie autoimmuni. Di contro, il prevalere di citochine di tipo Th2 (IL-4 o, ancora più modernamente, IL-13) favorisce risposte di tipo anticorpale e lo sviluppo di atopia. Infine, il prevalere di IL-10, prodotta da una sottopopolazione funzionale di recente identificazione (i Tr1, o T regolatori di tipo 1), favorisce l'instaurarsi di tolleranza immunitaria¹⁸. Più ancora che da numerosi dati sperimentali (sommministrando IL-10 è possibile rendere tollerante un animale anche ad antigeni "non self"), il ruolo cruciale della IL-10 nel favorire l'instaurarsi di tolleranza immunitaria viene rivelato dalla gravidanza¹⁹. A livello dell'unità fetoplacentare si riscontrano infatti valori estremamente elevati di IL-10, che consentono che un sistema immunitario peraltro pienamente differenziato e maturo (come è quello della madre) tolleri cellule, quali quelle del feto, dal patrimonio genetico (con particolare riferimento al sistema HLA) diverso, in quanto per definizione semicompatibile con la madre.

L'esempio delle citochine è illustrativo di come l'interazione di più fattori (stimolazione antigenica, attivazione linfociti

L'equilibrio da cui deriva la maggiore o minore facilità a sviluppare patologia autoimmune è in parte genetico. Un ruolo determinante viene svolto dalla molecola inibitoria CTLA-4, espressa sui T-linfociti. Variazioni di sequenze (polimorfismo) su questa molecola correlano con l'incidenza di patologia autoimmune.

taria, contesto citochinico) sia determinante per modulare il grado e il modo stesso di reagire del sistema immunitario. Un ulteriore esempio, con riferimento alla patologia umana, deriva dal contributo di polimorfismi a carico di geni che codificano per molecole che intervengono nell'accendere o nello spegnere la risposta immunitaria. In particolare, abbiamo visto come ogni risposta immunitaria sia soggetta a un fine controllo, che ne governa anche l'estinzione: in questo processo un ruolo determinante viene svolto dalla molecola inibitoria CTLA-4, che viene espressa sulla superficie di linfociti T attivati. L'interruzione del gene CTLA-4 nel topo determina un grave quadro di malattia linfoproliferativa a esordio precoce, associata ad autoimmunità multiorgano (a carico soprattutto del miocardio e del pancreas).

Benché non siano noti nell'uomo esempi di difetti severi del gene CTLA-4, è stato tuttavia dimostrato che variazioni di sequenza (polimorfismi) di questo gene, in grado di influenzarne la trascrizione (e quindi la capacità di produrre più o meno proteina CTLA-4), sono associate a un maggior rischio di sviluppare malat-

tie autoimmuni (*Tabella III*)^{20,21}.

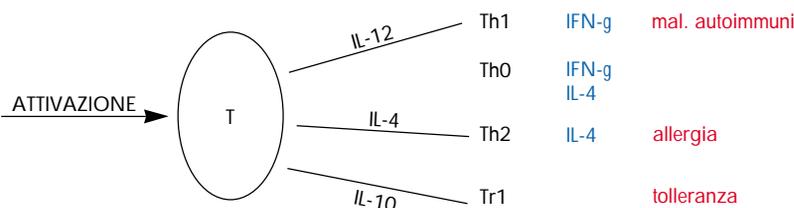
Da questa breve disamina emergono alcuni aspetti importanti: abbiamo infatti iniziato a scandagliare i meccanismi molecolari e cellulari che governano l'omeostasi immunitaria, stabilendo al contempo anche i primi solidi tentativi di interpretazione patogenetica delle malattie autoimmuni e neoplastiche (da difetto di apoptosi) o di alcune forme di immunodeficienza o di danno acuto d'organo (epatite fulminante) da eccesso di apoptosi. Nello stesso tempo, pur nella complessità dei meccanismi molecolari in gioco, è possibile immaginare nuove forme di prevenzione o di intervento terapeutico. Come illustrato in *Tabella IV*, nessuna di queste strade appare oggi soddisfacente, ma i rapidi progressi della ricerca in Farmacogenetica e Farmacocommunologia lasciano bene sperare per un futuro non troppo lontano.

POLIMORFISMI CTLA-4 E MALATTIE AUTOIMMUNI

Diabete insulino-dipendente
Tiroidite di Hashimoto
Malattia di Graves
Miastenia grave
Morbo di Addison
Artrite reumatoide

Tabella III

CITOCINE E MODULAZIONE DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA



Il tipo di risposta immunitaria che l'organismo è in grado di produrre nei confronti di un determinato antigene dipende anche da segnali "di contesto"; tra questi, un ruolo determinante viene svolto dalle citochine. I linfociti Th0, non ancora indirizzati da un punto di vista funzionale, secernono citochine a significato opposto, quali interferone gamma e interleuchina 4 (IL-4); essi pertanto non influenzano in modo determinante il tipo di risposta immunitaria in corso. Al contrario, livelli elevati di interleuchina 12 (IL-12) favoriscono infatti la produzione di interferone gamma e di IL-4 da parte di linfociti T attivati. Queste citochine amplificano la risposta immunitaria da un lato, e reclutano altri linfociti e macrofagi nella sede di reazione, determinando il quadro istopatologico caratteristico delle reazioni di ipersensibilità ritardata. Una produzione sbilanciata di citochine di tipo Th1 può, determinando una continua attivazione immunitaria, favorire lo sviluppo di manifestazioni autoimmuni. Con significato opposto, la IL-4 e la IL-13 favoriscono le risposte anticorpali e sono state implicate in reazioni di tipo Th2 (allergie). Del tutto recentemente, si è stabilito che una nuova classe funzionale di linfociti T (linfociti T regolatori, o Tr1) secerne in quantità abbondanti IL-10, una citochina che favorisce in modo attivo la tolleranza immunologica nei confronti degli antigeni.

Figura 4

MODULAZIONE DELL'APOPTOSI IN TERAPIA: STRATEGIE E PROBLEMI

- Malattie da eccesso di apoptosi
Strumenti: inibitori delle caspasi (enzimi intracellulari pro-apoptotici)
Problemi:
a) difficoltà a colpire l'organo bersaglio
b) se uso sistemico: rischio di autoimmunità severa
- Malattie da difetto di apoptosi
Strumenti: attivazione dei recettori di morte (Fas) o delle caspasi
Problemi: tossicità (shock "settico" per rilascio di mediatori, epatite fulminante)

Tabella IV

Bibliografia

1. Tauber AI: The immune self: theory or metaphor? *Immunol Today* 15, 134-135, 1994.
2. Wang J, Lenardo MJ: Molecules involved in cell death and peripheral tolerance. *Curr Opin Immunol* 9, 818-825, 1997.
3. Janeway CA Jr, Kupfer A, Viret C, et al: T-cell development, survival and signalling. *The Immunologist* 6, 5-12, 1998.
4. Omenn GS: Familial Reticuloendotheliosis with Eosinophilia. *N Engl J Med* 273, 427-432, 1965.
5. Villa A, Santagata S, Bozzi F, Giliani S, Frattini A, Imberti L, et al: Partial V(D)J Recombination Activity Leads to Omenn Syndrome. *Cell* 93, 885-896, 1998.
6. Hunig T, Schimpl A: Systemic autoimmune disease as a consequence of defective lymphocyte death. *Curr Opin Immunol* 9, 826-830, 1997.
7. Nagata S, Golstein P: The Fas Death Factor. *Science* 267, 449-456, 1995.
8. Nagata S, Suda T: Fas and Fas ligand: lpr and gld mutations. *Imm Tod* 16, 39-43, 1995.
9. Fisher GH, Rosenberg FJ, Straus SE, Dale JK, Middleton LA, Lin AY, et al: Dominant Interfering Fas Gene Mutations Impair Apoptosis in a Human Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome. *Cell* 81, 935-946, 1995.
10. Le Deist F, Emile JF, Rieux-Laucat F, Benkerrou M, Roberts I, Brousse N, et al: Clinical, immunological, and pathological consequences of Fas-deficient conditions. *Lancet* 348, 719-723, 1996.
11. Rieux-Laucat F, Le Deist F, Hivroz C, Roberts IAG, Debatin KM, Fischer A, et al: Mutations in Fas Associated with Human Lymphoproliferative Syndrome and Autoimmunity. *Science* 268, 1347-1349, 1995.

12. Bettinardi A, Brugnoli D, Quiròs-Roldan E, Malagoli A, La Grutta S, Correrà A, Notarangelo LD: Missense mutations in the FAS gene resulting in autoimmune lymphoproliferative syndrome: A molecular and immunological analysis. *Blood* 89, 902-909, 1997.
13. Vaishnav AK, Orlicki JR, Chu J-L, et al: The molecular basis for apoptotic defects in patients with CD95 (Fas/Apo-1) mutations. *J Clin Invest* 103 (3), 355-363, 1999.
14. Dianzani U, Bragardo M, Di Franco D, Alliaudi C, Scagni P, Buonfiglio D, et al: Deficiency of the Fas Apoptosis Pathway Without Fas Gene Mutations in Pediatric Patients With Autoimmunity/Lymphoproliferation. *Blood* 89, 2871-2879, 1997.
15. Kondo T, Suda T, Fukuyama H, et al: Essential roles of the Fas ligand in the development of hepatitis. *Nat Med* 3, 409-413, 1997.
16. French LE, Tschopp J: Thyroiditis and hepatitis: Fas on the road. *Nat Med* 3, 387-388, 1997.
17. Hausmann S, Wucherpfennig KW: Activation of autoreactive T cells by peptides from human pathogens. *Curr Opin Immunol* 9, 831-838, 1997.
18. Groux H, O'Garra A, Bigler M, et al: A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature* 389, 737-742, 1997.
19. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR: Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 14, 353-356, 1993.
20. Seidl C, Donner H, Fischer B, et al: CTLA4 codon 17 dimorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 51, 62-66, 1998.
21. Marron MP, Raffel LJ, Garchon HJ, et al: Insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) is associated with CTLA4 polymorphisms in multiple ethnic groups. *Hum Mol Genet* 8, 1275-1282, 1997.

Sindrome da antifosfolipidi

ANGELO RAVELLI E ALBERTO MARTINI

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università di Pavia, IRCCS Policlinico S. Matteo

Gli anticorpi antifosfolipidi sono responsabili della reazione di Wasserman e della VDRL nella lue e della cosiddetta falsa positività in una parte dei soggetti con LES. In questi ultimi gli anticorpi possono produrre manifestazioni trombotiche a cui si correlano sindromi tipiche. Negli ultimi anni sindromi da anticorpi antifosfolipidi sono state descritte largamente nel bambino.

La sindrome da antifosfolipidi (SAF) è una condizione clinica caratterizzata dall'associazione di trombosi venose o arteriose o aborti ripetuti con la presenza di anticorpi circolanti diretti contro i fosfolipidi. Viene abitualmente osservata in pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) o sindromi "simil-lupiche", ma può manifestarsi anche in pazienti con patologie non autoimmunitarie o in soggetti che non presentano evidenze di una malattia sistemica. Per questo motivo si può parlare di una SAF "secondaria" a LES, a sindromi simil-lupiche o ad altre patologie sistemiche, e di una SAF "primaria". L'identificazione della SAF ha avuto negli ultimi quindici anni notevole impatto clinico in tutte le branche della medicina perché la trombosi può interessare i vasi di qualunque organo o apparato.

Per uno studio dettagliato della SAF, segnaliamo al lettore alcune pubblicazioni recenti e complete riguardanti questa sindrome sia nel soggetto adulto che nel bambino¹⁻⁵.

METODI PER LA DETERMINAZIONE DEGLI ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Nei primi anni Cinquanta fu osservato che alcuni pazienti con LES presentavano positività della reazione di Wasserman e della VDRL che, come è noto, utilizzano come antigene il fosfolipide cardiolipina, senza essere affetti da sifilide. Questo fenomeno, legato alla presenza in circolo degli anticorpi antifosfolipidi, viene definito "falsa positività dei test sierologici per la sifilide". Metodiche molto più sensibili per la determinazione degli anticorpi antifosfolipidi sono i test per la dimostrazione del cosiddetto "anticoagulante lupico", e per il dosaggio degli "anticorpi anticardiolipina". I test per l'anticoagulante lupico si basa-

no sulla capacità di alcuni anticorpi antifosfolipidi di inibire il processo di coagulazione "in vitro". L'anticoagulante lupico viene identificato attraverso la dimostrazione dell'allungamento del tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) che non si corregge con l'aggiunta di plasma normale. Oltre al test aPTT, che è il più frequentemente impiegato in ambito clinico, esistono altre metodiche più sensibili come il test di inibizione della tromboplastina tissutale, il tempo di coagulazione con caolino (KCT) e il tempo di coagulazione con veleno di vipera Russel (RVVT). Il dosaggio degli anticorpi anticardiolipina si effettua nella maggior parte dei casi mediante il test immunoenzimatico in fase solida (ELISA). Uno dei principali vantaggi del test ELISA è legato alla sua capacità di differenziare i diversi isotipi degli anticorpi anticardiolipina.

PATOGENESI DELLA TROMBOSI ASSOCIATA AGLI ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

La stretta associazione tra la presenza degli anticorpi antifosfolipidi e lo sviluppo di fenomeni trombotici suggerisce che questi anticorpi giochino un ruolo diretto nella genesi della trombosi vascolare, anche se il meccanismo patogenetico non è ancora stato chiarito. Già gli studi iniziati nei primi anni Novanta hanno dimostrato come gli anticorpi antifosfolipidi associati alla trombosi non siano diretti contro i fosfolipidi, bensì contro proteine plasmatiche che legano i fosfolipidi e principalmente contro la beta-2-glicoproteina I, una proteina che si ritiene costituisca un anticoagulante naturale (anche se la sua assenza negli omozigoti non è associata a una chiara tendenza allo sviluppo di fenomeni trombotici). Questa specificità rappre-

senta una caratteristica importante, che consente di distinguere gli anticorpi antifosfolipidi "autoimmuni", associati a diatesi trombotica (beta-2-glicoproteina I-dipendenti), dagli anticorpi antifosfolipidi (beta-2-glicoproteina I-indipendenti) che si osservano in corso di malattie infettive, come per esempio la sifilide, che non sono caratterizzate da un aumento di rischio di trombosi.

Studi successivi hanno dimostrato che la reattività degli anticorpi antifosfolipidi non è confinata alla beta-2-glicoproteina I, ma può coinvolgere anche altre proteine plasmatiche che legano i fosfolipidi e sono implicate nel processo coagulativo⁶.

Nella loro configurazione usuale gli anticorpi antifosfolipidi legano queste proteine solo quando esse vengono immobilizzate su una superficie anionica, ma non in fase fluida (non ne diminuiscono pertanto i livelli circolanti). Questo potrebbe essere dovuto a una bassa affinità degli anticorpi antifosfolipidi oppure al fatto che questi anticorpi riconoscono soltanto neo-epitopi proteici, formati attraverso l'interazione delle proteine con substrati anionici.

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA SINDROME DA ANTIFOSFOLIPIDI

La trombosi può interessare qualunque distretto del circolo arterioso o venoso e vasi di diverso calibro e dimensione. Le sedi più frequentemente colpite sono, per la trombosi venosa, le vene profonde degli arti inferiori e, per la trombosi arteriosa, le arterie cerebrali. Le manifestazioni cliniche sono, conseguentemente, molto eterogenee, e dipendono dagli organi coinvolti, dal tipo (vene o arterie) e dalle dimensioni del vaso occluso e dalla velocità con cui si instaura il processo trombotico (*Tabella I*). Pertanto una SAF può essere responsabile di una ischemia cerebrale, di una sindrome di Budd-Chiari, di una malattia di Addison, di una ipertensione polmonare, ecc. La SAF può raramente manifestarsi sotto forma di una sindrome trombotica acuta, diffusa, a volte fatale, caratterizzata da insufficienza circolatoria, sindrome da "distress" respiratorio di tipo adulto, ipertensione e insufficienza funzionale a carico di vari organi: è la cosiddetta sindrome da antifosfolipidi "ca-

tastrofica", che è stata descritta anche nei bambini.

Altre manifestazioni cliniche che sono state correlate con gli anticorpi antifosfolipidi sono gli aborti ripetuti (in relazione con alterazioni vascolari placentari) e la trombocitopenia (che sembra tuttavia secondaria alla presenza di anticorpi anti-piastrine associati agli anticorpi antifosfolipidi).

Negli anni più recenti, gli anticorpi antifosfolipidi sono stati posti in relazione con un numero crescente di altre manifestazioni cliniche (*Tabella II*). Sono stati recentemente proposti dei criteri diagnostici che, sebbene non accettati universalmente, possono comunque permettere una corretta classificazione dei pazienti affetti da SAF⁷ (*Tabella III*).

ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI E TROMBOSI NEL BAMBINO

La prima descrizione dell'associazione tra anticorpi antifosfolipidi e trombosi vascolare in età pediatrica risale al 1979. Negli ultimi anni è stato riportato un nu-

MANIFESTAZIONI TROMBOTICHE DELLA SINDROME DA ANTIFOSFOLIPIDI

Vaso interessato	Manifestazioni cliniche
Vene	
Arti inferiori	Tromboflebiti
Fegato	
grandi vasi	Sindrome di Budd-Chiari
piccoli vasi	Epatomegalia, elevazione degli enzimi
Surrene	Malattia di Addison
Polmone	Tromboembolia, ipertensione polmonare
Piede	Livedo reticularis, noduli, ulcere
Occhio	Trombosi della vena retinica
Arterie	
Estremità	Ischemia, gangrena
Cerebrali	
grandi vasi	Accidenti vascolari, sindrome di Sneddon
piccoli vasi	Encefalopatia acuta, demenza multi-infartuale
Cuore	
grandi vasi	Angina, infarto del miocardio
piccoli vasi	Miocardipatia, aritmie
Rene	
grandi vasi	Trombosi dell'arteria renale
piccoli vasi	Microangiopatia trombotica
Fegato	
grandi vasi	Infarto epatico
piccoli vasi	Iperplasia nodulare rigenerativa
Occhio	Trombosi dell'arteria retinica

Tabella I

CARATTERISTICHE CLINICHE DELLA SINDROME DA ANTIFOSFOLIPIDI PRIMARIA E SECONDARIA

1. Trombosi: arteriosa venosa
2. Aborti ripetuti
3. Livedo reticularis
4. Ipertensione polmonare
5. Lesioni valvolari cardiache
6. Manifestazioni neurologiche: emicrania corea amaurosis fugax neuropatia ottica ischemica trombosi cerebrale mielite trasversa sindrome di Guillain-Barré
7. Manifestazioni ematologiche: trombocitopenia anemia emolitica sindrome di Evans
8. Manifestazioni occasionali: necrosi avascolare della testa femorale ulcere croniche

Tabella II

CRITERI DIAGNOSTICI DELLA SINDROME DA ANTIFOSFOLIPIDI*

Criteria clinici	Criteria sierologici
Trombosi venosa	Anticorpi anticardiolipina IgG (titolo moderato-elevato)
Trombosi arteriosa	Anticorpi anticardiolipina IgM (titolo moderato-elevato)
Aborti ripetuti	Positività degli anticorpi anticardiolipina
Trombocitopenia	

La diagnosi di SAF richiede la presenza di almeno un criterio clinico e un criterio sierologico in qualunque fase dell'evoluzione clinica. Un test per gli anticorpi antifosfolipidi deve essere positivo in almeno due occasioni a distanza di più di otto settimane.

*Adattata da Harris et al (7)

Tabella III

mero crescente di casi di SAF in età infantile. In uno studio recente che comprendeva una revisione della letteratura⁵ sono stati identificati 50 casi pediatrici di SAF sufficientemente documentati. L'età di esordio dalla SAF era compresa tra 8 mesi e 16 anni e tutti i pazienti avevano presentato uno o più episodi di trombosi. Analogamente a quanto descritto nell'adulto, la maggior parte dei pazienti riportati ha presentato trombosi venose, soprattutto a carico del circolo profondo degli arti inferiori, mentre le trombosi arteriose si sono localizzate con maggiore frequenza a livello cerebrale. Le trombosi arteriose sono state osservate più comunemente nei bambini più piccoli (età inferiore a 10 anni) rispetto a quelli di età maggiore. Alcune manifestazioni, come per esempio l'embolia polmonare secondaria a trombosi venosa degli arti inferiori, sono meno frequenti nel bambino che nell'adulto.

La maggior parte dei bambini affetti da SAF descritti in letteratura non mostravano segni clinici compatibili con una malattia sistemica, in particolare con un LES, ed erano pertanto classificabili come SAF primarie. La prevalenza degli anticorpi anticardiolipina nel LES ad esordio pediatrico varia dal 30 all'86% e quella dell'anticoagulante lupico dal 10% al 42%. Queste differenze, analogamente a quelle riscontrate nei pazienti adulti, possono dipendere sia da differenze di sensibilità e specificità delle tecniche utilizzate per l'identificazione degli anticorpi antifosfolipidi sia da differenze nelle caratteristiche cliniche della popolazione studiata.

Alcuni studi, sebbene non tutti, hanno riportato una associazione tra elevati livelli di anticorpi anticardiolipina e interessamento neurologico. La frequenza di trombosi vascolare nei casi di LES pediatrico è compresa tra 0% e 24%, con una media del 9%⁵.

In età pediatrica gli importanti fattori pro-trombotici presenti nell'età adulta, come l'arteriosclerosi e il fumo di sigaretta, non esistono e le trombosi sono rare. Questo induce a ritenere che la SAF svolga, percentualmente, un ruolo patogenetico più importante nelle trombosi del bambino rispetto a quelle dell'adulto. Questa ipotesi è stata avvalorata da due recenti osservazioni. In uno studio condotto in collaborazione con l'Istituto Neurologico "C. Besta" di Milano abbiamo osservato una prevalenza molto elevata di anticorpi antifosfolipidi (76%) in bambini con ischemia cerebrale idiopatica⁸. Tutti i pazienti anticorpi antifosfolipidi-positivi soddisfacevano i criteri diagnostici della SAF riportati nella *Tabella III*; 6 dei 13 pazienti (46%) avevano anamnesi di episodi ischemici multipli. Questi dati suggeriscono che la SAF rappresenta la causa principale di ischemia cerebrale idiopatica in età infantile.

Il rilievo patogenetico degli anticorpi antifosfolipidi nella trombosi in età pediatrica è stato anche confermato dai dati di Nuss et al.⁹ che, in un'analisi retrospettiva di un gruppo di bambini che avevano sviluppato trombosi, hanno ritrovato gli anticorpi antifosfolipidi in circa un terzo dei casi. La maggiore incidenza di trombosi associata agli anticorpi antifosfolipidi nel bambino offre anche l'opportunità teorica di identificare gli anticorpi antifosfolipidi dotati di particolare ruolo patogenetico, perché in grado di indurre trombosi anche in assenza di fattori pro-trombotici comunemente presenti nell'adulto¹⁰.

Anche l'effetto del passaggio trapiantare degli anticorpi antifosfolipidi dalla madre al neonato, analogamente a quanto è stato osservato in altre patologie autoimmunitarie come la porpora trombocitopenica autoimmune, potrebbe dimostrare la patogenicità di questi autoanticorpi.

La trombosi neonatale è un evento raro e, ad eccezione della trombosi renale, è quasi sempre associata al cateterismo dei vasi ombelicali. È pertanto interessante la descrizione di alcuni casi di trombosi neonatale in figli di madri anticorpi antifosfolipidi-positivi. In uno di questi neonati è stata documentata la scomparsa degli anticorpi anticardiolipina di classe IgG, che persistevano invece nella madre quattro mesi dopo la gravidanza, un'evoluzione che avvalorata la loro origine trapiantare.

TRATTAMENTO

Anche se la presenza degli anticorpi antifosfolipidi è stata correlata con il rischio di trombosi, soltanto una minoranza dei soggetti che posseggono questi anticorpi sviluppa una trombosi. Questa differenza nella patogenicità degli anticorpi antifosfolipidi in soggetti diversi e in patologie differenti è probabilmente legata, come precedentemente sottolineato, a differenze nella specificità degli anticorpi e nella frequenza di co-fattori pro-trombotici tuttora sconosciuti. Alcuni studi hanno dimostrato come l'anticoagulante lupico sia più strettamente associato al rischio di trombosi rispetto agli anticorpi anticardiolipina e come la presenza di anticorpi anticardiolipina di classe IgM o IgG a basso titolo non conferisca un significativo rischio di trombosi. Queste osservazioni non sono tuttavia sufficienti dal momento che, in attesa di poter stabilire quale sia il rischio di trombosi legato alle distinte specificità anticorpali e ai differenti contesti clinici in cui si manifestano, il trattamento ottimale dei pazienti anticorpi antifosfolipidi-positivi che non hanno mai sviluppato trombosi è a tutt'oggi controverso.

In generale, questi pazienti non vengono trattati o sono sottoposti a profilassi (aspirina a basse dosi) per le trombosi arteriose, anche in assenza di una chiara dimostrazione dell'efficacia di questa terapia¹¹. Il ricorso alla profilassi delle trombosi venose potrà essere eventualmente preso in considerazione per i pazienti positivi per l'anticoagulante lupico o con elevati livelli di anticorpi anticardiolipina che sono esposti a ulteriori fattori di rischio trombotico come una prolungata immobilizzazione o un intervento chirurgico.

Nei pazienti con trombosi il trattamento della fase acuta non differisce da quello che viene eseguito in casi di trombosi dovuta ad altre cause. Una terapia

con steroidi, ciclofosfamide e plasmaferesi, mirata a ridurre transitoriamente il livello di anticorpi antifosfolipidi circolanti, è indicata, in associazione al trattamento anticoagulante, solo in situazioni particolarmente gravi come la sindrome da antifosfolipidi catastrofica. D'altro canto, la terapia immunosoppressiva, se non è giustificata dalla coesistenza di altre manifestazioni cliniche, non è consigliabile poiché determina soltanto una diminuzione transitoria del titolo anticorpale, che aumenta immediatamente dopo la sospensione del trattamento.

Due studi retrospettivi in pazienti adulti hanno chiaramente dimostrato che le trombosi associate agli anticorpi antifosfolipidi tendono a recidivare. Khamashta et al.¹² e Rosove et al.¹³ hanno osservato una frequenza di recidiva del 53% e del 69% durante un periodo di osservazione di 5 e 6 anni, rispettivamente. Esiste pertanto un consenso generale circa l'opportunità di trattare i pazienti che hanno avuto una trombosi associata agli anticorpi antifosfolipidi al fine di prevenire le possibili recidive. La durata del trattamento e la sua intensità sono tuttavia oggetto di controversie. Khamashta et al.¹², in uno studio retrospettivo svolto su un ampio numero di pazienti, hanno dimostrato come il trattamento con warfarin a dosi elevate, associato o meno ad aspirina a basso dosaggio, sia significativamente più efficace rispetto alla terapia con warfarin a dosi più basse, con o senza aspirina, o alla somministrazione della sola aspirina. Nei pazienti trattati con warfarin a dosaggio elevato sono state tuttavia frequentemente osservate complicanze emorragiche, che possono essere gravi nel 25% dei casi. Inoltre, nei primi 6 mesi seguenti all'interruzione del trattamento con warfarin è stata osservata una percentuale di recidiva della trombosi molto elevata (1.03 episodi per paziente/anno), nettamente più elevata rispetto a quella osservata nei pazienti non trattati. Si tratta comunque di dati ottenuti attraverso un'indagine retrospettiva, che devono quindi essere confermati con ulteriori studi.

Per quanto concerne l'età pediatrica, non sono disponibili informazioni sulla frequenza di recidive trombotiche, né sull'efficacia preventiva del trattamento anticoagulante. Il rischio di recidive potrebbe essere minore nel bambino rispetto all'adulto per la più ridotta incidenza di altri fattori pro-trombotici nell'infanzia. Inoltre, i risultati del trattamento con warfarin (influenzati dall'età e dal peso) richiedono un monitoraggio

particolarmente attento dei parametri coagulativi in età pediatrica e l'impiego di una terapia anticoagulante a dosaggio elevato può essere fonte di preoccupazioni a causa del potenziale rischio emorragico inerente al gioco e all'attività sportiva. In assenza di dati significativi, un trattamento anticoagulante con warfarin a dosi intermedie potrebbe rappresentare l'opzione più accettabile nei bambini che hanno avuto un episodio di trombosi associato alla presenza di anticorpi antifosfolipidi¹⁴.

La trombocitopenia che si osserva nel corso della SAF è abitualmente modesta e non richiede un intervento terapeutico. La sua patogenesi è probabilmente legata alla presenza di anticorpi anti-piastrine e non sembra dipendere dagli anticorpi antifosfolipidi, anche se in alcuni casi è stato osservato un miglioramento con la somministrazione di warfarin o aspirina a basse dosi. Quest'ultimo farmaco può essere tuttavia pericoloso soprattutto nei pazienti con conta piastrinica più bassa. In caso di trombocitopenia importante, il trattamento d'elezione consiste nella somministrazione di corticosteroidi.

Bibliografia

1. Hughes GRV: The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 342, 341, 1993.
2. Lockshin MD: Antiphospholipid antibody syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 20, 45, 1994.
3. Triplett DA: Protean clinical presentation of

antiphospholipid-protein antibodies (APA). *Thromb Haemost* 74, 329, 1995.

4. Ravelli A, Martini A, Burgio GR: Antiphospholipid antibodies in paediatrics. *Eur J Pediatr* 153, 472, 1994.
5. Ravelli A, Martini A: Antiphospholipid antibody syndrome in pediatric patients. *Rheum Dis Clin N Am* 23, 657, 1997.
6. Roubey RAS: Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum* 39, 1444, 1996.
7. Harris EN, Khamashta MA, Hughes GRV: Antiphospholipid antibody syndrome. In: Mc Carthy DJ and Koopman WJ (eds), *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia: Lea and Febiger, 120, 1991.
8. Angelini L, Ravelli A, Caporali R, Rumi V, Nardocci N, Martini A: High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with idiopathic cerebral ischemia. *Pediatrics* 94, 500, 1994.
9. Nuss R, Hays T, Manco-Johnson M: Childhood thrombosis. *Pediatrics* 96, 291, 1995.
10. Martini A, Ravelli A: The clinical significance of antiphospholipid antibodies. *Ann Med* 29, 159, 1997.
11. Hunt BJ, Khamashta MA: Management of the Hughes syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 14, 115, 1996.
12. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV: The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 332, 993, 1995.
13. Rosove MH, Brewer PM: Antiphospholipid thrombosis: Clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Int Med* 117, 303, 1992.
14. Silverman E: What's new in the treatment of pediatric SLE? *J Rheumatol* 23, 1657, 1996.



Lupus neonatale: una patologia autoimmune trasferita per via placentare

ROLANDO CIMAZ, BARBARA SPERONI, PAOLO CAREDDU
Clinica Pediatrica I, Università di Milano

Il lupus neonatale è una malattia da trasferimento di anticorpi dalla madre malata al feto sano. Il blocco atrioventricolare ne è l'espressione più tipica. La lesione è irreversibile e l'unico trattamento possibile è rappresentato dal pacemaker.

Il lupus neonatale (LN), contrariamente a quanto suggerisce il nome, non ha nulla a che vedere con il lupus eritematoso sistemico (LES) in età neonatale. Si tratta invece di quelle manifestazioni cliniche, soprattutto il blocco atrioventricolare congenito (BAV), che sono associate alla presenza di particolari au-

toanticorpi trasmessi per via transplacentare da madri affette da LES o altre connettiviti, o anche da donne totalmente asintomatiche fino al momento del parto. Il LN è una patologia molto rara: per quanto riguarda il blocco atrioventricolare completo e congenito vi sono dei dati epidemiologici alquanto vecchi, che

suggeriscono un'incidenza di 1 caso su 20.000 nati vivi. Il problema risulta tuttavia di peso maggiore se limitiamo l'attenzione alla sola popolazione a rischio (le madri affette da LES, in cui la probabilità di avere un figlio con BAV potrebbe aggirarsi sul 2%). Questa percentuale salirebbe ulteriormente qualora la madre con connettivite fosse anche portatrice di anticorpi anti-SSA/Ro. In un terzo dei casi, tuttavia, solo la nascita del caso indice permette di identificare la presenza di autoanticorpi nelle madri, che sono quindi totalmente asintomatiche fino al momento del parto. La malattia non ha predilezione di sesso, dato che maschi e femmine vengono colpiti con uguale frequenza.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La manifestazione clinica principale del lupus neonatale è il blocco cardiaco atrioventricolare. Si tratta di un BAV di terzo grado, cioè completo o totale. Ricordiamo che nel BAV di terzo grado non vi è relazione tra attività atriale e ventricolare (*Figura 1*). I QRS possono essere normali o meno per forma, durata e asse. La forma dei QRS è solitamente costante. La frequenza dei QRS è anch'essa solitamente costante, essendo compresa tra i 15 e i 70 battiti al minuto. Ci può essere qualunque tipo di attività atriale, o assenza di attività atriale.

Il blocco atrioventricolare congenito di terzo grado è un blocco irreversibile. Il suo riscontro mediante ecocardiografia fetale avviene solitamente tra le 18 e le 24 settimane di età gestazionale. Non se ne conoscono le esatte modalità patogenetiche, ma le due ipotesi più accreditate sono quelle di una miocardite, che esiterebbe in un danno al sistema di conduzione, oppure la possibilità di un danno elettrofisiologico diretto da parte degli anticorpi. In ogni caso si tratta di una patologia molto grave, che richiede l'impianto di pacemaker nella maggioranza dei casi e che presenta un'elevata mortalità. Nei casi deceduti, quando è stato effettuato l'esame autoptico, si è potuta studiare l'istopatologia dei cuori affetti. La prima lesione cardiaca può essere una pancardite, che esita in fibrosi del tessuto di conduzione. Se la morte si verifica in età precoce, può essere presente infiltrato cellulare, ma in fase tardiva possono osservarsi solo fibrosi e calcificazioni a livello del tessuto di conduzione.

Altre manifestazioni cardiologiche

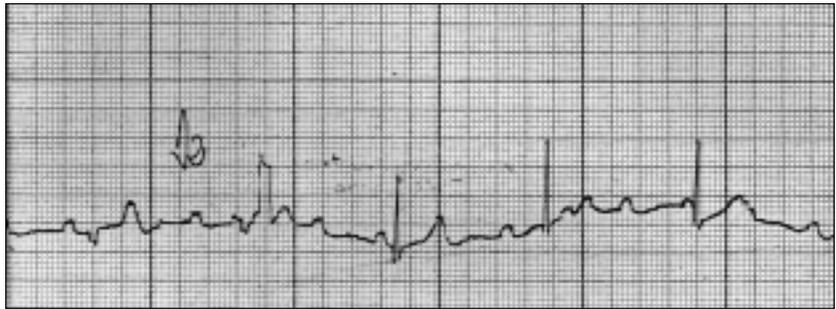


Figura 1. Il complesso ventricolare QRS-T è indipendente dalle onde P che si succedono a ritmo regolare, in parte sovrapponendosi alle onde del complesso ventricolare.

comprendono difetti di conduzione diversi dal BAV completo, cardiopatie congenite (in associazione al BAV in circa il 30% dei casi), o infine processi infiammatori quali pericardite con effusione, miocardite o endocardite.

Tra le altre manifestazioni cliniche (non cardiologiche) del LN ricordiamo soprattutto quelle ematologiche - con anemia, piastrinopenia e leucopenia - e quelle epatiche, che si manifestano soprattutto con aumento delle transaminasi o con ittero colestatico. Inoltre, importanti sono le manifestazioni cutanee, il cosiddetto lupus cutaneo neonatale (*Figura 2 e 3*), che si possono verificare in associazione con il BAV in circa il 10% dei casi. Queste lesioni spesso non sono presenti alla nascita, ma insorgono tardivamente (tra le quattro e le dodici settimane di vita). Sono lesioni transitorie, che scompaiono quindi con la scomparsa degli anticorpi materni dal circolo del bambino. Si tratta di chiazze eritematose a scalino soprattutto sulle parti esposte, che assumono l'aspetto dell'eritema anulare. In rari casi possono lasciare dei residui quali teleangectasie, atrofia, o depigmentazione e, quando biopsiate, presentano un aspetto istologico simile al lupus cutaneo subacuto.

PATOGENESI DEL BLOCCO ATRIOVENTRICOLARE

La parte più interessante riguardante questa malattia è quella che approfondisce i meccanismi patogenetici che sottostanno alla comparsa di BAV. Vi sono oggi forti evidenze per pensare che tale manifestazione abbia origine autoimmunitaria. Questo viene suggerito dalla presenza, nel siero delle madri e dei bambini affetti, di autoanticorpi rivolti contro antigeni nucleari estraibili, i cosiddetti ENA, in particolare gli SSA/Ro e gli

SSB/La. SSA/Ro è un sistema antigenico complesso, di cui fanno parte almeno due antigeni polipeptidici del peso molecolare rispettivamente di 52 e 60 kD.

Sembra che il rischio di contrarre BAV sia aumentato in presenza di anti-Ro di 52 kD in associazione ad anti-La. Tuttavia, per la dimostrazione di una patogenicità, tre requisiti devono essere soddisfatti. In primo luogo gli antigeni in causa devono essere presenti nei tessuti fetali bersaglio (questo requisito è stato già ampiamente dimostrato); in secondo luogo gli autoanticorpi corrispondenti devono essere presenti nella circolazione fetale. Infine gli antigeni devono essere accessibili agli anticorpi materni. Poiché quasi tutti i sieri dei neonati sono positivi per anti-Ro, se testati con metodiche idonee, anche il secondo requisito viene a essere sostanzialmente soddisfatto. Più difficile è la dimostrazione dell'accessibilità degli antigeni, che sono stati tradizionalmente considerati essere intranucleari, agli anticorpi materni circolanti, quindi appartenenti al compartimento extracellulare. Recenti studi sperimentali hanno dimostrato la possibilità per autoantigeni sequestrati a livello intracellulare di essere espressi sulla superficie delle cellule stesse piuttosto che nel nucleo. Infine, sempre recentemente, è stato rotto un dogma che veniva considerato inviolabile da anni, cioè è stata ipotizzata la possibilità che gli autoanticorpi penetrino all'interno di cellule viventi (e tra questi anticorpi anche gli anti-SSA/Ro). Sulla base di questi presupposti sono stati effettuati diversi studi sperimentali, sia in vitro che in vivo, su modelli animali, per la dimostrazione di un effetto aritmogeno da parte degli anti-Ro. Ad esempio, un recente studio americano ha dimostrato che anticorpi provenienti da madri di bambini con blocco atrioventricolare inducono difetti di conduzione in cuori fetali umani battenti; inoltre è stato anche dimostrato l'effetto di questi anticorpi a livello elettrofisiologico, con un'inibizione sulle correnti del calcio a livello del miocita e del singolo canale.



Figure 2 e 3. Manifestazioni cutanee di lupus neonatale: a sinistra in sede genitale; a destra sul dorso. Si tratta di lesioni eritemato-infiltrative, destinate a scomparire, a differenza del blocco atrioventricolare, con la scomparsa degli anticorpi materni.

Questi reperti supportano in modo significativo l'ipotesi che gli anti-Ro di 52 kD siano causalmente correlati allo sviluppo di BAV.

Infine, un cenno va riservato a un nuovo promettente campo di ricerca, cioè lo studio dell'apoptosi. L'apoptosi è rara nel miocardio adulto normale mentre si verifica durante l'ontogenesi cardiaca. Sono stati effettuati esperimenti in cui l'apoptosi è stata indotta su miociti fetali posti in coltura. Mentre nelle cellule cardiache non apoptotiche gli antigeni Ro e La sono prevalentemente nucleari, dopo induzione di apoptosi si è riscontrata la comparsa di anelli di fluorescenza alla periferia cellulare in fase precoce, con colorazione nucleare più debole e comparsa di vescicole Ro/La positive sulla superficie cellulare in fase tardiva. Questo suggerisce che l'apoptosi induce una traslocazione di Ro e di La dal nucleo alla superficie cellulare. Sebbene le cellule apoptotiche non evocano una risposta infiammatoria, il legame con autoanticorpi e il successivo richiamo di leucociti potrebbero danneggiare i cardiociti adiacenti sani.

Sembra quindi che gli anti-Ro abbiano un ruolo significativo nella patogenesi del BAV. Vi sono tuttavia diversi punti da chiarire, importanti per lo sviluppo di ricerche di base. Ad esempio, il fatto che sia affetto solo il cuore fetale e non quello materno implica che debba esserci un fattore fetale a conferire suscettibilità alla malattia, o un fattore materno che possa essere protettivo. Inoltre, il fatto che i difetti di conduzione vengano identificati prima delle trenta settimane di età gestazionale implica che un eventuale fattore fetale dovrebbe essere operativo solo in determinati periodi dell'ontogenesi. Infine, irrisolti rimangono diversi quesiti e ancora non sappiamo come mai una minima proporzione delle madri con autoanticorpi partorisca figli af-

fetti, come mai le recidive nella stessa madre siano rare, e il motivo per cui gemelli monozigoti possano essere discordanti per il BAV.

LA PROGNOSI

Per quanto riguarda la prognosi di questi bambini abbiamo già detto che si tratta di una patologia piuttosto grave: in un registro nazionale statunitense su 100 nati con blocco cardiaco congenito un terzo ha necessitato di impianto di pacemaker entro i nove giorni di vita, e un altro terzo successivamente. Per i bambini a cui viene impiantato pacemaker la prognosi è tutto sommato buona. Le manifestazioni diverse dal BAV generalmente scompaiono con la scomparsa degli anticorpi materni dal circolo del bambino, cioè nel secondo semestre di vita. La mortalità per BAV è molto elevata; sempre nel registro statunitense su 113 pazienti questa è stata del 20% circa, per lo più in utero o nei primi tre mesi di vita. Importante per la consulenza prenatale è conoscere il rischio di recidiva per una madre che abbia partorito un primo figlio con BAV.

Pochi studi prospettici esistono sull'argomento. La percentuale sembra comunque essere compresa tra il 10 e il 20%, non altissima ma sicuramente superiore a quella di una prima gravidanza. Infine, è stata presa in considerazione l'ipotesi che a un lupus neonatale possa seguire un lupus eritematoso sistemico in età successive; questa ipotesi non è stata tuttavia confermata, e ad oggi esistono pochissime segnalazioni in letteratura di evoluzione da lupus neonatale a patologia autoimmune sistemica. Si ritiene quindi che questa possibilità sia alquanto rara, e probabilmente non superiore a quella presente nella popolazione generale.

LA TERAPIA

Per quanto riguarda la terapia, non esiste un trattamento codificato per il BAV riscontrato in utero. Sono stati utilizzati cortisonici che attraversano la placenta come il desametasone, ma il blocco completo è comunque irreversibile. È stato anche tentato un approccio non immunologico con simpaticomimetici, ma con scarso successo. Si possono proporre alcuni suggerimenti in base alla situazione clinica. Qualora il blocco sia completo, e presente per più di due settimane, senza segni di effusioni, ascite e insufficienza cardiaca o idrope, può essere sufficiente l'esecuzione di ecografie seriate, senza instaurazione di terapia medica. Se invece il blocco è potenzialmente reversibile, cioè a esordio recente o incompleto (come un blocco di secondo grado), si consiglia di iniziare terapia con desametasone (4 mg/die per os alla madre), sospendendola qualora non si ottengano modificazioni dopo qualche settimana. Lo stesso approccio terapeutico è consigliato nel caso di blocco associato a segni di miocardite, scompenso cardiaco congestizio, o altre alterazioni idropiche.

Per quanto riguarda la terapia postnatale, come già detto, l'unico trattamento del BAV è l'impianto di pacemaker. Sono stati invece usati corticosteroidi per via sistemica per la terapia di anomalie epatiche o ematologiche persistenti, o per via topica nel caso di lesioni cutanee.

CONCLUSIONI

Le donne in gravidanza con anticorpi anti-Ro sono a rischio di partorire neonati con blocco atrioventricolare completo e altre manifestazioni minori. Queste pazienti non sono solo quelle affette da LES, ma anche da altre connettiviti, non-

ché donne completamente asintomatiche. In presenza di BAV congenito e completo è imperativo eseguire esami immunologici specifici sulla madre e sul figlio. Gli autoanticorpi sembrano avere un ruolo patogeno. I pazienti con BAV sono a elevato rischio di mortalità perinatale, e spesso necessitano di pacer-maker. Infine, data la rarità della malattia, è auspicabile la creazione di centri di raccolta dati, quali registri nazionali, per poter meglio conoscere la patogenesi di questa malattia e poter stabilire con studi clinici controllati quali siano le opzioni terapeutiche più efficaci.

Bibliografia

1. Boutjdir M, Chen L, Zhang ZH, et al: Arrhythmogenicity of IgG and anti-52 kD SSA / Ro affinity purified antibodies from mothers of children with congenital heart block. *Circ Res* 80, 354, 1997.
2. Buyon JP, Winchester R: Congenital complete heart block: a human model of passively acquired autoimmune injury. *Arthritis Rheum* 33, 609, 1990.
3. Buyon JP: Neonatal lupus syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 6, 523, 1994.
4. Chung ET, Buyon JP: Neonatal lupus syndromes. *Rheum Dis Clin N Am* 23, 31, 1997.
5. Garcia S, Nascimento HM, Bonfa E, et al: Cellular mechanism of the conduction abnormalities induced by serum from anti-Ro/SSA-positive patients in rabbit hearts. *J Clin Invest* 93, 718, 1994.
6. Horsfall AC, Venables PJW, Taylor PV, Maini RN: Ro and La antigens and maternal anti-La idiomorph on the surface of myocardial fibres in congenital heart block. *J Autoimmunity* 4, 165, 1991.
7. Jullkunen H, Kurki P, Kaaia R, et al: Isolated congenital heart block: long term outcome of mothers and characterization of the immune response to SS-A/Ro and to SS-B/La. *Arthritis Rheum* 36, 1588, 1993.
8. Kitridou RC, Mintz G: The neonatal lupus syndrome. In: Wallace DJ, Hahn BH (eds), *DuBois' Lupus Erythematosus*. Philadelphia: Lea and Febiger, 516, 1993.
9. McCauliffe DP: Neonatal lupus erythematosus: a transplacentally acquired autoimmune disorder. *Semin Dermatol* 14, 47, 1995.
10. Michaelsson M, Jonzon A, Riensenfeld T: Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. *Circulation* 92, 442, 1995.
11. Michaelsson M, Engle MA: Congenital complete heart block: an international study of the natural history. *Cardiovasc Clinics* 4, 85, 1972.
12. Reichlin M, Brucato A, Prak MB, et al: Autoantibodies to native 60 kD Ro/SSA and denatured 52 kD Ro/SSA are concentrated in eluates from the heart of a child who died with complete congenital heart block. *Arthritis Rheum* 37, 1698, 1994.
13. Silverman ED: Congenital heart block and neonatal lupus erythematosus: prevention is the goal. *J Rheumatol* 20, 1101, 1993.
14. Waltuck J, Buyon JP: Autoantibody associated congenital heart block: outcome in mothers and children. *Ann Intern Med* 120, 544, 1994.

Nuovi usi per vecchi farmaci nelle malattie autoimmuni

LOREDANA LEPORE, ALBERTO TOMMASINI, MANILA CANDUSSO, GIULIANO TORRE, ELENA NERI, ALESSANDRO VENTURA
Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

La talidomide, sedativo antiemetico, è il farmaco più efficace nelle ulcere orali nell'AIDS e nella malattia di Behçet e dà risultati interessanti nella malattia di Crohn e nell'artrite reumatoide. Il methotrexate, antitumorale, è l'unico farmaco di fondo in grado di modificare la storia naturale dell'artrite reumatoide. La ciclosporina, antirigetto, si è dimostrata efficacissima nel trattamento delle fistole della malattia di Crohn e della nefrite da LES. Infine, un cortisonico locale a lento rilascio (triamcinolone esacetone) è diventato il farmaco di elezione per l'artrite reumatoide oligoarticolare.

Malgrado l'enorme mole di studi degli ultimi anni in campo immunologico, e in particolare in quello delle malattie autoimmuni, sono poche le novità concrete in campo terapeutico. Unica eccezione sono gli inibitori delle citochine, soprattutto gli anticorpi anti-TNF- α , che sembrano avere un possibile utilizzo in malattie a patogenesi immunologica, refrattarie alle comuni terapie.

D'altra parte una serie di studi hanno di recente rivalutato l'utilizzo di vecchi farmaci, prima fra tutti la talidomide.

LA TALIDOMIDE, UN NOME CHE FA ANCORA PAURA

Sintetizzata nel 1954 da un chimico tedesco, la talidomide fu messa in commercio in Germania nel 1957 come sedativo antiemetico. Entrata in commercio in altri 20 Paesi, la talidomide ebbe la sua massima fortuna nel 1960, quando furono vendute 14 tonnellate del farmaco in un anno.

Nel 1961, però, il dottor Widukin a Lenz, in Germania, e il dottor McBrige, ostetrico di Sidney, osservarono una relazione tra consumo di talidomide nel primo trimestre di gravidanza e gravi malformazioni fetali. Il farmaco uscì dal commercio in tutto il mondo finché, nel 1965, un dermatologo che si occupava di lebbra pensò di somministrare a un paziente con eritema nodoso da lebbra e con dolore neuritico insopportabile delle compresse di talidomide rimaste in farmacia.

Sorprendentemente assistette non solo alla scomparsa del dolore, ma alla rapida e drammatica risoluzione delle le-

sioni cutanee. Fu così che l'interesse per il farmaco si risvegliò, fino ai più recenti studi che ne documentano l'efficacia in diverse patologie.

Il meccanismo d'azione del farmaco è piuttosto complesso e non del tutto capito:

1. inibizione della sintesi del TNF- α -mRNA;
2. inibizione della sintesi dell'IL-1, IL-6, IFN- α ;
3. aumento della sintesi di IL-4 (favorisce lo shift Th1-Th2);
4. inibizione dell'angiogenesi;
5. riduzione della sintesi di immunoglobuline dei linfociti B.

In sintesi, la talidomide esercita il suo effetto essenzialmente bloccando la sintesi delle citochine sintetizzate dai linfociti Th1, responsabili della flogosi tipica delle malattie immunologiche e favorendo la sintesi delle citochine della flogosi allergica (IL-4) dovuta all'attivazione dei Th2'.

ESPERIENZE TERAPEUTICHE IN MALATTIE IMMUNOMEDIATE

AIDS

Nel 1997 Jacobson e collaboratori² pubblicavano uno studio in cui si dimostrava che le ulcere orali in pazienti con AIDS traevano beneficio dal trattamento con talidomide. Si otteneva una completa remissione delle ulcere dopo 4 settimane nel 55% dei soggetti trattati, e una risposta completa o parziale nel 90% dei trattati contro il 25% dei controlli, trattati con placebo. Questo effetto portava a un aumento del peso di 1,8 kg in media dopo 2 settimane nei trattati, mentre nessu-

no dei controlli aumentava di peso.

La patogenesi delle ulcere in pazienti con AIDS non è chiara, ma un'ipotesi è che si tratti di una patologia immunologica secondaria all'infezione e non una lesione diretta del virus.

Sorprendentemente gli Autori, nel corso dello studio, dimostrarono che il miglioramento si associava però a un aumento dell'HIV-RNA e dei livelli di TNF, mentre non si documentava alcun effetto né sui B né sui T linfociti.

Malattia di Behçet

In analogia alle ulcere da AIDS, il farmaco è stato usato più recentemente³ in pazienti con ulcere mucocutanee da malattia di Behçet. Sia 100 mg/die che 300 mg/die furono in grado di guarire il 30% dei pazienti contro nessun guarito nei controlli, tanto che oggi la talidomide è il farmaco d'elezione nelle ulcere gravi e persistenti della malattia di Behçet.

Nicolò giunge alla nostra osservazione all'età di 6 anni per una storia di stomatiti aftose ricorrenti, seguita dalla comparsa di dolori a più riprese al ginocchio sinistro e, nelle ultime settimane, febbre, astenia, inappetenza, calo ponderale e dolori addominali prevalentemente localizzati ai quadranti di destra. Gli indici di flogosi sono francamente alterati, e il quadro ecografico addominale mostra un pacchetto di linfonodi di dimensioni aumentate in fossa iliaca destra. La sintomatologia si mostra presto cortico-dipendente. A distanza di 6 mesi dall'esordio, la comparsa di follicolite al podice e un'ulcera ai genitali e, successivamente, di cefalea importante secondaria a un pseudotumor cerebri, consentono di formalizzare la diagnosi di malattia di Behçet.

Dopo un anno e mezzo di terapia cortisonica continuativa, a basso dosaggio, il bambino continua a presentare ulcere orali recidivanti, un quadro ecografico che mostra la persistenza della linfoadenomesenterite e l'interessamento del tratto prossimale del colon ascendente. Un tentativo terapeutico con talidomide alla dose di 2 mg/kg/die conduce a pronta remissione, non solo della sintomatologia aftosa, ma anche a una normalizzazione del quadro ecografico intestinale.

Attualmente il ragazzo è del tutto asintomatico, tranne che per la saltuaria ricomparsa di sintomatologia aftosa che risponde sempre e prontamente a brevi cicli di talidomide a basse dosi (50 mg a giorni alterni).

Malattia infiammatoria cronica intestinale

Nel 1995 van Dullemen ha pubblicato uno studio⁴ su 10 pazienti con morbo di Crohn intrattabile, trattati con anticorpi

monoclonali anti-TNF umano; di questi, 8 mostrarono una guarigione, sebbene transitoria, delle ulcere in endoscopia. Questo studio, come altri analoghi più recenti, sottolinea il ruolo del TNF- α nella patogenesi della malattia di Crohn, e lascia pensare che altri interventi che interferiscano con l'attività del TNF- α (come, ad esempio, nel caso della talidomide) possano avere un ruolo terapeutico.

Meritano di essere riportate a questo proposito due segnalazioni, sebbene si tratti di singoli casi: la prima⁵ riguarda un paziente di 8 anni affetto da morbo di Crohn che, malgrado la terapia steroidea, soffriva cronicamente di ulcere orali e compromissione intestinale. Trattato con 100 mg/die di talidomide, raggiunse la remissione nel giro di 2 settimane. L'altro caso⁶ riguarda una donna di 55 anni affetta dalla stessa patologia, che presentava sindrome dell'intestino corto per numerosi interventi chirurgici di resezione intestinale del piccolo intestino e del colon per fistole, ascessi e stenosi. Trattata con 300 mg/die di talidomide, smise di sanguinare, l'emoglobina passò da un valore di 6,6 g/dl a 11,3 dopo 4 mesi e la colonoscopia mostrò una risoluzione delle ulcere.

Alla nostra osservazione sono giunti 3 bambini affetti da morbo di Crohn, rispettivamente con esordio a 8, 12 e 13 anni; tutti erano stati trattati con diversi farmaci immunosoppressivi (azatioprina, methotrexate, mesalazina) e steroidi. Non era mai stata ottenuta una remissione completa, e c'erano state numerose ricadute in seguito ai tentativi di riduzione del dosaggio steroideo nonostante l'associazione con altri farmaci. La terapia con talidomide ha dato una buona risposta sia per quanto riguardava la sintomatologia clinica che per quanto riguardava i parametri di laboratorio, mantenendo una remissione clinica e consentendo, in due casi, la sospensione completa dei farmaci steroidei. Altri due casi di malattia infiammatoria cronica intestinale refrattaria alla terapia convenzionale (una rettocolite ulcerosa e un caso di Crohn-colite) sono stati trattati con successo con la talidomide alla dose di 2 mg/kg/die, e hanno potuto sospendere la terapia steroidea.

Artrite reumatoide

Nell'ambito dell'artrite reumatoide (AR), già alla fine degli anni Ottanta fu segnalata l'efficacia della talidomide in studi non controllati su pochi pazienti⁷; vi sono poi singole segnalazioni come quella di Stambe⁸ che descrive una pa-

ziente con una gravissima forma di AR non responsiva a molteplici tentativi di terapia immunosoppressiva (IGIV, ciclosporina, ciclofosfamide, methotrexate, mofetil, azatioprina, colchicina). La talidomide alla dose di 200 mg/die e poi di 100 mg/die la portò in remissione e le permise un calo del cortisone fino a 7,5 mg/die. L'Autore dimostra nella stessa paziente un calo di produzione di TNF- α da parte dei monociti in terapia con talidomide.

Malgrado questi dati molto promettenti va sottolineato che l'uso della talidomide impone tuttora molte cautele, per la possibilità non solo di effetti collaterali importanti come la neurite periferica ma anche di un effetto paradossale che porta a un aumento e non alla diminuzione del TNF- α . Questo è stato documentato in un recente studio che ha riguardato un gruppo di pazienti con necrosi epidemica tossica⁹. Si tratta di una malattia gravissima, con elevata mortalità; in corso di trattamento con talidomide vi è stato un aumento della mortalità nei trattati, verosimilmente legato a un aumento del TNF, tanto che lo studio è stato interrotto. È possibile che l'effetto tossico della talidomide, favorente la comparsa di neurite, sia da imputare a un'azione ossidativa prevenibile dalla vitamina E¹⁰, ma questa possibilità deve essere ancora documentata in maniera definitiva.

Va inoltre ribadita la necessità nelle donne in età fertile di un'assoluta prevenzione della gravidanza.

Pensiamo che sia tuttora valida la frase scritta da Powell nel 1996 sul *British Medical Journal*¹¹: «La talidomide è un antinfiammatorio unico, ma va usato solo quando non esistano alternative».

IL METHOTREXATE

Un altro vecchio farmaco il cui uso, a basse dosi, è ormai codificato in reumatologia sia pediatrica che dell'adulto è il methotrexate.

È partito da poco uno studio internazionale sull'artrite cronica giovanile, che confronterà due nuovi schemi terapeutici usati in pazienti non responsivi alle basse dosi. La randomizzazione prevede l'uso delle medie dosi (20 mg / m² / settimana) oppure delle alte dosi (40 mg / m² / settimana). I risultati di questo studio permetteranno un uso ancor più mirato e razionale dell'unico farmaco che si è dimostrato in grado di cambiare la storia naturale della malattia.

LA CICLOSPORINA

Un altro composto da molto tempo in uso in patologia autoimmune è la ciclosporina. Questa ha dato dei risultati deludenti in alcuni campi, come nell'artrite reumatoide, mentre si è dimostrata molto utile in altre patologie croniche.

Somministrata in vena a perfusione 24 ore su 24 ad alte dosi (4 mg/kg/die) in 16 pazienti con fistole per malattia di Crohn¹², già trattati senza successo con cortisone, sulfasalazina e terapia immunosoppressiva, si è dimostrato estremamente efficace in 14 pazienti (88%): in 7 casi si è avuta la chiusura delle fistole, e in 7 casi si è riscontrato un miglioramento. Nove pazienti hanno avuto una remissione stabile, e 5 sono ricaduti al passaggio della ciclosporina per os. Un solo paziente ha sospeso il farmaco per nefrotossicità. Riteniamo, anche per esperienza diretta, che la ciclosporina in vena rappresenti oggi un valido presidio in presenza di una complicanza così severa come la fistola.

Un'altra più recente indicazione all'uso della ciclosporina, a basse dosi, è il LES senza coinvolgimento renale che non ha risposto a steroidi e/o immunosoppressori; 30 pazienti così caratterizzati¹³ sono stati trattati a seconda dello score clinico o con dosi di 2,5-5 mg / kg / die in caso di score basso (SLAM <15), oppure con 4-5 mg/kg/die in caso di score elevato (SLAM >15). La risposta è stata eccellente nel 30% dei pazienti (riduzione dello score dal 70 al 100%), buona nel 70% (riduzione dello score del 70%) con risparmio di cortisone e miglioramento dei parametri di laboratorio. La ciclosporina fu efficace su febbre, rash, artrite, sierosite, SNC e splenomegalia.

IL TRIAMCINOLONE ESACETONIDE

Infine va ricordato l'uso locale di un cortisonico a lento rilascio (triamcinolone esacetone) che ha, in questi ultimi anni, cambiato radicalmente la terapia delle forme pauciartrali, grazie al suo effetto immediato e duraturo (7,9 mesi di remissione media dopo una sola infiltrazione nella nostra esperienza).

Vale la pena a questo proposito ricordare anche uno studio recente¹⁴ che ha considerato 61 pazienti e un totale di 300 articolazioni infiltrate, delle quali 124 erano ginocchia, 71 caviglie, 46 polsi. Nell'82% dei casi si è avuta una remissione superiore a 6 mesi, 11 pazienti con cisti di Baker hanno avuto una remissione completa, e il 74% delle forme pauciartrali hanno sospeso la terapia per via orale. Quest'ultimo dato sottolinea come la terapia locale abbia anche il vantaggio di un risparmio notevole di farmaci per via sistemica.

In conclusione, pur in assenza di grandi novità terapeutiche in campo di patologia immunologica e autoimmune al di fuori degli inibitori delle citochine, oggi sappiamo quali farmaci abbiano una documentata efficacia e quali no, ne conosciamo meglio le indicazioni, la posologia migliore e gli effetti collaterali, il che ci permette un uso più mirato degli stessi.

Bibliografia

1. Mc Hugh SM, Rowland TL: Thalidomide and derivatives: immunological investigations of tumor necrosis factor- α inhibition suggest drugs capable of selective gene regulation. *Clin Exp Immunol* 110, 151, 1997.

2. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, et al: Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 336, 1487, 1997.
3. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al: Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of Behçet Syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 128, 443, 1998.
4. Van Dullemen HM, Van Deventer JH, Hommes DW, et al: Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 109, 129, 1995.
5. Odeka EB, Miller V: Thalidomide in oral Crohn's disease refractory to conventional medical treatment. *J Ped Gastroenterol Nutr* 25, 250, 1997.
6. Wettstein AR, Meagher AP: Thalidomide in Crohn disease. *Lancet* 350, 1445, 1997.
7. Gutierrez-Rodriguez O, Starusta Bacal P, Gutierrez-Montes O: Treatment of refractory rheumatoid arthritis - the thalidomide experience. *J Rheumatol* 16, 158, 1989.
8. Stambe C, Wicks IP: TNF- α and response of treatment-resistant adult-onset Still's disease to thalidomide. *Lancet* 352, 544, 1998.
9. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, et al: Randomized comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 352, 1586, 1998.
10. Parman T, Wiley MJ, Wells PG: Free radical-mediated oxidative DNA damage in the mechanism of thalidomide teratogenicity. *Nat Med* 5, 582-5, 1999.
11. Powell RJ: New roles for thalidomide. *BMJ* 313, 377, 1996.
12. Present DH, Lichtiger S: Efficacy of Cyclosporine in treatment of fistula of Crohn's disease. *Digest Dis Science* 39, 74, 1994.
13. Caccavo D, et al: Low dose cyclosporine modifies the course of systemic lupus erythematosus without kidney involvement. *Arthr Rheum* 40, 27, 1997.
14. Padeh S, Passwell JH: Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis. *Arthr Rheum* 41, 1210, 1998.



CORSO DI FORMAZIONE PER OPERATORI CON RESPONSABILITÀ DIRIGENZIALI NEI SERVIZI DI SALUTE PER LA DONNA E IL BAMBINO

Il corso è rivolto specificamente agli operatori con responsabilità di direzione e/o pianificazione e/o formazione nei servizi materno-infantili e assume la dimensione del dipartimento materno-infantile. L'obiettivo didattico è l'acquisizione di competenze nei seguenti ambiti: analisi della situazione, programmi specifici e linee-guida relative al materno-infantile, organizzazione e pianificazione, valutazione e formazione.

Conseguentemente il corso è articolato in 4 moduli: 1. Analisi dei bisogni e delle risorse; 2. Obiettivi e interventi; 3. Pianificazione e organizzazione; 4. Valutazione e formazione.

Ciascun modulo ha una durata di 4 giorni. Il monte-ore complessivo è di 120 ore (30 per ciascun modulo). Il numero massimo di partecipanti previsto è di 24 per corso. I moduli sono strutturati in: introduzioni e relative discussioni da condurre in plenaria; gruppi di lavoro.

Sono al momento in fase di organizzazione 2 corsi:

1. il primo si terrà a Matera nelle seguenti date: 18-21 ottobre; 15-18 novembre; 13-16 dicembre 1999; 10-13 gennaio 2000. Iscrizioni entro il 31 luglio 1999;
2. il secondo si terrà a Trieste nelle seguenti date: 16-19 febbraio; 15-18 marzo; 12-15 aprile; 10-13 maggio 2000. Iscrizioni entro il 31 ottobre 1999.

Per ulteriori informazioni contattare (da lunedì a venerdì con orario 9.00-13.00):

Alessandra Sila, Centro per la Salute del Bambino - ONLUS, Trieste. Telefono 040-3220447 e-mail: csb.trieste@iol.it