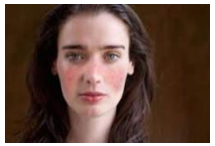
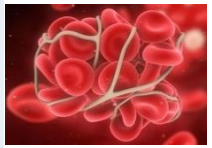
2° CONGRESSO NAZIONALE
Verso la medicina genere specifica

LA DONNA
E LA COPPIA DOPO
L'ETÀ FERTILE

Le patologie reumatologiche nei generi

Angela Tincani
Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali
Università degli Studi di Brescia
U.O.C. Reumatologia e Immunologia Clinica
ASST-Spedali Civili di Brescia

LE MALATTIE REUMATICHE NEI GENERI

	Rapporto F/M	
Artrite reumatoide Symmons D. Best Pract Res Clin Rheum 2002; 16: 707-22	**4-5/1**	
Lupus Eritematoso Sistemico Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L et al. Semin Arthritis Rheum 2010. Tsioni V et al. Clin Exp Rheum 2015	**9/ 1**	
Sclerosi Sistemica Mayes MD. Curr Opin Rheumatol 1997; 9: 557-61. Allcock RJ, et al. Rheumatology 2004;43:596–602	**7/ 1**	
Sindrome di Sjögren Patel R, Shahane A. Clin Epidemiol 2014; 6: 247-55.	**9/ 1**	
Dermatomiosite-polimiosite Meyer A et al. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. Rheumatology 2015: 54: 50-63	**3/ 1**	
Sindrome da antifosfolipidi Cervera R, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. Ann Rheum Dis 2015; 74: 1011-8.	**5/ 1**	
Spondilite anchilosante Lee W et al. Women with ankylosing Spondyliis: a review. Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)Vol. 59, No. 3, March 15, 2008, pp 449 – 454	**1/ 2-3**	

IMMUNOLOGIA DI GENERE

Sex differences (females vs males)

INNATE IMMUNITY

Toll-like receptor (TLR) pathway	Inflammatory cytokines, chemotactic factors, antimicrobial peptides, type I interferons (IFNα and IFNβ)	↑ TLR gene expression ↑ TLR7 expression ↓ IL-10 production by TLR-9 stimulated PBMCs
Antigen-presenting cells (APCs)	Interleukins: IL 12, IL 17 (20)	↑ APC efficiency
Dendritic cells (DCs)	Interferons: IFNα Interleukins: IL10, IL12, IL23, IL27, IL28, IL29, IL37	↑ TLR7 activity ↑ Type I interferon (IFN) activity
Macrophage	Colony stimulating factors: GM-CSF Interferons: IFNα, Interleukins: IL1α, IL1β, IL6, IL10, IL12, IL15, IL18, IL23, IL27, oncostatin TNF family: TNFα	↑ Activation levels ↑ Phagocytic capacity ↑ IL-10 production ↓ Pro-inflammatory cytokine production ↓ TLR4 expression
Eosinophil	IFNα, IL16	
Neutrophil	IFNγ, IL17	↑ Phagocytic capacity ↓ TLR expression levels
NK Cells	Interferons: IFNγ Interleukins: IL17, IL26, IL32 TNF family: TNFα	↓ Cell count

ADAPTATIVE IMMUNITY

T-cells	Colony stimulating factors: GM-CSF, M-CSF Interferons: IFNγ TNF family: TNFα, lymphotoxin, CD40L, FasL, CD27L, CD30L, APRIL, LIGHT, BAFF Interleukins: IL2, IL4, IL5, IL6, IL9, IL10, IL13, IL16, IL24, IL32, oncostatin T_H1 cells: IL20 T_H2 cells: IL21, IL25, IL31 T_H17 cells: IL17, IL26 T_{reg}: IL35	↑ CD4+ T cell count (25) ↑ CD4/CD8 T cell ratio ↑ Activated T cells count ↑ T cell proliferation ↓ CD8+ count ↑ CD8+ cytotoxicity ↑ T_H2 bias ↓ T_H1 bias ↓ T_{reg} cell count ↑ T_H1 cytokine secretion
B-cells	Lymphotoxin	↑ B-cell count ↑ Antibody production

Purnamawati K, Ong JA, Deshpande S, Tan WK, Masurkar N, Low JK, Drum CL. The Importance of Sex Stratification in Autoimmune Disease Biomarker Research: A Systematic Review. Front Immunol. 2018 Jun 4;9:1208

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
l' effetto degli ormoni

Età di esordio di malattia (anni)	Rapporto F / M
0 - 9	2.0
10 - 19	5.6
20 - 29	7.5
30 - 39	8.0
40 - 49	5.2
50 - 59	3.9
> 60	2.3
Rapporto complessivo	5,5

Masi AT & Kaslow RA, Arthritis Rheum 1978;21:480

Differences between Male and Female in Systemic Lupus Erythematosus Brescia historical cohort 1983-2017

	522 patients (M/F ratio 1/10)		
	SLE male N=53 (%)	SLE female N=469 (%)	P value
Age at the onset (mean ±SD)	35.7±14.5	32.22±12.5	ns
Caucasian ethnicity	50 (94.3)	454 (96.7)	ns
Subacute lesion	7 (13.5)	21 (4.45)	**0.016 (OR 3.24; 95%CI 1.18-8.61)**
Discoid lesion	14 (26.9)	23 (4.90)	**<0.001 (OR 6.91; 95%CI 3.11- 15.49)**
Malar rash	31 (59.6)	245 (52.24)	ns
Chronic alopecia	4 (7.7)	41 (8.7)	ns
Raynaud' Pheomenon	17 (32.8)	207 (44.14)	ns
Oral apthosis	17 (32.7)	155 (33)	ns
Renal involvement	20 (38.5)	145 (30)	ns
Arthritis	28 (53.8)	268 (57.1)	ns
Neurological involvement	14 (26.9)	118 (25.2)	ns
Serositic involvement	10 (19.2)	79 (16.8)	ns
Hematological involvement	17 (32.7)	167 (35.6)	ns
Extractable nuclear antigens	29 (55.7)	274 (58.4)	ns
Antiphospholipid antibodies	26 (49)	291 (62.0)	**0.066**
Antiphospholipid syndrome	6 (11.5)	64 (13)	ns
SDI (mean ±SD)	1.84±1.68	1.4±1.39	ns
Number of patients with SDI>=1	43 (81)	314 (66.9)	**0.035 (OR 2.1; 95%CI 0.996-4.63)**

Fredi M. e Tomasoni F. Work in progress

Disease Profile in Genders: Systemic Lupus erythematosus

Male

Prevalent clinical features:
discoid lesions, serositis, renal disease, seizure, and peripheral neuropathy, cardiovascular complications, constitutional symptoms and higher score in Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; higher mortality.

Prevalent laboratory fetaures:
anti-Sm, anti-dsDNA, hypocomplementemia and lupus anticoagulant

Female

Prevalent clinical features:
alopecia, photosensitivity, malar rash, Raynaud's phenomenon, musculoskeletal complications, oral ulcers, psychiatric disorders, more frequent relapses and a concurrent diagnosis for SS.

Prevalent laboratory features:
higher erythrocyte sedimentation rate and positive anti-SSA/Ro antibdies

Purnamawati K, Ong JA, Deshpande S, Tan WK, Masurkar N, Low JK, Drum CL. The Importance of Sex Stratification in Autoimmune Disease Biomarker Research: A Systematic Review. Front Immunol. 2018 Jun 4;9:1208

Gender differences in QOL in SLE

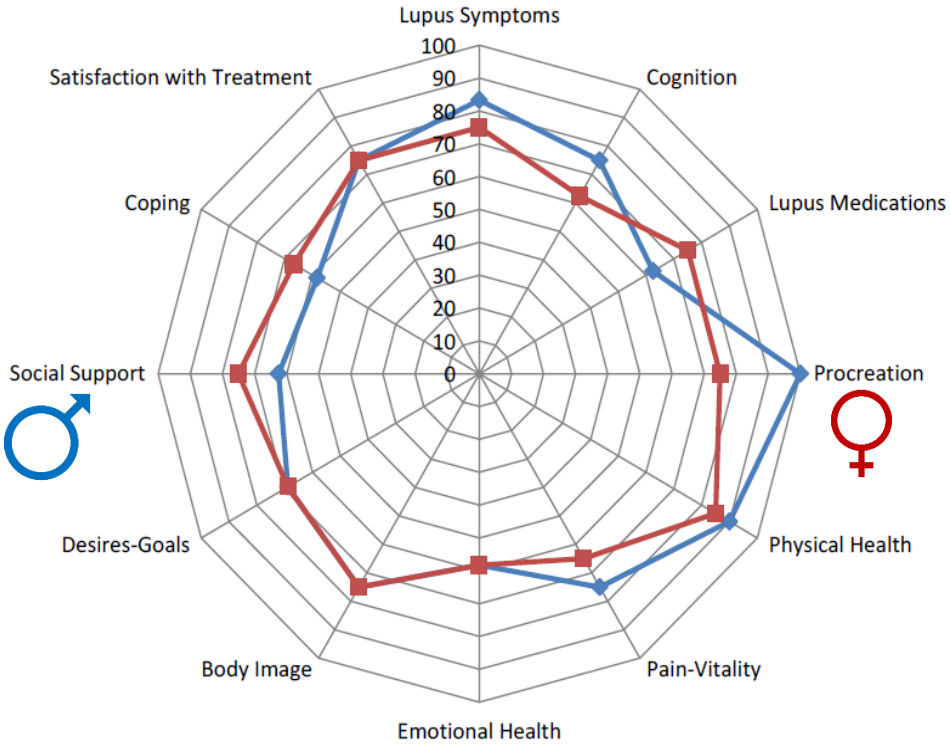
Assessment of gender differences in a large international cross-sectional cohort:

- **1,803 SLE patients**: 122 men and 1681 women (mean age comparable)
- Disease specific quality of life (QOL) measured with **LupusPRO**, composed of two main domains: **health-related QOL (HRQOL)** and **non-HRQOL**
- Disease activity using **SELENA-SLEDAI** and damage using and the **SLICC/ACR-Damage Index (SDI)**

Comparison of disease and QOL among men and women aged ≤45 years:

Men:
- **greater damage**
- worse in **social support** domain

Women:
- worse on **lupus symptoms, cognition** and **procreation** domains
- *trends* for worse functioning on **physical health** and **pain-vitality** domains

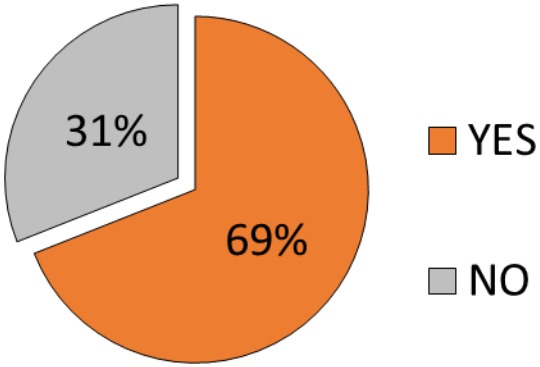


Jolly M., et al. Arthritis Care Res. 2018 Accepted Author Manuscript.doi:10.1002/acr.23588

Survey in 23 Centri Italiani 2015-2016:
398 donne con diagnosi di RD (18-45 anni)

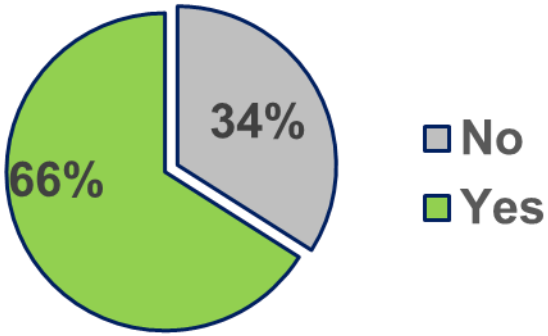
Il Vostro specialista Vi ha mai chiesto se desideravate avere bambini?

249 malattie del connettivo



Non hanno avuto figli: 76/249 30.5%

149 artriti croniche



Non hanno avuto figli: 53/149 35.6%

circa 1/3 delle pazienti non è stato mai chiesto se desideravano avere figli e circa 1/3 non ha avuto nessun figlio

Un bisogno insoddisfatto

Pregnancy outcome in rheumatic diseases

COLLABORTIVE STUDIES

	N° pregnancies	N° patients	Pregnancy loss	Deliveries of livebirths
SLE				83.3%
APS (no CTD)				88%
Systemic sclerosis	109	99	10.1%	89.9%
Systemic Vasculitis	65	50	13.8%	86.15
Inflammatory Arthritis (new treatments)	79	77	22% (+11% elective terminations)	66%

668 pregnacies in 516 patients

Borella E, Lojacono A, Gatto M, Andreoli L, Taglietti M, Iaccarino L, Casiglia E, Punzi L, Tincani A, Doria A. **Predictors of maternal and fetal complications in SLE patients: a prospective study**. Immunol Res. 2014 Dec;60(2-3):170-6.

M. Fredi, E. Aggogeri, E. Bettiga, L. Andreoli, M. G. Lazzaroni, V. Le Guern, A. Lojacono, F. Luppoli , N. Morel, J. C. Piette, S. Zatti , N. Costedoat-Chalumeau, A. Tincani. "A multicenter evaluation of obstetrical and maternal outcome in prospectively followed pregnant patients with persistent positivity for antiphospholipid antibodies". ACR 2015 poster 2530

Taraborelli M, Ramoni V, Brucato A, Airò P, Bajocchi G, Bellisai F, Biasi D, Blagojevic J, Canti V, Caporali R, Caramaschi P, Chiarolanza I, Codullo V, Cozzi F, Cuomo G, Cutolo M, De Santis M, De Vita S, Di Poi E, Doria A, Faggioli P, Favaro M, Ferraccioli G, Ferri C, Foti R, Gerosa A, Gerosa M, Giacuzzo S, Giani L, Giuggioli D, Imazio M, Iudici M, Iuliano A, Leonardi R, Limonta M, Lojacono A, Lubatti C, Matucci-Cerinic M, Mazzone A, Meroni M, Meroni PL, Mosca M, Motta M, Muscarà M, Nava S, Padovan M, Pagani G, Paolazzi G, Peccatori S, Ravagnani V, Riccieri V, Rosato E, Rovere-Querini P, Salsano F, Santaniello A, Scorza R, Tani C, Valentini G, Valesini G, Vanoli M, Vigone B, Zeni S, Tincani A. IMPRESS Investigators. **Brief report: successful pregnancies but a higher risk of preterm births in patients with systemic sclerosis: an Italian multicenter study**. Arthritis Rheum. 2012 Jun;64(6):1970-7.

Fredi M, Lazzaroni MG, Tani C, Ramoni V, Gerosa M, Inverardi F, Sfriso P, Caramaschi P, Andreoli A, Sinico RA, Motta M, Lojacono L, Trespidi L, Strigini F, Brucato A, Caporali R, Doria A, Guillevin L, Meroni PL, Montecucco CM, Mosca M, Tincani A, **Systemic Vasculitis and Pregnancy: A multicenter study on maternal and neonatal outcome of 65 Prospectively Followed Pregnancies.** Autoimm.Rev 2015 14(8):686-91

Bazzani C, Scrivo R, Andreoli L, Baldissera E, Biggioggero M, Canti V, Gerosa M, Pontikaki I, Ramoni V, Trespidi L, Zatti S, Caporali R, Gorla R, Iannone F, Lojacono A, Meroni P, Montecucco C, Motta M, Sabbadini MG, Valesini G, Tincani A. Prospectively-followed pregnancies in patients with inflammatory arthritis taking biological drugs: an Italian multicentre study. Clin Exp Rheumatol. 2015 Sep-Oct;33(5):688-93.

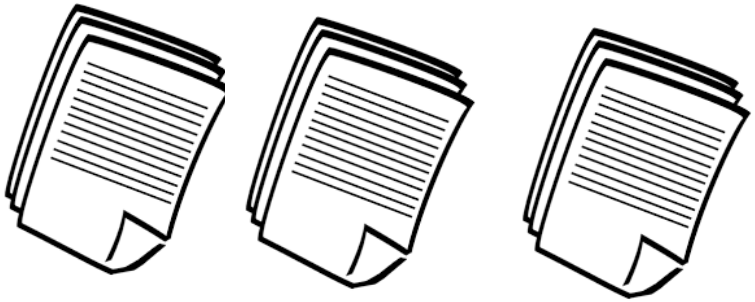
Progetto strategico P-Rheum.it

Centro Studi SIR

“Registro Italiano della Gravidanza nelle Pazienti con Malattie Reumatiche” (P-Rheum.it)

PERCHE’ un REGISTRO ?

La attività di malattia e i meccanismi ad essa correlati, oltre a creare problemi alla mamma, impediscono il buon esito della gravidanza e necessitano pertanto di trattamento.
L’utilizzo di farmaci in gravidanza è spesso oggetto di dubbi da parte dello specialista che li prescrive e della paziente che li assume. In effetti nessun trial controllato include tra i pazienti donne in gravidanza.



Il registro è funzionante on line dal 10 Maggio 2018
52 pazienti oggi arruolate.
19 centri per ora interessati
7 già passati al Comitato Etico

Il questionario di valutazione dei servizi socio-assistenziali nel comune di Brescia (2015)

Il questionario è composto da varie schede:

1)Servizi socio-assistenziali usati dalle famiglie

2)Caratteristiche della famiglia

3)Servizi di trasporto pubblico

4)Bambini <4 anni che frequentano l'asilo nido

5)Bambini <4 anni che NON frequentano l'asilo nido

6)Bambini <6 anni che frequentano la scuola dell'infanzia

7)Servizi per bambini e ragazzi tra i 4 ed i 14 anni

8)Stato di salute e servizi per persone con più di 50 anni

9)Accessibilità alle strutture specifiche per i malati reumatici

Somministrato anche a 374 pazienti affetti da malattie reumatiche

DMS StatLab
Laboratorio di Statistica Dati Metodi e Sistemi
Dipartimento di Economia e Management
Università degli Studi di Brescia

Comune di Brescia

Fondazione della Comunità Bresciana Onlus

MIA

ABAR

Universitas Studiorum Brixiae

Indagine sulla qualità di vita (SF-12)

QUESTIONARIO SOMMINISTRATO SOLO AI PAZIENTI CON ETÀ SUPERIORE AI 50 ANNI (n=215/374)

- ✓ over 65 anni: **60%**
- ✓ donne: **79%**
- ✓ licenza elementare o media: **60%**
- ✓ durata di malattia > 10 anni: **37%**
- ✓ Invalidi civili: **32%**

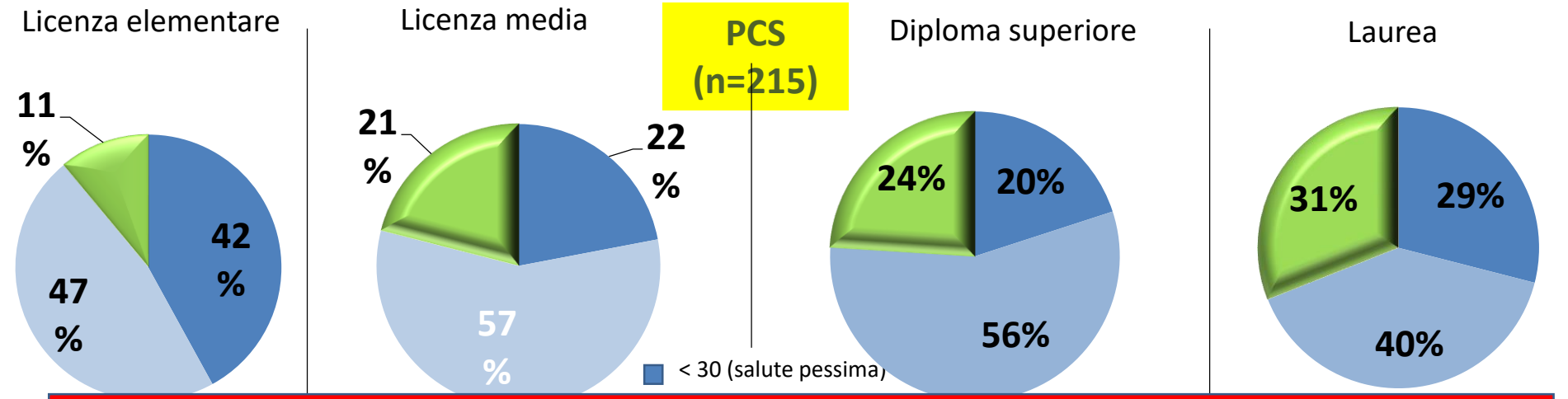
QoL (Quality of Life) valutata con l'SF-12:
significato dei valori assunti dagli indicatori
PCS (Physical Component Score) e MCS (Mental Component Score)

>50: salute buona

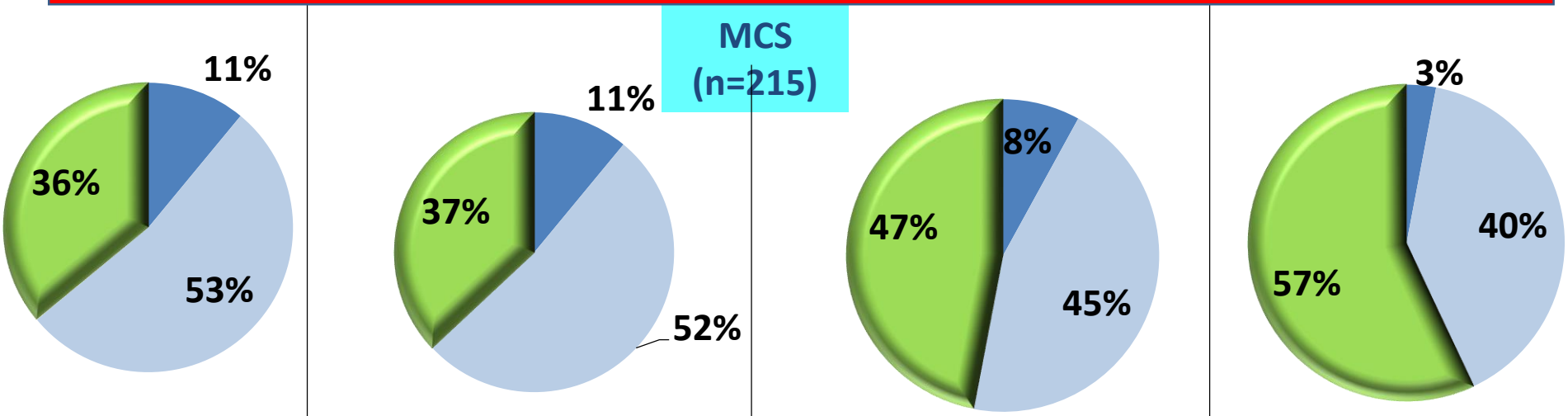
30-50: salute scadente

<30: salute pessima

I fattori che modulano la QdV: 2) Titolo di studio

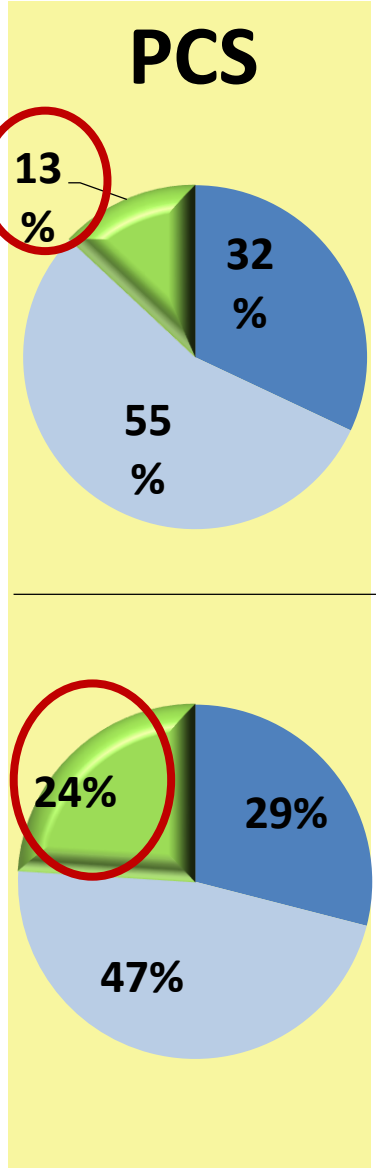


LA BUONA SALUTE FISICA E MENTALE CORRELA CON L'ISTRUZIONE



I fattori che modulano la qualità della vita: 1) Genere

ARTRITI (n=140)



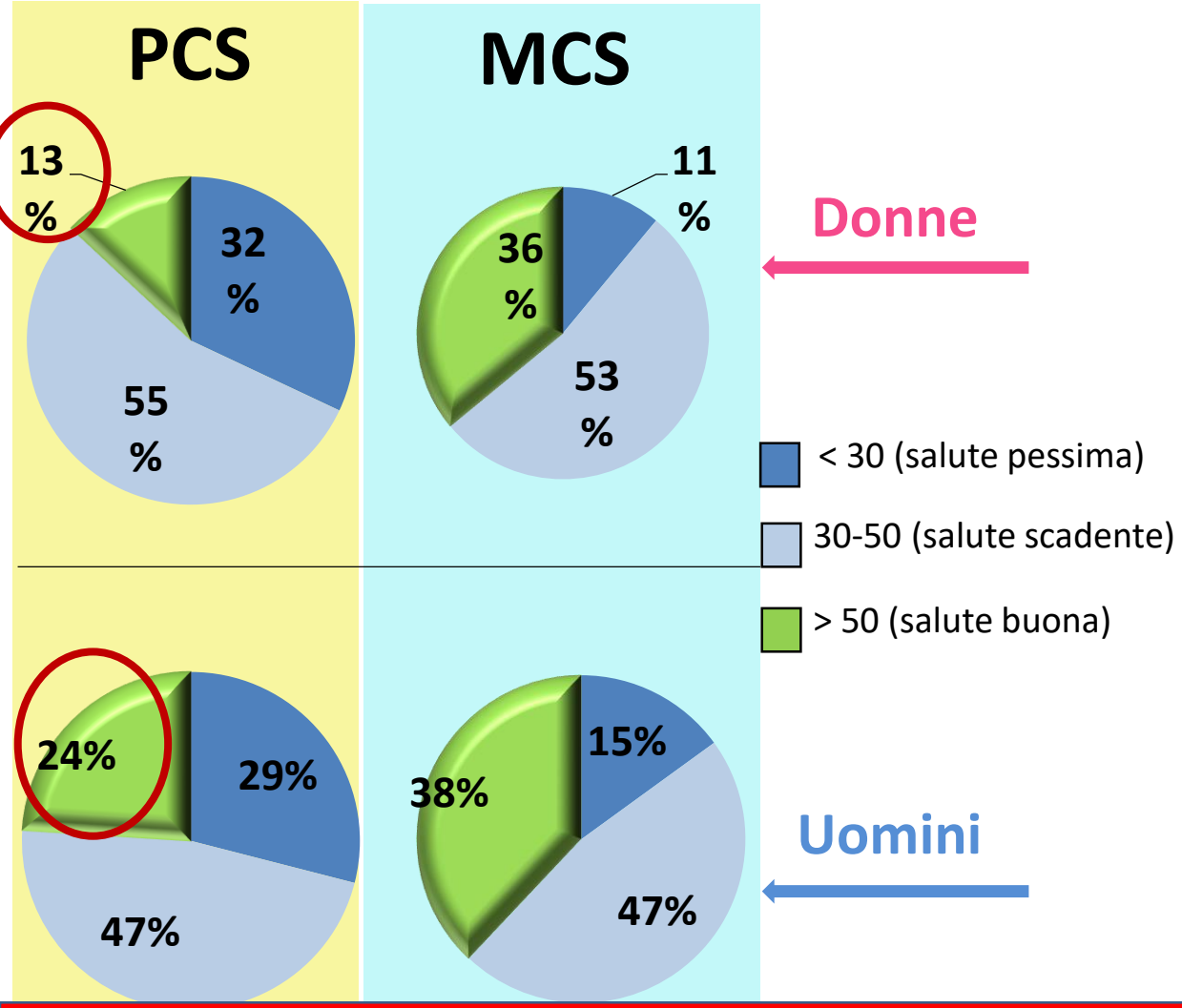
Donne

- < 30 (salute pessima)
- 30-50 (salute scadente)
- > 50 (salute buona)

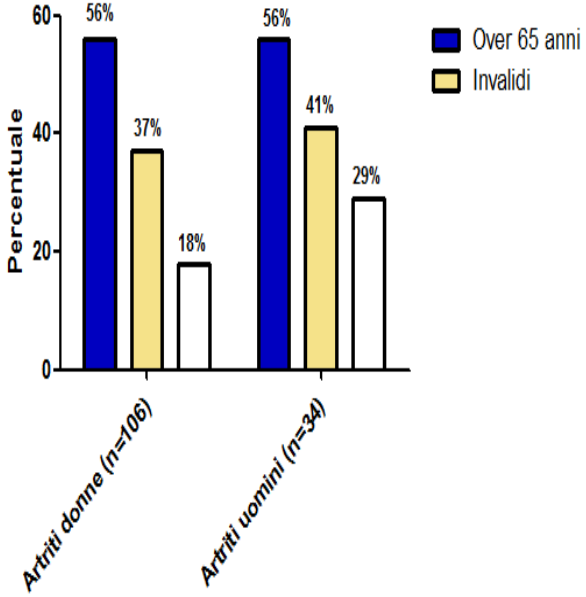
Uomini

I fattori che modulano la qualità della vita: 1) Genere

ARTRITI (n=140)



Composizione del campione (n=140)



Over 65

Invalidi

Diagnosi prima del 2000

LA RIDOTTA PERFORMANCE FISICA DELLE DONNE è VEROSIMILMENTE LEGATA AL GENERE
Così come la MIGLIORE PERFORMANCE MENTALE !!!

Profili di donne >50 anni con malattie reumatiche

- Spesso malata da più di dieci anni
- Con importanti limitazioni fisiche
- Con performance mentale buona e pari a quella degli uomini con condizione fisica migliore
- Con percentuale di invalidità civile certificata simile a quella degli uomini che comunque stanno fisicamente meglio

Le donne con malattie reumatiche: cosa ci insegnano?

Il genere fa differenza :

- nello stile di vita
- nelle aspettative di vita
- nella percezione del dolore fisico
- nella capacità di elaborarlo
- nella volontà di indipendenza

GRAZIE DELLA VOSTRA ATTENZIONE