

X CONGRESSO REGIONALE SIPPS SICILIA

# COSÌ UGUALI... COSÌ DIVERSI

PEDIATRIA DI GENERE



13 APRILE 2019

CENTRO CONGRESSI HOTEL NETTUNO, CATANIA



## LA REUMATOLOGIA DI GENERE IN PEDIATRIA

Patrizia Barone

Centro di Riferimento Regionale  
Prevenzione Diagnosi e Cura delle Malattie Rare  
Reumatologiche del Bambino  
AOU Policlinico-OVE  
Università di Catania

# Fino al 1990

La medicina si costruisce sulla nozione che il corpo maschile sia il riferimento



Uniche differenze riconosciute riguardano l'apparato riproduttivo/ginecologico

**Sindrome del bikini**



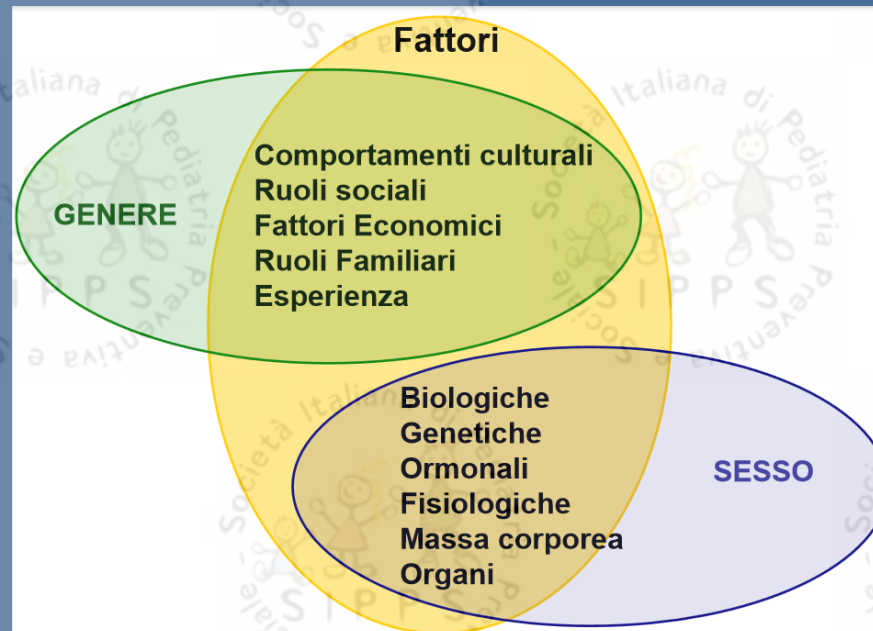
# La salute

« è una condizione di armonico equilibrio, fisico e psichico, dell'individuo dinamicamente integrato nel suo ambiente naturale e sociale»

1966 A. Seppilli

# La Medicina di Genere

Branca della medicina che studia le differenze biologiche e psicosociali tra i sessi e la loro influenza sullo stato di salute o malattia





- Tumori specificamente della sfera femminile
- Problemi cardiovascolari
- Cataratta
- Ipertensione Arteriosa
- Patologie Tiroidee
- **Patologie Reumatologiche**
- Calcolosi
- Disordini dell'affettività
- Disordini della Condotta Alimentare
- Fobie e Attacchi Di Panico
- Cefalea ed Eemicrania
- Depressione
- Alzheimer





# Alcune malattie si presentano diversamente nei due sessi

- Malattie Cardiovascolari
- Malattie polmonari
- Malattie del SNC
- **Malattie del sistema muscolo-scheletrico**
- **Malattie autoimmuni**

ASIP  
Journal  
CME Program

*The American Journal of Pathology*, Vol. 173, No. 3, September 2008  
Copyright © American Society for Investigative Pathology  
DOI: 10.2353/ajpath.2008.071008

## Review

Sex Differences in Autoimmune Disease from a Pathological Perspective



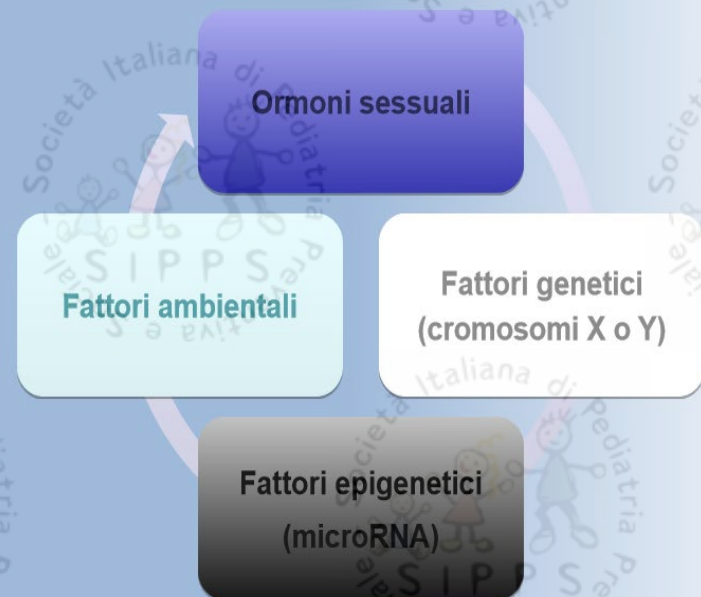
# Ri-orientare la ricerca medica

- Meccanismi patogenetici genere-associati
- Meccanismi genetici ed epigenetici
- Marker diagnostici, prognostici e di risposta alla terapia genere-associati
- Target terapeutici genere-appropriati

Brickman CM, et al. (2001) The mosaic of autoimmunity. Scand J Clin Lab Invest Suppl 235:3–15



## Fattori determinanti le differenze tra maschi e femmine

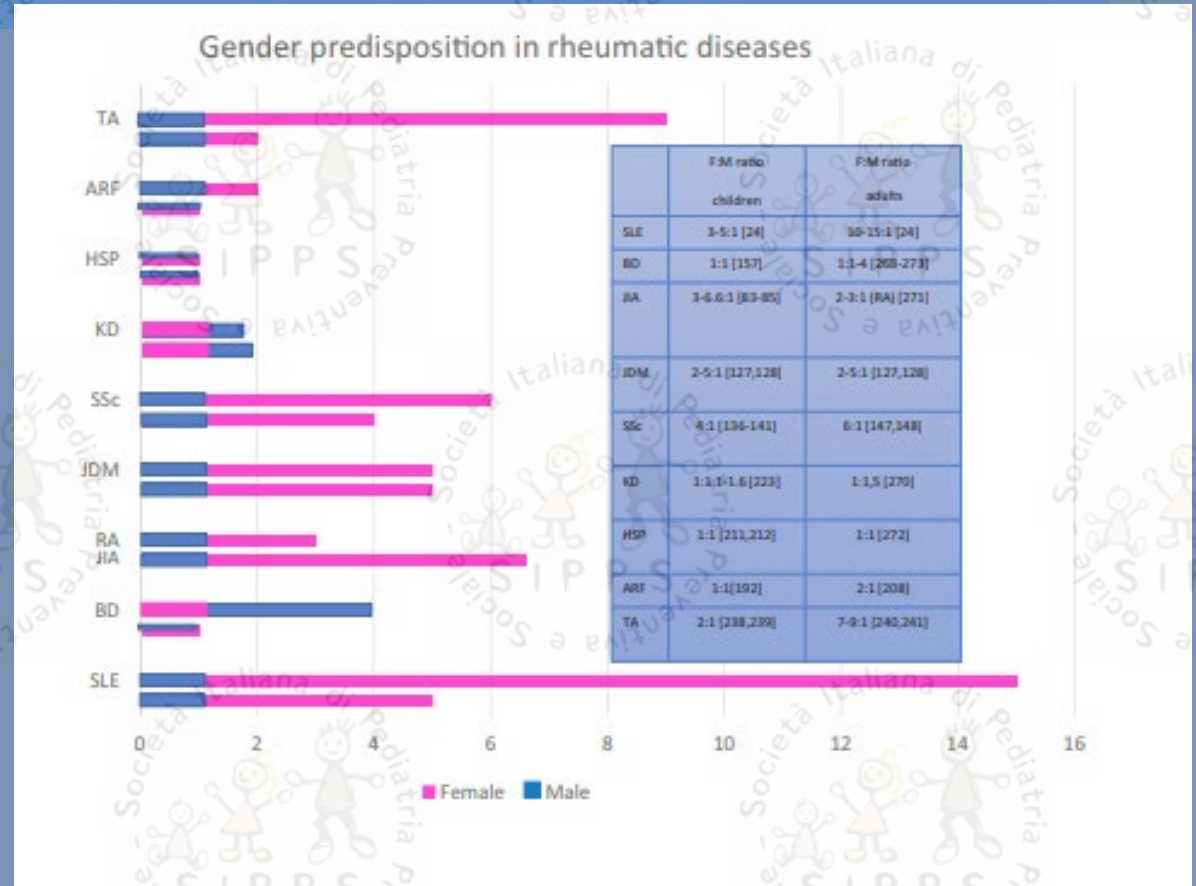




# Malattie Autoimmuni

- Colpiscono fino al 10% della popolazione mondiale
- Nel complesso sono molto più comuni nelle donne
- Differenze singola malattia e diverse fasce d'età

Nelle malattie autoimmuni dell'infanzia le differenze sessuali non sono così evidenti



## Gender Disparity in Pediatric Diseases

D. Del Principe<sup>1</sup>, M. Marconi<sup>2</sup>, P. Matarrese<sup>2,3</sup>, A. Villani<sup>4</sup> and W. Malorni<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Istituto San Raffaele Sulmona, L'Aquila, Italy

<sup>2</sup>Department of Drug Research and Evaluation, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

<sup>3</sup>Center of Metabolomics, Rome, Italy

<sup>4</sup>Department of Pediatrics and Infectious Diseases, Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy

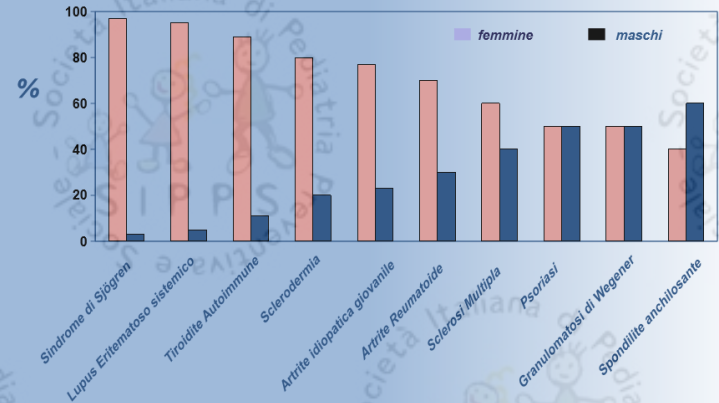
**Abstract:** Sex/gender differences in terms of incidence, prevalence, age at onset and severity have been documented for several complex adulthood diseases. However, several pediatric diseases also displayed a gender disparity. Unfortunately, epidemiologic studies investigating gender disparity in pediatric age show dissimilar results often depending on the spatial and temporal issues, to considerable regional environmental variations, to social conditions or to infectious agent virulence. Anyway, studies over time showed that gender disparity in childhood mortality and morbidity may be narrow in some pathological conditions whereas in other severe diseases, e.g. sepsis, some cancers and some immune disorders, the disproportion was found as significant. In this work we briefly review literature data dealing with sex/gender differences in morbidity and mortality observed during the pediatric age. In particular, communicable and non-communicable diseases, including cancer, have been considered. The possible mechanisms underlying these differences, e.g. hormonal and epigenetic, are also discussed. The analysis of literature available as concerns pediatric age seems to underline that gender differences start very early in human beings and that hormones as well as gene expression in XX and XY cells can play a role. A reappraisal of the gender issue in pediatric research could thus be pivotal: it might contribute to the improvement of diagnostic and therapeutic strategies as well as to the improvement of the appropriateness of the cures.

**Keywords:** Cancer, disease, epigenetics, gender, hormones, immune diseases, infectious diseases, pediatrics.



## MEDICINA DI GENERE

### Esempio di "sex differences" nelle malattie autoimmuni



## Ruolo degli ormoni sessuali

Molte differenze riscontrate tra maschi e femmine possono essere legate all'effetto degli **ormoni**

In particolare gli **estrogeni**, anche attraverso i recettori specifici **ER-alpha** e **ER-beta**, svolgono un ruolo importante in diversi contesti fisiologici

Però....

- ✓ Molti studi *in vivo* su animali (es. four core genotypes\*) hanno dimostrato che non tutte le differenze sono dovute agli ormoni

(\*) *topi nei quali corredo cromosomico XX or XY non è correlato al sesso gonatico. I quattro genotipi sono:*

**XX con gonadi maschili, XX con gonadi femminili, XY con gonadi maschili e XY con gonadi femminili**

- ✓ Molte patologie presentano differenze di genere anche in età pediatrica, ancor prima che il **fattore ormonale** diventi rilevante

Piccini et al. Italian Journal of Pediatrics (2018) 44:1  
DOI 10.1186/s13052-017-0437-x

Italian Journal of Pediatrics

REVIEW

Open Access

## Gender disparity in pediatrics: a review of the current literature



Paola Piccini<sup>1</sup>, Carlotta Montagnani<sup>2</sup> and Maurizio de Martino<sup>3\*</sup>

### Abstract

**Background:** Gender-based medicine is an innovative branch of biomedical research and represents a new perspective for the future of health research. Many studies have been published on gender medicine in adults but very few data regarding children are available.

**Literature search and results:** A literature search covering articles published between 1st July, 2006 and 1st February, 2017 and concerning children only was conducted using multiple keywords and standardized terminology in Pubmed database. The search was limited to English-language publications. All relevant articles on endocrine, neurological, psychiatric, gastrointestinal, immunological, oncological, rheumatic, pneumological disorders, infectious diseases and analgesia were evaluated and pertinent articles were included in this review. Most of the available studies on gender disparity in childhood are about endocrine and neuro-psychiatric disorders, while there are few data in other areas of medicine.

**Conclusions:** Even if several studies on pediatric gender differences can be found on literature, few of them move forwards to analyze the reasons of the observed diversity. No data on pharmacokinetic and pharmacodynamic differences between boys and girls can be found: Hence, more efforts should be directed to investigate these topics in childhood.

**Keywords:** Gender, Children, Pediatrics



## AIG

F: M = 3-6.6:1

Uveite anteriore cronica  
maschi decorso più grave

## LES

F: M = 3-5: 1 bambini

F: M = 10-15: 1 adulti

## Malattia di Behcet

F: M = 1: 1 bambini

F: M = 1: 1-4 adulti

## Henoch-Schönlein

F: M = 1: 1

## Malattia di Kawasaki

F: M = 1: 1,1-1,6 bambini

F: M = 1: 1,5 adulti

## Dermatomiosite giovanile

F: M = 2-5: 1

## Sclerosi sistemica

F: M = 4: 1 bambini

F: M = 6: 1 adulti

## Arterite di Takayasu

F: M = 2: 1 bambini

F: M = 7-9: 1 adulti

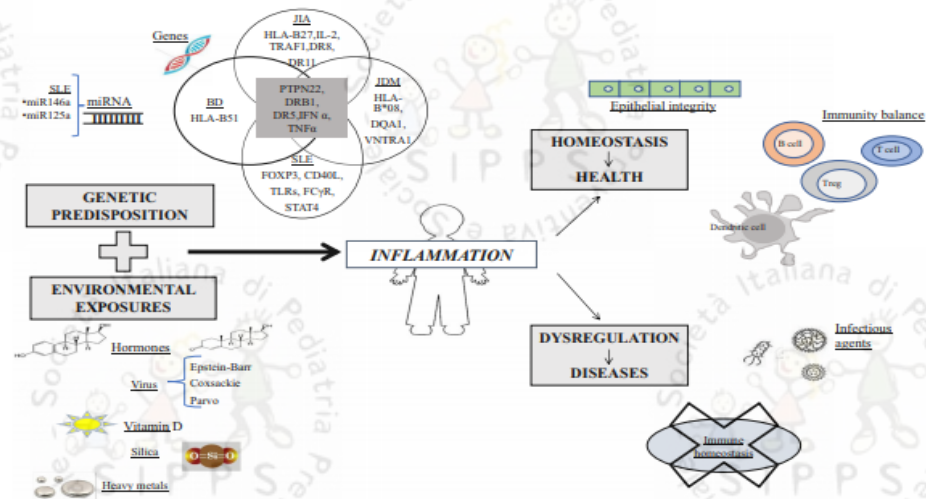
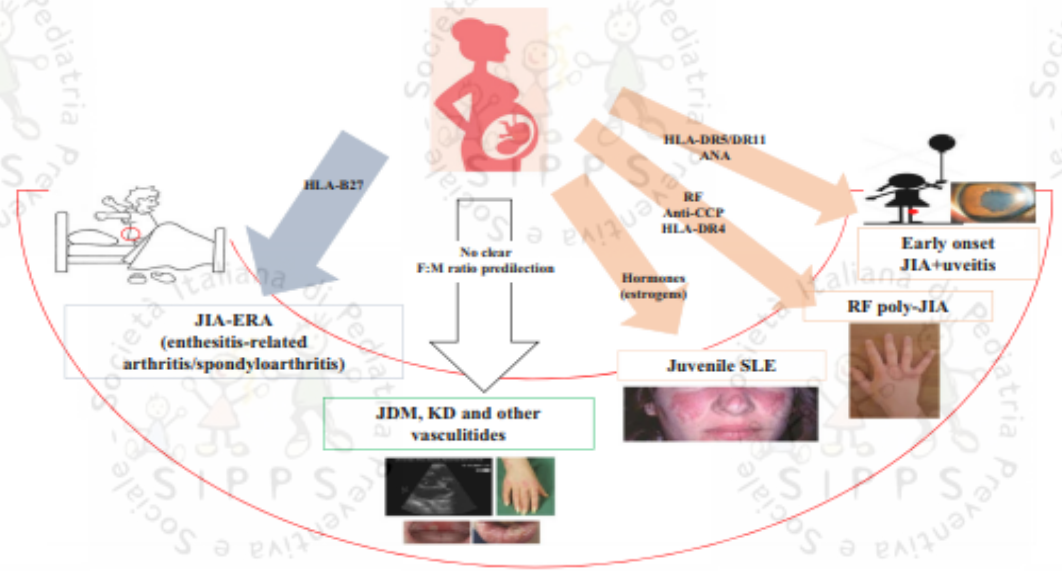
## Febbre reumatica acuta

F: M = 1: 1 bambini

F: M è 2: 1 adulti

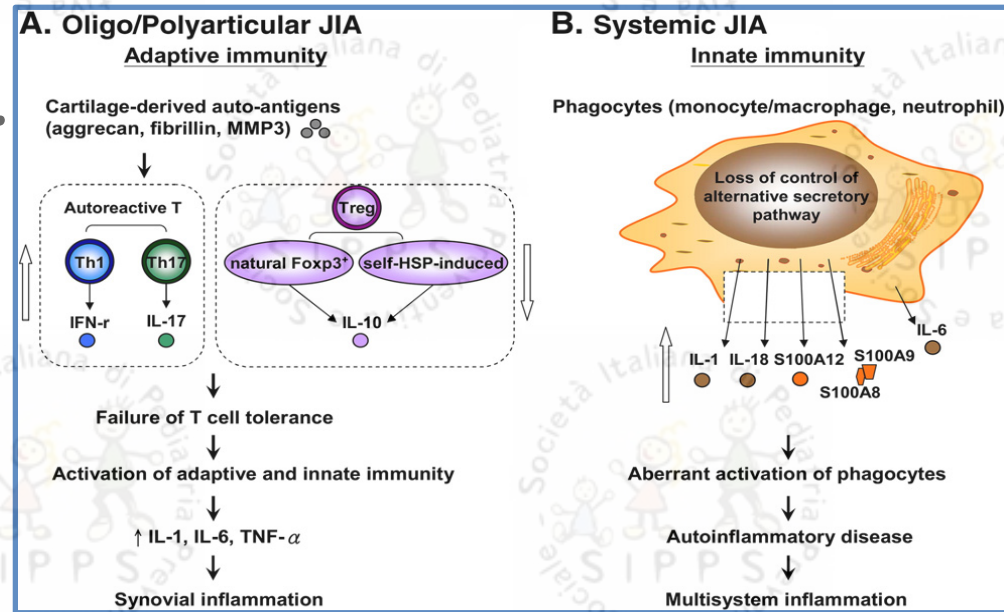
## Sex Differences in Pediatric Rheumatology

Marco Cattalini<sup>1</sup> · Martina Soliani<sup>1</sup> · Maria Costanza Caparello<sup>2</sup> · Rolando Cimaz<sup>2</sup>



# ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG)

- Durata superiore a 6 sett.
- Età < 16 anni
- Esclusione altre cause



Gruppo di malattie con  
differente quadro clinico/  
prognostico e substrato  
immunogenetico

**Table 2** Genes associated with the development of JIA

Gene	Protein	Function	Reference
<i>MIF</i>	MIF	Cofactor in T cell activation and promotes proinflammatory activity	Berdeli [78] and Donn [79]
<i>TRAF1</i>	Tumor necrosis factor receptor-associated factor 1	Regulates TNF pathway	Albers [80]
<i>STAT4</i>	Activator of transcription factor 4	Involvement in immune response	Prahalad [81]
<i>IL2RA</i>	CD25	Regulates development and function of regulatory T cells	Hinks [82]
<i>WISP3</i>	Chondrocytes from human cartilage and regulates type II collagen and aggrecan	Cartilage homeostasis	Lamb [83]
<i>PTPN-22</i>	Tyrosine phosphatase nonreceptor type 22	Negatively regulates T cells	Chiaroni-Clarke [84] and Goulielmos [85]
<i>SLC11A6 (NRAMP1)</i>	Natural resistance-associated macrophage protein	Up-regulation of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , iNOS, and MHC class II expression	Sanjeevi [86]
<i>TNFA</i>	TNF alpha	Regulation of the immune system cells	Zhou [87] and Zeggini [88]
<i>CD226 (DNAMI)</i>	DNAX accessory molecule-1	Costimulation of T and NK cells	Reinards [89]
<i>IL2-IL21</i>	IL-2 and IL-21	Dysregulation of the immune system	Hinks [90]
<i>AFF3</i>	Tissue-restricted nuclear transcriptional activator	Developing disease risk	Ellis [91]



# Juvenile idiopathic arthritis

Lancet 2007; 369: 767-78

Angelo Ravelli, Alberto Martini

	Frequency*	Onset age	Sex ratio
Systemic arthritis	4-17%	Throughout childhood	F=M
Oligoarthritis	27-56%	Early childhood; peak at 2-4 years	F>>>M
Rheumatoid-factor-positive polyarthritis	2-7%	Late childhood or adolescence	F>>M
Rheumatoid-factor-negative polyarthritis	11-28%	Biphasic distribution; early peak at 2-4 years and later peak at 6-12 years	F>>M
Enthesitis-related arthritis	3-11%	Late childhood or adolescence	M>>>F
Psoriatic arthritis	2-11%	Biphasic distribution; early peak at 2-4 years and later peak at 9-11 years	F>M
Undifferentiated arthritis	11-21%	..	..

\* Reported frequencies refer to percentage of all juvenile idiopathic arthritis.

**Table 1: Frequency, age at onset, and sex distribution of the International League of Associations for Rheumatology (ILAR) categories of juvenile idiopathic arthritis**

# AIG SISTEMICA

**“Pronounced activation of a patient’s innate immune system and the absence of any consistent association with autoantibodies or human leucocyte antigen (HLA) have led to the hypothesis that this systemic form of disease is a Polygenic “autoinflammatory syndrome”**

**Prakken B, Albani S, Martini A: Juvenile Idiopathic Arthritis *Lancet* 2011; 377: 2138–49**

**“Children with sJIA do not respond as well to anti-TNF agents as those with other forms of JIA”**

**Quartier et al *Arthritis Rheum* 2003 48:1093**

**Horneff G et al *Ann Rheum Dis* 2004;63:1638-44**

**Kimura et al *J Rheumatol* 2005;32:935**

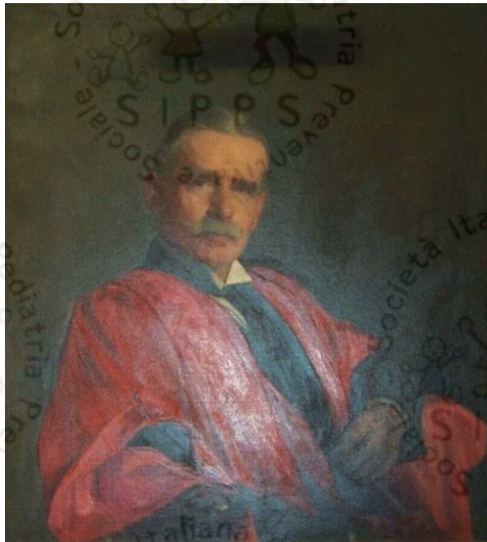
**Prince et al *Ann Rheum Dis* 2009;68:635-41**



**Arthritis (\*)** in one or more joints with or preceded by **fever** of at least 2 weeks' duration that is documented to be daily (“quotidian”) for at least 3 days, and accompanied by one or more of the following:

1. **Evanescent erythematous rash**
2. **Generalized lymph node enlargement**
3. **Hepatomegaly and/or splenomegaly**
4. **Serositis**

**(\*) Definition of arthritis: swelling within a joint or limitation in the range of motion with joint pain or tenderness**

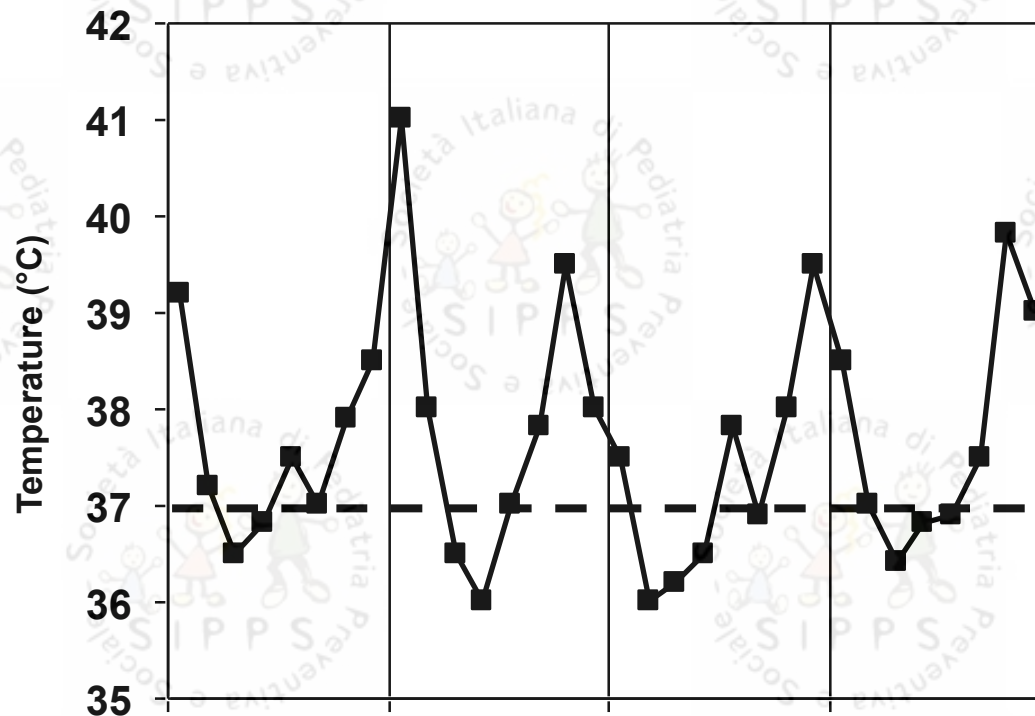


**Sir George Frederick Still**  
(from the painting by  
Gerald Kelly)





# AIG SISTEMICA







# AIG SISTEMICA: DECORSO



## MONOCICLICO (40%)

Remissione entro 2-4 anni

## RECIDIVANTE (10%)

Flares di manifestazioni sistemiche e lieve artrite

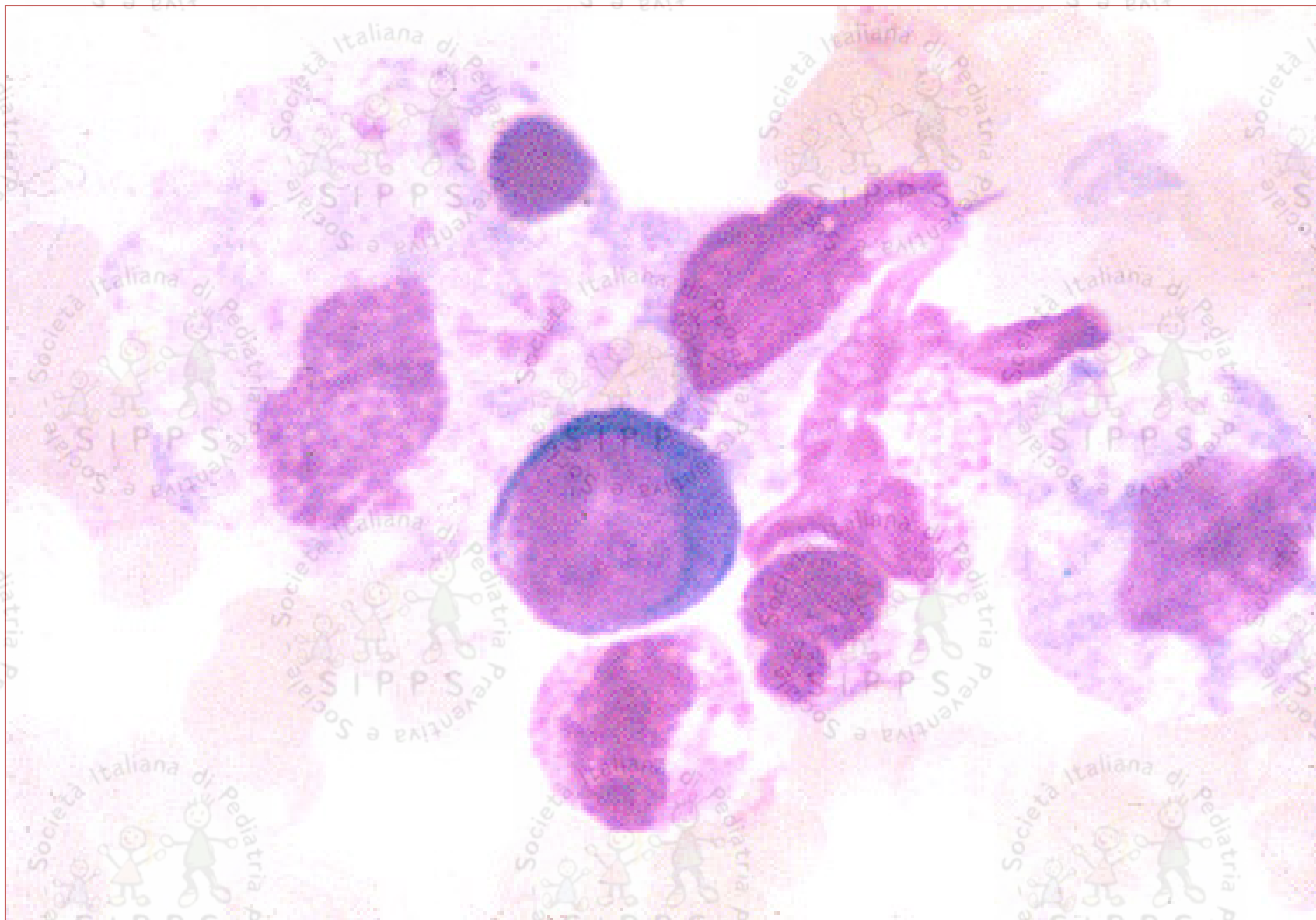
## PERSISTENTE CONTINUA (50%)

Flares di manifestazioni sistemiche con artrite persistente

Persistenza di manifestazioni sistemiche ed artrite



# SINDROME DA ATTIVAZIONE MACROFAGICA (MAS)





# AIG POLIARTICOLARE



- **FATTORE REUMATOIDE +**
- **FATTORE REUMATOIDE -**







# AIG POLIARTICOLARE

## CLINICA

- ragazze adolescenti
- poliartrite simmetrica
- > 5 ARTICOLAZIONI (piccole articolazioni delle mani e dei piedi)
- NODULI REUMATOIDI
- RARE: manifestazioni extraarticolari
- (insufficienza aortica)
- erosioni precoci
- ves normale o
- moderatamente elevata talora elevata
- FATTORE REUMATOIDE IGM presente in almeno due determinazioni (effettuate a distanza di almeno 3 mesi)

Lancet, 2007; 369: 767- 78

# AIG POLIARTICOLARE FR-

## CLINICA

- INSORGENZA VARIABILE
- >5 ARTICOLAZIONI  
ARTRITE SIMMETRICA O  
ASIMMETRICA
- IRIDOCICLITE CRONICA  
FREQUENTE NEL SUBSET  
CON ANA POSITIVI

## LABORATORIO

VES NORMALE O  
MODERATAMENTE ELEVATA  
TALORA ELEVATA

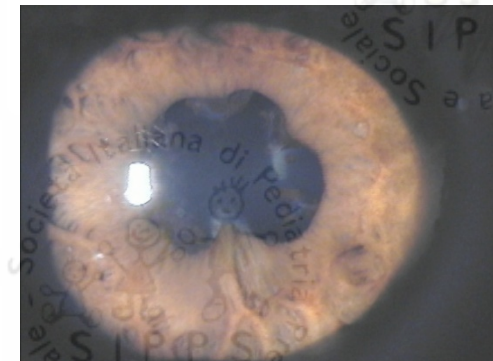
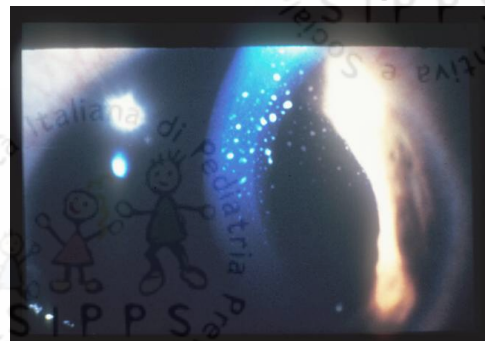
ANA A TITOLO  
SIGNIFICATIVO IN UN SUBSET  
DI PAZIENTI

Lancet, 2007; 369: 767-78

# AIG OLIGOARTICOLARE



- La più frequente delle forme di AIG
- Esordio precoce
- Sesso femminile
- ANA
- Rischio di uveite anteriore cronica
- Distribuzione asimmetrica
- Grandi articolazioni degli arti inferiori
- Oligoarticolare Estesa
- Contrattura in flessione, deviazione in valgo, asimmetria arti







# AIG OLIGOARTICOLARE



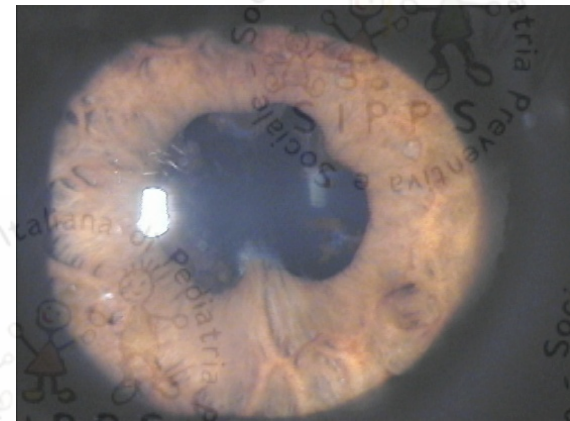
# UVEITE

**Infiammazione cronica non granulomatosa, che colpisce l'iride e il corpo ciliare**

**Può causare severa riduzione del visus**

**Bilaterale nella maggior parte dei casi**

**Può precedere l'artrite**



## FATTORI DI RISCHIO

- **Femmine**
- **Forme ad esordio precoce (< 5aa)**
- **Soggetti ANA +**

## Esordio subdolo

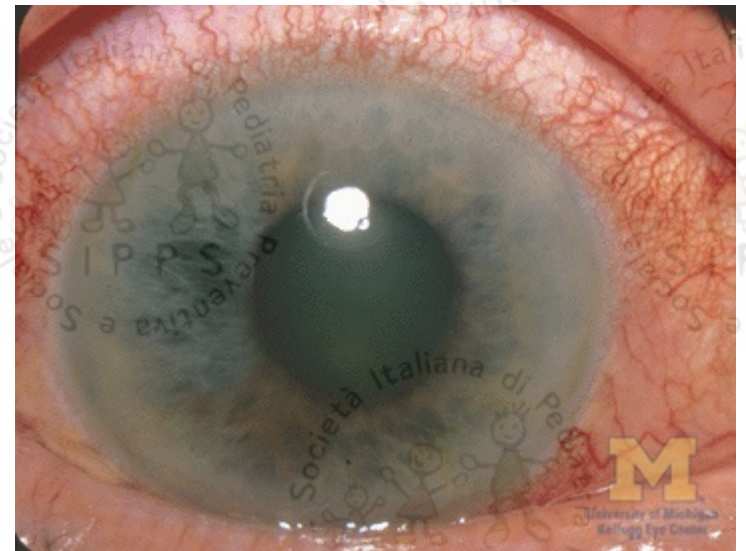
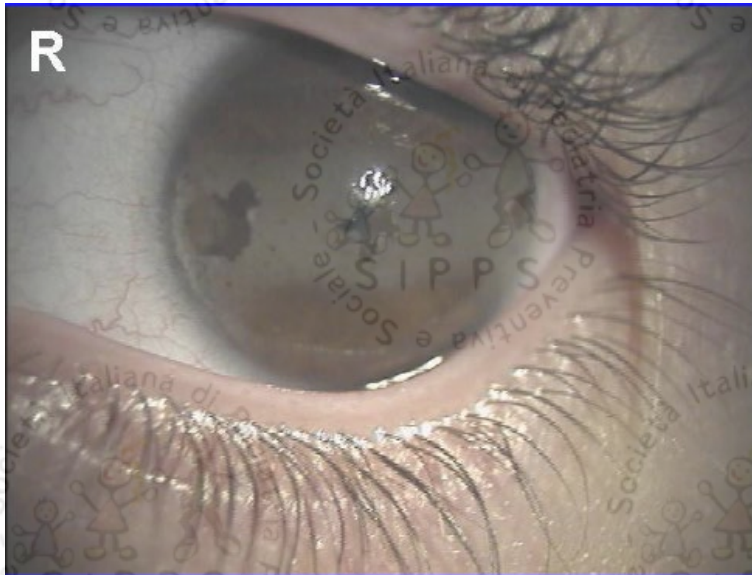
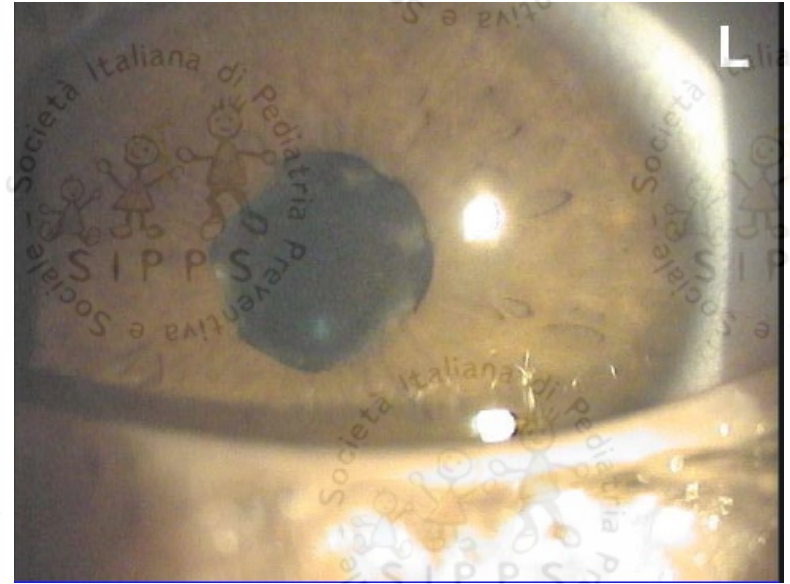
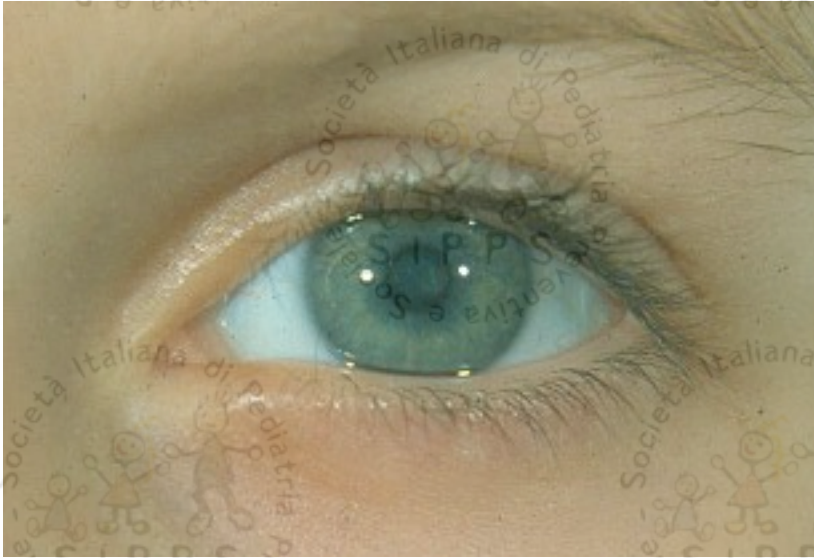


**CONTROLLO OGNI TRE MESI**

Saurenmann RK et al. (2007) Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study. Arthritis Rheum 56:647-657



# Complications of iridocyclitis





## Risk Factors for Development of Uveitis Differ Between Girls and Boys With Juvenile Idiopathic Arthritis

R. K. Saurenmann,<sup>1</sup> A. V. Levin,<sup>2</sup> B. M. Feldman,<sup>3</sup> R. M. Laxer,<sup>4</sup>  
R. Schneider,<sup>4</sup> and E. D. Silverman<sup>4</sup>

**I dati di un registro canadese di pazienti con AIG hanno suggerito che il rischio di sviluppare uveite nelle ragazze dipendeva dall'età di esordio della JIA e della positività ANA**

Studio retrospettivo del decorso clinico di 62 bambini con uveite /AIG correlata. Gli autori non hanno osservato differenze di genere nel livello di infiammazione cellulare, ma tendenza verso un maggiore uso della terapia immunosoppressiva nei ragazzi

**(Hoeve et al. 2018)**

Risk factors for loss of visual acuity among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis:the systemic immunosuppressive therapy for eye diseases study. *Ophthalmology* 120:186–192

**Gregory et al. (2013)**

Nessuna differenza di genere è stata riportata in uno studio condotto su 327 pazienti con uveite associata a JIA del gruppo di ricerca sulla terapia immunosoppressiva sistemica per gli occhi (SITE). Dati simili sono stati riportati in 75 pazienti con uveite associata a JIA

**(Thorne et al. 2007)**

**Woreta et al.**

**Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis . *AM. J. Ophthalmology* 2007 Apr;143(4):647-55**

Sequele peggiori uveite AIG correlata nei ragazzi rispetto alle ragazze

# MicroRNA (miRNA)

## RNA non codificanti (ncRNA) coinvolti nella patogenesi delle malattie autoimmuni

Uz E et al (2009) Increased frequency of extremely skewed X chromosome inactivation in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum* 60:3410–3412

Analizzati 62 bambini con Aig (oligoarticolare e poliarticolare) e 155 controlli:  
13% dei casi AIG presentava un'inattivazione estrema alla XCI (90% o maggiore)/1% dei controlli

Autoimmunity Reviews 11 (2012) A531–A537

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect



Autoimmunity Reviews

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/autrev](http://www.elsevier.com/locate/autrev)



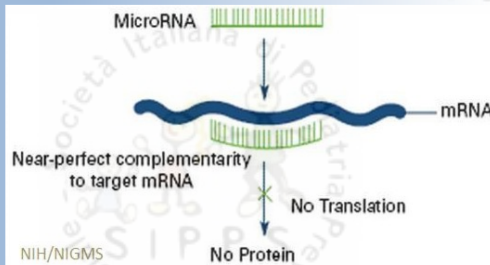
Review

The X chromosome and the sex ratio of autoimmunity

Carlo Selmi <sup>a,b,\*</sup>, Enrico Brunetta <sup>b</sup>, Maria Gabriella Raimondo <sup>b</sup>, Pier Luigi Meroni <sup>c,d</sup>

### Differenze nella risposta immunitaria tra donne e uomini **Fattori epigenetici: i microRNA (miRNA)**

- Il cromosoma X contiene il 10% di tutti i miRNA presenti nel genoma mentre soltanto 2 sono presenti sul cromosoma Y.
- Alcuni miRNA presenti sul cromosoma X sono coinvolti nella regolazione della risposta immunitaria



La presenza di un secondo cromosoma X nelle femmine può avere un impatto significativo sui livelli di espressione dei miRNA, contribuendo al dimorfismo della risposta immunitaria



## Patients With Antinuclear Antibody–Positive Juvenile Idiopathic Arthritis Constitute a Homogeneous Subgroup Irrespective of the Course of Joint Disease

Angelo Ravelli,<sup>1</sup> Enrico Felici,<sup>1</sup> Silvia Magni-Manzoni,<sup>2</sup> Angela Pistorio,<sup>1</sup> Cristina Novarini,<sup>1</sup>  
Elena Bozzola,<sup>2</sup> Stefania Viola,<sup>1</sup> and Alberto Martini<sup>1</sup>

ARTHRITIS & RHEUMATISM  
Vol. 63, No. 1, January 2011, pp 267–275  
DOI 10.1002/art.30076  
© 2011, American College of Rheumatology

---

## Antinuclear Antibody–Positive Patients Should Be Grouped as a Separate Category in the Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis

Angelo Ravelli,<sup>1</sup> Giulia C. Varnier,<sup>2</sup> Sheila Oliveira,<sup>2</sup> Esteban Castell,<sup>2</sup> Olga Arguedas,<sup>2</sup>  
Alessandra Magnani,<sup>2</sup> Angela Pistorio,<sup>2</sup> Nicolino Ruperto,<sup>2</sup> Silvia Magni-Manzoni,<sup>3</sup>  
Roberta Galasso,<sup>2</sup> Bianca Lattanzi,<sup>2</sup> Sara Dalprà,<sup>2</sup> Antonella Battagliese,<sup>2</sup>  
Sara Verazza,<sup>2</sup> Maddalena Allegra,<sup>2</sup> and Alberto Martini<sup>1</sup>



# Antinuclear antibodies in JIA

- **Frequency ~ 60%**
- **Associations:**
  - Young age at onset
  - Female gender
  - Asymmetric arthritis
  - Risk of chronic iritis
  - HLA-DRB1\*0801 (DRw8)

## Revised classification criteria for JIA (ILAR 1997)

Systemic arthritis

**Oligoarthritis persistent**

**Oligoarthritis extended**

**Polyarthritis RF negative**

Polyarthritis RF positive

**Psoriatic arthritis**

Enthesitis related arthritis

**Undifferentiated arthritis**

# ARTRITE PSORIASICA

## CLINICA

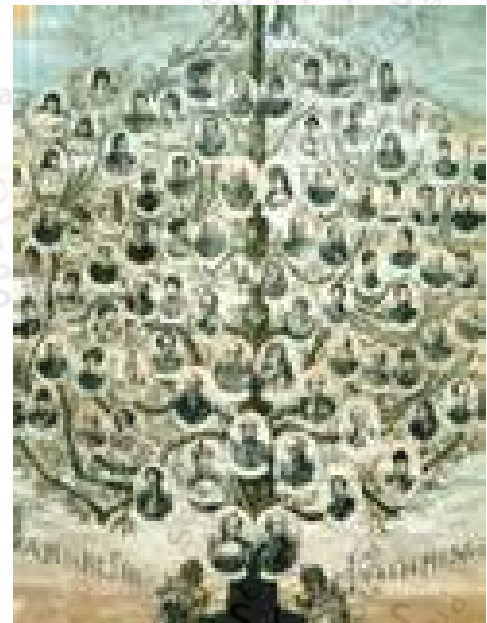
- ARTRITE ASIMMETRICA
- RASH TIPICO
- FAMILIARITA' PER PSORIASI NEI PARENTI DI I GRADO
- DATTILITE
- SIMILE ALLA OLIGOARTRITE ANA POSITIVA
- PITTING O ONICOLISI

## LABORATORIO

- INDICI DI FLOGOSI ELEVATI
- HLAB27 PUO' ESSERE PRESENTE
- ANA SPESSO POSITIVO



# ARTRITE PSORIASICA





# AIG FORMA ENTESITE- ARTRITE

## CLINICA

- MASCHI > 6 ANNI
- ARTICOLAZIONI DEGLI ARTI INFERIORI (ginocchio, tibiotarsica,anca)
- ARTRITE ASIMMETRICA
- ENTESITE (tendine di Achille, fascia plantare,tarso)
- IRIDOCICLITE ACUTA
- possibile evoluzione in spondilite anchilosante

## LABORATORIO

- INDICI DI FLOGOSI elevati
- HLAB27 PRESENTE
- ANA GENERALMENTE ASSENTI

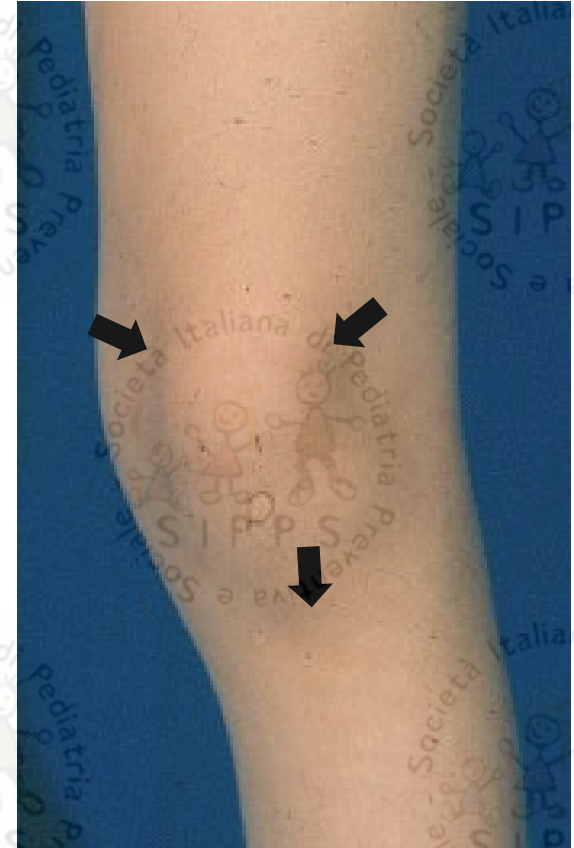
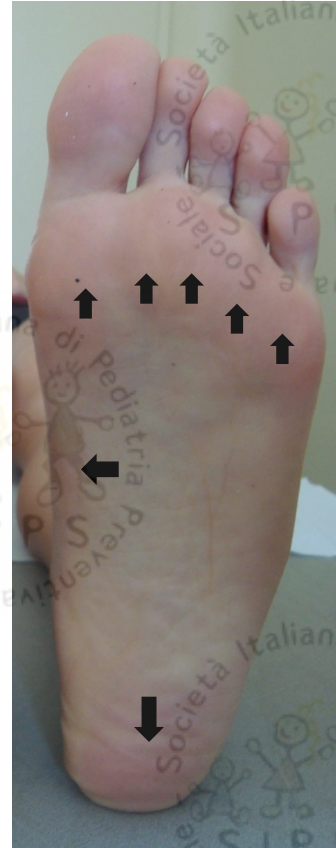
Tay-Kearney ML et al. A, Schwam BL, Lowder C et al (1996) Clinical features and associated systemic diseases of HLA-B27 uveitis. Am J Ophthalmol 121:47-56

# Juvenile spondyloarthropathies

## Clinical characteristics

- Predominant involvement of joints of the lower extremities
- Frequent presence of enthesitis (60-80%)
- High frequency of hip disease and tarsitis
- Eventual progression to axial involvement
- Absence of ANA and RF
- Strong association with HLA-B27 antigen
- Onset in late childhood or adolescence
- Much higher frequency in boys than in girls

# ENTHESITIS

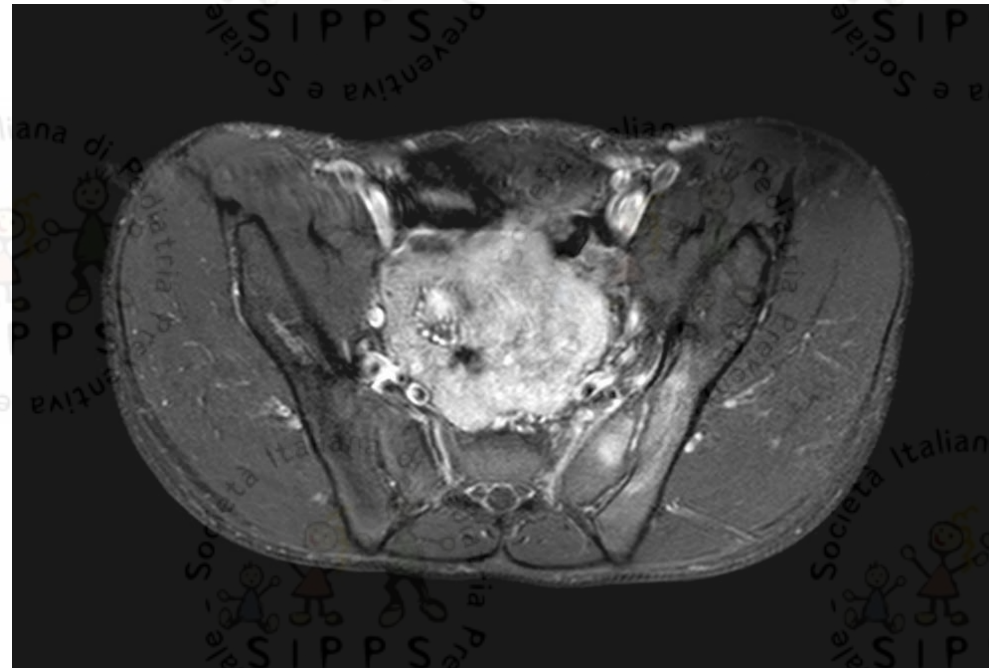
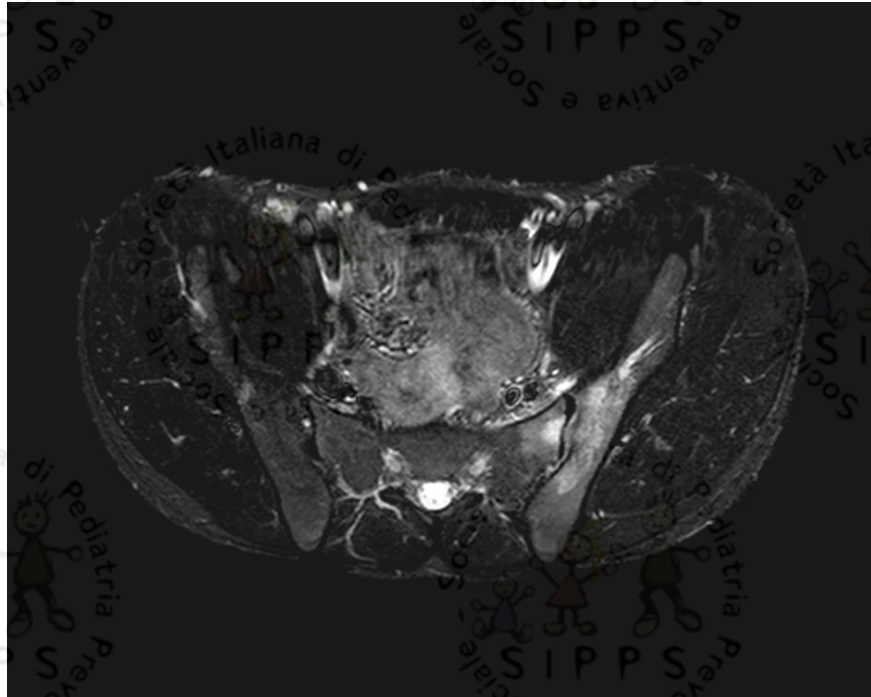


## Less common sites:

- Greater trochanters of the femur
- Superior anterior iliac spines
- Iliac crests
- Pubic symphysis
- Ischial tuberosities
- Entheses of upper extremities



# SACROILIITIS - MRI



# ERA – Course and outcome

- **Early stages:**
  - Most children have involvement of peripheral joints, generally large joints of the lower limbs
  - Only 10% have axial disease
  - High frequency of hip disease and tarsitis
- **Within 5-10 years of disease onset:**
  - 40-75% of patients progress to ankylosing spondylitis

# ERA M/F 7:1

La forte correlazione di ERA con HLA-B27 non tiene conto di questa differenza di genere, data l'equa distribuzione di questo antigene in maschi e femmine.

Nelle donne, le manifestazioni della malattia possono manifestarsi in un secondo tempo e essere meno gravi

Le donne di solito hanno più malattie periferiche e meno assiali.

Queste osservazioni probabilmente contribuiscono a spiegare la relativa minore frequenza di ERA tra le ragazze.

Diverse ipotesi sono state proposte per spiegare il dimorfismo sessuale, ma i dati sono in conflitto

**Calin A., Fries J.F. Striking prevalence of ankylosing spondylitis in "healthy" B27 positive males and females. N.Engl. J. Med 2005 Oct 23;293(17):835-9)**



Purtroppo il concetto di differenza di genere è stato fino ad oggi trascurato anche nella ricerca preclinica e nelle sperimentazioni che determinano le strategie terapeutiche

**Nelle sperimentazioni  
cliniche sono arruolati  
principalmente UOMINI**



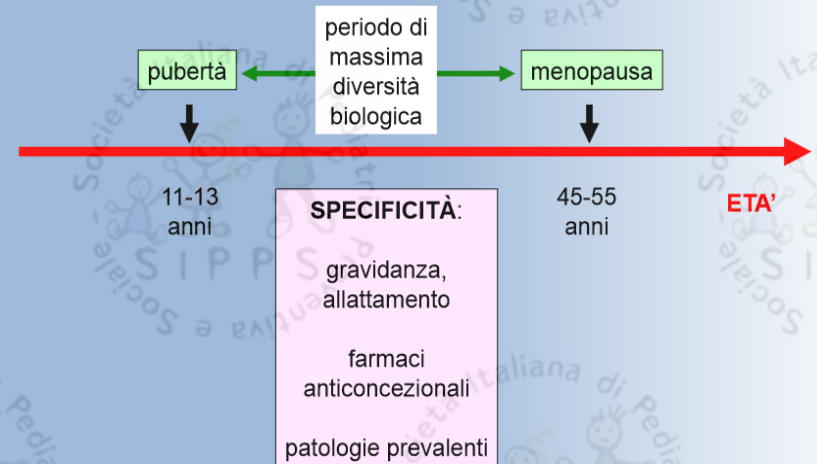
## Differenze di genere fisiologiche nel metabolismo dei farmaci

- ✓ Trasporto epatico
- ✓ Attività enzimatiche
- ✓ Detossificazione da farmaci
- ✓ Metabolismo lipidico

Per esempio: i) molti enzimi appartenenti alla superfamiglia del citocromo P450 (CYP) sono espressi nel fegato in uno schema dipendente dal sesso; e ii) CYP3A4 e CYP2B6, responsabili del metabolismo di oltre il 50% dei farmaci terapeutici, mostrano un'attività più elevata nelle donne rispetto agli uomini

**Conseguenza: più elevata tossicità epatica nella donna**

## INTERAZIONI tra FARMACI, SESSO e ETÀ



# Perchè le donne sono state poco arruolate negli studi clinici?

- Etici = esclusione di possibili interferenze sulla fertilità e/o gravidanza

# Fisiologia femminile è più complessa e richiederebbe test aggiuntivi nelle diverse fasi della vita di una donna

**Donne in età fertile**



- Donne nelle diverse fasi del Ciclo Mestruale
- Donne che usano Contraccettivi Orali
- Donne che NON usano Contraccettivi Orali

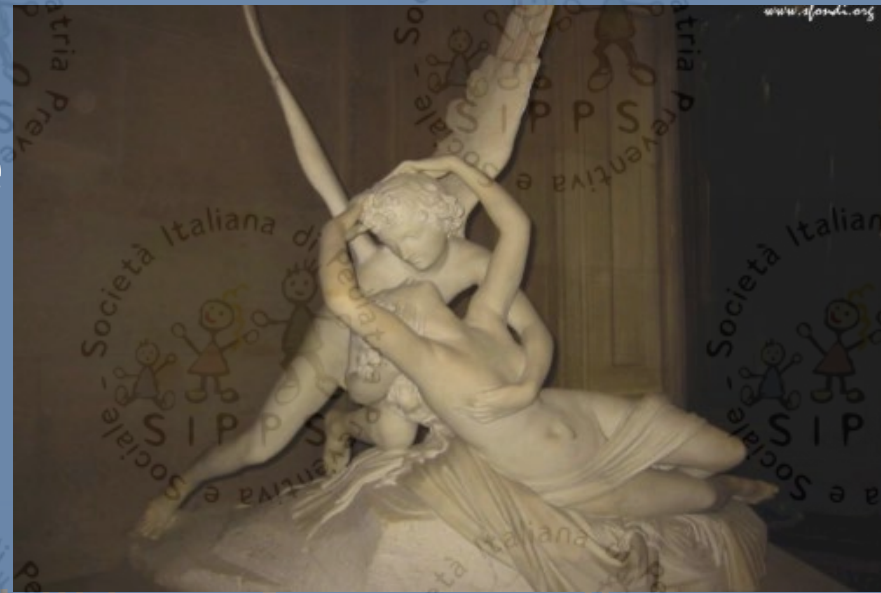
**Donne in età non fertile**



- Donne in menopausa che usano TOS
- Donne in menopausa che NON usano TOS
- Donne Anziane >65



# Perchè le donne sono state poco arruolate negli studi clinici?



Etici – esclusione di possibili interferenze sulla fertilità e/o gravidanza

- Similarità tra uomini e donne ha fatto supporre che i dati ottenuti sugli uomini potessero essere estrapolati alle donne
- Contenimento dei costi della ricerca

# Medicina di Genere in Europa

Nel 2010 le Istituzioni Europee propongono una legge analoga a quella Americana

Obbligatorietà di una rappresentanza femminile EQUA negli studi clinici e nella ricerca

## Comunicato AIFA

«L'Agencia Italiana del Farmaco ritiene utile sensibilizzare le Aziende farmaceutiche che presentano dossier di registrazione di nuovi medicinali ad effettuare anche **l'elaborazione dei dati disaggregati per genere**, in maniera tale da evidenziare le eventuali differenze» - 2013

### Studi clinici

- Trials Fase I
- Trials Fase II
- Trials Fase III

Inserire nei Trials clinici un numero statisticamente significativo di donne

### Studi pre-clinici

- su modelli animali

Modelli animali di entrambi i generi

### Studi non clinici, medicina sperimentale, studi di base o traslazionali

- in vitro
- ex vivo

Cellule isolate da tessuti non tumorali di soggetti maschi e femmine propagate per un numero limitato di passaggi (es. fibroblasti, linfociti, ecc.) che ancora conservano la "memoria" di genere

**FDA 1999  
PEDIATRIC RULE**

**2007**



**EUROPEAN MEDICINES AGENCY**  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

# LUPUS ERITEMATOSO

Malattia autoimmune sistemica estremamente polimorfica

Patogenesi multifattoriale in cui una suscettibilità genetica interagisce con fattori ambientali

Ampio spettro di anomalie del sistema immunitario innato e adattativo con produzione di autoanticorpi non organo specifici diretti contro antigeni nucleari, citoplasmatici e di superficie cellulare, responsabili di una vasta gamma di danni ai tessuti



Il LES è più diffuso tra le donne in età fertile, sebbene si possa presentare a tutte le età  
Nel 15% dei casi, il suo esordio si verifica prima di 16 anni (esordio giovanile jSLE)



NIH Public Access

Author Manuscript

*Lupus*. Author manuscript; available in PMC 2010 February 9.

Published in final edited form as:

*Lupus*. 2008 ; 17(4): 314. doi:10.1177/0961203307087875.

**Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case—control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII)**

LB Tucker<sup>1</sup>, AG Uribe<sup>1</sup>, M Fernández<sup>2</sup>, LM Vilá<sup>3</sup>, G McGwin<sup>2</sup>, M Apte<sup>2</sup>, BJ Fessler<sup>2</sup>, HM Bastian<sup>2</sup>, JD Reveille<sup>4</sup>, and GS Alarcón<sup>2</sup>

jSLE tende ad essere associato a un decorso più severo e i pazienti giovani hanno maggiori probabilità di avere un coinvolgimento ematologico, renale e neurologico e di avere un danno renale, confrontato con gli adulti





# LUPUS ERITEMATOSO

Incidenza 20-50 casi/100.000 con ampie variazioni legate sia al sesso che all'età:  
durante l'età fertile le femmine superano gli uomini con un rapporto 10-15: 1  
nella preadolescenza e nella menopausa il rapporto F: M scende a 3-5: 1

Questa differenza indica chiaramente il ruolo degli ormoni sessuali nella patogenesi della malattia

La produzione di estrogeni è oggi considerata un fattore importante che influenza sia la patogenesi che il decorso della malattia.

A livello molecolare, l'estrogeno agisce attraverso il recettore ER (ER $\alpha$  e ER $\beta$ )

Questi recettori sono ampiamente distribuiti tra le cellule umane e sono presenti anche negli elementi del sistema immunitario, come cellule dendritiche, macrofagi e linfociti T e B

ER $\alpha$  e ER $\beta$  mostrano effetti opposti sulla regolazione del sistema immunitario: mentre il primo ha un'attività proinfiammatoria e sembra promuovere la progressione della malattia e il danno renale, quest'ultimo ha un lieve effetto immunosoppressivo

L'estrogeno promuove il passaggio del CD4 + verso il Th2, portando alla produzione di anticorpi, supporta la sopravvivenza dei linfociti T autoreattivi e influenza la produzione di interferone (IFN) - $\gamma$  nelle cellule NK



Relevance of sexual dimorphism to regulatory T cells: estradiol promotes IFN- $\gamma$  production by invariant natural killer T cells

Pierre Courdy, Luiz M. Araujo, Ren Zhu, Barbara Garmy-Susini, Séverine Dlem, Henrik Laurell, Maria Leite-de-Moraes, Michel Dy, Jean François Arnal, Francis Bayard, and André Herbelin

## Lupus

**Clinical and immunological characteristics of 150 systemic lupus erythematosus patients in Jamaica: a comparative analysis**

[K C Maloney](#), [T S Ferguson](#), [H D Stewart](#), more...

# LES MANIFESTAZIONI CUTANEE

Le manifestazioni cutanee compaiono nel 72% e 85% dei pazienti  
Primo segno della malattia in 23% e 28% dei pazienti

Il LE può manifestarsi unicamente come una malattia dermatologica, definita LE cutaneo (CLE)  
La demarcazione temporale tra CLE e LES non è completamente chiara



Review

Journal of INTERNAL MEDICINE

doi: 10.1111/joim.12057

## Cutaneous lupus erythematosus: clinical aspects and molecular pathogenesis

V. Oke & M. Wahren-Herlenius

From the Department of Medicine, Rheumatology Unit, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital in Solna, Stockholm, Sweden

# The Modified Gilliam Classification of the skin lesions associated of LE

## I. LE-specific skin disease (syn. cutaneous LE)

### A. Chronic cutaneous LE (CCLE)

1. Classic discoid LE
  - a. Localized CLE
  - b. Generalized DLE
2. Hypertrophic/verrucous DLE
3. Lupus profundus/lupus panniculitis
4. Mucosal DLE
  - a. Oral DLE
  - b. Conjunctival DLE
5. LE tumidus (papulomucinous LE)
6. Chilblain LE
7. Lichenoid DLE (LE/lichen planus overlap)

### B. Subacute cutaneous LE

1. Annular SCLE
2. Papulosquamous/psoriasiform
3. Less common variants (pityriasisiform, erythrodermic, exanthematous, vesiculo-pustular, toxic epidermal necrolysis-like [TEN]-like, erythema multiforme-like [Rowell's syndrome overlap], pityriasis rosea-like, acral annular, and poikilodermatous)

### C. Acute cutaneous LE

1. Localized (malar rash; butterfly rash)
2. Generalized acute cutaneous LE (« SLE rash »)
3. TEN-like

## II. LE-nonspecific skin disease

### A. Cutaneous vascular disease

1. Vasculitis
  - a. Leukocytoclastic vasculitis
    - i. Palpable purpura
    - ii. Urticarial vasculitis
2. Vasculopathy
  - a. Degos' disease like lesions
  - b. Secondary atrophie blanche
3. Periungual telangiectasia
4. Livedo reticularis
5. Thrombophlebitis
6. Raynaud's phenomenon
7. Erythromelalgia

### B. Non scarring alopecia

1. "Lupus hair"
2. Telogen effluvium
3. Alopecia areata

### C. Sclerodactyly

### D. Rheumatoid nodules

### E. Calcinosis cutis

### F. LE-nonspecific bullous lesions

### G. Urticaria

### H. Papulonodular mucinosis

### I. Cutis laxa/anetoderma

### J. Acanthosis nigricans

### K. Erythema multiforme

### L. Leg ulcers

### M. Lichen planus

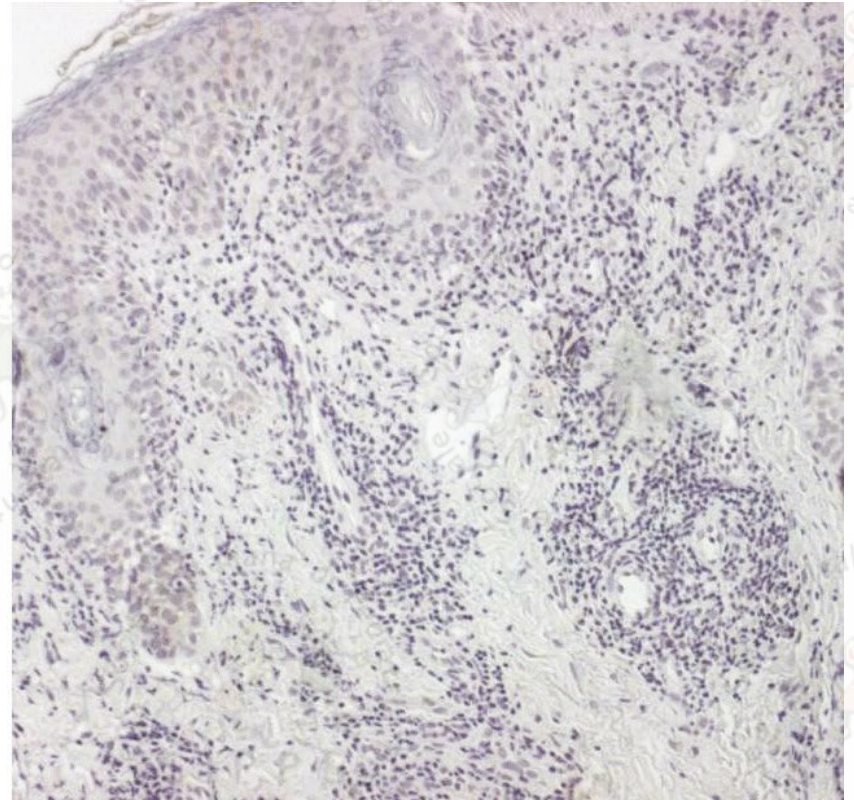




# Chronic cutaneous LE (CCLE)



# Chronic cutaneous LE (CCLE)





# LUCIA 13 anni

## LE discoide (DLE)





# MORENA 14 anni

## CCLE: PANNICULITE LUPICA



# MORENA 14 anni

## CCLE: PANNICULITE LUPICA





# MORENA 14 anni

## CCLE: PANNICULITE LUPICA





# CCLE Chilblain



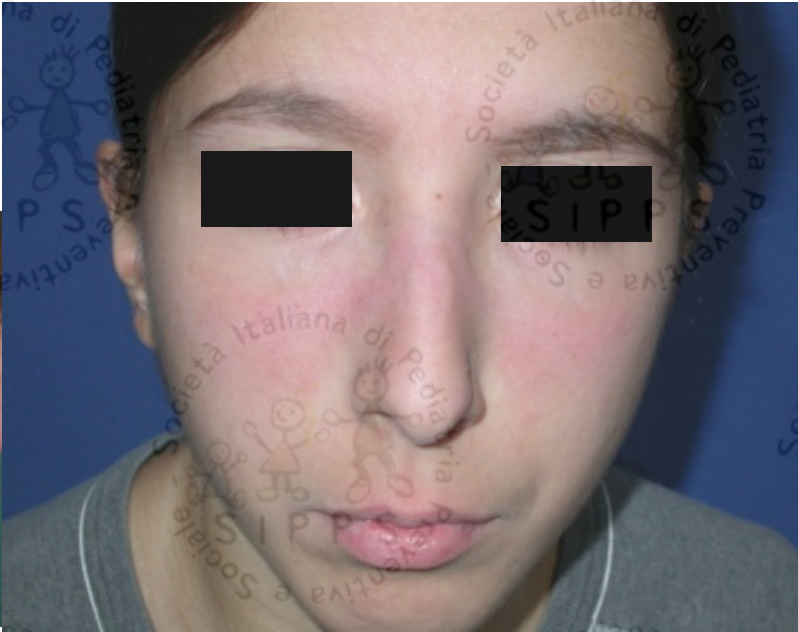
# ELEONORA 13 anni

## Lupus discoide: impegno del cuoio capelluto con alopecia cicatriziale





# Acute cutaneous LE (ACLE)



Lesione più comunemente osservata

Associato alla malattia sistemica

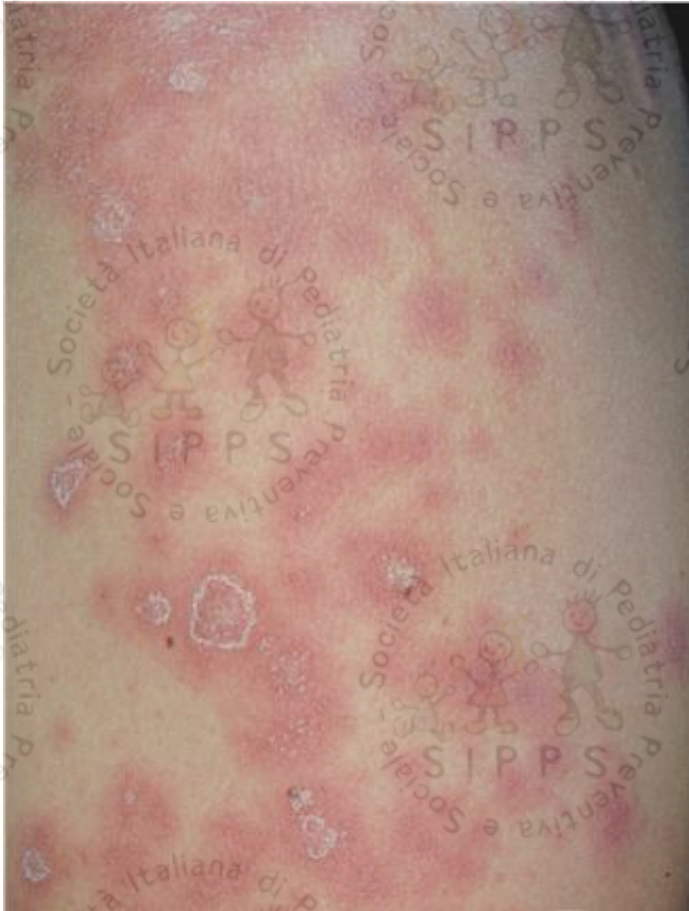
Rash eritematoso localizzato nella regione malare

Generalmente risparmia le pieghe nasolabiali

Regredisce senza lasciare esiti



# Lupus subacuto variante papulosquamosa



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](http://ScienceDirect)

Journal of Autoimmunity

Journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jautimm](http://www.elsevier.com/locate/jautimm)



The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus

Annegret Kuhn<sup>a,b,\*</sup>, Aysche Landmann<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Dermatology, University of Münster, Germany

<sup>b</sup>Division of Immunogenetics, Tumor Immunology Program, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany



# Lupus subacuto variante papulosquamosa





# The Modified Gilliam Classification of the skin lesions associated of LE

## I. LE-specific skin disease (syn. cutaneous LE)

### A. Chronic cutaneous LE (CCLE)

1. Classic discoid LE
  - a. Localized CLE
  - b. Generalized DLE
2. Hypertrophic/verrucous DLE
3. Lupus profundus/lupus panniculitis
4. Mucosal DLE
  - a. Oral DLE
  - b. Conjunctival DLE
5. LE tumidus (papulomucinous LE)
6. Chilblain LE
7. Lichenoid DLE (LE/lichen planus overlap)

### B. Subacute cutaneous LE

1. Annular SCLE
2. Papulosquamous/psoriasiform
3. Less common variants (pityriasiform, erythrodermic, exanthematous, vesiculo-pustular, toxic epidermal necrolysis-like [TEN]-like, erythema multiforme-like [Rowell's syndrome overlap], pityriasis rosea-like, acral annular, and poikilodermatous)

### C. Acute cutaneous LE

1. Localized (malar rash; butterfly rash)
2. Generalized acute cutaneous LE (« SLE rash »)
3. TEN-like

## II. LE-nonspecific skin disease

### A. Cutaneous vascular disease

1. Vasculitis
  - a. Leukocytoclastic vasculitis
    - i. Palpable purpura
    - ii. Urticarial vasculitis
2. Vasculopathy
  - a. Degos' disease like lesions
  - b. Secondary atrophie blanche
3. Periungual telangiectasia
4. Livedo reticularis
5. Thrombophlebitis
6. Raynaud's phenomenon
7. Erythromelalgia

### B. Non scarring alopecia

1. "Lupus hair"
2. Telogen effluvium
3. Alopecia areata

### C. Sclerodactyly

### D. Rheumatoid nodules

### E. Calcinosis cutis

### F. LE-nonspecific bullous lesions

### G. Urticaria

### H. Papulonodular mucinosis

### I. Cutis laxa/anetoderma

### J. Acanthosis nigricans

### K. Erythema multiforme

### L. Leg ulcers

### M. Lichen planus





# FENOMENO DI RAYNAUD

- ✓ Alterazione colorito bifasica (pallore/cianosi o cianosi/eritema)
- ✓ Può interessare parte di un dito, dito intero, più dita
- ✓ >> mani, piedi
- ✓ <<naso, orecchie, lingua
- ✓ Si associa a dolore, parestesie, intorpidimento motorio funzionale
- ✓ Durata variabile: minuti-ore



**Primario:** in assenza di malattie sottostanti

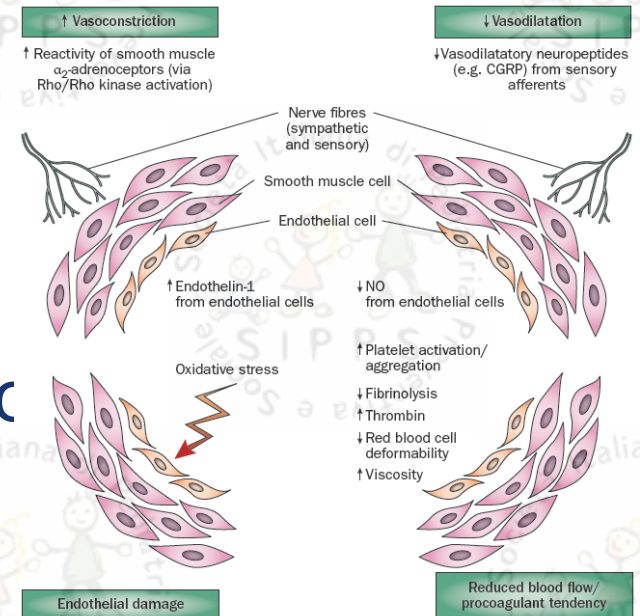
**Secondario:** sintomo di una malattia autoimmune sistemica



# FENOMENO DI RAYNAUD SECONDARIO

## DISORDINI REUMATOLOGICI ASSOCIATI

- 61-70% Sclerodermia Sistemica
- 58% Connettivite mista
- 15% Lupus Eritematoso Sistemico
- 10% Sindrome di Sjögren



Zulian F. et al. Arthritis 2007 Mar 15;57(2):203-12

The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis.

Rigante D. et al. Pediatr. Dermatol. 2017 May;34(3):235-239.

Handy Hints About Raynaud's Phenomenon in Children: A Critical Review



# Livedo reticularis

Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi

TROMBOSI ARTERIOSE E/O VENOSE RICORRENTI

Trombocitopenia

Titoli medio-alti di anti-cardiolipina, anti-B2GPI





# LES MODALITÀ DI ESORDIO

- Sintomi costituzionali: astenia, anoressia, calo ponderale, febbre
- Manifestazioni cutanee: rash malare
- Manifestazioni articolari
- Sierositi
- Manifestazioni ematologiche:  
anemia emolitica, leucopenia, piastrinopenia

# LES MANIFESTAZIONI MUSCOLO-SCHELETRICHE

Artralgie e artrite associate o meno a tenosinovite

Artrite tipicamente non erosiva (simmetrico le piccole articolazioni di mani e piedi)

Dolore e tumefazione articolare non particolarmente pronunciati

Sublussazioni multiple delle articolazioni: fibrosi delle strutture capsulari peri-articolari no sinovite infiammatoria (artropatia di Jaccoud)

Miosite infiammatoria infrequente. Miopatia con astenia e mialgie (da steroidi)



# LES NEFRITE

La nefrite è non soltanto più frequente nel LES del bambino rispetto a quello dell'adulto, ma potenzialmente più grave e con un rischio maggiore di sviluppare un danno irreversibile

Quando non è già presente all'esordio, l'interessamento renale compare, nella maggior parte dei casi, nei primi due anni di malattia e la nefrite è talora l'unica manifestazione clinica

Poichè nè i comuni parametri di laboratorio nè la sintomatologia clinica sono indicatori affidabili del quadro isto-patologico, la biopsia renale è sempre raccomandabile





# TAKE HOME MESSAGE

- I dati dell'epidemiologia delle malattie autoimmuni sostengono una predominanza femminile variabile nella maggior parte delle condizioni
- Il sistema immunitario umano presenta dimorfismo sessuale e le risposte immunitarie di base differiscono tra femmine e maschi in termini di produzione di anticorpi e di risposte cellulari
- Gli ormoni sessuali sono stati inizialmente suggeriti per indurre la suscettibilità femminile a causa dei loro effetti sulla produzione di citochine, sulla maturazione delle cellule B, sull'homing dei linfociti e sulla presentazione dell'antigene. I dati sugli ormoni sessuali nell'autoimmunità sono comunque inconcludenti e non sufficienti a spiegare la differenza di genere
- L'inattivazione casuale del cromosoma X che avviene nelle prime fasi dell'embriogenesi femminile e gli miRNA X linked, che sfuggono all'inattivazione o sono soggetti a un disturbo di inattivazione X possono influenzare la risposta immunitaria nelle donne

**Maris Onlus**

malattie reumatiche infantili

**GRAZIE DELL'ATTENZIONE**



[Home](#)

[DIVENTA SOCIO](#)

[Rubrica](#)

[TAKE CARE](#)

[Chi siamo](#)

[Foto e video](#)

[DONA ORA](#)

[Contattaci](#)





# Lupus

## Diffuse alveolar haemorrhage as initial presentation of systemic lupus erythematosus: a case report

M E Cucuzza, S D Marino, L Schiavone, P Smilari, F Filasco, P Barone

Show less ^

First Published June 7, 2017 | Case Report |

 Check for updates

<https://doi.org/10.1177/0961203317713144>

