- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.4 Sat, 12 Jul 2025, 11:51:54

Le differenze di genere in reumatologia e il punto di vista della SIR

Angela Tincani, Maria Chiara Gerardi, Micaela Fredi, Laura Andreoli per conto del Gruppo di Studio "Medicina di Genere" della Società Italiana di Reumatologia (SIR)

Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università di Brescia

Introduzione

È stata ampiamente descritta l'esistenza di una diversa prevalenza delle malattie reumatiche (MR) tra donne e uomini. I dati evidenziano una forte disparità di genere a favore delle donne in alcune malattie autoimmuni sistemiche come il lupus eritematoso sistemico (LES) e la sindrome di Sjogren (SS) (con un rapporto donne/uomini di 9:1). Anche l'artrite reumatoide (AR) presenta una maggiore prevalenza nelle donne, che hanno una probabilità di sviluppare la malattia rispetto agli uomini da due a tre volte più elevata. Altre MR, come la spondilite anchilosante (SA), sono invece più frequenti negli uomini. Mentre le differenze di genere sono ormai evidenti, i meccanismi alla base di tali differenze non sono ancora ben conosciuti. La causa sembrerebbe multifattoriale ossia determinata da diversi fattori, come una diversa regolazione del sistema immunitario, un differente patrimonio genetico legato al cromosoma X, un effetto degli ormoni sessuali e un'esposizione a fattori ambientali diversi[1]. Un crescente numero di evidenze, inoltre, dimostra che le MR sono clinicamente diverse tra donne e uomini e necessitano pertanto un differente approccio clinico e terapeutico.

Aspetti riproduttivi

Un altro elemento da tenere in considerazione è il fatto che la maggior parte delle MR colpisce principalmente donne in età fertile. Diventa pertanto fondamentale affrontare con le pazienti temi legati alla riproduzione. La fertilità nelle donne con MR sembrerebbe ridotta rispetto a donne sane della stessa età. La causa sembrerebbe multifattoriale e legata all'attività della malattia, alle terapie, alla compromissione della funzione sessuale nonché a scelte personali. Dati sulla fertilità nei pazienti con MR di sesso maschile sono scarsi, mentre i dati relativi agli effetti dei farmaci antireumatici sulla fertilità sono scarsi per entrambi i sessi[2]. Nei soggetti di sesso femminile, vi è particolare preoccupazione per gli effetti della gravidanza sulla malattia materna, per l'impatto dell'attività materna sulla salute del feto e per la sicurezza dei farmaci antireumatici in gravidanza. Le pazienti con MR possono andare incontro a una riacutizzazione di malattia durante la gravidanza e tale rischio cambia a seconda della patologia. L'AR e l'artrite idiopatica giovanile (AIG) tendono a migliorare spontaneamente nella maggior parte delle pazienti, anche se con minore frequenza rispetto a quanto descritto in passato. Le spondiloartriti (SpA) tendono a rimanere stabili o peggiorare, ma la letteratura a riguardo è scarsa. Il LES può riacutizzarsi nel 50% dei casi, con un possibile interessamento degli organi maggiori in quasi il 25% dei casi. L'effetto di altre connettiviti sulla gravidanza, o *viceversa*, è stato meno studiato. Sebbene le vasculiti sistemiche non sembrino peggiorare, una riacutizzazione di tali patologie in gravidanza può essere gravata da complicanze molto serie. Dall'altra parte, alcune MR come il LES e la sindrome da antifosfolipidi presentano un aumentato rischio di aborti spontanei/morti fetali, parti prematuri e ritardo di crescita intrauterino. Inoltre, la presenza degli anticorpi anti-Ro/SSA e anti-La/SSB aumenta il rischio di lupus neonatale nel nascituro. Per queste ragioni, una valutazione della madre in fase preconcezionale è fondamentale per consentire una pianificazione ottimale della gravidanza (in corso di remissione o malattia stabile nei 6 mesi precedenti), una caratterizzazione del profilo autoanticorpale materno, una valutazione delle comorbilità e l'aggiustamento dei farmaci[3].

L'effetto del genere sulla presentazione clinica e sulla progressione di malattia

Così come la prevalenza varia a seconda del genere, anche la gravità delle MR, ovvero la gravità dei sintomi e il grado di disabilità, può differire tra i due sessi. Una differenza, questa, che è tuttavia difficile da definire, vista la bassa prevalenza di tali malattie nella popolazione generale. Secondo l'analisi di due coorti indipendenti di pazienti con SS primaria, una svedese e l'altra italiana, circa la metà dei pazienti di sesso maschile presentava alla diagnosi più di una manifestazione extraghiandolare, suggerendo una forma più severa nel sesso maschile, indipendentemente dal minore rischio che gli uomini hanno di sviluppare la malattia[4]. Da una metanalisi condotta su un totale di 11.934 pazienti con LES, gli uomini rispetto alle donne presentano con maggiore frequenza un coinvolgimento renale, sierositi, pleuriti, trombocitopenia e titoli elevati di anticorpi anti-DNA a doppia elica[5]. Un'altra metanalisi ha evidenziato sempre negli uomini una maggiore percentuale di crisi convulsive conseguenti a un interessamento neuropsichiatrico[6]. Secondo uno studio americano, tra i pazienti con LES gli uomini presentano una malattia clinicamente più severa con una maggiore probabilità di malattie cardiovascolari e renali, mentre le pazienti di sesso femminile sono più facilmen-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.4 Sat, 12 Jul 2025, 11:51:54

te soggette a infezioni delle vie urinarie, ipotiroidismo, depressione, reflusso esofageo, asma e fibromialgia[7]. Nell'ambito di un'ampia coorte internazionale multicentrica di pazienti con LES, l'aumentata mortalità era associata al sesso femminile[8] e osservazioni simili sono state riportate anche in una popolazione spagnola[9]. Fra le artriti croniche, l'AR sembra clinicamente più severa nelle donne, le quali mostrano un'attività di malattia basale più elevata e una maggiore disabilità, associate a percentuali di remissione della malattia inferiori, come sottolineato da numerosi studi[10-14]. Nonostante una malattia clinicamente peggiore, la maggior parte degli studi pubblicati non ha riportato differenze nella progressione radiografica riconducibili al sesso.

Nelle SpA assiali, benché gli studi siano pochi e alcuni abbiano fornito risultati non conclusivi, sembrerebbe esserci una diversa distribuzione del dolore. Nelle donne, il dolore sembra interessare più spesso il rachide, le ginocchia e le anche, mentre il dolore a livello delle articolazioni periferiche è più comune tra gli uomini[15,16]. Sono state riportate inoltre differenze anche riguardo alle manifestazioni extra-articolari; entesite e malattia infiammatoria intestinale sembrano più frequenti nelle donne, mentre l'uveite anteriore acuta negli uomini. Inoltre, le donne hanno un carico di malattia più elevato e una qualità della vita significativamente peggiore rispetto a quanto si osserva negli uomini. La progressione radiografica sembra invece più grave negli uomini rispetto alle donne. Nonostante la minore presenza di alterazioni radiologiche rispetto agli uomini, le SpA nelle donne sono caratterizzate da un'attività di malattia più elevata e da un peggiore declino funzionale[15,16].

L'effetto del genere sulle comorbilità nelle malattie reumatiche

I dati indicano dunque che il genere può influenzare il profilo clinico e la progressione delle MR, ma è altresì importante notare che la presenza di altre comorbilità potrebbe influenzare il decorso della malattia. Nell'ambito dello studio GENIRA, un progetto finalizzato allo studio delle differenze di genere nei pazienti con AR e del modo in cui queste influiscono sulla malattia, 70 pazienti con AR di entrambi i sessi sono stati studiati in maniera trasversale. Le donne con AR presentano livelli di disabilità e una qualità di vita significativamente peggiori rispetto agli uomini. In questo caso, però, le differenze potrebbero essere spiegate dalla presenza di comorbilità associate al genere femminile come la depressione e l'osteoporosi, piuttosto che dal genere in sé[17]. In una coorte americana di pazienti affetti da gotta, le donne sono più anziane e con un maggior numero di comorbilità e fattori di rischio diversi rispetto agli uomini (nelle donne più frequentemente l'assunzione di diuretici, negli uomini fattori legati all'alimentazione)[18]. Un ampio studio svedese ha mostrato che tutti i pazienti con gotta presentano un numero elevato di comorbilità alla diagnosi rispetto ai soggetti di controllo della popolazione generale a cui erano stati appaiati; tali comorbilità sono più frequenti nelle donne, e in particolare l'uso di diuretici e l'obesità[19].

L'effetto del genere sulla percezione della malattia

La diversa percezione della malattia potrebbe essere un'area fertile di ricerca e una delle possibili cause della disparità di genere osservata nelle MR. Le differenze nella gravità di malattia potrebbero riflettere una diversa percezione della malattia stessa. Infatti, le donne presentano un maggior numero di sintomi e punteggi peggiori nella maggior parte dei questionari[20], compresi quelli relativi al dolore[21], alla depressione e ad altri domini correlati alla salute[22,23], il che può condizionare negativamente la misura dell'attività della malattia e amplificare la disparità di genere nell'espressione clinica delle MR.

Nell'ambito di un ampio studio internazionale condotto in pazienti con LES, sono state valutate le differenze di genere nella qualità della vita. Mentre gli uomini mostrano un peggiore andamento nel dominio relativo al sostegno sociale, le donne – specialmente quelle in età fertile – ottengono punteggi peggiori nei domini correlati alla sintomatologia lupica e agli aspetti riproduttivi[24].

L'effetto del genere sul trattamento

Se le differenze di genere nella prevalenza delle malattie reumatiche sono ormai note, non esiste alcuno studio su possibili differenze nel metabolismo dei farmaci antireumatici tra uomini e donne. I dati ottenuti da diversi registri europei hanno dimostrato una minore percentuale di risposta al trattamento con farmaci Anti-Tumor Necrosis Factor (Anti-TNF)alfa e una maggiore percentuale di sospensione di tali farmaci nelle donne con AR rispetto agli uomini[25-29]. Anche nelle SpA assiali, l'efficacia degli anti-TNFalfa è inferiore nelle donne rispetto agli uomini[30]. I fattori predittivi di una buona risposta al trattamento con gli anti-TNFalfa, tra cui la presenza dell'HLA-B27, l'assenza di entesite, la breve durata di malattia e l'essere naïve agli anti-TNFalfa, sono associati negativamente con il genere femminile. Anche la maggiore percentuale di grasso corporeo nelle donne e gli ormoni femminili potrebbero contribuire alla minore risposta agli anti-TNFalfa. Inoltre, tra le donne, l'aderenza alla terapia è minore e il passaggio da un anti-TNFalfa a un altro è più frequente[30]. Queste differenze potrebbero spiegare la minore risposta al trattamento e gli esiti poco favorevoli nelle donne con SpA assiali. Ad oggi, non esistono trattamenti specifici per i diversi generi. Vi sono però aspetti particolari da considerare per il genere femminile, legati al rischio che i farmaci possano avere effetti collaterali sulle funzioni riproduttive e/o essere escreti nel latte materno e quindi passare al bambino durante l'allattamento al seno. Sulla base di una revisione sistematica della letteratura e dei dati di sicurezza provenienti da diversi registri, la European League Against Rheumatism (EULAR) ha recente-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.4 Sat, 12 Jul 2025, 11:51:54

mente pubblicato le proprie raccomandazioni sui farmaci antireumatici compatibili con la gravidanza e l'allattamento[31].

Il punto di vista della Società Italiana di Reumatologia

In questi ultimi anni la medicina di genere è nata come nuovo approccio che punta a riconoscere e analizzare le differenze basate sul genere in relazione a numerosi aspetti: anatomico, sierologico, biologico, funzionale, sociale e di risposta ai trattamenti[32]. Nel 2016, all'interno della Società Italiana di Reumatologia (SIR) è stato costituito il Gruppo di Studio 'Medicina di Genere' allo scopo di studiare come le malattie reumatiche differiscono tra uomini e donne in termini di prevenzione, segni clinici, approccio terapeutico, prognosi, impatto psicologico e sociale. Particolare attenzione è stata dedicata agli aspetti riproduttivi, come la gravidanza e l'allattamento.

È stato redatto un opuscolo destinato alle pazienti al fine di evidenziare alcuni aspetti essenziali legati alle questioni riproduttive e alla gravidanza nelle donne con MR e rendere così più facile la comunicazione tra medico e paziente. L'opuscolo contiene informazioni semplici e chiare in merito a salute riproduttiva, fertilità, contraccezione, concepimento, crescita dei figli, sicurezza dei farmaci durante la gravidanza e l'allattamento.

Il Registro Lu.Ne è un progetto in corso che ha lo scopo di raccogliere tutti i casi di blocco cardiaco congenito autoimmune, una rara sindrome provocata dal trasferimento transplacentare degli anticorpi anti-Ro/SSA e anti-La/SSB materni al feto, afferenti ai diversi centri italiani di reumatologia.Nel maggio 2018 è stato avviato uno studio di coorte prospettico, multicentrico sulla gravidanza nelle malattie reumatiche (P-RHEUM.it). L'obiettivo primario dello studio sarà quello di valutare l'esito materno-fetale di gravidanze seguite prospetticamente in donne con MR, al fine di identificare fattori di rischio per complicanze ed esplorare l'effetto del trattamento farmacologico e del monitoraggio multidisciplinare nel minimizzare l'impatto della MR sull'esito della gravidanza stessa.

Una collaborazione tra la SIR e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha portato allo sviluppo di un programma di sensibilizzazione e informazione della popolazione generale sulle malattie reumatiche in una prospettiva di genere, con particolare attenzione alle implicazioni durante la gravidanza e all'indicazione di fonti certificate di informazioni per i cittadini e i pazienti che desiderano saperne di più sulle MR in modo semplice e interattivo (per esempio, attraverso i social network). Nell'ambito di questo progetto è stato creato un video che affronta le paure più comuni delle donne con MR riguardo alla gravidanza. Il video è disponibile sulla pagina Facebook di "ISSalute"[33]. SIR e ISS stanno ora collaborando a un progetto per creare un link alla pagina web dello studio P-RHEUM.it sulla piattaforma online "ISSalute", in modo tale che più pazienti con MR possano essere raggiunte su tutto il territorio nazionale e venire a conoscenza dell'esistenza degli ambulatori dedicati alla gravidanza nelle MR, ai quali possono rivolgersi per una presa in carico e, se lo desiderano, per partecipare allo studio.

Conclusioni

Nel complesso, le conoscenze sulle differenze di genere nelle MR sono in rapido aumento. Le donne e gli uomini si differenziano a molti livelli, da quello molecolare (per esempio, a livello genetico), a quello sociale (per esempio, nelle abitudini e nell'esposizione a fattori ambientali diversi). Non esiste una spiegazione univoca per le profonde differenze che si osservano tra i due sessi nelle MR. Diverse cause – comprese quelle genetiche, cellulari, istologiche, ormonali, ambientali – sono possibili. L'influenza che il genere esercita sulla malattia, approcci clinici e terapeutici diversi in base al sesso sono un'importante area di ricerca. L'obiettivo per il prossimo futuro è arrivare a una migliore comprensione dei meccanismi della malattia e individuare approcci terapeutici più appropriati associati a una prognosi a lungo termine più favorevole per i pazienti di entrambi i sessi.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano il Presidente della Società Italiana di Reumatologia, il Prof Mauro Galeazzi, per il sostegno agli studi sulle questioni legate alla Medicina di Genere.

Bibliografia

1. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. Front Neuroendocrinol 2014; 35 (3): 347-69.
2. Østensen M. Sexual and reproductive health in rheumatic disease. Nat Rev Rheumatol 2017; 13 (8): 485-93.
3. Østensen M. Preconception Counseling. Rheum Dis Clin North Am 2017; 43 (2): 189-99.
4. Ramírez Sepúlveda JI, Kvarnström M, Brauner S, Baldini C, Wahren-Herlenius M. Difference in clinical presentation between women and men in incident primary Sjögren's syndrome. Biol Sex Differ 2017; 8: 16.
5. Boodhoo KD, Liu S, Zuo X. Impact of sex disparities on the clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2016; 95: e4272.
6. Tan TC, Fang H, Magder LS, Petri MA. Differences between male and female systemic lupus erythematosus in a multiethnic population. J Rheumatol 2012; 39 (4): 759-69.
7. Crosslin KL, Wiginton KL. Sex differences in disease severity among patients with systemic lupus erythematosus. Gend Med 2011;8 (6): 365-71.
8. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2006; 54 (8): 2550-7.
9. Ruiz E, Ramalle-Gómara E, Elena Á, Quiñones C, Alonso V, Posada M, Spain RDR Working group. Trends in systemic lupus erythematosus

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.4 Sat, 12 Jul 2025, 11:51:54

mortality in Spain from 1981 to 2010. Lupus 2014; 23 (4): 431-5.
10. Kuiper S, van Gestel AM, Swinkels HL, de Boo TM, da Silva JA, van Riel PL. Influence of sex, age, and menopausal state on the course of early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2001; 28 (8): 1809-16.
11. Tengstrand B, Ahlmén M, Hafström I. The influence of sex on rheumatoid arthritis: a prospective study of onset and outcome after 2 years. J Rheumatol 2004; 31 (2): 214-22.
12. Iikuni N, Sato E, Hoshi M, et al. The influence of sex on patients with rheumatoid arthritis in a large observational cohort. J Rheumatol 2009; 36 (3): 508-11.
13. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, Kautiainen H, Makinen H, Gogus F, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. Arthritis Res Ther 2009; 11 (1): R7.
14. Jawaheer D, Messing S, Reed G, Ranganath VK, Kremer JM, Louie JS, et al. Significance of sex in achieving sustained remission in the consortium of rheumatology researchers of North America cohort of rheumatoid arthritis patients. Arthritis Care Res 2012; 64 (12): 1811-8.
15. Tournadre A, Pereira B, Lhoste A, Dubost JJ, Ristori JM, Claudepierre P, et al. Differences between women and men with recent-onset axial spondyloarthritis: results from a prospective multicenter French cohort. Arthritis Care Res 2013; 65 (9): 1482-9.
16. Roussou E, Sultana S. Spondyloarthritis in women: differences in disease onset, clinical presentation, and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity and Functional indices (BASDAI and BASFI) between men and women with spondyloarthritides. Clin Rheumatol 2011; 30 (1): 121-7.
17. Aurrecoechea E, Llorca Díaz J, Diez Lizuain ML, McGwin G Jr, Calvo-Alen J. Gender-associated comorbidities in rheumatoid arthritis and their impact on outcome: data from GENIRA. Rheumatol Int 2017; 37 (4): 479-85.
18. Harrold LR, Etzel CJ, Gibofsky A, Kremer JM, Pillinger MH, Saag KG, et al. Sex differences in gout characteristics: tailoring care for women and men. BMC Musculoskelet Disord 2017; 18 (1): 108.
19. Drivelegka P, Sigurdardottir V, Svärd A, Jacobsson LTH, Dehlin M. Comorbidity in gout at the time of first diagnosis: sex differences that may have implications for dosing of urate lowering therapy. Arthritis Res Ther 2018; 20 (1): 108.
20. Barsky AJ, Peekna HM, Borus JF. Somatic symptom reporting in women and men. J Gen Intern Med 2001; 16 (4): 266-75.
21. Keogh E, Herdenfeldt M. Gender, coping and the perception of pain. Pain 2002; 97 (3): 195-201.
22. Loge JH, Kaasa S. Short Form 36 (SF-36) Health Survey: normative data from the general Norwegian population. Scand J Soc Med 1998; 26 (4): 250-8.
23. Bowling A, Bond M, Jenkinson C, Lamping D. Short Form 36 (SF-36) Health Survey questionnaire: which normative data should be used? Comparisons between the norms provided by the Omnibus Survey in Britain, the Health Survey for England and the Oxford Healthy Life Survey. J Public Health 1999; 21 (3): 255-70.
24. Jolly M, Sequeira W, Block JA, Toloza S, Bertoli A, Blazevic I, et al. Gender Differences in Quality of Life in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Care Res 2018; Apr 25. doi: 10.1002/acr.23588. *[Epub ahead of print]*.
25. Jawaheer D, Olsen J, Hetland ML. Sex differences in response to anti-tumor necrosis factor therapy in early and established rheumatoid arthritis: results from the DANBIO registry. J Rheumatol 2012; 39 (1): 46-53.
26. Flouri I, Markatseli TE, Voulgari PV, Boki KA, Papadopoulos I, Settas L, et al. Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: low rates of remission and 5-year drug survival. Semin Arthritis Rheum 2013; 43 (4): 447-57.
27. Markenson JA, Gibofsky A, Palmer WR, et al. Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis: observations from the RADIUS registry. J Rheumatol 2011; 38 (7): 1273-81.
28. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DPM, The BSR Biologics Register. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Rheumatology 2006; 45 (12): 1558-65.
29. Neovius M, Arkema EV, Olsson H, Eriksson JK, Kristensen LE, Simard JF, Askling J, ARTIS Study Group. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. Ann Rheum Dis 2015; 74 (2): 354-60.
30. Rusman T, van Vollenhoven RF, van der Horst-Bruinsma IE. Gender differences axial spondyloarthritis: women are not so lucky. Curr Rheumatol Rep 2018; 20 (6): 35.
31. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis 2016; 75 (5): 795-810.
32. Baggio G, Corsini A, Floreani A, Giannini S, Zagonel V. Gender medicine: a task for the third millennium. Clin Chem Lab Med 2013; 51 (4): 713-27.
33. Disponibile online al seguente indirizzo: https://www.facebook.com/ISSalute/videos/2048257532084068/. Ultima consultazione 11 luglio 2018.