

Significato clinico degli anticorpi anti-midbody

L. Bettoni, P. Perini, B. Milanese

Dipartimento Medicina di Laboratorio, A.O. Desenzano del Garda (BS)

Riassunto

Lo studio si propone di analizzare le caratteristiche cliniche e l'evoluzione in 36 mesi di 7 pazienti con positività persistente per anticorpi anti-midbody ad alto titolo.

Il quadro clinico iniziale era compatibile con connettivopatia indifferenziata in fase "early" e pertanto le pazienti sono state sottoposte a terapia continuativa con idrossiclorochina.

Dopo 36 mesi il quadro clinico è rimasto pressoché sovrapponibile pur delineandosi una chiara "impronta sclerodermica".

Come emerso da altri casi riportati in letteratura la presenza di anticorpi anti-midbody pare essere correlabile ad uno stato pre-sclerodermico.

Summary

Clinical significance of anti-midbody antibodies

The aim of our study is to analyze the clinical features and the evolution in 36 months of 7 patients with confirmed serological positivity for anti-midbody antibodies at high titre.

Initial clinical diagnosis was "early" undifferentiated connective tissue disease, and patients were treated with continuous therapy based on hydroxychloroquine.

After 36 months, the clinical features of the patients were similar to baseline, even if with typical scleroderma-like signs.

According to some other cases in literature, the presence of anti-midbody antibodies seems to be related to pre-systemic sclerosis.

Key-words: anti-midbody, UCTD, scleroderma.

Nella diagnostica fluoroscopica delle patologie autoimmuni sistemiche la presenza di quadri mitotici, quali anti-fuso mitotico (NUMA e HsEg5), anti-corpo intermedio (midbody), anti-centriolo e anti-CENP-F, è abbastanza rara e ancora oggi con una correlazione clinica non esattamente definita¹.

Già nella metà degli anni '80 due gruppi distinti, peraltro, segnalavano la presenza di anticorpi anti-midbody in pazienti affetti da malattia di Raynaud e sclerosi sistemica progressiva^{2,3}.

Più recentemente Tausche et al hanno descritto un caso di un paziente nel quale la positività per anti-midbody pareva rivelarsi suggestiva di una forma "frusta" di sclerodermia⁴.

Nel nostro studio sono state valutate clinicamente e prospetticamente, per un periodo di 36 mesi, 7 pazienti di sesso femminile, giunte al nostro ambulatorio

immuno-reumatologico per fenomeno di Raynaud nel periodo 2003-2005, che presentavano una positività isolata per anticorpi anti-nucleo a pattern midbody, confermata in almeno 2 distinti controlli, con titolo uguale o maggiore a 1:160. L'età media delle pazienti era di 33.2 anni (range 29-39).

Al momento della prima valutazione, le pazienti presentavano le seguenti caratteristiche cliniche: Raynaud alle mani (7/7 pazienti), dita edematose o "puffy fingers" (5/7), artralgie (5/7), astenia (5/7), disfagia (1/7). Nessuna di esse presentava lesioni trofiche acroposte.

Non sono emerse a livello anamnestico patologie (in particolare sono state escluse la sindrome dello stretto toracico, gammopatie monoclonali, arteriopatie obliteranti, trombocitosi o policitemia vera), abitudini voluttuarie (fumo), aspetti lavorativi (esposizione a vibrazioni o cloruro di vinile) o farmaci (beta bloccanti) di

potenziale rilievo nella genesi del fenomeno di Raynaud.

Tutte le pazienti sono state sottoposte inizialmente ad approfondimento diagnostico con capillaroscopia periungueale ed esami ematici.

La capillaroscopia ha documentato in 5/7 pazienti solo minime alterazioni aspecifiche, mentre le altre 2 pazienti presentavano uno "scleroderma pattern slow type" caratterizzato da presenza di anse giganti e allargate nel contesto di un "pettine" capillare di morfologia sostanzialmente conservato e da armonica riduzione numerica dei capillari in assenza di aree avascolari⁵.

Gli esami di routine e ormonali erano nella norma in tutte le pazienti, mentre dal punto di vista immunologico si evidenziava la persistente positività per anticorpi anti-midbody e, in 6 di esse, una lieve riduzione del C3.

I criteri diagnostici per sclerosi sistemica definiti dall'American College of Rheumatology⁶, così come i criteri modificati successivamente da LeRoy et al.⁷, non erano risultati soddisfatti.

Pertanto, mancando i necessari criteri, le pazienti sono state classificate come affette da connettivite indifferenziata (UCTD) in fase "early".

A tutte le pazienti è stata somministrata terapia con idrossiclorochina 200 mg/die, basandosi sulla decennale e ampiamente documentata efficacia e tollerabilità del farmaco nel trattamento delle malattie immunomediata^{8,9}. A scopo profilattico, è stato eseguito un monitoraggio semestrale del campo visivo.

Nel corso del "follow up" (36 mesi) si è evidenziata una normalizzazione dei valori di C3 in tutte le pazienti. In un caso si è notato uno "shift" fluoroscopico da anti-midbody ad anti-Scl-70, senza peraltro associate variazioni cliniche. Il quadro capillaroscopico è evoluto in tutte le pazienti verso uno "scleroderma pattern slow type".

Infine, dal punto di vista clinico, al termine del monitoraggio, le pazienti presentavano le seguenti caratteristiche: Raynaud alle mani stabile (7/7 pazienti), "puffy fingers" (7/7), astenia (5/7).

Le pazienti continuano, dopo 36 mesi, ad essere clinicamente inquadrate come affette da connettivite indifferenziata (UCTD) "ad impronta sclerodermica".

In conclusione, la presenza di anticorpi anti-midbody, nella nostra casistica, si correla ad uno stato pre-sclerodermico, caratterizzato da minime ma non significative evoluzioni verso una forma differenziata, nell'arco di 36 mesi. Ulteriori studi chiariranno se tali evidenze sono peculiari di questo "subset" di pazienti o se la capacità immunomodulante dell'idrossiclorochina può aver giocato un ruolo nella stabilizzazione di malattia.

Bibliografia

1. Grypiotis P, Ruffatti A, Tonello M, Winzler C, Radu C, Zampieri S, et al. Clinical significance of fluoroscopic patterns specific for the mitotic spindle in patients with rheumatic diseases. *Reumatismo* 2002; 54:232-7.
2. Senecal JL, Oliver JM, Rothfield N. Anticytoskeletal autoantibodies in the connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 1985; 28:889-98.
3. Fritzler MJ, Ayer LM, Gohill J, O'Connor C, Laxer RM, Humbel RL. An antigen in metaphase chromatin and the midbody of mammalian cells binds to scleroderma sera. *J Rheumatol* 1987; 14:291-4.
4. Tausche AK, Conrad K, Seidel W, Roch B. Anti-midbody antibodies as a possible predictive factor for a special limited or abortive form of systemic sclerosis? *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1237-8.
5. Maricq HR, Harper FE, Khan MM, Tan EM, Le Roy EC. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 1983; 1:195-205.
6. American Rheumatology Association. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association diagnostic and therapeutic criteria committee. *Arthritis Rheum* 1980; 23:581-90.
7. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15:202-5.
8. Fox R. Anti-malarial drugs: possible mechanism of action in autoimmune disease and prospects for drug development. *Lupus* 1996; 5(suppl 1):S4-10.
9. Sun S, Rao NL, Venable J, Thurmond R, Karlsson L. TLR7/9 antagonists as therapeutics for immune-mediated inflammatory disorders. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2007; 6:223-35.