

n.14
2020

Working Paper of Public Health

La serie di Working Paper of Public Health (WP) dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria è una serie di pubblicazioni online ed Open Access, progressiva e multi disciplinare in Public Health (ISSN: 2279-9761). Vi rientrano pertanto sia contributi di medicina ed epidemiologia, sia contributi di economia sanitaria e management, etica e diritto. Rientra nella politica aziendale tutto quello che può proteggere e migliorare la salute della comunità attraverso l'educazione e la promozione di stili di vita, così come la prevenzione di malattie ed infezioni, nonché il miglioramento dell'assistenza (sia medica sia infermieristica) e della cura del paziente. Si prefigge quindi l'obiettivo scientifico di migliorare lo stato di salute degli individui e/o pazienti, sia attraverso la prevenzione di quanto potrebbe condizionarla sia mediante l'assistenza medica e/o infermieristica finalizzata al ripristino della stessa.

Gli articoli pubblicati impegnano esclusivamente gli autori, le opinioni espresse non implicano alcuna responsabilità da parte dell'Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" di Alessandria.

La pubblicazione è presente in: Directory of Open Access Journals (DOAJ); Google Scholar; Academic Journals Database;

Comitato Scientifico:

Prof. Roberto Barbato

Dott.ssa Manuela Ceccarelli

Dott. Diego Gazzolo

Dott.ssa Federica Grosso

Prof. Marco Krengli

Prof.ssa Roberta Lombardi

Prof. Leonardo Marchese

Prof. Vito Rubino

Dott. Gioel Gabrio Secco

Dott. Paolo Tofanini

Dott. Giacomo Centini

Dott. Gianfranco Ghiazza

Dott.ssa Daniela Kozel

Dott. Marco Ladetto

Dott. Antonio Maconi

Dott. Alessio Pini Prato

Dott.ssa Mara Scagni

Dott.ssa Maria Elena Terlizzi

Dott.ssa Roberta Volpini

Comitato editoriale:

Dott. Antonio Maconi

Dott. Alfredo Muni

Dott.ssa Marinella Bertolotti

Responsabile:

Dott. Antonio Maconi

telefono: +39.0131.206818

email: amaconi@ospedale.al.it

Segreteria:

Mariateresa Dacquino, Marta Betti,

Mariasilvia Como, Laura Gatti

telefono: +39.0131.206192

email: mdacquino@ospedale.al.it; lgatti@ospedale.al.it

Norme editoriali:

Le pubblicazioni potranno essere sia in lingua italiana sia in lingua inglese, a discrezione dell'autore. Sarà garantita la sottomissione di manoscritti a tutti coloro che desiderano pubblicare un proprio lavoro scientifico nella serie di WP dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria, purché rientrino nelle linee guida editoriali. Il Comitato editoriale verificherà che gli articoli sottomessi rispondano ai criteri editoriali richiesti. Nel caso in cui lo si ritenga necessario, lo stesso Comitato editoriale valuterà l'opportunità o meno di una revisione a studiosi o ad altri esperti, che potrebbero o meno aver già espresso la loro disponibilità ad essere revisori per

il WP (i.e. peer review). L'utilizzo del peer review costringerà gli autori ad adeguarsi ai migliori standard di qualità della loro disciplina, così come ai requisiti specifici del WP. Con questo approccio, si sottopone il lavoro o le idee di un autore allo scrutinio di uno o più esperti del medesimo settore. Ognuno di questi esperti fornirà una propria valutazione, includendo anche suggerimenti per l'eventuale miglioramento, all'autore, così come una raccomandazione esplicita al Comitato editoriale su cosa fare del manoscritto (i.e. accepted o rejected).

Al fine di rispettare criteri di scientificità nel lavoro proposto, la revisione sarà anonima, così come l'articolo revisionato (i.e. double blinded).

Diritto di critica:

Eventuali osservazioni e suggerimenti a quanto pubblicato, dopo opportuna valutazione di attinenza, sarà trasmessa agli autori e pubblicata on line in apposita sezione ad essa dedicata.

Questa iniziativa assume importanza nel confronto scientifico poiché stimola la dialettica e arricchisce il dibattito su temi d'interesse. Ciascun professionista avrà il diritto di sostenere, con argomentazioni, la validità delle proprie osservazioni rispetto ai lavori pubblicati sui Working Paper of Public Health.

Nel dettaglio, le norme a cui gli autori devono attenersi sono le seguenti:

- I manoscritti devono essere inviati alla Segreteria esclusivamente in formato elettronico all'indirizzo e-mail dedicato
- A discrezione degli autori, gli articoli possono essere in lingua italiana o inglese. Nel caso in cui il manoscritto è in lingua italiana, è possibile accompagnare il testo con due riassunti: uno in inglese ed uno in italiano, così come il titolo;
- Ogni articolo deve indicare, le Keywords, nonché il tipo di articolo (i.e. Original Articles, Brief Reports oppure Research Reviews);
- L'abstract è il riassunto dell'articolo proposto, pertanto dovrà indicare chiaramente: Obiettivi; Metodologia;
- Risultati; Conclusioni;
- Gli articoli dovrebbero rispettare i seguenti formati: Original Articles (4000 parole max., abstract 180 parole max., 40 references max.); Brief Reports (2000 parole max., abstract 120 parole max., 20 references max., 2 tabelle o figure) oppure Research Reviews (3500-5000 parole, fino a 60 references e 6 tabelle e figure);
- I testi vanno inviati in formato Word (Times New Roman, 12, interlinea 1.5). Le note, che vanno battute in apice, non possono contenere esclusivamente riferimenti bibliografici. Inoltre, la numerazione deve essere progressiva;
- I riferimenti bibliografici vanno inseriti nel testo riportando il cognome dell'Autore e l'anno di pubblicazione (e.g. Calabresi, 1969). Nel caso di più Autori, indicare nel testo il cognome del primo aggiungendo et al; tutti gli altri Autori verranno citati nei riferimenti bibliografici alla fine del testo.
- I riferimenti bibliografici vanno elencati alla fine del testo in ordine alfabetico (e cronologico per più opere dello stesso Autore).

Nel sottomettere un manoscritto alla segreteria di redazione, l'autore accetta tutte le norme qui indicate.

n.14
2020

titolo

**AUMENTATA FREQUENZA DEGLI ANA
NELLA POPOLAZIONE ANZIANA:
UN DATO REALE O UN ARTEFATTO?**

title

**INCREASED FREQUENCY OF ANA IN
ELDERLY SUBJECTS: FACT OR ARTIFACT?**

autori

Maria Cristina Sacchi¹, Aldo Bellora², Stefania Tamiazzo¹

¹Settore di Autoimmunologia, Laboratorio Analisi, AO "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo", Alessandria

²Direttore SC Geriatria AO "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo", Alessandria

tipologia

Articolo - Original article

keywords

Anziani, Autoimmunità, Anticorpi anti-antigeni intracellulari

ABSTRACT

Obiettivi: valutare la frequenza degli anticorpi anti-antigeni intracellulari (ANA) nella popolazione anziana.

Metodologia: sono stati analizzati gli ANA in 1000 pazienti anziani mediante la metodica Immunofluorescenza Indiretta (IFI), che rappresenta, ancora oggi, il *gold standard* per la ricerca di questa tipologia di autoanticorpi.

Risultati: abbiamo valutato 1000 pazienti di età ≥ 75 anni, afferenti al nostro settore. Nel 29% dei casi abbiamo riscontrato una positività per gli ANA con titolo $\geq 1:160$.

Conclusioni: i motivi per cui, in questa tipologia di pazienti, ci sia un aumento della positività degli ANA non sono ancora noti. Questi risultati sono, quindi, l'espressione di un reale aumento di patologie reumatiche autoimmuni negli anziani (anticorpi predittivi) o possono dipendere dall'affinamento della nostra capacità diagnostica? Ulteriori indagini saranno necessarie per capire se tale positività sia dovuta alla presenza di altre patologie concomitanti e all'assunzione di farmaci o ad un vero incremento della positività per questa classe di autoanticorpi, che si tradurrebbe in un aumento d'insorgenza delle patologie autoimmuni.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the frequency of Antinuclear antibodies (ANA) positive in elderly patients.

Methodology: Ana test was evaluate in 1000 elderly patients with Indirect Immunofluorescence (IFI), which still represents the *gold standard* for the research of this type of autoantibodies.

Results: We enrolled 1000 elderly patients ≥ 75 years (75-97y) from September 2019 to April 2020. In 29% of patients we found a positive ANA with a title $\geq 1:160$.

Conclusions: Our results confirm the data present in the literature. The reasons because in these patients there is an increase in the positivity of ANA are not yet known. Therefore, are these results the expression of a real increase in autoimmune rheumatic diseases in the elderly (predictive antibodies) due to the presence of other concomitant pathologies and the intake of drugs or may they depend on the greater sensitivity of the latest generation diagnostic methods? More comprehensive studies are needed to better understand this phenomenon.

INTRODUZIONE

Le **malattie autoimmuni** rivestono un ruolo sempre più rilevante nella patologia umana. Queste infatti colpiscono il 5-10% della popolazione e tutti gli organi possono virtualmente fungere da bersaglio di una reazione autoimmune. Sono patologie rare, complesse nella classificazione e nella diagnosi, molto eterogenee sia per modalità di presentazione che per gravità, con quadri clinici che vanno da affezioni limitate ad un organo a forme con interessamento sistemico. Sono sostenute da un'autoaggressione da parte del sistema immunitario nei confronti di organi e cellule *self* dell'individuo (Betterle C *et al*, 2009). Negli ultimi anni sono stati compiuti notevoli sforzi per comprendere i meccanismi che conducono ad una selettiva rottura dello stato di tolleranza. Gli **anticorpi antinucleo** (ANA) rappresentano una vasta ed eterogenea popolazione anticorpale, soprattutto di classe IgG, diretta verso diversi componenti del nucleo cellulare (DNA, proteine ribonucleari, istoni, centromero). La presenza degli ANA può essere considerata quale marcatore di un processo autoimmune, non sempre è indice di malattia e permette di escludere altre condizioni con segni e sintomi simili.

La determinazione degli ANA rappresenta la prima tappa delle indagini sierologiche ai fini della diagnosi, della prognosi e/o del monitoraggio delle malattie autoimmuni sistemiche. Il dosaggio degli ANA è particolarmente sensibile, ma scarsamente specifico. Per questo motivo, il test ANA deve essere richiesto come supporto alla diagnosi in pazienti con caratteristiche cliniche suggestive di una patologia reumatica autoimmune. La positività per ANA in IFI ha un diverso peso diagnostico per le differenti malattie autoimmuni sistemiche e gli ANA possono essere riscontrati anche in patologie non autoimmuni (Tabella 1 e 2) (Kavanaugh A *et al*, 2000; Vaile JH *et al*, 2000).

Utili per la diagnosi	
Malattia	% Positività
LES	95-100
SSc	60-80
Talvolta utili per la diagnosi	
Malattia	% Positività
SS	40-70
OM/DM	30-80
Utili per il monitoraggio o per la prognosi	
Malattia	% Positività
Artrite Reumatoide giovanile (uveite)	20-50
Fenomeno di Raynaud	20-60
MCTD	100
Parte integrante per la diagnosi	
Malattia	% Positività
LES da farmaci	100
Epatite Autoimmune	100
Non utili per la prognosi	
Malattia	% Positività
AR	30-50
Scl Multipla	25
Porpora trombotica autoimm	10-30
Parenti di pazienti autoimm	5-25
M. Infettive	Varia
Neoplasie	Varia
Non utili per la diagnosi	
Malattia	% Positività
Imp. Silicone	15-25
Fibromialgia	15-25
M. Tiroide	30-50
LED	5-25

Tabella 1. Peso diagnostico/prognostico della positività per ANA .

Malattie infettive (ascessi cronici, tubercolosi, endocardite batterica subacuta, infezioni da virus di Epstein Bar etc)
In corso di neoplasie
In corso di terapie con farmaci noti per essere in grado di indurre questo tipo di autoanticorpi e non sempre con manifestazioni cliniche (procainamide, idralazina, isoniazide, clorpromazina, beta bloccanti etc..)
Parenti apparentemente sani di pazienti con malattie autoimmuni sistemiche
L'incidenza di positività per ANA aumenta dopo i 40 anni. ANA a basso titolo sono rinvenuti in circa il 18% di soggetti normali con età >65 anni, ma solo nel 4% della popolazione giovane

Tabella 2. ANA possono essere riscontrati in malattie non autoimmuni

Nella determinazione degli ANA, mediante IFI, si utilizza una diluizione iniziale di 1:80. Un titolo <1:80 va considerato negativo, un titolo di 1:80 basso positivo; un titolo maggiore o uguale a 160 positivo. I titoli anticorpali ANA tendono a presentarsi superiori alla norma in diverse condizioni, anche in soggetti normali, soprattutto se consideriamo la **popolazione anziana** e di **sexo femminile**. Gli ANA positivi si riscontrano nella popolazione sana con una frequenza del 10-20%. Gli ANA a basso titolo sono generalmente presenti nel 20-25% delle donne sane, sia anziane che di media età, negli uomini sono presenti invece solo nei soggetti anziani (Nilsson, 2006).

Soggetti anziani sani, presentano comunque livelli anticorpali inferiori rispetto a soggetti di pari età ma con patologie metaboliche e/o cardiovascolari, e uguali a quelli di soggetti sani di più giovane età (Juby, 1994). Sembrerebbe, quindi, che la prevalenza degli ANA sia legata alla senescenza ma anche alle condizioni di salute; infatti, con il progredire dell'età, in correlazione con le alterazioni nell'omeostasi e nella regolazione del sistema B linfocitario legato alla senescenza, potrebbe aumentare la positività degli ANA nei soggetti sani (Bizzaro, 2011).

METODOLOGIA

Sono stati analizzati gli ANA in 1000 pazienti anziani mediante la **metodica IFI** che rappresenta, ancora oggi, il *gold standard* per la ricerca di questa tipologia di autoanticorpi. L'IFI è capace di evidenziare autoanticorpi diretti verso antigeni specifici presenti in substrati diversi adesi su vetrino, costituiti da cellule in colture o da sezioni di tessuti animali, mediante l'utilizzo di anticorpi anti-immunoglobuline umane coniugati ad una sostanza fluorescente quale l'isotiocianato di fluorescina.

RISULTATI

Sono stati raccolti i dati di 1000 pazienti con età ≥ 75 anni, che hanno eseguito gli esami per la ricerca degli ANA nel periodo settembre 2019-aprile 2020. La popolazione studiata comprendeva 645 donne (64,5%) e 355 (35,5%) uomini. L'età media era 80 anni (range 75-97 anni). In 443 pazienti (44,3%) (322 donne vs 121 uomini, 73% vs 27%) si è riscontrata una positività per ANA con un titolo $\geq 1:80$ e in 140 di questi pazienti (31,6%) la presenza di due o più *pattern* differenti veniva identificata. Il **pattern** maggiormente osservato, in 191 dei 443 pazienti (43%) è stato quello **omogeneo**, seguito dal **citoplasmatico**. Gli ANA, con un titolo $\geq 1:160$, erano presenti in 290 pazienti (29%) e, anche in questo caso, il *pattern* più rappresentativo è stato quello omogeneo (tabella 3 e 4).

Titolo	%
1:80	34,5
1:160	34,5
1:320	16,3
1:640	7,5
$\geq 1:1280$	7,2

Tabella 3. Sieroprevalenza degli ANA nei pazienti positivi.

Pattern	%
Omogeneo	43,2
Citoplasmatico	24,8
Granulare	11,5
Nucleolare	2,9
Altro	17,6

Tabella 4. Distribuzione dei pattern ANA nei pazienti positivi in IFI.

CONCLUSIONE

I nostri risultati dimostrano che il 29% della popolazione esaminata presentava un **pattern ANA positivo** con un titolo $\geq 1:160$, come riportato in letteratura. Non sono ancora chiare le cause per cui nella popolazione anziana si assiste ad un aumento della positività per gli ANA. Una possibile spiegazione potrebbe dipendere: a) dalla presenza di **patologie concomitanti**; b) dall'assunzione di **farmaci** potenzialmente in grado di dare false positività; c) da una **maggiore sensibilità** delle ultime tecnologie impiegate per individuare gli ANA; d) dall'affinamento della nostra **capacità diagnostica**; e) da un vero **incremento della positività** per questa classe di autoanticorpi che si tradurrebbe in un reale aumento d'insorgenza delle patologie autoimmuni. E', infatti, dimostrato che le fisiologiche alterazioni dei meccanismi autoimmunitari sono un fattore predisponente lo sviluppo di patologie autoimmuni e, tra queste, di quelle di pertinenza reumatologiche (Bizzaro, 2011).

Sarebbe di fondamentale importanza che i dati laboratoristici venissero supportati da quelli clinici così da esaminare tutte le variabili che possono contribuire all'aumento della percentuale di positività per gli ANA nella popolazione sana.

BIBLIOGRAFIA

- Betterle C, Presotto F, Zanchetta R. Classificazione e fisiopatologia delle malattie autoimmuni organo-specifiche. In il laboratorio delle malattie autoimmuni d'organo, cap 1 pp1-13, 2009
- Bizzaro N. La malattia reumatica nel paziente anziano. Riv Ital Med Lab (2011) 7:113-121 doi 10.1007/s13631-011-0018-8.
- Kavanagh A, Russel T, Reveille J, *et al.* Guide lines for clinical use of the antinuclear antibody test and test for specific autoantibodies to nuclear antigens. Arch Pathol Lab Med 124: 71-81, 2000.
- Nilsson BO, Skogh T, Ernerudh J *et al.* Antinuclear antibodies in the oldest-old woman and men. J Autoimmunity 27:281-288, 2006.
- Juby AG, Davis P, McElhaney JE, Gravenstein S. Prevalence of selected autoantibodies in different elderly subpopulations. Br J Rheumatol 33:1121-1124, 1994.
- Vaile JH, Dike L, Kerani R, *et al.* Is high titre ANA specific for connective tissue disease? Clin Exp Rheumatol 4: 433-8, 2000.

pubblicazione
revisionata e
approvata
dicembre 2020

disponibile online
[www.ospedale.al.it/
working-papers-wp](http://www.ospedale.al.it/working-papers-wp)