

**CARATTERISTICHE CLINICHE E DI LABORATORIO IN 35 PAZIENTI
CON ANTICORPI ANTI-KI**

*Ilaria Cavazzana**, Franco Franceschini, Catia Vassalini, Elisabetta Danieli, Marzia Quinzanini,
Paolo Airò, Roberto Cattaneo.

Servizio di Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili, Brescia

Gli anticorpi anti-Ki (denominati anche SL) sono stati descritti per la prima volta nel 1981, in soggetti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e Sindrome di Sjögren (SS) (1). Riconoscono una proteina nucleare (Ki) a basso peso molecolare, codificata da geni altamente conservati nelle diverse specie (2-4). Diversi autori segnalano che gli anticorpi anti-Ki sono riscontrati nel 6-20% dei sieri di pazienti con LES (2, 5-9), ma anche in altre malattie autoimmuni sistemiche, come la Sclerosi Sistemica, connettivite mista e vasculiti (5,7). Il nostro lavoro ha voluto analizzare le caratteristiche cliniche di un gruppo di pazienti con anticorpi anti-Ki e definire la frequenza di tale specificità anticorpale nell'ambito della malattia lupica.

Pazienti e Metodi: abbiamo analizzato retrospettivamente il profilo clinico di 35 pazienti, seguiti presso un unico Servizio di Reumatologia, portatori di anticorpi anti-Ki. Tali autoanticorpi sono stati riscontrati con metodica di controimmuno-elettroforesi; i sieri sono stati selezionati tra tutti i sieri anti-ENA positivi archiviati presso il nostro laboratorio, che ha eseguito circa 40.000 determinazioni anti-ENA tra il 1984 e il 2004.

Risultati. Il gruppo era composto da 27 femmine e 8 maschi, con un'età media all'esordio di malattia di 38.9 anni (DS: 18 anni) e seguiti per un tempo medio di 9.4 anni (DS: 8.2 anni). Tutti i pazienti erano affetti da malattie autoimmuni sistemiche, come mostrato in tabella 1, tranne un soggetto che mostrava una crioglobulinemia mista associata ad infezione da HCV.

Tabella 1: diagnosi cliniche di 35 pazienti con anticorpi anti-Ki

	n. pazienti	%
LES	19	54.3
SS	6	17
Connettivite indifferenziata	3	9
Sclerosi Sistemica	1	3
Dermatomiosite	1	3
Connettivite mista	1	3
Sindrome da antifosfolipidi	1	3
Polimialgia reumatica	1	3
Epatite autoimmune	1	3
Crioglobulinemia mista	1	3

Caratteristiche cliniche.

La maggior parte dei soggetti presentava manifestazioni cutanee (60%) (rappresentate da rash malare "a farfalla", vasculite, lupus cutaneo subacuto o discoide), secchezza della mucosa congiuntivale (48%) e orale (31%), fenomeno di Raynaud (43%) e artralgie (37%). Meno frequentemente sono state osservate manifestazioni cliniche più gravi: in particolare episodi recidivanti di sierositi (pleuro-pericarditi) nel 14% dei casi, interessamento del sistema nervoso centrale in quattro pazienti, caratterizzato da ictus cerebri e da sindrome di Guillan-Barrè.

Inoltre 4 soggetti hanno eseguito una biopsia renale che ha dimostrato un quadro di glomerulonefrite proliferativa. Tra le alterazioni di laboratorio, sono stati riscontrati anticorpi anti-nucleo (100%), anti-DNA (60%), ipergammaglobulinemia IgG (50%) e Fattore Reumatoide (34%). Anticorpi anti-Ki sono stati trovati come unica specificità anticorpale in sette soggetti (20%), mentre negli altri 28 pazienti tali autoanticorpi erano associati ad altre specificità anti-nucleo, in particolare anti-DNA, anti-Ro e anti-La).

Gli anticorpi anti-Ki sono stati riscontrati in 19 soggetti tra i 318 pazienti con LES seguiti presso il nostro Centro: tale specificità autoanticorpale si trova quindi nel 6% dei sieri con LES. Tra i soggetti lupici con anti-Ki, abbiamo osservato una elevata frequenza di pazienti di sesso maschile (rapporto femmine-maschi pari a 2.8:1): confrontando tale rapporto con la distribuzione tra i sessi nel resto dei soggetti con LES (299 pazienti; rapporto F:M pari a 15.1), gli anti-Ki sono significativamente più rappresentati nei maschi affetti da LES (p: 0.0043). Confrontando i pazienti anti-Ki positivi con LES (19 casi) e i soggetti con altre malattie autoimmuni sistemiche (16 casi), abbiamo riscontrato una maggiore frequenza di manifestazioni cutanee, renali e neurologiche nel gruppo di LES, come mostrato in tabella 2. Tra le lesioni cutanee, la presenza di rash malare a farfalla è significativamente più frequente nei soggetti con LES (p: 0.0044); allo stesso modo, in questi pazienti gli anticorpi anti-Ki si trovano associati ad altri autoanticorpi (p: 0.0003), mentre nei pazienti con altre malattie autoimmuni è più frequente il riscontro di anticorpi anti-Ki come unica specificità autoanticorpale.

Tabella 2: confronto tra pazienti con LES e con altre malattie autoimmuni.

	LES n. 19 (%)	Non LES n. 16 (%)	p<
Cute	15 (79)	7 (43.7)	ns
<i>Rash malare</i>	11 (58)	1 (6)	0.0044
<i>Lupus cutaneo subacuto</i>	3 (16)	1 (6)	ns
<i>Lupus cutaneo discoide</i>	1 (5)	0	ns
<i>Vasculite cutanea</i>	4 (21)	5 (31)	ns
<i>Fotosensibilità</i>	6 (31.6)	6 (31)	ns
Afte orali	3 (16)	0	ns
Fenomeno Raynaud	8 (42)	7 (43.7)	ns
Artrite	5 (26)	2 (12.5)	ns
Sicca congiuntivale	7 (37)	10 (62.5)	ns
Sicca orale	3 (16)	8 (50)	ns
Sierosite	5 (26)	0	ns
Sistema nervoso centrale	3 (16)	1 (6)	ns
Nefrite	6 (31.6)	1 (6)	ns
Trombosi	1 (5)	2 (12)	ns
Leucopenia	4 (21)	3 (19)	ns
Anti-DNA	14 (76.7)	7 (44)	ns
Anti-Sm	2 (10)	2 (12.5)	ns
AntiCL/β ₂ GPI 2/LAC	5 (26)	5 (31)	ns
Anti-Ki+ altri autoanticorpi	18 (95)	5 (31)	0.0003

Conclusioni. Il nostro studio conferma il prevalente riscontro di anticorpi anti-Ki nell'ambito del LES e della SS (1, 5-9). Indipendentemente dalla diagnosi clinica, tali autoanticorpi si associano a manifestazioni cutanee e di sicca. Ciò nonostante, gli anti-Ki non vanno considerati un marcatore "benigno" di malattia, dato che si possono riscontrare anche in pazienti con manifestazioni renali e neurologiche (circa un terzo dei casi). Solo nel 20% dei pazienti gli anti-Ki rappresentano l'unica specificità anticorpale, mentre nel 80% di associano ad altri autoanticorpi (anti-DNA e anti-ENA), come già segnalato da altri autori (2,5,10). Gli anti-Ki sono riscontrati nel 6% di tutti i pazienti con LES (8,11), frequentemente in soggetti di sesso maschile (5).

Bibliografia

1. Harmon C, Peebles C, Tan EM. SL- a new precipitating system [abstract]. *Arthritis Rheum* 1981; 24 Suppl: S 122.
2. Bernstein RM, Morgan SH, Bunn CC, Gainey RC, Hughes GRV, Mathews MB. The SL autoantibody-antigen system: clinical and biochemical studies. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 353.
3. Tojo T, Kaburaki J, Hoyokawa M, Okamoto T, Tomii M, Homma M. Precipitating antibody to a soluble nuclear antigen 'Ki' with specificity for SLE. *Ryumachi* 1981; 21: 129.
4. Nikaido T, Shimada K, Shibata M, et al . Cloning and nucleotide sequence of cDNA for Ki antigen, a highly conserved nuclear protein detected with sera from patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1990; 79: 209-14.
5. Riboldi P, Asero R, Origgi L, Crespi S. The SL/Ki system in connective tissue diseases: incidence and clinical associations. *Clin Exp Rheum* 1987; 5: 29-33.
6. Boey ML, Peebles CL, Tsay G, Feng PH, Tan EM. Clinical and autoantibody correlations in Orientals with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 918-23.
7. Parodi A, Nigro A, Rebora A. Anti-SL/Ki antibody in a patients with a fatal connective tissue overlap disease. *Br J Dermatol* 1989; 121: 243-6.
8. Yamanaka K, Takasaki Y, Nishida Y, Shimada K, Shibata M, Hashimoto H. Detection and quantification of anti-Ki antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant Ki antigen. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 667-71.
9. Sakamoto M, Takasaki Y, Yamanaka K, Kodama A, Hashimoto H, Hirose S. Purification and characterization of Ki antigen and detection of anti-Ki antibody by enzyme-linked immunosorbent assay in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1554-62.
10. Wakasugi M, Sato T, Maruyama Y, Ueno M, Arakawa M. A case of systemic erythematosus diagnosed 7 years after epileptic seizure and developed chorea during prednisolone treatment. *Ryumachi* 1996; 36: 545-50.
11. Takasaki Y, Yano T, Hirokawa K et al. An epitope on Ki antigen recognized by autoantibodies from lupus patients shows homology with the SV 40 large T antigen nuclear localization signal. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 855-62.

**La Dott. Ilaria Cavazzana, del Servizio di Reumatologia e Immunologia Clinica di BRESCIA, è la vincitrice della quarta edizione del Premio di Studio Ivana Simonetti*