

## LAVORO ORIGINALE

# Alessitimia e pathway immunoendocrino nel lupus eritematoso sistemico e nell'artrite reumatoide\*

## *Alexithymia and immunoendocrine parameters in patients affected by systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis*

M. Vadacca, R. Bruni, F. Cacciapaglia, F. Serino, L. Arcarese, F. Buzzulini, G. Coppolino, A. Rigon, N. Terminio, A. Afeltra

Università Campus Bio-Medico, Roma, Area di Immunologia e Reumatologia

### SUMMARY

**Objective:** Aim of this study was to evaluate the prevalence of alexithymia in patients affected by SLE or RA and to investigate the correlation between alexithymia and immunoendocrine parameters (PRL, hGH, IL-6 and TNF- $\alpha$ ).

**Methods:** Twenty-five patients (12 and 13 affected by SLE and RA, respectively) were enrolled into the study. The Toronto Alexithymia Scale-20 (TAS-20) was administered. PRL, hGH, IL-6 and TNF- $\alpha$  levels were measured by commercially available ELISA kits.

**Results:** Alexithymia prevalence (TAS-20 $\geq$ 51) was 54% in RA and 42% in SLE patients. hGH serum levels were 3.1 $\pm$ 4.2 and 1.1 $\pm$ 0.9 IU/ml in SLE and RA, respectively. PRL concentration was 18.4 $\pm$ 6.5 ng/ml and 14.2 $\pm$ 4.0 ng/ml in SLE and RA patients, respectively ( $p=0.03$ ). In RA group, TNF- $\alpha$  was 20 $\pm$ 36.2 whereas in SLE it was 4.9 $\pm$ 12.8 pg/ml ( $p=0.03$ ); IL-6 serum concentrations were 24.4 $\pm$ 25.1 and 2.9 $\pm$ 5.4 pg/ml, in RA and SLE respectively ( $p=0.004$ ). The serum level of hGH showed slight increase in alexithymic group (A) compared to non alexithymic group (NA) in both SLE and RA patients. PRL serum levels in SLE-A patients was 26.7 $\pm$ 17.3 ng/ml while in SLE-NA patients was 12.4 $\pm$ 3.3 ng/ml ( $p=0.04$ ). In RA patients increased values of IL-6 and TNF- $\alpha$  were present in the A group compared to NA group (IL-6: 35.3 $\pm$ 28 pg/mL vs 3.5 $\pm$ 3.9 pg/mL,  $p=0.01$ ; TNF- $\alpha$ : 34.7 $\pm$ 39 pg/mL vs 3.1 $\pm$ 3.4 pg/mL,  $p=0.01$ ).

**Conclusions:** In this preliminary results we found an high prevalence of alexithymia and a correlation between immunoendocrine parameters and alexithymic features in SLE and RA, suggesting that an immunomodulatory pathway could influence this cognitive style in patients with autoimmune disorders. Other studies should contribute to find a common biological pathway linking alexithymia and autoimmunity.

Reumatismo, 2008; 60(1):50-56

\*Lavoro premiato al XLIV Congresso SIR, Venezia 2007.

### INTRODUZIONE

**N**ei pazienti affetti da una malattia autoimmune cronica, come il lupus eritematoso sistemico (LES) o l'artrite reumatoide (AR), le va-

riabili psicologiche e psicopatologiche, soprattutto quelle di tipo emozionale-affettivo, possono assumere un ruolo di particolare rilevanza (1, 2). Infatti, nel corso della vita, il paziente con malattia cronica confrontandosi con differenti stress come quelli connessi alla sintomatologia e ai trattamenti farmacologici, si trova a vivere emozioni e stati d'animo di particolare intensità e spiacevolezza, come l'ansia, la rabbia, la depressione. La capacità di riconoscere le emozioni, di distinguerle dalle sensazioni corporee, e di comunicarle, si traducono in una buona capacità di elaborazione e di funzionamento ideoaffectivo che prende il nome di regolazione affettiva. In alcuni soggetti, per ra-

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Marta Vadacca

Università Campus Bio-Medico

Via Alvaro de Portillo, 200 - 00100 Roma

E-mail: m.vadacca@unicampus.it

gioni differenti, la regolazione affettiva può presentare alterazioni con conseguenti disfunzioni sul piano affettivo, ideativo e comunicativo-relazionale. Una delle forme di disregolazione affettiva è quel particolare costrutto psichico che prende il nome di alessitimia e che si caratterizza per la difficoltà a riconoscere e identificare le emozioni, a distinguere le emozioni dalle sensazioni somatosensoriali e per un particolare stile cognitivo definito *Pensée Operatoire*, vale a dire di un pensiero orientato al concreto (3). Questo particolare funzionamento ideo-affettivo fu individuato inizialmente nei pazienti affetti da disturbi psicosomatici e fu denominato alessitimia -letteralmente "mancanza di parole per le emozioni"- da Sifneos (4) nel 1973. Successivamente, tale costrutto, venne descritto in soggetti con dolore e differenti patologie organiche, in particolare in situazioni croniche (5-7). Alcuni autori hanno differenziato un'alessitimia primaria (che si sviluppa molto precocemente nelle prime fasi di vita) da una alessitimia secondaria (che si manifesta dopo un trauma o una patologia severa) (1).

Ci è sembrato pertanto verosimile ipotizzare che in tutte quelle situazioni in cui la dimensione somatica si pone prepotentemente in evidenza come avviene nelle patologie croniche e in particolare nel LES e nell'AR, sia possibile riscontrare con maggiore facilità un quadro alessitimico, come conseguenza di un predominio sensoriale su quello affettivo (alessitimia secondaria). Ancor più interessante è l'ipotesi che ci possa essere una qualche forma di correlazione tra la disregolazione autoimmunitaria, alla base di tali malattie croniche, e la disregolazione ideoaffettiva (8). In particolare è possibile ipotizzare che soggetti affetti da patologie autoimmuni mostrino caratteristiche disfunzionali del Sé, sotto il profilo della regolazione affettiva e relazionale (9), riconducibili ad una specie di autoimmunità psichica.

A tale scopo il nostro studio, in via preliminare, si è proposto di stabilire se esista una prevalenza di alcune variabili psicopatologiche inerenti la regolazione affettiva nel campione considerato. Attraverso le alterazioni di parametri biologici, della funzione immunitaria e di costrutti psicologici e psicopatologici, ci siamo interrogati, così come in precedenza altri autori (8,10), sulle possibili relazioni tra il costrutto alessitimico e il sistema immunitario.

Studi recenti sulle interazioni tra sistema neuroendocrino e immunitario indicano che gli ormoni svolgono un ruolo importante nella patogenesi del-

le malattie autoimmuni, e possono essere coinvolti nella alterata risposta allo stimolo lesivo che induce la flogosi, con il conseguente sviluppo della malattia infiammatoria cronica (11). È stato, infatti, dimostrato che alterazioni del circolo funzionale neuroendocrino-immunitario, possono contribuire alla patogenesi di malattie autoimmuni in modelli animali sperimentali (12, 13).

La prolattina (PRL) si ritiene sia coinvolta nell'esacerbazione diurna dei sintomi dell'AR e nel processo patogenetico della malattia (14). Un'eccessiva produzione di prolattina è stata anche descritta nei pazienti affetti da LES (15, 16). La risposta secretiva dell'ormone della crescita (hGH) nelle malattie autoimmuni è stata valutata in numerosi studi; tuttavia non sono state riportate variazioni univoche e conclusive dell'ormone nei soggetti affetti da LES o AR rispetto ai controlli (17, 18). Una disregolazione del pathway citochinico è considerato come fondamentale nell'instaurarsi e nella progressione del danno immuno-mediato; inoltre, è noto che l'IL-6 e il TNF-alfa sono tra i principali stimoli infiammatori che interagiscono con l'asse ipotalamo ipofisi surrene (HPA) (19, 20).

Questo studio si pone lo scopo di conoscere la prevalenza di alessitimia nelle patologie autoimmuni, in particolare LES e AR, ed approfondire le complesse interazioni tra sistema immunoendocrino e la dimensione affettiva e relazionale in tali patologie, mediante la valutazione di parametri endocrinologici, quali l'hGH e la Prolattina, e immunologici, quali l'IL-6 e il TNF-alfa.

## MATERIALI E METODI

Sono stati arruolati consecutivamente 37 pazienti affetti da LES e AR, seguiti presso l'Area di Immunologia Clinica del Policlinico Universitario Campus Bio-Medico. I criteri di inclusione nello studio comprendevano:

- diagnosi di LES (mediante i criteri ARA del 1982, modificato da Hochberg nel 1997) (21) o AR (in accordo con i criteri ARA) (22);
- età maggiore di diciotto anni;
- sesso femminile;
- razza caucasica;
- consenso del paziente all'utilizzazione dei dati dopo opportuna informazione.

Sono stati esclusi dallo studio i soggetti che presentavano malattie endocrine associate e patologie psichiatriche maggiori.

**Tabella I** - Dati clinici dei pazienti affetti da LES e AR.

	AR (n. 13)	LES (n. 12)
Età, anni -media ± DS (range)	64±10 (47-80)	46±11 (29-64)
Durata di malattia, anni - media ± DS (range)	10±9 (1-32)	8±3 (1-15)
Età alla diagnosi, anni - media ± DS (range)	48±17 (32-70)	36±10 (19-62)
Indici di attività di malattia		
DAS, media ± DS (range)	2,2±0,9 (1,5-2,8)	
ECLAM, media ± DS (range)		4,5±1,9 (3,1-5,8)
SLEDAI, media ± DS (range)		14,4±5,3 (10,6-18,5)
Terapia, n. (%)		
CCS	11 (84,6)	10 (83,3)
solo CCS	2 (15,4)	5 (41,7)
CCS + HCQ	4 (30,7)	2 (16,7)
CCS + CTX	5 (38,5)	3 (25,0)
FANS	4 (30,8)	2 (16,7)
<small>DAS: disease activity score; ECLAM: european consensus lupus activity measurement; SLEDAI: systemic lupus erythematosus disease activity index; CCS: corticosteroidi; HCQ: idrossiclorochina; CTX: agenti citotossici (p.e. methotrexate, ciclosporina A, ciclofosamide, ecc.); FANS: farmaci antiinfiammatori non steroidei.</small>		

Dopo aver ottenuto il consenso informato, 25 dei 37 soggetti sono stati inclusi nello studio. Il campione comprendeva 12 soggetti affetti da LES e 13 da AR.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame obiettivo e sono stati raccolti dati clinici e di laboratorio atti a determinare l'attività di malattia (23). Sono stati considerati parametri quali la durata di malattia, la dose di steroide assunta quotidianamente e l'uso di farmaci citotossici. Tutti i pazienti avevano assunto dosi di prednisone o equivalenti pari o inferiori a 15 mg/die nei tre mesi precedenti lo studio. Per quanto riguarda lo stato civile, 15 pazienti erano coniugate, 8 nubili e 2 vedove. Quattro pazienti erano laureate, 8 possedevano un titolo di scuola media superiore, 5 di scuola media inferiore e 8 di licenza elementare. I dati clinici dei pazienti sono riportati nella tabella I.

Lo studio è stato sottoposto al giudizio del comitato etico, con piena approvazione del protocollo. Il prelievo è stato effettuato a digiuno tra le 8 e le 9 am, dopo 30 minuti di riposo; i campioni venivano centrifugati, aliquotati e conservati a -20°C fino al loro utilizzo. Nella stessa giornata i pazienti venivano sottoposti ad intervista psichiatrica e alla somministrazione di test psicometrici. Il paziente, opportunamente informato sulle finalità scientifiche del colloquio, prestava il proprio consenso all'utilizzazione dei dati ottenuti con l'intervista e di quelli clinici relativi alla patologia, e veniva invitato a rispondere alle domande. Le informazioni socio-anagrafiche come il sesso, l'età, lo stato civile, la scolarità, la professione, l'area di appartenenza geografica (Nord, Sud, Centro, Iso-

le) venivano reperite attraverso le cartelle cliniche. Ad ogni paziente era assegnato un codice identificativo riportato sul questionario.

I pazienti venivano prima sottoposti ad un'intervista semistrutturata messa a punto dagli psicologi-psichiatri e, successivamente, venivano invitati a rispondere ad un questionario autosomministrabile (TAS-20) in presenza dell'intervistatore disponibile per eventuali chiarimenti. La TAS-20 misura una dimensione generale dell'Alessitimia, attraverso tre fattori tra loro correlati (24, 25):

- La difficoltà nell'identificare i sentimenti (DIF: Difficulties Identifying Feelings).
- La difficoltà nel descrivere i sentimenti (DDF: Difficulties Describing Feelings).
- Il pensiero operativo o "orientato esternamente" (EOT: Externally Oriented Thinking).

Sono stati considerati alessitimici i soggetti con punteggi di TAS superiori a 51.

I livelli sierici delle citochine IL-6 e TNF- $\alpha$ , del GH e della PRL sono stati determinati utilizzando il metodo immunoenzimatico (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) (EIA-3552 e EIA-1291 DRG International, 41EH0157 Technogenetics e IM11121 Immunotech, rispettivamente) secondo le istruzioni fornite dalla casa produttrice.

I risultati sono stati rappresentati come media  $\pm$  DS e sono stati considerati significativi con  $p < 0,05$ . Le variabili in oggetto del presente studio sono state analizzate utilizzando il software statistico SPSS per Windows. Le variabili categoriche sono state confrontate tramite il test chi-quadro di Pearson; le variabili continue sono state confrontate tramite test t di Student.

## RISULTATI

Pur essendo ormai riconosciuta la natura dimensionale del fenomeno alessitimico, nel nostro studio ci siamo avvalsi di un approccio categoriale, stabilendo come valore discriminante tra presenza-assenza di alessitimia quello della mediana degli score, vale a dire il valore di 51.

Su questa base la prevalenza nei due gruppi risultava essere la seguente: 7/13 (54%) dei pazienti affetti da AR e 5/12 (42%) dei pazienti affetti da LES presentavano valori di TAS superiori a 51. I valori di alessitimia (score TAS) erano più alti nel gruppo AR che nel gruppo LES ( $58 \pm 14$  vs  $46 \pm 13$ , rispettivamente). Non sono state riscontrate correlazioni significative tra lo score del TAS-20 e l'età, la durata di malattia o gli indici di attività di malattia.

I livelli di hGH erano più elevati nel LES che nell'AR ( $3,1 \pm 4,2$  vs  $1,1 \pm 0,9$  IU/ml, n.s.). La PRL risultava  $18,4 \pm 6,5$  nel LES e  $14,2 \pm 4,0$  ng/ml nell'AR ( $p=0,03$ ). I livelli di TNF-alfa e di IL-6 erano significativamente più alti nell'AR ( $20 \pm 36,2$  pg/ml e  $24,4 \pm 25,1$  pg/mL) che nel LES ( $4,9 \pm 12,8$  pg/ml e  $2,9 \pm 5,4$  pg/ml) ( $p=0,03$  e  $p=0,004$ ). I livelli di hGH mostravano un lieve incremento nel gruppo alessitimico sia nel LES che nell'AR rispetto al gruppo di pazienti non alessitimici ma la differenza non raggiungeva la significatività statistica. I livelli di PRL risultavano maggiori nei pazienti LES-alessitimici ( $26,7 \pm 17,3$  ng/ml) rispetto ai LES-non-alessitimici ( $12,4 \pm 3,3$  ng/ml) ( $p=0,04$ ). Tale differenza non era presente nei pazienti affetti da AR.

Correlando i livelli di TNF-alfa con il TAS-score, abbiamo riscontrato che erano maggiori nei pazienti AR-alessitimici rispetto ai pazienti AR-non-alessitimici (TNF-alfa:  $34,7 \pm 39$  vs  $3,1 \pm 3,4$  pg/mL,  $p=0,01$ ). Una differenza statisticamente significativa è stata inoltre evidenziata per i valori di IL-6 tra il gruppo di pazienti AR con alessitimia rispetto al gruppo senza alessitimia ( $35,3 \pm 28$  vs  $3,5 \pm 3,9$  pg/mL,  $p=0,01$ ). Nel gruppo di pazienti affetti da LES la comparazione dei valori di TNF-alfa ed IL-6 non ha mostrato differenze significative al variare del TAS.

## DISCUSSIONE

Nei pazienti affetti da una malattia autoimmune cronica, come il lupus eritematoso sistemico o l'artrite reumatoide, le variabili psicologiche e

psicopatologiche, soprattutto quelle di tipo emozionale-affettivo, possono assumere un ruolo di particolare rilevanza (1, 2). L'ipotesi da cui siamo partiti riguarda la possibilità che i soggetti affetti da patologie autoimmuni mostrino caratteristiche particolari e disfunzionali del Sé, in particolare sotto il profilo della regolazione affettiva e relazionale (9). Pur essendo le problematiche psicologiche diverse e complesse, si può ipotizzare che ogni situazione autoimmunitaria possa riconoscere una disregolazione psicobiologica (8, 26). Parimenti l'occorrenza di una dissociazione tra livello affettivo-cognitivo e livello biologico-organico può tradursi in alterazioni del funzionamento nella regolazione fisiologica. Così, ad esempio, la presenza di elementi emotivi grezzi non adeguatamente processati per deficit del sistema di regolazione affettiva, potrebbe verosimilmente tradursi in modificazioni del comportamento corporeo, in particolare in quei sistemi cardiovascolare, endocrino, immunitario- preposti alla regolazione generale e più connessi al funzionamento psichico.

A tale scopo il nostro studio, ancora preliminare, si è proposto di verificare la prevalenza, nel campione considerato, di quel particolare funzionamento ideo-affettivo conosciuto come alessitimia. Come in precedenza altri autori (8, 10), abbiamo cercato di stabilire se potessero esistere relazioni tra il costrutto alessitimico e le funzioni del sistema immunitario.

Se il costrutto alessitimico definisce una modalità particolare di funzionamento mentale caratterizzato dalla difficoltà ad integrare l'informazione sensoriale con quella emotiva, ci è sembrato verosimile ipotizzare che in tutte quelle situazioni in cui la dimensione somatica si pone prepotentemente in evidenza, lì avrebbero potuto essere osservate con maggiore facilità modalità di funzionamento alessitimico.

Nel raffronto tra i valori di TAS score ottenuti nelle due patologie, questo studio ha evidenziato una presenza e un grado di alessitimia significativamente maggiore nei pazienti affetti da artrite reumatoide rispetto a quelli affetti da patologia lupica, sebbene la prevalenza risultasse molto alta in entrambe le patologie come già evidenziato in un precedente studio dello stesso gruppo (27). Anche se l'alessitimia è ormai generalmente considerata un costrutto dimensionale, e benché la stessa misurazione TAS-20 presenti il costrutto come variabile continua, sono stati inizialmente individuati dei punteggi soglia al fine di facilita-

re gli studi comparativi su popolazioni differenti. Per questa ragione è stato concordato di considerare come non alessitimici i soggetti con punteggi alla TAS  $\leq 51$  e alessitimici i soggetti con score  $\geq 61$ . Tuttavia in differenti studi si è preferito utilizzare il punteggio TAS per discriminare tra soggetti a bassa ( $\leq 51$ ), moderata, o alta ( $\geq 61$ ) alessitimia (52-60). Nel nostro studio, pur mantenendo un approccio categoriale, abbiamo stabilito di considerare come valore discriminante tra presenza-assenza di alessitimia quello della mediana di 51.

Una volta stabilito un cut-off di 51 del TAS-20 score, si è proceduto alla suddivisione dei due campioni in gruppi ad alta e bassa alessitimia. In tal modo è stato possibile comparare i valori dei diversi markers sierologici (hGH, PRL, TNF-alfa, IL-6) in rapporto al risultato del TAS-20.

Il GH probabilmente interviene nel processo di immunoregolazione contrastando gli effetti negativi esercitati da altri mediatori della flogosi. L'ormone della crescita deve essere considerato come un ormone antistress che agisce, nell'ambito della risposta infiammatoria/immunitaria, come un moderatore omeostatico degli effetti negativi della immunoregolazione (28, 29).

Alcuni studi hanno dimostrato che il GH dosato nel LES, in condizioni basali, non differisce in modo significativo rispetto ai soggetti di controllo (17). I dati nel nostro lavoro confermano i risultati precedentemente ottenuti da altri autori.

La Prolattina è un ormone dotato di potenti effetti pro-infiammatori. Nel LES i valori della prolattina risultano aumentati sia in condizioni basali che dopo stimolazione con il TRH (17, 30). È stato anche dimostrato che un'eccessiva produzione di prolattina interviene nel meccanismo patogenetico del LES sperimentale, dell'uveite autoimmune e dell'encefalomielite sperimentale allergica (16, 31). Da vari studi è dimostrato che i livelli di prolattinemia sono più elevati nelle fasi di riacutizzazione della malattia lupica (15). I risultati da noi ottenuti dimostrano un incremento significativo delle concentrazioni di prolattina, nelle pazienti affette da LES rispetto alle pazienti affette da AR. Dividendo i pazienti nei due gruppi in base ai risultati della TAS (inferiore e superiore a 51) abbiamo potuto documentare che i livelli maggiori di prolattinemia erano presenti proprio nelle pazienti affette da LES maggiormente alessitimiche.

Abbiamo inoltre indagato il comportamento di due citochine pro-infiammatorie, l'IL-6 e il TNF-alfa,

nelle patologie prese in esame. La scelta dello studio di queste citochine è legata al fatto che esse rappresentano i principali stimoli infiammatori che attivano l'asse HPA (32). L'interleuchina 6 è apparsa significativamente incrementata nel gruppo delle pazienti con AR rispetto al gruppo delle pazienti affette da LES. I pazienti con artrite reumatoide maggiormente alessitimici, quindi con punteggio TAS superiore a 51, presentavano i livelli più alti di IL-6; nella popolazione lupica non si è assistito ad alcuna variazione dei livelli di tale citochina in rapporto al profilo alessitimico.

I nostri risultati dimostrano una differenza significativa dei livelli di TNF-alfa tra popolazione reumatoide e popolazione lupica. Inoltre, quando le concentrazioni della citochina vengono correlate al grado di alessitimia, si nota che nelle pazienti affette da AR è evidente un incremento del TNF-alfa in rapporto al maggior grado di alessitimia.

I dati emersi dalla ricerca, per quanto preliminari, portano a concentrare l'attenzione essenzialmente sull'alta prevalenza di alessitimia in pazienti con patologie autoimmuni, principalmente nel campione affetto da AR. È in queste pazienti, infatti, che il costrutto alessitimico sembra essere maggiormente rappresentato, sia in termini di prevalenza sia di intensità. Diversi fattori possono essere invocati per spiegare la prevalenza del costrutto nel caso di AR: in particolare la presenza e l'intensità del dolore fisico potrebbe favorire e/o amplificare il funzionamento alessitimico, oppure, i soggetti alessitimici potrebbero essere più esposti a patologie connotate dalla presenza di dolore fisico cronico a motivo del funzionamento disarmonico di base e dell'inadeguata elaborazione del segnale emotivo, con conseguente shift sulla dimensione sensoriale-corporea. Le diverse ipotesi interpretative andranno confermate ampliando il campione, permettendo così di comprendere meglio il nesso tra disregolazione affettiva e alterazione dei markers endocrinoimmunologici (33).

In generale, le nostre osservazioni, pur considerando il limite dimensionale del campione e quello delle variabili considerate, sembrano supportare l'ipotesi di una relazione tra parametri immunologici e disregolazione affettiva alessitimica. Ulteriori e più approfonditi studi saranno necessari per verificare tale dato e per stabilire in che termini possa realizzarsi una modulazione bidirezionale tra fattori psichici e risposte immunologiche.

**RIASSUNTO**

Il ruolo delle emozioni è stato riconosciuto come fondamentale nell'equilibrio tra salute e malattia. In un gruppo di 25 pazienti (13 AR e 12 LES) abbiamo riscontrato un'alta prevalenza di alessitimia (54% nell'AR e 42% nel LES). È stata inoltre dimostrata una correlazione tra alessitimia e livelli di TNF-alfa e di IL-6 nell'AR e tra alessitimia e livelli di PRL nel LES. Successivi lavori potranno contribuire a chiarire la relazione tra alessitimia e pathway immunoendocrino nelle patologie autoimmuni.

**Parole chiave** - Lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, alessitimia, pathway immunoendocrino.

**Key words** - *Systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, alexithymia, immunoendocrine parameters.*

**BIBLIOGRAFIA**

- Lumley MA, Radcliffe AM, Macklem DJ, Masley-Williams A, Leisen J, Huffman J, et al. Alexithymia and pain in three chronic pain samples: comparing Caucasians and African Americans. *Pain Med* 2005; 6: 251-61.
- Kozora E, Ellison MC, West S. Depression, fatigue and pain in systemic lupus erythematosus (SLE): relationship to the American College of Rheumatology SLE neuropsychological battery. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 628-35.
- Taylor GJ, Bagby RM, Parker JDA. The alexithymia construct: a potential paradigm for psychosomatic medicine. *Psychosomatics* 1991; 32: 153-64.
- Sifneos PE. The prevalence of 'alexithymic' characteristics in psychosomatic patients. *Psychother Psychosom* 1973; 22: 255-62.
- Van de Putte EM, Engelbert RH, Kuis W, Kimpen JL, Uiterwaal CS. Alexithymia in adolescents with chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2007; 63: 377-80.
- Richards HL, Fortune DG, Griffiths CE, Main CJ. Alexithymia in patients with psoriasis: clinical correlates and psychometric properties of the Toronto Alexithymia Scale-20. *J Psychosom Res* 2005; 58: 89-96.
- Mehling WE, Krause N. Are difficulties perceiving and expressing emotions associated with low-back pain? The relationship between lack of emotional awareness (alexithymia) and 12-month prevalence of low-back pain in 1180 urban public transit operators. *J Psychosom Res* 2005; 58: 73-81.
- Dewaraja R, Tanigawa T, Araki S, Nakata A, Kawamura N, Ago Y, Sasaki Y. Decreased cytotoxic lymphocyte counts in alexithymia. *Psychother Psychosom* 1997; 66: 83-6.
- van Middendorp RG, Sorbi MJ, van Doornen LJP, JWJ Bijlsma. Emotion regulation predicts change of perceived health in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1071-4.
- Corcos M, Guilbaud O, Paterniti S, Curt F, Hjalmarsson L, Moussa M, et al. Correlation between serum levels of interleukin-4 and alexithymia scores in healthy female subjects: preliminary results. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 557-62.
- Jara LJ, Navarro C, Medina G, Vera-Lastra O, Blanco F. Immune-neuroendocrine interactions and autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol* 2006; 13: 109-23.
- Wilder RL. Neuroimmunoendocrinology of the rheumatic diseases: past, present, and future. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966: 13-9.
- Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease. *J Endocrinol*. 2001; 169: 429-35.
- Ram S, Blumberg D, Newton P, Anderson NR, Gama R. Raised serum prolactin in rheumatoid arthritis: genuine or laboratory artefact? *Rheumatology* 2004; 43: 1272-4.
- Jara LJ, Pacheco-Reyes H, Medina G, Angeles U, Cruz-Cruz P, Saavedra MA. Prolactin levels are associated with lupus activity, lupus anticoagulant, and poor outcome in pregnancy. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1108: 218-26.
- Orbach H, Shoenfeld Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 537-42.
- Köller MD, Templ E, Riedl M, Clodi M, Wagner O, Smolen JS, Luger A. Pituitary function in patients with newly diagnosed untreated systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63: 1677-80.
- Blackman MR, Muniyappa R, Wilson M, Moquin BE, Baldwin HL, Wong KA, et al. Diurnal secretion of growth hormone, cortisol, and dehydroepiandrosterone in pre- and perimenopausal women with active rheumatoid arthritis: a pilot case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2007; 28: 9: R73.
- Eijsbouts AM, van den Hoogen FH, Laan RF, Hermus AR, Sweep CG, van de Putte LB. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23: 658-64.
- Correa SG, Maccioni M, Rivero VE, Iribarren P, Sotomayor CE, Riera CM. Cytokines and the immune-neuroendocrine network: What did we learn from infection and autoimmunity? *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18: 125-34.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification

- of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
23. Bombardieri C, Gladman DD, Urowitz BD, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630-40.
  24. Bagby RM, Parker JDA, Taylor GJ. The twenty-item Toronto Alexithymia Scale: I Item selection and cross-validation of the factor structure. *J Psychosom Res* 1994; 38: 23-32.
  25. Bagby RM, Taylor GJ, Parker JDA. The twenty-item Toronto Alexithymia Scale: II Convergent, discriminant and concurrent validity. *J Psychosom Res* 1994; 38: 33-40.
  26. Taylor GJ. Psychosomatics and self-regulation. In: JW Barron, MN Eagle, DL Wolitzky. *Interface of Psychoanalysis and Psychology*. American Psychological Association, Washington 1992; 464-88.
  27. Bruni R, Serino FM, Galluzzo S, Coppolino G, Cacciapaglia F, Vadacca M, et al. Alexithymia and neuroendocrine-immune response in patients with autoimmune diseases: preliminary results on relationship between alexithymic construct and TNF-alpha levels. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1069: 208-11.
  28. Dorshkind K, Horseman ND. The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 292-312.
  29. Dorshkind K, Horseman ND. Anterior pituitary hormones, stress, and immune system homeostasis. *Bioessays* 2001; 23: 288-94.
  30. Jara LJ, Vera-Lastra O, Miranda JM, Alcala M, Alvarez Nemegeyi J. Prolactin in human systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 748-56.
  31. Vera-Lastra O, Jara LJ, Espinoza LR. Prolactina and autoimmunity. *Autoimmunity reviews* 2002; 1: 360-4.
  32. Buckley TM, Schatzberg AF. On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3106-12.
  33. Guilbaud O., M. Corcos, L Hjalmarsson, G Loas, P Jeammet. Is there a psychoneuroimmunological pathway between alexithymia and immunity? Immune and physiological correlates of alexithymia. *Biomedicine Pharmacotherapy* 2003; 57: 292-5.